(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0093349
(43) 공개일자 2022년07월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7018660
(22) 출원일자(국제) 2020년11월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년06월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/059411
(87) 국제공개번호 WO 2021/092380
국제공개일자 2021년05월14일
(30) 우선권주장
62/932,916 2019년11월08일 미국(US)

(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
스리바스타바, 시바니
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
아바스카런, 메나
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 175 항

(54) 발명의 명칭 **흑색종에 대한 LAG-3 길항제 요법**

(57) 요 약

본 개시내용은 림프구 활성화 유전자-3 (LAG-3) 길항제를 사용하여 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 방법은 LAG-3 길항제와 세포독성 T-림프구 항원-4 (CTLA-4) 억제제의 조합을 포함한다. 일부 측면에서, 방법은 1종 이상의 추가의 치료제 및/또는 항암 요법을 포함한다.

(52) CPC특허분류
C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 환자에게

(a) 림프구 활성화 유전자-3 (LAG-3) 길항제, 및

(b) 세포독성 T-림프구 항원-4 (CTLA-4) 억제제

를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이며,

여기서 환자는 표적화된 억제제 요법에 대한 감작화 돌연변이를 갖는 것인 방법.

청구항 2

인간 환자에게

(a) LAG-3 길항제, 및

(b) CTLA-4 억제제

를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이며,

여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 1차 요법인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 2차 요법인 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 3차 요법인 방법.

청구항 6

제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 선행 요법 도중 질환 진행된 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 암에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았거나, 환자가 흑색종에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았거나, 또는 환자가 절제불가능한 또는 전이성 흑색종에 대한 선행 전신 요법을 받지 않은 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 선행 면역-종양학 요법에 대해 나이브이거나, 환자가 흑색종에 대한 선행 면역-종양학 요법에 대해 나이브이거나, 또는 흑색종이 선행 면역-종양학 요법에 대해 나이브인 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 조직학적으로 확인된 절제불가능한 III기 또는 IV기 흑색종을 갖는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 0 또는 1의 동부 협동 종양학 그룹(Eastern Cooperative

Oncology Group; ECOG) 수행 상태를 갖는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 표적화된 억제제 요법에 감수성인 B-급속 가속화된 섬유육종 원종양유전자 (BRAF), 미토겐-활성화된 세포외 신호-조절 키나제 (MEK), 신경모세포종 RAS 바이러스 종양유전자 상동체 (NRAS), 및/또는 원종양유전자 c-KIT (KIT) 돌연변이를 갖는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 표적화된 억제제 요법에 감수성인 BRAF 돌연변이를 갖는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 면역 세포가 LAG-3을 발현하는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 면역 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%가 LAG-3을 발현하는 것인 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 면역 세포의 적어도 약 1%가 LAG-3을 발현하는 것인 방법.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포가 종양-침윤 림프구인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 종양-침윤 림프구가 $CD8^+$ 세포인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 종양 세포가 PD-L1을 발현하는 것인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 종양 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%가 PD-L1을 발현하는 것인 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 종양 세포의 적어도 약 1%가 PD-L1을 발현하는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, LAG-3 길항제가 항-LAG-3 항체인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 전장 항체인 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 모노클로날, 인간, 인간화, 키메라 또는 다중특이적 항체인 방

법.

청구항 24

제23항에 있어서, 다중특이적 항체가 이중-친화도 재표적화 항체 (DART), DVD-Ig 또는 이중특이적 항체인 방법.

청구항 25

제21항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, Fab 단편, Fv 단편, scFv 단편, dsFv 단편, dAb 단편, 또는 단일 쇄 결합 폴리펩티드인 방법.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 BMS-986016 (렐라틀리맙), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10), REGN3767 (피안리맙), GSK2831781, 인간화 BAP050, IMP-701 (LAG525, 이에라밀리맙), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제21항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 것인 방법.

청구항 28

제21항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가

(a) 서열식별번호:7에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

(b) 서열식별번호:8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

(c) 서열식별번호:9에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(d) 서열식별번호:10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

(e) 서열식별번호:11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

(f) 서열식별번호:12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 29

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 각각 서열식별번호:3 및 5에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 30

제21항 내지 제24항 및 제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 각각 서열식별번호:1 및 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제21항 내지 제24항 및 제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 각각 서열식별번호:30 및 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, LAG-3 길항제가 가용성 LAG-3 폴리펩티드인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 가용성 LAG-3 폴리펩티드가 융합 폴리펩티드인 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 가용성 LAG-3 폴리펩티드가 LAG-3 세포외 도메인의 리간드 결합 단편을 포함하는 것인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, LAG-3 세포외 도메인의 리간드 결합 단편이 서열식별번호:41에 대해 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 36

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 가용성 LAG-3 폴리펩티드가 반감기 연장 모이어티를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 반감기 연장 모이어티가 이뮤노글로불린 불변 영역 또는 그의 부분, 이뮤노글로불린-결합 폴리펩티드, 이뮤노글로불린 G (IgG), 알부민-결합 폴리펩티드 (ABP), PAS화 모이어티, HES화 모이어티, XTEN, PEG화 모이어티, Fc 영역, 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 38

제32항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 가용성 LAG-3 폴리펩티드가 IMP321 (에프틸라기모드 알파)인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, CTLA-4 억제제가 항-CTLA-4 항체인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 전장 항체인 방법.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 모노클로날, 인간, 인간화, 키메라 또는 다중특이적 항체인 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 다중특이적 항체가 DART, DVD-Ig 또는 이중특이적 항체인 방법.

청구항 43

제39항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, Fab 단편, Fv 단편, scFv 단편, dsFv 단편, dAb 단편, 또는 단일 쇄 결합 폴리펩티드인 방법.

청구항 44

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 이필리무맙, 트레멜리무맙, MK-1308, AGEN-1884이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함하는 것인 방법.

청구항 45

제39항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 것인 방법.

청구항 46

제39항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가

(a) 서열식별번호:35에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

(b) 서열식별번호:36에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

(c) 서열식별번호:37에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(d) 서열식별번호:38에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

(e) 서열식별번호:39에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

(f) 서열식별번호:40에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 47

제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 각각 서열식별번호:34 및 32에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 48

제39항 내지 제42항 및 제44항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 이필리무맙의 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제가 정맥내 투여를 위해 제제화되는 것인 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제가 개별적으로 제제화되는 것인 방법.

청구항 51

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제가 함께 제제화되는 것인 방법.

청구항 52

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, LAG-3 길항제가 CTLA-4 억제제 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 53

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, CTLA-4 억제제가 LAG-3 길항제 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 54

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제가 공동으로 투여되는 것인 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제가 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제가 적어도 약 0.25 mg 내지 약 2000 mg, 약 0.25 mg 내지 약 1600 mg, 약 0.25 mg 내지 약 1200 mg, 약 0.25 mg 내지 약 800 mg, 약 0.25 mg 내지 약 400 mg, 약 0.25 mg 내지 약 100 mg, 약 0.25 mg 내지 약 50 mg, 약 0.25 mg 내지 약 40 mg, 약 0.25

mg 내지 약 30 mg, 약 0.25 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 2000 mg, 약 20 mg 내지 약 1600 mg, 약 20 mg 내지 약 1200 mg, 약 20 mg 내지 약 800 mg, 약 20 mg 내지 약 400 mg, 약 20 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 약 100 mg 내지 약 1800 mg, 약 100 mg 내지 약 1600 mg, 약 100 mg 내지 약 1400 mg, 약 100 mg 내지 약 1200 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 2000 mg, 약 400 mg 내지 약 1800 mg, 약 400 mg 내지 약 1600 mg, 약 400 mg 내지 약 1400 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제가 약 0.25 mg, 약 0.5 mg, 약 0.75 mg, 약 1 mg, 약 1.25 mg, 약 1.5 mg, 약 1.75 mg, 약 2 mg, 2.25 mg, 약 2.5 mg, 약 2.75 mg, 약 3 mg, 약 3.25 mg, 약 3.5 mg, 약 3.75 mg, 약 4 mg, 약 4.25 mg, 약 4.5 mg, 약 4.75 mg, 약 5 mg, 약 5.25 mg, 약 5.5 mg, 약 5.75 mg, 약 6 mg, 약 6.25 mg, 약 6.5 mg, 약 6.75 mg, 약 7 mg, 약 7.25 mg, 약 7.5 mg, 약 7.75 mg, 약 8 mg, 약 8.25 mg, 약 8.5 mg, 약 8.75 mg, 약 9 mg, 약 9.25 mg, 약 9.5 mg, 약 9.75 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg, 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 약 700 mg, 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760 mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg, 약 800 mg, 약 810 mg, 약 820 mg, 약 830 mg, 약 840 mg, 약 850 mg, 약 860 mg, 약 870 mg, 약 880 mg, 약 890 mg, 약 900 mg, 약 910 mg, 약 920 mg, 약 930 mg, 약 940 mg, 약 950 mg, 약 960 mg, 약 970 mg, 약 980 mg, 약 990 mg, 약 1000 mg, 약 1040 mg, 약 1080 mg, 약 1100 mg, 약 1140 mg, 약 1180 mg, 약 1200 mg, 약 1240 mg, 약 1280 mg, 약 1300 mg, 약 1340 mg, 약 1380 mg, 약 1400 mg, 약 1440 mg, 약 1480 mg, 약 1500 mg, 약 1540 mg, 약 1580 mg, 약 1600 mg, 약 1640 mg, 약 1680 mg, 약 1700 mg, 약 1740 mg, 약 1780 mg, 약 1800 mg, 약 1840 mg, 약 1880 mg, 약 1900 mg, 약 1940 mg, 약 1980 mg 또는 약 2000 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 58

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제가 체중-기준 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 59

제1항 내지 제54항 및 제58항 중 어느 한 항에 있어서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제가 약 0.003 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.9 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.7 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.6 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 60

제1항 내지 제54항, 제58항 및 제59항 중 어느 한 항에 있어서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제가 약 0.003 mg/kg, 약 0.004 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.006 mg/kg, 약 0.007 mg/kg, 약 0.008 mg/kg, 약 0.009 mg/kg, 약 0.01 mg/kg, 약 0.02 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.04 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.06 mg/kg, 약 0.07 mg/kg, 약 0.08 mg/kg, 약 0.09 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 5.0 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 약 8.0 mg/kg, 약 9.0 mg/kg, 약 10.0 mg/kg, 약 11.0 mg/kg, 약 12.0 mg/kg, 약 13.0 mg/kg, 약 14.0 mg/kg, 약 15.0 mg/kg, 약 16.0 mg/kg, 약 17.0 mg/kg, 약 18.0 mg/kg, 약 19.0 mg/kg, 약 20.0 mg/kg, 약 21.0 mg/kg, 약 22.0 mg/kg, 약 23.0 mg/kg, 약 24.0 mg/kg, 또는 약 25.0 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제가 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 또는 약 12주마다 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 추가의 치료제가 항암제를 포함하는 것인 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 항암제가 티로신 키나제 억제제, 항혈관신생제, 체크포인트 억제제, 체크포인트 자극제, 화학요법제, 면역요법제, 백금 작용제, 알킬화제, 탁산, 뉴클레오시드 유사체, 항대사물, 토포이소머라제 억제제, 안트라시클린, 빈카 알칼로이드, 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 다브라페닙, 베무라페닙, 엔코라페닙, 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 항혈관신생제가 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), VEGF 수용체 (VEGFR), 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF), PDGF 수용체 (PDGFR), 안지오포이에틴 (Ang), Ig-유사 및 EGF-유사 도메인을 갖는 티로신 키나제 (Tie) 수용체, 간세포 성장 인자 (HGF), 티로신-단백질 키나제 Met (c-MET), C-유형 렉틴 패밀리 14 구성원 A (CLEC14A), 멀티메린 2 (MMRN2), 쇼크 단백질 70-1A (HSP70-1A), 표피 성장 인자 (EGF), EGF 수용체 (EGFR), 또는 그의 임의의 조합의 억제제를 포함하는 것인 방법.

청구항 67

제64항 또는 제66항에 있어서, 항혈관신생제가 베바시주맙, 라무시루맙, 아플리베르셉트, 타니비루맙, 올라라투맙, 네스바쿠맙, AMG780, MEDI3617, 바누시주맙, 릴로투무맙, 피클라투주맙, TAK-701, 오나르투주맙, 에미베투주맙, 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 68

제64항에 있어서, 체크포인트 억제제가 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 경로 억제제, T 세포 이뮤노글로불린 및 ITIM 도메인 (TIGIT) 억제제, T 세포 이뮤노글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3 (TIM-3) 억제제, TIM-1 억제제, TIM-4 억제제, B7-H3 억제제, B7-H4 억제제, B 및 T 세포 림프구 감쇠자 (BTLA) 억제제, T 세포 활성화의 V-도메인 Ig 억제인자 (VISTA) 억제제, 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO) 억제제, 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트 옥시다제 이소형 2 (NOX2) 억제제, 킬러-세포 이뮤노글로불린-유사 수용체 (KIR) 억제제, 아데노신 A2a 수용체 (A2aR) 억제제, 형질전환 성장 인자 베타 (TGF-β) 억제제, 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제, CD47 억제제, CD48 억제제, CD73 억제제, CD113 억제제, 시알산-결합 이뮤노글로불린-유사 렉틴-7

(SIGLEC-7) 억제제, SIGLEC-9 억제제, SIGLEC-15 억제제, 글루코코르티코이드-유도 TNFR-관련 단백질 (GITR) 억제제, 갈렉틴-1 억제제, 갈렉틴-9 억제제, 암배아성 항원-관련 세포 부착 분자-1 (CEACAM-1) 억제제, G 단백질-커플링된 수용체 56 (GPR56) 억제제, 당단백질 A 반복 우세형 (GARP) 억제제, 2B4 억제제, 프로그램화된 사멸-1 상동체 (PD1H) 억제제, 백혈구-연관 이뮤노글로불린-유사 수용체 1 (LAIR1) 억제제, 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 69

제64항 또는 제68항에 있어서, 체크포인트 억제제가 PD-1 경로 억제제를 포함하는 것인 방법.

청구항 70

제68항 또는 제69항에 있어서, PD-1 경로 억제제가 항-PD-1 항체 및/또는 항-PD-L1 항체인 방법.

청구항 71

제68항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 경로 억제제가 항-PD-1 항체인 방법.

청구항 72

제70항 또는 제71항에 있어서, 항-PD-1 항체가 전장 항체인 방법.

청구항 73

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 모노클로날, 인간, 인간화, 키메라 또는 다중특이적 항체인 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 다중특이적 항체가 DART, DVD-Ig 또는 이중특이적 항체인 방법.

청구항 75

제70항 또는 제71항에 있어서, 항-PD-1 항체가 $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, Fab 단편, Fv 단편, scFv 단편, dsFv 단편, dAb 단편, 또는 단일 쇄 결합 폴리펩티드인 방법.

청구항 76

제70항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맙, 펨브롤리주맙, PDR001 (스파르탈리주맙), MEDI-0680, TSR-042, 세미플리맙, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함하는 것인 방법.

청구항 77

제68항 또는 제69항에 있어서, PD-1 경로 억제제가 가용성 PD-L2 폴리펩티드인 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 가용성 PD-L2 폴리펩티드가 융합 폴리펩티드인 방법.

청구항 79

제77항 또는 제78항에 있어서, 가용성 PD-L2 폴리펩티드가 PD-L2 세포외 도메인의 리간드 결합 단편을 포함하는 것인 방법.

청구항 80

제77항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 가용성 PD-L2 폴리펩티드가 반감기 연장 모이어티를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 반감기 연장 모이어티가 이뮤노글로불린 불변 영역 또는 그의 부분, 이뮤노글로불린-결합 폴리펩티드, 이뮤노글로불린 G (IgG), 알부민-결합 폴리펩티드 (ABP), PAS화 모이어티, HES화 모이어티, XTEN, PEG화 모이어티, Fc 영역, 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 82

제77항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 가용성 PD-L2 폴리펩티드가 AMP-224인 방법.

청구항 83

제68항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 경로 억제제가 항-PD-L1 항체인 방법.

청구항 84

제70항 또는 제83항에 있어서, 항-PD-L1 항체가 전장 항체인 방법.

청구항 85

제70항 및 제83항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 항체가 모노클로날, 인간, 인간화, 키메라 또는 다중특이적 항체인 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 다중특이적 항체가 DART, DVD-Ig 또는 이중특이적 항체인 방법.

청구항 87

제70항 또는 제83항에 있어서, 항-PD-L1 항체가 $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, Fab 단편, Fv 단편, scFv 단편, dsFv 단편, dAb 단편, 또는 단일 쇄 결합 폴리펩티드인 방법.

청구항 88

제70항 및 제83항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 항체가 BMS-936559, 아테졸리주맙, 두르발루맙, 아벨루맙, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, CK-301이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함하는 것인 방법.

청구항 89

제68항 또는 제69항에 있어서, PD-1 경로 억제제가 BMS-986189인 방법.

청구항 90

인간 환자에게

(a) 약 360 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및

(b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체

를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법.

청구항 91

인간 환자에게

(a) 약 720 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및

(b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체

를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법.

청구항 92

인간 환자에게

(a) 약 1080 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및

(b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체

를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법.

청구항 93

인간 환자에게

(a) 약 1200 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및

(b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체

를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법.

청구항 94

인간 환자에게

(a) 약 360 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및

(b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체

를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이며,

여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인 방법.

청구항 95

인간 환자에게

(a) 약 720 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및

(b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체

를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이며,

여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인 방법.

청구항 96

인간 환자에게

(a) 약 1080 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및

(b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체

를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이며,

여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인 방법.

청구항 97

인간 환자에게

(a) 약 1200 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및

(b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체

를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이며,

여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인 방법.

청구항 98

제90항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체가 약 1주마다 1회, 약 2주마다

1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 또는 약 12주마다 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 99

제90항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 조직학적으로 확인된 절제불가능한 III기 또는 IV기 흑색종을 갖는 것인 방법.

청구항 100

제90항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 0 또는 1의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태를 갖는 것인 방법.

청구항 101

제90항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 면역 세포가 LAG-3을 발현하는 것인 방법.

청구항 102

제101항에 있어서, 면역 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%가 LAG-3을 발현하는 것인 방법.

청구항 103

제101항 또는 제102항에 있어서, 면역 세포의 적어도 약 1%가 LAG-3을 발현하는 것인 방법.

청구항 104

제101항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포가 종양-침윤 림프구인 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 종양-침윤 림프구가 $CD8^+$ 세포인 방법.

청구항 106

제104항 또는 제105항에 있어서, 환자의 종양 침윤 림프구 세포의 약 1% 초과가 LAG-3을 발현하는 것인 방법.

청구항 107

제90항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 종양 세포가 PD-L1을 발현하는 것인 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 종양 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%가 PD-L1을 발현하는 것인 방법.

청구항 109

제107항 또는 제108항에 있어서, 종양 세포의 적어도 약 1%가 PD-L1을 발현하는 것인 방법.

청구항 110

제107항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 종양 세포의 약 1% 초과가 PD-L1을 발현하는 것인 방법.

청구항 111

제90항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 종양 세포가 BRAF V600 돌연변이를 함유하는 것인 방법.

청구항 112

제90항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체가 전장 항체인 방법.

청구항 113

제90항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체가 모노클로날, 인간, 인간화, 키메라 또는 다중특이적 항체인 방법.

청구항 114

제113항에 있어서, 다중특이적 항체가 이중-친화도 재표적화 항체 (DART), DVD-Ig, 또는 이중특이적 항체인 방법.

청구항 115

제90항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체가 F(ab')2 단편, Fab' 단편, Fab 단편, Fv 단편, scFv 단편, dsFv 단편, dAb 단편 또는 단일 쇄 결합 폴리펩티드인 방법.

청구항 116

제90항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 BMS-986016 (렐라틀리맙), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10), REGN3767 (피안리맙), GSK2831781, 인간화 BAP050, IMP-701 (LAG-525, 이에라밀리맙), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함하는 것인 방법.

청구항 117

제90항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 것인 방법.

청구항 118

제90항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가

(a) 서열식별번호:7에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

(b) 서열식별번호:8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

(c) 서열식별번호:9에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(d) 서열식별번호:10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

(e) 서열식별번호:11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

(f) 서열식별번호:12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 119

제90항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 각각 서열식별번호:3 및 5에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 120

제90항 내지 제114항 및 제116항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 각각 서열식별번호:1 및 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.

청구항 121

제90항 내지 제114항 및 제116항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 각각 서열식별번호:30

및 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.

청구항 122

제90항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 이필리무맙, 트레멜리무맙, MK-1308, AGEN-1884이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함하는 것인 방법.

청구항 123

제90항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 것인 방법.

청구항 124

제90항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가

(a) 서열식별번호:35에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

(b) 서열식별번호:36에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

(c) 서열식별번호:37에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(d) 서열식별번호:38에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

(e) 서열식별번호:39에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

(f) 서열식별번호:40에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 125

제90항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 각각 서열식별번호:34 및 32에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 126

제90항 내지 제114항 및 제116항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 이필리무맙의 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.

청구항 127

제90항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 경로 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 128

제127항에 있어서, PD-1 경로 억제제가 항-PD-1 항체 및/또는 항-PD-L1 항체인 방법.

청구항 129

제128항에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맙, 펨브롤리주맙, PDR001 (스파르탈리주맙), MEDI-0680, TSR-042, REGN2810 (세미플리맙), JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함하는 것인 방법.

청구항 130

제90항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체가 정맥내 투여를 위해 제제화되는 것인 방법.

청구항 131

제90항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체가 개별적으로 제제화된 것인

방법.

청구항 132

제90항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체가 함께 제제화되는 것인 방법.

청구항 133

제90항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체가 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 134

제90항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체가 개별적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 135

제90항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 항-CTLA-4 항체와 공동으로 투여되는 것인 방법.

청구항 136

제90항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 항-CTLA-4 항체의 투여 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 137

제90항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 항-CTLA-4 항체의 투여 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 138

인간 환자에게

(a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체, 및

(b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체

를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이며,

여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인 방법.

청구항 139

인간 환자에게

(a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 360 mg의 용량, 및

(b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량

을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법.

청구항 140

인간 환자에게

(a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에

제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 720 mg의 용량, 및

(b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량

을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법.

청구항 141

인간 환자에게

(a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 1080 mg의 용량, 및

(b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량

을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법.

청구항 142

인간 환자에게

(a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 1200 mg의 용량, 및

(b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량

을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법.

청구항 143

인간 환자에게

(a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 360 mg의 용량, 및

(b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량

을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이며,

여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인 방법.

청구항 144

인간 환자에게

(a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 720 mg의 용량, 및

(b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32

에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량

을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이며,

여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인 방법.

청구항 145

인간 환자에게

(a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 1080 mg의 용량, 및

(b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량

을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이며,

여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인방법.

청구항 146

인간 환자에게

(a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 1200 mg의 용량, 및

(b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량

을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이며,

여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인 방법.

청구항 147

제138항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체가 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 또는 약 12주마다 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 148

제138항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체가 약 3주마다 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 149

제138항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 조직학적으로 확인된 절제불가능한 III기 또는 IV기 흑색종을 갖는 것인 방법.

청구항 150

제138항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 0 또는 1의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태를 갖는 것인 방법.

청구항 151

제138항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 면역 세포가 LAG-3을

발현하는 것인 방법.

청구항 152

제151항에 있어서, 면역 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%가 LAG-3을 발현하는 것인 방법.

청구항 153

제151항 또는 제152항에 있어서, 면역 세포의 적어도 약 1%가 LAG-3을 발현하는 것인 방법.

청구항 154

제151항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포가 종양-침윤 림프구인 방법.

청구항 155

제154항에 있어서, 종양-침윤 림프구가 $CD8^+$ 세포인 방법.

청구항 156

제154항 또는 제155항에 있어서, 환자의 종양 침윤 림프구 세포의 약 1% 초과가 LAG-3을 발현하는 것인 방법.

청구항 157

제138항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 종양 세포가 PD-L1을 발현하는 것인 방법.

청구항 158

제157항에 있어서, 종양 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%가 PD-L1을 발현하는 것인 방법.

청구항 159

제157항 또는 제158항에 있어서, 종양 세포의 적어도 약 1%가 PD-L1을 발현하는 것인 방법.

청구항 160

제157항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 종양 세포의 1% 초과가 PD-L1을 발현하는 것인 방법.

청구항 161

제138항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 종양 세포가 BRAF V600 돌연변이를 함유하는 것인 방법.

청구항 162

인간 환자에게

(a) (i) 서열식별번호:7에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

(ii) 서열식별번호:8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

(iii) 서열식별번호:9에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(iv) 서열식별번호:10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

(v) 서열식별번호:11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

(vi) 서열식별번호:12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량, 및

(b) (i) 서열식별번호:35에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

(ii) 서열식별번호:36에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

(iii) 서열식별번호:37에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(iv) 서열식별번호:38에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

(v) 서열식별번호:39에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

(vi) 서열식별번호:40에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량

을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법.

청구항 163

인간 환자에게

(a) (i) 서열식별번호:7에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

(ii) 서열식별번호:8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

(iii) 서열식별번호:9에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(iv) 서열식별번호:10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

(v) 서열식별번호:11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

(vi) 서열식별번호:12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량, 및

(b) (i) 서열식별번호:35에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

(ii) 서열식별번호:36에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

(iii) 서열식별번호:37에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(iv) 서열식별번호:38에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

(v) 서열식별번호:39에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

(vi) 서열식별번호:40에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량

을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이며,

여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인 방법.

청구항 164

인간 환자에게 유효량의 각각의

(a) 각각 서열식별번호:3 및 5에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량, 및

(b) 각각 서열식별번호:34 및 32에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량

을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법.

청구항 165

인간 환자에게

(a) 각각 서열식별번호:3 및 5에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-

LAG-3 항체 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량, 및

(b) 각각 서열식별번호:34 및 32에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량

을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이며,

여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인 방법.

청구항 166

제162항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체가 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 또는 약 12주마다 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 167

제162항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체가 약 3주마다 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 168

제90항 내지 제167항 중 어느 한 항에 있어서, 항-LAG-3 항체가 렐라틀리맙인 방법.

청구항 169

제90항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 이필리무맙인 방법.

청구항 170

인간 환자에게

(a) 서열식별번호:7에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

(b) 서열식별번호:8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

(c) 서열식별번호:9에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(d) 서열식별번호:10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

(e) 서열식별번호:11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

(f) 서열식별번호:12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

을 포함하는 항-LAG-3 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이며,

여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았고; 여기서 항-LAG-3 항체의 적어도 1회의 용량은 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 171

제90항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 화학요법을 추가로 투여받는 것인 방법.

청구항 172

제90항 내지 제171항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 종양 세포가 피브리노겐-유사 단백질 1 (FGL1)을 발현하는 것인 방법.

청구항 173

제1항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 시편에서의 BRAF V600E 돌연변이의 존재가 치료의 개시 전에 확인된 것인 방법.

청구항 174

제173항에 있어서, BRAF V600E 돌연변이의 존재가 코바스(cobas)® 4800 BRAF V600 돌연변이 시험을 사용하여 확인된 것인 방법.

청구항 175

제90항 내지 제126항 및 제130항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 PD-1 경로 억제제를 추가로 투여받지 않는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 PCT 출원은 2019년 11월 8일에 출원된 미국 가출원 번호 62/932,916을 우선권 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본원에 개시된 발명은 림프구 활성화 유전자-3 (LAG-3) 길항제를 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 발명의 배경

[0006] 인간의 암은 면역계에 의해 잠재적으로 인식가능한 신생항원을 생성하는 수많은 유전적 및 후성적 변경을 갖는다 (Sjoblom et al. (2006) Science 314:268-74). T 및 B 림프구로 구성된 적응 면역계는 다양한 종양 항원에 반응하는 정교한 특이성과 광범위한 능력을 갖는 강력한 항암 잠재력을 갖는다. 추가로, 면역계는 상당한 가소성 및 기억 성분을 나타낸다. 적응 면역계의 모든 이러한 속성들의 성공적인 활용으로 인해, 면역요법은 모든 암 치료 양식들 중에서 독특한 것이 될 것이다.

[0007] 림프구 활성화 유전자-3 (LAG-3; CD223)은 활성화된 CD4+ 및 CD8+ T 세포 및 NK 및 수지상 세포의 하위세트의 세포 표면 상에서 발현되는 유형 I 막횡단 단백질이다 (Triebel F, et al., J. Exp. Med. 1990; 171:1393-1405; Workman C J, et al., J. Immunol. 2009; 182(4):1885-91). LAG-3은 T 헬퍼 세포 활성화를 위한 보조-수용체인 CD4와 밀접하게 관련된다. 두 분자는 4개의 세포외 Ig-유사 도메인을 갖고, 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 부류 II에 결합한다. CD4와 대조적으로, LAG-3은 활성화된 T 세포의 세포 표면 상에서만 발현되고, 세포 표면으로부터의 그의 절단은 LAG-3 신호전달을 종결시킨다. LAG-3은 또한 가용성 단백질로서 발견될 수 있지만, 그의 기능은 알려져 있지 않다.

[0008] 세포독성 T-림프구 항원-4 (CTLA-4)는 CD28 패밀리에 속하는 면역억제 수용체이다. CTLA-4는 생체 내 T 세포 상에서만 발현되고, 2개의 리간드 CD80 및 CD86 (각각 B7-1 및 B7-2로도 지칭됨)에 결합한다.

[0009] 본 발명의 목적은 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하기 위한 개선된 방법을 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0010] 발명의 요약

[0011] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 림프구 활성화 유전자-3 (LAG-3) 길항제, 및 (b) 세포독성 T-림프구 항원-4 (CTLA-4) 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 환자는 표적화된 억제제 요법에 대한 감작화 돌연변이를 갖는다.

[0012] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) LAG-3 길항제, 및 (b) CTLA-4 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0013] 일부 측면에서, 방법은 1차 요법이다.

[0014] 일부 측면에서, 방법은 2차 요법이다.

[0015] 일부 측면에서, 방법은 3차 요법이다.

[0016] 일부 측면에서, 환자는 선행 요법 도중 질환 진행되었다.

[0017] 일부 측면에서, 환자는 암에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았거나, 환자는 흑색종에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았거나, 또는 환자는 절제불가능한 또는 전이성 흑색종에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았다.

[0018] 일부 측면에서, 환자는 선행 면역-종양학 요법에 대해 나이브이거나, 환자는 흑색종에 대한 선행 면역-종양학 요법에 대해 나이브이거나, 또는 흑색종은 선행 면역-종양학 요법에 대해 나이브이다.

[0019] 일부 측면에서, 환자는 조직학적으로 확인된 절제불가능한 III기 또는 IV기 흑색종을 갖는다.

[0020] 일부 측면에서, 환자는 0 또는 1의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태를 갖는다.

[0021] 일부 측면에서, 환자는 표적화된 억제제 요법에 감수성인 B-급속 가속화된 섬유육종 원종양유전자 (BRAF), 미토겐-활성화된 세포외 신호-조절 키나제 키나제 (MEK), 신경모세포종 RAS 바이러스 종양유전자 상동체 (NRAS), 및/또는 원종양유전자 c-KIT (KIT) 돌연변이를 갖는다. 일부 측면에서, 환자는 표적화된 억제제 요법에 감수성인 BRAF 돌연변이를 갖는다.

[0022] 일부 측면에서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 면역 세포는 LAG-3을 발현한다. 일부 측면에서, 면역 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%가 LAG-3을 발현한다. 일부 측면에서, 면역 세포의 적어도 약 1%가 LAG-3을 발현한다. 일부 측면에서, 면역 세포는 종양-침윤 림프구이다. 일부 측면에서, 종양-침윤 림프구는 $CD8^+$ 세포이다.

[0023] 일부 측면에서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 종양 세포는 PD-L1을 발현한다. 일부 측면에서, 종양 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%가 PD-L1을 발현한다. 일부 측면에서, 종양 세포의 적어도 약 1%가 PD-L1을 발현한다.

[0024] 일부 측면에서, LAG-3 길항제는 항-LAG-3 항체이다.

[0025] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 전장 항체이다.

[0026] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 모노클로날, 인간, 인간화, 키메라, 또는 다중특이적 항체이다. 일부 측면에서, 다중특이적 항체는 이중-친화도 재표적화 항체 (DART), DVD-Ig, 또는 이중특이적 항체이다.

[0027] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, Fab 단편, Fv 단편, scFv 단편, dsFv 단편, dAb 단편, 또는 단일 쇄 결합 폴리펩티드이다.

[0028] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 BMS-986016 (렐라틀리맙), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10), REGN3767 (피안리맙), GSK2831781, 인간화 BAP050, IMP-701 (LAG525, 이에라밀리맙), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함한다.

[0029] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다.

[0030] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 (a) 서열식별번호:7에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열식별번호:8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열식별번호:9에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열식별번호:10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열식별번호:11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열식별번호:12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0031] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 각각 서열식별번호:3 및 5에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0032] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 각각 서열식별번호:1 및 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0033] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 각각 서열식별번호:30 및 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0034] 일부 측면에서, LAG-3 길항제는 가용성 LAG-3 폴리펩티드이다. 일부 측면에서, 가용성 LAG-3 폴리펩티드는 융합 폴리펩티드이다. 일부 측면에서, 가용성 LAG-3 폴리펩티드는 LAG-3 세포외 도메인의 리간드 결합 단편을 포함한다. 일부 측면에서, LAG-3 세포외 도메인의 리간드 결합 단편은 서열식별번호:41에 대해 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 가용성 LAG-3 폴리펩티드는 반감기 연장 모이어티를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 반감기 연장 모이어티는 이뮤노글로불린 불변 영역 또는 그의 부분, 이뮤노글로불린-결합 폴리펩티드, 이뮤노글로불린 G (IgG), 알부민-결합 폴리펩티드 (ABP), PAS화 모이어티, HES화 모이어티, XTEN, PEG화 모이어티, Fc 영역, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 측면에서, 가용성 LAG-3 폴리펩티드는 IMP321 (에프틸라기모드 알파)이다.

[0035] 일부 측면에서, CTLA-4 억제제는 항-CTLA-4 항체이다.

[0036] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 전장 항체이다.

[0037] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 모노클로날, 인간, 인간화, 키메라 또는 다중특이적 항체이다. 일부 측면에서, 다중특이적 항체는 DART, DVD-Ig 또는 이중특이적 항체이다.

[0038] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, Fab 단편, Fv 단편, scFv 단편, dsFv 단편, dAb 단편, 또는 단일 쇄 결합 폴리펩티드이다.

[0039] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙, 트레멜리무맙, MK-1308, AGEN-1884이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함한다.

[0040] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다.

[0041] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 (a) 서열식별번호:35에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열식별번호:36에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열식별번호:37에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열식별번호:38에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열식별번호:39에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열식별번호:40에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0042] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 각각 서열식별번호:34 및 32에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0043] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙의 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0044] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제는 정맥내 투여를 위해 제제화된다.

[0045] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제는 개별적으로 제제화된다.

[0046] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제는 함께 제제화된다.

[0047] 일부 측면에서, LAG-3 길항제는 CTLA-4 억제제 전에 투여된다.

[0048] 일부 측면에서, CTLA-4 억제제는 LAG-3 길항제 전에 투여된다.

[0049] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제는 공동으로 투여된다.

[0050] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제는 균일 용량으로 투여된다.

[0051] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제는 적어도 약 0.25 mg 내지 약 2000 mg, 약 0.25 mg 내지 약 1600 mg, 약 0.25 mg 내지 약 1200 mg, 약 0.25 mg 내지 약 800 mg, 약 0.25 mg 내지 약 400 mg, 약 0.25 mg 내지 약 100 mg, 약 0.25 mg 내지 약 50 mg, 약 0.25 mg 내지 약 40 mg, 약 0.25 mg 내지 약 30 mg, 약 0.25 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 2000 mg, 약 20 mg 내지 약 1600 mg, 약 20 mg 내지 약 1200 mg, 약

20 mg 내지 약 800 mg, 약 20 mg 내지 약 400 mg, 약 20 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 약 100 mg 내지 약 1800 mg, 약 100 mg 내지 약 1600 mg, 약 100 mg 내지 약 1400 mg, 약 100 mg 내지 약 1200 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 2000 mg, 약 400 mg 내지 약 1800 mg, 약 400 mg 내지 약 1600 mg, 약 400 mg 내지 약 1400 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여된다.

[0052] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제는 약 0.25 mg, 약 0.5 mg, 약 0.75 mg, 약 1 mg, 약 1.25 mg, 약 1.5 mg, 약 1.75 mg, 약 2 mg, 2.25 mg, 약 2.5 mg, 약 2.75 mg, 약 3 mg, 약 3.25 mg, 약 3.5 mg, 약 3.75 mg, 약 4 mg, 약 4.25 mg, 약 4.5 mg, 약 4.75 mg, 약 5 mg, 약 5.25 mg, 약 5.5 mg, 약 5.75 mg, 약 6 mg, 약 6.25 mg, 약 6.5 mg, 약 6.75 mg, 약 7 mg, 약 7.25 mg, 약 7.5 mg, 약 7.75 mg, 약 8 mg, 약 8.25 mg, 약 8.5 mg, 약 8.75 mg, 약 9 mg, 약 9.25 mg, 약 9.5 mg, 약 9.75 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg, 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 약 700 mg, 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760 mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg, 약 800 mg, 약 810 mg, 약 820 mg, 약 830 mg, 약 840 mg, 약 850 mg, 약 860 mg, 약 870 mg, 약 880 mg, 약 890 mg, 약 900 mg, 약 910 mg, 약 920 mg, 약 930 mg, 약 940 mg, 약 950 mg, 약 960 mg, 약 970 mg, 약 980 mg, 약 990 mg, 약 1000 mg, 약 1040 mg, 약 1080 mg, 약 1100 mg, 약 1140 mg, 약 1180 mg, 약 1200 mg, 약 1240 mg, 약 1280 mg, 약 1300 mg, 약 1340 mg, 약 1380 mg, 약 1400 mg, 약 1440 mg, 약 1480 mg, 약 1500 mg, 약 1540 mg, 약 1580 mg, 약 1600 mg, 약 1640 mg, 약 1680 mg, 약 1700 mg, 약 1740 mg, 약 1780 mg, 약 1800 mg, 약 1840 mg, 약 1880 mg, 약 1900 mg, 약 1940 mg, 약 1980 mg 또는 약 2000 mg의 용량으로 투여된다.

[0053] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제는 체중-기준 용량으로 투여된다.

[0054] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제는 약 0.003 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.9 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.7 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.6 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0055] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제는 약 0.003 mg/kg, 약 0.004 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.006 mg/kg, 약 0.007 mg/kg, 약 0.008 mg/kg, 약 0.009 mg/kg, 약 0.01 mg/kg, 약 0.02 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.04 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.06 mg/kg, 약 0.07 mg/kg, 약 0.08 mg/kg, 약 0.09 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 5.0 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 약 8.0 mg/kg, 약 9.0 mg/kg, 약 10.0 mg/kg, 약 11.0 mg/kg, 약 12.0 mg/kg, 약 13.0 mg/kg, 약 14.0 mg/kg, 약 15.0 mg/kg, 약 16.0 mg/kg, 약 17.0 mg/kg, 약 18.0 mg/kg, 약 19.0 mg/kg, 약 20.0 mg/kg, 약 21.0 mg/kg, 약 22.0 mg/kg, 약 23.0 mg/kg, 약 24.0 mg/kg, 또는 약 25.0 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0056] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제는 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다

1회, 약 11주마다 1회, 또는 약 12주마다 1회 투여된다.

[0057] 일부 측면에서, 방법은 환자에게 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 추가의 치료제는 항암제를 포함한다. 일부 측면에서, 항암제는 티로신 키나제 억제제, 항혈관신생제, 체크포인트 억제제, 체크포인트 자극제, 화학요법제, 면역요법제, 백금 작용제, 알킬화제, 탁산, 뉴클레오시드 유사체, 항대사물, 토포이소머라제 억제제, 안트라시클린, 빈카 알칼로이드, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0058] 일부 측면에서, 티로신 키나제 억제제는 다브라페닙, 베무라페닙, 엔코라페닙, 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0059] 일부 측면에서, 항혈관신생제는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), VEGF 수용체 (VEGFR), 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF), PDGF 수용체 (PDGFR), 안지오포이에틴 (Ang), Ig-유사 및 EGF-유사 도메인을 갖는 티로신 키나제 (Tie) 수용체, 간세포 성장 인자 (HGF), 티로신-단백질 키나제 Met (c-MET), C-유형 렉틴 패밀리 14 구성원 A (CLEC14A), 멀티메린 2 (MMRN2), 쇼크 단백질 70-1A (HSP70-1A), 표피 성장 인자 (EGF), EGF 수용체 (EGFR), 또는 그의 임의의 조합의 억제제를 포함한다.

[0060] 일부 측면에서, 항혈관신생제는 베바시주맙, 라무시루맙, 아플리베르셉트, 타니비루맙, 올라라투맙, 네스바쿠맙, AMG780, MEDI3617, 바누시주맙, 릴로투무맙, 피클라투주맙, TAK-701, 오나르투주맙, 에미베투주맙, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0061] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 경로 억제제, T 세포 이뮤노글로불린 및 ITIM 도메인 (TIGIT) 억제제, T 세포 이뮤노글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3 (TIM-3) 억제제, TIM-1 억제제, TIM-4 억제제, B7-H3 억제제, B7-H4 억제제, B 및 T 세포 림프구 감쇠자 (BTLA) 억제제, T 세포 활성화의 V-도메인 Ig 억제인자 (VISTA) 억제제, 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO) 억제제, 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트 옥시다제 이소형 2 (NOX2) 억제제, 킬러-세포 이뮤노글로불린-유사 수용체 (KIR) 억제제, 아데노신 A2a 수용체 (A2aR) 억제제, 형질전환 성장 인자 베타 (TGF-β) 억제제, 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제, CD47 억제제, CD48 억제제, CD73 억제제, CD113 억제제, 시알산-결합 이뮤노글로불린-유사 렉틴-7 (SIGLEC-7) 억제제, SIGLEC-9 억제제, SIGLEC-15 억제제, 글루코코르티코이드-유도 TNFR-관련 단백질 (GITR) 억제제, 갈렉틴-1 억제제, 갈렉틴-9 억제제, 암배아성 항원-관련 세포 부착 분자-1 (CEACAM-1) 억제제, G 단백질-커플링된 수용체 56 (GPR56) 억제제, 당단백질 A 반복 우세형 (GARP) 억제제, 2B4 억제제, 프로그램화된 사멸-1 상동체 (PD1H) 억제제, 백혈구-연관 이뮤노글로불린-유사 수용체 1 (LAIR1) 억제제, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0062] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 PD-1 경로 억제제를 포함한다.

[0063] 일부 측면에서, PD-1 경로 억제제는 항-PD-1 항체 및/또는 항-PD-L1 항체이다.

[0064] 일부 측면에서, PD-1 경로 억제제는 항-PD-1 항체이다.

[0065] 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 전장 항체이다.

[0066] 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 모노클로날, 인간, 인간화, 키메라 또는 다중특이적 항체이다. 일부 측면에서, 다중특이적 항체는 DART, DVD-Ig 또는 이중특이적 항체이다.

[0067] 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, Fab 단편, Fv 단편, scFv 단편, dsFv 단편, dAb 단편, 또는 단일 쇄 결합 폴리펩티드이다.

[0068] 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, PDR001 (스파르탈리주맙), MEDI-0680, TSR-042, 세미플리맙, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함한다.

[0069] 일부 측면에서, PD-1 경로 억제제는 가용성 PD-L2 폴리펩티드이다. 일부 측면에서, 가용성 PD-L2 폴리펩티드는 융합 폴리펩티드이다. 일부 측면에서, 가용성 PD-L2 폴리펩티드는 PD-L2 세포외 도메인의 리간드 결합 단편을 포함한다. 일부 측면에서, 가용성 PD-L2 폴리펩티드는 반감기 연장 모이어티를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 반감기 연장 모이어티는 이뮤노글로불린 불변 영역 또는 그의 부분, 이뮤노글로불린-결합 폴리펩티드, 이뮤노글로불린 G (IgG), 알부민-결합 폴리펩티드 (ABP), PAS화 모이어티, HES화 모이어티, XTEN, PEG화 모이어티, Fc 영역, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 측면에서, 가용성 PD-L2 폴리펩티드는 AMP-224이다.

[0070] 일부 측면에서, PD-1 경로 억제제는 항-PD-L1 항체이다.

[0071] 일부 측면에서, 항-PD-L1 항체는 전장 항체이다.

[0072] 일부 측면에서, 항-PD-L1 항체는 모노클로날, 인간, 인간화, 키메라 또는 다중특이적 항체이다. 일부 측면에서, 다중특이적 항체는 DART, DVD-Ig 또는 이중특이적 항체이다.

[0073] 일부 측면에서, 항-PD-L1 항체는 $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, Fab 단편, Fv 단편, scFv 단편, dsFv 단편, dAb 단편, 또는 단일 쇄 결합 폴리펩티드이다.

[0074] 일부 측면에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559, 아테졸리주맙, 두르발루맙, 아벨루맙, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, CK-301이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함한다.

[0075] 일부 측면에서, PD-1 경로 억제제는 BMS-986189이다.

[0076] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 약 360 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0077] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 약 720 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0078] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 약 1080 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0079] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 약 1200 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0080] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 약 360 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0081] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 약 720 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0082] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 약 1080 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0083] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 약 1200 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0084] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체는 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 또는 약 12주마다 1회 투여된다.

[0085] 일부 측면에서, 환자는 조직학적으로 확인된 절제불가능한 III기 또는 IV기 흑색종을 갖는다.

[0086] 일부 측면에서, 환자는 0 또는 1의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태를 갖는다.

[0087] 일부 측면에서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 면역 세포는 LAG-3을 발현한다. 일부 측면에서, 면역 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%가 LAG-3을 발현한다. 일부 측면에서, 면역 세포의 적어도 약 1%가 LAG-3을 발현한다. 일부 측면에서, 면역 세포는 종양-침윤 림프구이다. 일부 측면에서, 종양-침

윤 림프구는 $CD8^+$ 세포이다. 일부 측면에서, 환자의 종양 침윤 림프구 세포의 약 1% 초과가 LAG-3을 발현한다.

[0088] 일부 측면에서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 종양 세포는 PD-L1을 발현한다. 일부 측면에서, 종양 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%가 PD-L1을 발현한다. 일부 측면에서, 종양 세포의 적어도 약 1%가 PD-L1을 발현한다. 일부 측면에서, 환자의 종양 세포의 약 1% 초과가 PD-L1을 발현한다.

[0089] 일부 측면에서, 환자의 종양 세포는 BRAF V600 돌연변이를 함유한다.

[0090] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체는 전장 항체이다.

[0091] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체는 모노클로날, 인간, 인간화, 키메라 또는 다중특이적 항체이다. 일부 측면에서, 다중특이적 항체는 이중-친화도 재표적화 항체 (DART), DVD-Ig, 또는 이중특이적 항체이다.

[0092] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체는 F(ab')2 단편, Fab' 단편, Fab 단편, Fv 단편, scFv 단편, dsFv 단편, dAb 단편, 또는 단일 쇄 결합 폴리펩티드이다.

[0093] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 BMS-986016 (렐라틀리맙), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10), REGN3767 (피안리맙), GSK2831781, 인간화 BAP050, IMP-701 (LAG-525, 이에라밀리맙), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함한다.

[0094] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다.

[0095] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 (a) 서열식별번호:7에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열식별번호:8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열식별번호:9에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열식별번호:10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열식별번호:11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열식별번호:12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0096] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 각각 서열식별번호:3 및 5에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0097] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 각각 서열식별번호:1 및 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0098] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 각각 서열식별번호:30 및 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0099] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙, 트레멜리무맙, MK-1308, AGEN-1884이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함한다.

[0100] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다.

[0101] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 (a) 서열식별번호:35에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열식별번호:36에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열식별번호:37에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열식별번호:38에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열식별번호:39에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열식별번호:40에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0102] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 각각 서열식별번호:34 및 32에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0103] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙의 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0104] 일부 측면에서, 방법은 PD-1 경로 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, PD-1 경로 억제제

는 항-PD-1 항체 및/또는 항-PD-L1 항체이다. 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, PDR001 (스파르탈리주맙), MEDI-0680, TSR-042, REGN2810 (세미플리맙), JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함한다.

[0105] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체는 정맥내 투여를 위해 제제화된다.

[0106] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체는 개별적으로 제제화된다.

[0107] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체는 함께 제제화된다.

[0108] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체는 함께 투여된다.

[0109] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체는 개별적으로 투여된다.

[0110] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 항-CTLA-4 항체와 공동으로 투여된다.

[0111] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 항-CTLA-4 항체의 투여 전에 투여된다.

[0112] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 항-CTLA-4 항체의 투여 후에 투여된다.

[0113] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0114] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 360 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0115] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 720 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0116] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 1080 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0117] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 1200 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0118] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 360 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2

및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0119] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 720 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0120] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 1080 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0121] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 1200 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0122] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체는 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 또는 약 12주마다 1회 투여된다.

[0123] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체는 약 3주마다 1회 투여된다.

[0124] 일부 측면에서, 환자는 조직학적으로 확인된 절제불가능한 III기 또는 IV기 흑색종을 갖는다.

[0125] 일부 측면에서, 환자는 0 또는 1의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태를 갖는다.

[0126] 일부 측면에서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 면역 세포는 LAG-3을 발현한다. 일부 측면에서, 면역 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%가 LAG-3을 발현한다. 일부 측면에서, 면역 세포의 적어도 약 1%가 LAG-3을 발현한다. 일부 측면에서, 면역 세포는 종양-침윤 림프구이다. 일부 측면에서, 종양-침윤 림프구는 $CD8^+$ 세포이다. 일부 측면에서, 환자의 종양 침윤 림프구 세포의 약 1% 초과가 LAG-3을 발현한다.

[0127] 일부 측면에서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 종양 세포는 PD-L1을 발현한다. 일부 측면에서, 종양 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 3%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%가 PD-L1을 발현한다. 일부 측면에서, 종양 세포의 적어도 약 1%가 PD-L1을 발현한다. 일부 측면에서, 환자의 종양 세포의 1% 초과가 PD-L1을 발현한다.

[0128] 일부 측면에서, 환자의 종양 세포는 BRAF V600 돌연변이를 함유한다.

[0129] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) (i) 서열식별번호:7에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (ii) 서열식별번호:8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (iii) 서열식별번호:9에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (iv) 서열식별번호:10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (v)

서열식별번호:11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (vi) 서열식별번호:12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량, 및 (b) (i) 서열식별번호:35에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (ii) 서열식별번호:36에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (iii) 서열식별번호:37에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (iv) 서열식별번호:38에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (v) 서열식별번호:39에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (vi) 서열식별번호:40에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0130] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) (i) 서열식별번호:7에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (ii) 서열식별번호:8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (iii) 서열식별번호:9에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (iv) 서열식별번호:10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (v) 서열식별번호:11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (vi) 서열식별번호:12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량, 및 (b) (i) 서열식별번호:35에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (ii) 서열식별번호:36에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (iii) 서열식별번호:37에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (iv) 서열식별번호:38에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (v) 서열식별번호:39에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (vi) 서열식별번호:40에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0131] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 각각 서열식별번호:3 및 5에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량, 및 (b) 각각 서열식별번호:34 및 32에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량 각각의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0132] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 각각 서열식별번호:3 및 5에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량, 및 (b) 각각 서열식별번호:34 및 32에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0133] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체는 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 또는 약 12주마다 1회 투여된다.

[0134] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체는 약 3주마다 1회 투여된다.

[0135] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 렐라틀리맙이다.

[0136] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다.

[0137] 본 개시내용은 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:7에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열식별번호:8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열식별번호:9에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열식별번호:10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열식별번호:11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열식별번호:12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 항-LAG-3 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았고; 여기서 항-LAG-3 항체의 적어도 1회 용량은 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여된다.

[0138] 일부 측면에서, 환자는 화학요법을 추가로 투여받는다.

[0139] 일부 측면에서, 환자의 종양 세포는 피브리노겐-유사 단백질 1 (FGL1)을 발현한다.

[0140] 일부 측면에서, 종양 시편에서의 BRAF V600E 돌연변이의 존재는 치료의 개시 전에 확인된다. 일부 측면에서, BRAF V600E 돌연변이의 존재는 코바스(cobas)® 4800 BRAF V600 돌연변이 시험을 사용하여 확인된다.

[0141] 일부 측면에서, 환자는 PD-1 경로 억제제를 추가로 투여받지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0142] 발명의 상세한 설명

[0143] 본 개시내용은 인간 환자에게 LAG-3 길항제 (예를 들어, 항-LAG-3 항체)를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 환자는 표적화된 억제제 요법에 대한 감작화 돌연변이 (예를 들어, B-급속 연관 섬유육종 원종양유전자 (BRAF) 돌연변이)를 갖는다. 일부 측면에서, 방법은 1차, 2차 또는 3차 요법이다. 일부 측면에서, 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 경로 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)를 받았다. 일부 측면에서, 환자는 조직학적으로 확인된 절제불가능한 III기 또는 IV기 흑색종을 갖는다. 본 개시내용은 또한 LAG-3 길항제 (예를 들어, 항-LAG-3 항체) 및 CTLA-4 억제제 (예를 들어, 항-CTLA-4 항체)의 조합을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 방법은 1종 이상의 추가의 치료제 (예를 들어, PD-1 경로 억제제 예컨대 항-PD-1 항체) 및/또는 항암 요법 (예를 들어, 화학요법)을 LAG-3 길항제와 조합하여 또는 LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제와 조합하여 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 방법은 환자의 종양 조직에서의 LAG-3 및/또는 PD-L1 발현에 기초하여 환자로부터의 종양 조직에서 LAG-3 및/또는 PD-L1 발현을 결정하고/거나 환자에게 LAG-3 길항제 또는 LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0144] I. 용어

[0145] 본 개시내용이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다. 본원에 달리 명백하게 제공된 경우를 제외하고는, 본 출원에 사용된 바와 같은 하기 용어들 각각은 하기 제시된 의미를 가질 것이다. 추가의 정의는 본 출원 전반에 걸쳐 제시된다.

[0146] 단수형 용어의 실체는 그 실체 중 하나 이상을 지칭하며; 예를 들어, "뉴클레오티드 서열"은 1개 이상의 뉴클레오티드 서열을 나타내는 것으로 이해됨을 유념해야 한다. 이에 따라, 단수형, "하나 이상" 및 "적어도 하나"라는 용어는 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0147] 본원에 사용된 용어 "및/또는"은 2개의 명시된 특색 또는 성분 각각을 다른 것과 함께 또는 다른 것 없이 구체적으로 개시하는 것으로서 이해되어야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A" (단독), 및 "B" (단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/또는"은 각각의 하기 측면을 포괄하는 것으로 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).

[0148] 측면이 언어 "포함하는"을 사용하여 본원에 기재된 모든 경우에, "로 이루어진" 및/또는 "로 본질적으로 이루어진"과 관련하여 기재된 다른 유사한 측면이 또한 제공되는 것으로 이해된다.

[0149] 용어 "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 특정한 값 또는 조성에 대한 허용 오차 범위 내에 있는 값 또는 조성을 지칭하며, 이는 부분적으로 값 또는 조성이 측정 또는 결정되는 방법, 즉 측정 시스템의 한계에 좌우될 것이다. 예를 들어, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야의 실시에 따라 1 또는 1 초과의 표준 편차 이내를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 최대 10% 또는 20%의 범위 (즉, ±10% 또는 ±20%)를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 3 mg는 2.7 mg과 3.3 mg 사이의 임의의 수치 (10%의 경우) 또는 2.4 mg와 3.6 mg 사이의 임의의 수치 (20%의 경우)를 포함할 수 있다. 또한, 특히 생물학적 시스템 또는 프로세스와 관련하여, 상기 용어는 값의 최대 10배 또는 최대 5배를 의미할 수 있다. 특정한 값 또는 조성이 본 출원 및 청구범위에서 제공되는 경우에, 달리 언급되지 않는 한, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"의 의미는 그러한 특정한 값 또는 조성에 대한 허용 오차 범위 내에 있는 것으로 가정되어야 한다.

[0150] 본원에 기재된 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비 범위 또는 정수 범위는, 달리 나타내지 않는 한, 언급된 범위 내의 임의의 정수 값, 및 적절한 경우에 그의 분율 (예컨대 정수의 1/10 및 1/100)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0151] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 관련된 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌 [Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 5th ed., 2013, Academic Press; 및 the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 2006, Oxford University Press]은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 본 개시내용에 사용된 많은 용어의 일반적 사전을 제공한다.

[0152] 단위, 접두어 및 기호는 시스템 인터내셔널 드 유니테스 (Systeme International de Unites) (SI) 허용 형태로 표시된다. 수치 범위는 그러한 범위를 규정하는 수를 포함한다.

[0153] 본원에 제공된 표제는 본 개시내용의 다양한 측면을 제한하지 않으며, 이는 전체로서 본 명세서를 참조하여 만들어질 수 있다. 따라서, 바로 하기에 정의되는 용어들은 본 명세서 그 전문을 참조하여 보다 충분히 정의된다.

[0154] "길항제"는 표적 분자 (예를 들어, LAG-3)의 상호작용 또는 활성을 차단하거나, 감소시키거나 또는 달리 제한할 수 있는 임의의 분자를 비제한적으로 포함할 것이다. 일부 측면에서, 길항제는 항체이다. 다른 측면에서, 길항제는 소분자를 포함한다. 용어 "억제제" 및 "길항제"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0155] "항체" (Ab)는, 비제한적으로, 항원에 특이적으로 결합하고 디술피드 결합에 의해 상호연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 당단백질 이뮤노글로불린을 포함할 것이다. 각각의 H 쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역 (본원에서 C_H로 약칭됨)을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 불변 도메인, C_{H1}, C_{H2} 및 C_{H3}을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 V_L로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역 (본원에서 C_L로 약칭됨)을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 불변 도메인, C_L을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는, 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 초가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L는 아미노-말단에서 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[0156] 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 포함한 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 중쇄는 C-말단 리신을 갖거나 갖지 않을 수 있다. 본원에 달리 명시되지 않는 한, 가변 영역 내의 아미노산은 카바트(Kabat) 넘버링 시스템을 사용하여 넘버링되고, 불변 영역 내의 아미노산은 EU 시스템을 사용하여 넘버링된다.

[0157] 이뮤노글로불린은 IgA, 분비형 IgA, IgG 및 IgM을 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적으로 공지된 이소형 중 임의의 것으로부터 유래될 수 있다. IgG 하위부류는 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "이소형"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 항체 부류 또는 하위부류 (예를 들어, IgM 또는 IgG1)를 지칭한다. 용어 "항체"는, 예로서, 자연 발생 및 비-자연 발생 항체 둘 다; 모노클로날 및 폴리클로날 항체; 키메라 및 인간화 항체; 인간 또는 비-인간 항체; 완전 합성 항체; 단일 쇄 항체; 단일특이적 항체; 이중특이적 항체; 및 다중특이적 항체를 포함한다. 비인간 항체는 인간에서 그의 면역원성을 감소시키도록 재조합 방법에 의해 인간화될 수 있다. 명백하게 언급되지 않는 한, 및 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 용어 "항체"는 또한 임의의 상기 언급된 이뮤노글로불린의 항원-결합 단편 또는 항원-결합 부분을 포함하고, 전체 이뮤노글로불린에 의해 결합된 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 1가 및 2가 단편 또는 부분을 포함한다. "항원-결합 부분" 또는 "항원-결합 단편"의 예는 (1) V_L, V_H, LC 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fab 단편 (파파인 절단으로부터의 단편) 또는 유사한 1가 단편; (2) 힌지 영역에서 디술피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 F(ab')2 단편 (펩신 절단으로부터의 단편) 또는 유사한 2가 단편; (3) V_H 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (4) 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편; (5) V_H 도메인으로 이루어진 단일 도메인 항체 (dAb) 단편 (Ward et al., (1989) Nature 341:544-46); (6) 힌지에 의해 연결된 2개의 VH 도메인으로 이루어진 이중-단일 도메인 항체 (이중-친화도 재표적화 항체 (DART)); 또는 (7) 이중 가변 도메인 이뮤노글로불린을 포함한다. 또한, Fv 단편의 2개의 도메인인 V_L 및 V_H가 별개의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 재조합 방법을 사용하여, V_L 및 V_H 영역이 쌍을 이루어 1가 분자를 형성한 단일 단백질 쇄 (단일 쇄 Fv (scFv)로 공지됨; 예를 들어, 문헌 [Bird et al. (1988) Science 242:423-426; 및 Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참

조)로 제조될 수 있게 하는 합성 링커에 의해 연결될 수 있다.

[0158] "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭한다 (예를 들어, LAG-3에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 LAG-3에 특이적으로 결합하지 않는 항체가 실질적으로 없음). 그러나, LAG-3에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원, 예컨대 상이한 종으로부터의 LAG-3 분자에 대해 교차-반응성을 가질 수 있다. 또한, 단리된 항체에는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.

[0159] 용어 "모노클로날 항체" ("mAb")는 단일 분자 조성의 항체 분자, 즉, 그의 1차 서열이 본질적으로 동일하고, 특정한 에피토프에 대해 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타내는 항체 분자의 비-자연 발생 제제를 지칭한다. mAb는 단리된 항체의 예이다. mAb는 하이브리도마, 재조합, 트랜스제닉 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 기술에 의해 생산될 수 있다.

[0160] "인간" 항체 (HuMAb)는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 다가 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 또한, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우에, 불변 영역은 또한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된다. 본 발명의 인간 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 종, 예컨대 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 그라프팅된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 용어 "인간" 항체 및 "완전 인간" 항체는 동의어로 사용된다.

[0161] "인간화 항체"는 비-인간 항체의 CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두가 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 상응하는 아미노산으로 대체된 것인 항체를 지칭한다. 인간화 형태의 항체의 한 측면에서, CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두는 인간 이뮤노글로불린으로부터의 아미노산으로 대체된 반면, 1개 이상의 CDR 영역 내의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두는 변화되지 않는다. 특정한 항원에 결합하는 항체의 능력을 무효화시키지 않는 한, 아미노산의 작은 부가, 결실, 삽입, 치환 또는 변형은 허용가능하다. "인간화" 항체는 원래의 항체와 유사한 항원 특이성을 보유한다.

[0162] "키메라 항체"는 가변 영역이 한 종으로부터 유래되고 불변 영역이 또 다른 종으로부터 유래된 것인 항체, 예컨대 가변 영역이 마우스 항체로부터 유래되고 불변 영역이 인간 항체로부터 유래된 것인 항체를 지칭한다.

[0163] "항-항원" 항체는 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 예를 들어, 항-LAG-3 항체는 LAG-3에 특이적으로 결합한다.

[0164] "LAG-3"은 림프구 활성화 유전자-3을 지칭한다. 용어 "LAG-3"은 변이체, 이소형, 상동체, 오르토로그 및 파라로그를 포함한다. 예를 들어, 인간 LAG-3 단백질에 특이적인 항체는, 특정 경우에 인간 이외의 종으로부터의 LAG-3 단백질과 교차-반응할 수 있다. 다른 측면에서, 인간 LAG-3 단백질에 특이적인 항체는 인간 LAG-3 단백질에 완전히 특이적일 수 있고, 종 또는 다른 유형의 교차-반응성을 나타내지 않을 수 있거나, 또는 모든 다른 종이 아닌 특정 다른 종으로부터의 LAG-3과 교차-반응할 수 있다 (예를 들어, 원숭이 LAG-3과는 교차-반응하지만 마우스 LAG-3과는 교차-반응하지 않음). 용어 "인간 LAG-3"은 인간 서열 LAG-3, 예컨대 진뱅크(GenBank) 수탁 번호 NP_002277을 갖는 인간 LAG-3의 완전 아미노산 서열을 지칭한다. 용어 "마우스 LAG-3"은 마우스 서열 LAG-3, 예컨대 진뱅크 수탁 번호 NP_032505를 갖는 마우스 LAG-3의 완전 아미노산 서열을 지칭한다. LAG-3은 또한, 예를 들어 CD223으로서 관련 기술분야에 공지되어 있다. 인간 LAG-3 서열은, 예를 들어 보존된 돌연변이 또는 비-보존된 영역에서의 돌연변이를 가짐으로써 진뱅크 수탁 번호 NP_002277의 인간 LAG-3과 상이할 수 있고, LAG-3은 진뱅크 수탁 번호 NP_002277의 인간 LAG-3과 실질적으로 동일한 생물학적 기능을 갖는다. 예를 들어, 인간 LAG-3의 생물학적 기능은 본 개시내용의 항체에 의해 특이적으로 결합되는 에피토프를 LAG-3의 세포외 도메인에 갖는 것이거나, 또는 인간 LAG-3의 생물학적 기능은 MHC 부류 II 분자에 결합하는 것이다.

[0165] 특정한 인간 LAG-3 서열은 일반적으로 진뱅크(GenBank) 수탁 번호 NP_002277의 인간 LAG-3과 아미노산 서열이 적어도 약 90% 동일할 것이고, 다른 종 (예를 들어, 뮤린)의 LAG-3 아미노산 서열과 비교할 때 아미노산 서열을 인간의 것으로서 확인시켜 주는 아미노산 잔기를 함유한다. 특정 경우에, 인간 LAG-3은 진뱅크 수탁 번호 NP_002277의 LAG-3과 아미노산 서열이 적어도 약 95%, 또는 심지어 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 동일할 수 있다. 특정 측면에서, 인간 LAG-3 서열은 진뱅크 수탁 번호 NP_002277의 LAG-3 서열과 10개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 것이다. 특정 측면에서, 인간 LAG-3은 진뱅크 수탁 번호 NP_002277의 LAG-3 서열과 5개 이하, 또는 심지어 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 수 있다.

[0166] "프로그램화된 사멸-1 (PD-1)"은 CD28 패밀리에 속하는 면역억제 수용체를 지칭한다. PD-1은 생체내에서 이전에 활성화된 T 세포 상에서 우세하게 발현되고, 2종의 리간드, PD-L1 및 PD-L2에 결합한다. 본원에 사용된 용어 "PD-1"은 인간 PD-1 (hPD-1), hPD-1의 변이체, 이소형 및 종 상동체, 및 hPD-1에 대해 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-1 서열은 진뱅크 수탁 번호 U64863 하에 찾아볼 수 있다. "PD-1" 및 "PD-1 수용체"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0167] "세포독성 T-림프구 항원-4 (CTLA-4)"는 CD28 패밀리에 속하는 면역억제 수용체를 지칭한다. CTLA-4는 생체내에서 T 세포 상에서 독점적으로 발현되고, 2종의 리간드, CD80 및 CD86 (각각 B7-1 및 B7-2로도 불림)에 결합한다. 본원에 사용된 용어 "CTLA-4"는 인간 CTLA-4 (hCTLA-4), hCTLA-4의 변이체, 이소형 및 종 상동체, 및 hCTLA-4에 대해 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hCTLA-4 서열은 진뱅크 수탁 번호 AAB59385 하에 찾아볼 수 있다.

[0168] "프로그램화된 사멸 리간드-1 (PD-L1)"은 PD-1에 대한 결합 시 T 세포 활성화 및 시토카인 분비를 하향조절하는, PD-1에 대한 2종의 세포 표면 당단백질 리간드 중 하나이다 (다른 것은 PD-L2임). 본원에 사용된 용어 "PD-L1"은 인간 PD-L1 (hPD-L1), hPD-L1의 변이체, 이소형 및 종 상동체, 및 hPD-L1에 대해 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L1 서열은 진뱅크 수탁 번호 Q9NZQ7 하에 찾아볼 수 있다.

[0169] 본원에 사용된 "프로그램화된 사멸 리간드-2 (PD-L2)"는 인간 PD-L2 (hPD-L2), hPD-L2의 변이체, 이소형 및 종 상동체, 및 hPD-L2에 대해 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L2 서열은 진뱅크 수탁 번호 Q9BQ51 하에 찾아볼 수 있다.

[0170] 본원에 사용된 "환자"는 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 앓고 있는 임의의 환자를 포함한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0171] "투여하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여, 대상체에게 치료제 (예를 들어 치료제를 포함하는 조성물 또는 제제)를 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 예시적인 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척수 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의한, 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함한다. 일부 측면에서, 치료제는 비-비경구 경로를 통해, 일부 측면에서, 경구로 투여된다. 다른 비-비경구 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비강내로, 질로, 직장으로, 설하로 또는 국소로의 경로를 포함한다. 투여는 또한, 예를 들어 1회, 복수회, 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0172] 대상체의 "치료" 또는 "요법"은 질환과 연관된 증상, 합병증 또는 상태, 또는 생화학적 징후의 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전시키거나, 완화시키거나, 호전시키거나, 억제하거나, 둔화시키는 것을 목적으로 대상체에 대해 수행되는 임의의 유형의 개입 또는 과정, 또는 그에 대한 활성제의 투여를 지칭한다. 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST)은 치료 효능에 대한 척도이고, 종양이 치료 동안 반응하거나, 안정화되거나, 또는 진행되는 때를 정의하는 확립된 규칙이다. RECIST 1.1은 성인 및 소아 암 임상 시험에서 사용하기 위한 종양 크기 변화의 객관적 평가를 위한 고형 종양 측정 및 정의에 대한 현재 가이드라인이다.

[0173] 본원에 사용된 "유효 치료"는 유익한 효과, 예를 들어 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상의 호전을 생성하는 치료를 지칭한다. 유익한 효과는 기준선을 넘어서는 개선, 즉 방법에 따른 요법의 개시 전에 이루어진 측정 또는 관찰을 넘어서는 개선의 형태를 취할 수 있다. 유익한 효과는 또한 고형 종양의 마커의 유해한 진행을 정지시키거나, 둔화시키거나, 지연시키거나 또는 안정화시키는 형태를 취할 수도 있다. 유효 치료는 고형 종양의 적어도 하나의 증상의 완화를 지칭할 수 있다. 이러한 유효 치료는, 예를 들어 환자 통증을 감소시킬 수 있고/거나, 병변의 크기 및/또는 수를 감소시킬 수 있고/거나, 종양의 전이를 감소시키거나 또는 예방할 수 있고/거나, 종양 성장을 늦출 수 있다.

[0174] 용어 "유효량"은 목적하는 생물학적, 치료적 및/또는 예방적 결과를 제공하는 작용제의 양을 지칭한다. 이러한 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인 중 하나 이상의 감소, 호전, 고식, 경감, 지연 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 목적하는 변경일 수 있다. 고형 종양과 관련하여, 유효량은 종양 수축을 유발하고/거나 종양의 성장 속도를 감소 (예컨대 종양 성장을 억제함)시키거나 또는 다른 원치않는 세포 증식을 지연시키기

에 충분한 양을 포함한다. 일부 측면에서, 유효량은 종양 재발을 방지하거나 지연시키기에 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 유효량의 약물 또는 조성물은 (i) 암 세포의 수를 감소시키고/거나; (ii) 종양 크기를 감소시키고/거나; (iii) 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 어느 정도 억제하고, 지연시키고, 늦추고, 정지시킬 수 있고/거나; (iv) 종양 전이를 억제 (즉, 어느 정도 늦추고, 정지시킬 수 있음)하고/거나; (v) 종양 성장을 억제하고/거나; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 방지하거나 또는 지연시키고/거나; (vii) 암과 연관된 증상 중 하나 이상을 어느 정도 경감시킬 수 있다. 한 예에서, "유효량"은 암의 유의한 감소 또는 암, 예컨대 진행성 고형 종양의 진행의 둔화에 영향을 미치는 것으로 임상적으로 입증된, 항-LAG-3 항체 단독의 양 또는 항-LAG-3 항체의 양 및 추가의 치료제 (예를 들어, 항-CTLA-4 항체)의 양의 조합이다.

[0175] 본원에 사용된 용어 "고정 용량", "균일 용량" 및 "균일-고정 용량"은 상호교환가능하게 사용되고, 환자의 체중 또는 체표면적 (BSA)에 관계없이 환자에게 투여되는 용량을 지칭한다. 따라서, 고정 또는 균일 용량은 mg/kg 용량으로서 제공되지 않고, 오히려 작용제의 절대량 (예를 들어, μg 또는 mg 단위의 양)으로서 제공된다.

[0176] 본 발명의 조성물과 관련하여 용어 "고정 용량 조합물"의 사용은 단일 조성물 중 본원에 기재된 바와 같은 2종 이상의 상이한 억제제 (예를 들어, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체)가 서로 특정한 (고정) 비로 조성물 중에 존재한다는 것을 의미한다. 일부 측면에서, 고정 용량은 억제제의 중량 (예를 들어, mg)을 기준으로 한다. 특정 측면에서, 고정 용량은 억제제의 농도 (예를 들어, mg/ml)에 기초한다. 일부 측면에서, 제1 억제제 mg 대 제2 억제제 mg의 비는 적어도 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:15, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90, 약 1:100, 약 1:120, 약 1:140, 약 1:160, 약 1:180, 약 1:200, 약 200:1, 약 180:1, 약 160:1, 약 140:1, 약 120:1, 약 100:1, 약 90:1, 약 80:1, 약 70:1, 약 60:1, 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 또는 약 2:1이다.

[0177] 본원에 사용된 용어 "체중 기준 용량"은 환자에게 투여되는 용량이 환자의 체중을 기준으로 계산된다는 것을 의미한다.

[0178] 본원에 사용된 "투여 간격"은 대상체에게 투여되는 본원에 개시된 제제의 복수의 투여 사이의 경과 시간을 의미한다. 따라서, 투여 간격은 범위로서 나타낼 수 있다.

[0179] 본원에 사용된 용어 "투여 빈도"는 주어진 시간 내에 본원에 개시된 제제의 용량을 투여하는 빈도를 지칭한다. 투여 빈도는 주어진 시간당 투여 횟수, 예를 들어 1주에 1회 또는 2주에 1회 등으로 표시될 수 있다.

[0180] 본원에 사용된 용어 "약 1주 1회", "약 1주마다 1회", "약 2주마다 1회", 또는 임의의 다른 유사한 투여 간격 용어는 근사치를 의미하고, "약 1주 1회" 또는 "약 1주마다 1회"는 7일 ± 2일마다, 즉, 5일마다 내지 9일마다를 포함할 수 있다. 따라서, "1주 1회"의 투여 빈도는 5일마다, 6일마다, 7일마다, 8일마다 또는 9일마다일 수 있다. "약 3주마다 1회"는 21일 ± 3일마다, 즉 25일마다 내지 31일마다를 포함할 수 있다. 유사한 근사법이, 예를 들어 약 2주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 및 약 12주마다 1회에 적용된다. 일부 측면에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은, 제1 용량이 제1주 중 임의의 날에 투여될 수 있고, 이어서 다음 용량이 각각 제6주 또는 제12주 중 임의의 날에 투여될 수 있음을 의미한다. 다른 측면에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은, 제1 용량이 제1주 중 특정한 날 (예를 들어, 월요일)에 투여된 다음, 다음 용량이 각각 제6주 또는 제12주 중 동일한 날 (즉, 월요일)에 투여되는 것을 의미한다.

[0181] 본원에 사용된 용어 "종양"은 과도한 세포 성장 또는 증식으로부터 발생하는, 전암성 병변을 포함하는 양성 (비-암성) 또는 악성 (암성)의 임의의 조직 덩어리를 지칭한다.

[0182] 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은 대상체로부터 단리된 생물학적 물질을 지칭한다. 생물학적 샘플은, 예를 들어 종양 (또는 순환 종양 세포) 내의 핵산을 서열분석하고 서열분석된 핵산 내의 게놈 변경을 확인함으로써 분석에 적합한 임의의 생물학적 물질을 함유할 수 있다. 생물학적 샘플은 임의의 적합한 생물학적 조직 또는 유체, 예컨대, 예를 들어 종양 조직, 혈액, 혈장 및 혈청일 수 있다. 생물학적 샘플은 시험 조직 샘플 (예를 들어, 종양 세포 및 종양-침윤 염증 세포를 포함하는 조직 샘플)일 수 있다. 한 측면에서, 샘플은 종양 조직 생검, 예를 들어 포르말린-고정, 파라핀-포매 (FFPE) 종양 조직 또는 신선-동결 종양 조직 등이다. 또 다른 측면에서, 생물학적 샘플은 액체 생검이고, 일부 측면에서 혈액, 혈청, 혈장, 순환 종양 세포, 엑소RNA, ctDNA 및 cfDNA 중 1종 이상을 포함하는 액체 생검이다.

[0183] 예로서, "항암제"는 대상체에서 암 퇴행을 촉진한다. 바람직한 측면에서, 상기 작용제의 치료 유효량은 암을 제거하는 지점까지 암 퇴행을 촉진한다. "암 퇴행을 촉진하는"은 유효량의 항암제를 단독으로 또는 또 다른 작용제와 조합하여 투여하여 종양 성장 또는 크기의 감소, 종양의 괴사, 적어도 하나의 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지를 발생시키는 것을 의미한다. 또한, 치료와 관련하여 용어 "유효한" 및 "유효성"은 약리학적 유효성 및 생리학적 안전성 둘 다를 포함한다. 약리학적 유효성은 환자에게서 암 퇴행을 촉진하는 작용제의 능력을 지칭한다. 생리학적 안전성은 작용제의 투여로부터 발생하는 세포, 기관 및/또는 유기체 수준에서의 독성의 수준, 또는 다른 유해 생리학적 효과 (유해 효과)를 지칭한다.

[0184] 종양의 치료에 대한 예로서, 치료 유효량의 항암제는 세포 성장 또는 종양 성장을 비치료 대상체에 비해 적어도 약 20%, 적어도 약 40%, 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 80% 억제할 수 있다. 본 개시내용의 다른 측면에서, 종양 퇴행은 적어도 약 20일, 보다 바람직하게는 적어도 약 40일, 또는 적어도 약 60일의 기간 동안 관찰되고 계속될 수 있다. 이들 치료 유효성의 측정에도 불구하고, 면역요법 약물의 평가는 또한 면역-관련 반응 패턴을 감안해야 한다.

[0185] 본원에 사용된 "면역-종양학" 요법 또는 "I-O" 또는 "IO" 요법은 대상체에서 종양을 표적화하고 치료하기 위해 면역 반응을 이용하는 것을 포함하는 요법을 지칭한다. 따라서, 본원에 사용된 I-O 요법은 항암 요법의 한 유형이다. 일부 측면에서, I-O 요법은 대상체에게 항체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, I-O 요법은 대상체에게 면역 세포, 예를 들어 T 세포, 예를 들어 변형된 T 세포, 예를 들어 키메라 항원 수용체 또는 특정한 T 세포 수용체를 발현하도록 변형된 T 세포를 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, I-O 요법은 대상체에게 치료 백신을 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, I-O 요법은 대상체에게 시토카인 또는 케모카인을 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, I-O 요법은 대상체에게 인터류킨을 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, I-O 요법은 대상체에게 인터페론을 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, I-O 요법은 대상체에게 콜로니 자극 인자를 투여하는 것을 포함한다.

[0186] "면역 반응"은 침입 병원체, 병원체로 감염된 세포 또는 조직, 암성 또는 다른 비정상 세포, 또는 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우에 정상 인간 세포 또는 조직을 선택적으로 표적화하고/거나, 이에 결합하고/거나, 이에 대해 손상을 입히고/거나, 이를 파괴하고/거나, 이를 척추동물의 신체로부터 제거하는, 면역계 세포 (예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 킬러 (NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만 세포, 수지상 세포 및 호중구), 및 이들 세포 중 임의의 것 또는 간에 의해 생산된 가용성 거대분자 (항체, 시토카인, 및 보체 포함)의 작용을 지칭한다.

[0187] LAG-3 발현과 관련하여 용어 "LAG-3 양성" 또는 "LAG-3 발현 양성"은 LAG-3을 발현하는 면역 세포 (예를 들어, 종양-침윤 림프구, 예컨대 CD8+ T 세포)의 비율 (즉, 백분율) (예를 들어, 1% 이상의 발현)에 기초하여 LAG-3을 발현하는 것으로 점수화된 종양 조직 (예를 들어, 시험 조직 샘플)을 지칭한다.

[0188] "LAG-3 음성" 또는 "LAG-3 발현 음성"은 LAG-3을 발현하는 것으로 점수화되지 않은 (예를 들어, 1% 미만의 LAG-3 발현) 종양 조직 (예를 들어, 시험 조직 샘플)을 지칭한다.

[0189] 세포 표면 PD-L1 발현과 관련하여 용어 "PD-L1 양성" 또는 "PD-L1 발현 양성"은 PD-L1을 발현하는 종양 세포의 비율 (즉, 백분율) (예를 들어, 1% 이상의 발현)에 기초하여 PD-L1을 발현하는 것으로 점수화된 종양 조직 (예를 들어, 시험 조직 샘플)을 지칭한다.

[0190] 용어 "PD-L1 음성" 또는 "PD-L1 발현 음성"은 PD-L1을 발현하는 것으로 점수화되지 않은 (예를 들어, 1% 미만의 발현) 종양 조직 (예를 들어, 시험 조직 샘플)을 지칭한다.

[0191] 본원에 사용된 "동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 (PS)"는 시험에서 연구될 환자의 집단을 정의하는데 사용되는 넘버링 척도이며, 이는 환자를 등록한 의사 사이에서 균일하게 재현될 수 있다.

[0192] 본 발명의 다양한 측면이 하기 서브섹션에서 추가로 상세하게 기재된다.

[0193] II. 본 발명의 방법

[0194] 인간 환자에게 LAG-3 길항제 (예를 들어, 항-LAG-3 항체)를 단독으로 또는 CTLA-4 억제제 (예를 들어, 항-CTLA-4 항체)와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 측면에서, 방법은 1종 이상의 추가의 치료제 (예를 들어, PD-1 억제제, 예컨대 항-PD-1 항체) 및/또는 요법 (예를 들어, 화학요법)을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0195] 일부 측면에서, 방법은 LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 표적화된 억제제 요법에 대한 감작화 돌연변이 (예를 들어, BRAF 돌연변이)를 갖는다.

[0196] 일부 측면에서, 방법은 LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0197] 일부 측면에서, 방법은 1차 (1L) 요법이다.

[0198] 일부 측면에서, 방법은 2차 (2L) 요법이다.

[0199] 일부 측면에서, 방법은 3차 (3L) 요법이다.

[0200] 일부 측면에서, 환자는 선행 요법 (예를 들어, 표준 관리 요법)에서 진행되었다. 상이한 유형의 암에 대한 표준 치료 요법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 내 21개의 주요 암 센터의 연합인 국립 종합 암 네트워크 (NCCN)는 매우 다양한 암에 대한 표준 관리 치료에 대한 상세한 최신 정보를 제공하는 NCCN 종양학 임상 관리기준 가이드라인 (NCCN 가이드라인즈(NCCN GUIDELINES)®)을 공개한다. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (최종 액세스 2020년 11월 4일)를 참조한다.

[0201] 일부 측면에서, 환자는 암에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았거나, 환자는 흑색종에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았거나, 또는 환자는 절제불가능한 또는 전이성 흑색종에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았다.

[0202] 일부 측면에서, 환자는 선행 면역-종양학 (I-O) 요법에 대해 나이브이다. 일부 측면에서, 환자는 I-O 요법을 전혀 받은 적이 없거나, 흑색종 이외의 암에 대해 I-O 요법을 받은 적이 있거나, 또는 이전 흑색종에 대해서는 I-O 요법을 받았지만 현재 흑색종에 대해서는 그렇지 않았다. 일부 측면에서, 환자는 선행 I-O 요법에 대해 나이브이거나, 환자는 흑색종에 대한 선행 I-O 요법에 대해 나이브이거나, 또는 흑색종은 선행 I-O 요법에 대해 나이브이다. 일부 측면에서, 선행 I-O 요법은 항체이다. 일부 측면에서, 항체는 체크포인트 억제제에 결합한다. 일부 측면에서, 선행 I-O 요법은 항-PD-1 항체이다.

[0203] 일부 측면에서, 본 개시내용의 방법은 본원에 개시된 바와 같은 표준 관리 요법 및/또는 선행 요법과 비교하여 무진행 생존 (PFS)의 지속기간, 객관적 반응률 (ORR), 전체 생존 (OS), 또는 그의 임의의 조합을 증가시킨다.

[0204] 특정 측면에서, 본 개시내용의 방법은 무진행 생존을 표준 관리 요법과 비교하여 약 12개월, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 2년, 약 3년, 약 4년, 약 5년, 약 6년, 약 7년, 약 8년, 약 9년, 또는 약 10년 초과만큼 연장시킨다.

[0205] 일부 측면에서, 본 개시내용의 방법은 종양의 크기를 감소시키거나, 종양의 성장을 억제하거나, 환자로부터 종양을 제거하거나, 흑색종의 재발을 방지하거나, 흑색종의 완화를 유도하거나, 완전 반응 또는 부분 반응을 제공하거나, 또는 그의 임의의 조합을 제공한다.

[0206] 일부 측면에서, 본 개시내용의 방법은 종양 크기를 투여 전의 종양 크기와 비교하여 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소시킨다.

[0207] 일부 측면에서, 본 개시내용의 방법은 환자의 암 병기 및/또는 수행 상태에 기초하여 환자에게 LAG-3 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 암 병기 및/또는 수행 상태는 관련 기술분야의 임의의 1개 이상의 시스템에 의해 나타내어질 수 있다.

[0208] 일부 측면에서, 흑색종은 종양/결절/전이 (TNM) 병기결정 시스템, 예컨대 미국 암 연합 위원회 (AJCC) 분류에 기초하여 병기결정된다.

[0209] 일부 측면에서, 환자는 계내 흑색종으로도 공지된 I기 흑색종을 갖는다. I기에서, 암은 표피에 국한된다. 이는 인근 림프절 또는 신체의 원위 부분으로 확산되지 않았다. 일부 측면에서, 환자는 조직학적으로 확인된 절제불가능한 I기 흑색종을 갖는다.

[0210] 일부 측면에서, 환자는 II기 흑색종을 갖는다. II기에서, 종양은 두께가 1 ㎜ 초과이고, 4 ㎜보다 더 두꺼울 수 있다. 이는 궤양화되거나 그렇지 않을 수 있다. 암은 인근 림프절 또는 신체의 원위 부분으로 확산되지 않았다. 일부 측면에서, 환자는 조직학적으로 확인된 절제불가능한 II기 흑색종을 갖는다.

[0211] 일부 측면에서, 환자는 III기 흑색종을 갖는다. 일부 측면에서, 환자는 조직학적으로 확인된 절제불가능한 III기 흑색종을 갖는다. III기는 IIIA, IIIB, IIIC 및 IIID기로 나뉜다.

[0212] IIIA기에서, 종양은 두께가 2 ㎜ 이하이고, 궤양화되거나 그렇지 않을 수 있다. 암은 1 내지 3개의 인근 림프절로 확산되었지만, 이는 매우 작아서 현미경 하에서만 보인다. 이는 신체의 원위 부분으로 확산되지 않았다. 일부 측면에서, 환자는 조직학적으로 확인된 절제불가능한 IIIA기 흑색종을 갖는다.

[0213] IIIB기에서, (1) 원발성 종양의 징후가 없고, (a) 암은 단지 1개의 인근 림프절로 확산되었거나, 또는 (b) 암은 인근 피부의 매우 작은 영역 (위성 종양)으로 또는 종양 주위의 피부 림프 채널로 확산되었거나 (인근 림프절에 도달하지 않음), 또는 (2) 종양은 두께가 4 ㎜ 이하이고, 궤양화될 수 있거나 또는 그렇지 않고, (a) 암은 단지 1개의 인근 림프절로 확산되었거나, 또는 (b) 암은 인근 피부의 매우 작은 영역 (위성 종양)으로 또는 종양 주위의 피부 림프 채널로 확산되었거나 (인근 림프절에 도달하지 않음), 또는 (c) 암은 2 또는 3개의 인근 림프절로 확산되었다. IIIB기에서, 암은 신체의 원위 부분으로 확산되지 않았다. 일부 측면에서, 환자는 조직학적으로 확인된 절제불가능한 IIIB기 흑색종을 갖는다.

[0214] IIIC기에서, (1) 원발성 종양의 징후는 없고, (a) 암은 2개 이상의 인근 림프절 (이들 중 적어도 1개는 보이거나 느껴질 수 있음)로 확산되었거나, 또는 (b) 암은 인근 피부의 매우 작은 영역 (위성 종양)으로 또는 종양 주위의 피부 림프 채널로 확산되었고, 이는 인근 림프절에 도달하였거나, 또는 (c) 암은 함께 뭉쳐진 인근 림프절로 확산되었거나, 또는 (2) 종양은 두께가 4 ㎜ 이하이고, 궤양화되거나 또는 그렇지 않을 수 있고, (a) 암은 인근 피부의 매우 작은 영역 (위성 종양)으로 또는 종양 주위의 피부 림프 채널로 확산되었고, 이는 인근 림프절에 도달하였거나, 또는 (b) 암은 4개 이상의 인근 림프절로 확산되었거나, 또는 이는 함께 뭉쳐진 인근 림프절로 확산되었거나, 또는 (3) 종양은 두께가 2 ㎜ 초과이지만 4 ㎜ 이하이고 궤양화되었거나 또는 이는 4 ㎜보다 더 두껍지만 궤양화되지 않았고, (a) 암은 1개 이상의 인근 림프절로 확산되었고/거나, (b) 암은 인근 피부의 매우 작은 영역 (위성 종양)으로 또는 종양 주위의 피부 림프 채널로 확산되었거나, 또는 (4) 종양은 4 ㎜보다 더 두껍고 궤양화되었고, (a) 암은 함께 뭉쳐지지 않은 1 내지 3개의 인근 림프절로 확산되었거나, 또는 (b) 암은 인근 피부의 매우 작은 영역 (위성 종양)으로 또는 종양 주위의 피부 림프 채널로 확산되었고, 이는 1개의 인근 림프절에 도달하였거나 도달하지 않았을 수 있다. IIIC기에서, 암은 신체의 원위 부분으로 확산되지 않았다. 일부 측면에서, 환자는 조직학적으로 확인된 절제불가능한 IIIC기 흑색종을 갖는다.

[0215] IIID기에서, 종양은 4 ㎜보다 더 두껍고 궤양화되며, (a) 암은 4개 이상의 인근 림프절로 확산되었거나, 또는 (b) 암이 함께 뭉쳐진 인근 림프절로 확산되었거나, 또는 (c) 암은 인근 피부의 매우 작은 영역 (위성 종양)으로 또는 종양 주위의 피부 림프 채널로 확산되었고, 암은 적어도 2개의 인근 림프절로, 또는 함께 뭉쳐진 림프절로 확산되었다. IIID기에서, 암은 신체의 원위 부분으로 확산되지 않았다.

[0216] IV기에서, 종양은 임의의 두께일 수 있고, 궤양화되거나 그렇지 않을 수 있고, 근처 림프절로 확산되었거나 확산되지 않았을 수 있다. IV기에서, 암은 원위 림프절 또는 기관, 예컨대 폐, 간 또는 뇌로 확산되었다. 일부 측면에서, 환자는 조직학적으로 확인된 IV기 흑색종을 갖는다.

[0217] 일부 측면에서, 환자는 조직학적으로 확인된 절제불가능한 III기 또는 IV기 흑색종을 갖는다.

[0218] 일부 측면에서, 수행 상태는 동부 협동 종양학 그룹 수행 상태 (ECOG PS)에 의해 나타내어지며, 이는 질환이 환자의 일상 생활 능력에 어떻게 영향을 미치는지를 측정하기 위한 표준화된 기준을 이용한다. ECOG PS에 대한 예시적인 정의는 하기를 포함한다: 완전히 활동적이고 제한 없이 모든 질환-전 수행을 행할 수 있는 환자에 대해 "0"; 신체적으로 격렬한 활동은 제한되지만 보행가능하고 가볍거나 정적인 성질의 작업을 수행할 수 있는 환자에 대해 "1"; 보행가능하고 깨어있는 시간의 약 50% 이상 모든 자기-관리가 가능하지만, 임의의 작업 활동을 수행할 수 없는 환자에 대해 "2"; 제한된 자기-관리만이 가능하고 깨어있는 시간의 50% 초과 동안 침대 또는 의자에 매여있는 환자에 대해 "3"; 및 완전히 불구가 되고, 자기-관리를 전혀 수행할 수 없고, 침대 또는 의자에 완전히 매여있는 환자에 대해 "4".

[0219] 일부 측면에서, 환자의 ECOG PS는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 측면에서, 환자는 ≤ 3의 ECOG PS를 갖는다. 일부 측면에서, 환자는 ≤ 2의 ECOG PS를 갖는다. 일부 측면에서, 환자는 ≤ 1의 ECOG PS를 갖는다. 일부 측면에서, 환자의 ECOG PS는 0 또는 1이다.

[0220] 일부 측면에서, 환자는 표적화된 억제제 요법에 감수성인 B-급속 가속화된 섬유육종 원종양유전자 (BRAF, 예를 들어 BRAF V600 돌연변이, 예컨대 BRAF V600E 또는 BRAF V600K), 미토겐-활성화된 세포외 신호-조절 키나제 (MEK), 신경모세포종 RAS 바이러스 종양유전자 상동체 (NRAS), 및/또는 원종양유전자 c-KIT (KIT) 돌연변이를 갖는다.

[0221] 일부 측면에서, 환자는 BRAF 돌연변이를 갖는다. 일부 측면에서, BRAF 돌연변이는 BRAF V600 돌연변이이다.

일부 측면에서, BRAF 돌연변이는 BRAF V600E 돌연변이이다. 일부 측면에서, BRAF 돌연변이는 BRAF V600K 돌연변이이다.

[0222] 일부 측면에서, 환자는 표적화된 억제제 요법에 감수성인 BRAF, MEK, NRAS, 및/또는 KIT 돌연변이를 갖지 않는다.

[0223] 일부 측면에서, 표적화된 억제제 요법은 BRAF 및/또는 MEK의 티로신 키나제 억제제를 포함한다. 일부 측면에서, 표적화된 억제제 요법은 다브라페닙, 베무라페닙, 엔코라페닙, 트라메티닙, 코비메티닙, 및/또는 비니메티닙을 포함한다.

[0224] 한 측면에서, 본 발명은 인간 환자에서 면역요법을 위한 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 선택하는 방법을 포함하며, 방법은 종양 샘플에서 LAG-3 및/또는 PD-L1 발현의 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0225] 한 측면에서, 본 발명은 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법을 포함하며, (a) 종양 샘플에서 LAG-3 발현의 수준, PD-L1 발현의 수준, 및/또는 LAG-3 및 PD-L1 발현의 수준을 결정하는 것; 및 (b) 환자에게 치료 유효량의 LAG-3 길항제를 단독으로 또는 치료 유효량의 CTLA-4 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 방법은 1종 이상의 추가의 치료제 및/또는 요법 (예를 들어, 화학요법)을 추가로 투여하는 것을 포함한다.

[0226] 일부 측면에서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 면역 세포는 LAG-3을 발현하고/거나 (즉, 환자로부터의 종양 조직이 LAG-3 양성임), 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 종양 세포는 PD-L1을 발현한다 (즉, 환자로부터의 종양 조직이 PD-L1 양성임). 일부 측면에서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 면역 세포는 LAG-3을 발현한다. 일부 측면에서, 면역 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 7%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%가 LAG-3을 발현한다. 일부 측면에서, 면역 세포의 적어도 약 1%가 LAG-3을 발현한다. 일부 측면에서, 면역 세포의 약 1% 초과가 LAG-3을 발현한다. 일부 측면에서, 면역 세포는 종양-침윤 림프구이다. 일부 측면에서, 종양-침윤 림프구는 $CD8^+$ 세포이다. 일부 측면에서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 종양 세포는 PD-L1을 발현한다. 일부 측면에서, 종양 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 7%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%가 PD-L1을 발현한다. 일부 측면에서, 종양 세포의 적어도 약 1%가 PD-L1을 발현한다. 일부 측면에서, 종양 세포의 약 1% 초과가 PD-L1을 발현한다. 일부 측면에서, "적어도 약 X%"의 임의의 값은 "≥X%"이다.

[0227] 일부 측면에서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 면역 세포는 LAG-3을 발현하지 않는다 (즉, 환자로부터의 종양 조직은 LAG-3 음성임). 일부 측면에서, 종양 조직은 면역 세포의 약 1% 미만이 LAG-3을 발현하는 경우에 LAG-3 음성이다.

[0228] 일부 측면에서, 환자로부터의 종양 조직 내의 하나 이상의 종양 세포는 PD-L1을 발현하지 않는다 (즉, 환자로부터의 종양 조직은 PD-L1 음성임). 일부 측면에서, 종양 조직은 종양 세포의 약 1% 미만이 PD-L1을 발현하는 경우에 PD-L1 음성이다.

[0229] 일부 측면에서, 본 개시내용의 방법은 특정한 마커를 발현하거나 함유하는 면역 세포 (예를 들어, 종양 침윤 림프구) 및/또는 종양 세포를 갖는 환자를 확인하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 측면에서, 흑색종은 LAG-3 양성이다. 일부 측면에서, 흑색종은 PD-L1 양성이다. 일부 측면에서, 흑색종은 LAG-3 양성 및 PD-L1 양성이다. 일부 측면에서, 흑색종은 BRAF V600 돌연변이를 함유한다. 일부 측면에서, 흑색종은 LAG-3 양성이고, BRAF V600 돌연변이를 발현한다. 일부 측면에서, 흑색종은 LAG-3 양성이고, 야생형 BRAF를 발현하는 종양 세포를 함유한다. 일부 측면에서, 흑색종은 LAG-3 양성, PD-L1 양성이고, 야생형 BRAF를 함유한다. 일부 측면에서, 흑색종은 LAG-3 양성, PD-L1 양성이고, BRAF V600 돌연변이를 함유한다. 일부 측면에서, 흑색종은 PD-L1 양성이고, 야생형 BRAF를 함유한다. 일부 측면에서, 흑색종은 PD-L1 양성이고, BRAF V600 돌연변이를 함유한다.

[0230] 본 발명은 또한 환자에서 재발을 방지하고/거나 완화를 유도하는 방법을 포함할 수 있으며, 방법은 환자에게 본원에 개시된 면역요법을 투여하는 것을 포함한다.

[0231] 다른 측면에서, 방법에서 각각의 환자는 (i) 12개월 초과의 연장된 무진행 생존, (ii) 투여 전의 종양 크기와 비교하여 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 또는 약 50% 또는 그 초과의 종양 크기 감소, 또는 (iii) 둘 다를 경험한다.

[0232] 본 발명의 방법은, 본원에 개시된 면역요법의 투여의 결과로서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하거나, 종양 크기를 감소시키거나, 종양의 성장을 억제하거나, 환자로부터 종양을 제거하거나, 종양의 재발을 방지하거나, 환자에서 완화를 유도하거나, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. 특정 측면에서, 본원에 개시된 면역요법의 투여는 완전 반응을 유도한다. 다른 측면에서, 본원에 개시된 면역요법의 투여는 부분 반응을 유도한다.

[0233] 일부 측면에서, LAG-3 및/또는 PD-L1 발현은 LAG-3 및/또는 PD-L1 발현을 결정할 수 있는 검정의 결과를 수용함으로써 결정된다.

[0234] 종양 샘플에서 PD-L1 발현을 결정하는 방법, PD-L1 양성 악성 종양을 갖는 환자를 확인하는 방법, 및 악성 종양에서 PD-L1 발현을 결정하는 방법은 PCT/US2016/029878에 개시되어 있으며, 그의 교시는 본원에 참조로 포함된다.

[0235] LAG-3 및/또는 PD-L1의 발현, 및/또는 암이 BRAF V600 돌연변이를 함유하는지 여부를 평가하기 위해, 한 측면에서, 시험 조직 샘플을 환자로부터 수득한다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 임의의 임상적으로 관련된 조직 샘플, 예컨대 종양 생검, 핵 생검 조직 샘플, 절개 생검, 절제 생검, 외과적 시편, 미세 바늘 흡인물, 또는 체액, 예컨대 혈액, 혈장, 혈청, 림프, 복수액, 낭액 또는 소변의 샘플을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 원발성 종양으로부터의 것이다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 전이로부터의 것이다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 다중 시점에, 예를 들어 치료 전에, 치료 동안 및/또는 치료 후에 환자로부터 채취된다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 환자의 상이한 위치로부터 채취되며, 예를 들어 원발성 종양으로부터의 샘플 및 원위 위치에서의 전이로부터의 샘플이다.

[0236] 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 파라핀-포매 고정 조직 샘플이다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 포르말린-고정 파라핀 포매 (FFPE) 조직 샘플이다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 신선 조직 (예를 들어, 종양) 샘플이다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 동결 조직 샘플이다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 신선 동결 (FF) 조직 (예를 들어, 종양) 샘플이다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 유체로부터 단리된 세포이다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 순환 종양 세포 (CTC)를 포함한다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 종양-침윤 림프구 (TIL)를 포함한다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 종양 세포 및 종양-침윤 림프구 (TIL)를 포함한다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 순환 림프구를 포함한다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 보관 조직 샘플이다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 공지된 진단, 치료 및/또는 결과 병력을 갖는 보관 조직 샘플이다. 일부 측면에서, 샘플은 조직의 블록이다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 분산된 세포이다. 일부 측면에서, 샘플 크기는 약 1개 세포 내지 약 1×10^6개 세포 또는 그 초과이다. 일부 측면에서, 샘플 크기는 약 1개 세포 내지 약 1×10^5개 세포이다. 일부 측면에서, 샘플 크기는 약 1개 세포 내지 약 10,000개 세포이다. 일부 측면에서, 샘플 크기는 약 1개 세포 내지 약 1,000개 세포이다. 일부 측면에서, 샘플 크기는 약 1개 세포 내지 약 100개 세포이다. 일부 측면에서, 샘플 크기는 약 1개 세포 내지 약 10개 세포이다. 일부 측면에서, 샘플 크기는 단일 세포이다. 측면에서, LAG-3, PD-L1, 및/또는 BRAF V600 상태의 평가는 순환 종양 DNA에 기초한다.

[0237] 또 다른 측면에서, LAG-3, PD-L1, 및/또는 BRAF V600 상태의 평가는 시험 조직 샘플을 수득하지 않고 달성될 수 있다. 일부 측면에서, 적합한 환자를 선택하는 것은 (i) 임의로 조직의 암을 갖는 환자로부터 수득된 시험 조직 샘플을 제공하는 것, 여기서 시험 조직 샘플은 종양 세포 및/또는 종양-침윤 염증 세포를 포함함; 및 (ii) 시험 조직 샘플에서의 세포의 비율이 미리 결정된 역치 수준보다 더 높다는 평가에 기초하여 시험 조직 샘플에서 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600을 발현하는 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다.

[0238] 그러나, 시험 조직 샘플에서 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600 상태의 측정을 포함하는 임의의 방법에서, 환자로부터 수득된 시험 조직 샘플을 제공하는 것을 포함하는 단계는 임의적인 단계인 것으로 이해되어야 한다. 즉, 특정 측면에서, 방법은 이 단계를 포함하고, 다른 측면에서, 이 단계는 방법에 포함되지 않는다. 또한, 특정 측면에서, 시험 조직 샘플에서 LAG-3 및/또는 PD-L1을 발현하는 세포를 확인하거나, 또는 그의 수 또는 비율을 결정하기 위한 "측정" 또는 "평가" 단계는 LAG-3 및/또는 PD-L1에 대한 변형적 검정 방법에 의해, 예를 들어 리버스 트랜스크립타제-폴리머라제 연쇄 반응 (RT-PCR) 검정 또는 IHC 검정을 수행함으로써 수행되는 것으로 이해

되어야 한다. 특정의 다른 측면에서, 어떠한 변형적 단계도 수반되지 않고, LAG-3 및/또는 PD-L1 발현은, 예를 들어 실험실로부터의 시험 결과 보고를 검토함으로써 평가된다. 일부 측면에서, LAG-3 및/또는 PD-L1 발현은 실험실로부터의 면역조직화학 검정의 결과를 검토함으로써 평가된다. 특정 측면에서, LAG-3 및/또는 PD-L1 발현의 평가까지의 및 이를 포함한 방법의 단계는 중간 결과를 제공하며, 이는 본 개시내용의 방법에 적합한 후보를 선택하는데 사용하기 위해 의사 또는 다른 건강관리 제공자에게 제공될 수 있다. 특정 측면에서, 중간 결과를 제공하는 단계는 의료 진료의 또는 의료 진료의의 지시 하에 행동하는 사람에 의해 수행된다. 다른 측면에서, 이들 단계는 독립적인 실험실에 의해 또는 독립적인 사람, 예컨대 실험실 기술자에 의해 수행된다. 일부 측면에서, BRAF V600 돌연변이의 존재는 LAG-3 및/또는 PD-L1에 대한 병행 접근법을 사용하여 수행된다.

[0239] 본 방법 중 임의의 것의 특정 측면에서, LAG-3 및/또는 PD-L1을 발현하고/거나 BRAF V600 돌연변이를 함유하는 세포의 비율은 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF RNA의 존재를 검출하기 위한 검정을 수행함으로써 평가된다. 추가 측면에서, LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF RNA의 존재는 RT-PCR, 계내 혼성화 또는 RNase 보호에 의해 검출된다. 일부 측면에서, LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF RNA의 존재는 RT-PCR 기반 검정에 의해 검출된다. 일부 측면에서, RT-PCR 기반 검정을 점수화하는 것은 미리 결정된 수준에 비해 시험 조직 샘플에서 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF RNA 발현의 수준을 평가하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, LAG-3, PD-L1 및 BRAF V600 중 하나 이상의 발현은 유전자 발현 프로파일링을 사용하여 평가된다.

[0240] 다른 측면에서, LAG-3 및/또는 PD-L1을 발현하고/거나 BRAF V600 돌연변이를 함유하는 세포의 비율은 LAG-3 및/또는 PD-L1의 존재, 및/또는 BRAF V600 돌연변이 폴리펩티드를 함유하는지 검출하기 위한 검정을 수행함으로써 평가된다. 추가 측면에서, LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600 폴리펩티드의 존재는 IHC, 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA), 생체내 영상화, 또는 유동 세포측정법에 의해 검출된다. 일부 측면에서, LAG-3 및/또는 PD-L1 발현 및/또는 BRAF V600 상태는 IHC에 의해 검정된다. 이들 방법 모두의 다른 측면에서, LAG-3 및/또는 PD-L1의 세포 표면 발현 및/또는 BRAF V600 돌연변이의 존재는, 예를 들어 IHC 또는 생체내 영상화를 사용하여 검정된다.

[0241] 다른 측면에서, 시험 조직 샘플에서 LAG-3 및/또는 PD-L1을 발현하고/거나 BRAF V600 돌연변이를 함유하는 세포의 비율은 유동 세포측정법에 의해 평가된다. 일부 측면에서, 유동 세포측정법에 의해 검정된 시험 조직 샘플은 종양 침윤 면역 세포를 포함한다. 일부 측면에서, 유동 세포측정법은 멀티플렉스 검정이다. 일부 측면에서, 유동 세포측정법을 점수화하는 것은 LAG-3, CD4, CD8, FOXP3 및 그의 임의의 조합을 포함하는 마커의 발현을 검출하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 유동 세포측정법을 점수화하는 것은 시험 조직 샘플에서 LAG-3 및/또는 PD-L1을 발현하고/거나 BRAF V600 돌연변이를 함유하는 T 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 유동 세포측정법을 점수화하는 것은 시험 조직 샘플에서 LAG-3 및/또는 PD-L1을 발현하고/거나 BRAF V600 돌연변이를 함유하는 CD8+ T 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 유동 세포측정법을 점수화하는 것은 시험 조직 샘플에서 LAG-3 및/또는 PD-L1을 발현하고/거나 BRAF V600 돌연변이를 함유하는 CD4+ T 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 유동 세포측정법을 점수화하는 것은 시험 조직 샘플에서 LAG-3 및/또는 PD-L1을 발현하고/거나 BRAF V600 돌연변이를 함유하는 FOXP3+ T 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다.

[0242] 본 방법 중 임의의 것의 특정 측면에서, 시험 조직 샘플에서 LAG-3, PD-L1을 발현하고/거나 BRAF V600을 함유하는 세포의 비율은 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600 폴리펩티드의 존재를 검출하는 검정을 수행하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, LAG-3, PD-L1, 및/또는 BRAF V600 폴리펩티드의 존재는 면역조직화학 검정에 의해 검출된다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 종양 생검이다. 일부 측면에서, 시험 조직 샘플은 포르말린-고정 파라핀 포매 (FFPE) 샘플이다.

[0243] 일부 측면에서, 면역조직화학 검정은 모노플렉스 검정이다. 일부 측면에서, 면역조직화학 검정은 멀티플렉스 검정이다. 일부 측면에서, 멀티플렉스 면역조직화학 검정은 CD4, CD8, FOXP3, 또는 그의 임의의 조합의 존재를 검출할 수 있다.

[0244] 일부 측면에서, 면역조직화학 검정은 종양 샘플을 17B4 마우스 항-인간 LAG-3 IgG1 모노클로날 항체와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 면역조직화학 검정은 종양 샘플을 각각 서열식별번호:3 및 5에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-LAG-3 항체와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 면역조직화학 검정은 종양 샘플을 SP346 토끼 항-인간 LAG-3 IgG 모노클로날 항체와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 면역조직화학 검정은 종양 샘플을 11E3 (노부스바이오(Novusbio)), 874501 (노부스바이오) 또는 EPR4392 (2) (압캠(Abcam)) 항-인간 LAG-3 모노클로날 항체와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부

측면에서, 면역조직화학 검정은 종양 샘플을 다코(Dako) PD-L1 IHC 28-8 키트의 시약과 접촉시켜 PD-L1 발현을 검정하는 것을 포함한다.

[0245] 일부 측면에서, 면역조직화학 검정은 낮은 배율로 점수화된다. 일부 측면에서, 낮은 배율은 약 20X이다. 일부 측면에서, 면역조직화학 검정은 높은 배율로 점수화된다. 일부 측면에서, 높은 배율은 약 40X이다.

[0246] 일부 측면에서, 면역조직화학 검정은 영상 분석 소프트웨어에 의해 점수화된다. 일부 측면에서, 면역조직화학 검정은 병리학자 시각적 면역 점수에 의해 점수화된다. 일부 측면에서, 면역조직화학 검정은 수동으로 점수화된다.

[0247] 일부 측면에서, 면역조직화학 검정을 점수화하는 것은 시험 조직 샘플에서 LAG-3 및/또는 PD-L1을 발현하고/거나 BRAF V600 돌연변이를 함유하는 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 면역조직화학 검정을 점수화하는 것은 시험 조직 샘플에서 LAG-3 및/또는 PD-L1을 발현하고/거나 BRAF V600 돌연변이를 함유하는 면역 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 면역조직화학 검정을 점수화하는 것은 시험 조직 샘플에서 LAG-3 및/또는 PD-L1을 발현하고/거나 BRAF V600 돌연변이를 함유하는 T 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 면역조직화학 검정을 점수화하는 것은 시험 조직 샘플에서 LAG-3을 발현하는 CD8+ T 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 면역조직화학 검정을 점수화하는 것은 시험 조직 샘플에서 LAG-3을 발현하는 CD4+ T 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 면역조직화학 검정을 점수화하는 것은 시험 조직 샘플에서 LAG-3을 발현하는 FOXP3+ T 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다.

[0248] 일부 측면에서, 면역조직화학 검정은 종양 세포에 의한 MHC 부류 II의 발현을 검출하는 것을 추가로 포함하는 멀티플렉스 검정이다. 일부 측면에서, 면역조직화학 검정을 점수화하는 것은 시험 조직 샘플에서 MHC 부류 II를 발현하는 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 면역조직화학 검정을 점수화하는 것은 시험 조직 샘플에서 MHC 부류 II를 발현하는 비-면역 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다.

[0249] 특정한 측면에서, 종양 세포에 의한 피브리노겐-유사 단백질 1 (FGL1)의 발현이 측정된다.

[0250] 영상화 기술은 암 연구 및 치료에서 중요한 도구를 제공하였다. 양전자 방출 단층촬영 (PET), 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 형광 반사 영상화 (FRI), 형광-매개 단층촬영 (FMT), 생물발광 영상화 (BLI), 레이저-스캐닝 공초점 현미경검사 (LSCM) 및 다광자 현미경검사 (MPM)를 포함한, 분자 영상화 시스템에서의 최근의 발전은, 암 연구에서의 이들 기술의 훨씬 더 큰 사용을 예고할 가능성이 있다. 이들 분자 영상화 시스템 중 일부는 임상의가 종양이 신체 내의 어디에 위치하는지를 볼 수 있게 할 뿐만 아니라, 종양 거동 및/또는 치료 약물에 대한 반응성에 영향을 미치는 특정 분자, 세포 및 생물학적 과정의 발현 및 활성을 가시화할 수 있게 한다 (Condeelis and Weissleder, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2(12):a003848 (2010)). PET의 감수성 및 해상도와 커플링된 항체 특이성은 이뮤노PET 영상화가 조직 샘플에서 항원의 발현을 모니터링하고 검정하는데 특히 매력적이게 한다 (McCabe and Wu, Cancer Biother. Radiopharm. 25(3):253-61 (2010); Olafsen et al., Protein Eng. Des. Sel. 23(4):243-9 (2010)). 본 방법 중 임의의 것의 특정 측면에서, LAG-3, PD-L1, 및/또는 BRAF V600 발현은 이뮤노PET 영상화에 의해 검정된다. 본 방법 중 임의의 것의 특정 측면에서, 시험 조직 샘플에서 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600을 발현하는 세포의 비율은 시험 조직 샘플에서 세포 표면 상의 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600 폴리펩티드의 존재를 결정하기 위한 검정을 수행함으로써 평가된다. 특정 측면에서, 시험 조직 샘플은 FFPE 조직 샘플이다. 다른 측면에서, LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600 폴리펩티드의 존재는 IHC 검정에 의해 결정된다. 추가 측면에서, IHC 검정은 자동화 과정을 사용하여 수행된다.

[0251] 일부 측면에서, 종양 시편에서의 BRAF V600E 돌연변이의 존재는 치료의 개시 전에 확인된다. 특정 측면에서, BRAF V600E 돌연변이는 FDA-승인된 시험에 의해 확인된다. 특정한 측면에서, BRAF V600E 돌연변이의 존재를 확인하기 위한 시험은 코바스® 4800 BRAF V600 돌연변이 시험이다.

[0252] II.A. 자동화 IHC에 의한 LAG-3 및/또는 PD-L1 발현 및/또는 BRAF V600 돌연변이의 존재의 검정

[0253] 본 방법의 한 측면에서, 자동화 IHC 방법은 FFPE 조직 시편에서 LAG-3 및 PD-L1의 발현, 및/또는 BRAF V600 돌연변이의 존재를 검정하는데 사용된다. 본 개시내용은 시험 조직 샘플에서 인간 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600의 존재를 검출하거나, 또는 인간 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600 항원의 수준 또는 샘플에서 항원을 발현하는 세포의 비율을 정량화하는 방법을 제공하며, 방법은 시험 샘플 및 음성 대조군 샘플을 인간 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600에 특이적으로 결합하는 mAb와, 항체 또는 그의 부분과 인간 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600 사이의 복합체의 형성을 허용하는 조건 하에, 접촉시키는 것을 포함한다. 특정 측면에서, 시험 및 대조군 조직 샘플은 FFPE 샘플이다. 이어서 복합체의 형성이 검출되며, 여기서 시험 샘플과 음성 대조군 샘플 사이의

복합체 형성의 차이는 샘플에서의 인간 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600 항원의 존재를 나타낸다. LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600을 정량화하기 위해 다양한 방법이 사용된다.

[0254] 특정한 측면에서, 자동화 IHC 방법은 하기를 포함한다: (a) 자동염색기에 올려진 조직 절편을 탈파라핀화 및 재수화시키는 것; (b) 자동염색기에서 항원을 회복시키는 것; (c) 시약을 자동염색기 상에 설정하는 것; 및 (d) 조직 시편에서 내인성 퍼옥시다제를 중화시키는 단계; 슬라이드 상의 비-특이적 단백질-결합 부위를 차단시키는 단계; 슬라이드를 1차 Ab와 인큐베이션하는 단계; 1차 후 차단제와 인큐베이션하는 단계; 1차 후 항체 검출제, 예컨대 검출 효소에 접합될 수 있거나 접합되지 않을 수 있는 또 다른 항체와 인큐베이션하는 단계; 중합체-효소 검출 시약과 인큐베이션하는 단계; 발색원 기질을 부가하고 발색하는 단계; 및 헤마톡실린으로 대조염색하는 단계를 포함하도록 자동염색기를 구동시키는 것. 일부 측면에서, 항원을 회복시키는 것은 임의의 열 기반 항원 회복 장치를 사용하는 것을 포함한다.

[0255] 일부 측면에서, 종양 조직 샘플에서 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600의 존재를 평가하기 위해, 병리학자는 현미경 하에 각각의 필드 내 LAG-3+ 종양 침윤 림프구, PD-L1+ 종양 세포 및/또는 BRAF V600+ 종양 세포의 수를 검사하고, 양성인 세포의 백분율을 속으로 추정한 다음, 이를 평균내어 최종 백분율에 이르게 한다. 상이한 염색 강도는 0/음성, 1+/약함, 2+/중간, 및 3+/강함으로 정의된다. 전형적으로, 백분율 값은 먼저, 0 및 3+ 버킷에 할당되고, 이어서 중간 1+ 및 2+ 강도가 고려된다. 고도로 불균질한 조직에 대해, 시편을 구역으로 나누고, 각각의 구역을 개별적으로 점수화한 다음, 백분율 값의 단일 세트로 합한다. 상이한 염색 강도에 대한 음성 및 양성 세포의 백분율 각 영역으로부터 결정하고, 각각의 구역에 대한 중앙값을 제공한다. 최종 백분율 값이 다음 각각의 염색 강도 카테고리에 대해 조직에 제공된다: 음성, 1+, 2+ 및 3+. 모든 염색 강도의 합은 반드시 100%여야 한다.

[0256] 일부 측면에서, 염색은 또한 종양-침윤 염증 세포, 예컨대 대식세포 및 림프구에서 평가된다. 대식세포 및 림프구는 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600 염색에 대해 평가되고, 모든 샘플에서 각각의 세포 카테고리에 대해 양성 또는 음성인 것으로만 기록된다. 염색은 또한, 외부/내부 종양 면역 세포 지정에 따라 특징화된다. "내부"는 면역 세포가 종양 세포들 사이에 물리적으로 삽입되어 있지 않으면서, 종양 조직 내에 및/또는 종양 영역의 경계 상에 있는 것을 의미한다. "외부"는 면역 세포가 결합 조직과 회합된 주변부 또는 임의의 회합된 인접 조직에서 발견되면서, 종양과 어떠한 물리적 회합도 없는 것을 의미한다.

[0257] 이들 점수화 방법의 특정 측면에서, 샘플은 독립적으로 작업하는 2명 이상의 병리학자에 의해 점수화되고, 점수는 후속적으로 통합된다. 특정의 다른 측면에서, 양성 및 음성 세포의 확인은 적절한 소프트웨어를 사용하여 점수화된다.

[0258] 히스토스코어 (H-스코어)는 IHC 데이터의 보다 정량적인 척도로서 사용된다. 히스토스코어는 하기와 같이 계산된다:

[0259] 히스토스코어 = [(% 종양 x 1 (낮은 강도)) + (% 종양 x 2 (중간 강도)) + (% 종양 x 3 (높은 강도)]

[0260] 히스토스코어를 결정하기 위해, 병리학자는 시편 내에서 각각의 강도 범주로 염색된 세포의 백분율을 추정한다. 대부분의 바이오마커의 발현이 불균질하기 때문에, 히스토스코어는 전체 발현의 보다 참된 표현이다. 최종 히스토스코어 범위는 0 (최소 점수, 발현 없음) 내지 300 (최대 점수, 강하고 포괄적인 발현)이다.

[0261] II.B. LAG-3 길항제

[0262] 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 LAG-3 길항제는 LAG-3 결합제 및 가용성 LAG-3 폴리펩티드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. LAG-3 결합제는 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 (즉, "항-LAG-3 항체")를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "LAG-3 길항제"는 용어 "LAG-3 억제제"와 상호교환가능하다.

[0263] 일부 측면에서, LAG-3 길항제는 항-LAG-3 항체이다.

[0264] LAG-3에 결합하는 항체는, 예를 들어 국제 공개 번호 WO/2015/042246 및 미국 공개 번호 2014/0093511 및 2011/0150892에 개시되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0265] 본 개시내용에 유용한 예시적인 LAG-3 항체는 25F7 (미국 공개 번호 2011/0150892에 기재됨)이다. 본 개시내용에 유용한 추가의 예시적인 LAG-3 항체는 BMS-986016 (렐라틀리맙)이다. 일부 측면에서, 본 개시내용에 유용한 항-LAG-3 항체는 25F7 또는 BMS-986016과 교차-경쟁한다. 일부 측면에서, 본 개시내용에 유용한 항-LAG-3 항체는 25F7 또는 BMS-986016과 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 25F7 또는 BMS-

986016의 6개의 CDR을 포함한다.

[0266] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 다른 관련 기술분야에 인식된 항-LAG-3 항체는 US 2011/007023에 기재된 IMP731 (H5L7BW), WO 2016028672 및 미국 공개 번호 2020/0055938에 기재된 MK-280 (28G-10), 문헌 [Burova E, et al., J. Immunother. Cancer (2016); 4(Supp. 1):P195] 및 미국 특허 번호 10,358,495에 기재된 REGN3767 (피안리맙), WO 2017/019894에 기재된 인간화 BAP050, GSK2831781, 미국 특허 번호 10,711,060 및 미국 공개 번호 2020/0172617에 기재된 IMP-701 (LAG525; 이에라밀리맙), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017 및 AGEN1746을 포함한다. 청구된 발명에 유용한 이들 및 다른 항-LAG-3 항체는, 예를 들어: US 10,188,730, WO 2016/028672, WO 2017/106129, WO2017/062888, WO2009/044273, WO2018/069500, WO2016/126858, WO2014/179664, WO2016/200782, WO2015/200119, WO2017/019846, WO2017/198741, WO2017/220555, WO2017/220569, WO2018/071500, WO2017/015560, WO2017/025498, WO2017/087589, WO2017/087901, WO2018/083087, WO2017/149143, WO2017/219995, US2017/0260271, WO2017/086367, WO2017/086419, WO2018/034227, WO2018/185046, WO2018/185043, WO2018/217940, WO19/011306, WO2018/208868, WO2014/140180, WO2018/201096, WO2018/204374, 및 WO2019/018730에서 찾아볼 수 있다. 이들 참고문헌 각각의 내용은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0267] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 항-LAG-3 항체는 또한 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하고 인간 LAG-3에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-LAG-3 항체, 예를 들어 렐라틀리맙과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다. 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 본원에 기재된 임의의 항-LAG-3 항체, 예를 들어 렐라틀리맙과 동일한 에피토프에 결합한다.

[0268] 일부 측면에서, 인간 LAG-3에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-LAG-3 항체, 예를 들어 렐라틀리맙과 교차-경쟁하거나 또는 그와 동일한 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 조작된 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 이러한 키메라, 조작, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조되고 단리될 수 있다.

[0269] 항체가 항원에의 결합에 대해 교차-경쟁하는 능력은 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하고 그러한 특정한 에피토프 영역에 대한 다른 교차-경쟁 항체의 결합을 입체적으로 방해한다는 것을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 동일한 에피토프 영역에 대한 그의 결합에 의해 참조 항체, 예를 들어 렐라틀리맙과 매우 유사한 기능적 특성을 가질 것으로 예상된다. 교차-경쟁 항체는 표준 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다 (예를 들어, WO 2013/173223 참조).

[0270] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 항-LAG-3 항체는 또한 임의의 상기 전장 항체의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것이 충분히 입증되었다.

[0271] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 전장 항체이다.

[0272] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 모노클로날, 인간, 인간화, 키메라, 또는 다중특이적 항체이다. 일부 측면에서, 다중특이적 항체는 이중-친화도 재표적화 항체 (DART), DVD-Ig, 또는 이중특이적 항체이다.

[0273] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, Fab 단편, Fv 단편, scFv 단편, dsFv 단편, dAb 단편, 또는 단일 쇄 결합 폴리펩티드이다.

[0274] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 BMS-986016 (렐라틀리맙), IMP731 (H5L7BW), MK4280 (28G-10), REGN3767 (피안리맙), GSK2831781, 인간화 BAP050, IMP-701 (LAG525, 이에라밀리맙), aLAG3(0414), aLAG3(0416), Sym022, TSR-033, TSR-075, XmAb22841, MGD013, BI754111, FS118, P 13B02-30, AVA-017, 25F7, AGEN1746이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함한다.

[0275] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 렐라틀리맙이다.

[0276] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 본원에 개시되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 항-LAG-3 항체의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 및 경쇄의 서열, 예컨대 본원에 개시된 공개물에 제공된 서열을 포함한다.

[0277] 일부 측면에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법은 본원에 개시된 바와 같은 또는 관련 기술분야에 공지된 바와

같은 항-LAG-3 항체와 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들어, 항-LAG-3 항체의 서열, 예컨대 항-LAG-3 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역 또는 중쇄 및/또는 경쇄와 적어도 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일성)을 갖는 항-LAG-3 항체를 포함한다.

[0278] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다.

[0279] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 (a) 서열식별번호:7에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열식별번호:8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열식별번호:9에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열식별번호:10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열식별번호:11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열식별번호:12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0280] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 각각 서열식별번호:3 및 5에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0281] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 각각 서열식별번호:1 및 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0282] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 각각 서열식별번호:30 및 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0283] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 REGN3767 (피안리맙)이다. 일부 측면에서, 피안리맙은 약 1 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 10 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg의 용량으로 약 3주마다 1회 정맥내로 투여된다.

[0284] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 LAG525 (이에라밀리맙)이다. 일부 측면에서, 이에라밀리맙은 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg 또는 약 1300 mg의 용량으로 약 2, 3 또는 4주마다 1회 정맥내로 투여된다.

[0285] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 MK4280이다. 일부 측면에서, MK4280은 약 7 mg, 21 mg, 70 mg, 210 mg 또는 700 mg의 용량으로 약 3주마다 1회 정맥내로 투여된다.

[0286] 일부 측면에서, LAG-3 길항제는 가용성 LAG-3 폴리펩티드이다. 일부 측면에서, 가용성 LAG-3 폴리펩티드는 융합 폴리펩티드, 예를 들어 LAG-3의 세포외 부분을 포함하는 융합 단백질이다. 일부 측면에서, 가용성 LAG-3 폴리펩티드는 MHC 부류 II에 결합할 수 있는 LAG-3-Fc 융합 폴리펩티드이다. 일부 측면에서, 가용성 LAG-3 폴리펩티드는 LAG-3 세포외 도메인의 리간드 결합 단편을 포함한다. 일부 측면에서, LAG-3 세포외 도메인의 리간드 결합 단편은 서열식별번호:41에 대해 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 가용성 LAG-3 폴리펩티드는 반감기 연장 모이어티를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 반감기 연장 모이어티는 이뮤노글로불린 불변 영역 또는 그의 부분, 이뮤노글로불린-결합 폴리펩티드, 이뮤노글로불린 G (IgG), 알부민-결합 폴리펩티드 (ABP), PAS화 모이어티, HES화 모이어티, XTEN, PEG화 모이어티, Fc 영역, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 측면에서, 가용성 LAG-3 폴리펩티드는 IMP321 (에프틸라기모드 알파)이다. 예를 들어, 문헌 [Brignone C, et al., J. Immunol. (2007); 179:4202-4211] 및 WO2009/044273을 참조한다.

[0287] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 LAG-3 발현을 결정하는데 사용된다. 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 포르말린-고정 파라핀-포매 (FFPE) 조직 시편에서 LAG-3에 결합하는 그의 능력에 대해 선택된다. 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 동결된 조직에서 LAG-3에 결합할 수 있다. 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 막 결합된, 세포질, 및/또는 가용성 형태의 LAG-3을 구별할 수 있다.

[0288] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법에 따라 LAG-3 발현을 검정, 검출, 및/또는 정량화하기에 유용한 항-LAG-3 항체는 17B4 마우스 IgG1 항-인간 LAG-3 모노클로날 항체이다. 예를 들어, 문헌 [Matsuzaki, J et al., PNAS (2010); 107:7875]을 참조한다.

[0289] 일부 측면에서, LAG-3 길항제는 정맥내 투여를 위해 제제화된다.

[0290] 일부 측면에서, LAG-3 길항제는 균일 용량으로 투여된다.

[0291] 일부 측면에서, LAG-3 길항제는 적어도 약 0.25 mg 내지 약 2000 mg, 약 0.25 mg 내지 약 1600 mg, 약 0.25 mg 내지 약 1200 mg, 약 0.25 mg 내지 약 800 mg, 약 0.25 mg 내지 약 400 mg, 약 0.25 mg 내지 약 100 mg, 약

0.25 mg 내지 약 50 mg, 약 0.25 mg 내지 약 40 mg, 약 0.25 mg 내지 약 30 mg, 약 0.25 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 2000 mg, 약 20 mg 내지 약 1600 mg, 약 20 mg 내지 약 1200 mg, 약 20 mg 내지 약 800 mg, 약 20 mg 내지 약 400 mg, 약 20 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 약 100 mg 내지 약 1800 mg, 약 100 mg 내지 약 1600 mg, 약 100 mg 내지 약 1400 mg, 약 100 mg 내지 약 1200 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 2000 mg, 약 400 mg 내지 약 1800 mg, 약 400 mg 내지 약 1600 mg, 약 400 mg 내지 약 1400 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여된다.

[0292] 일부 측면에서, LAG-3 길항제는 약 0.25 mg, 약 0.5 mg, 약 0.75 mg, 약 1 mg, 약 1.25 mg, 약 1.5 mg, 약 1.75 mg, 약 2 mg, 약 2.25 mg, 약 2.5 mg, 약 2.75 mg, 약 3 mg, 약 3.25 mg, 약 3.5 mg, 약 3.75 mg, 약 4 mg, 약 4.25 mg, 약 4.5 mg, 약 4.75 mg, 약 5 mg, 약 5.25 mg, 약 5.5 mg, 약 5.75 mg, 약 6 mg, 약 6.25 mg, 약 6.5 mg, 약 6.75 mg, 약 7 mg, 약 7.25 mg, 약 7.5 mg, 약 7.75 mg, 약 8 mg, 약 8.25 mg, 약 8.5 mg, 약 8.75 mg, 약 9 mg, 약 9.25 mg, 약 9.5 mg, 약 9.75 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg, 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 약 700 mg, 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760 mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg, 약 800 mg, 약 810 mg, 약 820 mg, 약 830 mg, 약 840 mg, 약 850 mg, 약 860 mg, 약 870 mg, 약 880 mg, 약 890 mg, 약 900 mg, 약 910 mg, 약 920 mg, 약 930 mg, 약 940 mg, 약 950 mg, 약 960 mg, 약 970 mg, 약 980 mg, 약 990 mg, 약 1000 mg, 약 1040 mg, 약 1080 mg, 약 1100 mg, 약 1140 mg, 약 1180 mg, 약 1200 mg, 약 1240 mg, 약 1280 mg, 약 1300 mg, 약 1340 mg, 약 1380 mg, 약 1400 mg, 약 1440 mg, 약 1480 mg, 약 1500 mg, 약 1540 mg, 약 1580 mg, 약 1600 mg, 약 1640 mg, 약 1680 mg, 약 1700 mg, 약 1740 mg, 약 1780 mg, 약 1800 mg, 약 1840 mg, 약 1880 mg, 약 1900 mg, 약 1940 mg, 약 1980 mg 또는 약 2000 mg의 용량으로 투여된다.

[0293] 일부 측면에서, LAG-3 길항제는 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여된다.

[0294] 일부 측면에서, LAG-3 길항제는 체중-기준 용량으로 투여된다.

[0295] 일부 측면에서, LAG-3 길항제는 약 0.003 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.9 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.7 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.6 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0296] 일부 측면에서, LAG-3 길항제는 약 0.003 mg/kg, 약 0.004 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.006 mg/kg, 약 0.007 mg/kg, 약 0.008 mg/kg, 약 0.009 mg/kg, 약 0.01 mg/kg, 약 0.02 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.04 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.06 mg/kg, 약 0.07 mg/kg, 약 0.08 mg/kg, 약 0.09 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 5.0 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 약 8.0 mg/kg, 약 9.0 mg/kg, 약 10.0 mg/kg, 약 11.0 mg/kg, 약 12.0 mg/kg, 약 13.0 mg/kg, 약 14.0 mg/kg, 약 15.0 mg/kg, 약 16.0 mg/kg, 약 17.0 mg/kg, 약 18.0 mg/kg, 약 19.0 mg/kg, 약 20.0 mg/kg, 약 21.0 mg/kg, 약 22.0 mg/kg, 약 23.0 mg/kg, 약 24.0 mg/kg, 또는 약 25.0 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0297] 일부 측면에서, 용량은 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 또는 약 12주마다 1회 투여된다.

[0298] 일부 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 LAG-3 길항제는 단독요법으로서 투여되며, 즉 LAG-3 길항제는 또 다른 치료제와 조합하여 투여되지 않는다.

[0299] 일부 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 LAG-3 길항제 또는 LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제의 조합물은 1종 이상의 추가의 치료제 및/또는 항암 요법과 함께 투여된다.

[0300] II.C. CTLA-4 억제제

[0301] 관련 기술분야에 공지된 CTLA-4 억제제가 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 CTLA-4 억제제는 CTLA-4 결합제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 측면에서, CTLA-4 결합제는 인간 CTLA-4에 결합하고, CTLA-4와 인간 B7 수용체의 상호작용을 방해한다. CTLA-4와 B7의 상호 작용은 CTLA-4 수용체를 보유하고 있는 T-세포의 불활성화를 초래하는 신호를 변환시키기 때문에, 상기 상호작용을 방해하는 것이 이러한 T 세포의 활성화를 효과적으로 유도하거나, 증진시키거나 또는 연장시킴으로써, 면역 반응을 유도하거나, 증진시키거나 또는 연장시킨다.

[0302] 일부 측면에서, CTLA-4 억제제는 항-CTLA-4 항체이다.

[0303] 높은 친화도로 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 인간 모노클로날 항체가 미국 특허 번호 6,984,720에 개시되어 있다. 다른 항-CTLA-4 모노클로날 항체는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,977,318, 6,051,227, 6,682,736, 및 7,034,121 및 국제 공개 번호 WO 2012/122444, WO 2007/113648, WO 2016/196237, 및 WO 2000/037504에 기재되어 있고, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 미국 특허 번호 6,984,720에 개시된 항-CTLA-4 인간 모노클로날 항체는 하기 특징 중 1개 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어 분석에 의해 결정 시, 적어도 약 10^7 M^{-1}, 또는 약 10^9 M^{-1}, 또는 약 10^{10} M^{-1} 내지 10^{11} M^{-1} 또는 그 초과의 평형 회합 상수 (K_a)에 의해 반영되는 결합 친화도로 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합함; (b) 적어도 약 10^3, 약 10^4, 또는 약 10^5 m^{-1} s^{-1}의 동역학적 회합 상수 (k_a); (c) 적어도 약 10^3, 약 10^4, 또는 약 10^5 m^{-1} s^{-1}의 동역학적 해리 상수 (k_d); 및 (d) CTLA-4의 B7-1 (CD80) 및 B7-2 (CD86)에 대한 결합을 억제함. 본 개시내용에 유용한 항-CTLA-4 항체는 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합하고 상기 특징 중 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 적어도 3개를 나타내는 모노클로날 항체를 포함한다.

[0304] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙 (예르보이(YERVOY)®, MDX-010, 10D1로도 공지됨; 미국 특허 번호 6,984,720 참조), MK1308 (머크(Merck), 쿠아본리맙으로도 공지됨), AGEN1884 (아제누스 인크.(Agenus Inc.), 잘리프렐리맙으로도 공지됨; WO 2016/196237 참조), 트레멜리무맙 (아스트라제네카(AstraZeneca); 티실리무맙, CP-675,206으로도 공지됨; WO 2000/037504 및 문헌 [Ribas, Update Cancer Ther. 2(3): 133-39 (2007)] 참조), REGN4659 (레게네론 파마슈티칼스, 인크.(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.); 미국 공개 번호 2019/0048096 참조), 및 CTLA-4 프로바디 BMS-986249 (BMS, 절단된 펩티드 마스크를 갖는 항-CTLA-4 항체; WO 18/085555 참조)를 포함한다.

[0305] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합하고, 인간 CTLA-4에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-CTLA-4 항체, 예를 들어 이필리무맙 및/또는 트레멜리무맙과 교차-경쟁한다. 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 본원에 기재된 임의의 항-CTLA-4 항체, 예를 들어 이필리무맙 및/또는 트레멜리무맙과 동일한 에피토프에 결합한다.

[0306] 일부 측면에서, 인간 CTLA-4에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-CTLA-4 항체, 예를 들어 이필리무맙 및/또는 트레멜리무맙과 교차-경쟁하거나 또는 그와 동일한 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 조작된 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다.

[0307] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 항-CTLA-4 항체는 또한 임의의 상기 전장 항체의 항원-결합 부분을 포함한다.

[0308] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 전장 항체이다. 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 모노클로날, 인간,

인간화, 키메라 또는 다중특이적 항체이다. 일부 측면에서, 다중특이적 항체는 DART, DVD-Ig 또는 이중특이적 항체이다.

[0309] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, Fab 단편, Fv 단편, scFv 단편, dsFv 단편, dAb 단편, 또는 단일 쇄 결합 폴리펩티드이다.

[0310] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙, 트레멜리무맙, MK1308, AGEN1884, REGN4659이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함한다.

[0311] 일부 측면에서, CTLA-4 항체는 트레멜리무맙 (CP-675,206으로도 공지됨)이다. 트레멜리무맙은 인간 IgG2 모노클로날 항-CTLA-4 항체이다. 트레멜리무맙은 WO/2012/122444, 미국 공개 번호 2012/263677, 또는 WO 공개 번호 2007/113648 A2에 기재되어 있다.

[0312] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다. 이필리무맙은 CTLA-4의 그의 B7 리간드에 대한 결합을 차단함으로써 T 세포 활성화를 자극하는 완전 인간, IgG1 모노클로날 항체이다.

[0313] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 본원에 개시되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 항-CTLA-4 항체의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 및 경쇄의 서열, 예컨대 본원에 개시된 공개물에 제공된 서열을 포함한다.

[0314] 일부 측면에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법은 본원에 개시된 바와 같은 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 항-CTLA-4 항체와 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들어, 항-CTLA-4 항체의 서열, 예컨대 항-CTLA-4 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역 또는 중쇄 및/또는 경쇄와 적어도 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일성)을 갖는 항-CTLA-4 항체를 포함한다.

[0315] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 미국 특허 번호 6,984,720 및 7,605,238 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에서 10D1로 확인된 이필리무맙의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 이필리무맙 (이전에 IvtDX-010 및 BMS-734016으로도 공지됨)은 예르보이(YERVOY)®로서 시판되고, 전이성 흑색종의 치료를 위해 승인되었고, 다른 암에서 임상 시험 중이다. 문헌 [Hoos et al. (2010) Semin. Oncol. 37:533; Hodi et al. (2010) New Engl J. Med. 363:711; Pardoll (2012) Nat. Immunol. 13(12):1129]을 참조한다.

[0316] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR, 이필리무맙의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역, 또는 이필리무맙의 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0317] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다.

[0318] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 (a) 서열식별번호:35에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열식별번호:36에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열식별번호:37에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열식별번호:38에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열식별번호:39에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열식별번호:40에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0319] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 각각 서열식별번호:34 및/또는 서열식별번호:32에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0320] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 각각 서열식별번호:34 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0321] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙의 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0322] 일부 측면에서, CTLA-4 억제제 (예를 들어, 항-CTLA-4 항체)는 정맥내 투여를 위해 제제화된다.

[0323] 일부 측면에서, CTLA-4 억제제는 균일 용량으로 투여된다.

[0324] 일부 측면에서, CTLA-4 억제제는 적어도 약 0.25 mg 내지 약 2000 mg, 약 0.25 mg 내지 약 1600 mg, 약 0.25 mg 내지 약 1200 mg, 약 0.25 mg 내지 약 800 mg, 약 0.25 mg 내지 약 400 mg, 약 0.25 mg 내지 약 100 mg, 약 0.25 mg 내지 약 50 mg, 약 0.25 mg 내지 약 40 mg, 약 0.25 mg 내지 약 30 mg, 약 0.25 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 2000 mg, 약 20 mg 내지 약 1600 mg, 약 20 mg 내지 약 1200 mg, 약 20 mg 내지 약 800 mg, 약 20 mg 내지 약 400 mg, 약 20 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 약 100 mg 내지 약 1800 mg, 약

100 mg 내지 약 1600 mg, 약 100 mg 내지 약 1400 mg, 약 100 mg 내지 약 1200 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 2000 mg, 약 400 mg 내지 약 1800 mg, 약 400 mg 내지 약 1600 mg, 약 400 mg 내지 약 1400 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여된다.

[0325] 일부 측면에서, CTLA-4 억제제는 약 0.25 mg, 약 0.5 mg, 약 0.75 mg, 약 1 mg, 약 1.25 mg, 약 1.5 mg, 약 1.75 mg, 약 2 mg, 약 2.25 mg, 약 2.5 mg, 약 2.75 mg, 약 3 mg, 약 3.25 mg, 약 3.5 mg, 약 3.75 mg, 약 4 mg, 약 4.25 mg, 약 4.5 mg, 약 4.75 mg, 약 5 mg, 약 5.25 mg, 약 5.5 mg, 약 5.75 mg, 약 6 mg, 약 6.25 mg, 약 6.5 mg, 약 6.75 mg, 약 7 mg, 약 7.25 mg, 약 7.5 mg, 약 7.75 mg, 약 8 mg, 약 8.25 mg, 약 8.5 mg, 약 8.75 mg, 약 9 mg, 약 9.25 mg, 약 9.5 mg, 약 9.75 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg, 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 약 700 mg, 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760 mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg, 약 800 mg, 약 810 mg, 약 820 mg, 약 830 mg, 약 840 mg, 약 850 mg, 약 860 mg, 약 870 mg, 약 880 mg, 약 890 mg, 약 900 mg, 약 910 mg, 약 920 mg, 약 930 mg, 약 940 mg, 약 950 mg, 약 960 mg, 약 970 mg, 약 980 mg, 약 990 mg, 약 1000 mg, 약 1040 mg, 약 1080 mg, 약 1100 mg, 약 1140 mg, 약 1180 mg, 약 1200 mg, 약 1240 mg, 약 1280 mg, 약 1300 mg, 약 1340 mg, 약 1380 mg, 약 1400 mg, 약 1440 mg, 약 1480 mg, 약 1500 mg, 약 1540 mg, 약 1580 mg, 약 1600 mg, 약 1640 mg, 약 1680 mg, 약 1700 mg, 약 1740 mg, 약 1780 mg, 약 1800 mg, 약 1840 mg, 약 1880 mg, 약 1900 mg, 약 1940 mg, 약 1980 mg 또는 약 2000 mg의 용량으로 투여된다.

[0326] 일부 측면에서, CTLA-4 억제제는 체중-기준 용량으로 투여된다.

[0327] 일부 측면에서, CTLA-4 억제제는 약 0.003 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.9 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.7 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.6 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0328] 일부 측면에서, CTLA-4 억제제는 약 0.003 mg/kg, 약 0.004 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.006 mg/kg, 약 0.007 mg/kg, 약 0.008 mg/kg, 약 0.009 mg/kg, 약 0.01 mg/kg, 약 0.02 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.04 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.06 mg/kg, 약 0.07 mg/kg, 약 0.08 mg/kg, 약 0.09 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 5.0 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 약 8.0 mg/kg, 약 9.0 mg/kg, 약 10.0 mg/kg, 약 11.0 mg/kg, 약 12.0 mg/kg, 약 13.0 mg/kg, 약 14.0 mg/kg, 약 15.0 mg/kg, 약 16.0 mg/kg, 약 17.0 mg/kg, 약 18.0 mg/kg, 약 19.0 mg/kg, 약 20.0 mg/kg, 약 21.0 mg/kg, 약 22.0 mg/kg, 약 23.0 mg/kg, 약 24.0 mg/kg, 또는 약 25.0 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0329] 일부 측면에서, 용량은 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 또는 약 12주마다 1회 투여된다.

[0330] 일부 측면에서, CTLA-4 억제제는 이필리무맙이고, 약 3 mg/kg의 용량으로 약 3주마다 1회, 약 10 mg/kg의 용량

으로 약 3주마다 1회, 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 약 12주마다 1회 투여된다. 일부 측면에서, 이필리무맙은 4회 용량으로 투여된다.

[0331] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제는 개별적으로 제제화된다.

[0332] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제는 함께 제제화된다.

[0333] 일부 측면에서, LAG-3 길항제는 CTLA-4 억제제 전에 투여된다.

[0334] 일부 측면에서, CTLA-4 억제제는 LAG-3 길항제 전에 투여된다.

[0335] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제는 공동으로 투여된다.

[0336] II.D. 항암 요법 및 치료제

[0337] 일부 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 LAG-3 길항제 또는 본원에 기재된 바와 같은 LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제의 조합물은 1종 이상의 추가의 항암 요법 및/또는 치료제와 함께 투여된다.

[0338] 추가의 치료제 및/또는 항암 요법은 흑색종을 앓고 있는 환자의 치료를 위한 관련 기술분야의 표준 관리를 포함한 임의의 공지된 치료제 또는 항암 요법을 포함할 수 있다.

[0339] 일부 측면에서, 추가의 항암 요법은 수술, 방사선 요법, 화학요법, 면역요법 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 측면에서, 추가의 항암 요법은 본원에 개시된 임의의 화학요법제를 포함한 화학요법을 포함한다. 일부 측면에서, 화학요법은 백금 이중 화학요법을 포함한다.

[0340] 일부 측면에서, 추가의 치료제는 항암제를 포함한다. 일부 측면에서, 항암제는 티로신 키나제 억제제, 항혈관신생제, 체크포인트 억제제, 체크포인트 자극제, 화학요법제, 면역요법제, 백금 작용제, 알킬화제, 탁산, 뉴클레오시드 유사체, 항대사물, 토포이소머라제 억제제, 안트라시클린, 빈카 알칼로이드, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0341] 일부 측면에서, 티로신 키나제 억제제 (TKI)는 소라페닙 (예를 들어, 소라페닙 토실레이트, 넥사바르(NEXAVAR)®로도 공지됨), 렌바티닙 (예를 들어, 렌바티닙 메실레이트, 렌비마(LENVIMA)®로도 공지됨), 레고라페닙 (예를 들어, 스티바르가(STIVARGA)®), 카보잔티닙 (예를 들어, 카보잔티닙 S-말레이트, 카보메틱스(CABOMETYX)®로도 공지됨), 수니티닙 (예를 들어, 수니티닙 말레이트, 수텐트(SUTENT)®로도 공지됨), 브리바닙, 리니파닙, 페미가티닙 (페마자이어(PEMAZYRE)™로도 공지됨), 에베롤리무스 (아피니토르(AFINITOR)® 또는 조르트레스(ZORTRESS)®로도 공지됨), 게피티닙 (이레사(IRESSA)®, EGFR의 소분자 TKI), 이마티닙 (예를 들어, 이마티닙 메실레이트), 라파티닙 (예를 들어, 라파티닙 디토실레이트, 타이커브(TYKERB)®로도 공지됨), 닐로티닙 (예를 들어, 닐로티닙 히드로클로라이드, 타시그나(TASIGNA)®로도 공지됨), 파조파닙 (예를 들어, 파조파닙 히드로클로라이드, 보트리엔트(VOTRIENT)®로도 공지됨), 템시롤리무스 (토리셀(TORISEL)®로도 공지됨), 에를로티닙 (예를 들어, 에를로티닙 히드로클로라이드, 타르세바(TARCEVA)®로도 공지됨, EGFR의 소분자 TKI), 아파티닙 (길로트리프(GILOTRIF)®, EGFR의 소분자 TKI), 다코미티닙 (비짐프로(VIZIMPRO)®, EGFR의 소분자 TKI), 오시메리티닙 (타그리소(TAGRISSO)®, EGFR의 소분자 TKI), 알렉티닙 (알레센사(ALECENSA)®, ALK의 소분자 TKI), 세리티닙 (지카디아(ZYKADIA)®, ALK 및 ROS-1의 소분자 TKI), 브리가티닙 (알룬브리그(ALUNBRIG)®, ALK의 소분자 TKI), 크리조티닙 (크살코리(XALKORI)®, ALK 및 ROS-1의 소분자 TKI), 로라티닙 (로브레나(LORBRENA)®, ALK 및 ROS-1의 소분자 TKI), 엔트렉티닙 (로즐리트렉(ROZLYTREK)®, ROS-1 및 NTRK의 소분자 TKI), 라로트렉티닙 (로즐리트렉(ROZLYTREK)®, NTRK의 소분자 TKI), 다브라페닙 (타핀라(TAFINLAR)®, BRAF의 소분자 TKI), 베무라페닙 (젤보라프(ZELBORAF)®, BRAF의 소분자 TKI), 엔코라페닙 (브라프토비(BRAFTOVI)®, BRAF의 소분자 TKI), 트라메티닙 (메키니스트(MEKINIST)®, MEK의 소분자 TKI), 코비메티닙 (코텔릭(COTELLIC)®, MEK의 소분자 TKI), 비니메티닙 (멕토비(MEKTOVI)®, MEK의 소분자 TKI), 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0342] 일부 측면에서, TKI는 BRAF의 억제제이다. 일부 측면에서, TKI는 다브라페닙, 베무라페닙 및/또는 엔코라페닙이다.

[0343] 일부 측면에서, TKI는 MEK의 억제제이다. 일부 측면에서, TKI는 트라메티닙, 코비메티닙 및/또는 비니메티닙이다.

[0344] 일부 측면에서, 환자는 BRAF 및/또는 MEK 돌연변이를 갖고, 본원에 개시된 방법은 표적화된 억제제 요법으로서 BRAF의 억제제인 TKI 및/또는 MEK의 억제제인 TKI를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0345] 일부 측면에서, 항혈관신생제는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), VEGF 수용체 (VEGFR), 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF), PDGF 수용체 (PDGFR), 안지오포이에틴 (Ang), Ig-유사 및 EGF-유사 도메인을 갖는 티로신 키나제 (Tie) 수용체, 간세포 성장 인자 (HGF), 티로신-단백질 키나제 Met (c-MET), C-유형 렉틴 패밀리 14 구성원 A (CLEC14A), 멀티메린 2 (MMRN2), 쇼크 단백질 70-1A (HSP70-1A), 표피 성장 인자 (EGF), EGFR, 또는 그의 임의의 조합의 억제제를 포함한다. 일부 측면에서, 항혈관신생제는 베바시주맙 (아바스틴(AVASTIN)®으로도 공지됨), 라무시루맙 (시람자(CYRAMZA)®로도 공지됨), 아플리베르셉트 (아일리아(EYLEA)® 또는 잘트랩(ZALTRAP)®으로도 공지됨), 타니비루맙, 올라라투맙 (라르트루보(LARTRUVO)™로도 공지됨), 네스바쿠맙, AMG780, MEDI3617, 바누시주맙, 릴로투무맙, 피클라투주맙, TAK-701, 오나르투주맙, 에미베투주맙, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 측면에서, 항혈관신생제는 베바시주맙이다.

[0346] 일부 측면에서, 체크포인트 자극제는 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, GITR, 유도성 T 세포 공동-자극제 (ICOS), ICOS-L, OX40, OX40L, CD70, CD27, CD40, 사멸 수용체 3 (DR3), CD28H, 또는 그의 임의의 조합의 효능제를 포함한다.

[0347] 일부 측면에서, 화학요법제는 알킬화제, 항대사물, 항신생물성 항생제, 유사분열 억제제, 호르몬 또는 호르몬 조정제, 단백질 티로신 키나제 억제제, 표피 성장 인자 억제제, 프로테아솜 억제제, 다른 신생물성 작용제, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0348] 일부 측면에서, 면역요법제는 EGFR (예를 들어, 세툭시맙 (에르비툭스(ERBITUX)®)), ALK, ROS-1, NTRK, BRAF, ICOS, CD137 (4-1BB), CD134 (OX40), NKG2A, CD27, CD96, GITR, 포진 바이러스 진입 매개체 (HVEM), PD-1, PD-L1, CTLA-4, BTLA, TIM-3, A2aR, 킬러 세포 렉틴-유사 수용체 G1 (KLRG-1), 자연 킬러 세포 수용체 2B4 (CD244), CD160, TIGIT, VISTA, KIR, TGFβ, IL-10, IL-8, B7-H4, Fas 리간드, CSF1R, CXCR4, 메소텔린, CEACAM-1, CD52, HER2, MICA, MICB, 또는 그의 임의의 조합에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다.

[0349] 일부 측면에서, 백금 작용제는 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 피코플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 (예를 들어, 트리플라틴 테트라니트레이트), 리포플라틴, 페난트리플라틴, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0350] 일부 측면에서, 알킬화제는 알트레타민, 벤다무스틴, 부술판, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 다카르바진, 이포스파미드, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 옥살리플라틴, 프로카르바진, 스트렙토조신, 테모졸로미드, 티오테파, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0351] 일부 측면에서, 탁산은 파클리탁셀, 알부민-결합된 파클리탁셀 (즉, nab-파클리탁셀), 도세탁셀, 카바지탁셀, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0352] 일부 측면에서, 뉴클레오시드 유사체는 시타라빈, 겜시타빈, 라미부딘, 엔테카비르, 텔비부딘, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0353] 일부 측면에서, 항대사물은 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 메르캅토퓨린, 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 프랄라트렉세이트, 티오구아닌, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0354] 일부 실시양태에서, 토포이소머라제 억제제는 에토포시드, 미톡산트론, 독소루비신, 이리노테칸, 토포테칸, 캄프토테신, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0355] 일부 측면에서, 안트라시클린은 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 또는 그의 임의의 조합이다.

[0356] 일부 측면에서, 빈카 알칼로이드는 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈데신, 빈카미놀, 비네리딘, 빈부르닌 또는 그의 임의의 조합이다.

[0357] II.D.1. 체크포인트 억제제

[0358] 일부 측면에서, 본 개시내용의 방법에서 추가의 치료제로서 투여되는 항암제는 체크포인트 억제제이다.

[0359] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 경로 억제제, 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (CTLA-4) 억제제, T 세포 이뮤노글로불린 및 ITIM 도메인 (TIGIT) 억제제, T 세포 이뮤노글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3 (TIM-3) 억제제, TIM-1 억제제, TIM-4 억제제, B7-H3 억제제, B7-H4 억제제, B 및 T 세포 림프구 감쇠자 (BTLA) 억제제, T 세포 활성화의 V-도메인 Ig 억제인자 (VISTA) 억제제, 인돌아민 2,3-디옥시게나제

(IDO) 억제제, 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트 옥시다제 이소형 2 (NOX2) 억제제, 킬러-세포 이뮤노글로불린-유사 수용체 (KIR) 억제제, 아데노신 A2a 수용체 (A2aR) 억제제, 형질전환 성장 인자 베타 (TGF-β) 억제제, 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제, CD47 억제제, CD48 억제제, CD73 억제제, CD113 억제제, 시알산-결합 이뮤노글로불린-유사 렉틴-7 (SIGLEC-7) 억제제, SIGLEC-9 억제제, SIGLEC-15 억제제, 글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련 단백질 (GITR) 억제제, 갈렉틴-1 억제제, 갈렉틴-9 억제제, 암배아 항원-관련 세포 부착 분자-1 (CEACAM-1) 억제제, G 단백질-커플링된 수용체 56 (GPR56) 억제제, 당단백질 A 반복 우세형 (GARP) 억제제, 2B4 억제제, 프로그램화된 사멸-1 상동체 (PD1H) 억제제, 백혈구-연관 이뮤노글로불린-유사 수용체 1 (LAIR1) 억제제, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0360] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 정맥내 투여를 위해 제제화된다.

[0361] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제와 개별적으로 제제화된다. 일부 측면에서, 각각의 체크포인트 억제제는 체크포인트 억제제가 1종 초과의 체크포인트 억제제를 포함하는 경우에 개별적으로 제제화된다.

[0362] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제 전에 투여된다.

[0363] 일부 측면에서, LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제는 체크포인트 억제제 전에 투여된다.

[0364] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제와 함께 제제화된다. 일부 측면에서, 2종 이상의 체크포인트 억제제는 체크포인트 억제제가 1종 초과의 체크포인트 억제제를 포함하는 경우에 함께 제제화된다.

[0365] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제와 공동으로 투여된다.

[0366] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 균일 용량으로 투여된다.

[0367] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 적어도 약 0.25 mg 내지 약 2000 mg, 약 0.25 mg 내지 약 1600 mg, 약 0.25 mg 내지 약 1200 mg, 약 0.25 mg 내지 약 800 mg, 약 0.25 mg 내지 약 400 mg, 약 0.25 mg 내지 약 100 mg, 약 0.25 mg 내지 약 50 mg, 약 0.25 mg 내지 약 40 mg, 약 0.25 mg 내지 약 30 mg, 약 0.25 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 2000 mg, 약 20 mg 내지 약 1600 mg, 약 20 mg 내지 약 1200 mg, 약 20 mg 내지 약 800 mg, 약 20 mg 내지 약 400 mg, 약 20 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 약 100 mg 내지 약 1800 mg, 약 100 mg 내지 약 1600 mg, 약 100 mg 내지 약 1400 mg, 약 100 mg 내지 약 1200 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 2000 mg, 약 400 mg 내지 약 1800 mg, 약 400 mg 내지 약 1600 mg, 약 400 mg 내지 약 1400 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여된다.

[0368] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 약 0.25 mg, 약 0.5 mg, 약 0.75 mg, 약 1 mg, 약 1.25 mg, 약 1.5 mg, 약 1.75 mg, 약 2 mg, 약 2.25 mg, 약 2.5 mg, 약 2.75 mg, 약 3 mg, 약 3.25 mg, 약 3.5 mg, 약 3.75 mg, 약 4 mg, 약 4.25 mg, 약 4.5 mg, 약 4.75 mg, 약 5 mg, 약 5.25 mg, 약 5.5 mg, 약 5.75 mg, 약 6 mg, 약 6.25 mg, 약 6.5 mg, 약 6.75 mg, 약 7 mg, 약 7.25 mg, 약 7.5 mg, 약 7.75 mg, 약 8 mg, 약 8.25 mg, 약 8.5 mg, 약 8.75 mg, 약 9 mg, 약 9.25 mg, 약 9.5 mg, 약 9.75 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg, 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 약 700 mg, 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760 mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg, 약 800 mg, 약 810 mg, 약 820 mg, 약 830 mg, 약 840 mg, 약 850 mg, 약 860 mg, 약 870 mg, 약 880 mg, 약 890 mg, 약 900 mg, 약 910 mg, 약 920 mg, 약 930 mg, 약 940 mg, 약 950 mg, 약 960 mg, 약 970 mg, 약 980 mg, 약 990 mg, 약 1000 mg, 약 1040 mg, 약 1080 mg, 약 1100 mg, 약 1140 mg, 약 1180 mg, 약 1200 mg, 약 1240 mg, 약 1280 mg, 약 1300 mg, 약 1340 mg, 약 1380 mg, 약 1400 mg, 약 1440 mg, 약 1480 mg, 약 1500 mg, 약 1540 mg, 약 1580 mg, 약 1600 mg, 약 1640 mg, 약 1680 mg, 약 1700 mg, 약 1740 mg, 약 1780 mg, 약 1800 mg, 약 1840 mg, 약 1880 mg, 약 1900 mg, 약 1940 mg, 약 1980 mg 또는 약 2000 mg의 용량으로 투여된다.

[0369] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 체중-기준 용량으로서 투여된다.

[0370] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 약 0.003 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.9 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.7 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.6 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.003 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0371] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 약 0.003 mg/kg, 약 0.004 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.006 mg/kg, 약 0.007 mg/kg, 약 0.008 mg/kg, 약 0.009 mg/kg, 약 0.01 mg/kg, 약 0.02 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.04 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.06 mg/kg, 약 0.07 mg/kg, 약 0.08 mg/kg, 약 0.09 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 5.0 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 약 8.0 mg/kg, 약 9.0 mg/kg, 약 10.0 mg/kg, 약 11.0 mg/kg, 약 12.0 mg/kg, 약 13.0 mg/kg, 약 14.0 mg/kg, 약 15.0 mg/kg, 약 16.0 mg/kg, 약 17.0 mg/kg, 약 18.0 mg/kg, 약 19.0 mg/kg, 약 20.0 mg/kg, 약 21.0 mg/kg, 약 22.0 mg/kg, 약 23.0 mg/kg, 약 24.0 mg/kg, 또는 약 25.0 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0372] 일부 측면에서, 체크포인트 억제제의 용량은 1주마다, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 9주마다, 10주마다, 11주마다, 또는 12주마다 투여된다.

[0373] 일부 측면에서, 본원에 개시된 바와 같은 LAG-3 길항제, CTLA-4 억제제 및/또는 체크포인트 억제제의 각각의 용량은 일정한 양으로 투여된다.

[0374] 일부 측면에서, 본원에 개시된 바와 같은 LAG-3 길항제, CTLA-4 억제제 및/또는 체크포인트 억제제의 각각의 용량은 다양한 양으로 투여된다. 예를 들어, 일부 측면에서, LAG-3 길항제, CTLA-4 억제제 및/또는 체크포인트 억제제의 유지 (또는 후속) 용량은 환자에게 처음 투여되는 부하 용량보다 더 높거나 또는 그와 동일할 수 있다. 일부 측면에서, LAG-3 길항제, CTLA-4 억제제 및/또는 체크포인트 억제제의 유지 용량은 부하 용량보다 낮거나 또는 그와 동일할 수 있다.

[0375] II.D.1.a. PD-1 경로 억제제

[0376] 일부 측면에서, 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 체크포인트 억제제는 PD-1 경로 억제제를 포함한다.

[0377] 일부 측면에서, PD-1 경로 억제제는 PD-1 억제제 및/또는 PD-L1 억제제이다.

[0378] 일부 측면에서, PD-1 억제제 및/또는 PD-L1 억제제는 소분자이다.

[0379] 일부 측면에서, PD-1 억제제 및/또는 PD-L1 억제제는 밀라몰레큘이다.

[0380] 일부 측면에서, PD-1 억제제 및/또는 PD-L1 억제제는 마크로시클릭 펩티드이다.

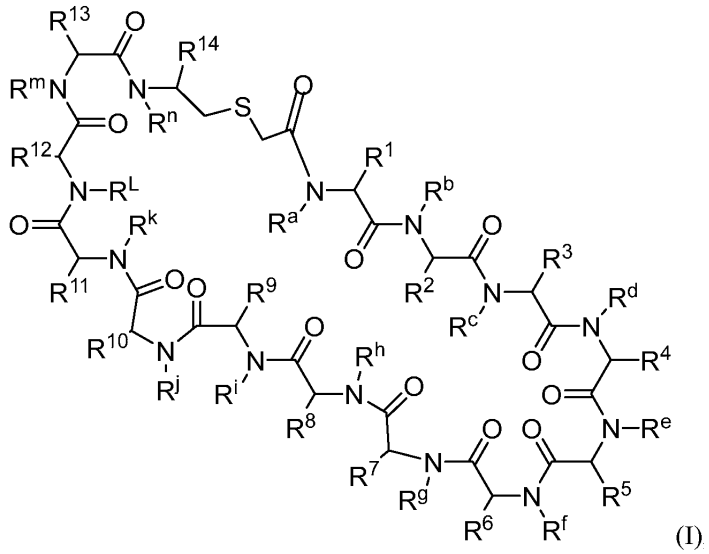
[0381] 특정 측면에서, PD-1 억제제 및/또는 PD-L1 억제제는 BMS-986189이다.

[0382] 일부 측면에서, PD-1 억제제는 국제 공개 번호 WO 2014/151634 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 억제제이다.

[0383] 일부 측면에서, PD-1 억제제는 INCMGA00012 (인사이트 파마슈티칼스(Insight Pharmaceuticals))이다.

[0384] 일부 측면에서, PD-1 억제제는 본원에 개시된 항-PD-1 항체 및 PD-1 소분자 억제제의 조합을 포함한다.

[0385] 일부 측면에서, PD-L1 억제제는 화학식 (I)에 제시된 화학식을 갖는 밀라몰레큘을 포함한다:



(I)

[0386]

[0387] 여기서 R^1-R^{13}은 아미노산 측쇄이고, R^a-R^n은 수소, 메틸이거나, 또는 이웃자리 R 기와 고리를 형성하고, R^{14}는 -C(O)NHR^{15}이고, 여기서 R^{15}는 수소, 또는 약동학적 특성을 개선시킬 수 있는 추가의 글리신 잔기 및/또는 꼬리로 임의로 치환된 글리신 잔기이다. 일부 측면에서, PD-L1 억제제는 국제 공개 번호 WO 2014/151634 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 화합물을 포함한다. 일부 측면에서, PD-L1 억제제는 국제 공개 번호 WO 2016/039749, WO 2016/149351, WO 2016/077518, WO 2016/100285, WO 2016/100608, WO 2016/126646, WO 2016/057624, WO 2017/151830, WO 2017/176608, WO 2018/085750, WO 2018/237153 또는 WO 2019/070643 (이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 화합물을 포함한다.

[0388] 일부 측면에서, PD-L1 억제제는 국제 공개 번호 WO 2015/034820, WO 2015/160641, WO 2018/044963, WO 2017/066227, WO 2018/009505, WO 2018/183171, WO 2018/118848, WO 2019/147662 또는 WO 2019/169123 (이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 소분자 PD-L1 억제제를 포함한다.

[0389] 일부 측면에서, PD-1 경로 억제제는 가용성 PD-L2 폴리펩티드이다. 일부 측면에서, 가용성 PD-L2 폴리펩티드는 융합 폴리펩티드이다. 일부 측면에서, 가용성 PD-L2 폴리펩티드는 PD-L2 세포외 도메인의 리간드 결합 단편을 포함한다. 일부 측면에서, 가용성 PD-L2 폴리펩티드는 반감기 연장 모이어티를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 반감기 연장 모이어티는 이뮤노글로불린 불변 영역 또는 그의 부분, 이뮤노글로불린-결합 폴리펩티드, 이뮤노글로불린 G (IgG), 알부민-결합 폴리펩티드 (ABP), PAS화 모이어티, HES화 모이어티, XTEN, PEG화 모이어티, Fc 영역, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 측면에서, 가용성 PD-L2 폴리펩티드는 AMP-224 (예를 들어, US 2013/0017199 참조)이다.

[0390] 일부 측면에서, PD-1 경로 억제제는 항-PD-1 항체 및/또는 항-PD-L1 항체이다.

[0391] II.D.1.a.i. 항-PD-1 항체

[0392] 관련 기술분야에 공지된 항-PD-1 항체는 본 개시내용의 방법에서 사용될 수 있다. 높은 친화도로 PD-1에 특이적으로 결합하는 다양한 인간 모노클로날 항체가 미국 특허 번호 8,008,449에 개시되어 있다. 미국 특허 번호 8,008,449에 개시된 항-PD-1 인간 항체는 하기 특징 중 1개 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어 (Biacore) 바이오센서 시스템을 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정 시, 1 x 10^{-7} M 이하의 K_D로 인간 PD-1에 결합함; (b) 인간 CD28, CTLA-4 또는 ICOS에 실질적으로 결합하지 않음; (c) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시킴; (d) MLR 검정에서 인터페론-γ 생산을 증가시킴; (e) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시킴; (f) 인간 PD-1 및 시노몰구스 원숭이 PD-1에 결합함; (g) PD-L1 및/또는 PD-L2의 PD-1에 대한 결합을 억제함; (h) 항원-특이적 기억 반응을 자극함; (i) 항체 반응을 자극함; (j) 생체내 종양 세포 성장을 억제함. 본 개시내용에 사용가능한 항-PD-1 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 상기 특징 중 적어도 1개, 일부 측면에서는 적어도 5개를 나타내는 모노클로날 항체를 포함한다.

[0393] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 다른 항-PD-1 모노클로날 항체는, 예를 들어 미국 특허 번호 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 및 8,354,509, 미국 공개 번호 2016/0272708, 및 PCT 공개 번호 WO 2012/145493, WO 2008/156712, WO 2015/112900, WO 2012/145493, WO 2015/112800, WO 2014/206107, WO 2015/35606, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2017/020291, WO 2017/020858, WO 2016/197367, WO 2017/024515, WO 2017/025051, WO 2017/123557, WO 2016/106159, WO 2014/194302, WO 2017/040790, WO 2017/133540, WO 2017/132827, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/106061, WO 2017/19846, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, 및 WO 2017/133540 (이들 각각은 그 전문이 참조로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0394] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 항-PD-1 항체는 니볼루맙 (옵디보(OPDIVO)®, 5C4, BMS-936558, MDX-1106, 및 ONO-4538로도 공지됨), 펨브롤리주맙 (머크; 키트루다(KEYTRUDA)®, 람브롤리주맙, 및 MK3475로도 공지됨; WO 2008/156712 참조), PDR001 (노파르티스(Novartis); 스파르탈리주맙으로도 공지됨; WO 2015/112900 및 미국 특허 번호 9,683,048 참조), MEDI-0680 (아스트라제네카(AstraZeneca); AMP-514로도 공지됨; WO 2012/145493 참조), TSR-042 (테사로 바이오파마슈티칼(Tesaro Biopharmaceutical); ANB011 또는 도스타를리맙으로도 공지됨; WO 2014/179664 참조), 세미플리맙 (레게네론; 립타요(LIBTAYO)® 또는 REGN2810으로도 공지됨; WO 2015/112800 및 미국 특허 번호 9,987,500 참조), JS001 (타이조우 준시 파마(TAIZHOU JUNSHI PHARMA); 토리팔리맙으로도 공지됨; 문헌 [Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), PF-06801591 (화이자(Pfizer); 사산리맙으로도 공지됨; US 2016/0159905), BGB-A317 (베이진(Beigene); 티슬렐리주맙으로도 공지됨; WO 2015/35606 및 US 2015/0079109 참조), BI 754091 (베링거 잉겔하임(Boehringer Ingelheim); 문헌 [Zettl M et al., Cancer. Res. (2018);78(13 Suppl):Abstract 4558] 참조), INCSHR1210 (지앙수 헝루이 메디슨(Jiangsu Hengrui Medicine); SHR-1210 또는 캄렐리주맙으로도 공지됨; WO 2015/085847; 문헌 [Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), GLS-010 (욱시/하얼빈 글로리아 파마슈티칼스(Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals); WBP3055로도 공지됨; 문헌 [Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), AM-0001 (아르모(Armo)), STI-1110 (소렌토 테라퓨틱스(Sorrento Therapeutics); WO 2014/194302 참조), AGEN2034 (아제누스(Agenus); WO 2017/040790 참조), MGA012 (마크로제닉스(Macrogenics), WO 2017/19846 참조), BCD-100 (바이오캐드(Biocad); 문헌 [Kaplon et al., mAbs 10(2):183-203 (2018)]), IBI308 (이노벤트(Innovent); 신틸리맙으로도 공지됨; WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, 및 WO 2017/133540 참조), 및 SSI-361 (리브겐 바이오파마 홀딩스 리미티드(Lyvgen Biopharma Holdings Limited), US 2018/0346569 참조)을 포함한다.

[0395] 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 본원에 개시되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 항-PD-1 항체의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 및 경쇄의 서열, 예컨대 본원에 개시된 공개물에 제공된 서열을 포함한다.

[0396] 일부 측면에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법은 본원에 개시된 바와 같은 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 항-PD-1 항체와 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들어, 항-PD-1 항체의 서열, 예컨대 항-PD-1 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역 또는 중쇄 및/또는 경쇄와 적어도 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일성)을 갖는 항-PD-1 항체를 포함한다.

[0397] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 항-PD-1 항체는 또한 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 인간 PD-1에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-PD-1 항체, 예를 들어 니볼루맙과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,008,449 및 8,779,105; WO 2013/173223 참조). 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 본원에 기재된 임의의 항-PD-1 항체, 예를 들어 니볼루맙과 동일한 에피토프에 결합한다.

[0398] 일부 측면에서, 인간 PD-1에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-PD-1 항체, 예를 들어 니볼루맙과 교차-경쟁하거나 또는 그와 동일한 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 조작된 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 이러한 키메라, 조작, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.

[0399] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 항-PD-1 항체는 또한 임의의 상기 전장 항체의 항원-결합 부분을 포함한다.

[0400] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 항-PD-1 항체는 PD-1에 높은 특이성 및 친화도로 결합하고, PD-L1 및 또는 PD-L2의 결합을 차단하고, PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 항체이다. 본원에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서, 항-PD-1 "항체"는 PD-1 수용체에 결합하며, 리간드 결합을 억제하고 면역계를 상향-조절하는데 있어서 전체 항체의 경우와 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합 부분 또는 단편을 포함한다.

특정 측면에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맙과 교차-경쟁한다.

[0401] 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 전장 항체이다. 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 모노클로날, 인간, 인간화, 키메라 또는 다중특이적 항체이다. 일부 측면에서, 다중특이적 항체는 DART, DVD-Ig 또는 이중특이적 항체이다.

[0402] 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, Fab 단편, Fv 단편, scFv 단편, dsFv 단편, dAb 단편, 또는 단일 쇄 결합 폴리펩티드이다.

[0403] 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, PDR001 (스파르탈리주맙), MEDI-0680, TSR-042, 세미플리맙, JS001, PF-06801591, BGB-A317, BI 754091, INCSHR1210, GLS-010, AM-001, STI-1110, AGEN2034, MGA012, BCD-100, IBI308, SSI-361이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함한다.

[0404] 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 정맥내 투여를 위해 제제화된다.

[0405] 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 약 30분 동안 정맥내로 투여된다.

[0406] 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 방지함으로써 항종양 T-세포 기능의 하향-조절을 차단하는 완전 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 체크포인트 억제제 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56).

[0407] 일부 측면에서, 니볼루맙은 약 240 mg의 용량으로 약 2주마다 1회 투여된다.

[0408] 일부 측면에서, 니볼루맙은 약 480 mg의 용량으로 약 4주마다 1회 투여된다.

[0409] 일부 측면에서, 니볼루맙은 약 1 mg/kg의 용량으로 투여되고, 이어서 동일한 날에 이필리무맙이 약 4회 용량에 대해 약 3주마다 1회 투여되고, 이어서 니볼루맙은 약 240 mg으로 약 2주마다 1회 또는 약 480 mg으로 약 4주마다 1회 투여된다.

[0410] 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다. 펨브롤리주맙은 인간 세포 표면 수용체 PD-1에 대해 지시된 인간화 모노클로날 IgG4 (S228P) 항체이다. 펨브롤리주맙은, 예를 들어 미국 특허 번호 8,354,509 및 8,900,587에 기재되어 있다.

[0411] 일부 측면에서, 펨브롤리주맙은 약 200 mg의 용량으로 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 측면에서, 펨브롤리주맙은 약 200 mg의 용량으로 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 측면에서, 펨브롤리주맙은 약 400 mg의 용량으로 약 6주마다 1회 투여된다. 일부 측면에서, 펨브롤리주맙은 약 300 mg의 용량으로 약 4-5주마다 1회 투여된다.

[0412] 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 세미플리맙 (REGN2810)이다. 세미플리맙은, 예를 들어 WO 2015/112800 및 미국 특허 번호 9,987,500에 기재되어 있다.

[0413] 일부 측면에서, 세미플리맙은 약 3 mg/kg 또는 약 350 mg의 용량으로 약 3주마다 1회 정맥내로 투여된다.

[0414] 일부 측면에서, 항-PD-1 항체는 스파르탈리주맙 (PDR001)이다. 스파르탈리주맙은, 예를 들어 WO 2015/112900 및 미국 특허 번호 9,683,048에 기재되어 있다.

[0415] 일부 측면에서, 스파르탈리주맙은 약 300 mg의 용량으로 약 3주마다 1회 또는 400 mg의 용량으로 약 4주마다 1회 정맥내로 투여된다.

[0416] II.D.1.a.ii. 항-PD-L1 항체

[0417] 관련 기술분야에 공지된 항-PD-L1 항체는 본 개시내용의 방법에서 사용될 수 있다. 본 개시내용의 조성물 및 방법에 유용한 항-PD-L1 항체의 예는 미국 특허 번호 9,580,507에 개시된 항체를 포함한다. 미국 특허 번호 9,580,507에 개시된 항-PD-L1 인간 모노클로날 항체는 하기 특징 중 1개 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어 바이오센서 시스템을 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정 시, 1×10^{-7} M 이하의 K_D로 인간 PD-L1에 결합함; (b) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시킴; (c) MLR 검정에서 인터페론-γ 생산을 증가시킴; (d) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시킴; (e) 항체 반응을 자극함; 및 (f) T 세포 이펙터 세포 및/또는 수지상 세포에 대한 T 조절 세포의 효과를 역전시킴. 본 개시내용에 사용가능한 항-PD-L1 항체는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하고 상기 특징 중 적어도 1개, 일부 측면에서는 적어도 5개를 나타내는 모노클로날 항체를 포함한다.

[0418] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (12A4, MDX-1105로도 공지됨; 예를 들어, 미국 특허 번호 7,943,743 및 WO 2013/173223 참조), 아테졸리주맙 (로슈(Roche); 테센트릭(TECENTRIQ)®; MPDL3280A, RG7446으로도 공지됨; US 8,217,149 참조; 또한, 문헌 [Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000] 참조), 두르발루맙 (아스트라제네카; 임핀지(IMFINZI)™, MEDI-4736으로도 공지됨; WO 2011/066389 참조), 아벨루맙 (화이자; 바벤시오(BAVENCIO)®, MSB-0010718C로도 공지됨; WO 2013/079174 참조), STI-1014 (소렌토; WO 2013/181634 참조), CX-072 (시톰엑스(Cytomx); WO 2016/149201 참조), KN035 (3D 메드(3D Med)/알파맙(Alphamab); 문헌 [Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017)] 참조), LY3300054 (일라이 릴리 캄파니(Eli Lilly Co.); 예를 들어, WO 2017/034916 참조), BGB-A333 (베이진; 문헌 [Desai et al., JCO 36 (15suppl):TPS3113 (2018)] 참조), ICO 36, 및 CK-301 (체크포인트 테라퓨틱스(Checkpoint Therapeutics); 문헌 [Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)] 참조)을 포함한다.

[0419] 일부 측면에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 개시되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 항-PD-L1 항체의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 및 경쇄의 서열, 예컨대 본원에 개시된 공개물에 제공된 서열을 포함한다.

[0420] 일부 측면에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법은 본원에 개시된 바와 같은 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 항-PD-L1 항체와 적어도 약 90% 서열 동일성 (예를 들어, 항-PD-L1 항체의 서열, 예컨대 항-PD-L1 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역 또는 중쇄 및/또는 경쇄와 적어도 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일성)을 갖는 항-PD-L1 항체를 포함한다.

[0421] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 항-PD-L1 항체는 또한 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하고 인간 PD-L1에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-PD-L1 항체, 예를 들어 아테졸리주맙, 두르발루맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다. 일부 측면에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 임의의 항-PD-L1 항체, 예를 들어 아테졸리주맙, 두르발루맙 및/또는 아벨루맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 측면에서, 인간 PD-L1에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-PD-L1 항체, 예를 들어 아테졸리주맙, 두르발루맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁하거나 또는 그와 동일한 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 조작된 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 이러한 키메라, 조작, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.

[0422] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 항-PD-L1 항체는 또한 임의의 상기 전장 항체의 항원-결합 부분을 포함한다.

[0423] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 항-PD-L1 항체는 PD-L1에 높은 특이성 및 친화도로 결합하고, PD-1의 결합을 차단하고, PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 항체이다. 본원에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서, 항-PD-L1 "항체"는, PD-L1에 결합하며, 수용체 결합을 억제하고 면역계를 상향-조절하는데 있어서 전체 항체의 경우와 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 측면에서, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 PD-L1에의 결합에 대해 아테졸리주맙, 두르발루맙 및/또는 아벨루맙과 교차-경쟁한다.

[0424] 일부 측면에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 개시된 임의의 방법에서 항-PD-1 항체를 대체한다.

[0425] 일부 측면에서, 항-PD-L1 항체는 전장 항체이다.

[0426] 일부 측면에서, 항-PD-L1 항체는 모노클로날, 인간, 인간화, 키메라 또는 다중특이적 항체이다. 일부 측면에서, 다중특이적 항체는 DART, DVD-Ig 또는 이중특이적 항체이다.

[0427] 일부 측면에서, 항-PD-L1 항체는 $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, Fab 단편, Fv 단편, scFv 단편, dsFv 단편, dAb 단편, 또는 단일 쇄 결합 폴리펩티드이다.

[0428] 일부 측면에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559, 아테졸리주맙, 두르발루맙, 아벨루맙, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, BGB-A333, ICO 36, CK-301이거나, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함한다.

[0429] 일부 측면에서, PD-L1 항체는 아테졸리주맙이다. 아테졸리주맙은 완전 인간화 IgG1 모노클로날 항-PD-L1 항체이다. 일부 측면에서, 아테졸리주맙은 약 800 mg의 균일 용량으로 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 측면에서, 아테졸리주맙은 약 840 mg의 균일 용량으로 약 2주마다 1회 투여된다.

[0430] 일부 측면에서, PD-L1 항체는 두르발루맙이다. 두르발루맙은 인간 IgG1 카파 모노클로날 항-PD-L1 항체이다. 일부 측면에서, 두르발루맙은 약 10 mg/kg의 용량으로 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 측면에서, 두르발루맙은 약 10 mg/kg의 용량으로 최대 12개월 동안 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 측면에서, 두르발루맙은 약 800 mg/kg의 균일 용량으로 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 측면에서, 두르발루맙은 약 1200 mg/kg의 균일 용량으로 약 3주마다 1회 투여된다.

[0431] 일부 측면에서, PD-L1 항체는 아벨루맙이다. 아벨루맙은 인간 IgG1 람다 모노클로날 항-PD-L1 항체이다. 일부 측면에서, 아벨루맙은 약 800 mg의 균일 용량으로 약 2주마다 1회 투여된다.

[0432] III. 제약 조성물

[0433] 본 개시내용의 LAG-3 길항제 (예를 들어, 항-LAG-3 항체), CTLA-4 억제제 (예를 들어, 항-CTLA-4 항체), PD-1 경로 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체), 및/또는 다른 치료제는 조성물, 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 LAG-3 길항제, CTLA-4 억제제, PD-1 경로 억제제, 및/또는 다른 치료제 및 제약상 허용되는 담체를 함유하는 1종 이상의 제약 조성물로 구성될 수 있다. LAG-3 길항제, CTLA-4 억제제, PD-1 경로 억제제 및/또는 다른 치료제는 함께 또는 개별적으로 임의의 조합으로 제제화될 수 있다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 생리학상 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다.

[0434] 일부 측면에서, 본원에 개시된 바와 같은 LAG-3 길항제, CTLA-4 억제제, PD-1 경로 억제제 및/또는 다른 치료제를 함유하는 조성물에 대한 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의함)에 적합하다. 일부 측면에서, 담체는 비-비경구, 예를 들어 경구 투여에 적합하다. 일부 측면에서, 피하 주사는 할로자임 테라퓨틱스(Halozyme Therapeutics)의 엔한즈(ENHANZE)® 약물-전달 기술 (미국 특허 번호 7,767,429 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨) 참조)에 기초한다. 엔한즈®는 세포외 매트릭스로 인한 피하로 전달될 수 있는 생물제제 및 약물의 부피에 대한 전통적인 제한을 벗어난 재조합 인간 히알루로니다제 효소 (rHuPH20)와 항체의 공동-제제를 사용한다 (미국 특허 번호 7,767,429 참조). 본 개시내용의 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 염, 항산화제, 수성 및 비-수성 담체, 및/또는 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 본 개시내용을 위한 제약 조성물은 재조합 인간 히알루로니다제 효소, 예를 들어 rHuPH20을 추가로 포함할 수 있다.

[0435] 치료는 임상 이익이 관찰되는 한 또는 허용되지 않는 독성이나 질환 진행이 일어날 때까지 계속된다. 투여량 및 빈도는 환자에서 LAG-3 길항제, CTLA-4 억제제, PD-1 경로 억제제 및/또는 다른 치료제의 반감기에 따라 달라진다. 일반적으로, 본원에 개시된 바와 같은 항체의 경우에, 인간 항체가 가장 긴 반감기를 나타내고, 이어서 인간화 항체, 키메라 항체 및 비인간 항체이다. 투여량 및 투여 빈도는 치료가 예방적인지 또는 치료적인지에 따라 달라질 수 있다. 예방적 적용에서는, 전형적으로, 상대적으로 낮은 투여량이 장기간에 걸쳐 상대적으로 드문 간격으로 투여된다. 일부 환자는 그 여생 동안 계속 치료를 받는다. 치료적 적용에서, 질환의 진행이 감소되거나 종결될 때까지, 바람직하게는 환자가 질환 증상의 부분적 또는 완전한 호전을 나타낼 때까지 상대적으로 짧은 간격의 상대적으로 높은 투여량이 때때로 요구된다. 그 후, 환자는 예방 요법을 투여받을 수 있다.

[0436] 본 개시내용의 제약 조성물 중 활성 성분 (예를 들어, LAG-3 길항제, CTLA-4 억제제, PD-1 경로 억제제 및/또는 다른 치료제)의 실제 투여량 수준은 환자에게 과도하게 독성이 아니면서 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다. 선택된 투여량 수준은 사용되는 본 개시내용의 특정한 조성물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정한 화합물의 배출 속도, 치료 지속기간, 사용되는 특정한 조성물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지되어 있는 기타 인자를 포함한 다양한 약동학적 인자에 좌우될 것이다. 본 개시내용의 조성물은 관련 기술분야에 널리 공지된 다양한 방법 중 1종 이상을 사용하여 1종 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다.

[0437] IV. 환자 집단

[0438] 본원에 개시된 면역요법, 예를 들어 LAG-3 길항제 (예를 들어, 항-LAG-3 항체), 또는 LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제 (예를 들어, 항-CTLA-4 항체)의 조합물을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 임상 방법이 본원에 제공된다. 특정 측면에서, 본원에 개시된 면역요법을 받은 환자는 표적화된 억제제 요법에 대한 감작화 돌연변이를 갖는다. 특정 측면에서, 본원에 개시된 면역요법을 받은 환자는 흑색종에

대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다. 일부 측면에서, 선행 PD-1 경로 억제제는 항-PD-1 항체이다. 한 측면에서, 환자는 선행 PD-1 경로 억제제를 마지막 용량과 재발 날짜 사이의 6개월 이상의 기간에 받았다. 또 다른 측면에서, 환자는 화학요법을 사용한 치료에 불응성인 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 앓고 있다.

[0439] 한 측면에서, 환자는 면역 체크포인트 억제제를 사용한 치료에 불응성인 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 앓고 있다. 또 다른 측면에서, 환자는 PD-1 억제제를 사용한 치료에 불응성인 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 앓고 있다. 또 다른 측면에서, 환자는 항-PD-1 항체를 사용한 치료에 불응성인 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 앓고 있다. 한 측면에서, 환자는 항-PD-1 항체를 사용한 치료에 불응성인 것으로 예측되는 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 앓고 있다. 한 측면에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 바이오마커 분석에 기초하여 항-PD-1 항체를 사용한 치료에 불응성인 것으로 간주된다. 특정 측면에서, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종은 항-PD-1 항체를 사용한 단독요법에 불응성이다. 또 다른 측면에서, 환자는 항-PD-L1 항체를 사용한 치료에 불응성인 절제불가능한 전이성 또는 흑색종을 앓고 있다.

[0440] 치료 전에, 치료 동안 또는 치료 후에 상기 기재된 임상 속성들 중 하나 이상에 대해 환자를 시험하거나 선별할 수 있다.

[0441] V. 면역요법

[0442] 한 측면에서, 본원에 제공된 면역요법은 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하기 위한 LAG-3 길항제 (예를 들어, 항-LAG-3 항체) 또는 LAG-3 길항제 및 CTLA-4 억제제 (예를 들어, 항-CTLA-4 항체)의 조합물의 투여를 포함한다.

[0443] 한 측면에서, 본 발명은 전이성 또는 절제불가능한 흑색종을 갖는 환자를 치료하기 위한, 규정된 임상 투여 요법에 따른 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체를 제공한다. 특정한 측면에서, 항-LAG-3 항체는 BMS-986016 (렐라틀리맙)이다. 또 다른 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다. 일부 측면에서, 환자는 항-PD-1 항체를 추가로 투여받는다. 추가 측면에서, 환자는 화학요법을 추가로 투여받는다.

[0444] 본원에 사용된 보조적 또는 조합된 투여 (공동-투여)는 동일하거나 상이한 투여 형태로의 화합물의 동시 투여, 또는 화합물의 별개의 투여 (예를 들어, 순차적 투여)를 포함한다. 따라서, 예를 들어 항-LAG-3 및 항-CTLA-4 항체는 단일 제제로 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 항-LAG-3 및 항-CTLA-4 항체는 개별 투여를 위해 제제화될 수 있고, 공동으로 또는 순차적으로 투여된다 (예를 들어, 하나의 항체는 제2 항체의 투여 전 약 30분 내에 투여됨).

[0445] 예를 들어, 항-CTLA-4 항체가 먼저 투여되고, 이어서 (예를 들어, 직후에) 항-LAG-3 항체가 투여될 수 있거나, 또는 그 반대의 경우일 수 있다. 한 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 항-LAG-3 항체의 투여 전에 투여된다. 또 다른 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 항-LAG-3 항체의 투여 후에 투여된다. 또 다른 측면에서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체는 공동으로 투여된다. 이러한 공동 투여 또는 순차적 투여는 바람직하게는 치료된 환자 내에 양쪽 항체가 동시에 존재하게 한다.

[0446] VI. 치료 프로토콜

[0447] 본 개시내용의 방법에 적합한 치료 프로토콜은 환자에게 유효량의 LAG-3 길항제 (예를 들어, 항-LAG-3 항체) 또는 유효량의 LAG-3 길항제 및 유효량의 CTLA-4 억제제 (예를 들어, 항-CTLA-4 항체)를 투여하는 것을 포함한다.

[0448] 일부 측면에서, 적합한 프로토콜은, 예를 들어 환자에게 유효량의 본 개시내용의 임의의 항-LAG-3 항체를 유효량의 본 개시내용의 임의의 항-CTLA-4 항체와 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0449] 일부 측면에서, 적합한 치료 프로토콜은 예를 들어 환자에게 유효량의 (a) 항-LAG-3 항체, 예컨대 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항체, 및 (b) 항-CTLA-4 항체, 예컨대 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항체 각각을 투여하는 것을 포함한다.

[0450] 일부 측면에서, 적합한 치료 프로토콜은 LAG-3 길항제 및/또는 CTLA-4 억제제에 대한 본 개시내용의 임의의 용량을 포함한다.

[0451] 일부 측면에서, 적합한 치료 프로토콜은 본 개시내용의 임의의 투여 지속기간 (예를 들어, 임의의 투여 사이

클)을 포함한다.

[0452] 일부 측면에서, 적합한 치료 프로토콜은 약 360 mg의 용량의 항-LAG-3 항체 및 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 포함한다.

[0453] 일부 측면에서, 적합한 치료 프로토콜은 약 720 mg의 용량의 항-LAG-3 항체 및 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 포함한다.

[0454] 일부 측면에서, 적합한 치료 프로토콜은 약 1080 mg의 용량의 항-LAG-3 항체 및 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 포함한다.

[0455] 일부 측면에서, 적합한 치료 프로토콜은 약 1200 mg의 용량의 항-LAG-3 항체 및 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 포함한다.

[0456] 일부 측면에서, 적합한 치료 프로토콜은 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 환자를 포함한다.

[0457] 인간 환자에게 (a) 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량의 항-LAG-3 항체; 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종 종양의 성장을 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 측면에서, 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다. 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하고, 항-CTLA-4 항체는 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 렐라틀리맙이고, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다. 일부 측면에서, 투여 사이클은 3주 (Q3W)이고, 이는 필요에 따라 반복될 수 있다.

[0458] 인간 환자에게 (a) 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량의 항-LAG-3 항체; 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 측면에서, 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다. 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하고, 항-CTLA-4 항체는 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 렐라틀리맙이고, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다. 일부 측면에서, 투여 사이클은 3주 (Q3W)이고, 이는 필요에 따라 반복될 수 있다.

[0459] 인간 환자에게 (a) 약 360 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0460] 인간 환자에게 (a) 약 720 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0461] 인간 환자에게 (a) 약 1080 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0462] 인간 환자에게 (a) 약 1200 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0463] 인간 환자에게 (a) 약 360 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0464] 인간 환자에게 (a) 약 720 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0465] 인간 환자에게 (a) 약 1080 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인, 인간 환자에서

절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0466] 인간 환자에게 (a) 약 1200 mg의 용량의 항-LAG-3 항체, 및 (b) 약 3 mg/kg의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받은 것인, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0467] 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0468] 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 360 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다.

[0469] 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 720 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다.

[0470] 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 1080 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다.

[0471] 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 1200 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다.

[0472] 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 360 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0473] 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 720 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0474] 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서

열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 1080 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0475] 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-LAG-3 항체의 약 1200 mg의 용량, 및 (b) 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0476] 인간 환자에게 (a) (i) 서열식별번호:7에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (ii) 서열식별번호:8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (iii) 서열식별번호:9에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (iv) 서열식별번호:10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (v) 서열식별번호:11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (vi) 서열식별번호:12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량, 및 (b) (i) 서열식별번호:35에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (ii) 서열식별번호:36에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (iii) 서열식별번호:37에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (iv) 서열식별번호:38에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (v) 서열식별번호:39에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (vi) 서열식별번호:40에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0477] 인간 환자에게 (a) (i) 서열식별번호:7에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (ii) 서열식별번호:8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (iii) 서열식별번호:9에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (iv) 서열식별번호:10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (v) 서열식별번호:11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (vi) 서열식별번호:12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량, 및 (b) (i) 서열식별번호:35에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (ii) 서열식별번호:36에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (iii) 서열식별번호:37에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (iv) 서열식별번호:38에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (v) 서열식별번호:39에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (vi) 서열식별번호:40에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0478] 인간 환자에게 (a) 각각 서열식별번호:3 및 5에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량, 및 (b) 각각 서열식별번호:34 및 32에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량 각각의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0479] 인간 환자에게 (a) 각각 서열식별번호:3 및 5에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-LAG-3 항체 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량, 및 (b) 각각 서열식별번호:34 및 32에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CTLA-4 항체 약 3 mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0480] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체는 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 또는 약 12주마다 1회 투여된다.

[0481] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체는 약 3주마다 1회 투여된다.

[0482] 인간 환자에게 (a) 서열식별번호:7에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열식별번호:8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열식별번호:9에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열식별번호:10에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열식별번호:11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열식별번호:12에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 항-LAG-3 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며; 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았고; 여기서 항-LAG-3 항체의 적어도 1회 용량은 약 360 mg, 약 720 mg, 약 1080 mg 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여된다.

[0483] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 7주마다 1회, 약 8주마다 1회, 약 9주마다 1회, 약 10주마다 1회, 약 11주마다 1회, 또는 약 12주마다 1회 투여된다.

[0484] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 약 3주마다 1회 투여된다.

[0485] 인간 환자에게 (a) AGEN1746인 항-LAG-3 항체의 용량, 및 (b) AGEN1884인 항-CTLA-4 항체의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0486] 인간 환자에게 (a) MK4280인 항-LAG-3 항체의 용량, 및 (b) MK1308인 항-CTLA-4 항체의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0487] 인간 환자에게 (a) REGN3767인 항-LAG-3 항체의 용량, 및 (b) REGN4659인 항-CTLA-4 항체의 용량을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 환자는 흑색종에 대한 치료로서 선행 PD-1 경로 억제제를 받았다.

[0488] 일부 측면에서, 항-LAG-3 및 항-CTLA-4 항체는 정맥내 투여를 위해 제제화된다.

[0489] 일부 측면에서, 투여 사이클은 약 3주마다 1회이며, 이는 필요에 따라 반복될 수 있다.

[0490] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 BMS-986016이고, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다.

[0491] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 MK4280이다.

[0492] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 REGN3767이다.

[0493] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 LAG525이다.

[0494] 일부 측면에서, 항-CTLA-4 항체는 이중특이적 항체이다.

[0495] 일부 측면에서, 항-LAG-3 항체는 이중특이적 항체이다.

[0496] 일부 측면에서, 이중특이적 항체는 CTLA-4 및 LAG-3 둘 다에 결합한다. 일부 측면에서, CTLA-4/LAG-3 이중특이적 항체는 XmAb22841이다.

[0497] 일부 측면에서, 이중특이적 항체는 PD-1 및 LAG-3 둘 다에 결합한다. 일부 측면에서, PD-1/LAG-3 이중특이적 항체는 TSR-075이다. 일부 측면에서, PD-1/LAG-3 이중특이적 항체는 MGD013이다.

[0498] 일부 측면에서, 항체는 PD-L1/LAG-3 이중특이적 항체이다. 일부 측면에서, PD-L1/LAG-3 이중특이적 항체는 FS-118이다.

[0499] 일부 측면에서, 본 개시내용의 임의의 방법에서, 환자에게 항-PD-1 항체를 추가로 투여하지 않는다.

[0500] VII. 결과

[0501] 본원에 개시된 방법에 따라 치료된 환자는 바람직하게는 흑색종의 적어도 1종의 징후에서의 개선을 경험한다. 한 측면에서, 개선은 측정가능한 종양 병변의 양 및/또는 크기에서의 감소에 의해 측정된다. 또 다른 측면에서, 병변은 흉부 X선 또는 CT 또는 MRI 필름 상에서 측정될 수 있다. 또 다른 측면에서, 세포학 또는 조직학을 사용하여 요법에 대한 반응성을 평가할 수 있다.

[0502] 한 측면에서, 치료된 환자는 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 안정 질환 (SD), 면역-관련 완전 질환 (irCR), 면역-관련 부분 반응 (irPR), 또는 면역-관련 안정 질환 (irSD)을 나타낸다. 또 다른 측면에서, 치료된 환자는

종양 수축 및/또는 성장 속도의 감소, 즉 종양 성장의 억제를 경험한다. 또 다른 측면에서, 원치 않는 세포 증식이 감소되거나 또는 억제된다. 또 다른 측면에서, 하기 중 하나 이상이 발생할 수 있다; 암 세포 수가 감소될 수 있음; 종양 크기가 감소될 수 있음; 말초 기관으로의 암 세포 침윤이 억제되거나, 지연되거나, 느려지거나 또는 정지될 수 있음; 종양 전이가 느려지거나 또는 억제될 수 있음; 종양 성장이 억제될 수 있음; 종양 재발이 방지되거나 또는 지연될 수 있음; 암과 연관된 증상 중 하나 이상이 어느 정도 경감될 수 있음.

[0503] 다른 측면에서, 본원에 제공된 임의의 방법에 따른 유효량의 항-LAG-3 항체 또는 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체의 투여는 종양 크기의 감소, 시간 경과에 따라 나타나는 전이성 병변의 수의 감소, 완전 완화, 부분 완화 또는 안정 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 치료 효과를 생성한다.

[0504] 또 다른 측면에서, 치료 방법은 (i) 치료 전에 종양 샘플에서 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600 발현의 수준을 결정하는 단계, 및 (ii) 종양을 치료하는 단계를 포함하지 않는 치료 방법에 의해 달성되는 것보다 더 우수한 임상 이익률 (CBR=CR+PR+SD≥6개월)을 생성한다. 다른 측면에서, 임상 이익률의 개선은 (i) 치료 전에 종양 샘플에서 LAG-3, PD-L1 및/또는 BRAF V600 발현의 수준을 결정하는 단계, 및 (ii) 종양을 치료하는 단계를 포함하지 않는 치료 방법과 비교하여 약 20%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 그 초과이다. 또 다른 측면에서, 치료 방법은 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%의 객관적 반응률 (ORR=CR+PR)을 생성한다.

[0505] VIII. 키트 및 단위 투여 형태

[0506] 면역요법에 대해 환자를 스크리닝하거나 또는 면역요법의 효능을 예측하기 위한 바이오마커로서의 LAG-3 발현을 검정하기 위한 항-LAG-3 항체를 포함하는 진단 키트가 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 키트는 전형적으로, 키트의 내용물의 의도된 용도를 나타내는 라벨 및 사용에 대한 지침서를 포함한다. 용어 "라벨"은 키트 상에 또는 키트와 함께 공급되거나 또는 다른 방식으로 키트에 동반되는 임의의 서면 또는 기록물을 포함한다. 진단 키트의 특정 측면에서, LAG-3 발현을 검정, 검출 및/또는 정량화하기 위한 제1 항-LAG-3 항체는 절제불가능한 또는 전이성 흑색종의 치료를 위해 적어도 1종의 치료 항체 (예를 들어, 제2 항-LAG-3 항체 또는 제2 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체)와 공동-패키징된다. 일부 측면에서, 키트는 면역요법의 효능을 예측하기 위한 바이오마커로서의 PD-L1 발현을 검정, 검출 및/또는 정량화하기 위한 항-PD-L1 항체를 추가로 포함한다. 한 측면에서, 면역요법은 환자에게 치료 유효량의 LAG-3 길항제 (예를 들어, 항-LAG-3 항체) 및 CTLA-4 억제제 (예를 들어, 항-CTLA-4 항체)를 투여하는 것을 포함한다.

[0507] 특정 측면에서, 진단 키트는 LAG-3 발현을 검정, 검출 및/또는 정량화하기 위한 항-인간 LAG-3 모노클로날 항체를 포함한다. 예를 들어, 문헌 [J. Matsuzaki, et al.; PNAS 107, 7875 (2010)]을 참조한다.

[0508] 또한, 항-LAG-3 항체, 예컨대 BMS-986016, 또는 항-LAG-3 항체, 예컨대 BMS-986016 및 항-CTLA-4 항체, 예컨대 이필리무맙을 본 개시내용의 임의의 방법에 사용하기에 적합화된 치료 유효량으로 함유하는 제약 조성물을 포함하는 치료 키트가 본원에 제공된다. 치료 키트의 특정 측면에서, 항-LAG-3 항체는 항-CTLA-4 항체와 함께 단위 투여 형태로 공동-패키징된다. 키트는 임의로 또한 암 (예를 들어, 고형 종양)을 갖는 환자에게 조성물을 투여하기 위해 진료의 (예를 들어, 의사, 간호사, 또는 환자)가 그 안에 함유된 조성물을 투여하게 하는, 예를 들어 투여 스케줄을 포함하는 지침서를 포함할 수 있다. 키트는 또한 시린지를 포함할 수 있다.

[0509] 임의로, 진단 및/또는 치료 키트는 본 개시내용의 임의의 방법에 따른 단일 투여를 위한 유효량의 항-LAG-3 또는 항-CTLA-4 항체를 각각 함유하는 단일-용량 제약 조성물의 다중 패키지를 포함한다. 제약 조성물(들)을 투여하는데 필요한 기구 또는 장치가 키트 내에 또한 포함될 수 있다. 예를 들어, 키트는 소정량의 항-LAG-3 또는 항-CTLA-4 항체를 함유하는 1개 이상의 사전-충전된 시린지를 제공할 수 있다.

[0510] 한 측면에서, 본 발명은 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 키트를 제공하고, 키트는 예를 들어 (a) 항-LAG-3 항체, 예컨대 서열식별번호:3에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:5에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 것의 소정 용량; (b) 항-CTLA-4 항체, 예컨대 서열식별번호:34에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호:32에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 것의 소정 용량; 및 (c) 본원에 기재된 임의의 방법에서 항-LAG-3 항체 및 항-CTLA-4 항체를 사용하는 것에 대한 지침서를 포함한다.

[0511] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 추가로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 전반

에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌의 내용은 명백하게 본원에 참조로 포함된다.

[0512] 실시예

[0513] 실시예 1

[0514] 전이성 또는 절제불가능한 흑색종을 갖는 환자에서 이필리무맙과 조합된 항-림프구 활성화 유전자-3 항체 (항-LAG-3; BMS-986016)의 효능

[0515] 본 연구의 목적은 전이성 또는 절제불가능한 흑색종의 치료에서 BMS-986016 (렐라틀리맙) 및 이필리무맙의 조합물을 평가하는 것이다.

[0516] 환자를 하기 포함 기준에 기초하여 선택하였다: (1) 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙에 제한된 선행 항-프로그램화된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1) 함유 요법 동안 문서화된 진행; (2) 가임 여성 (WOCBP)은 혈청 또는 소변 임신 검사에서 음성 판정을 받아야 함; (3) 참가자는 AJCC 병기결정 시스템에 따라 조직학적으로 확인된 진행성 절제불가능한 (IIIC기) 또는 전이성 (IV기) 흑색종을 가져야 함; (4) 절제불가능한 또는 전이성 질환 부위로부터의 종양 조직은 바이오마커 분석을 위해 제공되어야 함; (5) 절제불가능한 또는 전이성 질환 부위로부터의 종양 조직은 바이오마커 분석을 위해 제공되어야 함; (6) 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 0-1; 및 (7) 치료, 환자-보고된 결과 (PRO), PK, 및 약역학적 샘플 수집 및 요구되는 연구 추적을 준수하는 능력. 환자는 하기 배제 기준에 기초하여 선택된다: (1) 포도막 흑색종의 병력; (2) 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)에 대한 양성 시험의 공지된 병력 또는 공지된 후천성 면역결핍 증후군; (3) 이필리무맙, 렐라틀리맙, 또는 임의의 다른 CTLA-4 또는 LAG-3 표적화된 작용제를 사용한 선행 치료; 및 (4) C형 간염 항체, B형 간염 표면 항원, 또는 HIV-1 및 HIV-2 항체에 대한 양성 혈액 스크린.

[0517] 치료 단계 동안, 환자는 3주마다 각각의 치료 사이클 동안 360 mg, 720 mg, 1080 mg 또는 1200 mg의 용량의 BMS-986016 (렐라틀리맙) 및 3 mg/kg의 용량의 이필리무맙을 받을 것이다.

[0518] 서열

[0519] 서열식별번호:1 중쇄 아미노산 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016)

[0520]
QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPSLKS
RVTLSLDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP
LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
LGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0521] 서열식별번호:2 경쇄 아미노산 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016)

[0522]
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGS
GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA
SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0523] 서열식별번호:3 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016)

[0524]
QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPSLKS
RVTLSLDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQGTLVTVSS

[0525] 서열식별번호:4 중쇄 가변 영역 (VH) 뉴클레오티드 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016)

[0526]
caggtgcagctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctg
cgctgtctatggtgggtccttcagtgattactactggaactggatccgccagcccccagggaagg
ggctggagtggattggggaaatcaatcatcgtggaagcaccaactccaacccgtccctcaagagt
cgagtcaccctatcactagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgaggtctgtgaccgc
cgcggacacggctgtgtattactgtgcgtttggatatagtgactacgagtacaactggttcgacc
cctggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca

[0527] 서열식별번호:5 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016)

[0528]
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGS
GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIK

[0529] 서열식별번호:6 경쇄 가변 영역 (VL) 뉴클레오티드 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016)

gaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc
ctgcagggccagtcagagtattagcagctacttagcctggtaccaacagaaacctggccaggctc
ccaggctcctcatctatgatgcatccaacagggccactggcatcccagccaggttcagtggcagt
gggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttgcagtttatta
ctgtcagcagcgtagcaactggcctctcacttttggccaggggaccaacctggagatcaaa

[0530]

[0531] 서열식별번호:7 중쇄 CDR1 아미노산 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016)

[0532] DYYWN

[0533] 서열식별번호:8 중쇄 CDR2 아미노산 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016)

[0534] EINHRGSTNSNPSLKS

[0535] 서열식별번호:9 중쇄 CDR3 아미노산 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016)

[0536] GYSDYEYNWFDP

[0537] 서열식별번호:10 경쇄 CDR1 아미노산 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016)

[0538] RASQSISSYLA

[0539] 서열식별번호:11 경쇄 CDR2 아미노산 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016)

[0540] DASNRAT

[0541] 서열식별번호:12 경쇄 CDR3 아미노산 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016)

[0542] QQRSNWPLT

[0543] 서열식별번호:13 중쇄 아미노산 서열; 항-PD-1 mAb (BMS936558)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT
CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0544]

[0545] 서열식별번호:14 경쇄 아미노산 서열; 항-PD-1 mAb (BMS936558)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGS
GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA
SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC

[0546]

[0547] 서열식별번호:15 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열; 항-PD-1 mAb (BMS936558)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSS

[0548]

[0549] 서열식별번호:16 중쇄 가변 영역 (VH) 뉴클레오티드 서열; 항-PD-1 mAb (BMS936558)

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactcgactg
taaagcgtctggaatcaccttcagtaactctggcatgcactgggtccgccaggctccaggcaagg
ggctggagtgggtggcagttatttggtatgatggaagtaaaagatactatgcagactccgtgaag
ggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtttctgcaaatgaacagcctgag
agccgaggacacggctgtgtattactgtgcgacaaacgacgactactggggccagggaaccctgg
tcaccgtctcctca

[0550]

[0551] 서열식별번호:17 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열; 항-PD-1 mAb (BMS936558)

[0552]
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGS
GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK

[0553] 서열식별번호:18 경쇄 가변 영역 (VL) 뉴클레오티드 서열; 항-PD-1 mAb (BMS936558)

[0554]
gaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc
ctgcagggccagtcagagtgttagtagttacttagcctggtaccaacagaaacctggccaggctc
ccaggctcctcatctatgatgcatccaacagggccactggcatcccagccaggttcagtggcagt
gggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttgcagtttatta
ctgtcagcagagtagcaactggcctcggacgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaaa

[0555] 서열식별번호:19 중쇄 CDR1 아미노산 서열; 항-PD-1 mAb (BMS936558)

[0556] NSGMH

[0557] 서열식별번호:20 중쇄 CDR2 아미노산 서열; 항-PD-1 mAb (BMS936558)

[0558] VIWYDGSKRYYADSVKG

[0559] 서열식별번호:21 중쇄 CDR3 아미노산 서열; 항-PD-1 mAb (BMS936558)

[0560] NDDY

[0561] 서열식별번호:22 경쇄 CDR1 아미노산 서열; 항-PD-1 mAb (BMS936558)

[0562] RASQSVSSYLA

[0563] 서열식별번호:23 경쇄 CDR2 아미노산 서열; 항-PD-1 mAb (BMS936558)

[0564] DASNRAT

[0565] 서열식별번호:24 경쇄 CDR3 아미노산 서열; 항-PD-1 mAb (BMS936558)

[0566] QQSSNWPRT

[0567] 서열식별번호:25 중쇄 뉴클레오티드 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016)

[0568]
caggtgcagctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctg
cgctgtctatggtgggtccttcagtgattactactggaactggatccgccagcccccagggaagg
ggctggagtggattggggaaatcaatcatcgtggaagcaccaactccaacccgtccctcaagagt
cgagtcaccctatcactagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgaggtctgtgaccgc
cgcggacacggctgtgtattactgtgcgtttggatatagtgactacgagtacaactggttcgacc
cctggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagctagcaccaagggcccatccgtcttcccc
ctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtcaaggacta
cttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcc
cggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagc
ttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagag
agttgagtccaaatatggtcccccatgcccaccatgcccagcacctgagttcctgggggggaccat
cagtcttcctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacg
tgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgt
ggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtca
gcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaac
aaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagagccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgg
tcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac
tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaggctaaccgt
ggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcaca
accactacacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaatga

[0569] 서열식별번호:26 경쇄 뉴클레오티드 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016)

gaaattgtgttgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc
ctgcagggccagtcagagtattagcagctacttagcctggtaccaacagaaacctggccaggctc
ccaggctcctcatctatgatgcatccaacagggccactggcatcccagccaggttcagtggcagt
gggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattttgcagtttatta
ctgtcagcagcgtagcaactggcctctcacttttggccaggggaccaacctggagatcaaacgta
cggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcc
tctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataa
cgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaca
gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaa
[0570] gtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgttag

[0571] 서열식별번호:27 LAG-3 에피토프

[0572] PGHPLAPG

[0573] 서열식별번호:28 LAG-3 에피토프

[0574] HPAAPSSW

[0575] 서열식별번호:29 LAG-3 에피토프

[0576] PAAPSSWG

[0577] 서열식별번호:30 중쇄 아미노산 서열; 항-LAG-3 mAb (BMS-986016), 말단 리신이 없음

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPSLKS
RVTLSLDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP
LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS
LGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
[0578] YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

[0579] 서열식별번호:31 경쇄 가변 영역 (Vk), Vk A-27로부터의 10D1

gaaattgtgttgacgcagtctccaggcaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc
ctgcagggccagtcagagtgttggcagcagctacttagcctggtaccagcagaaacctggccagg
ctcccaggctcctcatctatggtgcattcagcagggccactggcatcccagacaggttcagtggc
agtgggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagactggagcctgaagattttgcagtgta
[0580] ttactgtcagcagtatggtagctcaccgtggacgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaaac

[0581] 서열식별번호:32 10D1에 대한 경쇄 가변 영역 예측 서열

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIP
[0582] DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK

[0583] 서열식별번호:33 중쇄 가변 영역 10D1

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctg
tgcagcctctggattcaccttcagtagctatactatgcactgggtccgccaggctccaggcaagg
ggctggagtgggtgacatttatatcatatgatggaaacaataaatactacgcagactccgtgaag
ggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgag
agctgaggacacggctatatattactgtgcgaggaccggctggctggggccctttgactactggg
[0584] gccagggaaccctggtcaccgtctcctcag

[0585] 서열식별번호:34 VH 3-30.3으로부터의 10D1에 대한 중쇄 가변 영역 예측 서열

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYY
[0586] ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSS

[0587] 서열식별번호:35 10D1 HC CDR1

[0588] SYTMH

[0589] 서열식별번호:36 10D1 HC CDR2

[0590] FISYDGNNKYYADSVKG

[0591] 서열식별번호:37 10D1 HC CDR3

[0592] TGWLGPFDY

[0593] 서열식별번호:38 10D1 LC CDR1

[0594] RASQSVGSSYLA

[0595] 서열식별번호:39 10D1 LC CDR2

[0596] GAFSRAT

[0597] 서열식별번호:40 10D1 LC CDR3

[0598] QQYGSSPWT

[0599] 서열식별번호:41 림프구 활성화 유전자 3 단백질 아미노산 서열 (호모 사피엔스, NP_002277)

[0600]
MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPLQPGAEVPVVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQH
QPDSGPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRG
DFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPD
RPASVHWFRNRGQGRVPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVL
GLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVSQ
AQAGTYTCHIHLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQ
RSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALPAGHLLLFLI
LGVLSLLLLVTGAFGFHLWRRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEP
EPEQL

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Bristol-Myers Squibb Company

<120> LAG-3 ANTAGONIST THERAPY FOR MELANOMA

<130> 3338.204PC01

<150> US 62/932,916

<151> 2019-11-08

<160> 41

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 447

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Heavy Chain Amino Acid Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

<400> 1

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Arg Gly Ser Thr Asn Ser Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Tyr Ser Asp Tyr Glu Tyr Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu 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> 2

<211> 214

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain Amino Acid Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

<400> 2

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 Ile 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 Arg Ser Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 3

<211> 120

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Heavy Chain Variable Region (VH) Amino Acid Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

<400> 3

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Phe Gly Tyr Ser Asp Tyr Glu Tyr Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4

<211> 360

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Heavy Chain Variable Region (VH) Nucleotide Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

<400> 4

caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gattactact ggaactggat ccgccagccc 120

ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcatc gtggaagcac caactccaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccctatca ctagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgaggt ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgtt tggatatagt 300
gactacgagt acaactggtt cgacccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 5

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain Variable Region (VL) Amino Acid Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

<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 Gln Ser Ile 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 Arg Ser Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 6

<211> 321

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain Variable Region (VL) Nucleotide Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

<400> 6

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac ttttggccag 300

gggaccaacc tggagatcaa a 321

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Heavy Chain CDR1 Amino Acid Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

<400> 7

Asp Tyr Tyr Trp Asn

1 5

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Heavy Chain CDR2 Amino Acid Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

<400> 8

Glu Ile Asn His Arg Gly Ser Thr Asn Ser Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 9

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Heavy Chain CDR3 Amino Acid Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

<400> 9

Gly Tyr Ser Asp Tyr Glu Tyr Asn Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain CDR1 Amino Acid Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

<400> 10

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain CDR2 Amino Acid Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

<400> 11

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain CDR3 Amino Acid Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

<400> 12

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 13

<211> 440

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Heavy Chain Amino Acid Sequence; Anti-PD-1 mAb (BMS936558)

<400> 13

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> 14

<211> 213

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain Amino Acid Sequence; Anti-PD-1 mAb (BMS936558)

<400> 14

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 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 15
<211> 113
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220><223> Heavy Chain Variable Region (VH) Amino Acid Sequence; Anti-PD-1 mAb (BMS936558)
<400> 15
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

<210> 16

<211> 339

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Heavy Chain Variable Region (VH) Nucleotide Sequence; Anti-PD-1 mAb (BMS936558)

<400> 16

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

gactgtaaag cgtctggaat caccttcagt aactctggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtatg atggaagtaa aagatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gacaaacgac 300

gactactggg gccagggaac cctggtcacc gtctcctca 339

<210> 17

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain Variable Region (VL) Amino Acid Sequence; Anti-PD-1 mAb (BMS936558)

<400> 17

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

100 105

<210> 18

<211> 321

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain Variable Region (VL) Nucleotide Sequence; Anti-PD-1 mAb (BMS936558)

<400> 18

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agttacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agtagcaact ggcctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 19

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Heavy Chain CDR1 Amino Acid Sequence; Anti-PD-1 mAb (BMS936558)

<400> 19

Asn Ser Gly Met His

1 5

<210>

20

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Heavy Chain CDR2 Amino Acid Sequence; Anti-PD-1 mAb (BMS936558)

<400> 20

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 21

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Heavy Chain CDR3 Amino Acid Sequence; Anti-PD-1 mAb (BMS936558)

<400> 21

Asn Asp Asp Tyr

1

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain CDR1 Amino Acid Sequence; Anti-PD-1 mAb (BMS936558)

<400> 22

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain CDR2 Amino Acid Sequence; Anti-PD-1 mAb (BMS936558)

<400> 23

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223

> Light Chain CDR3 Amino Acid Sequence; Anti-PD-1 mAb (BMS936558)

<400> 24

Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr

1 5

<210> 25

<211> 1344

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Heavy Chain Nucleotide Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

<400> 25

caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gattactact ggaactggat ccgccagccc 120

ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcatc gtggaagcac caactccaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccctatca ctagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgaggt ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgtt tggatatagt 300

gactacgagt acaactggtt cgacccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

gctagcacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420

agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660

aaatatggtc ccccatgccc accatgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720

ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 1260

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320

ctctccctgt ctctgggtaa atga 1344

<210> 26

<211> 645

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain Nucleotide Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

<400> 26

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac ttttggccag 300

gggaccaacc tggagatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> LAG-3 epitope

<400> 27

Pro Gly His Pro Leu Ala Pro Gly

1 5

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> LAG-3 epitope

<400> 28

His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp

1 5

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> LAG-3 epitope

<400> 29

Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly

1 5

<210> 30

<211> 446

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Heavy Chain Amino Acid Sequence; Anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)

without terminal lysine

<400> 30

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Arg Gly Ser Thr Asn Ser Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Tyr Ser Asp Tyr Glu Tyr Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu 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
435 440 445

<210> 31
<211> 325
<212> DNA
<213> artificial sequence
<220><223> light chain variable region (Vk)
<400> 31
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttggc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcattca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaac 325

<210> 32
<211> 108
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220><223> light chain variable region predicted sequence
<400> 32
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

<210> 33

<

211> 355

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> heavy chain variable region

<400> 33

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatacta tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacattt atatcatatg atggaaacaa taaatactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctatat attactgtgc gaggaccggc 300
tggctggggc cctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag 355

<210> 34

<211> 118

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> heavy chain variable region predicted sequence

<400> 34

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220><223> Heavy Chain CDR1
<400> 35
Ser Tyr Thr Met His
1 5
<210> 36
<211> 17
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220><223> Heavy Chain CDR2
<400> 36
Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Heavy Chain CDR3

<400> 37

Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain CDR1

<400> 38

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain CDR2

<400> 39

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 40

<211

> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Light Chain CDR3

<400> 40

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 41

<211> 525

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lymphocyte Activation Gene 3 Protein Amino Acid Sequence (Homo Sapiens, NP_002277)

<400> 41

Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp
1 5 10 15

Val Ala Pro Val Lys Pro Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val
20 25 30

Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile
35 40 45

Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln
50 55 60

His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu
65 70 75 80

Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro
85 90 95

Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly
100 105 110

Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln
115 120 125

Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala
130 135 140

Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro
165 170 175

Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser
180 185 190

Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln
195 200 205

Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser

210 215 220

Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly

225 230 235 240

Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn

245 250 255

Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala

260 265 270

Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val

275 280 285

Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly

290 295 300

Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu

305 310 315 320

Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His

325 330 335

Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr

340 345 350

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

355 360 365

Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser

370 375 380

Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala

385 390 395 400

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln

405 410 415

Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser

420 425 430

Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly

435 440 445

His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu

450 455 460

Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro

465 470 475 480

Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln

485 490 495

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro

500 505 510

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu

515 520 525