

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0133243

(43) 공개일자 2022년10월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/337* (2006.01)*A61K 31/365* (2006.01) *A61K 31/555* (2006.01)*A61K 31/7068* (2006.01) *A61K 33/243* (2019.01)*A61K 39/00* (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 39/395 (2013.01)*A61K 31/337* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7029306

(22) 출원일자(국제) 2021년01월26일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년08월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2021/015143

(87) 국제공개번호 WO 2021/154761

국제공개일자 2021년08월05일

(30) 우선권주장

62/966,448 2020년01월27일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

제넨테크, 인크.

미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1

에프. 호프만-라 로슈 아게

스위스 체하-4070 바젤 그렌자체스트라체 124

(72) 발명자

라이, 캐서린

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1

라우, 자넷

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 503 항

(54) 발명의 명칭 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 암의 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 암(예컨대, 폐암; 자궁경부암; 유방암; 두경부암; 간암; 위암; 방광암; 식도암; 췌장암; 신장암; 흑색종; 난소암; 또는 결장직장암)의 치료를 위한 방법, 사용 및 조성물에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 병용 요법에서의 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료를 포함하여, 암을 가진 환자를 항 TIGIT 길항제 항체를 이용해 치료하는 것에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/365 (2013.01)
A61K 31/555 (2013.01)
A61K 31/7068 (2013.01)
A61K 33/243 (2022.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/2827 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

리, 앤서니 중하

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1

리, 시

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1

린-리우, 이본 게일

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1

매서니, 크리스티나 잔느

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1

멘더스, 다이애나

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1

멩, 레이먼드 디.

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1

응우옌 득, 안

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

파텔, 질파 부펜드라

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1

팜, 틴 쿠앙

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1

루니, 이사벨 앤

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1

스티븐스, 헤더 블라이스

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1

트라웃먼, 사라 마리

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1

왕, 리지아

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1

왕, 율레이

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1

윌리엄스, 패트릭 조지스 로버트

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1

우, 벤자민

(30) 우선권주장

62/985,822 2020년03월05일 미국(US)
 62/994,272 2020년03월24일 미국(US)
 PCT/US2020/024526 2020년03월24일 미국(US)
 63/059,054 2020년07월30일 미국(US)
 63/059,960 2020년07월31일 미국(US)
 PCT/US2020/049415 2020년09월04일 미국(US)
 63/074,807 2020년09월04일 미국(US)
 63/074,827 2020년09월04일 미국(US)
 63/085,890 2020년09월30일 미국(US)
 63/105,198 2020년10월23일 미국(US)
 63/114,517 2020년11월16일 미국(US)
 63/124,693 2020년12월11일 미국(US)
 63/127,109 2020년12월17일 미국(US)

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

얀, 이빙

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

장, 아이징

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

장, 샤오송

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

벨린저, 마커스 데일

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

바락, 힐라

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

베넷, 엘리자베스 알렉산드라

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

카스트로, 마르셀라 루시아

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

차, 에드워드 남세르크

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

첸, 후이 민 필리스

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

추이, 스티븐

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

코터, 크리스토퍼 롤랜드

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

데가온카르, 비라즈 비나이

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

자이틀리츠, 바바라 제니퍼

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

호앙, 티엔

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

코마츠바라, 김벌리 마유미

미국 94080-4990 캘리포니아 사우스 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1

명세서

청구범위

청구항 1

암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

하나 이상의 화학요법제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 IgG 부류 항체, 특히 IgG1 하위부류 항체인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 추가변 영역들(HVR):

- (a) SNSAAWN(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 서열;
- (b) KTYRFRKWDYAVSVKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 서열;
- (c) ESTTYDLLAGPFYD(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 서열;
- (d) KSSQTVLYSSNNKKYLA(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1 서열;
- (e) WASTRES(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 서열; 및
- (f) QQYYSTPFT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 서열을 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역들(FR):

- (a) DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1;
 - (b) WYQQKPGQPPNLLIY(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2;
 - (c) GVPDRFSGSGGTDFLTITSLQAEDVAVYYC(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3 서열; 및
 - (d) FGPGTKVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4, 그리고
- 하기의 중쇄 가변 영역 FR들:

- (a) X_1 이 E 또는 Q인, $X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS$ (서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1;
- (b) WIRQSPSRGLEWLG(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2;
- (c) RITINPDTSKNQFSLQNSVTPEDTAVFYCTR(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및
- (d) WGQGTILVTVSS(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4를 더 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:

- (a) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인;
- (b) 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는
- (c) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라골루맙인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제 또는 PD-1 결합 길항제인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-1 축 결합 길항제는 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-1 축 결합 길항제는 항 PD-L1 길항제 항체인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맙, MDX-1105, 더발루맙, 아벨루맙, SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맙, TQB2450, ZKAB001, LP-002, CX-072, IMC-001, KL-A167, APL-502, 코시벨리맙, 로다폴리맙, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, RC98, PDL-GEX, KD036, KY1003, YBL-007, 또는 HS-636인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 PD-1 측 결합 길항제는 아테졸리주맙인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 PD-1 측 결합 길항제는 항 PD-1 길항제 항체인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,
상기 항 PD-1 길항제 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, MEDI-0680, 스파르탈리주맙, 세미폴리맙, BGB-108, 프롤골리맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리맙, 도스탈리맙, 레티관리맙, 사산리맙, 펜폴리맙, CS1003, HLX10, SCT-I10A, 짐베렐리맙, 발스틸리맙, 제놀림주맙, BI 754091, 세트렐리맙, YBL-006, BAT1306, HX008, 부디갈리맙, AMG 404, CX-188, JTX-4014, 609A, Sym021, LZM009, F520, SG001, AM0001, ENUM 244C8, ENUM 388D4, STI-1110, AK-103, 또는 hAb21인, 방법.

청구항 17

제2항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,
유효량의 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 18

제1항 또는 제17항에 있어서,
상기 비백금계 화학요법제는 토포이소머라제 II 억제제인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,
상기 토포이소머라제 II 억제제는 에토포시드, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미톡산트론, 암사크린, 엘립티신, 아우린트리카르복실산, 또는 HU-331, 특히 에토포시드인, 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서,
상기 토포이소머라제 II 억제제는 100 mg/m^2 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴, 특히 카보플라틴인, 방법.

청구항 22

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 백금계 화학요법제는 투여 당일에 $\text{AUC} = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,
유도기 및 유지기를 포함한 투약 요법을 포함하는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 유도기는 4회의 초기 투약 주기를 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제가 4회의 초기 투약 주기의 각각에서 투여되는, 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서,

상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제 및/또는 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 이용하지 않는 치료와 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)을 연장하는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 이용하지 않는 치료와 비교하여 상기 대상체의 전체 생존을 연장하는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암은 폐암인, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서,

상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC), 특히 확장기 SCLC(ES-SCLC)인, 방법.

청구항 30

제28항에 있어서,

상기 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC), 특히 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC(IIIB기 NSCLC)인, 방법.

청구항 31

제28항에 있어서,

상기 폐암은 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC인, 방법.

청구항 32

제28항에 있어서,

상기 폐암은 절제 가능한 폐암인, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암은 자궁경부암인, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 암은 초기 삼중음성 유방암(eTNBC)인, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 암은 두경부암인, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 암은 간암, 특히 간세포 암종(HCC)인, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 암은 방광암인, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서,
상기 암은 요로상피세포 암종(UC), 특히 전이성 요로상피세포 암종(mUC)인, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 암은 췌장암, 특히 췌장 도관 선암종(PDAC)인, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 암은 식도암, 특히 진행성 또는 전이성 식도암인, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 방법에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위해 PD-1 축 결합 길항제와 병용으로 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는, 키트.

청구항 42

제41항에 있어서,
하나 이상의 화학요법제를 더 포함하는, 키트.

청구항 43

암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
상기 방법은 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따르는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

청구항 44

암을 가진 대상체를 치료하기 위한 약제의 제조에서 PD-1 축 결합 길항제와 병용되는 항 TIGIT 길항제 항체의 용도로서,
상기 치료는 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 방법에 따르는, 용도.

청구항 45

제44항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 별도의 제형으로 제공되는, 용도.

청구항 46

제44항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 단일의 제형으로 제공되는, 용도.

청구항 47

암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 48

암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서,

하나 이상의 화학요법제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서,

백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 51

암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서,

유도기 및 유지기를 포함하는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서,

상기 유도기 및 유지기는 각각 1회 이상의 투약 주기를 포함하는, 방법.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서,

상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 방법.

청구항 55

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유지기는 상기 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서,

상기 유지기는 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는, 방법.

청구항 57

암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 100 mg 내지 약 300 mg 용량의 항 PD-1 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펩트올리주맙인, 방법.

청구항 58

암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

티라골루맙 및 펩트올리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 펩트올리주맙은 6주마다 약 300 mg 내지 약 500 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 59

암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및 2주 투약/1주 휴약의 3주마다 1일 2회 경구로 약 10 mg/m^2 내지 약 10000 mg/m^2 용량의 항대사물질의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 60

암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 젬시타빈, 및 넵-파클리탁셀의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 61

제49항에 있어서,

상기 하나 이상의 화학요법제는 젬시타빈 및 넵-파클리탁셀인, 방법.

청구항 62

암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및 3주마다 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg 용량의 VEGF 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 63

암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

유도기 및 유지기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

(a) 상기 유도기는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고

(b) 상기 유지기는 3주마다 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 3주마다 상기 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 방법.

청구항 64

암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

유도기 및 유지기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

(a) 상기 유도기는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고

(b) 상기 유지기는 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제 또는 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 방법.

청구항 65

제53항 내지 제56항, 제63항 및 제64항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유도기는 4 내지 6회의 투약 주기를 포함하는, 방법.

청구항 66

제50항 내지 제56항 및 제63항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드;

(b) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 파클리탁셀; 또는

(c) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 에토포시드인, 방법.

청구항 67

제47항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암은 고형 종양인, 방법.

청구항 68

제47항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암은 국소 진행성 또는 전이성인, 방법.

청구항 69

제47항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암은 폐암, 췌장암, 자궁경부암, 유방암, 두경부암, 간암, 방광암, 식도암, 위암, 결장직장암, 신장암, 신장암, 흑색종, 또는 난소암인, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서,
상기 암은 폐암인, 방법.

청구항 71

제70항에 있어서,
상기 폐암은 NSCLC, 특히 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC인, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서,
상기 NSCLC는 IIIB기 NSCLC인, 방법.

청구항 73

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 폐암은 재발성 또는 전이성 NSCLC인, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서,
상기 NSCLC는 IV기 NSCLC인, 방법.

청구항 75

제74항에 있어서,
상기 대상체는 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는, 방법.

청구항 76

제70항에 있어서,
상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC)인, 방법.

청구항 77

폐암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)을 연장시키는, 방법.

청구항 78

폐암을 가진 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 치료는 약 8.2개월 내지 약 9.2개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 발생시키는, 방법.

청구항 79

제77항 또는 제78항에 있어서,

상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 전체 생존(OS)을 연장시키는, 방법.

청구항 80

제77항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 2.4개월 만큼 연장시키는, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서,

상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 3개월 내지 약 4개월까지 연장시키는, 방법.

청구항 82

폐암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 OS를 연장시키는, 방법.

청구항 83

폐암을 가진 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 치료는 약 15.3개월 내지 약 17.6개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 방법.

청구항 84

제79항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 3.3개월 만큼 연장시키는, 방법.

청구항 85

제79항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 3개월 내지 약 5.3개월 만큼 연장시키는, 방법.

청구항 86

제77항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제는 4회의 초기 투약 주기의 각각에서 투여되는, 방법.

청구항 87

제77항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 제4 초기 투약 주기 이후에 1회 이상의 추가 주기로 더 투여되는, 방법.

청구항 88

제87항에 있어서,

상기 백금계 화학요법제 및 상기 토포이소머라제 II 억제제는 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각각으로부터 생략되는, 방법.

청구항 89

제77항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 토포이소머라제 II 억제제는 에토포시드인, 방법.

청구항 90

제77항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC)인, 방법.

청구항 91

제90항에 있어서,

상기 SCLC는 확장기 SCLC(ES-SCLC)인, 방법.

청구항 92

제91항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 ES-SCLC에 대한 치료 경험이 없는, 방법.

청구항 93

제77항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 뇌 전이의 존재 또는 병력이 없는, 방법.

청구항 94

제77항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폐암은 PD-L1 발현에 대해 선택되지 않는, 방법.

청구항 95

제77항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폐암은 PD-L1 발현에 대해 선택되는, 방법.

청구항 96

제95항에 있어서,

상기 폐암은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 의해 PD-L1 발현에 대해 선택되는, 방법.

청구항 97

제77항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폐암은 전이성인, 방법.

청구항 98

제97항에 있어서,
상기 폐암은 뇌, 간, 림프절, 및/또는 부신으로 전이된, 방법.

청구항 99

제97항 또는 제98항에 있어서,
상기 폐암은 뇌로 전이되지 않은, 방법.

청구항 100

제77항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 치료는 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 유발하는, 방법.

청구항 101

SCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
각 투약 주기의 제 1일에 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 투약 주기의 제 1일에 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 각 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일의 각각에 100 mg/m^2 용량의 에토포시드의 1회 이상의 21일 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 아테졸리주맙, 카보플라틴, 및 에토포시드를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS 및/또는 OS를 연장시키는, 방법.

청구항 102

ES-SCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
4회의 초기 투약 주기에 이어서 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
(a) 상기 4회의 초기 투약 주기는 각 초기 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 각 초기 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 초기 투약 주기의 제 1일에 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 각 초기 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일의 각각에 100 mg/m^2 용량의 에토포시드를 투여하는 단계를 포함하고; 그리고
(b) 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기는 각 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 각 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙을 투여하는 단계를 포함하고,
여기서 상기 4회의 초기 투약 주기 및 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기는 각각의 21일 투약 주기이고, 여기서 상기 치료는 상기 티라골루맙 없이 아테졸리주맙, 카보플라틴, 및 에토포시드를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS 및/또는 OS를 연장시키는, 방법.

청구항 103

폐암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제인 제1 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제인 제2 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 104

제103항에 있어서,
상기 폐암은 PD-L1 발현에 대해 평가되지 않은, 방법.

청구항 105

제103항 또는 제104항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 이상인 것으로 결정되지 않는, 방법.

청구항 106

제105항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 50% 미만의 PD-L1 양성 종양 세포 분획을 갖는 것으로 결정된, 방법.

청구항 107

제105항 또는 제106항에 있어서,

상기 PD-L1 양성 종양 세포 분획은 항 PD-L1 항체를 사용한 양성 염색에 의해 결정되고, 여기서 상기 항 PD-L1 항체는 SP263 또는 22C3인, 방법.

청구항 108

제103항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 표피 성장 인자 수용체(*EGFR*) 또는 역형성 림프종 키나제(*ALK*) 게놈 종양 이상을 갖지 않는, 방법.

청구항 109

제103항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 상기 폐암에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법.

청구항 110

제103항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폐암은 국소 진행성 폐암인, 방법.

청구항 111

제103항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폐암은 NSCLC, 특히 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC인, 방법.

청구항 112

제111항에 있어서,

상기 비편평 NSCLC는 IV기 비편평 NSCLC인, 방법.

청구항 113

제103항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투약 요법은 4회의 투약 주기를 포함한 유도기를 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 비백금계 화학요법제는 상기 유도기의 각 투약 주기의 제 1일에 투여되는, 방법.

청구항 114

제113항에 있어서,

상기 투약 요법은 상기 유도기 이후에 유지기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 상기 비백금계 화학요법제는 상기 유지기의

각 투약 주기의 제 1일에 투여되는, 방법.

청구항 115

제114항에 있어서,

상기 유지기의 1회 이상의 투약 주기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 방법.

청구항 116

제103항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드인, 방법.

청구항 117

진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

티라골루맙, 아테졸리주맙, 카보플라틴 또는 시스플라틴, 및 페메트렉시드에 대한 4회의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 티라골루맙은 3주마다 약 600 mg 용량으로 투여되고, 상기 아테졸리주맙은 3주마다 약 1200 mg 용량으로 투여되고, 상기 카보플라틴은 3주마다 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되거나, 또는 상기 시스플라틴은 3주마다 75 mg/m^2 용량으로 투여되며, 상기 페메트렉시드는 4회의 21일 투약 주기의 각각의 제 1일에 3주마다 약 500 mg/m^2 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 118

진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

상기 대상체 또는 대상체 집단에:

(i) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 3주마다 $AUC = 5\text{mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 3주마다 약 500 mg/m^2 용량의 페메트렉시드에 대한 4회의 유도기 투약 주기; 및

(ii) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주마다 약 500 mg/m^2 용량의 페메트렉시드의 1회 이상의 유지기 투약 주기를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 유지기의 1회 이상의 21일 투약 주기는 상기 카보플라틴의 투여를 포함하지 않고,

여기서 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 진행성 비편평 NSCLC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법.

청구항 119

제103항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 3.5개월 또는 약 4.7개월 만큼 연장시키는, 방법.

청구항 120

제103항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 약 12.5개월 내지 약 14.7개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 방법.

청구항 121

제103항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 5.5개월 또는 약 8.0개월 만큼 연장시키는, 방법.

청구항 122

제103항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 약 27.5개월 내지 약 32.0개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 방법.

청구항 123

절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 124

폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 신보조제 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 125

제124항에 있어서,

상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 126

제124항 또는 제125항에 있어서,

상기 폐암은 절제 가능한 폐암인, 방법.

청구항 127

제123항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폐암은 초기 폐암인, 방법.

청구항 128

제123항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폐암은 II기, IIIA기, 또는 IIIB기 폐암인, 방법.

청구항 129

제123항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 근치적 목적의 R0 절제술에 적격인, 방법.

청구항 130

제123항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 폐암에 대해 선행 요법을 받은 적이 없는, 방법.

청구항 131

제130항에 있어서,

상기 선행 요법은 면역요법, 화학요법, 또는 방사선요법인, 방법.

청구항 132

제123항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 백금계 화학요법에 적합한, 방법.

청구항 133

제123항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 투약 주기는 수술 전에 개시되는, 방법.

청구항 134

제133항에 있어서,
적어도 1, 2, 3, 또는 4회의 투약 주기는 상기 수술 전에 완료되는, 방법.

청구항 135

제133항 또는 제134항에 있어서,
4회의 투약 주기는 상기 수술 전에 완료되는, 방법.

청구항 136

제123항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서,
적어도 1회의 투약 주기는 수술 후에 개시되는, 방법.

청구항 137

제136항에 있어서,
16회의 투약 주기는 상기 수술 후에 완료되는, 방법.

청구항 138

제133항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 수술은 분엽 절제술, 폐엽 절제술, 양엽 절제술, 또는 폐절제술인, 방법.

청구항 139

제123항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서,
방사선 요법을 더 포함하는, 방법.

청구항 140

제139항에 있어서,
상기 방사선 요법은 수술 후 방사선 요법인, 방법.

청구항 141

제123항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 화학요법제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 142

제141항에 있어서,
상기 하나 이상의 화학요법제는 수술 후 투여되는, 방법.

청구항 143

제142항에 있어서,

상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 수술 후 4회 투약 주기로 투여되는, 방법.

청구항 144

제141항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 화학요법제는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제인, 방법.

청구항 145

제144항에 있어서,

- (a) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드이고;
- (b) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 젬시타빈이고;
- (c) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 파클리탁셀이고;
- (d) 상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드이거나; 또는
- (e) 상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 젬시타빈인, 방법.

청구항 146

제123항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 기준 주요 병리학적 반응률(MPR)과 비교하여 MPR 비율의 증가를 유발하는, 방법.

청구항 147

제146항에 있어서,

상기 기준 MPR 비율은:

- (a) 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제; 및/또는
- (b) 시스플라틴 및 도세탁셀 또는 시스플라틴, 도세탁셀, 및 베바시주맙을 포함한 치료를 받은 적이 있는 대상체 집단의 MPR 비율인, 방법.

청구항 148

제123항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 병리학적 완전 반응(pCR) 및/또는 기준 pCR 비율과 비교하여 pCR 비율의 증가를 유발하는, 방법.

청구항 149

제148항에 있어서,

상기 기준 pCR 비율은:

- (a) 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제; 및/또는
- (b) 시스플라틴 및 도세탁셀 또는 시스플라틴, 도세탁셀, 및 베바시주맙을 포함한 치료를 받은 적이 있는 대상체 집단의 pCR 비율인, 방법.

청구항 150

제123항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 기준 무사건 생존(EFS) 기간과 비교하여 EFS의 증가를 유발하는, 방법.

청구항 151

제150항에 있어서,

상기 기준 EFS 기간은:

- (a) 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제; 및/또는
- (b) 시스플라틴 및 도세탁셀 또는 시스플라틴, 도세탁셀, 및 베바시주맙을 포함한 치료를 받은 적이 있는 대상체 집단의 EFS 기간인, 방법.

청구항 152

절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및:

- (a)
 - (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 또는
 - (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴; 및
- (b)
 - (i) 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈; 또는
 - (ii) 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀에 대해 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 153

폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

(I) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조제 치료이고 상기 대상체에게:

- (a) 3주마다 약 1200 mg 용량의 티라골루맙;
 - (b) 신보조제 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙; 및
 - (c)
 - (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈;
 - (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는
 - (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈을 투여하는 단계를 포함하고; 그리고
- (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 아테졸리주맙을 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 154

제123항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서,

항 PD-L1 항체 SP263으로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현

수준이 결정되는, 방법.

청구항 155

제154항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 이상인, 방법.

청구항 156

제70항, 제103항 내지 제110항, 및 제123항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폐암은 NSCLC인, 방법.

청구항 157

제156항에 있어서,

상기 NSCLC는 편평 NSCLC인, 방법.

청구항 158

제156항에 있어서,

상기 NSCLC는 비편평 NSCLC인, 방법.

청구항 159

제69항에 있어서,

상기 암은 자궁경부암인, 방법.

청구항 160

PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 161

자궁경부암을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법으로서:

(a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플로부터 종양 세포 상의 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및

(b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기반으로 하여 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 162

제160항 또는 제161항에 있어서,

상기 자궁경부암은 편평세포 암종, 선형평세포 암종, 또는 선암종인, 방법.

청구항 163

제160항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 자궁경부암은 IVB기, 전이성, 재발성, 또는 지속성인, 방법.

청구항 164

제160항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 자궁경부암은 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부 암종인, 방법.

청구항 165

제160항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체 또는 대상체들은 적어도 한 라인의 선행 요법을 받은, 방법.

청구항 166

제160항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체 또는 대상체들은 두 라인의 선행 요법을 받은, 방법.

청구항 167

제160항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체 또는 대상체들은 두 라인 초과 선행 요법을 받은, 방법.

청구항 168

제160항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체 또는 대상체들은 선행 요법을 받은 적이 없는, 방법.

청구항 169

제165항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 선행 요법은 화학요법, 수술 및/또는 방사선요법인, 방법.

청구항 170

제160항 및 제162항 내지 제169항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 치료는 임상 반응을 유발하는, 방법.

청구항 171

제170항에 있어서,
상기 임상 반응은 기준 ORR과 비교하여 대상체 집단의 객관적 반응률(ORR)의 증가인, 방법.

청구항 172

제171항에 있어서,
상기 기준 ORR은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 중앙값 ORR인, 방법.

청구항 173

제170항에 있어서,
상기 기준 ORR은 적어도 약 14.6% 내지 약 26%인, 방법.

청구항 174

제170항에 있어서,
상기 임상 반응은 CR 또는 PR인, 방법.

청구항 175

제170항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 임상 반응은 기준 무진행 생존(PFS) 기간과 비교하여 상기 대상체의 PFS의 증가, 기준 반응 지속 (DOR) 기간과 비교하여 상기 대상체의 DOR의 증가, 또는 기준 전체 생존(OS) 기간과 비교하여 상기 대상체의 OS의 증가인, 방법.

청구항 176

제175항에 있어서:

(a) 상기 기준 PFS 기간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 기간 중앙값이고;

(b) 상기 기준 DOR 기간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 DOR 기간 중앙값이거나; 또는

(c) 상기 기준 OS 기간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 기간 중앙값인, 방법.

청구항 177

PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 178

제160항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현에 근거한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 식별되는, 방법.

청구항 179

제160항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서,

PD-L1 발현 수준은 항 PD-L1 항체 SP263을 사용하여 검출되는, 방법.

청구항 180

제160항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 대상체로부터의 샘플에서 종양 관련 면역 세포(TIC)가 5% 이상인, 방법.

청구항 181

제160항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서,

PD-L1 발현 수준은 항 PD-L1 항체 22C3을 사용하여 검출되는, 방법.

청구항 182

제160항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 대상체로부터의 샘플에서 복합 양성 점수(CPS)가 1 이상인, 방법.

청구항 183

제69항에 있어서,

상기 암은 유방암인, 방법.

청구항 184

유방암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

4주마다 약 840 mg 용량의 티라골루맙, 4주마다 약 1680 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주 투약/1주 휴약의 약 100 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 185

제183항 또는 제184항에 있어서,

상기 유방암은 삼중 음성 유방암(TNBC)인, 방법.

청구항 186

제185항에 있어서,

상기 TNBC는 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 TNBC인, 방법.

청구항 187

제183항 내지 제186항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 전이성 유방암에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법.

청구항 188

제183항 내지 제187항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 적어도 약 53% 내지 적어도 약 67.5%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 방법.

청구항 189

제183항 내지 제188항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 약 25.0개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 방법.

청구항 190

초기 삼중 음성 유방암(eTNBC)을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 191

제190항에 있어서,

하나 이상의 화학요법제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 192

제191항에 있어서,

상기 하나 이상의 화학요법제는 백금계 화학요법제, 탁산, 토포이소머라제 II 억제제, 또는 알킬화제인, 방법.

청구항 193

제190항에 있어서,

(a) 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 탁산 또는 탁산 및 백금계 화학요법제의 1회 이

상의 투약 주기; 및 (b) 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 토포이소머라제 II 억제제, 알킬화제, 및 과립구 집락 자극 인자(G-CSF) 또는 과립구-대식세포 집락 자극 인자(GM-CSF)의 1회 이상의 투약 주기를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 194

제192항 또는 제193항에 있어서,
상기 알킬화제는 시클로포스파미드인, 방법.

청구항 195

제194항에 있어서,
상기 시클로포스파미드는 약 600 mg/m^2 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 196

제190항 내지 제192항, 제194항 및 제195항 중 어느 한 항에 있어서,
G-CSF 또는 GM-CSF를 상기 대상체에게 더 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 197

제193항 또는 제196항에 있어서,
상기 G-CSF는 페그필그라스티프 또는 필그라스티프인, 방법.

청구항 198

제197항에 있어서,
상기 G-CSF는 페그필그라스티프인, 방법.

청구항 199

제198항에 있어서,
상기 페그필그라스티프는 약 6 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 200

제191항, 제192항, 및 제194항 내지 제199항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 하나 이상의 화학요법제 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF의 하나 이상의 후속 용량을 상기 대상체에게 더 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 201

제191항, 제192항, 및 제194항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 하나 이상의 화학요법제 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF는 각각 매주마다 1회, 2주마다 1회, 또는 3주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 202

제192항 내지 제201항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 백금계 화학요법제는 3주마다 투여되고, 상기 탁산은 매주 투여되고, 상기 토포이소머라제 II 억제제는 2주마다 투여되고, 상기 알킬화제는 2주마다 투여되며, 상기 G-CSF 또는 GM-CSF는 2주마다 투여되는, 방법.

청구항 203

제192항 내지 제202항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 타산 또는 상기 타산 및 상기 백금계 화학요법제는 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 투여되는, 방법.

청구항 204

제192항 내지 제203항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 토포이소머라제 II 억제제, 상기 알킬화제, 및 상기 G-CSF 또는 GM-CSF는 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 투여되는, 방법.

청구항 205

제190항 내지 제204항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투약 요법의 총 기간은 19주인, 방법.

청구항 206

제190항 내지 제205항 중 어느 한 항에 있어서,

신보조제 치료인, 방법.

청구항 207

제190항 내지 제206항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투약 요법 후에 수술이 실시되는, 방법.

청구항 208

제207항에 있어서,

상기 수술은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 실시되는, 방법.

청구항 209

제207항 또는 제208항에 있어서,

상기 수술은 유방절제술을 포함하는, 방법.

청구항 210

제207항 내지 제209항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 수술은 액와 림프절 수술을 포함하는, 방법.

청구항 211

제192항 내지 제210항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 토포이소머라제 II 억제제는 독소루비신인, 방법.

청구항 212

제192항 내지 제210항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 타산은 넵-파클리탁셀이고, 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이며, 상기 토포이소머라제 II 억제제는 독소루비신인, 방법.

청구항 213

제211항 또는 제212항에 있어서,

독소루비신은 약 60 mg/m^2 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 214

eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

2주마다 약 420 mg 용량의 티라글루맙, 2주마다 약 840 mg 용량의 아테졸리주맙, 및:

(a)

(i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m^2 용량의 넵-파클리탁셀 및 3주마다 5 mg/mL /분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 및

(ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m^2 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m^2 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는

(b)

(i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m^2 용량의 넵-파클리탁셀; 및

(ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m^2 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m^2 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,

상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 방법.

청구항 215

제184항 내지 제214항 중 어느 한 항에 있어서,

항 PD-L1 항체 SP142로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 방법.

청구항 216

제215항에 있어서,

상기 종양 샘플에서 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율은 1% 이상인, 방법.

청구항 217

제190항 내지 제216항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 eTNBC는 T2-4d TNBC로 제시되는, 방법.

청구항 218

제190항 내지 제217항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 eTNBC는 cT2-cT4, cN0-cN3, 및 cM0 TNBC로 제시되는, 방법.

청구항 219

제190항 내지 제218항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 이전에 eTNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 방법.

청구항 220

제190항 내지 제219항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 병리학적 완전 반응(pCR)을 유발하는, 방법.

청구항 221

제190항 내지 제220항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 전체 생존(OS) 또는 무사건 생존(EFS)의 증가를 유발하는, 방법.

청구항 222

제69항에 있어서,
상기 암은 두경부암인, 방법.

청구항 223

제222항에 있어서,
상기 두경부암은 상기 두경부의 편평세포 암종(SCCHN)인, 방법.

청구항 224

PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 225

SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법으로서:

- (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체 또는 대상체 집단에 대해 검출된 PD-L1 발현을 근거로 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 226

PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
3주마다 약 600 mg 용량의 티라글루맷 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 227

제224항 내지 제226항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되는, 방법.

청구항 228

제223항 내지 제227항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 SCCHN은 인간 유두종 바이러스(HPV) 양성인, 방법.

청구항 229

제223항 내지 제228항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 SCCHN은 HPV 음성인, 방법.

청구항 230

제228항 또는 제229항에 있어서,
HPV 상태는 p16 IHC, 제자리(*in situ*) 부합법, 또는 PCR에 의해 결정되는, 방법.

청구항 231

제223항 내지 제230항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 SCCHN은 재발성 및/또는 전이성 SCCHN인, 방법.

청구항 232

제222항 내지 제231항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체 또는 대상체들은 선행 요법을 받은 적이 없는, 방법.

청구항 233

제232항에 있어서,
상기 선행 요법은 재발성 및/또는 전이성 질환에 대한 선행 전신 요법인, 방법.

청구항 234

제222항 내지 제224항 및 제226항 내지 제233항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 치료는 CR 또는 PR을 유발하는, 방법.

청구항 235

제222항 내지 제224항 및 제226항 내지 제233항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 치료는 기준 객관적 반응률(ORR)과 비교하여 상기 대상체 집단의 ORR의 증가를 유발하는, 방법.

청구항 236

제235항에 있어서,
상기 기준 ORR은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 중앙값 ORR인, 방법.

청구항 237

제235항 또는 제236항에 있어서,
상기 기준 ORR은 적어도 약 19% 내지 약 36%인, 방법.

청구항 238

제222항 내지 제224항 및 제226항 내지 제237항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 치료는 기준 무진행 생존(PFS) 기간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS의 증가, 기준 반응 지속 기간(DOR)과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 DOR의 증가, 또는 기준 전체 생존(OS) 기간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS의 증가를 유발하는, 방법.

청구항 239

제238항에 있어서:

- (a) 상기 기준 PFS 기간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 기간 중앙값이고;
- (b) 상기 기준 DOR 기간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 DOR 기간 중앙값이거나; 또는
- (c) 상기 기준 OS 기간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 기간 중앙값인, 방법.

청구항 240

제238항에 있어서,

상기 기준 DOR 기간은 적어도 약 6.7개월 내지 약 23.4개월인, 방법.

청구항 241

제238항에 있어서,

상기 기준 OS 기간은 적어도 약 11.6개월 내지 약 14.9개월인, 방법.

청구항 242

제224항 내지 제241항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 항 PD-L1 항체 SP263으로 염색하는 단계를 포함하는 면역조직화학적 (IHC) 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준인, 방법.

청구항 243

제242항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기의 종양 샘플에서:

- (a) 5% 이상;
- (b) 5% 이상 및 20% 미만; 또는
- (c) 20% 이상의 종양 관련 면역 세포(TIC)인, 방법.

청구항 244

제224항 내지 제243항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체 집단은 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현에 근거한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 식별되는, 방법.

청구항 245

제69항에 있어서,

상기 암은 간암인, 방법.

청구항 246

청구항 245에 있어서,

상기 간암은 간세포 암종(HCC)인, 방법.

청구항 247

간세포 암종(HCC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체 집단은 HCC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법.

청구항 248

제247항에 있어서,

VEGF 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 249

HCC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 및 VEGF 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 250

제248항 및 제249항에 있어서,

상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 251

제247항 내지 제250항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 252

제247항 내지 제251항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 253

제248항 또는 제249항에 있어서,

상기 VEGF 길항제는 2주마다 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 254

제253항에 있어서,

상기 VEGF 길항제는 2주마다 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 255

제254항에 있어서,

상기 VEGF 길항제는 2주마다 약 5 mg/kg, 약 7.5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 256

제247항 내지 제249항 및 제253항 내지 제255항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 2주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 257

제247항 내지 제249항 및 제253항 내지 제256항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-1 축 결합 길항제는 2주마다 약 200 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 258

제247항 내지 제249항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 259

제247항 내지 제249항 및 제258항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-1 축 결합 길항제는 4주마다 약 1400 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 260

제247항 내지 제259항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 HCC는 국소 진행성 또는 전이성 HCC인, 방법.

청구항 261

제247항 내지 제260항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 HCC는 절제 불가능한 HCC인, 방법.

청구항 262

제247항 내지 제261항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체 또는 대상체들은 충분한 간 기능을 갖는 것으로 결정되는, 방법.

청구항 263

제262항에 있어서,
상기 충분한 간 기능은 차일드-퍼(Child-Pugh) 분류 A로 특징지어지는, 방법.

청구항 264

제247항 내지 제263항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 HCC 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되는, 방법.

청구항 265

제247항 내지 제264항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체 또는 대상체 집단에게 적어도 4회의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 266

제261항에 있어서,
상기 대상체 또는 대상체 집단에게 적어도 16회의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 267

HCC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주마다 약 15 mg/kg 용량의 베바시주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 268

제249항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체 또는 대상체들은 HCC에 대해 선행 전신 치료를 받은 적이 없는, 방법.

청구항 269

제247항 내지 제268항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 치료는 적어도 약 5.6개월 내지 적어도 약 6.83개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 방법.

청구항 270

제69항에 있어서,

상기 암은 방광암인, 방법.

청구항 271

제270항에 있어서,

상기 방광암은 근육 침윤성 방광암(MIBC)인, 방법.

청구항 272

MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상체는 백금계 화학요법제를 이용한 치료에 부적격한, 방법.

청구항 273

MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 치료는 수술 전후 치료인, 방법.

청구항 274

제272항 또는 제273항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 크레아티닌 청소율이 60 mL/분 미만인, 방법.

청구항 275

제272항 내지 제274항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 2등급 이상의 청력 상실을 갖는, 방법.

청구항 276

제272항 내지 제275항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 2등급 이상의 신경병증을 갖는, 방법.

청구항 277

제272항 내지 제276항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 백금계 화학요법제를 이용한 치료를 거부한, 방법.

청구항 278

제272항 또는 제274항 내지 제277항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴인, 방법.

청구항 279

제272항 내지 제278항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 MIBC는 외과 수술이 가능한, 방법.

청구항 280

제279항에 있어서,

수술을 더 포함하는, 방법.

청구항 281

제280항에 있어서,
적어도 1회의 투약 주기는 상기 수술 전에 개시되는, 방법.

청구항 282

제280항에 있어서,
적어도 1, 2, 또는 3회의 투약 주기는 상기 수술 전에 완료되는, 방법.

청구항 283

제280항 내지 제282항 중 어느 한 항에 있어서,
적어도 1회의 투약 주기는 상기 수술 후 4주 내지 6주 사이에 개시되는, 방법.

청구항 284

제283항에 있어서,
1회 내지 17회의 투약 주기는 상기 수술 후에 완료되는, 방법.

청구항 285

제280항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 수술은 방광 절제술 및/또는 림프절 절제술인, 방법.

청구항 286

제272항 내지 제285항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 치료는 병리학적 완전 반응(pCR)을 유발하는, 방법.

청구항 287

제272항 내지 제286항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 치료는 기준 RFS 기간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체들의 무재발 생존(RFS)의 증가, 기준 EFS 기간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체들의 무사건 생존(EFS)의 증가, 또는 기준 OS 기간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체들의 전체 생존(OS)의 증가를 유발하는, 방법.

청구항 288

제287항에 있어서:
(a) 상기 기준 RFS 기간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 RFS 기간 중앙값이고;
(b) 상기 기준 EFS 기간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 EFS 기간 중앙값이거나; 또는
(c) 상기 기준 OS 기간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 기간 중앙값인, 방법.

청구항 289

제272항 내지 제288항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 치료는 병리학적 병기하향(downstaging)을 유발하는, 방법.

청구항 290

MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 600 mg 용량의 티라글루맷 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상체 또는 대상체들은 시스플라틴 부적격인, 방법.

청구항 291

MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 600 mg 용량의 티라글루맷 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 치료는 수술 전후 치료인, 방법.

청구항 292

제272항 내지 제291항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 적어도 약 13.4% 내지 적어도 약 15%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 방법.

청구항 293

제272항 내지 제292항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 약 7.9개월 내지 약 8.6개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 방법.

청구항 294

제272항 내지 제293항 중 어느 한 항에 있어서,

항 PD-L1 항체 SP142로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 방법.

청구항 295

제294항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율이 5% 이상인 PD-L1 양성 종양 세포 분획인, 방법.

청구항 296

제270항에 있어서,

상기 방광암은 요로상피세포 암종(UC)인, 방법.

청구항 297

제296항에 있어서,

상기 UC는 전이성 요로상피세포 암종(mUC)인, 방법.

청구항 298

mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 299

제298항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 선행 암 면역요법을 받은 적이 없는, 방법.

청구항 300

제298항 또는 제299항에 있어서,
상기 치료는 2차 치료인, 방법.

청구항 301

제298항 내지 제300항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 mUC는 백금 함유 요법 중에 또는 이후에 진행하는, 방법.

청구항 302

제298항 내지 제301항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체 또는 대상체 집단이 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성을 경험한 후 상기 대상체 또는 대상체 집단에 제2 투약 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 303

제302항에 있어서,
상기 제2 투약 요법은 PD-1 축 결합 길항제 및 항체-약물 접합체(ADC)의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는, 방법.

청구항 304

제303항에 있어서,
상기 ADC는 (a) 엔포르투맵 베도틴 또는 (b) 사시투주맵 고비테칸인, 방법.

청구항 305

제304항에 있어서,
(a) 엔포르투맵 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량으로 투여되거나, 또는 (b) 사시투주맵 고비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 306

mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맵 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 307

mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
제1 투약 요법에 이어서 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
(a) 상기 제1 투약 요법은 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맵 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고
(b) 상기 제2 투약 요법은 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, (i) 엔포르투맵 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량으로 투여되거나, 또는 (ii) 사시투주맵 고비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 상기 제2 투약 요법은 상기 대상체 또는 대상체 집단이 상기 제1 투약 요법 동안에 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성을 경험한 후 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여되는, 방법.

청구항 308

제298항 내지 제307항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 적어도 약 13.4% 내지 적어도 약 31%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 방법.

청구항 309

제298항 내지 제308항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 약 7.9개월 내지 약 16.3개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 방법.

청구항 310

제69항에 있어서,

상기 암은 췌장암인, 방법.

청구항 311

췌장암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

각 28일의 투약 주기의 제 1일 및 15일에 약 420 mg 용량의 티라골루맙, 각 28일의 투약 주기의 제 1일 및 15일에 약 840 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 28일의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 약 1000 mg/m² 용량의 켄시타빈, 및 각 28일의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀의 1회 이상의 28일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 312

제310항 또는 제311항에 있어서,

상기 췌장암은 췌장 도관 선암종(PDAC)인, 방법.

청구항 313

제312항에 있어서,

상기 PDAC는 전이성 PDAC인, 방법.

청구항 314

제310항 내지 제313항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 전이성 PDAC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법.

청구항 315

제310항 내지 제314항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 적어도 약 41.7% 내지 약 46.7%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 방법.

청구항 316

제310항 내지 제315항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제가 없는 켄시타빈 및 넵-파클리탁셀을 포함한 치료와 비교하여 적어도 약 20%의 ORR의 증가를 유발하는, 방법.

청구항 317

제310항 내지 제316항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 적어도 약 5.5개월 내지 약 7개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 방법.

청구항 318

제310항 내지 제317항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 적어도 약 8.5개월 내지 약 10.6개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 방법.

청구항 319

제69항에 있어서,

상기 암은 식도암인, 방법.

청구항 320

진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

각 투약 주기의 제 1일에 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 321

식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

각 투약 주기의 제 1일에 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 대상체 또는 대상체들은 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 이전에 치료를 받은, 방법.

청구항 322

제320항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 이전에 치료를 받은, 방법.

청구항 323

제321항 또는 제322항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들은 상기 선행 치료 동안에 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성을 경험한, 방법.

청구항 324

제320항에 있어서,

상기 21일 투약 주기는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제를 더 포함하는, 방법.

청구항 325

제324항에 있어서,

상기 백금계 화학요법제는 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 방법.

청구항 326

제321항 내지 제325항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴인, 방법.

청구항 327

제326항에 있어서,

시스플라틴은 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m^2 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 328

제321항 내지 제327항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 비백금계 화학요법제는 항대사물질인, 방법.

청구항 329

제328항에 있어서,
상기 항대사물질은 5-플루오로우라실인, 방법.

청구항 330

제329항에 있어서,
5-플루오로우라실은 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 $800 \text{ mg/m}^2/24\text{시간}$ 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 331

제321항 내지 제330항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 식도암은 진행성 또는 전이성 식도암인, 방법.

청구항 332

제320항 또는 제331항에 있어서,
상기 대상체 또는 대상체들은 전이성 식도암에 대해 선행 치료를 받은 적이 없는, 방법.

청구항 333

진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m^2 용량의 시스플라틴, 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 $800 \text{ mg/m}^2/24\text{시간}$ 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 방법.

청구항 334

진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
제1 투약 요법 및 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

(a) 상기 제1 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m^2 용량의 시스플라틴 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 $800 \text{ mg/m}^2/24\text{시간}$ 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되고; 그리고

(b) 상기 제2 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는, 방법.

청구항 335

제321항 내지 제334항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 치료는 적어도 약 14%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 방법.

청구항 336

제47항 내지 제335항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 추가변 영역들(HVR):

SNSAAWN(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 서열;
 KTYRFRKWSYAVSVKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 서열;
 ESTTYDLLAGPFYD(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 서열;
 KSSQTVLYSSNNKKYLA(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1 서열;
 WASTRES(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 서열; 및
 QQYYSTPFT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 서열을 포함하는, 방법.

청구항 337

제336항에 있어서,
 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역들(FR):
 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1;
 WYQKPGQPPNLLIY(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2;
 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYC(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및
 FGPGTKVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4를 더 포함하는, 방법.

청구항 338

제336항에 있어서,
 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FR:
 X_1 이 E 또는 Q인, X_1 VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1;
 WIRQSPSRGLEWLG(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2;
 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및
 WGQGLTVTVSS(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4를 더 포함하는, 방법.

청구항 339

제338항에 있어서,
 X_1 은 E인, 방법.

청구항 340

제338항에 있어서,
 X_1 은 Q인, 방법.

청구항 341

제336항 내지 제340항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:
 (a) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인;
 (b) 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는
 (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 342

제336항 내지 제341항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:

- (a) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및
- (b) 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 343

제336항 내지 제339항, 제341항, 및 제342항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:

- (a) 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및
- (b) 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 344

제336항 내지 제339항 및 제341항 내지 제343항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:

- (a) 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및
- (b) 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 345

청구항 제336항 내지 제344 중 어느 한 항에 있어서,

항-TIGIT 길항제 항체는 단일클론 항체인, 방법.

청구항 346

제336항 내지 제345항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 인간 항체인, 방법.

청구항 347

제336항 내지 제346항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 전장 항체인, 방법.

청구항 348

제336항 내지 제347항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 원형 Fc 매개 작용기 기능을 갖는, 방법.

청구항 349

제336항 내지 제339항 및 제341항 내지 제348항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라골루맙인, 방법.

청구항 350

제336항 내지 제346항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 Fab, Fab', Fab' -SH, Fv, 단일 사슬 가변 단편(scFv), 및 (Fab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택되는 TIGIT에 결합하는 항체 단편인, 방법.

청구항 351

제336항 내지 제349항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항 TIGIT 길항제 항체는 IgG 부류 항체인, 방법.

청구항 352

제351항에 있어서
상기 IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체인, 방법.

청구항 353

제336항 내지 제352항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제, PD-1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 354

제353항에 있어서,
상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제인, 방법.

청구항 355

제354항에 있어서,
상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 이의 리간드 결합 짝들 중 하나 이상에 결합하는 것을 억제하는, 방법.

청구항 356

제355항에 있어서,
상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 PD-1, B7-1, 또는 PD-1 및 B7-1 둘 모두에 결합하는 것을 억제하는, 방법.

청구항 357

제354항 내지 제356항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 PD-L1 결합 길항제는 항 PD-L1 길항제 항체인, 방법.

청구항 358

제357항에 있어서,
상기 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맙, MDX-1105, 더발루맙, 아벨루맙, SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맙, TQB2450, ZKAB001, LP-002, CX-072, IMC-001, KL-A167, APL-502, 코시벨리맙, 로다폴리맙, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, RC98, PDL-GEX, KD036, KY1003, YBL-007, 또는 HS-636인, 방법.

청구항 359

제358항에 있어서,
상기 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맙인, 방법.

청구항 360

제357항에 있어서,
상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의 HVR:
GFTFSDSWIH(서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 서열;

AWISPYGGSTYYADSVKG(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 서열;
 RHWPGGFDY(서열번호 22)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 서열;
 RASQDVSTAVA(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1 서열;
 SASFLYS(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 서열; 및
 QQYLYHPAT(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 서열을 포함하는, 방법.

청구항 361

제360항에 있어서,

상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의:

- (a) 서열번호 26의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인;
- (b) 서열번호 27의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는
- (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 362

제361항에 있어서,

상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의:

- (a) 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및
- (b) 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 363

제362항에 있어서,

상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의:

- (a) 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및
- (b) 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 364

제360항 내지 제363항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 PD-L1 길항제 항체는 단일클론 항체인, 방법.

청구항 365

제360항 내지 제364항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 PD-L1 길항제 항체는 인간화 항체인, 방법.

청구항 366

제364항 또는 제365항에 있어서,

상기 항 PD-L1 길항제 항체는 전장 항체인, 방법.

청구항 367

제360항 내지 제365항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 PD-L1 길항제 항체는 Fab, Fab', Fab' -SH, Fv, scFv, 및 (Fab')₂ 단편으로 이루어진 군에서 선택된

PD-L1에 결합하는 항체 단편인, 방법.

청구항 368

제360항 내지 제366항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항 PD-L1 길항제 항체는 IgG 부류 항체인, 방법.

청구항 369

제368항에 있어서,
상기 IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체인, 방법.

청구항 370

제353항에 있어서,
상기 PD-1 측 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제인, 방법.

청구항 371

제370항에 있어서,
상기 PD-1 결합 길항제는 PD-1이 이의 리간드 결합 짝들 중 하나 이상에 결합하는 것을 억제하는, 방법.

청구항 372

제371항에 있어서,
상기 PD-1 결합 길항제는 PD-1이 PD-L1, PD-L2, 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 모두에 결합하는 것을 억제하는, 방법.

청구항 373

제370항 내지 제372항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 PD-1 결합 길항제는 항 PD-1 길항제 항체인, 방법.

청구항 374

제373항에 있어서,
상기 항 PD-1 길항제 항체는 니볼루맵, 펌브롤리주맵, MEDI-0680, 스파르탈리주맵, 세미폴리맵, BGB-108, 프롤 골리맵, 캄렐리주맵, 신텔리맵, 티슬렐리주맵, 토리팔리맵, 도스탈리맵, 레티판리맵, 사산리맵, 펜폴리맵, CS1003, HLX10, SCT-I10A, 짐베렐리맵, 발스틸리맵, 제놀림주맵, BI 754091, 세트렐리맵, YBL-006, BAT1306, HX008, 부디갈리맵, AMG 404, CX-188, JTX-4014, 609A, Sym021, LZM009, F520, SG001, AM0001, ENUM 244C8, ENUM 388D4, STI-1110, AK-103, 또는 hAb21인, 방법.

청구항 375

제370항 내지 제372항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 PD-1 결합 길항제는 Fc 융합 단백질인, 방법.

청구항 376

제375항에 있어서,
상기 Fc 융합 단백질은 AMP-224인, 방법.

청구항 377

제77항 내지 제101항, 제103항 내지 제116항, 제119항 내지 제122항, 및 제247항 내지 제249항 중 어느 한 항에

있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체를 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 378

제57항, 제59항, 제60항, 제62항 내지 제64항, 제101항, 제123항 내지 제151항, 제160항, 제161항, 제224항, 제225항, 제247항 내지 제255항, 제272항 내지 제289항, 제298항 내지 제305항, 제320항 내지 제332항, 및 제377항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체를 3주마다 약 600 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 379

제77항, 제78항, 제82항, 및 제83항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체를 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 380

제47항, 제56항, 제64항, 제258항, 및 제379항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체를 4주마다 약 840 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 381

제77항, 제78항, 제82항, 제83항, 및 제256항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체를 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 382

제48항, 제190항 내지 제213항, 제215항 내지 제221항, 제256항, 및 제381항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체를 2주마다 약 420 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 383

제47항 내지 제382항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체의 용량은 고정 용량인, 방법.

청구항 384

제77항 내지 제100항, 제103항 내지 제116항, 제119항 내지 제122항, 및 제243항 내지 제245항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-1 측 결합 길항제를 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 385

제59항, 제60항, 제62항 내지 제64항, 제123항 내지 제151항, 제160항, 제161항, 제224항, 제225항, 제247항 내지 제258항, 제272항 내지 제289항, 제298항 내지 제305항, 제320항 내지 제332항, 및 제384항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-1 측 결합 길항제를 3주마다 약 1200 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 386

제77항, 제78항, 제82항, 및 제83항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-1 측 결합 길항제를 4주마다 약 1400 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 387

제47항, 제56항, 제64항, 제259항, 및 제386항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-1 측 결합 길항제를 4주마다 약 1680 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 388

제77항, 제78항, 제82항, 제83항, 및 제257항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-1 측 결합 길항제를 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 389

제48항, 제190항 내지 제213항, 제215항 내지 제221항, 제257항, 및 제388항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-1 측 결합 길항제를 2주마다 약 840 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 390

제47항 내지 제389항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-1 측 결합 길항제의 용량은 고정 용량인, 방법.

청구항 391

제58항에 있어서,

렘브롤리주맵을 6주마다 약 400 mg의 고정 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 392

제51항, 제57항, 제59항, 제60항, 제62항, 제77항, 제78항, 제82항, 제83항, 제103항, 및 제161항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 1회 이상의 투약 주기의 각 기간은 21일인, 방법.

청구항 393

제47항, 제56항, 제64항, 제77항, 제184항 내지 제189항, 및 제253항 내지 제259항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 1회 이상의 투약 주기의 각 기간은 28일인, 방법.

청구항 394

제47항 내지 제393항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 제 1일에 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 395

제47항 내지 제394항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 제 1일에 상기 PD-1 측 결합 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 396

제256항에 있어서,

상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 15일에 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 397

제257항에 있어서,

상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 제 15일에 상기 PD-1 축 결합 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 398

제47항 내지 제397항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체 이전에 상기 PD-1 축 결합 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 399

제398항에 있어서,

상기 PD-1 축 결합 길항제의 투여 후 제1 관찰 기간을 포함하는, 방법.

청구항 400

제399항에 있어서,

상기 1차 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이인, 방법.

청구항 401

제399항 또는 제400항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 제2 관찰 기간을 포함하는, 방법.

청구항 402

제401항에 있어서,

상기 제2 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이인, 방법.

청구항 403

제47항 내지 제397항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체와 동시에 상기 PD-1 축 결합 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 404

제47항 내지 제403항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 405

제404항에 있어서,

상기 PD-1 축 결합 길항제를 30 ± 10분 및/또는 60 ± 10분에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 406

제404항 또는 제405항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체를 30 ± 10분 및/또는 60 ± 10분에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 407

제47항 내지 제103항 및 제105항 내지 제406항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 종양 샘플의 PD-L1 발현 수준이 결정되는, 방법.

청구항 408

제407항에 있어서,

상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되는, 방법.

청구항 409

제408항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준인, 방법.

청구항 410

제409항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 염색에 적합한 항 PD-L1 항체로 염색하는 단계를 포함한 면역조직화학적(IHC) 분석에 의해 결정되는, 방법.

청구항 411

제410항에 있어서,

상기 염색에 적합한 항 PD-L1 항체는 항 PD-L1 항체 SP263, SP142, 22C3, 또는 28-8인, 방법.

청구항 412

제410항 또는 제411항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준은 벤타나(Ventana) SP263 IHC 분석, 팜(pharm)Dx 22C3 IHC 분석, 벤타나 SP142 IHC 분석, 또는 팜Dx 28-8 IHC 분석을 사용하여 결정되는, 방법.

청구항 413

제47항 내지 제102항, 제159항, 제181항 내지 제223항, 및 제245항 내지 제335항 중 어느 한 항에 있어서,

항 PD-L1 항체 SP263으로 염색하는 단계를 포함한 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 방법.

청구항 414

제47항 내지 제189항, 제222항 내지 제269항, 및 제296항 내지 제335항 중 어느 한 항에 있어서,

항 PD-L1 항체 SP142로 염색하는 단계를 포함한 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 방법.

청구항 415

제47항 내지 제189항, 및 제222항 내지 제335항 중 어느 한 항에 있어서,

항 PD-L1 항체 22C3으로 염색하는 단계를 포함한 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 방법.

청구항 416

제47항 내지 제103항 및 제105항 내지 제335항 중 어느 한 항에 있어서,

항 PD-L1 항체 28-8로 염색하는 단계를 포함한 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 방법.

청구항 417

제413항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 종양 관련 면역 세포(TIC)가 5% 이상인, 방법.

청구항 418

제413항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 5% 이상 및 20% 미만인, 방법.

청구항 419

제413항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 10% 이상인, 방법.

청구항 420

제413항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 20% 이상인, 방법.

청구항 421

제413항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 10% 이상 및 50% 미만인, 방법.

청구항 422

제413항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 50% 이상인, 방법.

청구항 423

제413항, 제415항, 및 제416항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 1% 이상인, 방법.

청구항 424

제413항, 제415항, 및 제416항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 30% 이상인, 방법.

청구항 425

제413항, 제415항, 및 제416항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 1% 이상 및 50% 미만인, 방법.

청구항 426

제413항, 제415항, 및 제416항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 이상인, 방법.

청구항 427

제414항에 있어서,

상기 PD-L1 양성 종양 세포 분획은 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율인, 방법.

청구항 428

제414항에 있어서,

PD-L1 발현 종양 침윤성 IC가 차지하는 종양 면적의 비율은 1% 이상인, 방법.

청구항 429

제414항에 있어서,

PD-L1 발현 종양 침윤성 IC가 차지하는 종양 면적의 비율은 5% 이상인, 방법.

청구항 430

제415항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 복합 양성 점수(CPS)가 1 이상인, 방법.

청구항 431

제415항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 CPS가 10 이상인, 방법.

청구항 432

제415항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 CPS가 20 이상인, 방법.

청구항 433

제427항 내지 제429항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 IHC 분석은 벤타나 SP142 IHC 분석인, 방법.

청구항 434

제408항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출가능한 발현 수준은 PD-L1의 검출 가능한 핵산 발현 수준인, 방법.

청구항 435

제434항에 있어서,

상기 PD-L1의 검출 가능한 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH 또는 이들의 조합에 의해 결정되는, 방법.

청구항 436

제47항 내지 제335항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 기준 OS 기간과 비교하여 상기 대상체의 전체 생존(OS)의 증가 및/또는 기준 PFS 기간과 비교하여

상기 대상체의 무진행 생존(PFS)의 증가를 유발하는, 방법.

청구항 437

제436항에 있어서:

(a) 상기 기준 OS 기간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료 또는 항 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 기간 중앙값이고; 그리고/또는

(b) 상기 기준 PFS 기간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료 또는 항 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 기간 중앙값인, 방법.

청구항 438

제49항, 제141항, 및 제190항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 화학요법제는 하나 이상의 백금계 화학요법제 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제인, 방법.

청구항 439

제438항에 있어서,

상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴인, 방법.

청구항 440

제66항, 제89항, 제116항, 제145항, 제212항, 및 제439항에 있어서,

상기 카보플라틴은 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 또는 $AUC = 6 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 441

제66항, 제116항, 제145항, 제147항, 제149항, 제151항, 제278항, 및 제326항에 있어서,

상기 시스플라틴은 약 75 mg/m^2 또는 80 mg/m^2 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 442

제438항 내지 제441항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 비백금계 화학요법제는 항대사물질, 탁산, 또는 토포이소머라제 II 억제제인, 방법.

청구항 443

제59항 또는 제442항에 있어서,

상기 항대사물질은 페메트렉시드, 젬시타빈, 카페시타빈, 또는 5-플루오로우라실인, 방법.

청구항 444

제66항, 제116항, 제145항, 및 제443항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 페메트렉시드는 약 500 mg/m^2 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 445

제60항, 제61항, 제145항, 제316항, 및 제443항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 젬시타빈은 약 1000 mg/m^2 또는 약 1250 mg/m^2 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 446

제59항 또는 제443항에 있어서,

상기 항대사물질은 카페시타빈인, 방법.

청구항 447

제443항 또는 446항에 있어서,

상기 카페시타빈은 약 1250 mg/m^2 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 448

제193항, 제202항, 제203항, 및 제442항 내지 제447항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 탁산은 파클리탁셀 또는 냅-파클리탁셀인, 방법.

청구항 449

제66항, 제145항, 및 제448항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 파클리탁셀은 약 175 mg/m^2 또는 약 200 mg/m^2 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 450

제60항, 제61항, 제212항, 제316항, 및 제448항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 냅-파클리탁셀은 약 100 mg/m^2 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 451

제77항, 제78항, 제82항, 제83항, 제192항, 제193항, 및 제442항 내지 제450항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 토포이소머라제 II 억제제는 에토포시드, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미톡산트론, 암사크린, 엘립티신, 아우린트리카르복실산, 또는 HU-331인, 방법.

청구항 452

제66항, 제89항, 및 제451항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 에토포시드는 약 100 mg/m^2 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 453

제438항 내지 제452항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 화학요법제는 각각 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 3주마다 2회, 4주마다 1회, 4주마다 2회, 또는 4주마다 3회 투여되는, 방법.

청구항 454

제438항 내지 제453항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 화학요법제는 1회 이상의 투약 주기의 제 1일에 투여되는, 방법.

청구항 455

제443항 내지 제454항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 켄시타빈은 4주마다 3회 투여되는, 방법.

청구항 456

제443항 내지 제455항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 켄시타빈은 1회 이상의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및/또는 15일에 투여되는, 방법.

청구항 457

제443항 내지 제456항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 카페시타빈은 2주 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 458

제443항 내지 제457항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 카페시타빈은 1회 이상의 투약 주기의 제 1일 내지 14일에 투여되는, 방법.

청구항 459

제448항 내지 제458항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 넵-파클리탁셀은 4주마다 3회 투여되는, 방법.

청구항 460

제448항 내지 제459항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 넵-파클리탁셀은 1회 이상의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 투여되는, 방법.

청구항 461

제451항 내지 제460항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 에토포시드는 3주마다 제 1일 내지 3일에 투여되는, 방법.

청구항 462

제451항 내지 제461항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 에토포시드는 1회 이상의 투약 주기의 제 1일 내지 3일에 투여되는, 방법.

청구항 463

제438항 내지 제462항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이전에 투여되는, 방법.

청구항 464

제438항 내지 제463항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이후에 투여되는, 방법.

청구항 465

제438항 내지 제464항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 하나 이상의 화학요법제는 정맥내 또는 경구로 투여되는, 방법.

청구항 466

제62항, 제248항, 및 제249항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 467

제250항 또는 제466항에 있어서,

상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 468

제467항에 있어서,

상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 15 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 469

제62항, 제248항 내지 제250항, 제253항 내지 제255항, 및 제466항 내지 제468항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VEGF 길항제는 항 VEGF 항체인, 방법.

청구항 470

제469항에 있어서,

상기 항 VEGF 항체는 베바시주맙인, 방법.

청구항 471

제62항, 제248항 내지 제250항, 및 제253항 내지 제255항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라글루맙이고, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙이며, 상기 VEGF 길항제는 베바시주맙인, 방법.

청구항 472

제62항, 제248항 내지 제250항, 제253항 내지 제255항, 및 제466항 내지 제471항 중 어느 한 항에 있어서,

1회 이상의 투약 주기의 제 1일에 상기 VEGF 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 473

제253항 내지 제255항 중 어느 한 항에 있어서,

1회 이상의 투약 주기의 15일에 상기 VEGF 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 474

제62항, 제248항 내지 제250항, 제253항 내지 제255항, 및 제466항 내지 제471항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VEGF 길항제는 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 475

제474항에 있어서,

상기 VEGF 길항제는 90 ± 15분에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 476

제62항, 제248항 내지 제250항, 제253항 내지 제255항, 및 제466항 내지 제475항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VEGF 길항제 이전에 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이전에 상기 VEGF 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 477

제476항에 있어서,

상기 PD-1 축 결합 길항제 투여 후 제1 관찰 기간, 상기 VEGF 길항제 투여 후 제2 관찰 기간, 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 후 제3 관찰 기간을 포함하는, 방법.

청구항 478

제477항에 있어서,

상기 제1 관찰 기간, 상기 제2 관찰 기간, 및 상기 제3 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 120분의 길이인, 방법.

청구항 479

제102항, 제117항, 제118항, 제152항, 제153항, 제177항, 제184항, 제214항, 제226항, 제267항, 제290항, 제291항, 제306항, 제307항, 제311항, 제333항, 및 제334항 중 어느 한 항에 있어서,

티라골루맵 및 아테졸리주맵은 투여 이전에 IV 백(bag)에서 합쳐지는, 방법.

청구항 480

제47항 내지 제479항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 481

제47항 내지 제160항, 제162항 내지 제224항, 및 제226항 내지 제480항 중 어느 한 항의 방법에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는, 키트.

청구항 482

제47항 내지 제160항, 제162항 내지 제224항, 및 제226항 내지 제480항 중 어느 한 항의 방법에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위해 항 TIGIT 길항제 항체와 병용으로 사용하기 위한 PD-1 축 결합 길항제를 포함하는, 키트.

청구항 483

제482항에 있어서,

항 TIGIT 길항제 항체를 더 포함하는, 키트.

청구항 484

제481항 내지 제483항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라골루맵인, 키트.

청구항 485

제481항 내지 제484항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맵인, 키트.

청구항 486

제47항 내지 제160항, 제162항 내지 제224항, 및 제226항 내지 제480항 중 어느 한 항의 방법에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위해 PD-1 축 결합 길항제와 병용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는, 키트.

청구항 487

제486항에 있어서,

PD-1 축 결합 길항제를 더 포함하는, 키트.

청구항 488

제486항 또는 제487항에 있어서,

상기 PD-1 측 결합 길항제는 아테졸리주맙인, 키트.

청구항 489

제486항 내지 제488항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라골루맙인, 키트.

청구항 490

제486항 내지 제489항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 화학요법제를 더 포함하는, 키트.

청구항 491

제490항에 있어서,
상기 하나 이상의 화학요법제는 하나 이상의 백금계 화학요법제 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제인, 키트.

청구항 492

제491항에 있어서,
상기 하나 이상의 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴인, 키트.

청구항 493

제491항 또는 제492항에 있어서,
상기 하나 이상의 비백금계 화학요법제는 항대사물질, 타산, 또는 토포이소머라제 II 억제제인, 키트.

청구항 494

제493항에 있어서,
상기 항대사물질은 페메트렉시드, 젬시타빈, 카페시타빈, 또는 5-플루오로우라실인, 키트.

청구항 495

제493항 또는 제494항에 있어서,
상기 타산은 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀인, 키트.

청구항 496

제493항 내지 제495항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 토포이소머라제 II 억제제는 에토포시드, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미톡산트론, 암사크린, 엘립티신, 아우린트리카르복실산, 또는 HU-331인, 키트.

청구항 497

제481항 내지 제496항 중 어느 한 항에 있어서,
VEGF 길항제를 더 포함하는, 키트.

청구항 498

제497항에 있어서,
상기 VEGF 길항제는 항 VEGF 항체인, 키트.

청구항 499

제498항에 있어서,

상기 항 VEGF 항체는 베바시주맙인, 키트.

청구항 500

암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,

상기 방법은 제47항 내지 제160항, 제162항 내지 제224항, 및 제226항 내지 제480항 중 어느 한 항에 따르는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 항 PD-1 축 결합 길항제.

청구항 501

암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하기 위한 약제의 제조에서 PD-1 축 결합 길항제와 병용되는 항 TIGIT 길항제 항체의 용도로서,

상기 치료는 제47항 내지 제160항, 제162항 내지 제224항, 및 제226항 내지 제480항 중 어느 한 항의 방법에 따르는, 용도.

청구항 502

제501항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 별도의 제형으로 제공되는, 용도.

청구항 503

제501항에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 단일의 제형으로 제공되는, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 1월 27일에 출원한 미합중국 특허 출원 제62/966,448호; 2020년 3월 5일에 출원한 미합중국 특허 출원 제62/985,822호; 2020년 3월 24일에 출원한 미합중국 특허 출원 제62/994,272호; 2020년 3월 24일에 출원한 국제 출원 제PCT/US2020/024526호; 2020년 7월 30일에 출원한 미합중국 특허 출원 제63/059,054호; 2020년 7월 31일에 출원한 미합중국 특허 제63/059,960호; 2020년 9월 4일에 출원한 미합중국 특허 제63/074,807호; 2020년 9월 4일에 출원한 미합중국 특허 제63/074,827호; 2020년 9월 4일에 출원한 국제 출원 제PCT/US2020/049415호; 2020년 9월 30일에 출원한 미합중국 특허 출원 제63/085,890호; 2020년 10월 23일에 출원한 미합중국 특허 출원 제63/105,198호; 2020년 11월 16일에 출원한 미합중국 특허 출원 제63/114,517호; 2020년 12월 11일에 출원한 미합중국 특허 출원 제63/124,693호; 및 2020년 12월 17일에 출원한 미합중국 특허 출원 제63/127,109호의 우선권 이익을 주장하며, 그 각각의 내용은 전체가 본원에 원용된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 이의 내용은 그 전체가 본원에 원용된다. 2021년 01월 25일 생성된 상기 ASCII 사본의 파일명은 50474-206W02_Sequence_Listing_1_25_2021_ST25이며 30,641 바이트 크기이다.

[0005] 본 발명은 암의 치료를 위한 방법, 사용, 및 조성물에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 암을 가진 환자의 치료(예컨대, 단일요법 또는 병용 요법으로서 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료)에 관한 것이다.

배경 기술

[0006] 암은 세포 소집단의 통제되지 않은 성장을 특징으로 한다. 암은 선진국에서 주요 사망 원인이자 개발도상국에

서 두 번째 주요 사망 원인으로, 매년 1,400만 건 이상의 새로운 암 사례가 진단되고 800만 명이 넘는 암 사망이 발생한다. 따라서, 암 치료는 유의적이고 지속적으로 증가하는 사회적 부담이 되고 있다.

[0007] 따라서, 암 치료를 위한 효과적인 면역요법 및 이를 투여하는 방법의 개발 분야에서 충족되지 않은 요구가 있다.

발명의 내용

[0008] 일 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0009] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0010] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0011] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 제공된 방법에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위해 PD-1 축 결합 길항제와 병용으로 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는, 키트를 제공한다.

[0012] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서, 상기 방법은 본원에 제공된 방법에 따르는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 항 PD-1 축 결합 길항제를 제공한다.

[0013] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 약제의 제조에서 PD-1 축 결합 길항제와 병용되는 항 TIGIT 길항제 항체의 사용으로서, 상기 치료는 본원에 제공된 방법에 따르는, 사용을 제공한다.

[0014] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0015] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0016] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0017] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 100 mg 내지 약 300 mg 용량의 항 PD-1 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펙트롤리주맙인, 방법을 제공한다.

[0018] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 티라골루맙 및 펙트롤리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 펙트롤리주맙은 6주마다 약 300 mg 내지 약 500 mg의 용량으로 투여되는, 방법을 제공한다.

[0019] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및 2주 투약/1주 휴약의 3주마다 1일 2회 경구로 약 10 mg/m^2 내지 약 10000 mg/m^2 용량의 항대사물질의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0020] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의

항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 켄시타빈, 및 넵-파클 리탁셀의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0021] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및 3주마다 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg 용량의 VEGF 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0022] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 유도기 및 유지기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (a) 상기 유도기는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고 (b) 상기 유지기는 3주마다 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 3주마다 상기 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 방법을 제공한다.

[0023] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 유도기 및 유지기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (a) 상기 유도기는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고 (b) 상기 유지기는 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제 또는 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 방법을 제공한다.

[0024] 다른 양태에서, 본 발명은 폐암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)을 연장시키는, 방법을 제공한다.

[0025] 다른 양태에서, 본 발명은 폐암을 가진 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 약 8.2개월 내지 약 9.2개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 방법을 제공한다.

[0026] 다른 양태에서, 본 발명은 폐암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 OS를 연장시키는, 방법을 제공한다.

[0027] 다른 양태에서, 본 발명은 폐암을 가진 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 약 15.3개월 내지 약 17.6개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 방법을 제공한다.

[0028] 다른 양태에서, 본 발명은 SCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 각 투약 주기의 제 1일에 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 투약 주기의 제 1일에 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 각 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일의 각각에 100 mg/m^2 용량의 에토포시드의 1회 이상의 21일 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 아테졸리주맙, 카보플라틴, 및 에토포시드를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS 및/또는 OS를 연장시키는, 방법을 제공한다.

[0029] 다른 양태에서, 본 발명은 ES-SCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 4회의 초기 투약

주기에 이어서 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (a) 상기 4회의 초기 투약 주기는 각 초기 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라글루맷, 각 초기 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맷, 각 초기 투약 주기의 제 1일에 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 각 초기 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일의 각각에 100 mg/m^2 용량의 에토포시드를 투여하는 단계를 포함하고; 그리고 (b) 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기는 각각의 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라글루맷 및 각각의 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맷을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 4회의 초기 투약 주기 및 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기는 각각의 21일 투약 주기이고, 여기서 상기 치료는 상기 티라글루맷 없이 아테졸리주맷, 카보플라틴, 및 에토포시드를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS 및/또는 OS를 연장시키는, 방법을 제공한다.

[0030] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제인 제1 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제인 제2 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0031] 다른 양태에서, 본 발명은 진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 티라글루맷, 아테졸리주맷, 카보플라틴 또는 시스플라틴, 및 페메트렉시드에 대한 4회의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 티라글루맷은 3주마다 약 600 mg 용량으로 투여되고, 상기 아테졸리주맷은 3주마다 약 1200 mg 용량으로 투여되고, 상기 카보플라틴은 3주마다 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되거나, 또는 상기 시스플라틴은 3주마다 75 mg/m^2 용량으로 투여되며, 상기 페메트렉시드는 4회의 21일 투약 주기의 각각의 1일에 3주마다 약 500 mg/m^2 용량으로 투여되는, 방법을 제공한다.

[0032] 다른 양태에서, 본 발명은 진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체 또는 대상체 집단에: (i) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라글루맷, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맷, 3주마다 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 3주마다 약 500 mg/m^2 용량의 페메트렉시드에 대한 4회의 유도기 투약 주기; 및 (ii) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라글루맷, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맷, 및 3주마다 약 500 mg/m^2 용량의 페메트렉시드의 1회 이상의 유지기 투약 주기를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 유지기의 1회 이상의 21일 투약 주기는 상기 카보플라틴의 투여를 포함하지 않고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체 집단은 진행성 비편평 NSCLC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법을 제공한다.

[0033] 다른 양태에서, 본 발명은 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0034] 다른 양태에서, 본 발명은 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0035] 다른 양태에서, 본 발명은 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 600 mg 용량의 티라글루맷, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맷, 및 (a) (i) 3주마다 5 mg/mL/분 의 AUC 또는 6 mg/mL/분 의 AUC 를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 또는 (ii) 3주마다 약 75 mg/m^2 용량의 시스플라틴; 및 (b) (i) 3주마다 약 500 mg/m^2 용량의 페메트렉시드 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m^2 또는 약 1250 mg/m^2 용량의 젬시타빈; 또는 (ii) 3주마다 약 175 mg/m^2 또는 약 200 mg/m^2 용량의 파클리탁셀의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0036] 다른 양태에서, 본 발명은 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 티라글루맷 및 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 (I) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고 상기 대상체에게 (a) 3주마다 약 1200 mg 용량의 티라글루맷; (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맷; 및 (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분 의 AUC 를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴

및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m^2 용량의 젬시타빈; (ii) 3주마다 6 mg/mL /분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m^2 또는 약 200 mg/m^2 용량의 파클리탁셀; 또는 (iii) 3주마다 약 75 mg/m^2 용량의 시스플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 1250 mg/m^2 용량의 젬시타빈을 투여하는 단계를 포함하고; 그리고 (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 아테졸리주맙을 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0037] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

[0038] 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0039] 다른 양태에서, 본 발명은 자궁경부암을 가진 대상체를 위한 요법을 선별하기 위한 방법으로서, (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플로부터 종양 세포 상의 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및 (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 의 용량으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0040] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0041] 다른 양태에서, 본 발명은 유방암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 4주마다 약 840 mg 용량의 티라골루맙, 4주마다 약 1680 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주 투약/1주 휴약의 약 100 mg/m^2 용량의 넵-파클리탁셀의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0042] 다른 양태에서, 본 발명은 초기 삼중 음성 유방암(eTNBC)을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0043] 다른 양태에서, 본 발명은 eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 2주마다 약 420 mg 용량의 티라골루맙, 2주마다 약 840 mg 용량의 아테졸리주맙, 및: (a) (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m^2 용량의 넵-파클리탁셀 및 3주마다 5 mg/mL /분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 및 (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m^2 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m^2 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는 (b) (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m^2 용량의 넵-파클리탁셀; 및 (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m^2 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m^2 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; 여기서 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 방법을 제공한다.

[0044] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

[0045] 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0046] 다른 양태에서, 본 발명은 SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법으로서: (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 종양 샘플에서

PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및 (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체 또는 대상체 집단에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0047] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0048] 다른 양태에서, 본 발명은 간세포 암종(HCC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체 집단은 HCC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법을 제공한다.

[0049] 다른 양태에서, 본 발명은 HCC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 및 VEGF 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0050] 다른 양태에서, 본 발명은 HCC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주마다 약 15 mg/kg 용량의 베바시주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0051] 다른 양태에서, 본 발명은 MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 백금계 화학요법제를 이용한 치료에 부적격인, 방법을 제공한다.

[0052] 다른 양태에서, 본 발명은 MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 방법을 제공한다.

[0053] 다른 양태에서, 본 발명은 MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체들은 시스플라틴 부적격인, 방법을 제공한다.

[0054] 다른 양태에서, 본 발명은 MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 방법을 제공한다.

[0055] 다른 양태에서, 본 발명은 mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0056] 다른 양태에서, 본 발명은 mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0057] 다른 양태에서, 본 발명은 mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 제1 투약 요법에 이어서 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (a) 상기 제1 투약 요법은 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고 (b) 상기 제2 투약 요법은 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, (i) 엔포르투맙 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량으로 투여되거나, 또는 (ii) 사시투주맙 고비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 상기 제2 투약 요법은 상기 대상체 또는 대상체 집단이 상기 제1 투약 요법 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험

한 후 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여되는, 방법을 제공한다.

- [0058] 다른 양태에서, 본 발명은 췌장암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 각 28일의 투약 주기의 제 1일 및 15일에 약 420 mg 용량의 티라골루맙, 각 28일의 투약 주기의 제 1일 및 15일에 약 840 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 28일의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 약 1000 mg/m^2 용량의 켄시타빈, 및 각 28일의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 약 125 mg/m^2 용량의 냅-파클리탁셀의 1회 이상의 28일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0059] 다른 양태에서, 본 발명은 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 각 투약 주기의 제 1일에 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0060] 다른 양태에서, 본 발명은 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 각 투약 주기의 제 1일에 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체들은 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 이전에 치료를 받은, 방법을 제공한다.
- [0061] 다른 양태에서, 본 발명은 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m^2 용량의 시스플라틴, 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 $800 \text{ mg/m}^2/24\text{시간}$ 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 방법을 제공한다.
- [0062] 다른 양태에서, 본 발명은 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 제1 투약 요법 및 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (a) 상기 제1 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m^2 용량의 시스플라틴 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 $800 \text{ mg/m}^2/24\text{시간}$ 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되고; 그리고 (b) 상기 제2 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한다.
- [0063] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 제공된 방법에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는, 키트를 제공한다.
- [0064] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 제공된 방법에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위해 항 TIGIT 길항제 항체와 병용으로 사용하기 위한 PD-1 축 결합 길항제를 포함하는, 키트를 제공한다.
- [0065] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 제공된 방법에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위해 PD-1 축 결합 길항제와 병용으로 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는, 키트를 제공한다.
- [0066] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서, 상기 방법은 본원에 제공된 방법에 따르는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 항 PD-1 축 결합 길항제를 제공한다.
- [0067] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하기 위한 약제의 제조에서 PD-1 축 결합 길항제와 병용되는 항 TIGIT 길항제 항체의 사용으로서, 상기 치료는 본원에 제공된 방법에 따르는, 사용을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0068] 도 1은 Ib상 화학요법 확장 및 Ib상 Q4W 투약 확장을 도시한 흐름도이다.
- 도 2는 Ib상 실험 계획의 흐름도이다. EOCG = 이스턴 코퍼레이티브 종양학 그룹(Eastern Cooperative

Oncology Group); IHC = 면역조직화학(immunohistochemistry); PD-L1+ = 예정된 세포사멸 리간드(programmed death-ligand) 1 양성; Q4W = 4주마다; RECIST v1.1 = 고형 종양의 반응 기준(Response Criteria in Solid Tumors), 버전 1.1; TFI = 무치료 간격(treatment-free interval); TNBC = 삼중음성 유방암(triple-negative breast cancer).

도 3은 Ia상 연구 설계의 흐름도이다. CRC = 결장직장암, DLT = 용량 제한 독성, GC = 위암, HNSCC = 두경부 편평 세포 암종, IV = 정맥내, MAD = 최대 투여 용량, MSI = 미세 위성 불안정, MSS = 미세 위성 안정, MTD = 최대 허용 용량, NSCLC = 비소세포 폐암, OC = 난소암, PD = 질병의 진행, PK = 약동학, RCC = 신세포 암종, TNBC = 삼중음성 유방암, UBC = 요로상피 방광암.

도 4는 Ib상 티라골루맙 및 아테졸리주맙 확장 코호트, 연속 생검 코호트, 및 Q4W 투약 확장 코호트 연구 설계의 흐름도이다. CIT = 암 면역요법; DLT = 용량 제한 독성; HNSCC = 두경부 편평 세포 암종, IV = 정맥내, MAD = 최대 투여 용량, MSI = 미세 위성 불안정성, MSS = 미세 위성 안정, MTD = 최대 허용 용량, NSCLC = 비소세포 폐암, PD = 질병 진행; PD 1 = 예정된 세포사멸-1; PD-L1 = 예정된 세포사멸 리간드 1; PK = 약동학, TIGIT = Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 세포 면역수용체. 비교: PD-L1 선택 및/또는 TIGIT 선택 종양이 있는 환자로 제한된다. ^a 진행성, 난치성, 불응성 종양. 3주마다 티라골루맙 IV 및 아테졸리주맙 1200 mg IV. Ia상의 안전성 데이터에 대한 IMC 검토 후에만 등록한다. DLT 기간이 21일인 3+3 용량 증량. MTD를 초과하지 않는 경우 티라골루맙의 다른 중간 용량을 연구할 수 있다. 추가적인 안전성, PK 및 PD 데이터를 얻기 위해, 환자가 선택적 연속 생검에 동의하는 경우 환자를 다시 등록할 수 있다. 1200 mg 티라골루맙을 초과하는 용량 수준의 평가는 뒷받침하는 근거와 함께 프로토콜 수정이 필요할 것이다. ^b 확장은 MTD 또는 MAD 이하의 용량에서 시작할 수 있다. ^c 최대 약 절반의 환자가 선택적인 연속 생검에 동의할 것이다. 이에 대한 항 PD-L1/PD-1 제제가 지역 규제 당국의 승인을 받은 종양(예컨대, NSCLC 흑색종, 신세포 암종)을 가진 환자는 항 PD-L1과 병용한 연구용 제제에 대한 임상시험이 허용 가능한 치료 옵션으로 간주되는 경우에만 확장 코호트(적응증 확장 또는 연속 생검)에 등록할 수 있다. ^d 선택적 연속 생검(허용가능한 샘플은 중심부 바늘, 절제, 절개, 편치, 및/또는 포셉 생검을 포함함)에 동의한 환자로 제한된다. ^e Q4W 투약 확장 코호트에서, 약 3명의 환자에 대한 안전성 탐색이 완료될 것이다. 안전성 탐색의 모든 관련 안전 데이터는 등록을 계속하기 전에 IMC 및 조사관이 철저히 검토해야 한다.

도 5는 Ib상 화학요법 확장 코호트 연구 설계의 흐름도이다.

도 6은 Ib상 비화학요법 확장 코호트 연구 설계의 흐름도이다.

도 7은 진행을 넘어 연구 치료를 계속하기 위한 조건을 도시한 흐름도이다. EOCG = 이스턴 코퍼레이티브 종양학 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group); RECIST = 고형 종양의 반응 기준(Response Criteria in Solid Tumors),

도 8은 Ia상에서 Ib상으로의 전환을 도시한 흐름도이다. AE = 유해 사례, DLT = 용량 제한 독성, PD = 질병 진행.

도 9는 티라골루맙의 약동학을 도시한 그래프이다.

도 10은 티라골루맙의 약동학을 도시한 일련의 그래프이다.

도 11은 Ia상 티라골루맙 용량 증량 연구에서 10% 이상인 모든 유해 사례를 도시한 그래프이다. * 등급 5의 AE는 악성 신생물 진행(n=3)이었고, 티라골루맙과 관련이 없었다.

도 12는 Ib상 티라골루맙 및 아테졸리주맙 용량 증량 연구에서 10% 이상인 모든 유해 사례를 도시한 그래프이다. * 등급 5의 AE는 악성 신생물 진행(n=12) 및 폐 색전증(n=2)이었고, 연구 약물(들)과 관련이 없었다.

도 13은 Ia상 티라골루맙 용량 증량 연구에서 종양 크기 감소를 도시한 그래프이다.

도 14는 Ib상 티라골루맙 및 아테졸리주맙 용량 증량 연구에서 종양 크기 감소를 도시한 그래프이다.

도 15는 Ib상 티라골루맙 및 아테졸리주맙 용량 증량 연구에서 CIT 미경험 PD-L1 양성 NSCLC 종양 크기 감소를 도시한 그래프이다.

도 16은 Ib상 티라골루맵 및 아테졸리주맵 용량 증량 연구에서 시간에 따른 CIT 미경험 PD-L1 양성 NSCLC 중앙 크기 감소를 도시한 그래프이다.

도 17은 3상 실험 계획의 흐름도이다. 1L = 1차; CE = 카보플라틴 및 에토포시드; ECOG PS = 이스턴 코퍼레이티브 종양학 그룹 전신 활동도; ES-SCLC = 확장기 소세포 폐암; LDH = 락타아제 탈수소효소; RECIST = 고형 종양의 반응 평가 기준; ITT = 치료 의향; PP = 1차 모집단.

도 18은 대상체의 선택, 계층화 기준, 치료군의 무작위 배정, 및 치료 평가변수에 관한 매개변수를 도시한 연구 설계의 개략도이다.

도 19는 G042501 임상 II상 단계 연구의 연구 설계의 계통도이다. 활성화 EGFR 돌연변이(EGFR-)가 없고, ALK 융합 종양 유전자(ALK-)가 없고, ECOG 전신 활동도가 0 또는 1로 선택되는 절제 가능한 II기, IIIA기 또는 선택 IIIB(T3N2) 비소세포폐암(NSCLC) 환자. 코호트 A는 PD-L1이 높은 환자로 구성된다. 코호트 A의 환자는 4회 주기 동안 3주마다(Q3W) 아테졸리주맵(아테조) 및 티라골루맵(티라)으로 치료한다. 코호트 B는 임의의 PD-L1 상태를 갖는 환자로 구성된다. 코호트 B의 환자는 4회 주기 동안 아테조, 티라 및 백금계 이중 화학요법(화학(Chemo)) Q3W로 치료한다. 2주기 및 4주기 후에 흉부 컴퓨터 단층촬영(CT)을 실시한다. 두 코호트의 환자에 대해 수술을 실시하고, 주요 병리학적 반응(MPR) 및 병리학적 완전 반응(pCR)을 평가한다. 수술 후, 코호트 A의 환자는 16회 주기 동안 아테조 및 티라 Q3W 또는 4회 주기 동안 화학 Q3W로 치료한다. 코호트 B의 환자는 16회 주기 동안 아테조 및 티라 Q3W로 치료한다. 수술 후 방사선 요법(PORT)은 보조제 투여 전 R1/R2 절제 및/또는 ypN2에 대해 선택 사항이다. 생존 추적을 실시한다.

도 20은 G042501 II상 임상 시험에서의 환자 등록을 도시한 흐름도이다. 코호트 A(PD-L1이 높은 환자; PD-L1 종양 비율 점수(TPS) $\geq 50\%$)의 경우, 6명의 환자를 활용하여 안전성 도입을 실시한다. 수술 안전성 기준이 충족되지 않으면, 코호트 A의 등록을 중단한다. 수술 안전성 기준이 충족되면, 코호트 A의 등록을 계속한다. 코호트 B(임의의 PD-L1 상태를 가진 환자)의 경우, PD-L1 TPS가 50% 미만인 6명의 환자를 활용하여 안전 도입을 실시한다. 수술 안전성 기준이 충족되지 않으면, 코호트 B의 등록을 중단한다. 수술 안전성 기준이 충족되면, 코호트 B의 등록을 계속하며, PD-L1 TPS가 50% 미만이고 PD-L1 TPS가 50% 이상인 환자를 등록한다. PD-L1 $\geq 50\%$ 를 발현하는 종양을 가진 8명의 환자를 코호트 B에 등록한 후, PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 를 갖는 환자의 코호트 A 등록을 계속한다.

도 21은 II상 실험 계획의 흐름도이다. 1L = 1차; CDx = 동반 진단; ECOG PS = 이스턴 코퍼레이티브 종양학 그룹 전신 활동도; IHC = 면역조직화학; IRC = 독립 검토 위원회; PD-L1 = 예정된 세포 사멸 리간드 1; Q3W = 3주마다; R = 무작위화; s/p = 이후의 상태; IV = 정맥 주사.

도 22는 Ib상 실험 계획의 흐름도이다. TNBC = 삼중 음성 유방암; G-CSF = 과립구 집락 자극 인자; GM-CSF = 과립구-대식세포 집락 자극 인자; Rand. = 무작위화, pCR = 병리학적 완전 반응, QW = 주 1회, Q2W = 2주마다, Q3W = 3주마다.

도 23은 2b상 실험 계획의 흐름도이다. HPV = 인유두종 바이러스; IHC = 면역조직화학; IV = 정맥 주사; Q3W = 3주마다; PD-L1 낮음 = TIC 10%-49%; PD-L1 높음 = TIC $\geq 50\%$; SCCHN = 두경부의 편평세포 암종; RECIST = 고형 종양 반응 평가 기준.

도 24는 W039613 Ib/II상 임상 시험의 근육 침윤성 방광암(MIBC) 코호트의 설계를 도시하는 개략도이다. 스크리닝 단계에서, 시스플라틴 부적격이고 PD-L1 양성(+)(위) 또는 PD-L1 음성(-)(아래) 중 하나인 MIBC 환자를 식별한다. 무작위 배정(R) 후, 환자는 아테졸리주맵(아테조; 대조군) 또는 아테졸리주맵 및 티라골루맵(티라)으로 치료한다.

도 25는 W039613 Ib/II상 임상 시험의 전이성 요로 상피암(mUC) 코호트의 설계를 도시하는 개략도이다. 스크리닝 단계에서, 백금 함유 요법 중 또는 이후에 진행되고 암 면역요법(CIT) 경험이 없는 2차 국소 진행성 또는 전이성 UC 환자를 식별한다. 무작위 배정(R) 후, 환자는 아테졸리주맵(아테조; 대조군); 아테졸리주맵 및 엔포르투맵 베도틴(EV); 아테졸리주맵 및 니라파립(니라); 아테졸리주맵 및 Hu5F9-G4; 아테졸리주맵 및 티라골루맵(티라); 아테졸리주맵 및 사시투주맵 고비테칸(SG); 아테졸리주맵 및 토실리주맵(TCZ); 아테졸리주맵 및 R07122290(FAP-4-1BBL); 또는 R07121661(PD1/TIM-3)으로 1단계 동안 치료된다. ^a1단계 동안, 시험자가 결정한 바와 같이 임상적 이점의 상실 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 환자는 적격 기준을 충족하는 경우 2단계 동안 상이한 치료 조합을 받는 데에 적격일 수 있다. ^b아테조니라 군에는 40명의 환자가 있다. ^c1 단계에서 엔포

르투맵 베도틴을 투여받은 환자는 2단계에서 엔포르투맵 베도틴을 투여받지 않고, 1단계에서 사시투주맵 고비테칸을 투여받은 환자는 2단계에서 사시투주맵 고비테칸을 투여받지 않고; 하나 초과와 치료군에 적절한 다른 환자는 시험자에 의해 치료군을 할당받는다. 일단 아테조SG 군이 개방되면, 아테조EV 군의 등록이 폐쇄된다. ⁴ 아테조R07122290(FAP-4-1BBL) 군은 미국 이외의 국가에서만 개방된다.

도 26은 팜Dx 22C3 IHC 분석(높은 TPS $\geq 50\%$; 낮은 TPS 1~49%)에 의해 평가된 바와 같이 낮거나 높은 PD-L1 TPS, 또는 CE-IVD VENTANA SP263 IHC 분석(높은 TC $\geq 50\%$; 낮은 TC 1~49%)로 평가된 바와 같이 낮거나 높은 PD-L1 종양 함량(TC)을 갖는 CITYSCAPE 시험으로부터의 환자를 대상으로 객관적 반응률(ORR)(완전 반응/부분 반응(CR/PR); 안정한 질병/진행성 질병(SD/PD); 또는 평가 불가(NE))을 도시하는 도면이다.

도 27a는 22C3 IHC 분석을 사용하여 측정된 바와 같이 TPS가 1% 이상인 CITYSCAPE 시험의 환자에 대하여 반응률(95% 신뢰 구간(CI))을 도시하는 막대 그래프이다.

도 27b는 SP263 IHC 분석을 사용하여 측정된 바와 같이 TPS가 1% 이상(및 22C3 IHC 분석을 사용하여 측정된 바와 같이 TPS가 1% 이상)인 CITYSCAPE 시험의 환자에 대하여 반응률(95% CI)을 도시하는 막대 그래프이다.

도 28a는 티라골루맵 및 아테졸리주맵(티라 + 아테조) 또는 위약 + 아테조로 치료를 받고 22C3 IHC 분석을 사용하여 측정된 바와 같이 TPS가 1% 이상인 CITYSCAPE 시험의 환자에 대한 무진행 생존(퍼센트)을 도시하는 그래프이다. 삽입된 표는 월(월) 및 위험 비율(HR)의 PFS 중앙값을 나타낸다.

도 28b는 티라골루맵 및 아테졸리주맵(티라 + 아테조) 또는 위약 + 아테조로 치료를 받고 SP263 IHC 분석을 사용하여 측정된 바와 같이 TPS가 1% 이상(및 22C3 IHC 분석을 사용하여 측정된 바와 같이 TPS가 1% 이상)인 CITYSCAPE 시험의 환자에 대한 무진행 생존(퍼센트)을 도시하는 그래프이다. 삽입된 표는 PFS 중앙값(월) 및 HR을 나타낸다.

도 29a는 22C3 IHC 분석을 사용하여 측정된 바와 같이 TPS가 50% 이상인 CITYSCAPE 시험의 환자에 대하여 반응률(95% 신뢰 구간(CI))을 도시하는 막대 그래프이다.

도 29b는 SP263 IHC 분석을 사용하여 측정된 바와 같이 TC가 50% 이상인 CITYSCAPE 시험의 환자에 대하여 반응률(95% CI)을 도시하는 막대 그래프이다.

도 30a는 티라골루맵 및 아테졸리주맵(티라 + 아테조) 또는 위약 + 아테조로 치료를 받고 22C3 IHC 분석을 사용하여 측정된 바와 같이 TPS가 50% 이상인 CITYSCAPE 시험의 환자에 대한 무진행 생존(퍼센트)을 도시하는 그래프이다. 삽입된 표는 PFS 중앙값(월) 및 HR을 나타낸다.

도 30b는 티라골루맵 및 아테졸리주맵(티라 + 아테조) 또는 위약 + 아테조로 치료를 받고 SP263 IHC 분석을 사용하여 측정된 바와 같이 TC가 50% 이상인 CITYSCAPE 시험의 환자에 대한 무진행 생존(퍼센트)을 도시하는 그래프이다. 삽입된 표는 PFS 중앙값(월) 및 HR을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0069]

본 발명은 암(예컨대, 폐암(예컨대, 초기 단계 폐암(예컨대, 절제 가능한 폐암), SCLC(예컨대, ES-SCLC), NSCLC(예컨대, 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC, 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC, IIIB기 NSCLC, 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC)), 또는 IV기 NSCLC(예컨대, 대상체가 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는 경우)); 자궁경부암(예컨대, 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암); 유방암(예컨대, TNBC(예컨대, 초기 TNBC(eTNBC)) 또는 HER2 양성 유방암); 두경부암(예컨대, SCCHN, 예컨대 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN); 간암(예컨대, HCC, 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 HCC 및/또는 절제 불가능한 HCC); 방광암(예컨대, MIBC, 국소 진행성 UC 또는 mUC); 식도암; 췌장암(예컨대, PDAC, 예컨대 전이성 PDAC); 신장암(예컨대, RCC); 흑색종; 난소암; 위암(예컨대, 위식도 접합부 암); 또는 CRC(예컨대, MSS 또는 저 MSI CRC))의 치료를 위한 치료 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 PD-1 축 결합 길항제, VEGF 길항제, 및/또는 화학요법제와 병용한 항 TIGIT 항체(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)를 포함하는 면역요법이 암 치료에 유용할 수 있다는 발견에 적어도 부분적으로 기초한다. 상기 조합 및/또는 투약 요법을 포함하는 조성물, 사용, 및 키트가 또한 본원에 제공된다.

[0070]

I. 일반적인 기술

[0071]

본원에 기재되거나 참조된 기술 및 절차는 해당 분야의 숙련가에 의하여 통상적인 방법, 예컨대, 예를 들어, 하

기에 기재된 널리 이용되는 방법들을 사용하여 일반적으로 잘 이해되고 통상적으로 사용될 것이다: Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, et al. eds., (2003)); the series *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1987)); *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait, ed., 1984); *Methods in Molecular Biology*, Humana Press; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney), ed., 1987); *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987); *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis et al., eds., 1994); *Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan et al., eds., 1991); *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999); *Immunobiology* (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); *Antibodies* (P. Finch, 1997); *Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); *The Antibodies* (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); and *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita et al., eds., J.B. Lippincott Company, 1993).

[0072] II.I.정의

[0073] 본원에서 설명된 발명의 양상과 구체에는 “포함하는”, “구성되는” 및 “본질적으로 구성되는” 양상과 구체 예를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 사용되는, 단수 형태 “하나” 및 “그것”은 달리 지시되지 않는 한 복수의 지칭을 포함한다.

[0074] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 “약”은 당업자에게 용이하게 공지된 개별 값에 대한 통상의 오차 범위를 지칭한다. 본원의 값 또는 매개변수에 대한 “약”의 지칭은 그 값 또는 매개변수 그 자체(per se)에 관한 양상들을 포함 (및 설명)한다. 예를 들면, “약 X”를 지칭하는 기재는 “X”의 기재를 포함한다.

[0075] 일반적으로 용어 “발현의 수준” 또는 “발현 수준”은 호환적으로 사용되며 일반적으로 생물학적 샘플에서 바이오마커의 양을 지칭한다. “발현”은 일반적으로, 정보 (예를 들어, 유전자-인코딩된 및/또는 후성유전적 정보)가 세포에 존재하고 작동하는 구조로 전환되는 과정을 지칭한다. 따라서, 본원에서 사용되는 “발현”은 폴리뉴클레오티드로의 전사, 폴리펩티드로의 번역, 또는 심지어 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리펩티드 변형 (예를 들어, 폴리펩티드의 번역 후 변형)을 지칭 할 수 있다. 전사된 폴리뉴클레오티드의 단편, 번역된 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리펩티드 변형 (예를 들어, 폴리펩티드의 번역 후 변형)은 또한 이들이 대체 스플라이싱 또는 분해된 전사체에 의해 생성된 전사체들로부터 유래되었는지 또는 예를 들어 단백질 분해에 의한 폴리펩티드의 번역 후 프로세싱으로부터 유래되었는지 여부에 따른 발현으로 간주되어야 한다. “발현된 유전자”는 mRNA와 같은 폴리뉴클레오티드로 전사된 후 폴리펩티드로 번역된 유전자, 및 또한 RNA로 전사되지만 폴리펩티드로 번역되지 않는 유전자 (예를 들어, 전달 및 리보솜 RNA)를 포함한다. 바이오마커의 “양” 및 “수준” (예컨대, 발현 수준)은 당업자에게 공지되고, 또한 본원에 개시된 방법에 의해 측정할 수 있다. 개체에 대해 증가된 임상 이익과 관련하여 바이오마커의 양 또는 수준은, 예를 들어 생물학적 샘플에서 검출가능한 수준일 수 있다. 일부 양태들에서, 바이오마커의 발현 수준 또는 양은 특정 요법(예컨대, PD-1 축 결합 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체를 포함한 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법 또는 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법)에 반응하거나, 또는 이로부터 이익을 얻을 가능성이 있을 수 있는 암을 갖는 대상체를 식별/특성화하는 데 사용할 수 있다.

[0076] “증가된 발현”, “증가된 발현 수준”, “증가된 수준”, “상승된 발현”, “상승된 발현 수준” 또는 “상승된 수준”은 대조군, 예컨대, 질병 또는 장애(예컨대, 암)를 앓고 있지 않은 개체 또는 개체들 또는 내부 대조군(예컨대, 하위스킵핑 바이오마커)에 비해 개체에서 바이오마커의 증가된 발현 또는 증가된 수준을 지칭한다.

[0077] “감소된 발현”, “감소된 발현 수준”, “감소된 수준”, “저하된 발현”, “저하된 발현 수준” 또는 “저하된 수준”은 대조군, 예컨대 질병 또는 장애(예컨대, 암)를 앓고 있지 않은 개체 또는 개체들 또는 내부 대조군(예컨대, 하

우스키핑 바이오마커)에 비해 개체에서 바이오마커의 감소된 발현 또는 감소된 수준을 지칭한다. 일부 양태들에서, 감소된 발현은 발현이 거의 또는 전혀 없는 것이다.

[0078] 샘플 내에서 본원에서 기재된 다양한 바이오마커의 존재 및/또는 발현 수준/양은 다수의 방법론에 의해 분석될 수 있고, 면역조직화학(“IHC”), 웨스턴 블롯 분석, 면역침전, 분자 결합 분석, ELISA, ELIFA, 형광 활성화된 세포 분류(“FACS”), MassARRAY, 단백질체학, 정량적 혈액 기반 분석(예컨대, 혈청 ELISA), 생화학적 효소 활성 분석, 제자리 혼성화, 형광 제자리 혼성화(FISH), 서던 분석, 노던 분석, 전체 유전체 염기서열분석, 대량의 병렬 DNA 염기서열분석(예컨대, 차세대 염기서열분석), NANOSTRING[®], 정량적 실시간 PCR(qRT-PCR)을 포함한 증합효소 연쇄 반응(PCR), 및 다른 증폭 유형 검출 방법, 예컨대 예를 들어 분지된 DNA, SISBA, TMA 등, RNA-seq, 마이크로어레이 분석, 유전자 발현 프로파일링 및/또는 유전자 발현의 연속 분석(“SAGE”) 뿐만 아니라 단백질, 유전자 및/또는 조직 어레이 분석에 의해 실시될 수 있는 매우 다양한 분석 중에서 어느 하나를 포함하지만 이에 제한되지는 않는, 이들 중 다수는 당해 분야에서 공지되고 당업자에 의해 이해된다. 유전자 및 유전자 산물의 상태를 평가하기 위한 일반적인 프로토콜은, 예를 들어 Ausubel et al., eds., 1995, *Current Protocols In Molecular Biology*, Units 2 (Northern Blotting), 4 (Southern Blotting), 15 (Immunoblotting) and 18 (PCR Analysis)에서 찾을 수 있다. Rules Based Medicine 또는 Meso Scale Discovery(“MSD”)에서 입수 가능한 것과 같은 다중 면역분석법도 사용할 수 있다.

[0079] “상관시키다” 또는 “상관시키는”은 제1 분석 또는 프로토콜의 성과 및/또는 결과를 제2 분석 또는 프로토콜의 성과 및/또는 결과와 어떤 방식으로든 비교하는 것으로 의미된다. 예를 들어, 제2 프로토콜을 실시할 때 제1 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있고, 그리고/또는 제2 분석 또는 프로토콜을 실시해야 하는지 여부를 결정하기 위해 제1 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있다. 폴리펩티드 분석 또는 프로토콜의 양태와 관련하여, 특정 치료 요법이 실시되어야 하는지 여부를 결정하기 위해 폴리펩티드 발현 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있다. 폴리뉴클레오티드 분석 또는 프로토콜의 양태와 관련하여, 특정 치료 요법이 실시되어야 하는지 여부를 결정하기 위해 폴리뉴클레오티드 발현 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있다.

[0080] 본원에서 사용된 문구 “실질적으로 감소된” 또는 “실질적으로 상이한”은 는 문구는 2개의 수치 값(일반적으로 하나는 분자와 관련되고 다른 하나는 참조/비교 분자와 관련됨) 사이에 충분히 높은 정도의 상이함을 나타내므로, 당업자는 상기 값(예컨대, K_D 값)에 의해 측정되는 생물학적 특성의 맥락에서 이들 2개 값 간의 차이가 통계적 유의성이 있는 것으로 간주할 것이다. 상기 2개의 값의 차이는, 예를 들어 참조/비교 분자에 대한 값의 함수로서 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과, 및/또는 약 50% 초과이다.

[0081] 본원에서 사용된 용어 “실질적으로 유사한” 또는 “실질적으로 동일한”은 2개의 수치 값(예를 들어, 하나는 본 발명의 항체와 관련되고 다른 하나는 참조/비교 항체와 관련됨) 사이에 충분히 높은 정도의 유사성을 나타내므로, 당업자는 상기 값(예컨대, K_D 값)에 의해 측정되는 생물학적 특성의 맥락에서 이들 2개 값 간의 차이가 생물학적 및/또는 통계적 유의성이 거의 또는 전혀 없는 것으로 간주할 것이다. 상기 2개의 값의 차이는, 예를 들어 참조/비교 값의 함수로서 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 및/또는 약 10% 미만이다.

[0082] 본원에서 사용되는 문구 “예 근거하여”는 하나 이상의 바이오마커에 관한 정보가 치료 결정, 포장 삽입물 상에 제공된 정보, 또는 마케팅/홍보 지침 등을 통지하는 데 이용된다는 것을 의미한다.

[0083] 본원에서 사용된 용어 “TIGIT” 또는 “Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체”는 달리 지시되지 않는 한, 영장류(예컨대, 인간) 및 설치류(예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 출처의 임의의 고유 TIGIT를 지칭한다. TIGIT는 또한 당업계에서 DKFZp667A205, FLJ39873, V 세트 및 면역글로불린 도메인 함유 단백질 9, V 세트 및 막횡단 도메인 함유 단백질 3, VSIG9, VSTM3, 및 WUCAM으로 공지되어 있다. 이 용어는 “전장”, 미처리 TIGIT(예컨대, 서열번호 30의 아미노산 서열을 갖는 전장 인간 TIGIT) 및 세포 내 처리로부터 발생한 임의의 TIGIT 형태(예컨대, 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는 신호 서열이 없는 처리된 인간 TIGIT)를 포함한다. 이 용어는 또한 TIGIT의 자연 발생 변이체, 예컨대 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 TIGIT의 아미노산 서열은 유니프록(UniProt) 수탁 번호 Q495A1에서 찾을 수 있다.

[0084] 용어 “예정된 세포사멸 1” 및 “PD-L1”은 본원에서 천연 서열 인간 PD-L1 폴리펩티드를 지칭한다. 천연 서열 PD-L1 폴리펩티드는 유니프록 수탁 번호 Q9NZQ7(서열 번호 32) 하에 제공된다. 예를 들어, 천연 서열 PD-L1은 유니프록 수탁 번호 Q9NZQ7-1(이소형 1)에 기재된 아미노산 서열을 가질 수 있다. 다른 예에서, 천연 서열

PD-L1은 유니프롯 수탁 번호 Q9NZQ7-2(이소형 2)에 기재된 아미노산 서열을 가질 수 있다. 또 다른 예에서, 천연 서열 PD-L1은 유니프롯 수탁 번호 Q9NZQ7-3(이소형 3)에 기재된 아미노산 서열을 가질 수 있다. 상기 용어는 또한 PD-L1의 자연 발생 변이체, 예컨대 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. PD-L1은 또한 당업계에서 “예정된 세포 사멸 1 리간드 1,” “PDCD1LG1,” “CD274,” “B7-H,” 및 “PDL1”로 지칭된다.

[0085] 본원에서 용어 “PD-1” 또는 “예정된 세포 사멸 리간드 1”은 달리 지시가 없는 한, 영장류(예컨대, 인간) 및 설치류(예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 출처의 임의의 고유 PD-L1을 지칭한다. PD-1은 또한 CD279, PDCD1, 및 예정된 세포 사멸 1로서 당업계에 공지되어 있다. 상기 용어는 또한 PD-1의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립형질 변이체를 포괄한다. 예시적인 인간 PD-1의 아미노산 서열은 유니프롯 수탁 번호 Q15116에서 찾을 수 있다.

[0086] 본원에서 용어 “PD-L2” 또는 “세포 예정사 1 리간드 2”은 달리 지시가 없는 한, 영장류(예컨대, 인간) 및 설치류(예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 출처의 임의의 고유 PD-L2를 지칭한다. PD-L2는 또한 CD273 분자, B7DC 및 PDCD1L2로서 당업계에 공지되어 있다. 상기 용어는 또한 PD-L2의 천연 발생 변이체, 예컨대 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 수반한다. 예시적인 인간 PD-L2의 아미노산 서열은 유니프롯 수탁 번호 Q9BQ51에서 찾을 수 있다.

[0087] “길항제”라는 용어는 가장 넓은 의미로 사용되며, 본원에 개시된 천연 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단, 억제 또는 중화하는 임의의 분자를 포함한다. 적합한 길항제 분자는 길항제 항체 또는 항체 단편(예컨대, 항원 결합 단편), 선천적 폴리펩타이드의 단편 또는 아미노산 서열 변이체, 펩티드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 작은 유기 분자 등을 특이적으로 포함한다. 폴리펩타이드의 길항제를 확인하기 위한 방법은 폴리펩타이드를 후보 길항제 분자와 접촉시키고, 폴리펩타이드와 정상적으로 연관된 하나 또는 그 이상의 생물학적 활성에서 검출 가능한 변화를 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0088] 용어 “PD-1 축 결합 길항제”는 상기 PD-1 신호전달 축에서 신호전달로 인한 T 세포 기능 이상을 제거하기 위하여, PD-1 축 결합 짝과 이의 하나 이상의 결합 짝과의 상호작용을 억제하는 분자를 지칭하며, 그 결과 T 세포 기능(예컨대, 증식, 사이토카인 생산, 및/또는 표적 세포 사멸)이 복원 또는 강화된다. 본원에서 사용되는 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제, PD-1 결합 길항제 및 PD-L2 결합 길항제를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제 또는 PD-1 결합 길항제를 포함한다. 일 양태에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제이다. 다른 양태에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제이다. 다른 양태에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L2 결합 길항제이다.

[0089] 용어 “PD-1 결합 길항제”는, PD-1이 이의 결합 짝들 중 하나 이상, 예컨대 PD-L1 및/또는 PD-L2와 상호작용하는 것으로부터 유발된 신호 변환을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 방해하는 분자를 지칭한다. PD-1(예정된 사멸 1)은 또한 당업계에서 “예정된 세포 사멸 1”, “PDCD1”, “CD279”, 및 “SLEB2”로도 지칭된다. 예시적인 인간 PD-1은 유니프롯KB/스위스-프롯(Swiss-Prot) 수탁 번호 Q15116에 나타나 있다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-1이 이의 하나 이상의 결합 짝에 결합하는 것을 억제하는 분자다. 특정 양태에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-1이 PD-L1 및/또는 PD-L2에 결합하는 것을 억제한다. 예를 들어, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 PD-L1 및/또는 PD-L2와의 상호작용으로부터 발생하는 신호 변환을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 제거하거나 또는 방해하는 항 PD-1 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 기타 분자를 포함한다. 한 경우에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1을 통하여 T 림프구 매개된 신호 전달에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통하여 매개된 음성 공동 자극 신호를 감소시켜, 이상기능 T 세포의 기능 이상을 더 적게 한다(예컨대, 항원 인지에 대한 작동체 반응을 강화). 일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-1에 결합한다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 항 PD-1 항체(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체)이다. 예시적인 항 PD-L1 길항제 항체는 니볼루맵, 펌브롤리주맵, MEDI-0680(AMP 514), PDR001(스파르탈리주맵), REGN2810(세미폴리맵), BGB-108, 프롤골리맵, 캄렐리주맵, 신틸리맵, 티슬렐리주맵, 토리팔리맵, 도스탈리맵, 레티판리맵, 사산리맵, 펜폴리맵, CS1003, HLX10, SCT-I10A, 짐베렐리맵, 발스틸리맵, 제놀림주맵, BI 754091, 세트렐리맵, YBL-006, BAT1306, HX008, 부디갈리맵, AMG 404, CX-188, JTX-4014, 609A, Sym021, LZM009, F520, SG001, AM0001, ENUM 244C8, ENUM 388D4, STI-1110, AK-103, 및 hAb21을 포함한다. 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 MDX-1106(니볼루맵)이다. 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 MK-3475 (펌브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로도 공지됨)이다. 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-L2 Fc 융합 단백질, 예컨대, AMP-224이다. 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 MEDI-0680이다. 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 PDR001(스파르탈리주맵)이다. 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 REGN2810(세미폴리

맵)이다. 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 BGB-108이다. 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 프롤골리맵이다. 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 캄렐리주맵이다. 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 신틸리맵이다. 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 티슬렐리주맵이다. 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 토리팔리맵이다. 다른 추가의 예시적인 PD-1 결합 길항제는 BION-004, CB201, AUNP-012, ADG104, 및 LBL-006을 포함한다.

[0090] 용어 "항 PD-1 길항제 항체"는 PD-1의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전히 억제하기에 충분한 친화도로 PD-1에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 변이체를 지칭한다. 예를 들어, 항 PD-1 길항제 항체는 PD-1이 이의 결합 짝들 중 하나 이상, 예컨대 PD-L1 및/또는 PD-L2와 상호작용하는 것으로부터 유발된 신호 변환을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 방해하는 분자를 지칭한다. 일부 경우들에서, 항 PD-1 길항제 항체가 다른 PD-1 활성에 영향을 미치지 않으면서 하나의 PD-1 활성을 길항할 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 본원에 기재된 특정 방법 또는 용도에 사용하기 위한 항 PD-1 길항제 항체는 다른 PD-1 상호작용들 중 임의의 것에 영향을 미치지 않거나 최소한으로 영향을 미치면서 이의 결합 짝(예컨대, PD-L1 또는 PD-L2) 중 하나에 반응하여 PD-1 활성을 길항하는 항 PD-1 길항제 항체이다. 일 양태에서, 관련되지 않은 비 PD-1 단백질에 대한 항 PD-1의 길항제 항체의 결합 정도는, 예컨대, 방사면역분석(RIA)에 의해 측정된 바와 같이 PD-1에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 양태들에서, PD-1에 결합하는 항 PD-1 길항제 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예컨대, 10^{-8} M 이하, 예컨대, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예컨대, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수(K_D)를 갖는다. 특정 양태들에서, 항 PD-1 길항제 항체는 상이한 종으로부터 PD-1 사이에 보존된 PD-1의 에피토프 또는 중간 교차 반응성을 허용하는 PD-1 상의 에피토프에 결합한다. 일 양태에서, 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펄브롤리주맵(이전에 람브롤리주맵으로 공지됨)이다. 일 양태에서, 상기 항 PD-1 길항제 항체는 니볼루맵이다.

[0091] 용어 "PD-L1 결합 길항제"는 PD-L1이 이의 결합 짝들 중 하나 이상, 예컨대 PD-1 및/또는 B7-1과 상호작용하는 것으로부터 유발된 신호 변환을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 방해하는 분자를 지칭한다. 일부 경우들에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 이의 결합 짝에 결합하는 것을 억제하는 분자다. 특정 양태에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 PD-1 및/또는 B7-1에 결합하는 것을 억제한다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 결합 길항제들은 PD-L1이 이의 결합 짝들 중 하나 이상, 예컨대 PD-1 및/또는 B7-1과 상호작용하는 것으로부터 유발된 신호 변환을 감소, 차단, 억제, 소멸 또는 간섭하는 항 PD-L1 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 기타 분자를 포함한다. 한 경우에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1을 통하여 T 림프구 매개된 신호 전달에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통하여 매개된 음성 공동 자극 신호를 감소시켜, 이 상기능 T 세포의 기능 이상을 더 적게 한다(예컨대, 항원 인지에 대한 작동체 반응을 강화). 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-1에 결합한다. 일부 경우들에서, PD-L1 결합 길항제는 항 PD-L1 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체)이다. 예시적인 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맵, MDX-1105, MEDI4736(더발루맵), MSB0010718C(아벨루맵), SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맵, TQB2450, ZKAB001, LP-002, CX-072, IMC-001, KL-A167, APL-502, 코시벨리맵, 로다폴리맵, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, RC98, PDL-GEX, KD036, KY1003, YBL-007, 및 Hs-636을 포함한다. 일부 양태들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 아테졸리주맵, MDX-1105, MEDI4736(더발루맵), 또는 MSB0010718C(아벨루맵)이다. 일 특정 양태에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 MDX-1105이다. 다른 특정 양태에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 MEDI4736(더발루맵)이다. 다른 특정 양태에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 MSB0010718C(아벨루맵)이다. 다른 양태들에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 소분자, 예컨대, GS-4224, INCB086550, MAX-10181, INCB090244, CA-170 또는 ABSK041일 수 있으며, 이는 일부 경우들에서 경구 투여될 수 있다. 다른 예시적인 PD-L1 결합 길항제들은 AVA-004, MT-6035, VXM10, LYN192, GB7003, 및 JS-003을 포함한다. 바람직한 양태에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 티센트릭(TECENTRIQ)TM으로 시판되는 아테졸리주맵이다. 아테졸리주맵은 WHO 약물 정보(Drug Information)(제약 물질에 대한 국제 일반명칭(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances)), Proposed INN: List 112, Vol. 28, No. 4(2015년 1월 16일에 공개, 485 페이지 참조)에 기재되어 있다. 다른 특정 양태에서, 항 PD-L1 항체는 MSB0015718C이다.

[0092] 용어 "항 PD-L1 길항제 항체"는 PD-L1의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전히 억제하기에 충분한 친화도로 PD-L1에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 변이체를 지칭한다. 예를 들어, 항 PD-L1 길항제 항체는 PD-L1이 이의 결합 짝들 중 하나 이상, 예컨대 PD-1 및/또는 B7-1과 상호작용하는 것으로부터 유발된 신호 변환을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 방해하는 분자를 지칭한다. 일부 경우들에서, 항 PD-L1 길항제 항체가 다른 PD-L1 활성에 영향을 미치지 않으면서 하나의 PD-L1 활성을 길항할 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될

것이다. 예를 들어, 본원에 기재된 특정 방법 또는 용도에 사용하기 위한 항 PD-L1 길항제 항체는 다른 PD-L1 상호작용들 중 임의의 것에 영향을 미치지 않거나 최소한으로 영향을 미치면서 이의 결합 짝(예컨대, PD-1 또는 B7-1) 중 하나에 반응하여 PD-L1 활성을 길항하는 항 PD-L1 길항제 항체이다. 일 양태에서, 관련되지 않은 비 PD-L1 단백질에 대한 항 PD-L1의 길항제 항체의 결합 정도는, 예컨대, 방사면역분석(RIA)에 의해 측정된 바와 같이 PD-L1에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 양태들에서, PD-1에 결합하는 항 PD-L1 길항제 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예컨대, 10^{-8} M 이하, 예컨대, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예컨대, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수(K_D)를 갖는다. 특정 양태들에서, 항 PD-L1 길항제 항체는 상이한 종으로부터 PD-L1 사이에 보존된 PD-L1의 에피토프 또는 중간 교차 반응성을 허용하는 PD-L1 상의 에피토프에 결합한다. 일 양태에서, 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맵이다.

[0093] 용어 "PD-L2 결합 길항제"는 PD-L2가 이의 결합 짝들 중 하나 이상, 예컨대 PD-1과 상호작용하는 것으로부터 유발된 신호 변환을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 방해하는 분자를 지칭한다. PD-L2(예정된 사멸 리간드 2)는 또한 당업계에서 "예정된 세포 사멸 1 리간드 2," "PDCD1LG2," "CD273," "B7-DC," "Btdc," 및 "PDL2"로 지칭된다. 예시적인 인간 PD-L2는 유니프루트KB/스위스-프루트 수탁 번호 Q9BQ51에 나타내었다. 일부 경우들에서, PD-L2 결합 길항제는 이의 결합 짝들 중 하나 이상에 대한 PD-L2의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, 상기 PD-L2 결합 길항제는 PD-1에 대한 PD-L2의 결합을 억제한다. 예시적인 PD-L2 길항제들은 PD-L2가 이의 결합 짝들 중 하나 이상, 예컨대 PD-1과 상호작용하는 것으로 인하여 유발된 신호 변환을 감소, 차단, 억제, 소멸 또는 간섭하는 항 PD-L2 항체, 이의 항원 결합 단편들, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 기타 분자를 포함한다. 일 양태에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2를 통하여 T 림프구 매개된 신호 전달에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통하여 매개된 음성 공동 자극 신호를 감소시켜, 이상기능 T 세포의 기능이상을 더 적게 한다(예컨대, 항원 인지에 대한 작동체 반응을 강화). 일부 양태들에서, 상기 PD-L2 결합 길항제는 PD-L2에 결합한다. 일부 양태들에서, PD-L2 결합 길항제는 면역접합체이다.

[0094] PD-1 축 결합 길항제의 추가적인 예들에는 세미폴리맵, 프롤콜리맵, 캄렐리주맵, 신틸리맵, 티스렐리주맵, 토리팔리맵, 도스탈리맵, 레티판리맵, 스파탈리주맵, 사산리맵, 펜폴리맵, CS1003, HLX10, SCT-I10A, SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맵, TQB2450, ZKAB001, LP-002, 짐베렐리맵, 발스틸리맵, 게놀림주맵, BI 754091, 세트렐리맵, YBL-006, BAT1306, HX008, CX-072, IMC-001, KL-A167, 부디갈리맵, AMG 404, CX-188, JTX-4014, 609A, Sym021, LZM009, F520, SG001, APL-502, 코시벨리맵, 로다폴리맵, GS-4224, INCB086550, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, MAX-10181, RC98, BION-004, AM0001, CB201, ENUM 244C8, ENUM 388D4, AUNP-012, STI-1110, ADG104, AK-103, LBL-006, hAb21, AVA-004, PDL-GEX, INCB090244, KD036, KY1003, LYN192, MT-6035, VXM10, YBL-007, ABSK041, GB7003, JS-003, 및 HS-636이 포함된다.

[0095] 본원의 목적을 위해, "아테졸리주맵"은 PD-L1에 결합하는 Fc 조작, 인간화, 비당화 IgG1 카파 면역글로불린이고, 서열번호 28의 중쇄 서열 및 서열번호 29의 경쇄 서열을 포함한다. 아테졸리주맵은 Fc 영역 아미노산 잔기의 EU 넘버링을 사용하여 중쇄(N297A)의 위치 297에서 단일 아미노산 치환(아스파라긴에서 알라닌으로)을 포함하며, 이는 Fc 수용체에 대한 최소 결합을 갖는 비당화된 항체를 발생시킨다. 아테졸리주맵은 또한 WHO 약물 정보(제약 물질에 대한 국제 일반명칭), Proposed INN: List 112, Vol. 28, No. 4(2015년 1월 16일에 공개, 485 페이지 참조)에 기재되어 있다.

[0096] 본원에 사용된 "웹브롤리주맵"은 인간 세포 표면 수용체 PD-1에 대해 지시된 재조합 인간화 단일클론 IgG4 항체이다. 웹브롤리주맵은 WHO 약물 정보(제약 물질에 대한 국제 일반명칭), Proposed INN: List 72, Vol. 28, No. 3(2014년에 공개, 407 페이지 참조)에 기재되어 있다.

[0097] 본원에 사용된 "티라골루맵"은 TIGIT에 결합하는 오픈 모노클로날 테크놀로지(Open Monoclonal Technology, OMT) 래트에서 유래된 완전 인간 IgG1/카파 Mab이고, 서열번호

[0098] 33의 중쇄 서열 및 서열번호 34의 경쇄 서열을 포함한다. 티라골루맵은 Fc 도메인에서 2개의 N 연결 당화 부위(N306)를 포함한다. 티라골루맵은 WHO 약물 정보(제약 물질에 대한 국제 일반명칭), Proposed INN: List 117, Vol. 31, No. 2(2017년 7월 7일에 공개, 343 페이지 참조)에 기재되어 있다.

[0099] 본원에 사용된 "베바시주맵"은 VEGF의 모든 동형을 인식하는 재조합 인간화 단일 항체이고, 이는 WHO 약물 정보(제약 물질에 대한 국제 일반명칭), Proposed INN: List 83, Vol. 14, No. 2(2000년에 공개, 107 페이지 참조)에 기재되어 있다. 베바시주맵은 서열번호 X의 중쇄 가변 영역 서열 및 서열번호 X의 경쇄 가변 영역 서열

을 포함한다.

[0100] 용어 "항 TIGIT 길항제 항체"는 TIGIT의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전히 억제하기에 충분한 친화도로 TIGIT에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 변이체를 지칭한다. 예를 들어, 항 TIGIT 길항제 항체는 기능장애 상태에서부터 항원 자극까지 T 세포(예컨대, 증식, 사이토킨 생성, 표적 세포 사멸)에 의해 기능 반응을 회복하기 위하여 PVR, PVRL2, 및/또는 PVRL3을 통하여 신호전달을 차단할 수 있다. 예를 들어, 항 TIGIT 길항제 항체는 PVR-CD226 상호작용에 영향을 미치지 않으면서 PVR을 통한 신호전달을 차단할 수 있다. 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항제 항체가 다른 TIGIT 활성화에 영향을 미치지 않으면서 하나의 TIGIT 활성을 길항할 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 본원에 기재된 특정 방법 또는 용도에 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체는, 예컨대, 다른 TIGIT 상호작용들 중 임의의 것에 영향을 미치지 않거나 최소한으로 영향을 미치면서 PVR 상호 작용, PVRL3 상호 작용 또는 PVRL2 상호 작용 중 하나 중 하나에 반응하여 TIGIT 활성을 길항하는 항 TIGIT 길항제 항체이다. 일 양태에서, 관련되지 않은 비 TIGIT 단백질에 대한 항 TIGIT의 길항제 항체의 결합 정도는, 예컨대, 방사면역분석(RIA)에 의해 측정된 바와 같이 TIGIT에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 양태들에서, TIGIT에 결합하는 항 TIGIT 길항제 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예컨대, 10^{-8} M 또는 그 미만, 예컨대, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예컨대, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 특정 양태들에서, 항 TIGIT 길항제 항체는 상이한 종으로부터 TIGIT 사이에 보존된 TIGIT의 에피토프 또는 종간 교차 반응성을 허용하는 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 양태들에서, 상기 항 TIGIT 결합 항체는 원형 Fc 매개 작동체 기능(예컨대, 티라글루탐, 비보스톨리맵, 에티글리맵, EOS084448 또는 TJ-T6)을 갖는다. 일부 양태들에서, 상기 항 TIGIT 결합 항체는 강화된 Fc 매개 작동체 기능(예컨대, SGN-TGT)을 갖는다. 다른 양태들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 Fc 매개 작동체 기능이 결여되었다(예를 들어, 돔바날리맵, BMS-986207, ASP8374, 또는 COM902). 일부 양태들에서, 상기 항 TIGIT 결합 항체는 IgG1 부류 항체(예컨대, 티라글루탐, 비보스톨리맵, 돔바날리맵, BMS-986207, 에티글리맵, BGB-A1217, SGN-TGT, EOS084448(EOS-448), TJ-T6, 또는 AB308)이다. 다른 양태들에서, 상기 항 TIGIT 결합 항체는 IgG 부류 항체(예컨대, ASP8374 또는 COM902)이다. 일 양태에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라글루탐이다.

[0101] 본원에서 사용된 "투여하는"은 화합물(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 항체), VEGF 길항제, 또는 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제(예컨대, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드)), 타산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대, 넵-파클리탁셀), 및/또는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신)) 또는 조성물(예컨대, 약학적 조성물, 예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 항체), 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 하나 또는 추가 비백금계 화학요법제(예컨대, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드), 타산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대, 넵-파클리탁셀), 및/또는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신)), 항체-약물 접합체(ADC)(예컨대, 엔포르투맵 베도틴 또는 사시투주맵 고비테칸), 및/또는 집락 자극 인자(CSF)(예컨대, 페그필그라스티, 필그라스티 또는 사그라모스티)를 포함하는 약학적 조성물)의 투여량을 대상체에게 제공하는 방법을 의미한다. 본원에 기재된 방법에 사용되는 화합물 및/또는 조성물은, 예를 들어, 정맥내(예컨대, 정맥내 주입에 의해), 피하, 근육내, 피내, 경피, 동맥내, 복강내, 병변내, 두개내, 동맥내, 전립선내, 흉막내, 기관내, 비강내, 유리체내, 질내, 직장내, 국소적으로, 종양내, 복막내, 결막하, 방광내, 점막내, 심낭내, 태출내, 안구내, 경구, 국소, 국부, 흡입으로, 주사로, 주입으로, 연속 주입으로, 직접적으로 표적 세포들을 약독시키는 국부화 관류로, 카테터로, 세정으로, 크림으로, 또는 지질 조성물로 투여될 수 있다. 투여 방법은 다양한 인자들(예컨대, 투여되는 화합물 또는 조성물 및 치료되는 상태, 질병 또는 장애의 중증도)에 따라 가변될 수 있다.

[0102] 치료제(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 항체), VEGF 길항제, 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제 또는 비백금계 화학요법제), ADC(예컨대, 엔포르투맵 베도틴 또는 사시투주맵 고비테칸), 또는 CSF(예컨대, 페그필그라스티, 필그라스티 또는 사그라모스티))의 "고정" 또는 "일정" 용량은 환자의 체중이나 체표면적(BSA)에 관계없이 상기 환자에게 투여되는 용량을 지칭한다. 따라서, 고정 또는 일정 용량은 mg/kg 용량 또는 mg/m^2 용량으로서 제공되지 않고, 오히려 치료제의 절대량(예컨대, mg인 치료제의 절대량)으로서 제공된다.

[0103] 본원에 사용된 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 임상 병리 과정 동안 치료되는 개체 또는 세포의 자연 과정을 변경하도록 설계된 임상 개입을 지칭한다. 치료의 바람직한 효과에는 질병 진행의 지연 또는 감소, 질병 상태의

개선 또는 완화, 관해 또는 예후 개선이 포함된다. 예를 들어, 암세포의 증식의 감소(또는 파괴), 질병으로 인한 증상 감소, 질병을 앓고 있는 사람의 삶의 질 증가, 질병 치료에 필요한 다른 약물의 용량 감소, 질병의 진행 지연, 및/또는 개체의 생존 연장을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 암과 관련된 하나 이상의 증상이 완화되거나 제거되는 경우, 개체는 성공적으로 "치료된다". 예를 들어, 치료하는 것은 유효량의 치료제(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, VEGF 길항제, 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제 또는 비백금계 화학요법제), ADC(예컨대, 엔포르투맵 베도틴 또는 사시투주맵 고비테칸), 및/또는 CSF(예컨대, 페그필그라스티뮴, 필그라스티뮴 또는 사르그라모스티뮴)) 또는 치료제들의 조합을 이용한 효과적인 암 치료를 포함한다. 본원에서 치료하는 것은 특히 보조 요법, 신보조 요법, 비전이성 암 요법(예컨대, 국소 진행성 암 요법), 및 전이성 암 요법을 포함한다. 치료는 1차 치료(예컨대, 환자가 이전에 치료를 받지 않았거나, 또는 선행 전신 요법을 받지 않았을 수 있음), 또는 2차 또는 이후의 치료일 수 있다.

[0104] 본원에 사용된, "~와 병용으로" 또는 "~와 함께"는 한 치료 양식에 더하여 다른 치료 양식을 투여하는 것, 예를 들어, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵), VEGF 길항제, 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제 또는 비백금계 화학요법제), ADC(예컨대, 엔포르투맵 베도틴 또는 사시투주맵 고비테칸), 및/또는 CSF(예컨대, 페그필그라스티뮴, 필그라스티뮴 또는 사르그라모스티뮴), 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 투여를 포함하는 치료 요법을 지칭한다. 이처럼, "~와 함께"는 환자에게 다른 치료 양식의 투여 이전, 동안 또는 이후에 한 치료 양식을 투여하는 것을 지칭한다.

[0105] 하나 이상의 다른 약물과 "동시에" 투여되는 약물은 동일한 치료 주기 동안, 하나 이상의 다른 약물과 동일한 치료 일자에, 그리고 임의적으로, 상기 하나 이상의 다른 약물과 동일한 시간에 투여된다. 예를 들어, 3주마다 제공되는 암 요법의 경우에, 동시에 투여되는 약물은 각각 3주 주기의 제 1일에 투여된다.

[0106] 본원에서 사용되는, 용어 "수술 전후 치료"는 수술 전후에 투여되는 치료를 지칭한다. 수술 전후 치료는 수술 전 신보조 요법(예컨대, 방광 절제술) 및 수술 후 요법(예컨대, 보조 요법)의 투여를 포함할 수 있다. 예를 들어, 수술 전후 치료는 진단 후 및 수술(예컨대, 방광절제술) 및 상기 수술 후(예컨대, 상기 수술 후 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 12주, 13주, 14주, 15주 또는 그 이상) 요법(예컨대, 보조 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제 보조 요법)) 전에(예컨대, 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 12주, 13주, 14주, 15주 또는 그 이상 전에) 투여되는 신보조 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제 신보조 요법)을 포함할 수 있다.

[0107] "장애" 또는 "질병"은 어느 정도의 비정상적인 세포 증식과 관련된 장애, 예컨대, 암을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 임의의 상태이다.

[0108] 면역 기능장애와 관련하여 용어 "기능장애"는 항원 자극에 대한 면역 반응이 감소된 상태를 의미한다.

[0109] 본원에서 사용되는 용어 "기능장애"는 또한 항원 인식에 대한 불응성 또는 비반응성, 구체적으로, 항원 인식을 하류 T-세포 기능, 가령, 증식, 사이토카인 생성(예컨대, 감마 인터페론) 및/또는 표적 세포 사멸로 번역하는 능력 손상을 포함한다.

[0110] "암" 및 "암성"이라는 용어는 전형적으로 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 병태를 지칭하거나 설명한다. 암에는 고형 종양 암 및 비고형 종양 암 및 국소 진행성 또는 전이성 암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 종양)이 포함된다. 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병 또는 림프성 악성종양을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 상기 암의 더 특정한 예는: 국소 진행성 및 전이성 UC(mUC)를 포함한 요로상피암(UC); 방광암(예컨대, 근육 침습성 방광암(MIBC) 및 비근육 침습성 방광암(NMIBC), 예컨대, BCG 불응성 NMIBC), MIBC 요로상피 방광암(UBC); 신장 또는 신장암(예컨대, 신장 세포 암종(RCC)); 요로암; 폐암, 예컨대, 확장기 SCLC(ES-SCLC)를 포함하는 소세포 폐암(SCLC); 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC(예컨대, IIIB기 NSCLC), 또는 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, IV기 NSCLC), 폐의 선암종, 또는 편평세포암(예컨대, 상피 편평세포암(예컨대, 폐의 편평상피암)을 포함한 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC를 포함하는 비소세포 폐암(NSCLC); 췌장암(예컨대, 췌장관 선암종(PDAC), 예컨대, 전이성 PDAC)); 두경부암(예컨대, SCCHN, 예컨대, 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN, 및 두경부 편평세포암(HNSCC); 난소암(OC); 식도암; 복막암; 간세포암; 위암(GC)(예컨대, 위식도 접합부(GEJ) 암) 또는 위암(위암 및 위장관 기질암 포함); 교모세포종; 요로암; 간암; 유방암(예컨대, HER2+ 유방암 및 삼중 음성 유방암(TNBC(예컨대, 초기 TNBC(eTNBC))), 에스트로겐 수용체(ER-), 프로게스테론 수용체(PgR-) 및 HER2(HER2-) 음성임); 거세 저항성 전립선암(CRPC)과 같은 전립선암; 복막암; 간세포암; 위장암 및 위장관 기질암을 포함하는 위암; 췌장암(예컨대, 췌장관 선암종(PDAC)); 교모세포종; 자궁경부암(예컨대, IVB기, 전이성, 재발성 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대, 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁

경부암); 난소암; 간암(예컨대, 간세포 암종(HCC), 예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 HCC 및/또는 절제불가능한 HCC); 간암; 대장암; 직장암; 결장직장암(CRC; 예컨대, 미세위성 안정성(MSS) 및 미세위성 불안정성(MSI)이 낮은(MSI-낮음) CRC); 자궁내막암 또는 자궁암; 타액선 암종; 전립선암; 외음부암; 갑상선 암; 간암; 항문 암종; 음경 암종; 표재성 확산 흑색종, 악성 분석사마귀 흑색종, 말단흑자흑색종 및 결절성 흑색종을 포함하는 흑색종; 다발성 골수종 및 B 세포 림프종(저등급/여포성 비호지킨 림프종(NHL) 포함); 소림프구성(SL) NHL; 중급/여포성 NHL; 중간 등급 확산 NHL; 고급 면역모세포 NHL; 고급 림프모구 NHL; 고급 소형 비절단 세포 NHL; 거대 종양 NHL; 외투 세포 림프종; AIDS 관련 림프종; 및 발텐스트롬마크로 거대글로불린혈증); 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 림프구성 백혈병(ALL); 급성 골수성 백혈병(AML); 모세포 백혈병; 만성 골수성 백혈병(CML); 이식후 림프증식성 장애(PTLD); 및 골수이형성 증후군(MDS), 뿐만 아니라 모반증, 부종(뇌종양과 관련됨), Meigs 증후군, 뇌암, 두경부암 및 관련 전이와 관련된 비정상적인 혈관 증식을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

- [0111] 본원에 사용된, 용어 "지속성 자궁경부암"은 이전 요법 후 검출 불가능하거나 양성이 되지 않은 자궁경부암을 지칭한다.
- [0112] 본원에 사용된 "IVB기 자궁경부암"은 자궁경부암 병기결정 시스템(예컨대, 국제 산부인과 연맹(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 병기 시스템)을 사용하여 그 자체로 분류되는 자궁경부암을 지칭한다. 일부 양태들에서, 자궁경부암은 원거리 기관(비장 또는 간 실질을 포함) 또는 사타구니 및 복부 외 림프절로 전이된 경우 IVB기로 분류된다.
- [0113] 본원에 사용된, 용어 "재발성 자궁경부암"은 수술, 방사선 요법 및/또는 화학요법에 의한 초기 치료 후에 발견되거나 재발한 자궁경부암을 지칭한다.
- [0114] 용어 "TNBC"는 ER, PR 및 HER2의 발현이 결여된 유방암을 지칭한다. 용어 "eTNBC"는 T2-4d TNBC(예컨대, cT2-cT4, cN0-cN3 및 cM0)를 지칭한다.
- [0115] 두경부암은 상부 호흡소화관의 점막 표면에서 시작하여 구강, 구강인두, 후두, 하인두 및 비인두에 영향을 미치는 암들을 포함한다.
- [0116] 본원에 사용된, "요로상피암" 및 "UC"는 비뇨기계에서 전형적으로 발생하는 암의 유형을 지칭하며, 근육 침습성 방광암(MIBC) 및 근육 침습성 요로상피암(UTUC)을 포함한다. UC는 또한 당엽계에서 이행 세포 암종(TCC)으로 지칭된다.
- [0117] "종양"이란 악성 또는 양성이건 간에 모든 신생물 세포 성장과 증식, 그리고 모든 전-암성 및 암 세포와 조직을 지칭한다. 용어 "암", "암성", "세포 증식성 질병", "증식성 질병" 및 "종양"은 본원에서 이용된 바와 같이, 상호 배타적이지 않다.
- [0118] 본원에 사용된 "종양 세포"는 종양 또는 이의 샘플에 존재하는 임의의 종양 세포를 지칭한다. 종양 세포는 당해 분야에서 공지된 및/또는 본원에서 설명된 방법을 이용하여, 종양 표본 내에 존재할 수 있는 다른 세포, 예를 들면, 간질 세포 및 종양 침윤 면역 세포로부터 구별될 수 있다.
- [0119] "종양 면역성"은 종양이 면역 인식 및 제거를 회피하는 과정을 의미한다. 따라서 치료 개념으로서 종양 면역성은 이러한 회피가 약화되고 이러한 종양이 면역계에 의해 인식되고 공격받을 때 "치료"된다. 종양 인식의 예로는 종양 결합, 종양 수축 및 종양 제거가 포함된다.
- [0120] 본원에서 사용되는, "전이"는 암의 원발성 부위로부터 신체의 다른 부위로의 전이를 의미한다. 암세포는 원발성 종양에서 떨어져 나와 림프관과 혈관으로 침투하고 혈류를 통해 순환하고 신체 다른 곳의 정상 조직에서 원거리 초점으로 성장할 수 있다 (전이). 전이는 국소적이거나 원격일 수 있다. 전이는 종양 세포가 원발성 종양에서 떨어져 나와 혈류를 따라 이동하고 먼 부위에서 멈추는 순차 과정이다. 새로운 부위에서 세포는 혈액 공급을 확립시키고 성장하여 생명을 위협하는 덩어리를 형성할 수 있다. 종양 세포 내의 자극 및 억제 분자 경로는 모두 이러한 거동을 조절하며, 종양 세포와 원거리에 있는 숙주 세포 사이의 상호 작용 또한 중요하다.
- [0121] 본원에서 사용된, 용어 "세포독성 작용제"는 세포에게 유해한(예컨대, 세포 사멸 또는 파괴를 유발하거나, 증식을 저해하거나, 또는 만약 그렇지 않으면 세포 기능을 방지하는) 임의의 작용제를 지칭한다. 세포독성 작용제는 방사성동위원소(예컨대, At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} , Pb^{212} 및 Lu의 방사성동위원소); 화학요법제 또는 약물 (예를 들면, 메토트렉사트, 아드리아마이신, 빈카 알칼로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 펠팔란, 미토마이신 C, 클로람부실, 다우노루비신 또는 다른 삼입

작용제); 성장 저해제; 효소 및 이들의 단편, 예컨대 핵산분해 효소; 항생제; 및 독소, 예컨대 소형 분자 독소, 또는 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적으로 활성 독소뿐만 아니라 이들의 단편 및/또는 변이체; 그리고 아래에 개시된 다양한 항종양 또는 항암 작용제를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 예시적인 세포독성 작용제는 항미소관 작용제, 백금 배위 복합체, 알킬화제, 국소이성화효소 II 저해제, 대사길항물질, 국소이성화 효소 I 저해제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 저해제, 비-수용체 티로신 키나아제 혈관신생 저해제, 면역치료제, 친아포토시스성 작용제, LDH-A의 저해제, 지방산 생합성의 저해제, 세포 주기 신호전달 저해제, HDAC 저해제, 프로테아좀 저해제, 그리고 암 물질대사의 저해제에서 선택될 수 있다. 한 경우에서, 상기 세포독성제는 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)이다. 한 경우에서, 상기 세포독성제는 EGFR의 길항제, 예컨대, N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민(예컨대, 에를로티닙)이다. 한 경우에서, 상기 세포독성제는 RAF 억제제, 예컨대, BRAF 및/또는 CRAF 억제제이다. 한 경우에서, 상기 RAF 저해제는 베무라페닙이다. 한 경우에서, 상기 세포독성 작용제는 PI3K 저해제이다.

[0122]

"화학요법제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물을 포함한다. 화학요법제의 예는 엘로티닙 (TARCEVA[®], Genentech/OSI Pharm.), 보르테조미브(VELCADE[®], Millennium Pharm.), 디설파람, 에피갈로카테킨 갈레이트, 살리노스포라미드 A, 카르필조미브, 17-AAG(겔다나마이신), 라디시콜, 젯산 탈수소효소 A (LDH-A), 폴베스트란트 (FASLODEX[®], AstraZeneca), 수니티브(SUTENT[®], Pfizer/Sugen), 레트로졸(FEMARA[®], Novartis), 이마티닙 메실레이트(GLEEVEC[®], Novartis), 피나수네이트(VATALANIB[®], Novartis), 옥살리플라틴(ELOXATIN[®], Sanofi), 5-FU(5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신(Sirolimus, RAPAMUNE[®], Wyeth), 라파티닙(TYKERB[®], GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나파미브 (SCH 66336), 소라페닙 (NEXAVAR[®], Bayer Labs), 게피티닙 (IRESSA[®], AstraZeneca), AG1478, 알킬화제, 예를 들어, 티오테파 및 CYTOXAN[®] 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트, 예를 들어, 부술포, 임프로술포 및 피포술포; 아지리딘, 예를 들어, 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리에틸렌멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸라멜라민; 아세토게닌 (특히 블라타신 및 블라타시논); 캄토테신 (토포테칸 및 이리노테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토파신 (특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 부신피질호르몬제 (프레드니손 및 프레드니솔론 포함); 사이프로테론 아세테이트; 피나스테리드 및 두타스테리드를 포함하는 5 α -환원효소); 보리노스타트, 로미테신, 파노비노스타트, 발프로산, 모세티노스타트 돌라스타틴; 알데스류킨, 탈크 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘루테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕틴; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예를 들어, 클로람부실, 클로마프진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예를 들어, 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라님누스틴; 항생제, 예를 들어, 에네다이인 항생제 (예를 들어, 칼리케아마이신, 특히, 칼리케아마이신 γ II 및 칼리케아마이신 ω II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183186); 다이네미신 A를 포함하는 다이네미신; 클로드로네이트와 같은 비스포스포네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 발색단백 엔디인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 각티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN[®](독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 예소루비신, 에베롤리무스, 소트라타우린, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예를 들어, 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 메토크세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU)과 같은 항대사물질; 데놉테린, 메토크세이트, 프테쿨테린, 트리에트렉세이트와 같은 엽산 유사체; 플루다라빈, 6-메르캅토피리딘, 티아미프린, 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록수리딘과 같은 피리미딘 유사체; 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤과 같은 안드로젠; 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄과 같은 항부신; 프롤린산과 같은 엽산 보충제; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트랙세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이인; 메이탄신 및 안사미토신과 같은 메이탄시노이드; 미토구아존; 미톡산트론; 오피담놀; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나멧; 피라루비

신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카바진; PSK[®] 다당류 복합체(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 라족산; 리족산; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로 트리에틸아민; 트리코테센(특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티 오테파; 탁산(탁소이드), 예컨대, TAXOL[®](파클리탁셀; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE[®](무-크레모포어), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제제(예컨대, 나노입자 알부민 조작된 파클리 탁셀(냅-파클리탁셀))(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), 및 TAXOTERE[®](도세탁셀, 독세탁 셀; Sanofi-Aventis); 클로람부실; GEMZAR[®](젬시타빈); 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토티렉세이트; 시스플라 틴 및 카보플라틴과 같은 백금 유사체; 빈블라스틴; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; NAVELBINE[®](비노렐빈); 노반트론; 테니포사이드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈(XELODA[®]); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노산과 같은 레티노이드; 및 상기 어느 하나의 약학상 허용되는 염, 산 및 유도체; 뿐만 아니라 상 기 둘 이상의 복합물, 예를 들어, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론의 복합 요법의 약어 CHOP, 및 옥살리플라틴(ELOXATINTM)을 5-FU 및 류코보린과 복합하여 사용하는 치료 요법의 약어 FOLFOX를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0123] 화학요법제는 또한, (i) 예를 들면, 타목시펜(NOLVADEX[®]; 타목시펜 구연산염 포함), 탈록시펜, 드롤록시펜, 요 오독시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리녹시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 FARESTON[®](토레미핀 구연산 염)을 비롯하여, 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 또는 저해하는 작용을 하는 항호르몬 작용제 예컨대 항 에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절인자(SERMs); (ii) 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타아제를 저해하는 아로마타아제 저해제, 예컨대 예를 들면, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE[®](메게스트롤 아세트산염), AROMASIN[®](엑세메스테인; Pfizer), 포르메스타니, 파드로졸, RIVISOR[®](보로졸), FEMARA[®](레트로졸; Novartis) 및 ARIMIDEX[®](아나스트로졸; AstraZeneca); (iii) 항안드로겐 예컨대 플루타미 드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤라이드 및 고세렐린; 부세렐린, 트립테렐린, 메드록시프로게스테론 아세 트산염, 디에틸stil베스트롤, 프레마린, 플루오시메스테론, 모든 트랜스레티노산, 퀘테티나이드뿐만 아니라 트 록사시타빈(1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나아제 저해제(예를 들면, 역형성 림 프종 키나아제(AIk) 저해제, 예컨대 AF-802(CH-5424802 또는 알렉티닙으로서 또한 알려져 있음)); (v) 지질 키나아제 저해제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 일탈적 세포 증식에 연루된 신호전달 경로에서 유전 자, 예컨대 예를 들면, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras의 발현을 저해하는 것들; (vii) 리보자임 예컨대 VEGF 발현 저 해제(예를 들면, ANGIOZYME[®]) 및 HER2 발현 저해제; (viii) 백신 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들면, ALLOVECTIN[®], LEUVECTIN[®] 및 VAXID[®]; PROLEUKIN[®], rIL-2; 국소이성화효소 1 저해제 예컨대 LURTOTECAN[®]; ABARELIX[®] rmRH; 그리고 (ix) 전술한 것들 중 어느 것의 제약학적으로 허용되는 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0124] 화학요법제는 또한 백금을 분자의 필수적인 부분으로 함유하는 유기 화합물을 포함하는, 또한 본원에서 “백금 제”라고도 하는, “백금계” 화학요법제를 포함한다. 전형적으로, 백금계 화학요법제는 백금의 배위 착물이다. 백금계 화학요법제는 당해 분야에서 때때로 “플라틴(platin)”으로 불린다. 백금계 화학요법제의 예는 시스플라 틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 리포 플라틴 및 사트라플라틴을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴 또는 카보플라틴)는 하나 이상의 추가 화학요법제, 예를 들어 뉴클레오시드 유사체(예컨대, 젬시타빈), 항대사물질 (예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈), 또는 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 냅-파클리탁셀)과 병용으로 투여될 수 있다.

[0125] 용어 “백금계 화학요법을 이용한 치료에 적격”은 담당 임상치의 판단에 따라 또는 당업계에 공지된 백금계 화학 요법에 대한 적격성에 대한 표준화된 기준에 따라 대상체가 백금계 화학요법을 이용한 치료에 적격인 것을 의미 한다.

[0126] 화학요법제는 또한 본원에서 사용되는 바와 같이 “백금계”가 아닌 화학요법제를 지칭하는 “비백금계 화학요법제”를 포함한다. 본원에 사용된 용어 “비백금계 화학요법제” 및 “비백금계”는 상호교환적으로 사용된

다. 예시적인 비백금계 화학요법제는 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 및 켄시타빈), 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미톡산트론, 암사크린, 엘립티신, 아우린트리 카르복실산, 또는 HU-331), 탁산(예컨대, 파클리탁셀(예컨대, 나노입자-알부민 결합 파클리탁셀(냅-파클리탁셀 1)이라고도 하는 알부민 조작 파클리탁셀), 도세탁셀, 라로탁셀, 카바지탁셀, 밀라탁셀, 테세탁셀 및/또는 오라탁셀)을 포함한다. 예시적인 비백금계 화학요법제는 또한 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드)를 포함한다.

[0127] 본원에 사용된 "뉴클레오시드 유사체"는 핵산 유사체 및 당을 포함하는 뉴클레오시드를 지칭한다. 뉴클레오시드 유사체는 항대사물질로서 작용할 수 있다. 예시적인 뉴클레오시드 유사체는 켄시타빈, 시타라빈, 플루다라빈 및 클라드리빈을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0128] 본원에 사용된 바와 같이, 탁산은, 미세소관 조립 및 안정화를 촉진하는 튜불린에 결합할 수 있고/있거나 미세소관 탈중합을 예방할 수 있는 디터펜이다. 본원에 포함된 탁산은 탁소이드 10-데아세틸바카틴 III 및/또는 이의 유도체를 포함한다. 예시적인 탁산은 파클리탁셀(즉, 탁솔(TAXOL)[®], CAS # 33069-62-4), 도세탁셀(즉, 탁소테레(TAXOTERE)[®], CAS # 114977-28-5), 라로탁셀, 카바지탁셀, 밀라탁셀, 테세탁셀 및/또는 오라탁셀을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 양태들에서, 상기 탁산은 알부민 코팅된 나노입자(예컨대, 냅-파클리탁셀, 즉 아브락산(ABRAXANE)[®] 및/또는 냅-도세탁셀, ABI-008)이다. 일부 양태들에서, 상기 탁산은 냅-파클리탁셀(아브락산[®])이다. 일부 양태들에서, 상기 탁산은 크레모포어(CREMOPHOR)[®](예컨대, 탁솔(TAXOL)[®]) 및/또는 트윈(Tween), 예컨대, 폴리소르베이트 80(예컨대, 탁소테레[®])으로 제형화된다. 일부 양태들에서, 상기 탁산은 리포솜 캡슐화된 탁산이다. 일부 양태들에서, 상기 탁산은 탁산의 전구약물 형태 및/또는 접합된 형태(예컨대, 파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루텍스, 및/또는 리놀레일 카보네이트-파클리탁셀에 공유적으로 접합된 DHA)이다. 일부 양태들에서, 상기 파클리탁셀은 실질적으로 계면활성제의 부재하에서(예컨대, 크레모포어(CREMOPHOR) 및/또는 트윈(Tween)-예컨대 토코솔(TOCOSOL)[®] 파클리탁셀의 부재 하에서) 제형화된다.

[0129] 본원에서 사용된 "항대사물질"은 세포(예컨대, 암세포) 내의 내인성(정상) 대사 과정을 (전체적으로 또는 부분적으로) 방해하고 억제하는 화학요법제이다. 항대사물질은 켄시타빈, 페메트렉시드, 카페시타빈, 히드록시우레아, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 클라드리빈, 머캅토프린 및 프탈라트렉세이트를 포함한다.

[0130] 화학요법제는 또한 텍사메타손, 인터페론, 콜히친, 메토프린, 시클로스포린, 암포테리신, 메트로니다졸, 알렘투주맵, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 아미포스틴, 아르세닉 트라이옥사이드, 아스파라기나제, 생 BCG, 베바쿠지맵, 백사로텐, 클라드리빈, 클로파라빈, 다르베포에틴 알파, 데닐루킨, 텍사라주세인, 에포에틴 알파, 엘로티닙, 필그라스티م, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맵, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 레날리도마이드, 레바미솔, 메스나, 메톡살렌, 난드롤론, 넬라라빈, 노페투모맵, 오프렐베킨, 팔리퍼민, 파미드로네이트, 페가데마제, 페가스파르가제, 페그필그라스티م, 페메트렉시드 다이소듐, 플리마카이신, 포르피머 소듐, 퀴나크린, 라스부리카제, 사르그라모스티, 테모졸로마이드, VM-26, 6-TG, 토레미펜, 트레티노인, ATRA, 발루비신, 졸레드로네이트, 및 졸레드로닉 애시드, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0131] 화학요법제는 또한 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 텍소코르톨 피발레이트, 트라이암시놀론 아세토나이드, 트라이암시놀론 알콜, 모메타손, 암시노나이드, 부테소나이드, 데소나이드, 플루오시노나이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 베타메타손, 베타메타손 소듐 포스페이트, 텍사메타손, 텍사메타손 소듐 포스페이트, 플루오코르톨론, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-발러레이트, 아클로메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손 발러레이트, 베타메타손 다이프로피오네이트, 프레드니카르베이트, 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타솔-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트 및 플루프레드니텐 아세테이트; 면역 선택적 항 염증 펩티드 (ImSAIDs), 가령, 페닐알라닌-글루타민-글리신 (FEG) 및 이의 D-이성질체 형태 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); 항 류마티스 약물, 가령, 아자티오프린, 사이클로스포린 (사이클로스포린 A), D-페니실라민, 금 염, 하이드록시클로로퀸, 레플루노미데미노사이클린, 셀파살라진, 종양 괴사 인자 알파 (TNF α) 차단제, 가령, 에타네르셉트 (Enbrel), 인플릭시맵(Remicade), 아달리무맵 (Humira), 세르톨리주맵 페골 (Cimzia), 골리무맵 (Simponi), 인터루킨 1 (IL-1) 차단제, 가령, 아나킨라 (Kineret), T 세포 공자극 차단제, 가령, 아바타셉트 (Orencia), 인터루킨 6 (IL-6) 차단제, 가령, 토실리주맵 (ACTEMERA[®]); 인터루킨 13 (IL-13) 차단제, 가령, 레브리키주맵; 인터페론 알파 (IFN) 차단제, 가령, 론탈리주맵; 베타 7 인테그린 차단제, 가령, rhuMAB Beta7; IgE 경로 차단제, 가령, 항 M1 프라임; 분비된 동종삼량체 LTa3 및 막 결합 이종삼량체 LTa1/β2 차단제, 가령, 항 림프독소 알파 (LTa); 방사성

동위원소 (예컨대, At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 및 Lu의 방사성 동위원소); 기타 연구 물질, 가령, 티오플라틴, PS-341, 페닐부티레이트, ET-18- OCH₃, 또는 파르네실 전달효소 억제제 (L-739749, L-744832); 폴리페놀, 가령, 쿠에르세틴, 레스베라트롤, 에피갈로카테킨 갈레이트, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시아니딘, 베틀리닉 애시드 및 이의 유도체; 오토파지 억제제, 가령, 클로코핀; 델타-9-테트라하이드로카나비놀 (드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파론; 라파롤; 콜히친; 베틀리닉 애시드; 아세틸캅토테신, 스코포레틴, 및 9-아미노캅토테신; 포도필로톡신; 테가푸르 (UFTORAL®); 백사로텐 (TARGRETIN®); 비스포스포네이트, 가령, 클로드로네이트 (예를 들면, BONEFOS® 또는 OSTAC®), 에티드로네이트 (DIDROCAL®), NE-58095, 졸레드로닉 애시드/졸레드로네이트 (ZOMETA®), 알렌드로네이트 (FOSAMAX®), 파미드로네이트 (AREDIA®), 틸루드로네이트 (SKELID®), 또는 리세드로네이트 (ACTONEL®); 및 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신, 가령, THERATOPE® 백신; 페리포신, COX-2 억제제 (예컨대 셀레코시브 또는 에토리코시브), 프로테오솜 억제제 (예컨대 PS341); CCI-779; 티피파르닙 (R11577); 오라페닙, ABT510; Bcl-2 억제제, 가령, 오블리메르센 소듐 (GENASENSE®); 픽산트론; 파르네실전달효소 억제제, 가령, 로나파르닙 (SCH 6636, SARASARTM); 및 상기 어느 하나의 약학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기 둘 이상의 조합, 가령, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론의 조합 치료제 약자인 CHOP; 및 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴 (ELOXATINTM)을 이용한 치료 요법제 약자인 FOLFOX를 포함한다.

[0132] 화학요법제는 또한 진통 해열, 및 항 염증 효과를 가진 비 스테로이드 항 염증 약물을 포함한다. NSAID는 상기 효소 시클로옥시게나제의 비-선택적 억제제를 포함한다. NSAID들의 구체적인 예는 아스피린, 프로피온산 유도체, 예컨대, 이부프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진 및 나프록센, 아세트산 유도체, 예컨대, 인도메타신, 설린락, 에토돌락, 디클로페낙, 에놀산 유도체, 예컨대, 피록시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 드록시캄, 로르녹시캄 및 이속시캄, 페남산 유도체, 예컨대, 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톨페남산, 및 COX-2 억제제, 예컨대, 셀레코시브, 에토리코시브, 루미라코시브, 파레코시브, 로페코시브, 및 발데코시브를 포함한다. NSAID는 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 관절병, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 라이타 증후군, 급성 통풍, 월경 곤란증, 전이성 골 통증, 두통 및 편두통, 수술후 통증, 염증 및 조직 손상으로 인한 경통증 내지 중통증, 발열, 장폐색, 및 신장 산통과 같은 병태의 증상 완화를 위해 권고될 수 있다.

[0133] 화학요법제는 또한, "EGFR 저해제"를 포함하는데, 이들은 EGFR에 결합하거나 또는 만약 그렇지 않으면 이것과 직접적으로 상호작용하고 이의 신호전달 활성을 예방하거나 또는 감소시키는 화합물을 지칭하고, 그리고 "EGFR 길항제"로서 대체 지칭된다. 이러한 제제들의 예들에는 EGFR에 결합하는 저분자들이 포함된다. EGFR 길항제는 저분자, 예컨대 미국 특허 제5,616,582호, 5,457,105호, 5,475,001호, 5,654,307호, 5,679,683호, 6,084,095호, 6,265,410호, 6,455,534호, 6,521,620호, 6,596,726호, 6,713,484호, 5,770,599호, 6,140,332호, 5,866,572호, 6,399,602호, 6,344,459호, 6,602,863호, 6,391,874호, 6,344,455호, 5,760,041호, 6,002,008호, 및 5,747,498호 뿐만 아니라 하기의 PCT 공보들: WO98/14451, WO98/50038, WO99/09016, 및 WO99/24037에 기재되는 화합물을 포함한다. 특히 저분자 EGFR 길항제는 OSI-774(CP-358774, 에를로티닙, TARCEVA® 제넨텍(Genentech)/OSI 제약); PD 183805(CI 1033, 2-프로펜아미드, N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-6-퀴나졸리닐]-, 디히드로클로라이드, 화이자(Pfizer Inc.); ZD1839, 제피티닙 (IRESA®) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린, 아스트라제네카(AstraZeneca)); ZM105180((6-아미노-4-(3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린, 제네카(Zeneca)); BIBX-1382(N8-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-N2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,8-디아민, 베링거인겔하임), PKI-166((R)-4-[4-[(1-페닐에틸)아미노]-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀); (R)-6-(4-히드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘); CL-387785(N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-퀴나졸리닐]-2-부탄아미드); EKB-569(N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부탄아미드)(와이어스); AG1478(화이자); AG1571(SU 5271, 화이자); 이중 EGFR/HER2 티로신 키나아제 억제제, 예컨대, 라파티닙(TYKERB®, GSK572016 또는 N-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]페닐]-6[[[2메틸술포닐]에틸]아미노]메틸]-2-푸라닐]-4-퀴나졸린 아민)을 포함한다.

[0134] 화학요법제는 또한 선행하는 단락에서 언급된 EGFR 표적화된 약물을 포함하는 "티로신 키나아제 억제제"; 역형성 림프종 키나제(AIk) 억제제를 포함한 인슐린 수용체 티로신 키나아제의 억제제, 예컨대, AF-802(CH-5424802 또는 알렉티닙으로도 공지됨), ASP3026, X396, LDK378, AP26113, 크리조티닙(XALKORI®) 및 세리티닙(ZYKADIA®); 다케다(Takeda)로부터 입수가능한 TAK165와 같은 저분자 HER2 티로신 키나아제 억제제; ErbB2 수용체 티로

신 키나아제의 경구 선택적 억제제인 CP-724,714(화이자 및 OSI); EGFR에 우선적으로 결합하지만 HER2 및 EGFR 과발현 세포 둘 다를 억제하는 EKB-569(와이어스로부터 입수가능)와 같은 이중 HER 억제제; 경구 HER2 및 EGFR 티로신 키나제 억제제인 라파티닙(GSK572016; 글락소 스미스클라인(Glaxo-SmithKline)에서 입수 가능); PKI-166(노바티스로부터 입수가능); 카네르티닙(CI-1033; 파마시아(Pharmacia)와 같은 범 HER 억제제; Raf-1 신호전달을 억제하는 ISIS 제약으로부터 입수가능한 안티센스 제제 ISIS-5132와 같은 Raf-1 억제제; 이마티닙 메실레이트(글리벡(GLEEVEC)[®], 글락소 스미스클라인에서 입수가능)와 같은 비 HER 표적 TK 억제제; 수니티닙(SUTENT[®], 화이자로부터 입수가능)과 같은 다중 표적 티로신 키나제 억제제; VEGF 수용체 티로신 키나아제 억제제, 예컨대, 바탈라닙(PTK787/ZK222584, 노바티스/쉐링(Novartis/Schering) AG로부터 입수가능); MAPK 세포의 조절된 키나아제 I 억제제 CI-1040(파마시아에서 입수 가능); PD 153035, 4-(3-클로로아닐리노)퀴나졸린과 같은 퀴나졸린; 피리도피리미딘; 피리미도피리미딘; CGP 59326, CGP 60261 및 CGP 62706과 같은 피롤로피리미딘; 피라졸로피리미딘, 4-(페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘; 커큐민(디페롤로일 메탄, 4,5-비스(4-플루오로아닐리노)프탈이미드); 니트로티오펜 모이어티를 함유하는 티르포스틴; Pd-0183805(위너-램버); 안티센스 분자(예컨대, HER 암호화 핵산에 결합하는 분자); 키크살린(미국 특허 제5,804,396호); 트리포스틴(미국 특허 제5,804,396호); ZD6474(아스트라 제네카); PTK-787(노바티스/쉐링 AG); CI-1033(화이자)와 같은 범 HER 억제제; 아피니타(Affinitac)(ISIS 3521; 이시스/릴리(Isis/Lilly)); 이마티닙 메실레이트(GLEEVEC[®]); PKI 166(노바티스); GW2016(글락소 스미스클라인); CI-1033(화이자); EKB-569(와이어스); 세막시닙(화이자); ZD6474(아스트라제네카); PTK-787(노바티스/쉐링 AG); INC-1C11(임클론), 라파마이신(시롤리무스, 라마뎀(RAPAMUNE)[®]); 또는 하기의 특허 공보들: 미국 특허 제5,804,396호; WO 1999/09016(아메리칸 시아나미드(American Cyanamid)); WO 1998/43960(아메리칸 시아나미드); WO 1997/38983(위너 램버트(Warner Lambert)); WO 1999/06378(위너 램버트); WO 1999/06396(위너 램버트); WO 1996/30347(화이자); WO 1996/33978(제네카); WO 1996/3397(제네카) 및 WO 1996/33980(제네카) 중 임의의 것에 기재된 바를 포함한다.

[0135] 용어 "안트라사이클린"은 화학요법제, 바람직하게는 토포이소머라제 II에서 DNA의 제결합을 억제함으로써 세포자멸사를 유도하는 항암제에 관한 것이다. 이의 예는 독소루비신(아드리아마이신), 다우노루비신(다우노마이신), 에피루비신, 이다루비신, 로도마이신, 피라루비신, 발루비신, N-트리플루오로-아세틸 독소루비신-14-발레레이트, 아클라시노마이신, (모르폴리노-DOX), 시아노모르폴리노-독소루비신(시아노모르폴리노-DOX), 2-피롤리노-독소루비신(2-PDOX), 5-이미노다우노마이신, 미톡산트론 및 아클라시노마이신 A(아클라루비신)를 포함한다. 일부 양태들에서, 안트라사이클린은 알킬화제, 예컨대 시클로포스파미드와 조합된 독소루비신(AC를 사용한 치료)과 병용으로 투여된다.

[0136] 본원에 사용된 "알킬화제"는 DNA에 알킬기를 부착함으로써 DNA 손상을 일으키는 화학요법제이다. 알킬화제는 시클로포스파미드 및 N,N',N''-트리에틸렌티오포스포라미드를 포함한다.

[0137] 화합물의 "유효량", 예를 들어, 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 항체), VEGF 길항제, 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제 또는 비백금계 화학요법제), ADC(예컨대, 엔포르투맷 베도틴 또는 사시투즈맷 고비테칸) 또는 CSF(예컨대, 페그필그라스티, 필그라스티 또는 사그라모스티)의 유효량은 원하는 치료적 결과, 예컨대, 특정 질병 또는 장애(예컨대, 암)의 전체 생존 또는 무진행 생존의 측정 가능한 증가를 달성하는데 필요한 적어도 최소량이다. 본원에서 유효량은 환자의 질병 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 대상체에서 원하는 반응을 유도하는 항체의 능력과 같은 인자에 따라 가변될 수 있다. 유효량은 또한 치료의 임의의 독성 또는 유해한 효과가 치료학적으로 유익한 효과보다 더 큰 양이다. 예방적 사용에 있어서, 유익한 또는 원하는 결과는 위험의 제거 또는 감소, 중증도 감소, 또는 질병의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동 증상, 질병의 발달 중 나타나는 합병증 및 중간 병리학적 표현형을 비롯한, 질병의 발병 지연과 같은 결과를 포함한다. 치료적 사용에 있어서, 유익한 또는 원하는 결과에는, 질병으로 인한 하나 이상의 증상 감소 (예를 들어, 암 관련 통증, 증상성 골격 관련 사건(SSE)의 감소 또는 지연, 유럽 암 연구 치료 기구 삶의 질 설문지에 따른 증상(EORTC QLQ-C30, 예를 들어, 피로, 메스꺼움, 구토, 통증, 호흡곤란, 불면증, 식욕 상실, 변비, 설사 또는 일반적인 수준 신체적 정서적, 인지적 또는 사회적 기능)의 감소, 예를 들어, 10-포인트 통증 중증도 (최악에서 측정됨) 수치 등급 척도(NRS)에 의해 측정된 통증 감소, 및/또는 질병을 앓고 있는 사람들의 삶의 질 증가, 질병을 치료함에 필요한 다른 약물들의 용량 감소, 또 다른 약물의, 예를 들어, 표적화를 통한 효과 향상, 질병의 진행 지연 (예를 들어 무진행 생존 또는 방사선학적 무진행 생존 (rPFS); 명백한 임상 진행의 지연(예를 들어, 암 관련 통증 진행, 증상이 있는 골격 관련 사건, 동부 협력 종양 학회 (ECOG) 전신 활동도 (PS)의 악화 (예를 들어, 질병이 환자의 일상 생활 능력에 어떤 영향을 미치는지), 및/또는 다음 전신 항암 요법의 시작), 및/또는

생존 연장과 같은 임상 결과들이 포함된다. 암 또는 종양의 경우, 유효량의 약물은 암 세포수 감소; 종양 크기 감소; 말초 기관으로의 암 세포 침윤 억제 (즉, 어느 정도 둔화 또는 바람직하게는 정지); 종양 전이를 억제 (즉, 어느 정도 느리게하고 바람직하게는 정지); 종양 성장을 어느 정도 억제; 및/또는 질병과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시키는 효과를 가질 수 있다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적과 관련하여, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 유효량은 직접 또는 간접적으로 예방 또는 치료적 치료를 달성하기에 충분한 양이다. 임상적 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 유효량은 다른 약물, 화합물 또는 약학 조성물과 함께 조합되어 달성되거나 달성되지 않을 수 있다. 따라서, "유효량"은 하나 이상의 치료제 투여와 관련하여 고려될 수 있으며, 그리고 만약 하나 이상의 다른 제제와 함께 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 달성되면 단일 제제는 유효량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다. 일부 양태들에서, 유익하거나 바람직한 결과는 폐암(SILC) 척도의 증상(예컨대, 기침 및 흉통의 악화까지의 시간(TTD))에 의해 평가된 바와 같이 건강 관련 삶의 질(HRQoL) 설문제에 따라 폐암과 관련된 증상의 감소, 및/또는 폐 특이적 항원 진행까지의 시간 지연이다.

[0138] "면역원성"은 특정 물질이 면역 반응을 유발하는 능력을 지칭한다. 종양은 면역원성이며 종양 면역원성을 향상시키는 것은 면역 반응에 의한 종양 세포의 제거를 보조한다. 종양 면역원성 향상의 예에는 TIGIT 및/또는 PD-L1 길항제(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 항 PD-L1 항체)를 이용한 치료를 포함하지만 이제 제한되지는 않는다.

[0139] "개별 반응" 또는 "반응"은 하기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 대상체에게 이점을 나타내는 임의의 평가 변수를 사용하여 평가할 수 있다: (1) 질병 진행의 어느 정도 억제(예컨대, 암, 예컨대, 폐암(예컨대, 확장기 SCLC(ES-SCLC)을 포함한 소세포 폐암(SCLC)의 진행); 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC(예컨대, IIIB기 NSCLC) 또는 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, IV기 NSCLC), 폐 선암종을 포함하는 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC 포함하는 비소세포 폐암(NSCLC), UC, 예컨대, 방광암(예컨대, MIBC), 요로상피 방광암(UBC), 췌장암(예컨대, 췌관 선암종(PDAC), 예컨대, 전이성 PDAC)), 신장 또는 신장암(예컨대, 신세포암(RCC), 흑색종, 두경부암(예컨대, 두경부 편평세포암(HNSCC)), 난소암(OC), 위암(GC)(예컨대, 위식도 접합부(GEJ) 암), 간세포 암종(HCC), 결장직장암(CRC, 예컨대, 미세위성 안정(MSS) 및 미세위성 불안정(MSI)이 있는(MSI-낮음) CRC), 또는 유방암(예컨대, 에스트로겐 수용체(ER-), 프로게스테론 수용체(PgR-) 및 HER2(HER2-) 음성인 HER2+ 유방암 및 삼중 음성 유방암(TNBC)) - 지연 및 완전한 저지를 포함; (2) 종양 크기의 감소; (3) 인접한 말초 기관 및/또는 조직으로의 암 세포 침윤의 억제(즉, 감소, 감속 또는 완전한 중지); (4) 전이의 억제(즉, 감소, 감속 또는 완전한 중지); (5) 질병 또는 장애(예컨대, 암)와 관련된 하나 이상의 증상의 어느 정도 경감; (6) 전체 생존 및 무진행 생존을 포함하는 생존 기간의 증가 또는 연장; 및/또는 (9) 치료 후 주어진 시점에서 사망률 감소.

[0140] 본원에서 사용된 "병리학적 완전 반응"(pCR)은 완전한 절제된 표본의 잔류 침습성 암이 없는 환자의 비율로 정의된다. 유방암과 관련하여, "병리학적 완전 반응" 또는 "pCR"은 유방 및 림프절 모두에서 종양의 근절을 의미한다(ypT0/ypN0).

[0141] 요로상피암(UC)의 맥락에서 본원에 사용된 "병리학적 하향병기율"은 방광 절제술 시 $\leq$ pT1pN0에 도달하는 환자의 비율로 정의된다.

[0142] 본원에서 사용되는 "완전 관해" 또는 "CR"은 모든 표적 병변들이 사라짐을 지칭한다.

[0143] 본원에서 사용되는 "부분 관해" 또는 "PR"은 기준선 SLD를 기준으로 하여 표적 병변의 최장 직경의 합(SLD)의 적어도 30% 감소를 지칭한다.

[0144] 본원에서 사용되는 "객관적 반응율(ORR)"은 완전 관해(CR) 비율과 부분 관해(PR) 비율의 합을 지칭한다.

[0145] 본원에서 사용된 "객관적 반응의 지속기간(DOR)은 기록된 객관적 반응의 최초 발생시부터 질병 진행 또는 치료제 최종 투약 후 30일 이내 임의의 원인으로 인한 사망(어느 것이든 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의된다.

[0146] "지속적인 반응"은 치료 중단 후 종양 성장 감소에 대한 지속적인 효과를 지칭한다. 예를 들어, 종양 크기는 투여 단계 초기의 크기와 비교하여 동일하거나 더 작게 유지될 수 있다. 일부 양태들, 지속 반응은, 치료 기간의 적어도 1.5x, 2.0x, 2.5x, 또는 3.0x 길이의 치료 기간과 적어도 동일한 기간을 가진다.

[0147] 대상체의 "효과적인 반응" 또는 약제를 이용한 치료에 대한 대상체의 "반응성" 및 유사한 용어는 질병 또는 장애, 예컨대 암의 위험에 처해 있거나, 또는 이것을 앓는 환자에게 부여된 임상적 또는 치료적 유익성을 지칭한다. 일 양태에서, 이런 유익성은 생존(전체 생존 및 무진행 생존을 포함)의 연장; 객관적인 반응(CR 또는 PR

포함)의 유발; 또는 암의 징후 또는 증상 향상 중에서 임의의 하나 이상을 포함한다.

- [0148] 치료에 대한 “효과적인 반응을 갖지 않는” 대상체는 생존(전체 생존 및 무진행 생존을 포함)의 연장; 객관적인 반응 (CR 또는 PR 반응을 포함)의 유발; 또는 암의 징후 또는 증상 향상 중에서 어느 것도 갖지 않는 환자를 지칭한다.
- [0149] 본원에서 사용되는 “생존”은 살아남은 환자를 말하며 전체 생존 및 무진행 생존을 포함한다.
- [0150] 본원에서 사용된, “전체 생존” 및 “OS”는 환자가 여전히 살아있는 질병(예컨대, 암)에 대한 진단일 또는 치료 시작으로부터의 기간을 의미한다. 예를 들어, OS는 무작위 배정으로부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로서 정의될 수 있다.
- [0151] 본원에서 사용된 “전체 생존율”은 특정 지속 기간, 예컨대, 진단 또는 치료의 시점으로부터 6개월, 1년 또는 5년 후 살아있는, 군에서 개체의 백분율을 지칭한다.
- [0152] 본원에 사용된 “무재발 생존”(RFS)은 수술 후 제1 주기의 제 1일부터 질병의 최초 문서화된 재발 또는 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의된다.
- [0153] 본원에 사용된 “무사건 생존”(EFS)은 무작위 배정으로부터 하기의 사건(이 중 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의된다: 질병 진행(예컨대, 시험자가 평가한 바와 같이 수술을 배제하는 진행); 국소 또는 원거리 질병 재발; 또는 임의의 원인으로 인한 사망.
- [0154] 본원에서 사용된, “무진행 생존”(PFS)은 치료 중인 질환(예컨대, 암)이 악화되지 않는 치료 중 및 치료 후 시간의 길이를 지칭한다. 무진행 생존은 환자가 CR 또는 PR을 경험한 시간의 양뿐만 아니라 환자가 안정적 질환을 경험한 시간의 양을 포함할 수 있다.
- [0155] 본원에서 사용된 “안정한 질병” 또는 “SD”는 치료 시작 이후 최소 SLD를 기준으로 하여, CR 또는 PR에 적합한 충분한 표적 병변의 수축도, PD에 적합한 충분한 증가를 의미하지 않는다.
- [0156] 본원에서 사용된 “진행성 질환” 또는 “PD”는 치료가 시작되거나, 또는 하나 이상의 새로운 병변의 존재 이후로 기록된 가장 작은 SLD(가장 긴 지름의 합)를 기준으로서 간주할 때, 표적 병변의 SLD에서 적어도 20% 증가를 지칭한다.
- [0157] 본원에 사용된 “주요 병리학적 반응”(MPR)은 원발성 종양에서 외과적 절제 시점에 $\leq 10\%$ 의 잔여 생존 종양으로 정의된다.
- [0158] 본원에서 사용된, 질환 또는 질병의 “진행 지연”은 질환 또는 질병(예컨대, 암)의 진행을 보류, 방해, 지체, 저지, 안정화, 및/또는 연기하는 것을 지칭한다. 이러한 지연은 질병의 이력 및/또는 치료받는 대상체에 따라 시간의 길이가 다양할 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의미한 지연은, 효과에 있어서, 대상체에서 질병이 발병하지 않는다는 점에서, 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 말기 암에서, 중추 신경계(CNS) 전이의 발병이 지연될 수 있다.
- [0159] 본원에서 사용되는 용어 “암 재발 감소 또는 억제”는 종양 또는 암 재발 또는 종양 또는 암 진행을 감소 또는 억제하는 것을 의미한다.
- [0160] “감소시키거나 또는 저해한다”는 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 그 이상의 전반적인 감소를 유발하는 능력인 것으로 의미된다. 감소시키거나 또는 저해한다는 치료되는 장애(예컨대, 암)의 증상, 전이의 존재 또는 크기, 또는 일차 종양의 크기를 지칭할 수 있다.
- [0161] “생존 연장”은 치료받지 않은 환자(예컨대, 약물로 치료받지 않은 환자에 비해) 또는 지정된 수준으로 바이오마커를 발현하지 않은 환자에 비해, 및/또는 승인된 항암제로 치료받은 환자에 비해, 치료받은 환자에서 전체 또는 무진행 생존의 증가를 의미한다. “객관적 반응”은 CR 또는 PR을 포함하여 측정가능한 반응을 지칭한다.
- [0162] 용어 “검출하는 것” 및 “검출”은 표적 분자의 정성적 및 정량적 측정을 모두 포함하는 가장 넓은 의미로 본원에서 사용된다. 검출은 단순히 샘플 내 표적 분자의 존재를 식별하는 것, 뿐만 아니라 표적 분자가 검출가능한 수준으로 샘플 내 존재하는지 여부를 결정하는 것을 포함한다. 검출은 직접적이거나 간접적일 수 있다.
- [0163] 본원에서 사용되는 “PD-L1-양성 종양 세포 분율”은 항체 SP142, SP263, 22C3, 또는 28-8을 사용한 PD-L1 염색에 대한 면역조직화학(IHC) 분석법, 예를 들어, IHC 분석법과 관련하여 샘플 염색 후, 샘플에 존재하는 모든 생존가능한 종양 세포들에 대한, 임의의 강도에서 부분 또는 완전 막 염색(세포질 염색 제외)을 보여주는 생존

가능한 종양 세포들의 백분율이다. 따라서 PD-L1-양성 종양 세포 분율은 PD-L1 IHC SP263(Ventana) 분석을 사용하여 예를 들어, 식 PD-L1-양성 종양 세포 분율 = (PD-L1-양성 종양의 수 세포)/(PD-L1 양성 및 PD-L1 음성 종양 세포의 전체 수)에 의해 계산될 수 있으며, 이때 종양 세포 및 모든 비종양 세포(예를 들어, 종양 침윤 면역 세포, 정상 세포, 괴사 세포, 파편)의 PD-L1 세포질 염색은 평가 및 점수화 대상에서 제외된다. 임의의 주어진 진단 PD-L1 항체는 PD-L1-양성 종양 세포 분율을 유도하기 위해 사용될 수 있는 특정 IHC 분석 프로토콜 및/또는 점수화 용어에 상응할 수 있음이 이해될 것이다. 예를 들어, PD-L1 양성 종양 세포 분석은 SP263, 22C3, SP142, 또는 28-8로 염색된 종양 세포 샘플로부터, 각각, 벤치마크(Benchmark) ULTRA에서의 OPTIVIEW® 검출, 오토스테이너링크(AutostainerLink) 48에서의 엔비전 플렉스(EnVision Flex), 벤치마크 ULTRA에서의 옵티뷰(OPTIVIEW)® 검출 및 증폭, 또는 오토스테이너링크 48에서의 엔비전 플렉스를 사용하여 유도될 수 있다. 다른 예에서, PD-L1-양성 종양 세포 분율은 상기 식에 따라 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 분석(Dako)을 사용하여 계산될 수 있다. 당업자는 IHC 분석에 사용되는 상이한 PD-L1 항체들 간에 민감도가 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 28-8 또는 22C3 및 SP263으로 염색함으로써 각각 정의된 1% TC 또는 25% TC 임계값을 충족하는 샘플의 약 64%만이 SP142를 사용하여 염색할 때 임계값을 충족한다. Hirsch et al., *Journal of Thoracic Oncology* 2016, 12(2): 208-222. 본원에서 사용되는 용어 PD-L1-양성 종양 세포 분율 및 "종양 비율 점수"(TPS)는 상호교환적으로 사용된다.

- [0164] 본원에 사용된 "벤타나 SP142 IHC 분석"은 벤타나 PD-L1(SP142) 분석 패키지 삽입에 따라 실시되고(투손(Tucson), AZ: 벤타나 메디컬 시스템즈(Ventana Medical Systems, Inc.)), 이는 그 전체가 본원에 원용된다.
- [0165] 본원에 사용된 "벤타나 SP263 IHC 분석"은 벤타나 PD-L1(SP263) 분석 패키지 삽입에 따라 실시되고(투손, AZ: 벤타나 메디컬 시스템즈), 이는 그 전체가 본원에 원용된다.
- [0166] 본원에 사용된 "팜(pharm)Dx 22C3 IHC 분석"은 PD-L1 IHC 22C3 팜Dx 분석 패키지 삽입에 따라 실시되고(카핀테리아(Carpinteria), CA: 다코(Dako), 애질런트 파톨로지 솔루션(Agilent Pathology Solutions)), 이는 그 전체가 본원에 원용된다.
- [0167] 본원에 사용된 "팜(pharm)Dx 28-8 IHC 분석"은 PD-L1 IHC 28-8 팜Dx 분석 패키지 삽입에 따라 실시되고(카핀테리아, CA: 다코(Dako), 애질런트 파톨로지 솔루션(Agilent Pathology Solutions)), 이는 그 전체가 본원에 원용된다.
- [0168] 본원에서 사용되는 "종양-침윤 면역 세포"는 종양 또는 이의 샘플에 존재하는 임의의 면역 세포를 지칭한다. 종양-침윤 면역 세포는 종양내 면역 세포, 종양주위 면역 세포, 다른 종양 기질 세포 (예를 들어, 섬유아세포) 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이러한 종양-침윤 면역 세포는, 예를 들어, T 림프구 (가령, CD8+ T 림프구 및/또는 CD4+ T 림프구), B 림프구, 또는, 과립구를 포함한 기타 골수 계통 세포 (예컨대, 호중구, 호산구 및 호염기구), 단핵구, 대식세포, 수지상 세포 (예컨대, 각지킨 수지상 세포), 조직구 및 자연 살해 세포일 수 있다.
- [0169] 본원에 사용된 용어 "바이오마커"는 샘플, 예를 들어, PD-L1, ctDNA, 또는 사이토카인(예컨대, T 세포 활성화 및/또는 림프구 하위집단과 관련된 사이토카인)에서 검출될 수 있는 지표, 예컨대, 예측, 진단 및/또는 예후를 지칭한다. 바이오마커는 특정, 분자, 병리, 조직 및/또는 임상 특징으로 특성화되는 질병 또는 장애(예컨대, 암)의 특정 아형의 지표로서 기능할 수 있다. 일부 양태들에서, 바이오마커는 유전자이다. 바이오마커는 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드(예컨대, DNA(예컨대, ctDNA) 및/또는 RNA), 폴리뉴클레오티드 복제수 변경(예컨대, DNA 복제수), 폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드 변형(예컨대, 번역후 변형), 탄수화물, 및/또는 당지질 기반의 분자 마커를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 양태들에서, 상기 바이오마커는 PD-L1이다. 일부 양태들에서, 상기 바이오마커는 ctDNA이다. 일부 양태들에서, 상기 바이오마커는 하나 이상의 사이토카인(예컨대, T 세포 활성화 및/또는 림프구 하위집단과 관련된 하나 이상의 사이토카인)이다. 일부 양태들에서, 상기 바이오마커는 세포(예컨대, 면역 세포, 예컨대, T 세포, 예컨대, T 세포 하위집합, 예컨대, 활성화된 T 세포)이다. 일부 양태들에서, 상기 바이오마커는 인유두종바이러스(HPV) 상태의 직접적 또는 간접적 지표이다. 일부 양태들에서, 상기 바이오마커는 p16이다. 일부 양태들에서, 상기 바이오마커는 HPV 단백질 또는 핵산이다.
- [0170] 용어 "하우스키핑 바이오마커"는 전형적으로 모든 세포 유형에서 유사하게 존재하는 바이오마커 또는 바이오마커의 군(예컨대, 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리펩티드)을 지칭한다. 일부 양태들에서, 상기 하우스키핑 바이오마커는 "하우스키핑 유전자"이다. "하우스키핑 유전자"는 본원에서 세포 기능의 유지를 위해 활성이 필수적인 단백질을 부호화하고, 전형적으로 모든 세포 유형에서 유사하게 존재하는 유전자 또는 유전자의 군을 지칭한다.

- [0171] 본원에 사용된 "순환하는 종양 DNA" 및 "ctDNA"는 세포와 연관되지 않은 순환계의 종양 유래 DNA를 지칭한다. ctDNA는 종양 세포 또는 순환 종양 세포(CTC)에서 유래할 수 있는 일종의 무세포 DNA(cfDNA)이다. ctDNA는, 예컨대, 환자의 혈류 또는 환자로부터 수득한 생물학적 샘플(예컨대, 혈액, 혈청, 혈장 또는 소변)에서 발견될 수 있다. 일부 양태들에서, ctDNA는 비정상적인 돌연변이(예컨대, 환자 특이적 변이체) 및/또는 메틸화 패턴을 포함할 수 있다.
- [0172] 용어 "항체"는, 이들이 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 단일클론 항체(면역글로불린 Fc 영역을 갖는 전장 항체 포함), 다중클론 항체, 폴리에피토프 특이성을 갖는 항체 조성물, 다중특이적 항체(예컨대, 이중특이적 항체), 이중체, 그리고 단일 사슬 분자뿐만 아니라 항원 결합 단편, 예컨대 Fab, F(ab')₂ 및 Fv를 포함한 항체 단편을 포함한다. 용어 "면역글로불린"(Ig)은 본원에서 "항체"와 상호교환적으로 사용된다. 일 양태에서, 상기 항체는 전장 단일클론 항체이다.
- [0173] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 IgG "아이소타입" 또는 "하위부류"는 그들의 불변 영역의 화학적 및 항원성 특징에 의해 규정되는 면역글로불린의 임의의 하위부류인 것으로 의미된다.
- [0174] 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라서, 항체 (면역글로불린)는 상이한 부류에 배정될 수 있다. 면역글로불린의 5가지 주요 부류인: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 그리고 이들 중 몇몇은 하위부류(동형), 예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2로 더욱 세분화될 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각, α , γ , ϵ , γ 및 μ 로 불린다. 면역글로불린의 상이한 클래스의 하부단위 구조 및 3-차원 입체배치는 잘 알려지고 일반적으로, 예를 들어, 하기에 기술된다: Abbas et al. *Cellular and Mol. Immunology*, 4th ed. (W.B. Saunders, Co., 2000)에 기재되어 있다. 항체는 항체 및 하나 또는 그 이상의 다른 단백질 또는 펩티드의 공유 또는 비공유 연관에 의해 형성되는, 더 큰 융합 분자의 부분일 수 있다.
- [0175] 기본 4-사슬 항체 단위는 2개의 동일한 경쇄(L)와 2개의 동일한 중쇄(H)로 구성된 이종사량체 당단백질이다. IgM 항체는 J 쇄로 불리우는 추가 폴리펩티드와 함께 염기성 이종사량체 단위 중 5개로 구성되고, 10개의 항원 결합 부위를 함유하며, 한편 IgA 항체는 중합하여 J 쇄와 조합된 다가 집합체를 형성할 수 있는 염기성 4-쇄 단위의 2 내지 5개를 포함한다. IgG의 경우, 4-사슬 단위는 일반적으로 약 150,000 달톤이다. 각 L 쇄는 하나의 공유 이황화 결합에 의해 H 쇄에 연결되지만, 두 개의 H 쇄는 H 쇄 아이소형에 따라 하나 이상의 이황화 결합에 의해 서로에 연결된다. 각 H 및 L 쇄는 또한 규칙적 간격의 사슬내 다이설파이드 다리를 가진다. 각 H 쇄는 N-말단에, 가변 도메인 (V_H)을 가지며, 이어서 α 및 γ 사슬 각각에 대해서는 세 개의 불변 도메인 (C_H)을 그리고 μ 및 ϵ 아이소형에 대해서는 네 개의 C_H 도메인을 수반한다. 각 L 쇄는 N-말단에, 가변 도메인 (V_L)을 가지며 이어서 다른 단부에 불변 도메인을 수반한다. V_L은 V_H와 함께 정렬되고 C_L은 중쇄의 제 1 불변 도메인 (C_{H1})과 함께 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄와 중쇄 가변 도메인들 사이의 경계면을 형성하는 것으로 생각된다. V_H와 V_L의 페어링은 하나의 항원-결합 부위를 함께 형성한다. 항체의 상이한 부류의 구조와 성질에 대해, 예를 들면 *Basic and Clinical Immunology*, 8th Edition, Daniel P. Sties, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 및 Chapter 6을 참조한다. 임의의 척추동물 종으로부터의 L 쇄는 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열들에 기초하여, 카파 및 람다로 불리는 두 가지 명 확히 상이한 유형들 중 하나에 할당될 수 있다. 그 중쇄의 불변 도메인 (CH)의 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 상이한 클래스 또는 아이소형에 할당될 수 있다. 5개 주요 부류의 면역글로불린이 있다: 각각 α , δ , ϵ , γ , 및 μ 로 지정된 중쇄를 갖는 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM. γ 및 α 부류는 CH 서열 및 기능에서의 상대적으로 작은 차이에 기초하여 하위부류로 더 분류되며, 예컨대, 인간은 하기 하위부류를 발현한다: IgG1, IgG2A, IgG2B, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2.
- [0176] 본원에서 사용되는 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열에서 초가변적이고, 항원 결합 특이성을 결정하는 항체 가변 도메인의 영역들 각각, 예를 들어, "상보성 결정 영역" ("CDR")을 지칭한다.
- [0177] 일반적으로, 항체는 6개 CDR을 포함한다: V_H에서 3개(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3), 및 V_L에서 3개(CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). 본원에서 예시적인 CDR은 하기를 포함한다:
- [0178] (a) 아미노산 잔기 26-32(L1), 50-52(L2), 91-96(L3), 26-32(H1), 53-55(H2), 및 96-101(H3)에서 발생하는 초가변 루프(Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987));
- [0179] (b) 아미노산 잔기 24-34(L1), 50-56(L2), 89-97(L3), 31-35b(H1), 50-65(H2), 및 95-102(H3)에서 발생하는

CDR(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)); 및

- [0180] (c) 아미노산 잔기 27c-36(L1), 46-55(L2), 89-96(L3), 30-35b(H1), 47-58(H2), 및 93-101(H3)에 발생하는 항원 접촉(MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)).
- [0181] 별도로 지시되지 않으면, CDR은 Kabat et al., 위와 같음에 따라서 결정된다. 당업자는 CDR 지정이 Chothia, 위와 같음, McCallum, 위와 같음, 또는 임의의 다른 과학적으로 용인된 명명법 시스템에 따라서 또한 결정될 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0182] "프레임워크" 또는 "FR"은 상보성 결정 영역(CDR) 이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4개의 FR 도메인들로 구성된다: FR1, FR2, FR3, 및 FR4. 따라서, CDR 및 FR 서열들은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 다음의 순서로 나타난다: FR1-CDR-H1(CDR-L1)-FR2- CDR-H2(CDR-L2)-FR3- CDR-H3(CDR-L3)-FR4.
- [0183] 표현 "Kabat에서처럼 가변 도메인 잔기-넘버링" 또는 "Kabat에서처럼 아미노산-위치 넘버링" 및 이들의 변이는 Kabat et al., 위와 같음에서 항체의 편집의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 이용된 넘버링 시스템을 지칭한다. 이 넘버링 체계를 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 HVR의 단축 또는 삽입에 상응하도록 몇개 더 적은 수의 아미노산을, 또는 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들면, 중쇄 가변 도메인은 H2의 잔기 52 뒤에 단일 아미노산 삽입물 (예컨대, 카바트에 따른 잔기 52a), 그리고 중쇄 FR 잔기 82 뒤에 삽입된 잔기 (예를 들면, Kabat에 따른 잔기 82a, 82b 및 82c 등)를 포함할 수 있다. Kabat의 잔기 넘버링은 "표준" Kabat 넘버링 서열과 항체의 서열의 상동성 영역을 정렬하여 주어진 항체에 대하여 결정될 수 있다.
- [0184] 상기 카바트 넘버링 시스템은 가변 도메인 내 잔기(대략 경쇄의 잔기 1-107 및 중쇄의 잔기 1-113)에 대하여 지칭할 때 일반적으로 사용된다 (예를 들어, Kabat et al., Sequences of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). "EU 넘버링 체계" 또는 "EU 색인"은 면역글로불린 중쇄 불변 영역에서 잔기를 지칭할 때 일반적으로 사용된다 (예컨대, 상기 Kabat 외의 문헌에서 보고된 EU 색인). "Kabat의 경우에서와 같은 EU 색인"은 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다.
- [0185] 용어 "가변"은 가변 도메인의 특정 분절들이 항체들 간 서열에 있어 광범위하게 다를 수 있음을 의미한다. V 도메인은 항원 결합을 매개하고 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 정의한다. 그러나 가변성은 가변 도메인의 전체 범위에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 대신 이는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 모두에서 초가변 영역 (HVR)이라고 불리는 3개의 분절에 집중되어 있다. 가변 도메인들 중 보다 많이 보존되는 부분들을 프레임워크 영역 (FR)이라 한다. 고유의 중쇄 및 경쇄의 각 가변 도메인들은 3개의 HVR에 의해 연결된, 대체로 베타-시트 배위를 취하는 4개의 FR 영역들을 포함하며, 루프 연결을 만들고, 일부 경우에는 베타-시트 구조의 일부가 된다. 각 쇠에서 HVRs는 FR 영역들에 의해 근접하게, 그리고 다른 쇠의 HVRs과 함께 유지되며, 항체의 항원-결합 부위 형성에 기여한다 (Kabat 외, Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). 불변 도메인은 항체와 항원의 결합에 직접적으로 관여하지는 않지만, 항체 의존성 세포 독성에서의 항체의 참여와 같은 다양한 효과기 기능을 나타낸다.
- [0186] 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 "VH" 및 "VL"로 지칭될 수 있다. 이러한 도메인은 일반적으로 (동일 클래스의 다른 항체들에 비해) 해당 항체의 가장 가변적인 부분이며 항원 결합 부위를 포함한다.
- [0187] "프레임워크" 또는 "FR"은 초가변 영역 (HVR) 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4개의 FR 도메인들로 구성된다: FR1, FR2, FR3, 및 FR4. 따라서, HVR 및 FR 서열들은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 다음의 순서로 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.
- [0188] 본원에서 사용된 용어들 "전장 항체", "무손상 항체" 및 "전체 항체"는 항체 단편과 반대로, 실질적으로 무손상 형태의 항체를 상호교환적으로 지칭한다. 구체적으로, 전체 항체는 Fc 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 갖는 항체들을 포함한다. 불변 도메인은 고유 서열 불변 도메인 (예컨대, 인간 고유 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체 일 수 있다. 일부 경우, 무손상 항체는 하나 이상의 효과기 기능을 가질 수 있다.
- [0189] "네이키드(naked) 항체"는 이중 모이어티(예컨대, 세포독성 모이어티) 또는 방사성표지에 접합되지 않은 항체를 지칭한다. 상기 네이키드 항체는 약학 조성물에 존재할 수 있다.

- [0190] “항체 단편”은 무손상 항체의 일부분, 바람직하게는 무손상 항체의 항원 결합 및/또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편을 포함하고; 이중체; 선형 항체(미국 특허 5,641,870, 실시예 2; Zapata *et al.*, *Protein Eng.* 8(10): 1057-1062[1995]를 참조); 단일쇄 항체 분자 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다. 항체들을 파쇄하여 절단하면 2개의 동일한 항원-결합 단편, 소위 “Fab” 단편, 그리고 용이하게 결정화할 수 있는 능력을 반영하는 명칭인 잔부 “Fc” 단편이 생성되었다. 상기 Fab 단편은 전적으로 경(L)쇄와 상기 중(H)쇄의 가변 영역 도메인 (V_H), 그리고 하나의 중쇄의 제 1 불변 도메인 (C_{H1})으로 구성된다. 각 Fab 단편은 항원 결합과 관련하여 일가이다, 즉, 이 단편은 하나의 항원-결합 부위를 가진다. 항체를 펩신 처리하면, 상이한 항원-결합 활성을 갖는 2개의 다이설파이드로 연결된 Fab 단편에 대체로 상응하며 여전히 항원과 가교(cross-linking)하는 단일한 큰 F(ab')₂ 단편이 수득된다. Fab' 단편은 항체 힌지(hinge)의 영역으로부터의 하나 또는 그 이상의 시스테인을 포함하여 C_{H1} 도메인의 카르복시 말단의 추가적인 몇 개 잔기를 가지므로, Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 본원에서 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)이 유리 티올기를 보유하는 Fab'를 표시한다. F(ab')₂ 항체 단편은 최초에 이들 사이에 힌지 시스테인을 보유하는 Fab' 단편 쌍으로서 생성되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링 또한 공지되어 있다.
- [0191] Fc 단편은 다이설파이드에 의해 서로 함께 지지되는 두 개의 H쇄 모두의 카르복시-말단 부분을 포함한다. 항체들의 효과기 기능은 Fc 영역 내 서열들에 의해 결정되는데, 이 영역 또한 특정 유형의 세포에서 발견되는 Fc 수용체 (FcR)에 의해 인식된다.
- [0192] 본 발명의 항체의 “기능적 단편”은 일반적으로 무손상 항체의 항원 결합 또는 가변 영역 또는 변형된 FcR 결합 능력을 보유하거나 갖는 항체의 Fc 영역을 포함하는 무손상 항체의 일부를 포함한다. 항체 단편의 예는 선형 항체, 단일쇄 항체 분자 및 항체 단편들로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.
- [0193] “Fv”는 완전한 항원 인식 및 결합 부위를 포함하는 최소 항체 단편이다. 이 단편은 단단하게 비공유 결합된, 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 영역 도메인의 이량체로 구성된다. 이 두 도메인의 폴딩으로부터 아미노산 잔기들을 항원 결합하게 하고 항체에 항원 결합 특이성을 부여하는 6개의 추가변 루프(각각 H 및 L쇄에서 3개의 루프)가 나온다. 그러나, 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 3개의 HVR만을 포함하는 Fv의 절반)은 비록 전체 결합 부위보다 친화도가 더 낮기는 하지만, 여전히 항원을 인식하고, 이에 결합하는 능력을 갖는다.
- [0194] “sFv” 또는 “scFv”로도 약칭되는 “단일쇄 Fv”는 단일 폴리펩티드 사슬에 연결된 V_H 및 V_L 항체 도메인을 포함하는 항체 단편이다. 바람직하게는, sFv 폴리펩티드는 상기 V_H와 V_L 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 더 포함하는데, 이 링커는 상기 sFv가 항원 결합에 바람직한 구조를 형성하도록 한다. scFv의 내용에 관하여, 예를 들어, Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)를 참조하라.
- [0195] 본원에서 용어 “Fc 영역”은 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C 말단 영역을 규정하는 데 이용된다. 상기 용어는 선천적 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 한 양상에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 중쇄의 Cys226으로부터, 또는 Pro230으로부터 카르복실 말단까지 걸친다. 하지만, 숙주 세포에 의해 생산되는 항체는 중쇄의 C 말단으로부터 하나 또는 그 이상, 특히 1개 또는 2개의 아미노산의 변이후 개열을 겪을 수 있다. 이런 이유로, 전장 중쇄를 인코딩하는 특이적 핵산 분자의 발현에 의해 숙주 세포에 의해 생산되는 항체는 전장 중쇄를 포함할 수 있거나, 또는 이것은 전장 중쇄의 개열된 변이체를 포함할 수 있다. 이는 중쇄의 최종 2개의 C-말단 아미노산이 글리신(G446) 및 리신(K447)인 경우일 수 있다. 이런 이유로, Fc 영역의 C 말단 리신 (Lys447), 또는 C 말단 글리신 (Gly446) 및 리신 (Lys447)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 Fc 영역을 포함하는 중쇄의 아미노산 서열은 별도로 지시되지 않으면, C 말단 리신(Lys447) 없이 표시된다. 일 양태에서, 본원에 개시된 항체 내에 포함된, 본원에서 특정된 바와 같은 Fc 영역을 포함하는 중쇄는 추가의 C 말단 글리신-리신 디펩티드(G446 및 K447)를 포함한다. 일 양태에서, 본원에 개시된 항체 내에 포함된, 본원에서 특정된 바와 같은 Fc 영역을 포함하는 중쇄는 추가의 C 말단 글리신 잔기(G446 및 K447)를 포함한다. 일 양태에서, 본원에 개시된 항체 내에 포함된, 본원에서 특정된 바와 같은 Fc 영역을 포함하는 중쇄는 추가의 C 말단 리신 잔기(K447)를 포함한다. 일 양태에서, 상기 Fc 영역은 중쇄의 단일 아미노산 치환 N297A를 함유한다. 본원에서 다르게 명시되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991에 기재된 바와 같이 EU 인덱스라고도 하는 EU 넘버링 시스템에 따

른다.

- [0196] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기재한다. 바람직한 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 더욱이, 바람직한 FcR은 IgG 항체(감마 수용체)에 결합하고 대립형질 변이체 및 대안적으로 이들 수용체의 스플라이싱된 형태를 포함하는 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII 서브클래스의 수용체를 포함하는 FcR이고, Fc γ RII는 Fc γ RIIA ("활성화 수용체") 및 Fc γ RIIB ("억제 수용체")를 포함하며, 이들은 유사한 아미노산 서열들을 가지는데, 이 서열들은 주로 이들의 세포질 도메인들에서 상이하다. 활성화 수용체 Fc γ RIIA는 세포질 도메인에 면역 수용체 티로신 기반 활성화 모티프(ITAM)를 포함한다. 억제 수용체 Fc γ RIIB는 세포질 도메인에서 면역수용체 티로신 기반 억제 모티프(ITIM)를 함유한다(M. Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997)를 참조). FcR은 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9: 457-92 (1991); Capel *et al.*, *Immunomethods* 4: 25-34 (1994); and de Haas *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 126: 330-41 (1995)에서 검토된다. 미래에 확인될 것을 포함한 다른 FcR들이 본원의 용어 "FcR"에 포함된다.
- [0197] 용어 "이중체"는 V_H 및 V_L 도메인 사이에 짧은 링커(약 5~10개의 잔기)를 갖는(선행 단락을 참조) sFv 단편을 작제함으로써, V 도메인의 사슬내가 아닌 사슬간 쌍형성이 달성되어, 2가 단편, 즉, 2개 항원 결합 부위를 갖는 단편을 발생시킴으로써 제조되는 소형 항체 단편을 지칭한다. 이중특이적 이중체는 2개의 항체의 V_H 및 V_L 도메인이 상이한 폴리펩티드 사슬에 존재하는 2개의 "교차" sFv 단편의 이중이량체이다. 이중체는, 예를 들어 EP 404,097; WO 93/11161; Hollinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)에 상세히 기재되어 있다.
- [0198] 본원의 단일클론 항체는 구체적으로 "키메라" 항체(면역글로불린)를 포함하고, 중쇄 및/또는 경쇄 부분은 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 반면, 상기 체(들)의 나머지는 다른 종으로부터 유래되거나 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 뿐만 아니라 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 상기 항체의 단편 내에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이다(미국 특허 제4,816,567호; Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)). 본원의 관심이 되는 키메라성 항체에는 PRIMATIZED[®] 항체가 포함되며, 여기서 항체의 항원 결합 영역은, 예컨대, 관심 항원으로 마카크 원숭이를 면역화하여 생산된 항체로부터 유도된다. 본원에 사용된 "인간화 항체"는 "키메라 항체"의 하위 집합으로 사용된다.
- [0199] 항체의 "부류"는 이의 중쇄에 의해 소유된 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 지칭한다. 항체에는 5가지 주요 분류가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 그리고 이들중 몇몇은 서브클래스(아이소형), 예컨대, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂로 더욱 세분될 수 있다. 상이한 클래스의 면역글로불린에 해당하는 중쇄 불변 도메인들은 각각 a, d, e, g, 및 m로 불린다.
- [0200] "친화성"은 분자(예컨대, 항체)의 단일 결합 부위 및 이의 결합 짝(예컨대, 항원, 예컨대 TIGIT, PD-L1, 또는 VEGF) 사이의 비공유 상호작용의 총합의 강도를 지칭한다. 달리 표시되지 않은 한, 본원에 기재된 "결합 친화도"는 결합쌍(예를 들면, 항체 및 항원)의 구성원 간의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 의미한다. 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화성은 일반적으로, 해리 상수 (K_D)에 의해 표현될 수 있다. 친화도는 본원에 기재된 것을 포함하여 당업계에 공지된 일반적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 결합 친화도를 측정하기 위한 구체적인 설명적 및 예시적 양상들은 아래에 기재되어 있다.
- [0201] "인간 항체"는 인간에 의해 생성된 항체에 상응하는 아미노산 서열을 보유하고 및/또는 본원에 개시된 인간 항체를 제조하는 임의의 기술을 사용하여 제조된 항체이다. 인간 항체의 이러한 정의는 비인간 항원 결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 특정적으로 배제한다. 인간 항체는 파지-디스플레이 라이브러리를 비롯하여 해당 분야에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생성될 수 있다. Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). 인간 단일클론 항체의 제조를 위해, Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner *et al.*, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)에서 설명된 방법이 또한 입수 가능하다. 또한, van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001)를 참조한다. 인간 항체는 항원 유발접종에 반응하여 상기 항체를 생성하기 위해 개질되었지만, 그 내인성 유전자좌가 불활성화된 형질전환(transgenic) 동물, 예컨대 면역화된 제노마우스(예컨대, XENOMOUSE[™] 기술에 관한 미국 특허 제6,075,181호 및 6,150,584호를 참조)에 항원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 또한, 예를 들어 인간 B 세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체에 관한 Li *et*

al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)를 참조한다.

[0202] 비인간 (예를 들어, 쥐과) 항체의 "인간화된" 형태는 비인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 포함하는 키메라 항체이다. 한 양상에서, 인간화 항체는 수용자의 HVR (아래에 규정됨)로부터 잔기가 원하는 특이성, 친화성 및/또는 수용력을 갖는, 비인간 중 (공여자 항체), 예컨대 생쥐, 쥐, 토끼 또는 비인간 영장류의 HVR로부터 잔기에 의해 대체되는 인간 면역글로불린 (수용자 항체)이다. 일부 경우에서, 상기 인간 면역글로불린의 프레임워크 ("FR") 잔기는 대응하는 비-인간 잔기에 의해 대체된다. 게다가, 인간화 항체는 수용자 항체에서 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능, 예를 들어, 결합 친화도를 추가로 개선하기 위해 이루어질 수 있다. 일반적으로, 비록 FR 영역이 항체 성과, 예컨대 결합 친화성, 이성화, 면역원성 등을 향상시키는 하나 또는 그 이상의 개별 FR 잔기 치환을 포함할 수 있긴 하지만, 인간화 항체는 적어도 1개, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실제로 모두 포함할 것이고, 여기서 초가변 루프 중에서 전부 또는 실제로 전부가 비인간 면역글로불린 서열의 것들에 상응하고, 그리고 FR 영역 중에서 전부 또는 실제로 전부가 인간 면역글로불린 서열의 것들이다. FR에서 이들 아미노산 치환의 수는 전형적으로, H 사슬에서 6개 이내이고 L 사슬에서 3개 이내이다. 인간화 항체는 또한 선택적으로 면역글로불린 불변 영역(Fc), 전형적으로 인간 면역글로불린의 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 추가적인 세부사항에 대해서는, 예컨대, Jones *et al.*, *Nature*, 321:522-525 (1986); Reichmann *et al.*, *Nature*, 332:323-329 (1988); and Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)을 참조한다. 또한, 예를 들어 하기를 참고한다: Vaswani and Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Hurle and Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); 및 미국 특허 제6,982,321호 및 제7,087,409호를 참조한다.

[0203] 본원에 개시된 다양한 항체를 설명하기 위해 사용될 때 용어 "단리된 항체"는 그것이 발현된 세포 또는 세포 배양물로부터 식별 및 분리 및/또는 회수된 항체를 의미한다. 자연 환경의 오염 성분은 해당 폴리펩티드에 대한 진단 또는 치료적 사용을 통상적으로 방해하는 물질이며, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 항체는 예를 들면, 전기이동 (예를 들면, SDS-PAGE, 등전위 초점 (IEF), 모세관 전기이동) 또는 크로마토그래피 (예를 들면, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 결정될 때, 95% 또는 99% 이상의 순도로 정제된다. 항체 순도를 평가하는 방법들을 검토하려면, 예컨대 Flatman *et al.*, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)을 참조한다. 바람직한 양상에서, 항체는 (1) 스피닝 컵 서열분석기의 이용에 의해 N 말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 획득하는 데 충분한 정도까지, 또는 (2) 쿠마시 블루 또는 바람직하게는, 은 염색을 이용하여 비환원 또는 환원 조건하에 SDS-PAGE에 의해 균질성까지 정제될 것이다. 단리된 항체는 폴리펩티드 자연 환경의 최소한 하나의 성분이 존재하지 않기 때문에, 재조합 세포 내에 *인시튜(in situ)* 항체를 포함한다. 그러나, 통상적으로, 단리된 폴리펩티드는 최소한 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0204] 본 명세서에서 사용되는 용어 "단클론 항체"는 실질적으로 동질성 항체 집단으로부터 획득된 항체를 지칭한다, 즉, 해당 집단을 포함하는 개별 항체들은 동일하며 및/또는 동일한 에피토프에 결합하며, 다만, 예를 들어, 자연 발생적 돌연변이를 내포하는 또는 단클론 항체 제제를 만드는 동안 발생하는 변이체 항체들이 있을 수 있으며, 이러한 변이체들은 일반적으로 소량으로 존재한다. 상이한 결정인자 (에피토프)에 대해 지향된 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 다중클론 항체 제조물과 대조적으로, 단일클론 항체 제조물의 각 단일클론 항체는 항원 상에서 단일 결정인자에 대해 지향된다. 따라서, 수식어 "단일클론"은 항체의 실제로 균질한 모집단으로부터 획득되는 것으로서 항체의 특징을 표시하고, 그리고 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생성을 필요로 하는 것으로 해석되지 않는다. 예를 들어, 본 발명에 따른 단일클론 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지 전사 방법, 및 인간 면역글로불린 좌위 중에서 전부 또는 일부를 내포하는 유전자도입 동물을 활용하는 방법을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있다.

[0205] 본원에서 사용된, 용어 "~에 특이적으로 결합하는" 또는 "~에 특이적인"은, 표적 및 항체 간의 결합과 같은 측정가능하고 재현가능한 상호작용을 지칭하며, 이는 생물학적 분자를 비롯한 분자의 이중성 집단의 존재하에서 표적의 존재를 결정한다. 예를 들면, 표적 (에피토프일 수 있음)에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 표적에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 더욱 쉽게, 및/또는 더 긴 지속시간으로 상기 표적에 결합하는 항체이다. 한 양상에서, 관련 없는 표적에 항체의 결합의 정도는 예를 들면, 방사면역분석 (RIA)에 의해 측정될 때 표적에 대한 상기 항체의 결합의 약 10%보다 적다. 일정한 양상에서, 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일정한 양상에서, 항체는 상이한 종으로부터 단백질 사이에서 보존되는 단백질 상에 에피토프에 특이적으로 결합한다. 다른

양상에서, 특이적 결합은 배타적 결합을 포함할 수 있지만, 이를 필요로 하지는 않는다. 본원에서 사용되는 용어는, 예를 들어, 표적에 대해 10^{-4} M 이하, 대안적으로 10^{-5} M 이하, 대안적으로 10^{-6} M 이하, 대안적으로 10^{-7} M 이하, 대안적으로 10^{-8} M 이하, 대안적으로 10^{-9} M 이하, 대안적으로 10^{-10} M 이하, 대안적으로 10^{-11} M 이하, 대안적으로 10^{-12} M 이하의 K_D 또는 10^{-4} M 내지 10^{-6} M 또는 10^6 M 내지 10^{10} M 또는 10^7 M 내지 10^9 M 범위의 K_D 를 가지는 분자에 의해 나타낼 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 친화도 및 K_D 값은 반비례한다. 항원에 대한 높은 친화도는 낮은 K_D 값으로 측정된다. 한 양상에서, 용어 “특이적 결합”은 분자가 임의의 다른 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 에피토프에 실제적으로 결합하지 않으면서, 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 상에서 에피토프에 결합하는 결합을 지칭한다.

[0206] 기준 폴리펩티드 서열에 대한 “퍼센트(%) 아미노산 서열 동일성”은 기준 폴리펩티드 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열의 아미노산 잔기들의 백분율로 정의되는데, 이때 서열을 정렬시킨 후 최대 서열 동일성 백분율을 달성하기 위하여 필요하다면 갭을 도입하며, 임의의 보존적 치환은 상기 서열의 동일성의 일부로서 간주하지 않는다. 아미노산 서열 동일성 퍼센트를 결정하기 위한 정렬은 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 해당 업계의 기술 범위에 속하는 다양한 방법으로 구현될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열들의 전체 길이에 걸쳐 최대 정렬을 구현하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 서열들을 정렬하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다. 그러나, 본원의 목적을 위해, 아미노산 서열 동일성 % 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 Genentech, Inc.에서 제작되었으며 소스 코드는 미국 워싱턴 D.C., 20559에 소재한 미국 저작권청에 사용자 문서와 함께 제출되었으며, 미국 저작권 등록 번호 TXU510087로 등록되었다. ALIGN-2 프로그램은 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코에 소재한 Genentech, Inc.사로부터 공개적으로 이용가능하거나 소스 코드로부터 컴파일될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 포함한 UNIX 운영 체제에서 사용되도록 컴파일해야 한다. 모든 서열 비교 매개변수는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되며 변경되지 않는다.

[0207] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교에 사용되는 경우, 주어진 아미노산 서열 B에, 이와 관련한, 또는 이에 대한 주어진 아미노산 서열 A의 아미노산 서열 동일성 %는 (다른 방식으로, 주어진 아미노산 서열 B에, 이와 관련한, 또는 이에 대한 특정 아미노산 서열 동일성 %를 가지는 또는 포함하는 주어진 아미노산 서열 A로 표현될 수 있음) 다음과 같이 계산된다:

[0208] $100 \times \text{분율 } X/Y$

[0209] 이때 X는 A와 B의 프로그램 정렬에서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의해 동일한 매치로 기록되는 아미노산 잔기의 수를 말하며, Y는 B의 전체 아미노산 잔기 수가 된다. 아미노산 서열 A의 길이는 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않는 경우, B에 대한 A의 아미노산 서열 동일성 %는 A에 대한 B의 아미노산 서열 동일성 %와 동일하지 않은 것으로 인정된다. 달리 특정 언급이 없는 한, 본원에서 이용된 모든 아미노산 서열 동일성 % 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 이용하여 바로 전 단락에서 설명된 바와 같이 수득된다.

[0210] 본원에 사용된 “대상체” 또는 “개체”는 인간 또는 비인간 포유동물, 예컨대 소, 말, 개, 양 또는 고양이를 포함하나 이에 제한되지 않는 포유동물을 의미한다. 일부 양태들에서, 상기 대상체는 인간이다. 본원에서 환자 또한 대상체이다.

[0211] 용어 “환자”는 인간 환자를 지칭한다. 예를 들어, 상기 환자는 성인이다.

[0212] 용어 “진단”은 분자 또는 병리학적 상태, 질병 또는 병태(예컨대, 암)의 식별 또는 분류를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 예를 들어, “진단”은 특정 유형의 암의 식별을 지칭할 수 있다. “진단”은 또한 예를 들어, 조직병리학적 기준 또는 분자 특징 (예를 들어, 바이오마커 (예를 들어, 특정 유전자 또는 상기 유전자들에 의해 인코딩된 단백질) 하나 또는 이들의 조합의 발현을 특징으로하는 아형)에 의한, 암의 특정 아형의 분류를 지칭할 수 있다.

[0213] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 “샘플”은, 예를 들어 물리적, 생화학적, 화학적 및/또는 생리학적 특성을 기준으로 특성화되고/되거나 식별되어야만 하는 세포 및/또는 다른 분자 실체를 함유하는 목적하는 대상체 및/또는 개체로부터 수득되거나 유래된 조성물을 지칭한다. 예를 들어, 문구 “종양 샘플”, “질병 샘플” 및 이의 변형은 특성화되는 세포 및/또는 분자 실체를 함유하는 것으로 공지된 또는 예상되는 관심 대상체로부터 수득된 임의의 샘플을 지칭한다. 표본은 조직 표본, 일차 또는 배양된 세포 또는 세포주, 세포 상층액, 세포 용해물, 혈소판, 혈청, 혈장, 유리체액, 림프액, 운혈액, 여포액, 정액, 양수, 유액, 전혈, 혈액 유래된 세포, 소변, 뇌

척수액, 타액, 객담, 눈물, 땀, 점액, 종양 용해물, 그리고 조직 배양 배지, 조직 추출물, 예컨대 균질화된 조직, 종양 조직, 세포 추출물, 그리고 이들의 조합을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0214] "조직 샘플" 또는 "세포 샘플"은 대상자 또는 개체의 조직으로부터 수득된 유사한 세포의 수집물을 의미한다. 조직 또는 세포 샘플의 출처는 신선한, 동결된 및/또는 보존된 장기, 조직 표본, 생검 및/또는 흡인물로부터 얻은 고형 조직; 혈액 또는 임의의 혈액 성분, 예컨대 혈장; 체액, 예컨대 뇌척수액, 양수, 복막액, 또는 사이질액; 대상자의 임신 또는 발생에 있어서의 임의의 시점에서 얻은 세포일 수 있다. 조직 표본은 또한, 일차 또는 배양된 세포 또는 세포주일 수 있다. 임의적으로, 조직 또는 세포 표본은 질환 조직/장기로부터 획득된다. 예를 들어, "종양 샘플"은 종양 또는 기타 암 조직에서 얻은 조직 샘플이다. 조직 샘플은 세포 유형들 (예컨대, 종양 세포 및 비 종양 세포, 암 세포 및 비암 세포)이 혼합된 집단을 포함 할 수 있다. 조직 표본은 자연에서 조직과 자연적으로 혼합되지 않는 화합물, 예컨대 보존제, 항응고제, 완충액, 고정제, 영양소, 항생제, 또는 기타 유사한 것을 내포할 수 있다. 일부 양태들에서, 상기 샘플은 종양 조직 샘플이다. 일부 양태들에서, 상기 종양 조직 샘플은 UC 종양 조직 샘플(예컨대, 방광암 종양 조직 샘플(예컨대, MIBC 종양 조직 샘플))이다. 일부 양태들에서, 상기 샘플은 방광 종양의 경요도 절제술(TURBT) 샘플이다. 일부 양태들에서, 상기 샘플은 방광 절제술 또는 신장 절제술 샘플이다. 다른 양태들에서, 상기 종양 조직 샘플은 폐암 종양 조직 샘플(예컨대, 조기 폐암 조직 샘플(예컨대, NSCLC 종양 조직 샘플(예컨대, II기, IIIA기, 또는 IIIB기 NSCLC 종양 조직 샘플)), 예컨대, 편평 또는 비편평 NSCLC 종양 조직 샘플, 예컨대, 절제 가능한 NSCLC 종양 조직 샘플))이다. 일부 양태들에서, 상기 샘플은 국소 진행성 절제불가능한 NSCLC 종양 조직 샘플(예컨대, IIIB기 NSCLC 종양 조직 샘플), 또는 재발성 또는 전이성 NSCLC 종양 조직 샘플(예컨대, IV기 NSCLC 종양 조직 샘플), 췌장암 종양 조직 샘플(예컨대, PDAC 종양 조직 샘플), 예컨대, 전이성 PDAC 종양 조직 샘플), 또는 유방암 종양 조직 샘플(예컨대, HER2+ 유방암 종양 조직 샘플 또는 TNBC 종양 조직 샘플)이다.

[0215] 본원의 목적을 위해, 조직 샘플의 "절편"은 조직 샘플의 단일 부분 또는 조각, 예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 샘플)로부터 절단된 조직 또는 세포의 얇은 슬라이스를 의미한다. 조직 샘플의 동일한 섹션이 양쪽 형태적 및 분자적 수준에서 분석될 수 있거나, (예를 들면, 면역조직화학에 의해) 폴리펩타이드 및/또는 (예를 들면, 원 위치에서 하이브리드화에 의해) 폴리뉴클레오타이드에 관하여 분석될 수 있다는 것이 이해된다면, 조직 샘플의 다중 섹션이 얻어질 수 있고 분석에 적용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0216] 본원에서 사용되는, "참조 샘플", "참조 세포", "참조 조직", "대조 표본", "대조 세포", 또는 "대조 조직"은 비교 목적으로 이용되는 표본, 세포, 조직, 표준, 또는 수준을 지칭한다. 일 구체예에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조 샘플, 대조 세포, 또는 대조 조직은, 동일한 대상자 또는 개체의 신체 (예를 들어, 조직 또는 세포)의 건강한 및/또는 비-질병 부분으로부터 수득될 수 있다. 예를 들어, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조 샘플, 대조 세포 또는 대조 조직은 질환에 걸린 세포 또는 조직 (예컨대, 종양에 인접한 세포 또는 조직)에 인접한 건강한 및/또는 비-질환 세포 또는 조직 일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 참조 샘플은 동일한 대상자 또는 개체의 신체의 비처리된 조직 및/또는 세포로부터 수득된다. 또한 또 다른 구체예에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은, 상기 대상자 또는 개체가 아닌 개체의 신체(예를 들어, 조직 또는 세포)의 건강하고/하거나 비-질병 부분으로부터 수득될 수 있다. 추가의 또 다른 구체예에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조 샘플, 대조 세포, 또는 대조 조직은, 상기 대상자 또는 개체가 아닌 개체의 신체의 비처리된 조직 및/또는 세포로부터 수득될 수 있다.

[0217] 본원에서 사용되는 용어 "단백질"은, 달리 지시가 없는 한, 영양류 (예컨대, 인간) 및 설치류 (예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 출처의 임의의 고유 단백질을 지칭한다. 이 용어는 "전장"의, 비처리 단백질, 뿐만 아니라 세포에서 처리된 임의의 형태의 단백질을 포함한다. 이 용어는 또한 단백질의 자연 발생 변이체, 예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다.

[0218] 본원에서 호환적으로 사용되는 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체를 지칭하고, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 염기 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 중합효소에 의해 또는 합성 반응에 의해 중합체에 통합 될 수 있는 임의의 기질 일 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원에 정의된 폴리뉴클레오타이드는 제한없이 단일- 및 이중-가닥 DNA, 단일- 및 이중-가닥 영역을 포함하는 DNA, 단일- 및 이중-가닥 RNA, 및 단일- 및 이중-가닥 영역을 포함하는 RNA, 단일-가닥 또는, 보다 일반적으로 이중-가닥이거나 또는 단일- 및 이중-가닥 영역을 포함 할 수 있는 DNA 및 RNA를 포함하는 하이브리드 분자를 포함한다. 또한, 본원에 사용된 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 RNA 또는 DNA 또는 RNA 및 DNA모두를 포함하는 삼중-가닥 영역들을 지칭한다. 이러한 영역들의 가닥들은 동일한 분자 또는 다른 분자로부터 유래할 수 있다. 이들 영역들은 하나 이상의 분자들 모두를 포함 할

수 있지만, 보다 일반적으로 분자들 중 일부 영역만을 포함한다. 삼중-나선 영역의 분자들 중 하나는 종종 올리고뉴클레오타이드이다. 용어 "폴리뉴클레오타이드" 및 "핵산"은 구체적으로 mRNA 및 cDNA를 포함한다.

[0219] 폴리뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, 가령, 메틸화된 뉴클레오타이드 및 이의 유사체를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 뉴클레오타이드 구조에 대한 변형들은 중합체 어셈블리 전 또는 이후에 부여될 수 있다. 뉴클레오타이드들의 서열은 비-뉴클레오타이드 성분들에 의해 불연속될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 합성 후, 가령, 표지와 접합에 의해 추가로 변형 될 수 있다. 다른 유형의 변형들은, 예를 들면, “캡”, 하나 이상의 자연-발생 뉴클레오타이드를 유사체로 치환, 뉴클레오타이드간 변형, 가령, 예를 들면, 비하전된 연결부 (예컨대, 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포라미데이트, 카바메이트, 등) 및 하전된 연결부 (예컨대, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 등)로 변형, 부속 모이어티, 가령, 예를 들면, 단백질 (예컨대, 뉴클레아제, 독소, 항체, 신호 펩티드, 폴리-L-리신, 등)로 변형, 인터칼레이터 (예컨대, 아크리딘, 소랄렌, 등)로 변형, 킬레이터 (예컨대, 금속, 방사성 금속, 붕소, 산화성 금속, 등)를 포함한 변형, 알킬화제를 포함한 변형, 변형된 연결부 (예컨대, 알파 아노머 핵산)로 변형, 뿐만 아니라 폴리뉴클레오타이드(들)의 비변형 형태를 포함한다. 또한, 당에 통상적으로 존재하는 임의의 하이드록실 그룹은, 예를 들어, 포스포네이트 그룹, 포스페이트 그룹으로 대체되거나, 표준 보호 그룹에 의해 보호되거나, 또는 활성화되어, 추가 뉴클레오타이드에 대한 추가 연결부를 제조할 수 있으며, 또는 고체 또는 반-고체 지지체에 접합될 수 있다. 5' 및 3' 말단 OH는 인산화되거나 아민 또는 1 내지 20개 탄소 원자의 유기 캡핑 그룹 모이어티로 치환 될 수 있다. 다른 하이드록실기는 표준 보호 그룹들로 유도 될 수도 있다. 폴리뉴클레오타이드는 또한, 예를 들어, 2'-O-메틸-, 2'-O-알릴-, 2'-플루오로-, 또는 2'-아지도-리보스, 카보사이클릭 당 유사체, α-아노머 당, 에피머 당, 가령, 아라비노스, 자일로스 또는 릭소스, 피라노스 당, 푸라노스 당, 세도헥토로스, 아사이클릭 유사체 및 비염기성 뉴클레오시드 유사체, 가령, 메틸 리보시드를 비롯한, 당업계에 일반적으로 공지된 리보스 또는 데옥시리보스 당의 유사 형태들을 포함할 수 있다. 하나 이상의 포스포디에스테르 연결부는 다른 연결 그룹으로 대체 될 수 있다. 이들 대안적 연결 기는 인산염이 P(O)S (“티오에이트”), P(S)S (“디티오에이트”), (O)NR₂ (“아미데이트”), P(O)R, P(O)OR⁺, CO 또는 CH₂ (“포름아세탈”)에 의해 대체되는 양상을 포함하지만 이들에 한정되지 않는데, 여기서 각 R 또는 R⁺ 은 독립적으로 H, 또는 에테르 (-O-) 연쇄, 아릴, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 아르알킬을 임의적으로 내포하는 치환되거나 치환되지 않은 알킬 (1-20 C)이다. 폴리뉴클레오타이드의 모든 연결부들이 동일 할 필요는 없다. 상기 설명은 RNA 및 DNA를 비롯하여 본원에서 언급된 모든 폴리뉴클레오타이드에 적용된다.

[0220] 본원에 사용된 "담체"는 사용되는 투여량 및 농도에서 노출될 세포 또는 포유동물에 비독성인 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제를 포함한다. 종종 생리학적으로 허용되는 담체는 수성 pH 완충액이다. 생리학적으로 허용되는 담체의 예에는 완충액, 예를 들어, 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산; 아스코르브산을 포함하는 항산화제; 저분자량 (약 10개 잔기 미만) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌, 또는 라이신; 단당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스, 또는 덱스트린을 비롯한 다른 탄수화물; 킬레이터제, 예컨대 EDTA; 당류, 예컨대, 만니톨 또는 소르비톨; 염 형성 짝이온, 예컨대 나트륨; 및/또는 비이온성 계면활성제, 예를 들어, TWEENTM, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 및 PLURONICSTM가 포함된다.

[0221] 어구 “약제학적으로 허용가능한”은 서브스틴스 또는 조성물이, 제형을 포함하는 다른 성분, 및/또는 그와 함께 치료될 포유동물과, 화학적으로 및/또는 독물학적으로 양립가능해야 하는 것을 나타낸다.

[0222] 용어 "약제학적 제제" 또는 "약제학적 조성물"은 여기에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이게 허용하게 하는 형태이고, 제제가 투여되는 대상체에게 허용 불가능하게 독성인 추가적인 성분을 함유하지 않는 제제를 의미한다.

[0223] 용어 "패키지 삽입물"은 적응증, 사용법, 투여량, 투여, 병용 요법, 포장된 제품과 결합되는 기타 약물, 및/또는 그러한 치료 제품 또는 약물의 사용에 관한 금기 및/또는 경고를 포함하는, 치료 제품 또는 약물의 상업적 패키지에 통상적으로 포함된 지침을 지칭하기 위해 사용된다.

[0224] 본원에 사용된 용어 "유도기"는 대상체에게 투여되는 하나 이상의 치료제(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제 및/또는 화학요법제)에 대한 일련의 1회 이상의 투약 주기(예컨대, 약 4 내지 6회 주기)를 지칭하고, 여기서 상기 1회 이상의 투약 주기는 선택적으로 유지기가 뒤따른다.

[0225] 본원에 사용된 용어 "유지기"는 유도기 이후에 대상체에게 투여되는 하나 이상의 치료제(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제 및/또는 화학요법제)에 대한 일련의 1회 이상의 투약 주기를 지칭한다. 일부

경우들에서, 상기 유지기는 대상체가 유도기 동안 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험하지 않은 경우에 만 개시된다. 상기 유도기 및 유지기는 동일한 치료제의 사용을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 예를 들어, 일부 경우들에서, 상기 유도기는 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제 및 비 백금계 화학요법제의 사용을 포함하고, 상기 유지기는 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함한다.

[0226] 방광암과 관련하여, "백금계 화학요법에 부적격" 또는 "백금계 화학요법을 이용한 치료에 부적합"이라는 용어는 담당 임상치의 판단에 따라 또는 당업계에 공지된 백금계 화학요법에 대한 적격성에 대한 표준화된 기준에 따라 대상체가 백금계 화학요법을 이용한 치료에 부적격 또는 부적합인 것을 의미한다. 예를 들어, 그 전체가 본원에서 인용된 Galsky et al. *Lancet Oncol.* 12(3):211-4, 2011에 제시된 기준은 대상체가 시스플라틴 기반 화학요법에 적합한지 여부를 결정하는 데 사용될 수 있다. Galsky et al.은 하기 중 하나 이상을 충족하는 환자가 시스플라틴 기반 화학요법에 적합하지 않은 것으로 간주되는 전이성 UC(mUC) 환자에 대한 합의된 정의를 설명한다: (i) WHO(세계보건협회) 또는 ECOG 전신 활동도의 2 또는 카르노프스키 수행 상태 60~70%, (ii) 1 mL/s 미만의 크레아티닌 청소율(계산 또는 측정); (iii) 국립 암 연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어 기준(CTCAE) v4.0 등급 ≥ 2 청력 상실; (iv) CTCAE v4.0 등급 ≥ 2 말초 신경병증; 및/또는 뉴욕 심장 협회(NYHA) 분류 III 심부전. 일례에서, 환자는 하기 중 하나 이상을 갖는 경우 시스플라틴 기반 화학요법에 부적합한 것으로 간주된다: 신장 기능 장애(예컨대, 사구체 여과율(GFR) >30 , <60 mL/분); GFR이 직접 측정(즉, 크레아티닌 청소율 또는 에틸데디아민테트라아세테이트), 또는 입수 가능하지 않은 경우 혈청/혈장 크레아티닌(코크로프트-가울트 공식)으로부터 계산하여 평가할 수 있음; 청력 상실(예컨대, NCI CTCAE v4.0 등급 ≥ 2 청력학적 청력 상실, 2개의 인접한 주파수에서 25 데시벨); 말초 신경병증(예컨대, NCI CTCAE v4.0 등급 ≥ 2 말초 신경병증(즉, 감각 변화 또는 감각 이상, 따끔거림 포함)); 및/또는 ECOG 전신 활동도 평가(참조: Oken et al. *Am. J. Clin. Oncol.* 5:649-655, 1982, 이는 그 전체가 본원에 인용됨)(예컨대, ECOG 전신 활동도 2). 일부 양태에서, 하기 중 하나를 갖는 대상체는 카보플라틴 기반 화학요법에 적격일 수 있다: 신장 기능 장애(예컨대, GFR >30 , <60 mL/분); GFR이 직접 측정(즉, 크레아티닌 청소율 또는 에틸데디아민테트라아세테이트), 또는 입수 가능하지 않은 경우 혈청/혈장 크레아티닌(코크로프트-가울트 공식)으로부터 계산하여 평가할 수 있음; 청력 상실(예컨대, NCI CTCAE v4.0 등급 ≥ 2 청력학적 청력 상실, 2개의 인접한 주파수에서 25 데시벨); 말초 신경병증(예컨대, NCI CTCAE v4.0 등급 ≥ 2 말초 신경병증(즉, 감각 변화 또는 감각 이상, 따끔거림 포함)); 및/또는 ECOG 전신 활동도 평가(예컨대, ECOG 전신 활동도 2). 예를 들어, 시스플라틴 부적격은 하기의 기준들 중 임의의 하나로 정의될 수 있다: (i) 손상된 신장 기능(GFR <60 mL/분); GFR은 직접 측정(예컨대, 크레아티닌 청소율 또는 에틸데디아민테트라아세테이트), 또는 입수 가능하지 않은 경우 혈청/혈장 크레아티닌(코크로프트-가울트 공식)에서 계산하여 평가할 수 있음; (ii) 두 개의 인접한 주파수에서 25dB의 청력 손실(청력 측정으로 측정); (iii) 2등급 이상의 말초 신경병증(즉, 감각 변화 또는 따끔거림을 포함한 마비); 및 (iv) ECOG 전신 활동도 2.

[0227] III. 치료 및 진단 방법 및 사용

[0228] A. 암과 관련된 치료 방법 및 사용

[0229] 치료 방법 및 사용

[0230] 본원에서는 암(예컨대, 고형 종양 및/또는 국소 진행성 또는 전이성 암, 예컨대 폐암(예컨대, 초기 단계 폐암(예컨대, 절제 가능한 폐암)), 소세포 폐암(SCLC)(예컨대, 확장기(ES)-SCLC), 비소세포폐암(NSCLC)(예컨대, 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC, 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC, IIIB기 NSCLC, 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC)), 또는 IV기 NSCLC(예컨대, 대상체가 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는 경우)), 자궁경부암(예컨대, 4B기, 전이성, 재발성 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암), 유방암(예컨대, 삼중 음성 유방암(TNBC)(예컨대, 에스트로겐 수용체 음성(ER-), 프로게스테론 수용체 음성(PR-), 및 HER2 음성(HER2-) 유방암, 예컨대 초기 TNBC(eTNBC)) 또는 HER2-양성 유방암); 두경부암(예컨대, 두경부의 편평 세포 암종(SCCHN), 예컨대 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN); 간암(예컨대, 간세포 암종(HCC), 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 HCC 및/또는 절제 불가능한 HCC); 방광암(예컨대, 근육 침습성 방광암(MIBC) 또는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(mUC)); 식도암; 췌장암(예컨대, 췌장관 선암종(PDAC), 예컨대 전이성 PDAC); 신장암(예컨대, 신장 세포 암종(RCC)); 흑색종; 난소암; 위암(예컨대, 위식도 접합부 암); 또는 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 또는 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 조합(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맙)의 1회 이상의 투약 주기를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 결장직장암(CRC; 예컨대 미세위성-안정성(MSS)이

거나 또는 또는 미세위성 불안정성(MSI)이 낮은 (MSI-Low) CRC)의 치료를 위한 방법 및 사용이 제공된다.

[0231]

본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵)를 이를 필요로 하는 대상체에게 4주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 제공한다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 무진행 생존 기간(PFS) 또는 객관적 반응 기간(DOR)의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 전체 생존(OS)의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는, 예컨대 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체에서 PFS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)는, 예컨대 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체에서 OS의 증가를 발생시킨다.

[0232]

본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)를 이를 필요로 하는 대상체에게 4주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)은 4주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대, 예를 들어 펌브롤리주맵)는 2주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에), 3주 마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에), 또는 4주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 투여는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 투여는 기준 PFS와 비교하여 대상체에서 PFS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 투여는 DOR의 증가를 발생시킨다. 일부 예들 경우들에서에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 투여는 대상체에서 OR를 연장시킨다.

[0233]

본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)를 이를 필요로 하는 대상체에게 2주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)은 2주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에) 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대, 예를 들어 펌브롤리주맵)는 2주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에), 3주 마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에), 또는 4주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵)를 이를 필요로 하는 대상체에게 2주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 제공한다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는, 예컨대 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길

항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체에서 PFS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는, 예컨대 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체에서 OS의 증가를 발생시킨다.

[0234] 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)를 이를 필요로 하는 대상체에게 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)은 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대, 예를 들어 팸브롤리주맵)는 2주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에), 3주 마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에), 또는 4주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 특정 경우들에서, 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)를 이를 필요로 하는 대상체에게 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 기준 PFS와 비교하여 대상체에서 PFS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 대상체에서 OR를 연장시킨다. 일부 경우들에서, 본 발명은 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 3주마다 500 mg 내지 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 900 mg 내지 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0235] 특정 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 화학요법제 없이 투여된다(예컨대, 임의의 화학요법제 없이, 예컨대 전체 투약 요법에는 상기 대상체에 대한 화학요법제의 투여가 없다).

[0236] 일부 구현예들에서, 상기 대상체는 이전에 암에 대한 요법(예컨대, 암 면역요법 및/또는 화학요법제)으로 치료받은 적이 없다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체는 이전에 암에 대한 선행 치료(예컨대, 암 면역요법 및/또는 화학요법제)를 받은 적이 없다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 선행 전신 요법(예컨대, 치료 목적으로 선행 전신 요법, 예컨대 화학요법)을 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 전 적어도 해당 월 이내에(예컨대, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 전 2개월 이내, 3개월 이내, 4개월 이내, 6개월 이내, 1년 이내, 2년 이내, 3년 이내, 4년 이내, 5년 이내, 또는 10년 이내에) 받지 않았다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 화학요법에 대한 치료 경험이 없다.

[0237] 일부 구현예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 화학요법과 함께 투여된다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 2주 1회(Q2W), 3주 1회(Q3W), 또는 4주 1회(Q4W) 투약 요법은 하나 이상의 화학요법제와 함께 투여될 수 있다. 상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체(Q2W, Q3W, 또는 Q4W)의 투여 빈도와 동일한 빈도로 또는 상이한 빈도(예컨대, 3주 투약/1주 휴약 일정(예컨대, 각 28일 주기의 제 1일 및 15일)로 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 2주마다 투여되고, 상기 하나 이상의 화학요법제는 매주, 3주 투약/1주 휴약, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 투여된다. 대안적으로, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 투여되고, 상기 하나 이상의 화학요법제는 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 투여된다. 대안적으로, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4주마다 투여되고, 상기 하나 이상의 화학요법제는 매주, 3주 투약/1주 휴약, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 투여된다. 특정 예들에서, 화학요법제는 주당 수회(예컨대, 주당 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 회(예컨대, 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일에) 투여된다.

[0238] 일부 구현예들에서, 화학요법제의 용량은 1회 이상의 초기 용량 후(예컨대, 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의

초기 용량 후) 감소된다. 예를 들어, 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제(예컨대, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드)), 타산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대 냅-파클리탁셀), 및/또는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신))의 후속 용량은 초기 용량의 약 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5%로 투여될 수 있다. 예를 들어, 125 mg/m²의 냅-파클리탁셀의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 100 mg/m² 또는 75 mg/m²으로 감소될 수 있고; 100 mg/m²의 냅-파클리탁셀의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 75 mg/m²으로 감소될 수 있고; 약 175 mg/m²의 파클리탁셀의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 150 mg/m², 125 mg/m², 100 mg/m², 또는 75 mg/m²으로 감소될 수 있고; 약 200 mg/m²의 파클리탁셀의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 175 mg/m², 150 mg/m², 125 mg/m², 100 mg/m², 또는 75 mg/m²으로 감소될 수 있고; 약 1000 mg/m²의 젬시타빈의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 900 mg/m², 800 mg/m², 750 mg/m², 700 mg/m², 600 mg/m², 또는 500 mg/m²으로 감소될 수 있고; 약 75 mg/m²의 시스플라틴의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 70 mg/m², 65 mg/m², 60 mg/m², 55 mg/m², 50 mg/m² 또는 45 mg/m²으로 감소될 수 있고; 약 500 mg/m²의 페메트렉시드의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 450 mg/m², 400 mg/m², 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 또는 200 mg/m²으로 감소될 수 있고; 그리고/또는 AUC = 6 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 AUC = 5.5 mg/ml/분, 5.0 mg/ml/분, 4.5 mg/ml/분 또는 4.0 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량으로 감소될 수 있다. 일부 경우들에서, 125 mg/m²의 냅-파클리탁셀의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 100 mg/m² 또는 75 mg/m²으로 감소될 수 있고; 100 mg/m²의 냅-파클리탁셀의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 75 mg/m²으로 감소될 수 있고; 175 mg/m²의 파클리탁셀의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 150 mg/m², 125 mg/m², 100 mg/m², 또는 75 mg/m²으로 감소될 수 있고; 200 mg/m²의 파클리탁셀의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 175 mg/m², 150 mg/m², 125 mg/m², 100 mg/m², 또는 75 mg/m²으로 감소될 수 있고; 1000 mg/m²의 젬시타빈의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 900 mg/m², 800 mg/m², 750 mg/m², 700 mg/m², 600 mg/m², 또는 500 mg/m²으로 감소될 수 있고; 75 mg/m²의 시스플라틴의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 70 mg/m², 65 mg/m², 60 mg/m², 55 mg/m², 50 mg/m² 또는 45 mg/m²으로 감소될 수 있고; 500 mg/m²의 페메트렉시드의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 450 mg/m², 400 mg/m², 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 또는 200 mg/m²으로 감소될 수 있고; 그리고/또는 AUC = 6 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 AUC = 5.5 mg/ml/분, 5.0 mg/ml/분, 4.5 mg/ml/분 또는 4.0 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량으로 감소될 수 있다.

[0239]

본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펄브롤리주맵), 및 화학요법 조합을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)는 2주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에), 3주 마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에), 또는 4주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)은 4주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)는 2주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에), 3주 마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에), 또는 4주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 화학요법 조합은 유효량의 제1 비백금계 화학치료제 및 유효량의 제2 비백금계 화학치료제를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제1 비백금계 화학요법제는 항대사물질이고 제2 비백금계 화학요법제는 타산이다. 일부 구현예들에서, 상기 화학요법 조합(예컨대, 항대사물질(예컨대, 젬시타빈, 페메트렉시드 또는 카페시타빈) 및 타산(예컨대, 냅-파클리탁셀 및 파클리탁셀)은 매주, 격주, 또는 4주마다 3회(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일, 8일 및 15일에) 투여된다.

- [0240] 특정 구현예들에서, 상기 방법은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 켄시타빈, 및 파클리탁셀을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)은 2주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에) 투여되고, 상기 화학요법 조합(예컨대, 항대사물질 및 탁산(예컨대, 켄시타빈 및 파클리탁셀)은 더 자주 투여된다(예컨대, 4주마다 3회(예컨대, 각 28일 투약 주기의 1, 8 및 15일에).
- [0241] 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 항대사물질(예컨대, 켄시타빈), 및 탁산(예컨대, 파클리탁셀)의 투여는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 항대사물질(예컨대, 켄시타빈), 및 탁산(예컨대, 파클리탁셀)의 투여는 상기 대상체에서 PFS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 항대사물질(예컨대, 켄시타빈), 및 탁산(예컨대, 파클리탁셀)의 투여는 상기 대상체에서 OS를 연장시킨다.
- [0242] 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펄브롤리주맵), 및 화학요법 조합을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함하고, 여기서 상기 화학요법 조합은 유효량의 백금계 화학요법제 및 유효량의 비백금계 화학요법제를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)는 2주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에), 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에), 또는 4주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드)이다. 일부 구현예들에서, 상기 화학요법 조합(예컨대, 상기 백금계 화학요법제 및 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드))은 매주, 2주마다, 4주마다, 또는 4주마다 3회(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에) 투여된다.
- [0243] 특정 구현예들에서, 상기 방법은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)은 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여되고, 상기 화학요법 조합(예컨대, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드)는 동일한 빈도(예컨대, 3주마다, 예컨대 각 21일 투약 주기의 제 1일에)로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 투약은 4회 내지 6회 유도 투약 주기 동안 계속된다(예컨대, 4회의 유도 투약 주기, 5회의 유도 투약 주기, 또는 6회의 유도 투약 주기). 상기 유도 투약 주기 후에, 유지 요법은 1회 이상의 후속(유지) 투약 주기로 투여될 수 있다. 특정 구현예들에서, 상기 1회 이상의 유지 투약 주기는 상기 백금계 화학요법제를 포함하지 않는다.
- [0244] 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드)의 투여는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드)의 투여는 상기 대상체에서 PFS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드)의 투여는 상기 대상체의 OS를 연장시

킨다.

[0245] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드)을 투여받은 대상체는 고형 종양 또는 국소 진행성 또는 전이성 암에 대해 치료를 받고 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 상기 암은 폐암(예컨대, 초기 단계 폐암(예컨대, 절제 가능한 폐암), SCLC(예컨대, ES-SCLC), NSCLC(예컨대, 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC, 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC, IIIB기 NSCLC, 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC))), 또는 IV기 NSCLC(예컨대, 대상체가 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는 경우)); 자궁경부암(예컨대, 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암); 유방암(예컨대, TNBC(예컨대, 초기 TNBC(eTNBC)) 또는 HER2 양성 유방암); 두경부암(예컨대, SCCHN, 예컨대 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN); 간암(예컨대, HCC, 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 HCC 및/또는 절제 불가능한 HCC); 방광암(예컨대, MIBC, 국소 진행성 UC 또는 mUC); 식도암; 췌장암(예컨대, PDAC, 예컨대 전이성 PDAC); 신장암(예컨대, RCC); 흑색종; 난소암; 위암(예컨대, 위식도 접합부 암); 또는 CRC(예컨대, MSS 또는 저 MSI CRC)일 수 있다.

[0246] 본 발명은 또한 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵), 및 화학요법(예컨대, 타산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)을 이들 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)는 2주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에), 3주 마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에), 또는 4주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)는 4주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 화학요법은 매주, 2주마다, 4주마다, 또는 4주마다 3회(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에) 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 화학요법은 매주 투여된다.

[0247] 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵), 및 화학요법(예컨대, 타산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)의 투여는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵), 및 화학요법(예컨대, 타산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)의 투여는 기준 PFS와 비교하여 상기 대상체에서 PFS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵), 및 화학요법(예컨대, 타산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)의 투여는 DOR의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵), 및 화학요법(예컨대, 타산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)의 투여는 대상체의 OS를 연장시킨다.

[0248] 본 발명은 또한 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵), 및 화학요법 조합을 이들 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함하고, 여기서 상기 화학요법 조합은 유효량의 백금계 화학요법제 및 유효량의 비백금계 화학요법제를 포함하고, 여기서 상기 비백금계 화학요법제는 타산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)는 2주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에), 3주 마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에), 또는

4주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 화학요법 조합(예컨대, 상기 백금계 화학요법제 및 상기 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)은 매주, 2주마다, 4주마다, 또는 4주마다 3회(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에) 투여된다.

[0249] 특정 구현예들에서, 상기 방법은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)은 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여되고, 상기 화학요법 조합(예컨대, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 상기 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)은 동일한 빈도(예컨대, 3주마다, 예컨대 각 21일 투약 주기의 제 1일에)로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 투약은 4회 내지 6회 유도 투약 주기 동안 계속된다(예컨대, 4회의 유도 투약 주기, 5회의 유도 투약 주기, 또는 6회의 유도 투약 주기). 상기 유도 투약 주기 후에, 유지 요법은 1회 이상의 후속(유지) 투약 주기로 투여될 수 있다. 특정 구현예들에서, 상기 1회 이상의 유지 투약 주기는 상기 백금계 화학요법제를 포함하지 않는다.

[0250] 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)의 투여는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)의 투여는 상기 대상체에서 PFS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)의 투여는 상기 대상체의 OS를 연장시킨다.

[0251] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)을 투여 받은 대상체는 고형 종양 또는 국소 진행성 또는 전이성 암에 대해 치료를 받고 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 상기 암은 폐암(예컨대, 초기 단계 폐암(예컨대, 절제 가능한 폐암), SCLC(예컨대, ES-SCLC), NSCLC(예컨대, 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC, 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC, IIIB기 NSCLC, 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC))), 또는 IV기 NSCLC(예컨대, 대상체가 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는 경우)); 자궁경부암(예컨대, 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암); 유방암(예컨대, TNBC(예컨대, 초기 TNBC(eTNBC)) 또는 HER2 양성 유방암); 두경부암(예컨대, SCCHN, 예컨대 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN); 간암(예컨대, HCC, 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 HCC 및/또는 절제 불가능한 HCC); 방광암(예컨대, MIBC, 국소 진행성 UC 또는 mUC); 식도암; 췌장암(예컨대, PDAC, 예컨대 전이성 PDAC); 신장암(예컨대, RCC); 흑색종; 난소암; 위암(예컨대, 위식도 접합부 암); 또는 CRC(예컨대, MSS 또는 저 MSI CRC)일 수 있다.

[0252] 또한 본원에서는 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펄름블리주맵), 및 화학요법 조합을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용이 제공되고, 여기서 상기 화학요법 조합은 유효량의 백금계 화학요법제 및 유효량의 비백금계 화학요법제를 포함하고, 여기서 상기 비백금계 화학요법제는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)는 2주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에), 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에), 또는 4주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 화학요법 조합(예컨대,

상기 백금계 화학요법제 및 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)는 매주, 2주마다, 4주마다, 또는 4주마다 3회(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에) 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)는 상기 백금계 화학요법제보다 더 빈번하게 투여된다(예컨대, 주당 3회, 예컨대 각 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일에).

[0253] 특정 구현예들에서, 상기 방법은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)은 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여되고, 상기 화학요법 조합(예컨대, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)는 동일한 빈도(예컨대, 3주마다, 예컨대 각 21일 투약 주기의 제 1일에)로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 투약은 4회 내지 6회 유도 투약 주기 동안 계속된다(예컨대, 4회의 유도 투약 주기, 5회의 유도 투약 주기, 또는 6회의 유도 투약 주기). 상기 유도 투약 주기 후에, 유지 요법은 1회 이상의 후속(유지) 투약 주기로 투여될 수 있다. 특정 구현예들에서, 상기 1회 이상의 유지 투약 주기는 상기 백금계 화학요법제 또는 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)를 포함하지 않는다.

[0254] 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)는 (a) CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)는 상기 대상체에서 PFS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)는 상기 대상체의 OS를 연장시킨다.

[0255] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)를 투여받은 대상체는 고형 종양 또는 국소 진행성 또는 전이성 암에 대해 치료를 받고 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 상기 암은 폐암(예컨대, 초기 단계 폐암(예컨대, 절제 가능한 폐암), SCLC(예컨대, ES-SCLC), NSCLC(예컨대, 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC, 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC, IIIB기 NSCLC, 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC))), 또는 IV기 NSCLC(예컨대, 대상체가 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는 경우)); 자궁경부암(예컨대, 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암); 유방암(예컨대, TNBC(예컨대, 초기 TNBC(eTNBC)) 또는 HER2 양성 유방암); 두경부암(예컨대, SCCHN, 예컨대 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN); 간암(예컨대, HCC, 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 HCC 및/또는 절제 불가능한 HCC); 방광암(예컨대, MIBC, 국소 진행성 UC 또는 mUC); 식도암; 췌장암(예컨대, PDAC, 예컨대 전이성 PDAC); 신장암(예컨대, RCC); 흑색종; 난소암; 위암(예컨대, 위식도 접합부 암); 또는 CRC(예컨대, MSS 또는 저 MSI CRC)일 수 있다.

[0256] 또한 본원에서는 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펠브롤리주맵), 및 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))는 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다.

[0257] 특정 구현예들에서, 상기 방법은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길

항제 항체, 예컨대 티라골루맙), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙), 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙), 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙), 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 상기 대상체에서 OS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙), 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 상기 대상체에서 PFS의 증가를 발생시킨다.

[0258] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙), 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))를 투여받은 대상체는 고형 종양 또는 국소 진행성 또는 전이성 암에 대해 치료를 받고 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 상기 암은 폐암(예컨대, 초기 단계 폐암(예컨대, 절제 가능한 폐암), SCLC(예컨대, ES-SCLC), NSCLC(예컨대, 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC, 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC, IIIB기 NSCLC, 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC)), 또는 IV기 NSCLC(예컨대, 대상체가 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는 경우)); 자궁경부암(예컨대, 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암); 유방암(예컨대, TNBC(예컨대, TNBC(예컨대, eTNBC)) 또는 HER2 양성 유방암); 두경부암(예컨대, SCCHN, 예컨대 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN); 간암(예컨대, HCC, 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 HCC 및/또는 절제 불가능한 HCC); 방광암(예컨대, MIBC, 국소 진행성 UC 또는 mUC); 식도암; 췌장암(예컨대, PDAC, 예컨대 전이성 PDAC); 신장암(예컨대, RCC); 흑색종; 난소암; 위암(예컨대, 위식도 접합부 암); 또는 CRC(예컨대, MSS 또는 저 MSI CRC)일 수 있다.

[0259] 본 발명은 아테졸리주맙, 베바시주맙 및 티라골루맙의 조합을 암 치료에 효과적인 양으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자에서 암을 치료하는 방법을 포함한다.

[0260] 또한 본원에서는 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 항 PD-1 길항제 항체, 및 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용이 제공되고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펙브롤리주맙이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 항 PD-1 길항제 항체, 및 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여되고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펙브롤리주맙이다.

[0261] 특정 구현예들에서, 상기 방법은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 항 PD-L1 길항제 항체, 및 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 상기 항 PD-L1 길항제 항체, 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여되고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펙브롤리주맙이다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 상기 항 PD-1 길항제 항체, 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 상기 대상체에서 OS의 증가를 발생시키고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펙브롤리주맙이다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 상기 항 PD-1 길항제 항체, 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 상기 대상체에서 PFS의 증가를 발생시키고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펙브롤리주맙이다.

[0262] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 상기 항 PD-1 길항제 항체, 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))를 투여받은 대상체는 고형 종양 또는 국소 진행성 또는 전이성 암에 대해 치료를 받고 있고, 여기서 상기 항 PD-1

길항제 항체는 펌브롤리주맵이다. 추가적으로 또는 대안적으로, 상기 암은 폐암(예컨대, 초기 단계 폐암(예컨대, 절제 가능한 폐암), SCLC(예컨대, ES-SCLC), NSCLC(예컨대, 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC, 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC, IIIB기 NSCLC, 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC)), 또는 IV기 NSCLC(예컨대, 대상체가 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는 경우)); 자궁경부암(예컨대, 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암); 유방암(예컨대, TNBC(예컨대, TNBC(예컨대, eTNBC)) 또는 HER2 양성 유방암); 두경부암(예컨대, SCCHN, 예컨대 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN); 간암(예컨대, HCC, 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 HCC 및/또는 절제 불가능한 HCC); 방광암(예컨대, MIBC, 국소 진행성 UC 또는 mUC); 식도암; 췌장암(예컨대, PDAC, 예컨대 전이성 PDAC); 신장암(예컨대, RCC); 흑색종; 난소암; 위암(예컨대, 위식도 접합부 암); 또는 CRC(예컨대, MSS 또는 저 MSI CRC)일 수 있다.

[0263] 또한 본원에서는 유효량의 티라골루맵 및 펌브롤리주맵을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용이 제공된다. 일부 경우들에서, 티라골루맵은 3주마다(예컨대, 각 42일 투약 주기의 제 1일 및 22일에) 투여되고 펌브롤리주맵은 6주마다(예컨대, 각 42일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다.

[0264] 특정 구현예들에서, 상기 방법은 유효량의 티라골루맵 및 펌브롤리주맵을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반하고, 여기서 티라골루맵은 3주마다(예컨대, 각 42일 투약 주기의 제 1일 및 22일에) 투여되고 펌브롤리주맵은 6주마다(예컨대, 각 42일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 유효량의 티라골루맵 및 펌브롤리주맵은 상기 대상체의 OS의 증가를 발생시키고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펌브롤리주맵이다. 일부 경우들에서, 상기 유효량의 티라골루맵 및 펌브롤리주맵은 상기 대상체의 PFS의 증가를 발생시키고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펌브롤리주맵이다.

[0265] 일부 경우들에서, 티라골루맵 및 펌브롤리주맵을 투여받은 대상체는 고형 종양 또는 국소 진행성 또는 전이성 암에 대해 치료를 받고 있고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펌브롤리주맵이다.

[0266] 추가적으로 또는 대안적으로, 상기 암은 폐암(예컨대, 초기 단계 폐암(예컨대, 절제 가능한 폐암), SCLC(예컨대, ES-SCLC), NSCLC(예컨대, 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC, 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC, IIIB기 NSCLC, 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC)), 또는 IV기 NSCLC(예컨대, 대상체가 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는 경우)); 자궁경부암(예컨대, 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암); 유방암(예컨대, TNBC(예컨대, TNBC(예컨대, eTNBC)) 또는 HER2 양성 유방암); 두경부암(예컨대, SCCHN, 예컨대 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN); 간암(예컨대, HCC, 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 HCC 및/또는 절제 불가능한 HCC); 방광암(예컨대, MIBC, 국소 진행성 UC 또는 mUC); 식도암; 췌장암(예컨대, PDAC, 예컨대 전이성 PDAC); 신장암(예컨대, RCC); 흑색종; 난소암; 위암(예컨대, 위식도 접합부 암); 또는 CRC(예컨대, MSS 또는 저 MSI CRC)일 수 있다.

[0267] 또한 본원에서는 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 유도기 및 유지기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 유도기 및 유지기는 각각 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는다. 일부 경우들에서, 상기 유지기는 상기 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는다. 일부 경우들에서, 상기 유지기는 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다.

[0268] 또한 본원에서는 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 100 mg 내지 약 300 mg 용량의 항 PD-1 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펌브롤리주맵인, 방법이 제공된다.

[0269] 또한 본원에서는 암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제가 제공되고, 여기서 상기 방법은 본원에 제공된 방법에 따른다.

[0270] 또한 본원에서는 암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하기 위한 약제의 제조에서 PD-1 축 결합 길항제와

비용으로 항 TIGIT 길항제 항체의 사용이 제공되고, 여기서 상기 치료는 본원에 제공된 방법에 따른다. 일부 양태들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 별도의 제형으로 제공된다. 다른 양태들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 단일의 제형으로 제공된다. 일부 양태들에서, 티라글루맷 및 아테졸리주맷은 투여 이전에 IV 백(bag)에 결합된다.

[0271] **제제의 투약**

[0272] 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, VEGF 길항제, 및 화학요법제의 투약은 섹션 III(K)에 기재되어 있다.

[0273] **암 특성화 및 선택**

[0274] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 암은 고형 종양 또는 국소 진행성 또는 전이성 암일 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 암은 폐암(예컨대, 초기 단계 폐암(예컨대, 절제 가능한 폐암), SCLC(예컨대, ES-SCLC), NSCLC(예컨대, 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC, 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC, IIIB기 NSCLC, 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC)), 또는 IV기 NSCLC(예컨대, 대상체가 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는 경우)); 자궁경부암(예컨대, 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암); 유방암(예컨대, TNBC(예컨대, 초기 TNBC(eTNBC)) 또는 HER2 양성 유방암); 두경부암(예컨대, SCCHN, 예컨대 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN); 간암(예컨대, HCC, 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 HCC 및/또는 절제 불가능한 HCC); 방광암(예컨대, MIBC, 국소 진행성 UC 또는 mUC); 식도암; 췌장암(예컨대, PDAC, 예컨대 전이성 PDAC); 신장암(예컨대, RCC); 흑색종; 난소암; 위암(예컨대, 위식도 접합부암); 또는 CRC(예컨대, MSS 또는 저 MSI CRC)이다. 상기 대상체가 유방암을 가진 일부 경우들에서, 상기 대상체는 전이성 유방암에 대한 선행 전신 요법을 받은 적이 없다.

[0275] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물들에서, 상기 대상체는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 또는 역형성 림프종 키나제(ALK) 게놈 종양 이상을 갖지 않는다. 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물들에서, 상기 대상체는 감작성 *EGFR* 유전자 돌연변이 또는 *ALK* 유전자 재배열을 갖지 않는다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 0 또는 1의 이스턴 코퍼레이티브 종양학 그룹(ECOG) 전신 활동도(PS)를 가진다.

[0276] 돌연변이 상태 *EGFR* 및 *ALK*를 검출하는 방법은 당업계에 일반적으로 공지되어 있으며, 임상 샘플(예컨대, 종양 생검 또는 혈액 샘플(예컨대, 혈액 중 순환 종양 DNA)로부터의 DNA를 차세대 서열분석 방법을 사용하여, 예컨대 본원에 그 전체가 인용된 Frampton et al. (*Nature Biotechnology*. 31(11): 1023-1033, 2013)에 기재된 표적화된 유전자 풀다운 및 서열분석 방법을 사용하여 서열분석하는 것을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이러한 차세대 시퀀싱 방법은 다양한 돌연변이(예를 들어, 삽입, 결실, 염기 치환, 국소 유전자 증폭 및/또는 동형 접합 유전자 결실)를 검출하기 위해 본원에 개시된 임의의 방법과 함께 사용될 수 있으며, 동시에 소형 샘플들(예를 들어, 작은 코어 바늘 생검, 미세 바늘 흡인 및/또는 세포 블록들) 또는 고정된 샘플들(예를 들어, 포르말린-고정 및 파라핀 포매(FPE) 샘플)를 사용할 수 있게 한다. *EGFR* 및 *ALK*의 돌연변이 상태를 검출하기 위한 다른 방법에는 형광 인시튜 혼성화(FISH) 및 면역조직화학(IHC) 방법이 포함된다. *ALK*의 돌연변이 상태의 검출을 위한 예시적인 방법은 미국 특허 제 9,651,555에 개시되며, 이는 본원에 그 전체가 인용된다. 일부 경우들에서, VENTANA® 항 *ALK* (D5F3) IHC 분석은 *ALK* 유전자의 돌연변이 상태를 결정하기 위해 사용한다.

[0277] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 경우들에서, 상기 돌연변이는 감작성 *EGFR* 돌연변이이다. 감작성 *EGFR* 돌연변이는 당업계에 일반적으로 공지되어 있으며 미국 특허 공보 제 US 2018/0235968 및 in Juan et al. (*Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 9(3): 201-216, 2017)에 기재되어 있으며, 이는 본원에 그 전체가 인용된다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 18-21 중 어느 하나에서의 돌연변이(예컨대, 엑손 18, 엑손 19, 엑손 20, 및/또는 엑손 21에서의 돌연변이)이다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 19에서의 결실(del19)이다. 다른 예들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 21에서의 L858R 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 18의 G719X 점 돌연변이이며, 여기서 "X"는 가장 일반적으로 C, A, 또는 S이다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 18의 G719S 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 18에서의 S720F 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 21에서의 L861Q 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 21에서의 L861R 점 돌연변이이다. 다른 경우들에서, 감작성 *EGFR* 돌연변이는 T790M 점 돌연변이이다.

일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 E709X 점 돌연변이이며, 여기서 "X"는 가장 일반적으로 K, A, 또는 H이다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 S768I 점 돌연변이이다.

[0278] 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 경우들에서, 상기 돌연변이는 *ALK* 유전자 재배열이다. *ALK* 유전자 재배열은 당업계에 일반적으로 공지되어 있으며 미국 특허 제 9,651,555 및 in Du et al. (*Thoracic Cancer*. 9: 423-430, 2018)에 기재되어 있으며, 이는 본원에 그 전체가 인용된다. 일부 경우들에서, *ALK* 유전자 재배열은 하류 신호전달 경로를 활성화하여 세포 증식 및 생존을 증가시키는 발암성 *ALK* 티로신 키나제의 생성을 초래한다. 일부 경우들에서, *ALK* 유전자 재배열은 *EML4*, *KIF5B*, *KLC1*, *TFG*, *TPR*, *HIP1*, *STRN*, *DCTN1*, *SQSTM1*, *NPM1*, *BCL11A*, *BIRC6*, *RANBP2*, *ATIC*, *CLTC*, *TMP4*, 및 *MSN*로 구성된 그룹에서 선택된 유전자와의 *ALK* 재배열이며, 융합 종양유전자를 형성시킨다. 일부 경우들에서, *ALK* 유전자 재배열은 *ALK*와의 *EML4* 재배열이며 융합 종양유전자 *EML4-ALK*를 형성한다.

[0279] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 용도, 또는 용도를 위한 조성물들에서, 대상체는 NSCLC의 폐 림프상피종 유사 암종 하위유형이 없다. NSCLC의 하위유형을 검출하는 방법은 당업계에 널리 공지이며, 조직병리적 기준에 의한, 또는 분자 특징 (예를 들면, 바이오마커 (예를 들면, 상기 유전자에 의해 인코딩된 특정한 유전자 또는 단백질)의 하나 또는 조합의 발현에 의해 특성규명된 하위유형)에 의한 결정 방법을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 경우들에서, 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플 및 혈장 샘플로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 경우들에서, 조직 샘플은 종양 샘플이다.

[0280] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 용도, 또는 용도를 위한 조성물들에서, 대상체는 활동성 엡스타인-바 바이러스(EBV) 감염 또는 알려진 또는 의심되는 만성 활동성 EBV 감염이 없다. 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 활동성 또는 만성 활동성 EBV 감염의 지표는, 대상체의 샘플(예컨대, 혈액 또는 혈청 샘플)에서 검출된 EBV IgM, EBV IgG, 엡스타인-바 핵 항원 (EBNA), 및 엡스타인-바 바이러스 입자들을 포함할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 대상체의 샘플에서 EBV IgM, EBV IgG, 엡스타인-바 핵 항원(EBNA), 및 엡스타인-바 바이러스 입자들을 포함하는 활동성 또는 만성 활동성 EBV 감염의 하나 이상의 지표의 존재를 검출하는 방법은 당업계에 널리 공지이며, 혈청학적 진단(예컨대, EBV DNA의 검출(예컨대, EBV 바이러스 입자 검출을 위한 혈액 샘플의 PCR 분석에 의함) 또는 EBV 항원 또는 항 EBV 항체의 검출(예컨대, 이중성 항체를 사용한 EBNA, EBV IgM 또는 EBV IgG의 검출))을 포함하는 방법들을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우들에서, 샘플은 전혈 샘플, 혈청 샘플 및 혈장 샘플로 구성된 그룹에서 선택된다. 일부 경우들에서, 대상체는 EBV IgM에 대해 음성이고 및/또는 EBV PCR에 의해 음성이다. 일부 경우들에서, 대상체는 EBV IgM에 대해 음성이고 및/또는 EBV PCR에 의해 음성이며 EBV IgG에 대해 양성이고 및/또는 엡스타인-바 핵 항원 (EBNA)에 대해 양성이다. 다른 경우들에서, 대상체는 EBV IgG에 대해 음성이고 및/또는 EBNA에 대해 음성이다.

[0281] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 대상체는 PD-L1 선택된 종양(예컨대, SP263 또는 22C3 항체를 이용한 IHC에 의해 결정된 바와 같이 최소 PD-L1 양성 종양 세포 분획 또는 TPS가 $\geq 30\%$ (예컨대, $\geq 50\%$)인 종양 PD-L1 발현 또는 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율이 SP142 항체를 이용한 IHC에 의해 결정된 바와 같이 1% 이상인 경우)을 갖는다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 선택된 종양은 PD-L1 양성 종양 세포 분획 또는 PD-L1 TPS가 면역조직화학적(IHC) 분석법에 의해 30% 이상(예컨대, 50% 이상)인 것으로 결정된 종양이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 선택된 종양은 PD-L1 발현 면역 세포(IC)에 의해 차지하는 종양 면적의 비율이 면역조직화학적(IHC) 분석법에 의해 1% 이상인 것으로 결정된 종양이다. 일부 경우들에서, IHC 분석법은 항 PD-L1 항체 SP263, 22C3, SP142, 또는 28-8을 사용한다. 일부 경우들에서, IHC 분석법은 항 PD-L1 항체 SP263를 사용한다. 일부 경우들에서, IHC 분석법은 항 PD-L1 항체 SP142를 사용한다. 일부 경우들에서, IHC 분석법은 항 PD-L1 항체 22C3를 사용한다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 50% 이상의 TPS를 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, PD-L1-양성 종양 세포 분율은 (예를 들어, 항 PD-L1 항체 SP263을 사용한 양성 염색에 의해 결정 시 (예를 들어, Ventana 분석법 사용), 항 PD-L1 항체 22C3를 사용한 양성 염색에 의해 결정 시 (예를 들어, pharmDx 분석법 사용), 또는 항 PD-L1 항체 28-8을 사용한 양성 염색에 의해 결정 시) 50% 이상이다. 일부 구현예들에서, PD-L1-양성 종양 세포 분율은 항 PD-L1 항체 SP142를 사용한 양성 염색에 의해 결정 시 30% 이상이다. 일부 경우들에서, 상기 IC는 1% 이상인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 IC는 5% 이상인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 IC는 10% 이상인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 IC는 1% 이상 50% 미만인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 IC는 1% 이상 30% 미만인 것으로

로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이).

[0282] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 용도, 또는 용도를 위한 조성물들에서, 개체로부터 얻은 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준을 갖는다. 일부 경우들에서, PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 IHC 분석법에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, IHC 분석법은 항 PD-L1 항체 SP142를 사용한다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플 내 종양 세포의 1% 이상에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플 내 종양 세포의 1% 이상 5% 미만에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플 내 종양 세포의 5% 이상 50% 미만에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플 내 종양 세포의 50% 이상에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플의 1% 이상을 포함하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플의 1% 이상 5% 미만을 포함하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플의 5% 이상 10% 미만을 포함하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플의 10% 이상을 포함하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다.

[0283] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 용도, 또는 용도를 위한 조성물들에서, 개체로부터 얻은 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 핵산 발현 수준을 갖는다. 일부 경우들에서, PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH 또는 이들의 조합에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플 및 혈장 샘플로 구성된 그룹에서 선택된다. 일부 경우들에서, 조직 샘플은 종양 샘플이다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양-침윤 면역 세포, 종양 세포, 간질 세포 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0284] 치료에 대한 반응

[0285] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 구현예들에서, 요법에 대한 대상체의 반응은 하나 이상의 측정에 의해 특징지어질 수 있다. 일부 구현예들에서, 치료는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 PFS 또는 DOR의 증가를 발생시킨다.

[0286] 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 PFS의 증가를 발생시킨다. 예를 들어, 화학요법제가 투여되지 않는 구현예들에서(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵)와 병용한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맵)만이 투여됨), 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 PFS의 증가를 발생시킨다. 하나 이상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제(예컨대, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드), 타산(예컨대, 파클리탁셀(예컨대, 냄-파클리탁셀), 및/또는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신))와 병용하여 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵)가 투여된 구현예들에서, 상기 치료는 (i) 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제 및 하나 이상의 화학요법제를 이용한 치료와 비교하거나; (ii) PD-1 축 결합 길항제가 없이 항 TIGIT 길항제 항체 및 하나 이상의 화학요법제를 이용한 치료와 비교하거나; 및/또는 (iii) 하나 이상의 화학요법제 없이 PD-1 축 결합 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체에서 PFS의 증가를 발생시킨다.

[0287] 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 OS를 연장시킨다. 예를 들어, 화학요법제가 투여되지 않는 구현예들에서(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵)와 병용한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맵)만이 투여됨), 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 OS의 증가를 발생시킨다. 하나 이상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드, 젠시타빈, 또는 카페시타빈), 타산(예컨대, 파클리탁셀(예컨대, 냄-파클리탁셀), 및/또는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드))와 병용하여 항 TIGIT 길항제 항

체(예컨대, 티라글루맷) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맷)가 투여된 구현예들에서, 상기 치료는 (i) 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제 및 하나 이상의 화학요법제를 이용한 치료와 비교하거나; (ii) PD-1 축 결합 길항제가 없이 항 TIGIT 길항제 항체 및 하나 이상의 화학요법제를 이용한 치료와 비교하거나; 및/또는 (iii) 하나 이상의 화학요법제 없이 PD-1 축 결합 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체에서 OS의 증가를 발생시킨다.

[0288] 상기 대상체의 무진행 생존은 Eisenhauer et al., *Eur. J. Cancer*. 2009, 45:228-47에 기재된 바와 같이 RECIST v1.1 기준에 따른 측정할 수 있다. 일부 구현예들에서, PFS는 RECIST v1.1 기준에 의해 결정된 바와 같이 치료 시작부터 질병 진행의 최초 발생까지의 기간으로서 측정된다. 일부 구현예들에서, PFS는 치료 시작부터 사망까지의 기간으로서 측정된다.

[0289] 일부 구현예들에서, 본원에 기재된 치료는 상기 대상체의 PFS를 적어도 약 2.4개월 만큼(예컨대, 2.4~120개월 만큼, 2.5~100개월 만큼, 3.0~80개월 만큼, 4.0~60개월 만큼, 5.0~48개월 만큼, 6.0~36개월 만큼, 8.0~24개월 만큼, 또는 10~12개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.1개월, 5.2개월, 5.3개월, 5.4개월, 5.5개월, 5.6개월, 5.7개월, 5.8개월, 5.9개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 대상체의 PFS를 적어도 약 4개월 만큼(예컨대, 4~120개월 만큼, 5~100개월 만큼, 6~80개월 만큼, 7~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.1개월, 5.2개월, 5.3개월, 5.4개월, 5.5개월, 5.6개월, 5.7개월, 5.8개월, 5.9개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 치료는 상기 대상체의 PFS를 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 3~100개월 만큼, 4~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.0개월, 2.1개월, 2.2개월, 2.3개월, 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.1개월, 5.2개월, 5.3개월, 5.4개월, 5.5개월, 5.6개월, 5.7개월, 5.8개월, 5.9개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다.

[0290] 일부 구현예들에서, 치료는 상기 대상체의 DOR을 적어도 약 2.4개월 만큼(예컨대, 2.4~120개월 만큼, 2.5~100개월 만큼, 3.0~80개월 만큼, 4.0~60개월 만큼, 5.0~48개월 만큼, 6.0~36개월 만큼, 8.0~24개월 만큼, 또는 10~12개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.1개월, 5.2개월, 5.3개월, 5.4개월, 5.5개월, 5.6개월, 5.7개월, 5.8개월, 5.9개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 대상체의 DOR을 적어도 약 4개월 만큼(예컨대, 4~120개월 만큼, 5~100개월 만큼, 6~80개월 만큼, 7~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.1개월, 5.2개월, 5.3개월, 5.4개월, 5.5개월, 5.6개월, 5.7개월, 5.8개월, 5.9개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다.

다. 일부 구현예들에서, 치료는 상기 대상체의 DOR을 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 3~100개월 만큼, 4~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.0개월, 2.1개월, 2.2개월, 2.3개월, 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.1개월, 5.2개월, 5.3개월, 5.4개월, 5.5개월, 5.6개월, 5.7개월, 5.8개월, 5.9개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다.

[0291] 일부 구현예들에서, OS는 치료 시작시부터 사망시까지의 기간으로서 측정된다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체의 OS를 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 3~110개월 만큼, 4~100개월 만큼, 5~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2개월, 2.1개월, 2.2개월, 2.3개월, 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.1개월, 5.2개월, 5.3개월, 5.4개월, 5.5개월, 5.6개월, 5.7개월, 5.8개월, 5.9개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체의 OS를 적어도 약 3.3개월 만큼(예컨대, 3.3~120개월 만큼, 4~100개월 만큼, 5~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.1개월, 5.2개월, 5.3개월, 5.4개월, 5.5개월, 5.6개월, 5.7개월, 5.8개월, 5.9개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체의 OS를 적어도 약 5.3개월 만큼(예컨대, 5.3~120개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 5.3개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다.

[0292] B. 폐암과 관련된 치료 방법 및 사용

[0293] 폐암은 계속 전 세계적으로 암 사망의 주요 원인이다. 미국에서는, 남성과 여성 모두에게 가장 흔한 암이며 모든 새로운 암 사례의 12%~14%를 차지한다. 2020년에는, 약 228,820명의 새로운 폐암 사례가 발생하여 미국에서 135,720명이 사망할 것으로 예상된다(Siegel et al. CA Cancer J Clin. 70:7-30 (2020)).

[0294] 비소세포 폐암

[0295] 비소세포폐암(NSCLC)은 모든 사례의 약 85%를 차지하는 폐암의 주요 하위유형이다.

[0296] 비소세포폐암(NSCLC)은 모든 사례의 약 80%~85%를 차지하는 폐암의 주요 하위유형이다(Osmani et al. Semin Cancer Biol. 52 (Pt 1):103-9 (2018)). NSCLC는 두 가지 주요 조직학적 유형으로 나눌 수 있다: 선암종 및 편평 세포 암종(Travis et al. 2011). 선암종 조직학은 모든 NSCLC의 약 40%~50%를 차지하는 반면, 편평 세포 조직학은 NSCLC의 약 20%~30%를 차지한다(Osmani et al. Semin Cancer Biol. 52 (Pt 1):103-9 (2018)). NSCLC의 나머지 사례는 대세포 암종, 신경내분비 종양, 육종양 암종으로 대표되며, 조직학이 잘 분화되지 않는다.

[0297] 초기 단계에서, NSCLC는 치료 목적으로 외과적으로 치료된다. 하지만, 절제술을 받은 환자의 30~70%가 재발하여 질병 진행의 결과로서 사망한다(Siegel et al. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 70:7-30 (2020)). 따라서, 초기 NSCLC에 대한 개선된 의학적 개입에 대한 충족되지 않은 요구가 높다.

[0298] 진행성 질병의 경우, 전체 5년의 생존율은2%~4%이다. NSCLC 환자의 생존에 대한 불량한 예후 인자에는 초기 진

단시 질병의 진행 단계, 전신 활동도 및 의도하지 않은 체중 감소의 병력이 포함된다. NSCLC 환자의 절반 이상이 이 원격 질병으로 진단되고, 이는 좋지 않은 생존 전망의 직접적 원인이 된다.

[0299] 진행성 NSCLC 환자의 1차 치료가 개선되어 생존 기간이 연장되고 질병 관련 증상이 감소했음에도 불구하고 거의 모든 환자가 질병 진행을 경험한다. 특히, 암 면역 요법은 장기적인 질병 통제의 가능성을 제공한다. 전이성 NSCLC 설정에서 PD-L1/PD-1 차단 항체(예를 들어, 아테졸리주맙, 니볼루맙, 펌브롤리주맙)는 선택되지 않은 또는 PD-L1-선택된 진행성 NSCLC 환자에게 임상적으로 의미 있는 이점을 제공하였다; 그러나 상당한 비율의 환자가 항 PD-L1/PD-1 치료에 여전히 무반응이거나 진행성인 상태로 남아있으며 이러한 치료에 대한 탈출 메커니즘은 잘 이해되지 않고 있다.

[0300] 따라서, 보다 유리한 이익-위험 프로파일 달성하는 폐암(예컨대, NSCLC(예컨대, 비편평 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC))의 치료(예컨대, 1차 치료)를 위한 효과적인 면역요법 및 이를 투약하는 방법을 개발하는 분야에서 충족되지 않은 요구가 있다.

[0301] 소세포 폐암

[0302] 소세포폐암(SCLC)은 전체 폐암 사례의 약 15%를 차지한다. 소세포 폐암(SCLC) 환자의 대다수(약 70%)는 생존 가능성이 낮은 확장 병기의 소세포 폐암(ES-SCLC)으로 진단된다(OS 중앙값이 약 10~12개월). 화학요법만으로도 확장 병기의 소세포 폐암(ES-SCLC) 환자의 증상을 완화하고 생존을 연장시킬 수 있지만, 장기 생존은 드물다. I기 SCLC 환자의 5년 상대 생존율은 약 31%이다. IV기에서는, 5년 상대 생존율은 약 2%로 감소한다.

[0303] 따라서, 폐암(예컨대, SCLC, 예컨대 ES-SCLC)에 대한 개선된 치료가 현장에서 필요하다.

[0304] i. 폐암 치료를 위한 방법 및 사용

[0305] 본원에서는 폐암을 가진 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 치료는 적어도 약 6개월(예컨대, 적어도 약 6개월(예컨대, 적어도 약 6개월(예컨대, 6개월 내지 24개월)(예컨대, 약 6개월 내지 약 15개월(예컨대, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월 또는 15개월), 예컨대 약 6개월 내지 약 13개월(예컨대, 6개월, 6.5개월, 7개월, 7.5개월, 8개월, 8.5개월, 9개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 12.5개월, 13개월)), 예컨대, 약 8개월 내지 약 10개월(예컨대, 8.1개월, 8.2개월, 8.3개월, 8.4개월, 8.5개월, 8.6개월, 8.7개월, 8.8개월, 8.9개월, 9.0개월, 9.1개월, 9.2개월, 9.3개월, 9.4개월, 9.5개월, 9.6개월, 9.7개월, 9.8개월, 9.9개월, 10.0개월))의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 치료는 약 8.2개월 내지 약 9.2개월(예컨대, 약 8.2개월, 8.4개월, 8.6개월, 8.8개월, 9.0개월, 또는 9.2개월, 예컨대 8.2~8.4개월, 8.4~8.6개월, 8.6~8.8개월, 8.8~9.0개월, 또는 9.0~9.2개월)의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 발생시킨다.

[0306] 본원에서는 또한 폐암을 가진 대상체 집단을 치료하는 방법으로서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 치료는 적어도 약 12개월(예컨대, 적어도 약 12개월 내지 약 40개월(예컨대, 약 12개월 내지 약 30개월(예컨대, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 또는 30개월), 예컨대 약 12개월 내지 약 20개월(예컨대, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 또는 20개월))의 대상체 집단의 OS 중앙값을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 약 15.3개월 내지 약 17.6개월(예컨대, 약 15.5개월, 16개월, 16.5개월, 17개월, 17.5개월, 또는 17.6개월, 예컨대 15.3~16개월, 16~17개월, 또는 17~17.6개월)의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 발생시킨다.

[0307] ii. 소세포 폐암 치료를 위한 방법 및 사용

[0308] 본원에서는 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙), 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)의 1회 이상의 투약 주기를 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체 또는 대상체 집단에서 폐암(예컨대, 소세포 폐암(SCLC), 예컨대 확장기 SCLC(ES-SCLC))을 치료하기 위한 방법 및 사용이 제공된다.

[0309] 투약 요법, 투여, 및 치료에 대한 반응

- [0310] 일 양태에서, 본원에 기재된 본 발명의 치료 방법 및 사용은 폐암(예컨대, SCLC, 예컨대 ES-SCLC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맷), PD-1 축 결합 길항제(예컨대 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷)), 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 무진행 생존(PFS)을 연장함으로써, 상기 대상체 또는 대상체 집단을 치료한다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 전체 생존(OS)을 연장시킨다.
- [0311] 일부 구현예들에서, 상기 개체의 PFS는 Eisenhauer et al., *Eur. J. Cancer*, 2009, 45:228-47에 기재된 바와 같이 RECIST v1.1 기준에 따른 측정한다. 일부 구현예들에서, PFS는 RECIST v1.1 기준에 의해 결정된 바와 같이 치료 시작부터 질병 진행의 최초 발생까지의 기간으로서 측정된다. 일부 구현예들에서, PFS는 치료 시작부터 사망까지의 기간으로서 측정된다.
- [0312] 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 2.4개월 만큼(예컨대, 2.4~120개월 만큼, 2.5~100개월 만큼, 3.0~80개월 만큼, 4.0~60개월 만큼, 5.0~48개월 만큼, 6.0~36개월 만큼, 8.0~24개월 만큼, 또는 10~12개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 4개월 만큼(예컨대, 4~120개월 만큼, 5~100개월 만큼, 6~80개월 만큼, 7~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 3~100개월 만큼, 4~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.0개월, 2.1개월, 2.2개월, 2.3개월, 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 양태들에서, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 3개월 내지 약 4개월 만큼 연장시킨다.
- [0313] 일부 경우들에서, 폐암(예컨대, SCLC, 예컨대 ES-SCLC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법 및 사용은 상기 대상체 또는 대상체 집단에 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맷), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맷), 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는

대상체 집단의 OS를 연장시킨다.

[0314] 일부 구현예들에서, OS는 치료 시작시부터 사망시까지의 기간으로서 측정된다. 일부 들에서, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 3~110개월 만큼, 4~100개월 만큼, 5~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2개월, 2.1개월, 2.2개월, 2.3개월, 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.1개월, 5.2개월, 5.3개월, 5.4개월, 5.5개월, 5.6개월, 5.7개월, 5.8개월, 5.9개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 3.3개월 만큼(예컨대, 3.3~120개월 만큼, 4~100개월 만큼, 5~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 5.3개월 만큼(예컨대, 5.3~120개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 5.3개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다.

[0315] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 3주 마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 약 30 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 450 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 550 mg 내지 약 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 3주 마다 약 30 mg 내지 약 600 mg(예컨대, 약 50 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 550 mg, 예컨대, 약 250 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 450 mg, 예컨대, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 예컨대, 약 375 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 3주 마다 약 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)이다.

[0316] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 3주 마다 30 mg 내지 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 60 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 100 mg 내지 900 mg, 예컨대, 200 mg 내지 800 mg, 예컨대, 300 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 750 mg, 예컨대, 450 mg 내지 750 mg, 예컨대, 500 mg 내지 700 mg, 예컨대, 550 mg 내지 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 3주 마다 30 mg 내지 600 mg(예컨대, 50 mg 내지 600 mg, 예컨대, 60 mg 내지 600 mg,

예컨대, 100 mg 내지 600 mg, 예컨대, 200 mg 내지 600 mg, 예컨대, 200 mg 내지 550 mg, 예컨대, 250 mg 내지 500 mg, 예컨대, 300 mg 내지 450 mg, 예컨대, 350 mg 내지 400 mg, 예컨대, 375 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맷)의 유효량은 3주 마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)이다.

[0317] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맷)의 유효량은 3주 마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맷), 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드), 및/또는 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)와의 병용 치료)으로 투여되는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맷)의 용량(예컨대, 고정 용량)은 단일요법으로 투여되는 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0318] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷))의 유효량은 3주 마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 100 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 900 mg 내지 약 1500 mg, 예컨대, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 1050 mg 내지 약 1350 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 예컨대, 약 1175 mg 내지 약 1225 mg, 예컨대, 약 1190 mg 내지 약 1210 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1200 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷))의 유효량은 2주 마다 약 840 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷))의 유효량은 3주 마다 80 mg 내지 2000 mg(예컨대, 100 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 200 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 300 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 400 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 500 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 800 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 900 mg 내지 1500 mg, 예컨대, 1000 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 1050 mg 내지 1350 mg, 예컨대, 1100 mg 내지 1300 mg, 예컨대, 1150 mg 내지 1250 mg, 예컨대, 1175 mg 내지 1225 mg, 예컨대, 1190 mg 내지 1210 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1200 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷))의 유효량은 2주 마다 840 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)이다.

[0319] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷))의 유효량은 3주 마다 약 1400 mg 내지 2000 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷))의 유효량은 3주 마다 1400 mg 내지 2000 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷))의 유효량은 4주 마다 약 1680 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맷), 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드), 및/또는 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)과의 병용 치료)으로 투여되는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷))의 용량(예컨대, 고정 용량)은 단일요법으로 투여되는 상기 PD-1 축 결합 길항제의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0320] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷))의 유효량은 3주 마다 상기 대상체의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대 약 15 $\pm$ 2 mg/kg, 약 15 $\pm$ 1 mg/kg, 약 15 $\pm$ 0.5 mg/kg, 약 15 $\pm$ 0.2 mg/kg, 또는 약 15 $\pm$ 0.1 mg/kg, 예컨대 약 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷))의 유효량은 3주 마다 대상체의 체중 당 약 0.01

mg/kg 내지 약 15 mg/kg(예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 0.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 7.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 14 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 1 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 투여되는 약 15 mg/kg의 용량이다.

[0321] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 상기 대상체의 체중 당 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg(예컨대, 0.01 mg/kg 내지 45 mg/kg, 예컨대 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 예컨대 1 mg/kg 내지 35 mg/kg, 예컨대 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 예컨대 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대 10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 15 ± 2 mg/kg, 15 ± 1 mg/kg, 15 ± 0.5 mg/kg, 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 상기 대상체의 체중 당 0.01 mg/kg 내지 15 mg/kg(예컨대, 0.1 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 0.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 1 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 2.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 7.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 10 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 14 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 15 ± 1 mg/kg, 예컨대 15 ± 0.5 mg/kg, 예컨대 15 ± 0.2 mg/kg, 예컨대 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 투여되는 15 mg/kg의 용량이다.

[0322] 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙), 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드), 및/또는 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴과의 병용 치료)으로 투여되는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 용량은 단일요법으로 투여되는 상기 PD-1 축 결합 길항제의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0323] 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 1~50 mg/ml/분(예컨대, 2~25 mg/ml/분, 3~15 mg/ml/분, 4~10 mg/ml/분, 또는 5 mg/ml/분, 예컨대 2 mg/ml/분, 3 mg/ml/분, 4 mg/ml/분, 5 mg/ml/분, 6 mg/ml/분, 7 mg/ml/분, 8 mg/ml/분, 9 mg/ml/분, 10 mg/ml/분, 11 mg/ml/분, 12 mg/ml/분, 13 mg/ml/분, 14 mg/ml/분, 15 mg/ml/분, 20 mg/ml/분, 25 mg/ml/분, 30 mg/ml/분, 35 mg/ml/분, 40 mg/ml/분, 45 mg/ml/분, 50 mg/ml/분)의 AUC를 달성하기에 충분한 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 AUC = 5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량이다.

[0324] AUC는 칼버트(Calvert) 공식을 사용하여 계산할 수 있다(Calvert et al., *J. Clin. Oncol.* 1989, 7:1748-56):

[0325] 총 용량(mg) = (목표 AUC) $\times$ (사구체 여과율[GFR] +25)

[0326] 일부 경우들에서, 예를 들어, 아테졸리주맙의 1200 mg은 평균 체중 기반 용량의 15 mg/kg과 같다.

[0327] 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 200 mg~1500 mg(예컨대, 300 mg~1200 mg, 400 mg~1100 mg, 또는 500 mg~1000 mg, 예컨대 300 mg~400 mg, 400 mg~500 mg, 500 mg~600 mg, 600 mg~700 mg, 700 mg~750 mg, 750 mg~800 mg, 800 mg~900 mg, 900 mg~1000 mg, 1000 mg~1100 mg, 또는 1100 mg~1200 mg, 예컨대 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 또는 약 1500 mg)이다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 약 500 mg~1000 mg(예컨대, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 또는 약 1000 mg)이다.

[0328] 일부 경우들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)의 유효량은 10~1000 mg/m²(예컨대, 20~800 mg/m², 30~700 mg/m², 40~500 mg/m², 50~300 mg/m², 75~200 mg/m², 또는 80~150 mg/m², 예컨대, 약 20 mg/m², 약 30 mg/m², 약 40 mg/m², 약 50 mg/m², 약 60 mg/m², 약 70 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 약 100 mg/m², 약 110 mg/m², 약 120 mg/m², 약 130 mg/m², 약 140 mg/m², 약 150 mg/m², 약 160 mg/m², 약 170 mg/m², 약 180 mg/m², 약 190 mg/m², 약 200 mg/m², 약 250 mg/m², 약 300 mg/m², 약 400 mg/m², 약 500 mg/m², 약 600

mg/m^2 , 약 700 mg/m^2 , 약 800 mg/m^2 , 약 900 mg/m^2 , 또는 약 1000 mg/m^2)이다. 일부 경우들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)의 유효량은 약 100 mg/m^2 이다.

[0329] 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 200 mg ~ 1500 mg (예컨대, 300 mg ~ 1200 mg , 400 mg ~ 1100 mg , 또는 500 mg ~ 1000 mg , 예컨대 300 mg ~ 400 mg , 400 mg ~ 500 mg , 500 mg ~ 600 mg , 600 mg ~ 700 mg , 700 mg ~ 750 mg , 750 mg ~ 800 mg , 800 mg ~ 900 mg , 900 mg ~ 1000 mg , 1000 mg ~ 1100 mg , 또는 1100 mg ~ 1200 mg , 예컨대 200 mg , 300 mg , 400 mg , 500 mg , 600 mg , 700 mg , 800 mg , 900 mg , 1000 mg , 1100 mg , 1200 mg , 1300 mg , 1400 mg , 또는 1500 mg)이다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 500 mg ~ 1000 mg (예컨대, 500 mg , 600 mg , 700 mg , 800 mg , 900 mg , 또는 1000 mg)이다.

[0330] 일부 경우들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)의 유효량은 10 ~ 1000 mg/m^2 (예컨대, 20 ~ 800 mg/m^2 , 30 ~ 700 mg/m^2 , 40 ~ 500 mg/m^2 , 50 ~ 300 mg/m^2 , 75 ~ 200 mg/m^2 , 또는 80 ~ 150 mg/m^2 , 예컨대, 20 mg/m^2 , 30 mg/m^2 , 40 mg/m^2 , 50 mg/m^2 , 60 mg/m^2 , 70 mg/m^2 , 80 mg/m^2 , 90 mg/m^2 , 100 mg/m^2 , 110 mg/m^2 , 120 mg/m^2 , 130 mg/m^2 , 140 mg/m^2 , 150 mg/m^2 , 160 mg/m^2 , 170 mg/m^2 , 180 mg/m^2 , 190 mg/m^2 , 200 mg/m^2 , 250 mg/m^2 , 300 mg/m^2 , 400 mg/m^2 , 500 mg/m^2 , 600 mg/m^2 , 700 mg/m^2 , 800 mg/m^2 , 900 mg/m^2 , 또는 1000 mg/m^2)이다. 일부 경우들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)의 유효량은 100 mg/m^2 이다.

[0331] 본 발명의 임의의 방법 및 사용에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)는 1회 이상의 투약 주기(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 이상의 투약 사이클)로 투여될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))(백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)을 포함 또는 미포함) 및/또는 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)의 투약 주기는 임상 이익이 상실(예컨대, 질병 진행, 약물 내성, 사망, 또는 허용할 수 없는 독성이 확인)될 때까지 계속된다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 18 내지 24일(예컨대, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 또는 24일)이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21일이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 14일이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 28일이다.

[0332] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 $\pm$ 3일)에 투여된다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)는 각 투약 주기, 예컨대 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg 의 용량(예컨대, 고정 용량)으로(즉, 3주마다 약 600 mg 의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)는 각 투약 주기, 예컨대 각 21일 주기의 제 1일에 600 mg 의 용량(예컨대, 고정 용량)으로(즉, 3주마다 600 mg 의 용량으로) 정맥내 투여된다. 유사하게, 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 $\pm$ 3일)에 투여된다. 예를 들어, 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 1200 mg 의 고정 용량으로(즉, 3주마다 약 1200 mg 의 용량으로) 정맥내 투여된다. 다른 예들에서, 예컨대 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 1200 mg 의 고정 용량으로(즉, 3주마다 약 1200 mg 의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 1200 mg 의 고정 용량으로(즉, 3주마다 1200 mg 의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)) 둘 모두는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 $\pm$ 3일)에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 $\pm$ 3일)에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제는 각 투약 주

기의 약 1일(예컨대, 1일 ± 3일)에 투여된다. 예를 들어, 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량으로 정맥내 투여되고(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 1200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 1200 mg의 용량) 정맥내 투여되고, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)는 AUC = 5mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량으로 4회 초기 투약 주기 각각의 1일에 투여되며, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)는 4회의 초기 투약 주기의 각각의 1일, 2일 및 3일에 100 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 600 mg의 용량으로 정맥내 투여되고(즉, 3주마다 600 mg의 용량으로), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 1200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 1200 mg의 용량) 정맥내 투여되고, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)는 AUC = 5mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량으로 4회 초기 투약 주기의 각 1일에 투여되며, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)는 4회의 초기 투약 주기의 각각의 1일, 2일 및 3일에 100 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0333] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제는 4회의 초기 투약 주기의 각각에서 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4회의 초기 투약 주기의 각 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4회의 초기 투약 주기의 각 1일에 약 30 mg 내지 약 600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4회의 초기 투약 주기의 각 1일에 약 600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 4회의 초기 투약 주기의 각 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg의 용량으로 투여된다(예컨대, 4회의 초기 투약 주기의 각 1일에 약 1200 mg의 용량으로). 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4회의 초기 투약 주기의 각 1일에 30 mg 내지 1200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4회의 초기 투약 주기의 각 1일에 30 mg 내지 600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4회의 초기 투약 주기의 각 1일에 600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 4회의 초기 투약 주기의 각 1일에 80 mg 내지 1600 mg의 용량으로 투여된다(예컨대, 4회의 초기 투약 주기의 각 1일에 1200 mg의 용량으로). 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제는 4회의 초기 투약 주기의 각 1일에 AUC = 5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되고, 그리고/또는 상기 토포이소머라제 II 억제제는 4회의 초기 투약 주기의 각각의 1일, 2일 및 3일에 100 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0334] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 제4 초기 투약 주기 이후에 1회 이상의 추가 주기로 더 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 투여된다(예컨대, 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 약 30 mg 내지 약 600 mg의 용량으로). 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 약 600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 약 80 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 투여된다(예컨대, 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 약 840 mg, 1200 mg, 또는 1680 mg의 용량으로). 일부 경우들에서, 상기 추가적인 투약 주기는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵)를 2주마다 약 840 mg, 3주마다 약 1200 mg, 또는 4주마다 약 1680 mg의 용량으로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우들에, 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각은 약 14일이고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵)는 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 약 840 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각은 약 21일이고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵)는 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 약 1200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각은 약 28일이고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵)는 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 약 1680 mg의 용량으로 투여된다.

[0335] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 30 mg 내지 1200 mg의 용량으로 투여된다(예컨대, 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 30 mg 내지 600 mg의 용량으로). 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기의

각 1일에 80 mg 내지 2000 mg의 용량으로 투여된다(예컨대, 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 840 mg, 1200 mg, 또는 1680 mg의 용량으로). 일부 경우들에서, 상기 추가적인 투약 주기는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵)를 2주마다 840 mg, 3주마다 1200 mg, 또는 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우들에, 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각은 14일이고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵)는 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 840 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각은 21일이고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵)는 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 1200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각은 28일이고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵)는 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각 1일에 1680 mg의 용량으로 투여된다.

[0336]

일부 경우들에서, 폐암(예컨대, SCLC, 예컨대, ES-SCLC)을 가진 대상체 또는 대상체의 집단은 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 약 30 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대 약 60 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대 약 100 mg 내지 약 900 mg, 예컨대 약 200 mg 내지 약 800 mg, 예컨대 약 300 mg 내지 약 800 mg, 예컨대 약 400 mg 내지 약 800 mg, 예컨대 약 400 mg 내지 약 750 mg, 예컨대 약 450 mg 내지 약 750 mg, 예컨대 약 500 mg 내지 약 700 mg, 예컨대 약 550 mg 내지 약 650 mg, 예컨대 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 600 mg) 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대 약 100 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대 약 200 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대 약 300 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대 약 400 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대 약 500 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대 약 600 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대 약 700 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대 약 800 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대 약 900 mg 내지 약 1500 mg, 예컨대 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대 약 1050 mg 내지 약 1350 mg, 예컨대 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 예컨대 약 1175 mg 내지 약 1225 mg, 예컨대 약 1190 mg 내지 약 1210 mg, 예컨대 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대 1200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 1200 mg) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 각 투약 주기의 제 1일에(예컨대 약 30 mg 내지 1200 mg 용량의(예컨대 30 mg 내지 1100 mg, 예컨대 60 mg 내지 1000 mg, 예컨대 100 mg 내지 900 mg, 예컨대 200 mg 내지 800 mg, 예컨대 300 mg 내지 800 mg, 예컨대 400 mg 내지 800 mg, 예컨대 400 mg 내지 750 mg, 예컨대 450 mg 내지 750 mg, 예컨대 500 mg 내지 700 mg, 예컨대 550 mg 내지 650 mg, 예컨대 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 600 mg), 각 투약 주기의 제 1일에 80 mg 내지 2000 mg 용량의(예컨대 100 mg 내지 1600 mg, 예컨대 200 mg 내지 1600 mg, 예컨대 300 mg 내지 1600 mg, 예컨대 400 mg 내지 1600 mg, 예컨대 500 mg 내지 1600 mg, 예컨대 600 mg 내지 1600 mg, 예컨대 700 mg 내지 1600 mg, 예컨대 800 mg 내지 1600 mg, 예컨대 900 mg 내지 1500 mg, 예컨대 1000 mg 내지 1400 mg, 예컨대 1050 mg 내지 1350 mg, 예컨대 1100 mg 내지 1300 mg, 예컨대 1150 mg 내지 1250 mg, 예컨대 1175 mg 내지 1225 mg, 예컨대 1190 mg 내지 1210 mg, 예컨대 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대 1200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 1200 mg) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 각 투약 주기의 제 1일에 1~50 mg/ml/분의(예컨대 2~25 mg/ml/분, 3~15 mg/ml/분, 4~10 mg/ml/분, 또는 5 mg/ml/분, 예컨대 2 mg/ml/분, 3 mg/ml/분, 4 mg/ml/분, 5 mg/ml/분, 6 mg/ml/분, 7 mg/ml/분, 8 mg/ml/분, 9 mg/ml/분, 10 mg/ml/분, 11 mg/ml/분, 12 mg/ml/분, 13 mg/ml/분, 14 mg/ml/분, 15 mg/ml/분, 20 mg/ml/분, 25 mg/ml/분, 30 mg/ml/분, 35 mg/ml/분, 40 mg/ml/분, 45 mg/ml/분, 50 mg/ml/분, 예컨대 5 mg/ml/분) AUC를 달성하기에 충분한 용량의 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 각 투약 주기의 각각의 1일, 2일, 및 3일에 100 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)의 1회 이상의 투약 주기(예컨대, 21일 투약 주기)를 투여함으로써 치료하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 없이 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS 및/또는 OS를 연장시킨다.

[0337]

일부 경우들에서, 폐암(예컨대, SCLC, 예컨대, ES-SCLC)을 가진 대상체 또는 대상체의 집단은 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 각 투약 주기의 제 1일에 30 mg 내지 1200 mg 용량의(예컨대, 30 mg 내지 1100 mg, 예컨대 60 mg 내지 1000 mg, 예컨대 100 mg 내지 900 mg, 예컨대 200 mg 내지 800 mg, 예컨대 300 mg 내지 800 mg, 예컨대 400 mg 내지 800 mg, 예컨대 400 mg 내지 750 mg, 예컨대 450 mg 내지 750 mg, 예컨대 500 mg 내지 700 mg, 예컨대 550 mg 내지 650 mg, 예컨대 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대 600

± 3 mg, 예컨대 600 ± 1 mg, 예컨대 600 ± 0.5 mg, 예컨대 600 mg) 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 각 투약 주기의 제 1일에 80 mg 내지 2000 mg(예컨대 100 mg 내지 1600 mg, 예컨대 200 mg 내지 1600 mg, 예컨대 300 mg 내지 1600 mg, 예컨대 400 mg 내지 1600 mg, 예컨대 500 mg 내지 1600 mg, 예컨대 600 mg 내지 1600 mg, 예컨대 700 mg 내지 1600 mg, 예컨대 800 mg 내지 1600 mg, 예컨대 900 mg 내지 1500 mg, 예컨대 1000 mg 내지 1400 mg, 예컨대 1050 mg 내지 1350 mg, 예컨대 1100 mg 내지 1300 mg, 예컨대 1150 mg 내지 1250 mg, 예컨대 1175 mg 내지 1225 mg, 예컨대 1190 mg 내지 1210 mg, 예컨대 1200 mg ± 5 mg, 예컨대 1200 ± 2.5 mg, 예컨대 1200 ± 1.0 mg, 예컨대 1200 ± 0.5 mg, 예컨대 1200 mg) PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 각 투약 주기의 제 1일에 1~50 mg/ml/분의(예컨대 2~25 mg/ml/분, 3~15 mg/ml/분, 4~10 mg/ml/분, 또는 5 mg/ml/분, 예컨대 2 mg/ml/분, 3 mg/ml/분, 4 mg/ml/분, 5 mg/ml/분, 6 mg/ml/분, 7 mg/ml/분, 8 mg/ml/분, 9 mg/ml/분, 10 mg/ml/분, 11 mg/ml/분, 12 mg/ml/분, 13 mg/ml/분, 14 mg/ml/분, 15 mg/ml/분, 20 mg/ml/분, 25 mg/ml/분, 30 mg/ml/분, 35 mg/ml/분, 40 mg/ml/분, 45 mg/ml/분, 50 mg/ml/분, 예컨대 5 mg/ml/분) AUC를 달성하기에 충분한 용량의 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 각 투약 주기의 각각의 1일, 2일, 및 3일에 100 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)의 1회 이상의 투약 주기(예컨대, 21일 투약 주기)를 투여함으로써 치료하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 없이 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS 및/또는 OS를 연장시킨다.

[0338] 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 상기 PD-1 측 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 3.3개월 만큼(예컨대, 3.3~120개월 만큼, 4~100개월 만큼, 5~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 상기 PD-1 측 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 5.3개월 만큼(예컨대, 5.3~120개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 5.3개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다.

[0339] 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 상기 PD-1 측 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 2.4개월 만큼(예컨대, 2.4~120개월 만큼, 2.5~100개월 만큼, 3.0~80개월 만큼, 4.0~60개월 만큼, 5.0~48개월 만큼, 6.0~36개월 만큼, 8.0~24개월 만큼, 또는 10~12개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 상기 PD-1 측 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 4개월 만큼(예컨대, 4~120개월 만큼, 5~100개월 만큼, 6~80개월 만큼, 7~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월,

10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다.

[0340] 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 각 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 추가적인 21일 투약 주기를 투여 받고, 여기서 카보플라틴 및 에토포시드는 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각각으로부터 생략된다.

[0341] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 약 60 ± 15분(예컨대, 약 50분, 약 51분, 약 52분, 약 53분, 약 54분, 약 55분, 약 56분, 약 57분, 약 58분, 약 59분, 약 60분, 약 61분, 약 62분, 약 63분, 약 64분, 약 65분, 약 66분, 약 67분, 약 68분, 약 69분, 또는 약 70분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))는 약 60 ± 15분(예컨대, 약 45분, 약 46분, 약 47분, 약 48분, 약 49분, 약 50분, 약 51분, 약 52분, 약 53분, 약 54분, 약 55분, 약 56분, 약 57분, 약 58분, 약 59분, 약 60분, 약 61분, 약 62분, 약 63분, 약 64분, 약 65분, 약 66분, 약 67분, 약 68분, 약 69분, 약 70분, 약 71분, 약 72분, 약 73분, 약 74분, 또는 약 75분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여된다.

[0342] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 이전에 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여된다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 이후 및 상기 PD-1 축 결합 길항제 투여 전에, 상기 방법은 중간 제1 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제 투여 후 제2 관찰 기간을 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 이후 제1 관찰 기간 및 상기 PD-1 축 결합 길항제 투여 후 제2 관찰 기간을 모두 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제1 및 제2 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 상기 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 중 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제 투여 후 약 30 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 30분의 길이인 경우, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 중 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제 투여 후 약 15 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0343] 다른 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 이전에 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여된다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제 투여 이후 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 이전에, 상기 방법은 중간 제1 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 이후 제2 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제 투여 이후 제1 관찰 기간 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 후 제2 관찰 기간을 모두 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제1 및 제2 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 상기 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 중 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 후 약 30 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 30분의 길이인 경우, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 중 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 후 약 15 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0344] 다른 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1(아테졸리주맙) 길항제 항체)는 상기 대상체 또는 대상체 집단에 동시에 투여된다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체)의 투여 이후, 상기 방법은 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 상기 관찰 기간이 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 관찰 기간 중 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체) 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 이후 약 30 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하

는 단계를 포함할 수 있다. 상기 관찰 기간이 약 30분의 길이인 경우, 상기 방법은 상기 관찰 기간 중 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체) 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 이후 약 15 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0345] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드), 또는 이의 약제는, 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA)에서 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대 CTLA-4 길항제, 예컨대 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맵(YERVOY®)), 또는 하나 이상의 면역 공동-자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동-자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대 OX-40 작용제, 예컨대 OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0346] 일부 경우들에서, 상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC), 특히 확장기 SCLC(ES-SCLC)이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 ES-SCLC에 대해 치료 경험이 없다(예컨대, ES-SCLC에 대해 화학요법 경험이 없다).

[0347] 일부 경우들에서, 상기 폐암은 PD-L1 발현에 대해 선택되지 않는다. 일부 경우들에서, 상기 폐암은 PD-L1 발현에 대해 선택된다. 일부 경우들에서, 상기 폐암은 항 PD-L1 항체, 예컨대 SP263, 22C3, SP142, 또는 28-8로 염색하는 단계를 포함한 면역조직화학적(IHC) 분석에 의해 PD-L1 발현에 대해 선택된다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 SP263이고 상기 IHC 분석은 벤타나(Ventana) SP263 IHC 분석이고; 상기 항 PD-L1 항체는 22C3이고 상기 IHC 분석은 팜(pharm)Dx 22C3 IHC 분석이고; 상기 항 PD-L1 항체는 SP142이고 상기 IHC 분석은 벤타나 SP142 IHC 분석이거나, 또는 상기 항 PD-L1 항체는 28-8이고 상기 IHC 분석은 팜Dx 28-8 IHC 분석이다.

[0348] 일부 예들에서, 본원에 기재된 방법, 용도, 또는 용도를 위한 조성물들에서, 개체로부터 얻은 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 핵산 발현 수준을 갖는다. 일부 예들에서, PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH 또는 이들의 조합에 의해 결정되었다. 일부 예들에서, 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플 및 혈장 샘플로 구성된 그룹에서 선택된다. 일부 예들에서, 조직 샘플은 종양 샘플이다. 일부 예들에서, 종양 샘플은 종양-침윤 면역 세포, 종양 세포, 간질 세포 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0349] 일부 구현예에서, 폐암은 소세포 폐암 (SCLC)이다. 일부 구현예들에서, 상기 소세포 폐암(SCLC)은 4(IV)기 소세포 폐암(SCLC)으로도 지칭되는 확장병기의 소세포 폐암(ES-SCLC)이다. 일부 구현예들에서, 상기 소세포 폐암(SCLC)은 미국보훈부폐연구그룹(Veterans Administration Lung Study Group: VALG)의 병기 체계(예컨대, Micke et al. *Lung Cancer* 2002, 37:271-6을 참조)에 따라서 또는 이에 정의된 바와 같이 조직학적 또는 세포학적으로 확인되었다. 일부 구현예들에서, 소세포 폐암(SCLC)은 상기 개체가 수술이 불가능하고, 제한된 또는 제한된 병기의 소세포 폐암(L-SCLC 또는 LS-SCLC)을 갖는 것으로 분류될 수 없는 경우, 확장병기의 소세포 폐암(ES-SCLC)으로 분류된다. 일부 구현예들에서, 상기 확장병기의 소세포 폐암(ES-SCLC)은 검출 가능하고/거나 최초로 암이 발생한 폐의 외부로 퍼져 나갔다. 일부 구현예들에서, 상기 확장병기의 소세포 폐암(ES-SCLC)은 검출 가능하고/거나, 기타(예컨대, 먼) 기관, 예컨대(이에 제한되지는 않는), 간, 부신, 림프절 및/또는 뇌로 추가로 퍼져 나갔다. 일부 구현예들에서, 상기 확장병기의 소세포 폐암(ES-SCLC)은 치료하기 어렵다.

[0350] 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 예후가 좋지 않다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 치료 경험이 없는 대상체 또는 대상체의 집단(예컨대, 화학요법 경험이 없는 대상체 또는 대상체의 집단)이다. 일부 구현예들에서, 치료 경험이 없는 대상체는, 예컨대, 암, 소세포 폐암(SCLC) 또는 확장병기의 소세포 폐암(ES-SCLC)에 대한 선행 치료를 받지 않은 대상체이다. 일부 구현예들에서, 상기 치료 경험이 없는 대상체는 확장 병기의 소세포 폐암(ES-SCLC)에 대한 선행 치료를 받지 않은 대상체이다. 일부 구현예들에서, 상기 치료 경험이 없는 대상체는 화학요법 경험이 없는, 예컨대, 암, 소세포 폐암(SCLC) 및/또는 확장병기의 소세포 폐암(ES-SCLC)의 치료를 위해 선행 화학요법을 받지 않은 대상체이다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 확장 병기의 소세포 폐암(ES-SCLC)에 대한 치료를 받지 않았다. 일부

구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 확장 병기의 소세포 폐암(ES-SCLC)에 대한 선행 전신 치료를 받지 않았다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 치료 목적으로 제한된 병기의 소세포 폐암(LS-SCLC)에 대한 선행 화학방사선 요법을 받았으며, 확장 병기의 소세포 폐암(ES-SCLC) 진단으로부터 마지막

[0351] 화학요법, 방사선 요법 또는 화학방사선 요법 주기 이후 6개월 이상의 무치료 주기를 경험하였다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 무증상 상부 또는 소뇌 중추 신경계(CNS) 전이를 갖는다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 중뇌, 뇌교, 수질 또는 척수로의 전이를 갖지 않는다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 중추 신경계(CNS) 질환을 가지며, 중추 신경계(CNS) 질환에 대한 코르티코스테로이드 치료를 필요로 하지 않는다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 새로운 무증상 전이를 가지며, 중추 신경계(CNS) 전이에 대한 방사선 요법 및/또는 수술을 받았다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 RECIST v1.1 기준에 따라/에 의해 정의된 바와 같은 측정가능한 질병을 갖는다(예컨대, Eisenhauer et al., *Eur. J. Cancer* 2009, 45: 228-247을 참조). 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 CD137 작용제 또는 면역 관문 차단 요법을 사용한 선행 치료를 받지 않았다.

[0352] 일부 구현예들에서, 상기 치료는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단의 무진행 생존(PFS)은 기준 PFS 시간과 비교하여 증가된다. 일부 경우들에서, 상기 기준 PFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맵) 없이(예컨대, 항 PD-L1 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)로 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 시간 중앙값이다.

[0353] 일부 경우들에서, 상기 방법들은 추가 요법을 더 포함한다. 상기 추가 요법은 방사선 요법, 수술(예컨대, 종양 절제술 및 유방절제술), 화학요법, 유전자 요법, DNA 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역 요법, 골수 이식, 나노 요법, 단일클론 항체 요법, 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 추가 요법은 보조 또는 신보조 요법의 형태일 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 추가 요법은 소분자 효소 억제제 또는 항 전이성 제제의 투여이다. 일부 구현예들에서, 상기 추가 요법은 부작용 제한 제제(예컨대, 치료의 부작용의 발생 및/또는 중증도를 줄이고자 하는 제제, 예컨대 항 메스꺼움 제제 등)의 투여이다. 일부 구현예들에서, 상기 추가 요법은 방사선 요법이다. 일부 구현예들에서, 상기 추가 요법은 수술이다. 일부 구현예들에서, 상기 추가 요법은 방사선 요법 및 수술의 병용이다. 일부 구현예들에서, 상기 추가 요법은 감마선 조사이다.

[0354] 본원에서의 사용을 위해 고려되는 다른 추가적인 치료 항체들은 알렘투 주맵(캄패트(Campath)), 베바시주맵(아바스틴(AVASTIN)[®], 제넨텍); 세특시맵(얼비투스(ERBITUX)[®], 임플론); 파니투주맵(벡티빅스(VECTIBIX)[®], 암젠), 리툽시맵(리툽산(RITUXAN)[®], 제넨텍/바이오젠 아이텍), 퍼투주맵(옵니타그(OMNITARG)[®], 2C4, 제넨텍), 트라스투주맵(헤셉틴(HERCEPTIN)[®], 제넨텍), 토시투모맵(벡사, 코릭시아), 항체 약물 접합체, 켄투주맵 오조가미신(마일로타그(MYLOTARG)[®], 와이어쓰), 아폴리주맵, 아셀리주맵, 아틀리주맵, 바피뉴주맵, 비바투주맵 메르탄신, 칸투주맵 메르탄신, 세렐리주맵, 세르톨리주맵 페골, 시드푸시투주맵, 시드투주맵, 다클리주맵, 에쿨리주맵, 에팔리주맵, 에프라투주맵, 에를리주맵, 펠비주맵, 폰톨리주맵, 켄투주맵 오조가미신, 이노투주맵 오조가미신, 이필리무맵, 라베투주맵, 린투주맵, 마투주맵, 메폴리주맵, 모타비주맵, 모토비주맵, 나탈리주맵, 니모투주맵, 놀로비주맵, 누마비주맵, 오크렐리주맵, 오말리주맵, 팔리비주맵, 파스콜리주맵, 펙푸시투주맵, 펙투주맵, 펙셀리주맵, 팔리비주맵, 라니비주맵, 레슬리비주맵, 레슬리주맵, 레시비주맵, 로벨리주맵, 루폴리주맵, 시브로투주맵, 시폴리주맵, 손투주맵, 타카투주맵 테트라세탄, 타도시주맵, 탈리주맵, 테피바주맵, 토실리주맵, 토랄리주맵, 투코투주맵 셀모류킨, 투쿠시투주맵, 우마비주맵, 유르톡사주맵, 유스테키누맵, 비실리주맵, 및 항 인터류킨-12(ABT-874/J695, 와이어쓰 리써치 앤드 애보트 래보라토리즈)를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0355] 일부 구현예들에서, 상기 추가 요법은 PI3K/AKT/mTOR 경로, HSP90 억제제, 튜불린 억제제, 세포자멸사 억제제, 및/또는 화학예방적 체제를 표적한 요법이다. 일부 구현예들에서, 상기 추가 요법은 CTLA-4(CD152로도 공지됨), 예컨대, 차단 항체, 이필리무맵(MDX-010, MDX-101, 또는 예르보이(Yervoy)[®]로도 공지됨), 트레렐리무맵(티실리무맵 또는 CP-675,206으로도 공지됨), B7-H3에 대해 지향된 길항제(CD276으로도 공지됨), 예컨대, 차단 항체, MGA271, TGF 베타에 대해 지향된 길항제, 예컨대, 메테리무맵(CAT-192로도 공지됨), 프레소리무맵(GC1008로도 공지됨), 또는 LY2157299, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포(예컨대, 세포독성 T 세포 또는 CTL)의 입양 전이를 포함한 치료, 양성-음성 TGF 베타 수용체, 예컨대, 양성-음성 TGF 베타 II형 수용체를 포함하는 T 세포의 입양 전이를 포함한 치료, HERCREEM 프로토콜(예컨대, ClinicalTrials.gov Identifier NCT00889954를 참조)을 포함한 치료, CD137에 대해 지향된 작용제(TNFRSF9, 4-1BB, 또는 ILA로도 공지됨), 예

컨대, 활성 항체, 우렐루맙(BMS-663513으로도 공지됨), CD40에 대해 지향된 작용제, 예컨대, 활성 항체, CP-870893, OX40에 대해 지향된 작용제(CD134로도 공지됨), 예컨대, 상이한 항 OX40 항체(예컨대, AgonOX)와 병용으로 투여되는 활성 항체, CD27에 대해 지향된 작용제, 예컨대, 활성 항체, CDX-1127, 인돌아민-2,3-디옥시게나제(IDO), 1-메틸-D-트립토판(1-D-MT로도 공지됨), 항 약물 접합체(일부 구현예들에서, 메르탄신 또는 모노메틸아우리스타틴 E(MMAE)를 포함), 항 NaPi2b 항체-MMAE 접합체(DNIB0600A 또는 RG7599로도 공지됨), 트라스투주맙 엠탄신(TDM1, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 또는 케싸일라(KADCYLA)[®], 제넨텍으로 공지됨), DMUC5754A, 엔도텔린 B 수용체(EDNBR)를 표적하는 항 약물 접합체, 예컨대, MMAE와 접합된 EDNBR에 대해 지향된 항체, 혈관신생 억제제, VEGF, 예컨대, VEGF-A에 대해 지향된 항체, 베바시주맙(아바스틴[®], 제넨텍으로도 공지됨), 안지오프이에틴 2(Ang2로도 공지됨)에 대해 지향된 항체, MEDI3617 항종양성 체제, CSF-1R(M-CSFR 또는 CD115로도 공지됨)을 표적하는 체제, 항 CSF-1R(IMCCS4로도 공지됨), 인터페론, 예를 들어, 인터페론 알파 또는 인터페론 감마, 로페론(Roferon)-A, GM-CSF(재조합 인간 과립구대식구집락자극인자, rhu GM-CSF, 사그라모스틴, 또는 류카인(Leukine)[®]으로도 공지됨), IL-2(알데스루킨 또는 프로류킨(Proleukin)[®]으로도 공지됨), IL-12, CD20을 표적하는 항체(일부 구현예들에서, CD20을 표적하는 상기 항체는 오비누투주맙(GA101 또는 가짜이바(Gazyva)[®]로도 공지됨) 또는 리툽시맙임), G1TR를 표적하는 항체(일부 구현예들에서, G1TR를 표적하는 상기 항체는 TRX518임), 암 백신과 병용(일부 구현예들에서, 상기 암 백신은 펩티드 암 백신이며, 일부 구현예들에서, 맞춤형 펩티드 백신이고; 일부 구현예들에서, 상기 펩티드 암 백신은 다가 긴 펩티드, 멀티-펩티드, 혼합 펩티드, 잡종 펩티드, 또는 펩티드로 감작된 수지상 세포(예컨대, Yamada et al., Cancer Sci, 104:14-21, 2013을 참조)), 보강제인 TLR 작용제와 병용, 예컨대, 폴리-ICLC(힐토놀(Hiltonol)[®]로도 공지됨), LPS, MPL, 또는 CpG ODN, 종양괴사인자(TNF) 알파, IL-1, HMGB1, IL-10 길항제, IL-4 길항제, IL-13 길항제, HVEM 길항제, ICOS 작용제, 예컨대, ICOS-L의 투여, 또는 ICOS에 대해 지향된 작용 항체, CXCL1표적 치료, CXCL10 표적 치료, CCL5 표적 치료, LFA-1 또는 ICAM1 작용제, 셀렉틴(Selectin) 작용제, 표적 치료, B-Raf의 억제제, 베뮤라페닙(젤보라프(Zelboraf)[®]로도 공지됨), 다브라페닙(타핀라(Tafinlar)[®]로도 공지됨), 엘로티닙(타세바(Tarceva)[®]로도 공지됨), MEK, 예컨대 MEK1(MAP2K1로도 공지됨) 또는 MEK2(MAP2K2로도 공지됨)의 억제제, 코비메티닙(GDC-0973 또는 XL-518로도 공지됨), 트라메티닙(메키니스트(Mekinist)[®]으로도 공지됨), K-Ras의 억제제, c-Met의 억제제, 오나투주맙(메트맙(MetMab)으로도 공지됨), A1k의 억제제, AF802(CH5424802 또는 알렉티닙으로도 공지됨), 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K)의 억제제, BKM120, 이델라리십(GS-1101 또는 CAL-101로도 공지됨), 페리포신(KRX-0401로도 공지됨), Akt, MK2206, GSK690693, GDC-0941, mTOR의 억제제, 시롤리무스(라파마이신으로도 공지됨), 템시롤리무스(CCI-779 또는 토리셀(Torisel)[®]로도 공지됨), 에베로리무스(RAD001로도 공지됨), 리다포롤리십(AP-23573, MK-8669 또는 데포롤리무스로도 공지됨), OSI-027, AZD8055, INK128, 이중 PI3K/mTOR 억제제, XL765, GDC-0980, BEZ235(NVP-BEZ235로도 공지됨), BGT226, GSK2126458, PF-04691502, PF-05212384 (PKI-587로도 공지됨)이다. 상기 추가 요법은 본원에 기재된 화학치료제들 중 하나 이상일 수 있다.

[0356] **iii. 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 폐암을 치료하기 위한 방법 및 사용**

[0357] 본원에서는 대상체 또는 대상체 집단에서 폐암(예컨대, 확장 병기 SCLC(ES-SCLC) 및 폐 선암종을 포함하는 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC(예컨대, IIIB기 NSCLC), 또는 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, IV기 NSCLC), 소세포 폐암(SCLC)을 포함하는 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC를 포함하는 비소세포 폐암(NSCLC)을 치료하는 방법 및 사용으로서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙), 및 제1 및 제2 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제)의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는 방법 및 사용이 제공된다.

[0358] 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙), 및 화학요법 조합을 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙)는 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 일부 양태들에서, 본 발명은 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 대상체 또는 대상체 집단의 체중(BW) 또는 체표면적(BSA)을 기준으로 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항

PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)를 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 제공한다.

[0359] 일부 양태들에서, 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법 조합을 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함하고, 여기서 상기 화학요법 조합은 유효량의 백금계 화학요법제 및 유효량의 비백금계 화학요법제를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)는 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드)이다.

[0360] 특정 구현예들에서, 상기 방법은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드)를 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것을 수반하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)은 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여되고, 상기 화학요법 조합(예컨대, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드)는 동일한 빈도(예컨대, 3주마다, 예컨대 각 21일 투약 주기의 제 1일에)로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 투약은 4회 내지 6회 유도 투약 주기 동안 계속된다(예컨대, 4회의 유도 투약 주기, 5회의 유도 투약 주기, 또는 6회의 유도 투약 주기). 상기 유도 투약 주기 후에, 유지 요법은 1회 이상의 후속(유지) 투약 주기로 투여될 수 있다. 특정 구현예들에서, 상기 1회 이상의 유지 투약 주기는 상기 백금계 화학요법제를 포함하지 않는다.

[0361] 일부 경우들에서, 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)를 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에 4주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 제공한다.

[0362] 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 PFS 또는 DOR의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 OS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는, 예컨대 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서 무진행 생존의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)는, 예컨대 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단의 Os를 연장시킨다.

[0363] 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법 조합(예컨대, 백금계 화학요법제의 조합(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드))을 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것은 펌브롤리주맵 및 상기 화학요법 조합(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드) 및 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴))를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS 중앙값의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 3.5개월 또는 약 4.7개월(예컨대, 적어도 약 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 또는 4.7개월, 예컨대 적어도 약 3.5~3.7개월, 3.7~3.9개월, 3.9~4.1개월, 4.1~4.3개월, 4.3~4.5개월, 또는

4.5~4.7개월) 만큼 연장시킨다.

[0364]

일부 구현예들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법 조합(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 항대사물질(예컨대, 펌브롤리주맵)의 조합)을 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 폐암(예컨대, NSCLC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것은 8.8개월 초과(예컨대, 적어도 8.9개월, 적어도 9.0개월, 적어도 9.2개월, 적어도 9.5개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 13개월, 적어도 14개월, 적어도 15개월, 적어도 16개월, 적어도 17개월, 적어도 18개월, 적어도 20개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 적어도 36개월, 적어도 42개월, 적어도 48개월, 적어도 54개월, 또는 그 이상, 예컨대 약 8.9개월, 약 9.0개월, 약 9.2개월, 약 9.5개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 20개월, 약 24개월, 약 30개월, 약 36개월, 약 42개월, 약 48개월, 약 54개월 또는 그 이상)의 PFS 중앙값을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 8개월(예컨대, 8개월 내지 36개월, 예컨대 8개월 내지 24개월(예컨대, 8개월, 9개월, 10개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 또는 24개월)의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 약 12.5개월 내지 약 14.7개월(예컨대, 12.5개월, 12.7개월, 12.9개월, 13.1개월, 13.3개월, 13.5개월, 13.7개월, 13.9개월, 14.1개월, 14.3개월, 14.5개월, 또는 14.7개월, 예컨대 약 12.5~13개월, 13~13.5개월, 13.5~14개월, 또는 14~14.7개월)의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법 조합(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 항대사물질(예컨대, 펌브롤리주맵)의 조합)을 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 폐암(예컨대, NSCLC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것은 적어도 10개월의 PFS 중앙값을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법 조합(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 항대사물질(예컨대, 펌브롤리주맵)의 조합)을 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 폐암(예컨대, NSCLC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것은 적어도 12개월의 PFS 중앙값을 발생시킨다.

[0365]

일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법 조합(예컨대, 백금계 화학요법제의 조합(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드))을 폐암을 가진 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것은 펌브롤리주맵 및 상기 화학요법 조합(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드) 및 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴))를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS 중앙값의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 4개월(예컨대, 4 내지 12개월(예컨대, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월)) 만큼 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 5.5개월 내지 약 8.0개월(예컨대, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 또는 8.0개월, 예컨대 5.5~6.5개월, 6.5~7.5개월, 또는 7.5~8.0개월) 만큼 연장시킨다.

[0366]

일부 구현예들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법 조합(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 항대사물질(예컨대, 펌브롤리주맵)의 조합)을 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 폐암(예컨대, NSCLC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것은 22개월 초과(예컨대, 적어도 23개월, 적어도 24개월, 적어도 25개월, 적어도 26개월, 적어도 27개월, 적어도 28개월, 적어도 29개월, 적어도 30개월, 적어도 31개월, 적어도 32개월, 적어도 33개월, 적어도 34개월, 적어도 35개월, 적어도 36개월, 적어도 42개월, 적어도 48개월, 적어도 54개월, 적어도 60개월, 적어도 70개월, 적어도 80개월, 적어도 90개월, 적어도 100개월, 적어도 110개월, 적어도 120개월, 적어도 130개월, 적어도 140개월, 적어도 150개월, 적어도 160개월, 적어도 170개월, 적어도 180개월, 적어도 190개월, 또는 적어도 200개월, 예컨대 약 23개월, 약 24개월, 약 25개월, 약 26개월, 약 27개월, 약 28개월, 약 29개월, 약 30개월, 약 31개월, 약 32개월, 약 33개월, 약 34개월, 약 35개월, 약 36개월, 약 40개월, 약 42개월, 약 48개월, 약 54개월, 약 60개월, 약 70개월, 약 80개월, 약 90개월, 약 100개월, 약 110개월, 약 120개월, 약 130개월, 약 140개월, 약 150개월, 약 160개월, 약 170개월, 약 180개월, 약 190개월, 약 200개월)의 OS 중앙값을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 적어도 약 24개월(예컨대, 24개월 내지 42개월(예컨대 24개월 내지 36개월(예

컨대, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월)의 대상체 집단의 OS 중앙값을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 약 27.5개월 내지 약 32.0개월(예컨대, 27.5개월, 28.0개월, 28.5개월, 29.0개월, 29.5개월, 30.0개월, 30.5개월, 31.0개월, 31.5개월, 또는 32.0개월(예컨대, 27.5~28.5개월, 28.5~29.5개월, 29.5~30.5개월, 30.5~31.5개월, 또는 31.5~32개월)의 대상체 집단의 OS 중앙값을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법 조합(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 항대사물질(예컨대, 펌브롤리주맵)의 조합)을 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 폐암(예컨대, NSCLC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것은 적어도 24개월의 OS 중앙값을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법 조합(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 항대사물질(예컨대, 펌브롤리주맵)의 조합)을 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 폐암(예컨대, NSCLC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것은 적어도 36개월의 OS 중앙값을 발생시킨다.

[0367] 일부 구현예들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법 조합(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 항대사물질(예컨대, 펌브롤리주맵)의 조합)을 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것은 펌브롤리주맵 및 상기 화학요법 조합(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드) 및 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴))를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 전체 반응률(ORR)의 증가, 예컨대 펌브롤리주맵 및 상기 화학요법 조합(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드) 및 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴))을 이용한 치료와 비교하여 적어도 10%(예컨대, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 또는 적어도 40%)의 ORR 증가를 발생시킨다.

[0368] 일부 구현예들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법 조합(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 항대사물질(예컨대, 펌브롤리주맵)의 조합)을 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 폐암(예컨대, NSCLC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것은 47.5% 초과(예컨대, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100%, 예컨대 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%)의 ORR을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법 조합(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 항대사물질(예컨대, 펌브롤리주맵)의 조합)을 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 폐암(예컨대, NSCLC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것은 적어도 50%의 ORR을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법 조합(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 항대사물질(예컨대, 펌브롤리주맵)의 조합)을 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 폐암(예컨대, NSCLC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것은 적어도 60%의 ORR을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법 조합(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 항대사물질(예컨대, 펌브롤리주맵)의 조합)을 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 폐암(예컨대, NSCLC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 것은 적어도 70%의 ORR을 발생시킨다.

[0369] 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)를 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에 4주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 기준 PFS와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서 무진행 생존의 증가를

발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 DOR의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 대상체 또는 대상체 집단에서 OR를 연장시킨다.

[0370] 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)를 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에게 2주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 제공한다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는, 예컨대 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서 무진행 생존의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)를 투여하는 것은, 예컨대 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서 Os를 연장시킨다.

[0371] 특정 경우들에서, 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)를 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에게 2주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 기준 PFS와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서 무진행 생존의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 대상체 또는 대상체 집단에서 OR를 연장시킨다.

[0372] 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 선행 전신 요법(예컨대, 치료 목적으로 선행 전신 요법, 예컨대 화학요법)을 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 전 해당 월 이내에(예컨대, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 전 2개월 이내, 3개월 이내, 4개월 이내, 6개월 이내, 1년 이내, 2년 이내, 3년 이내, 4년 이내, 5년 이내, 또는 10년 이내에) 받지 않았다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 화학요법에 대한 치료 경험이 없다.

[0373] 일부 구현예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 화학요법과 함께 투여된다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 2주 1회(Q2W), 3주 1회(Q3W), 또는 4주 1회(Q4W) 투약 요법은 하나 이상의 화학요법제와 함께 투여될 수 있다. 상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체(Q2W, Q3W, 또는 Q4W)의 투여 빈도와 동일한 빈도로 또는 상이한 빈도(예컨대, 3주 투약/1주 휴약 일정)로 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 2주마다 투여되고, 상기 하나 이상의 화학요법제는 매주, 3주 투약/1주 휴약, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 투여된다. 대안적으로, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 투여되고, 상기 하나 이상의 화학요법제는 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 투여된다. 대안적으로, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4주마다 투여되고, 상기 하나 이상의 화학요법제는 매주, 3주 투약/1주 휴약, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 투여된다. 특정 예들에서, 화학요법제는 주당 수회(예컨대, 주당 2, 3, 4, 5, 6 또는 7회(예컨대, 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일에)) 투여된다.

[0374] 일부 구현예들에서, 화학요법제의 용량은 1회 이상의 초기 용량 후(예컨대, 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 초기 용량 후) 감소된다. 예를 들어, 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈)의 후속 용량은 초기 용량의 약 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%,

20%, 15%, 10% 또는 5%로 투여될 수 있다. 예를 들어, 75 mg/m^2 의 시스플라틴의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 70 mg/m^2 , 65 mg/m^2 , 60 mg/m^2 , 55 mg/m^2 , 50 mg/m^2 , 또는 45 mg/m^2 으로 감소될 수 있고; 500 mg/m^2 의 페메트렉시드의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 75 mg/m^2 으로 감소될 수 있고; 약 175 mg/m^2 의 파클리탁셀의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 450 mg/m^2 , 400 mg/m^2 , 350 mg/m^2 , 300 mg/m^2 , 250 mg/m^2 , 또는 200 mg/m^2 으로 감소될 수 있고; 그리고/또는 $\text{AUC} = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴의 초기 용량은 후속 용량에 대해, 예컨대 $\text{AUC} = 4.5 \text{ mg/ml/분}$, 4.0 mg/ml/분 , 3.5 mg/ml/분 또는 3.0 mg/ml/분 을 달성하기에 충분한 용량으로 감소될 수 있다.

[0375] 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드)의 투여는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드)의 투여는 상기 대상체 또는 대상체 집단에서 무진행 생존의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드)의 투여는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 연장시킨다.

[0376] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴), 및 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드)을 투여받은 대상체 또는 대상체 집단은 폐암, 예컨대 NSCLC(예컨대, 비편평 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC))에 대해 치료를 받고 있다.

[0377] 제제의 투약

[0378] 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 및 화학요법제의 투약은 섹션 III(K)에 기재되어 있다.

[0379] 암의 특성화

[0380] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 폐암은 NSCLC(예컨대, 비편평 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC))일 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 폐암에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았다.

[0381] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물들에서, 상기 대상체는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 또는 역형성 림프종 키나제(ALK) 게놈 증양 이상을 갖지 않는다. 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물들에서, 상기 대상체는 *EGFR* 유전자 돌연변이(예컨대, 감작성 *EGFR* 유전자 돌연변이) 또는 *ALK* 유전자 재배열을 갖지 않는다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 0 또는 1의 이스턴 코퍼레이티브 증양학 그룹(ECOG) 전신 활동도(PS)를 가진다.

[0382] 돌연변이 상태 *EGFR* 및 *ALK*를 검출하는 방법은 당업계에 일반적으로 공지되어 있으며, 임상 샘플(예컨대, 종양 생검 또는 혈액 샘플(예컨대, 혈액 중 순환 종양 DNA)로부터의 DNA를 차세대 서열분석 방법을 사용하여, 예컨대 본원에 그 전체가 인용된 Frampton et al. (*Nature Biotechnology*, 31(11): 1023-1033, 2013)에 기재된 표적화된 유전자 풀다운 및 서열분석 방법을 사용하여 서열분석하는 것을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이러한 차세대 시퀀싱 방법은 다양한 돌연변이(예를 들어, 삽입, 결실, 염기 치환, 국소 유전자 증폭 및/또는 동형 접합 유전자 결실)를 검출하기 위해 본원에 개시된 임의의 방법과 함께 사용될 수 있으며, 동시에 소형 샘플들(예를 들어, 작은 코어 바늘 생검, 미세 바늘 흡인 및/또는 세포 블록들) 또는 고정된 샘플들(예를 들어, 포르말린-고정 및 파라핀 포매(FFPE) 샘플)을 사용할 수 있게 한다. *EGFR* 및 *ALK*의 돌연변이 상태를 검출하기 위한 다른 방법에는 형광 인시튜 혼성화(FISH) 및 면역조직화학(IHC) 방법이 포함된다. *ALK*의 돌연변이 상태의 검출을 위한 예시적인 방법은 미국 특허 제 9,651,555에 개시되며, 이는 본원에 그 전체가 인용된다. 일부 경우들에서, VENTANA® 항 *ALK* (D5F3) IHC 분석은 *ALK* 유전자의 돌연변이 상태를 결정하기 위해 사용한다.

- [0383] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 경우들에서, 상기 돌연변이는 감작성 *EGFR* 돌연변이이다. 감작성 *EGFR* 돌연변이는 당업계에 일반적으로 공지되어 있으며 미국 특허 공보 제 US 2018/0235968 및 in Juan et al. (*Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 9(3): 201-216, 2017)에 기재되어 있으며, 이는 본원에 그 전체가 원용된다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 18-21 중 어느 하나에서의 돌연변이(예컨대, 엑손 18, 엑손 19, 엑손 20, 및/또는 엑손 21에서의 돌연변이)이다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 19에서의 결실(del19)이다. 다른 예들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 21에서의 L858R 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 18의 G719X 점 돌연변이이며, 여기서 "X"는 가장 일반적으로 C, A, 또는 S이다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 18의 G719S 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 18에서의 G719A 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 18에서의 S720F 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 21에서의 L861Q 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 21에서의 L861R 점 돌연변이이다. 다른 경우들에서, 감작성 *EGFR* 돌연변이는 T790M 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 E709X 점 돌연변이이며, 여기서 "X"는 가장 일반적으로 K, A, 또는 H이다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 S768I 점 돌연변이이다.
- [0384] 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 경우들에서, 상기 돌연변이는 *ALK* 유전자 재배열이다. *ALK* 유전자 재배열은 당업계에 일반적으로 공지되어 있으며 미국 특허 제 9,651,555 및 in Du et al. (*Thoracic Cancer*. 9: 423-430, 2018)에 기재되어 있으며, 이는 본원에 그 전체가 원용된다. 일부 경우들에서, *ALK* 유전자 재배열은 하류 신호전달 경로를 활성화하여 세포 증식 및 생존을 증가시키는 발암성 *ALK* 티로신 키나제의 생성을 초래한다. 일부 경우들에서, *ALK* 유전자 재배열은 *EML4*, *KIF5B*, *KLC1*, *TFG*, *TPR*, *HIP1*, *STRN*, *DCTN1*, *SQSTM1*, *NPM1*, *BCL11A*, *BIRC6*, *RANBP2*, *ATIC*, *CLTC*, *TMP4*, 및 *MSN*로 구성된 그룹에서 선택된 유전자와의 *ALK* 재배열이며, 융합 종양유전자를 형성시킨다. 일부 경우들에서, *ALK* 유전자 재배열은 *ALK* 와의 *EML4* 재배열이며 융합 종양유전자 *EML4*
- [0385] *ALK*를 형성한다.
- [0386] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 용도, 또는 용도를 위한 조성물들에서, 대상체는 NSCLC의 폐 림프상피종 유사 암종 하위유형이 없다. NSCLC의 하위유형을 검출하는 방법은 당업계에 널리 공지이며, 조직병리적 기준에 의한, 또는 분자 특징 (예를 들면, 바이오마커 (예를 들면, 상기 유전자에 의해 인코딩된 특정한 유전자 또는 단백질)의 하나 또는 조합의 발현에 의해 특성규명된 하위유형)에 의한 결정 방법을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 예들에서, 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플 및 혈장 샘플로 구성된 그룹에서 선택된다. 일부 예들에서, 조직 샘플은 종양 샘플이다.
- [0387] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 용도, 또는 용도를 위한 조성물들에서, 대상체는 활동성 엡스타인-바 바이러스(EBV) 감염 또는 알려진 또는 의심되는 만성 활동성 EBV 감염이 없다. 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 활동성 또는 만성 활동성 EBV 감염의 지표는, 대상체의 샘플(예컨대, 혈액 또는 혈청 샘플)에서 검출된 EBV IgM, EBV IgG, 엡스타인-바 핵 항원 (EBNA), 및 엡스타인-바 바이러스 입자들을 포함할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 대상체의 샘플에서 EBV IgM, EBV IgG, 엡스타인-바 핵 항원 (EBNA), 및 엡스타인-바 바이러스 입자들을 포함하는 활동성 또는 만성 활동성 EBV 감염의 하나 이상의 지표의 존재를 검출하는 방법은 당업계에 널리 공지이며, 혈청학적 진단 (예를 들어, EBV DNA의 검출 (예를 들어, EBV 바이러스 입자 검출을 위한 혈액 샘플의 PCR 분석에 의함) 또는 EBV 항원 또는 항 EBV 항체의 검출 (예를 들어, 이중성 항체를 사용한 EBNA, EBV IgM 또는 EBV IgG의 검출))을 포함하는 방법들을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 경우들에서, 샘플은 전혈 샘플, 혈청 샘플 및 혈장 샘플로 구성된 그룹에서 선택된다. 일부 경우들에서, 대상체는 EBV IgM에 대해 음성이고 및/또는 EBV PCR에 의해 음성이다. 일부 경우들에서, 대상체는 EBV IgM에 대해 음성이고 및/또는 EBV PCR에 의해 음성이며 EBV IgG에 대해 양성이고 및/또는 엡스타인-바 핵 항원 (EBNA)에 대해 양성이다. 다른 경우들에서, 대상체는 EBV IgG에 대해 음성이고 및/또는 EBNA에 대해 음성이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 PD-L1 선택된 종양(예컨대, SP263 또는 22C3 항체를 이용한 IHC에 의해 결정된 바와 같이 최소 PD-L1 양성 종양 세포 분획 또는 TPS가 $\geq 30\%$ (예컨대, $\geq 50\%$)인 종양 PD-L1 발현 또는 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율이 SP142 항체를 이용한 IHC에 의해 결정된 바와 같이 1% 이상인 경우)을 갖는다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 선택된 종양은 PD-L1 양성 종양 세포 분획 또는 PD-L1 TPS가 면역조직화학적(IHC) 분석법에 의해 30% 이상(예컨대, 50% 이상)인 것으로 결정된 종양이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 선택된 종양은 PD-L1 발현 면역 세포(IC)에 의해 차지하는 종양 면적의 비율이 면역조직화학적(IHC) 분석법에 의해 1% 이상인 것으로 결정된 종양이다. 일부 경우들에서, IHC 분석법은 항 PD-L1 항체

SP263, 22C3, SP142, 또는 28-8을 사용한다. 일부 경우들에서, IHC 분석법은 항 PD-L1 항체 SP263를 사용한다. 일부 경우들에서, IHC 분석법은 항 PD-L1 항체 SP142를 사용한다. 일부 경우들에서, IHC 분석법은 항 PD-L1 항체 22C3를 사용한다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 50% 이상의 TPS를 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, PD-L1-양성 종양 세포 비율은 (예를 들어, 항 PD-L1 항체 SP263를 사용한 양성 염색에 의해 결정 시 (예를 들어, Ventana 분석법 사용), 항 PD-L1 항체 22C3를 사용한 양성 염색에 의해 결정 시 (예를 들어, pharmDx 분석법 사용), 또는 항 PD-L1 항체 28-8을 사용한 양성 염색에 의해 결정 시) 50% 이상이다. 일부 구현예들에서, PD-L1-양성 종양 세포 비율은 항 PD-L1 항체 SP142를 사용한 양성 염색에 의해 결정 시 30% 이상이다. 일부 경우들에서, 상기 IC는 1% 이상인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 IC는 5% 이상인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 IC는 10% 이상인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 IC는 1% 이상 50% 미만인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 IC는 1% 이상 30% 미만인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이).

[0388] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 용도, 또는 용도를 위한 조성물들에서, 개체로부터 얻은 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준을 갖는다. 일부 경우들에서, PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 IHC 분석법에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, IHC 분석법은 항 PD-L1 항체 SP142를 사용한다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플 내 종양 세포의 1% 이상에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플 내 종양 세포의 1% 이상 5% 미만에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플 내 종양 세포의 5% 이상 50% 미만에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플 내 종양 세포의 50% 이상에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플의 1% 이상을 포함하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플의 1% 이상 5% 미만을 포함하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플의 5% 이상 10% 미만을 포함하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양 샘플의 10% 이상을 포함하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다.

[0389] 일부 경우들에서, 상기 대상체는 PD-L1 발현으로부터 평가되지 않은 폐암(예컨대, NSCLC(예컨대, 비편평 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC)))을 가진다. 예를 들어, 일부 경우들에서, 폐암을 가진 대상체는 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 이상인 것으로 결정되지 않았다(예컨대, 상기 대상체는 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 45%, 40%, 35%, 또는 30% 이상인 것으로 결정되지 않았다). 예를 들어, 일부 경우들에서, 상기 대상체는, 예컨대 본원에 기재되거나 해당 기술 분야에 공지된 임의의 IHC 방법을 사용하여 평가된 바와 같이, TPS가 50% 이상 PD-L1 양성인 것으로 결정되지 않았다(예컨대, 상기 대상체는 TPS가 45% 이상 PD-L1 양성, 40% 이상 PD-L1 양성, 35% 이상 PD-L1 양성, 또는 30% 이상 PD-L1 양성인 것으로 결정되지 않았다).

[0390] 일부 경우들에서, 폐암(예컨대, NSCLC(예컨대, 비편평 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC)))을 가진 대상체는 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 미만인 것으로 결정되었다(예컨대, 1% 내지 50%, 1% 내지 49%, 5% 내지 45%, 10% 내지 40%, 15% 내지 35%, 또는 20% 내지 30%, 예컨대 1% 내지 5%, 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 30% 내지 35%, 35% 내지 40%, 40% 내지 45%, 또는 45% 내지 49%, 예컨대 49% 미만, 45% 미만, 40% 미만, 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 또는 약 0%). 예를 들어, 특정 경우들에서, 폐암을 가진 대상체는 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 1% 내지 49% 미만인 것으로 결정되었다(예컨대, 1% 내지 5%, 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 30% 내지 35%, 35% 내지 40%, 40% 내지 45%, 또는 45% 내지 49%). 다른 경우들에서, 폐암을 가진 대상체는 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 1% 미만인 것으로 결정되었다(예컨대, 0%, 또는 검출 불가능한 PD-L1 발현).

[0391] 예를 들어, 일부 경우들에서, 폐암(예컨대, NSCLC(예컨대, 비편평 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC)))을 가진 대상체는 TPS가 50%미만 PD-L1 양성인 것으로 결정되

었다(예컨대, 1% 내지 50%, 1% 내지 49%, 5% 내지 45%, 10% 내지 40%, 15% 내지 35%, 또는 20% 내지 30% PD-L1 양성, 예컨대 1% 내지 5%, 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 30% 내지 35%, 35% 내지 40%, 40% 내지 45%, 또는 45% 내지 49% PD-L1 양성, 예컨대 49% 미만, 45% 미만, 40% 미만, 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 또는 약 0% PD-L1 양성). 예를 들어, 특정 경우들에서, 폐암을 가진 대상체는 TPS가 1% 내지 49% PD-L1 양성인 것으로 결정되었다(예컨대, 1% 내지 5%, 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 30% 내지 35%, 35% 내지 40%, 40% 내지 45%, 또는 45% 내지 49% PD-L1 양성). 다른 경우들에서, 폐암을 가진 대상체는 TPS가 1% 미만 PD-L1 양성인 것으로 결정되었다(예컨대, 약 0%, 또는 검출 불가능한 PD-L1 발현).

[0392] 특정 구현예들에서, 상기 대상체는 PD-L1 발현으로부터 평가되지 않은 NSCLC(예컨대, 비편평 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC))을 가진다. 예를 들어, 일부 경우들에서, NSCLC를 가진 대상체는 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 이상인 것으로 결정되지 않았다(예컨대, 상기 대상체는 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 45%, 40%, 35%, 또는 30% 이상인 것으로 결정되지 않았다). 예를 들어, 일부 경우들에서, 상기 대상체는, 예컨대 본원에 기재되거나 해당 기술 분야에 공지된 임의의 IHC 방법을 사용하여 평가된 바와 같이, TPS가 50% 이상 PD-L1 양성인 것으로 결정되지 않았다(예컨대, 상기 대상체는 TPS가 45% 이상 PD-L1 양성, 40% 이상 PD-L1 양성, 35% 이상 PD-L1 양성, 또는 30% 이상 PD-L1 양성인 것으로 결정되지 않았다).

[0393] 일부 경우들에서, NSCLC(예컨대, 비편평 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC))을 가진 대상체는 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 미만인 것으로 결정되었다(예컨대, 1% 내지 50%, 1% 내지 49%, 5% 내지 45%, 10% 내지 40%, 15% 내지 35%, 또는 20% 내지 30%, 예컨대 1% 내지 5%, 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 30% 내지 35%, 35% 내지 40%, 40% 내지 45%, 또는 45% 내지 49%, 예컨대 49% 미만, 45% 미만, 40% 미만, 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 또는 약 0%). 예를 들어, 특정 경우들에서, NSCLC를 가진 대상체는 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 1% 내지 49% 미만인 것으로 결정되었다(예컨대, 1% 내지 5%, 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 30% 내지 35%, 35% 내지 40%, 40% 내지 45%, 또는 45% 내지 49%). 다른 경우들에서, NSCLC를 가진 대상체는 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 1% 미만인 것으로 결정되었다(예컨대, 0%, 또는 검출 불가능한 PD-L1 발현).

[0394] 예를 들어, 일부 경우들에서, NSCLC(예컨대, 비편평 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC))를 가진 대상체는 TPS가 50%미만 PD-L1 양성인 것으로 결정되었다(예컨대, 1% 내지 50%, 1% 내지 49%, 5% 내지 45%, 10% 내지 40%, 15% 내지 35%, 또는 20% 내지 30% PD-L1 양성, 예컨대 1% 내지 5%, 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 30% 내지 35%, 35% 내지 40%, 40% 내지 45%, 또는 45% 내지 49% PD-L1 양성, 예컨대 49% 미만, 45% 미만, 40% 미만, 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 또는 약 0% PD-L1 양성). 예를 들어, 특정 경우들에서, NSCLC를 가진 대상체는 TPS가 1% 내지 49% PD-L1 양성인 것으로 결정되었다(예컨대, 1% 내지 5%, 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 30% 내지 35%, 35% 내지 40%, 40% 내지 45%, 또는 45% 내지 49% PD-L1 양성). 다른 경우들에서, NSCLC를 가진 대상체는 TPS가 1% 미만 PD-L1 양성인 것으로 결정되었다(예컨대, 약 0%, 또는 검출 불가능한 PD-L1 발현).

[0395] 일부 경우들에서, 상기 개체로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 핵산 발현 수준을 갖는다. 일부 경우들에서, PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH 또는 이들의 조합에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플 및 혈장 샘플로 구성된 그룹에서 선택된다. 일부 경우들에서, 조직 샘플은 종양 샘플이다. 일부 경우들에서, 종양 샘플은 종양-침윤 면역 세포, 종양 세포, 간질 세포 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0396] 일부 경우들에서, 폐암(예컨대, NSCLC(예컨대, 비편평 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제불가능 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC))을 가진 대상체로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 핵산 발현 수준이 낮거나 검출 불가능하다. 일부 경우들에서, PD-L1의 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH 또는 이들의 조합에 의해 결정되었다.

일부 경우들에서, 상기 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플, 및 혈장 샘플로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 경우들에서, 상기 조직 샘플은 종양 샘플이다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 종양 침윤성 면역 세포, 종양 세포, 간질 세포, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0397] 본원에 기재된 임의의 방법에 대한 일부 경우들에서, 폐암(예컨대, NSCLC(예컨대, 비편평 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제불가능 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC))을 가진 대상체는 상기 폐암에 대해 선행 전신 치료를 받은 적이 없다(예컨대, 치료 목적으로 선행 전신 치료를 받은 적이 없다). 특정 구현예들에서, 상기 대상체는 국소 진행성 폐암을 갖고, 상기 국소 진행성 폐암에 대한 선행 전신 치료를 받은 적이 없다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체는 NSCLC(예컨대, 비편평 NSCLC, 예컨대 국소 진행성 절제불가능 또는 전이성 비편평 NSCLC)을 갖고, 상기 NSCLC(예컨대, 비편평 NSCLC, 예컨대 국소 진행성 절제불가능 또는 전이성 비편평 NSCLC)에 대한 선행 전신 치료를 받은 적이 없다. 선행 전신 치료는 비전이성 질병에 대한 치료 목적으로 선행 신보조, 보조 화학요법, 방사선 요법, 및 화학방사선 요법을 포함한다.

[0398] 다른 경우들에서, 폐암(예컨대, NSCLC(예컨대, 비편평 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제불가능 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC))을 가진 대상체는 상기 폐암에 대해 선행 전신 치료를 받은 적이 없고, 본 발명의 임의의 방법에 따른 치료 전 적어도 12개월의 무치료 기간을 경험하였다.

[0399] **iv. 절제불가능한 폐암을 치료하기 위한 방법 및 사용**

[0400] 본원에서는 대상체에서 폐암(예컨대, 초기 폐암(예컨대, 절제가능한 폐암(예컨대, NSCLC(예컨대, 편평 또는 비편평 NSCLC))을 치료하는 방법 및 사용으로서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵)의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법 및 사용이 제공된다. 일부 경우들에서, 적어도 1회의 투약 주기가 선행 보조 치료로서 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 신보조 치료이다. 일부 경우들에서, 적어도 1회의 투약 주기가 보조 치료로서 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 보조 치료이다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 신보조 치료 및 보조 치료를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 폐암은 절제가능한 폐암이다. 일부 경우들에서, 상기 폐암은 초기 폐암(예컨대, II기, IIIA기, 또는 IIIB기 폐암)이다. 일부 경우들에서, 상기 폐암은 NSCLC(예컨대, 편평 또는 비편평 NSCLC)이다. 일부 경우들에서, 상기 폐암은 PD-L1 양성(예컨대, PD-L1 높음)이다. 일부 경우들에서, 상기 폐암은 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 또는 역형성 림프종 키나제(ALK) 게놈 종양 이상을 가지지 않는다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체는 이전에 폐암 치료를 받은 적이 없다(예컨대, 선행 수술, 선행 면역요법, 선행 화학요법, 또는 선행 방사선요법). 일부 경우들에서, 상기 대상체는 백금계 화학요법에 적격이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 치료 목적으로 R0 절제술에 적격이다. 상기 대상체는 바람직하게는 인간이다.

[0401] 본 발명은 절제가능한 폐암(예컨대, 절제가능한 NSCLC(예컨대, 절제가능한 편평 또는 비편평 NSCLC))을 가진 대상체를 치료하는 방법 및 사용으로서, 상기 방법은 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 및 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵)의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법 및 사용을 포함한다. 일부 양태들에서, 상기 방법은 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 30 mg 내지 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 및 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 80 mg 내지 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵)의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0402] 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵)를 이를 필요로 하는 대상체에게 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다(예컨대, 3주마다 600 mg의 용량) 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의(예컨대 3주마다 약 1200 mg의 용량)(예컨대, 고정 용량)

PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다(예컨대, 3주마다 600 mg의 용량) 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의(예컨대 3주마다 약 1200 mg의 용량)(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제를 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량의(예컨대, 3주마다 600 mg의 용량)(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량의(예컨대 3주마다 1200 mg의 용량)(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량의(예컨대, 3주마다 600 mg의 용량)(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량의(예컨대 3주마다 1200 mg의 용량)(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제를 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0403] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)를 투여받는 대상체는 폐암(예컨대, 초기 폐암(예컨대, 절제가능한 폐암(예컨대, NSCLC(예컨대, 편평 또는 비편평 NSCLC))에 대해 치료를 받고 있다.

[0404] 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체는 당해 기술 분야에서 공지된 임의의 적합한 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체는 순차적으로(상이한 날에) 또는 동시에(동일한 날 또는 동일한 치료 주기 동안) 투여될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 상기 PD-1 축 결합 길항제는 투약 주기의 약 1일(예컨대, -3일, -2일, -1일, 1일, 2일, 또는 3일)에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 동일한 날에 투여될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이전에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이후에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체와 동시에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 동일한 날에 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 이전에 투여될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 동일한 날에 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 이후에 투여될 수 있다. 또 다른 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체와 동일한 시간에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체와 별개의 조성물로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체와 동일한 조성물로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 동일한 날에 환자에게 투여된 임의의 다른 치료제와 별개의 정맥내 라인을 통해 투여된다. 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체는 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 정맥내, 근육내, 피하, 국소, 경구, 경피, 복강내, 안와내, 이식, 흡입, 척수강내, 심실내 또는 비강내로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 정맥내, 근육내, 피하, 국소, 경구, 경피, 복강내, 안와내, 이식, 흡입, 척수강내, 심실내 또는 비강내로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제의 투여 후 제1 관찰 기간이 있다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제의 투여 후 제2 관찰 기간이 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 제1 관찰 기간이 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 제2 관찰 기간이 있다. 일부 경우들에서, 상기 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제는 정맥내 또는 피하 투여된다. 일부 경우들에는, 상기 정맥내 주입이 30 ± 10 분 및/또는 60 ± 15 분에 걸쳐 실시된다. 일례에서, 아테졸리주맵은 60분에 걸쳐 정맥내 투여될 수 있고; 제1 주입이 허용되면, 모든 후속 주입은 30분에 걸쳐 전달될 수 있다. 일부 예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 정맥내 푸시(push) 또는 볼루스(bolus)로 투여되지 않는다. 일례에서, 티라글루맵은 60분에 걸쳐 정맥내 투여될 수 있고; 제1 주입이 허용되면, 모든 후속 주입은 30분에 걸쳐 전달될 수 있다. 일부 예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 정맥내 푸시(push) 또는 볼루스(bolus)로 투여되지 않는다.

[0405] 선행하는 예들 중 임의의 것에서, 각각의 투여 주기는 임의의 적합한 길이, 예컨대 약 7일(약 5일, 6일, 7일, 8일, 또는 9일), 약 14일(예컨대, 약 12일, 13일, 14일, 15일, 16일), 약 21일(예컨대, 약 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 또는 24일), 약 28일(약 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 또는 31일), 또는 그 이상을 가질 수 있다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기는 약 21일이다.

[0406] 일부 경우들에서, 상기 대상체로부터 수득한 샘플(예컨대, 종양 샘플, 혈액 샘플(예컨대, 혈장 샘플), 또는 림

프 샘플)의 PD-L1 발현 수준이 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 샘플은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준(예컨대, PD-L1의 검출가능한 단백질 및/또는 핵산 발현 수준)을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출가능한 발현 수준은 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출가능한 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획(예컨대, 50% 이상의 PD-L1 양성 종양 세포 분획)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준은 염색에 적합한 항 PD-L1 항체(예컨대, 항 PD-L1 항체 SP263)로 염색하는 단계를 포함하는 면역조직화학적(IHC) 분석에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 벤타나 SP263 IHC 분석이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출가능한 발현 수준은 PD-L1의 검출 가능한 핵산 발현 수준이다. 일부 경우들에서, 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 또는 역형성 림프종 키나제(ALK)의 돌연변이 상태가 결정된다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체로부터 샘플을 획득하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0407] 일부 경우들에서, 상기 제1 투약 주기는 수술(예컨대, 분엽 절제술, 폐엽 절제술, 양엽 절제술, 또는 폐절제술) 이전에 개시된다. 일부 경우들에서, 1회 이상의 투약 주기는 수술 전에 완료된다. 일부 경우들에서, 적어도 1회, 2회, 3회, 또는 4회의 투약 주기(예컨대, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 또는 그 이상의 투약 주기)가 수술 전에 완료된다. 일부 경우들에서, 4회의 투약 주기는 수술 전에 완료된다. 일부 경우들에서, 1회 이상의 투약 주기(예컨대, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회, 15회, 16회, 17회, 18회, 19회, 20회 또는 그 이상의 투약 주기)는 수술 후 개시된다. 일부 경우들에서, 16회의 투약 주기는 수술 후 완료된다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 수술을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 수술은 분엽 절제술, 폐엽 절제술, 양엽 절제술, 또는 폐절제술이다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 방사선 요법(예컨대, 수술 후 방사선 요법)을 포함한다.

[0408] 일부 경우들에서, 상기 치료는 기준 MPR 비율과 비교하여 주요 병리학적 반응율(MPR)의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 병리학적 완전 반응(pCR) 및/또는 기준 pCR 비율과 비교하여 pCR 비율의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 기준 EFS 시간과 비교하여 무사건 생존(EFS)의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 기준 OS 시간과 비교하여 OS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 기준 MPR 비율, 기준 pCR 비율, 및/또는 기준 EFS 시간은 하기의: (a) 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하지 않는 PD-1 축 결합 길항제; 및/또는 (b) 시스플라틴 및 도세탁셀 또는 시스플라틴, 도세탁셀, 및 베바시주마를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 MPR 비율, pCR 비율, 및/또는 EFS 시간이다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 MPR 비율의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 pCR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 EFS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 OS의 증가를 발생시킨다.

[0409] 일부 경우들에서, 상기 치료는 하나 이상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈), 및/또는 탁산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대 넵-파클리탁셀)을 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 신보조 및/또는 보조 치료는 하나 이상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈), 및/또는 탁산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대 넵-파클리탁셀)을 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 하나 이상의 화학요법제는 하나 이상의 백금계 화학요법제 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제이다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이다. 일부 경우들에서, 상기 비백금계 화학요법제는 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈) 및/또는 탁산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대 넵-파클리탁셀)이다. 일부 경우들에서, 상기 하나 이상의 화학요법제는 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈), 및/또는 탁산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대 넵-파클리탁셀)이다. 일부 경우들에서, 적어도 하나 이상의 화학요법제는 하기의: (a) 카보플라틴 및 페메트렉시드; (b) 카보플라틴 및 파클리탁셀; (c) 시스플라틴 및 페메트렉시드; (d) 카보플라틴 및 젬시타빈; 또는 (e) 시스플라틴 및 젬시타빈이다. 일부 경우들에서, 비편평 NSCLC의 치료에 사용되는 하나 이상의 화학요법제는 (a) 카보플라틴 및 페메트렉시드, (b) 카보플라틴 및 파클리탁셀, 또는 (c) 시스플라틴 및

페메트렉시드이다. 일부 경우들에서, 편평 NSCLC의 치료에 사용되는 하나 이상의 화학요법제는 (a) 카보플라틴 및 젬시타빈, (b) 카보플라틴 및 파클리탁셀, 또는 (c) 시스플라틴 및 젬시타빈이다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 하나 이상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈), 및/또는 타산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대 넵-파클리탁셀)을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 하나 이상의 화학요법제는 3주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 하나 이상의 화학요법제는 1회 이상의 투약 주기의 약 1일(예컨대, -3일, -2일, -1일, 1일, 2일, 또는 3일)에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 하나 이상의 화학요법제는 1회 이상의 투약 주기의 약 1일(예컨대, -3일, -2일, -1일, 1일, 2일, 또는 3일) 및 약 8일(예컨대, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 또는 11일)에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 투약 주기는, 예컨대 약 7일(약 5일, 6일, 7일, 8일, 또는 9일), 약 14일(예컨대, 약 12일, 13일, 14일, 15일, 16일), 약 21일(예컨대, 약 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 또는 24일), 약 28일(약 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 또는 31일), 또는 그 이상이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기는 약 21일이다. 일부 경우들에서, 상기 1회 이상의 화학요법제는 정맥내, 근육내, 피하, 국소, 경구, 경피, 복강내, 안와내, 이식, 흡입, 척수강내, 심실내 또는 비강내로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵) 및/또는 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 이후에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈) 및/또는 타산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대 넵-파클리탁셀))은 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 이전에 투여된다.

[0410] 본 발명은 절제가능한 폐암(예컨대, 초기 절제가능한 폐암(예컨대, 절제가능한 NSCLC(예컨대, 절제가능한 편평 또는 비편평 NSCLC))을 가진 대상체를 치료하는 방법 및 사용으로서, 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펄브롤리주맵), 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴 또는 카보플라틴), 및 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈) 또는 타산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법 및 사용을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 3주마다 30 mg 내지 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), 및 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펄브롤리주맵), 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴 또는 카보플라틴), 및 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈) 또는 타산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0411] 본 발명은 폐암(예컨대, 초기 폐암(예컨대, 절제가능한 폐암(예컨대, NSCLC(예컨대, 편평 또는 비편평 NSCLC))을 가진 대상체를 치료하는 방법 및 사용으로서, 상기 방법은 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펄브롤리주맵), 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴 또는 카보플라틴), 및 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈) 또는 타산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀))의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법 및 사용을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴 또는 카보플라틴), 및 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈) 또는 타산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀))을 신보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 30 mg 내지 600 mg 용량의(고정 용량) 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 상기 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴 또는 카보플라틴), 및 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈) 또는 타산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀))을 신보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0412] 본 발명은 절제가능한 폐암(예컨대, 초기 절제가능한 폐암(예컨대, 절제가능한 NSCLC(예컨대, 절제가능한 편평 또는 비편평 NSCLC))을 가진 대상체를 치료하는 방법 및 사용으로서, 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항

체, 예컨대 티라골루맵), 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵), 및: (a) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴 또는 카보플라틴); 또는 (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴 또는 카보플라틴); 및 (b) (i) 3주마다 약 500 mg/m² 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 항대사물질; 또는 (ii) 3주마다 약 100 mg/m², 약 175 mg/m², 또는 약 200 mg/m² 용량의 타산의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법 및 사용을 포함한다. 일부 양태들에서, 상기 방법은 3주마다 30 mg 내지 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 및 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵), 및: (a) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴 또는 카보플라틴); 또는 (ii) 3주마다 75 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴 또는 카보플라틴); 및 (b) (i) 3주마다 500 mg/m² 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 1000 mg/m² 또는 1250 mg/m² 용량의 항대사물질; 또는 (ii) 3주마다 100 mg/m², 175 mg/m², 또는 200 mg/m² 용량의 타산의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0413] 본 발명은 폐암(예컨대, 초기 폐암(예컨대, 절제가능한 폐암(예컨대, NSCLC(예컨대, 편평 또는 비편평 NSCLC))을 가진 대상체를 치료하는 방법 및 사용으로서, 상기 방법은 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵), 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴 또는 카보플라틴), 및 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젤시타빈) 또는 타산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀))의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법 및 사용을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 상기 대상체에게: (a) 3주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체; (b) 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제; (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의; 또는 (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제; 및 (d) 비백금계 화학요법제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 비백금계 화학요법제는: (i) 3주마다 약 500 mg/m² 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 항대사물질; 또는 (ii) 3주마다 약 100 mg/m², 약 175 mg/m², 또는 약 200 mg/m² 용량의 타산이며; 여기서 상기 치료는 신보조 치료이다. 일부 양태들에서, 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 상기 대상체에게 하기의: (a) 3주마다 30 mg 내지 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체; (b) 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제; (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의; 또는 (ii) 3주마다 75 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제; 및 (d) 비백금계 화학요법제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 비백금계 화학요법제는: (i) 3주마다 500 mg/m² 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 1000 mg/m² 또는 1250 mg/m² 용량의 항대사물질; 또는 (ii) 3주마다 100 mg/m², 175 mg/m², 또는 200 mg/m² 용량의 타산이며; 여기서 상기 치료는 신보조 치료이다.

[0414] 본 발명은 폐암(예컨대, 초기 폐암(예컨대, 절제가능한 폐암(예컨대, NSCLC(예컨대, 편평 또는 비편평 NSCLC))을 가진 대상체를 치료하는 방법 및 사용을 포함하고, 상기 방법은 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서: (a) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; (b) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제를 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태들에서, 상기 방법은 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포

함하고, 여기서: (a) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; (b) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제를 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0415] 본 발명은 폐암(예컨대, 초기 폐암(예컨대, 절제가능한 폐암(예컨대, NSCLC(예컨대, 편평 또는 비편평 NSCLC))을 가진 대상체를 치료하는 방법 및 사용을 포함하고, 상기 방법은 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서: (I) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고, 상기 대상체에게: (a) 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체; (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제; (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의; 또는 (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제; 및 (d) 비백금계 화학요법제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 비백금계 화학요법제는: (i) 3주마다 약 500 mg/m² 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 항대사물질; 또는 (ii) 3주마다 약 100 mg/m², 약 175 mg/m², 또는 약 200 mg/m² 용량의 타산이며; (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제를 보조 치료로서 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태들에서, 상기 방법은 상기 대상체에게: (a) 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체; (b) 신보조 치료로서 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제; (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의; 또는 (ii) 3주마다 75 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제; 및 (d) 비백금계 화학요법제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 비백금계 화학요법제는: (i) 3주마다 500 mg/m² 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 1000 mg/m² 또는 1250 mg/m² 용량의 항대사물질; 또는 (ii) 3주마다 100 mg/m², 175 mg/m², 또는 200 mg/m² 용량의 타산이며; (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제를 보조 치료로서 투여하는 단계를 포함한다.

[0416] 일부 경우들에서, 상기 치료는 추가 요법을 더 포함할 수 있다. 당업계에 공지되어 있거나 본원에 기재된 임의의 적합한 추가 요법이 사용될 수 있다. 상기 추가 요법은 방사선 요법(예컨대, 수술 후 방사선 요법), 수술, 유전자 요법, DNA 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 골수 이식, 나노요법, 단일클론 항체 요법, 감마선 조사, 또는 전술한 것의 조합일 수 있다.

[0417] 일부 경우들에서, 상기 추가 요법은 부작용 제한 제제(예컨대, 치료의 부작용의 발생 및/또는 중증도를 줄이고자 하는 제제, 예컨대 항 메스꺼움 제제, 코르티코스테로이드(예컨대, 프레드니손 또는 등가물, 예컨대 1~2 mg/kg/일의 용량), 및 호르몬 대체 약물(들) 등)의 투여이다.

[0418] 본원에서는 또한 대상체의 폐암을 치료하는 방법으로서, 하나 이상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젠시타빈) 및/또는 타산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대 넵-파클리탁셀)) 및/또는 암요법(예컨대, 수술 및/또는 방사선 요법)과 병용한 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맙) 및/또는 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)을 포함한 치료 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한 방법이 제공된다. 예를 들어, PD-1 축 결합 길항제는 추가 화학요법 또는 화학요법제(상기 정의를 참조); 표적 요법 또는 표적 치료제; 면역요법 또는 면역요법제, 예를 들어 단일클론 항체; 하나 이상의 세포독성제(상기 정의를 참조); 또는 이들의 조합과 병용하여 투여될 수 있다.

[0419] **제제의 투약**

[0420] 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 및 화학요법제의 투약은 섹션 III(K)에 기재되어 있다.

[0421] **암 특성화 및 선택**

[0422] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 폐암(예컨대, 초기 폐암(예

컨대, 절제가능한 폐암(예컨대, NSCLC(예컨대, 편평 또는 비편평 NSCLC))은 절제가능하다(예컨대, 치료 목적으로 R0 절제에 적격인). 일부 경우들에서, 상기 폐암은 NSCLC이다. 일부 경우들에서, 상기 NSCLC는 편평 또는 비편평 NSCLC이다. 일부 경우들에서, 상기 폐암은 PD-L1 양성이다. 일부 경우들에서, 상기 폐암은 PD-L1 높음이다. 일부 경우들에서, 상기 폐암은 표피 성장 인자 수용체(*EGFR*) 또는 역형성 림프종 키나제(*ALK*) 게놈 중양 이상을 가지지 않는다. 일부 경우들에서, 상기 폐암은 II기, IIIA기, 또는 IIIB기 폐암이다.

[0423] 일부 예들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물들에서, 상기 대상체에는 백금계 화학요법에 적격이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 0 또는 1의 이스턴 코퍼레이티브 종양학 그룹(ECOG) 전신 활동도(PS)를 가진다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 폐암에 대한 선행 요법(예컨대, 면역요법, 화학요법 또는 방사선요법)을 받지 않았다.

[0424] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 순환하는 종양 DNA(ctDNA)의 존재 또는 수준이 평가될 수 있다. 일부 경우들에서, ctDNA는 상기 대상체의 샘플(예컨대, 혈액 샘플(예컨대, 혈장 샘플))에서 평가된다. 일부 경우들에서, ctDNA는 제1 투약 주기(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 제1 투약 주기)의 1일 전에 상기 대상체의 샘플에서 평가된다. 일부 경우들에서, ctDNA는 수술 전에 상기 대상체의 샘플에서 평가된다. 일부 경우들에서, ctDNA는 수술 후 상기 대상체의 샘플에서 평가된다.

[0425] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 면역 세포(예컨대, T 세포)의 존재 또는 수준이 평가될 수 있다. 일부 경우들에서, 면역 세포의 존재 또는 수준은 상기 대상체로부터의 샘플(예컨대, 혈액 샘플, 종양 조직 샘플, 또는 림프절 샘플)에서 평가된다. 일부 경우들에, 면역 세포의 존재 또는 수준은 수술 전에 상기 대상체의 샘플에서 평가된다. 일부 경우들에, 면역 세포의 존재 또는 수준은 수술 후에 상기 대상체의 샘플에서 평가된다.

[0426] **PD-L1 발현의 평가**

[0427] PD-L1의 발현은 섹션 III(L)에 기재된 바와 같이 평가할 수 있다.

[0428] **EGFR 및 ALK 이상의 평가**

[0429] 돌연변이 상태 *EGFR* 및 *ALK*를 검출하는 방법은 본원의 섹션 III(N)에 기재되어 있다.

[0430] **치료에 대한 반응**

[0431] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 구현예들에서, 요법에 대한 대상체의 반응은 하나 이상의 측정에 의해 특징지어질 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 주요 병리학적 반응율(MPR)의 증가를 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 pCR을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 무사건 생존(EFS)의 증가를 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 환자 보고 결과를 개선시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 EORTC-QLQ-C30으로 측정된 바와 같이 환자가 보고한 신체 기능, 역할 기능, 또는 GHS/QoL을 개선시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 EORTC-QLQ-LC13의 사용을 통해 측정된 바와 같이 기침, 호흡곤란, 및 흉통에 대해 환자가 보고한 폐암 증상을 개선시킨다.

[0432] 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 MPR 비율의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 화학요법(예컨대, 백금계 이중 화학요법(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈) 또는 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)) 없이 상기 항 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 MPR 비율의 증가를 발생시킨다.

[0433] 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 pCR의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 화학요법(예컨대, 백금계 이중 화학요법(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈) 또는 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)) 없이 상기 항 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 pCR의 증가를 발생시킨다.

[0434] 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 OS를 연장시

킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 화학요법(예컨대, 백금계 이중 화학요법(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈) 또는 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)) 없이 상기 항 PD-1 측 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 OS를 연장시킨다.

[0435] 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 측 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 측 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 EFS를 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 화학요법(예컨대, 백금계 이중 화학요법(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈) 또는 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀)) 없이 상기 항 PD-1 측 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 EFS를 연장시킨다.

[0436] 일부 구현예들에서, 기재된 치료는 MPR 비율을 적어도 1% 만큼(예컨대, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 만큼) 증가시킨다.

[0437] 일부 구현예들에서, 본원에 기재된 치료는 상기 대상체의 pCR을 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 2.5~100개월 만큼, 3.0~80개월 만큼, 4.0~60개월 만큼, 5.0~48개월 만큼, 6.0~36개월 만큼, 8.0~24개월 만큼, 또는 10~12개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 대상체의 pCR을 적어도 약 4개월 만큼(예컨대, 4~120개월 만큼, 5~100개월 만큼, 6~80개월 만큼, 7~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다.

[0438] 일부 구현예들에서, 본원에 기재된 치료는 상기 대상체의 EFS를 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 2.5~100개월 만큼, 3.0~80개월 만큼, 4.0~60개월 만큼, 5.0~48개월 만큼, 6.0~36개월 만큼, 8.0~24개월 만큼, 또는 10~12개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 대상체의 EFS를 적어도 약 4개월 만큼(예컨대, 4~120개월 만큼, 5~100개월 만큼, 6~80개월 만큼, 7~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다.

[0439] 일부 구현예들에서, OS는 치료 시작시부터 사망시까지의 기간으로서 측정된다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체의 OS를 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 3~110개월 만큼, 4~100개월 만큼, 5~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2개월, 2.1개월, 2.2개월, 2.3개월, 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월,

14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체의 OS를 적어도 약 3.3개월 만큼(예컨대, 3.3~120개월 만큼, 4~100개월 만큼, 5~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 5.1개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체의 OS를 적어도 약 5.3개월 만큼(예컨대, 5.3~120개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 5.3개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다.

[0440] **A. 자궁경부암과 관련된 치료 및 진단 방법 및 사용**

[0441] **자궁경부암**

[0442] 자궁경부암은 네 번째로 흔하게 진단되는 암이며 암 관련 사망의 네 번째 주요 원인이다. 매년 전 세계적으로 500,000명 이상의 여성이 자궁경부암 진단을 받고 300,000명 이상이 사망한다. 자궁경부암 사망의 거의 90%가 개발도상국에서 발생한다. 미국에서는, 매년 13,000명의 새로운 침습성 자궁경부암 사례가 발생하고 약 4000명의 암 관련 사망이 발생한다.

[0443] 조기 및 국소 진행성 자궁경부암의 치료는 각각 수술 및 최종 화학 방사선 요법으로 구성되며 관해를 이끌어내는 데 매우 효과적일 수 있다. 하지만, 암이 재발하거나 1차 치료로 소실되지 않으면, 5년 생존율이 약 15%로서, 새로운 전이성 질환 환자의 경우와 비슷하게 예후가 매우 좋지 않다. 몇 가지 예외를 제외하고, 재발성, 지속성, 또는 새로운 전이성 질환에 대한 치료 표준은 부인과 종양학 그룹(Gynecology Oncology Group) 240 시험에 기초한 베바시주맙을 포함한 화학요법이며, 화학요법에 추가된 베바시주맙은 화학요법 단독에 비해 OS 중앙값을 개선함을 보여주었다(각각 17개월 대 13.3개월).

[0444] 현재, 베바시주맙을 포함한 화학요법에 대한 재발 또는 진행 후 세계적으로 인정되는 치료 표준은 존재하지 않는다. 따라서, 이들 환자에 대한 치료 옵션은 단일 제제 또는 병용으로 투여되는 다양한 세포독성 화학요법제를 크게 포함한다. 하지만, 역사적으로 약 10%~15%의 낮은 반응률을 감안할 때 세포독성 화학요법은 환자의 삶의 질에 미치는 영향과 부담을 고려하여 최상의 지지 치료라기 보다는 수용 가능한 치료 표준을 나타내는지 여부에 점점 더 초점이 맞춰져 왔다.

[0445] 자궁경부 상피세포의 HPV 감염으로 인한 면역 반응의 개입과 결부되어 기존 치료법은 역사적으로 볼 때 효능 비율이 낮기 때문에, 자궁경부암은 새로운 면역 요법 기반 접근법을 시도하기에 특히 매력적인 기회로서 보인다.

[0446] 따라서, 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)의 치료를 위한 효과적인 면역요법 및 이를 투약하는 방법을 개발하는 분야에서 충족되지 않은 요구가 있다.

[0447] **i. 자궁경부암 치료를 위한 방법 및 사용**

[0448] 본원에서는 대상체 또는 대상체 집단에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 치료하는 방법 및 사용으로서, 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(팜볼리주맙, 이전에 람볼리주맙으로 공지됨))의 1회 이상의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함한 방법 및 사용이 제공된다.

[0449] **투약 요법 및 투여**

[0450] 일 양태에서, 본원에 기재된 본 발명의 치료 방법 및 사용은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대,

자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에게 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))의 1회 이상의 투약 주기를 투여함으로써 상기 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 단계를 포함한다.

[0451] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 3주 마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 약 30 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 450 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 550 mg 내지 약 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 3주 마다 약 30 mg 내지 약 600 mg(예컨대, 약 50 mg 내지 600 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 550 mg, 예컨대, 약 250 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 450 mg, 예컨대, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 예컨대, 약 375 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 3주 마다 약 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 3주 마다 30 mg 내지 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 60 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 100 mg 내지 900 mg, 예컨대, 200 mg 내지 800 mg, 예컨대, 300 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 750 mg, 예컨대, 450 mg 내지 750 mg, 예컨대, 500 mg 내지 700 mg, 예컨대, 550 mg 내지 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 3주 마다 30 mg 내지 600 mg(예컨대, 50 mg 내지 600 mg, 예컨대, 60 mg 내지 600 mg, 예컨대, 100 mg 내지 600 mg, 예컨대, 200 mg 내지 600 mg, 예컨대, 200 mg 내지 550 mg, 예컨대, 250 mg 내지 500 mg, 예컨대, 300 mg 내지 450 mg, 예컨대, 350 mg 내지 400 mg, 예컨대, 375 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 3주 마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 3주 마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))와의 병용 치료)으로 투여되는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 용량은 단일요법으로 투여되는 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0452] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 유효량은 2주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 80 mg 내지 약 1950 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 1700 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1200 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 740 mg 내지 약 940 mg, 예컨대, 약 790 mg 내지 약 890 mg, 예컨대, 약 815 mg 내지 약 865 mg, 예컨대, 약 830 mg 내지 약 850 mg, 예컨대, 840 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 840 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 유효량은 3주 마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1700 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 900 mg 내지 약 1500 mg, 예컨대, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 1050 mg 내지 약 1350 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1300 mg,

예컨대, 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 예컨대, 약 1175 mg 내지 약 1225 mg, 예컨대, 약 1190 mg 내지 약 1210 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1200 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대 약 200 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대 약 300 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대 약 400 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대 약 500 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대 약 600 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대 약 700 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대 약 800 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대 약 900 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대 약 1000 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대 약 1100 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대 약 1200 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대 약 1300 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대 약 1400 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대 약 1500 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대 약 1580 mg 내지 약 1780 mg, 예컨대 약 1630 mg 내지 약 1730 mg, 예컨대 약 1655 mg 내지 약 1705 mg, 예컨대 약 1670 mg 내지 약 1690 mg, 예컨대 1680 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대 1680 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대 1680 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대 1680 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 1680 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주 마다 약 840 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주 마다 840 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 약 1200 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주 마다 80 mg 내지 2000 mg(예컨대, 80 mg 내지 1950 mg, 예컨대, 80 mg 내지 1900 mg, 예컨대, 80 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 100 mg 내지 1700 mg, 예컨대, 200 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 300 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 400 mg 내지 1300 mg, 예컨대, 500 mg 내지 1200 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 740 mg 내지 940 mg, 예컨대, 790 mg 내지 890 mg, 예컨대, 815 mg 내지 865 mg, 예컨대, 830 mg 내지 850 mg, 예컨대, 840 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 840 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 80 mg 내지 2000 mg(예컨대, 100 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 200 mg 내지 1900 mg, 예컨대, 300 mg 내지 1700 mg, 예컨대, 400 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 500 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 800 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 900 mg 내지 1500 mg, 예컨대, 1000 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 1050 mg 내지 1350 mg, 예컨대, 1100 mg 내지 1300 mg, 예컨대, 1150 mg 내지 1250 mg, 예컨대, 1175 mg 내지 1225 mg, 예컨대, 1190 mg 내지 1210 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1200 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 80 mg 내지 2000 mg(예컨대, 100 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 200 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 300 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 400 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 500 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1900 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 800 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 900 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1000 mg 내지 1800 mg, 예컨대 1100 mg 내지 1800 mg, 예컨대 1200 mg 내지 1800 mg, 예컨대 1300 mg 내지 1800 mg, 예컨대 1400 mg 내지 1800 mg, 예컨대 1500 mg 내지 1800 mg, 예컨대 1580 mg 내지 1780 mg, 예컨대 1630 mg 내지 1730 mg, 예컨대 1655 mg 내지 1705 mg, 예컨대 1670 mg 내지 1690 mg, 예컨대 1680 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대 1680 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대 1680 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대 1680 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 1680 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주 마다 840 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주 마다 840 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 1200 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 1200 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주 마다 약 1680 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주 마다 1680 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맙과의 병용 치료)으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 용량은 단일요법으로 투여되는 항 PD-L1 길항제 항체의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0453] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 상기 대상체의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg,

예컨대 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대 약 15 ± 2 mg/kg, 약 15 ± 1 mg/kg, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 약 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대 약 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 대상체의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 15 mg/kg(예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 0.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 7.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 14 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 1 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 투여되는 약 15 mg/kg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 상기 대상체의 체중 당 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg(예컨대, 0.01 mg/kg 내지 45 mg/kg, 예컨대 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 예컨대 1 mg/kg 내지 35 mg/kg, 예컨대 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 예컨대 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대 10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 15 ± 2 mg/kg, 15 ± 1 mg/kg, 15 ± 0.5 mg/kg, 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 상기 대상체의 체중 당 0.01 mg/kg 내지 15 mg/kg(예컨대, 0.1 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 0.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 1 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 2.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 7.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 10 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 14 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대 15 ± 1 mg/kg, 예컨대 15 ± 0.5 mg/kg, 예컨대 15 ± 0.2 mg/kg, 예컨대 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주 마다 투여되는 15 mg/kg의 용량이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙과의 병용 치료)으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 용량은 단일 요법으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))의 표준 용량에 비해 감소될 수 있다.

[0454] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 렘브롤리주맙))의 유효량은 3주마다 약 20 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 약 40 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 120 mg 내지 약 400 mg, 예컨대, 약 140 mg 내지 약 300 mg, 예컨대, 약 160 mg 내지 약 350 mg, 예컨대, 약 180 mg 내지 약 300 mg, 예컨대, 약 180 mg 내지 약 250 mg, 예컨대, 약 180 mg 내지 약 220 mg, 예컨대, 약 190 mg 내지 약 210 mg, 예컨대, 200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 200 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 렘브롤리주맙))의 유효량은 3주 마다 20 mg 내지 1000 mg(예컨대 40 mg 내지 900 mg, 예컨대 60 mg 내지 800 mg, 예컨대 80 mg 내지 700 mg, 예컨대, 80 mg 내지 600 mg, 예컨대 100 mg 내지 500 mg, 예컨대 120 mg 내지 400 mg, 예컨대 140 mg 내지 300 mg, 예컨대 160 mg 내지 350 mg, 예컨대 180 mg 내지 300 mg, 예컨대 180 mg 내지 250 mg, 예컨대 180 mg 내지 220 mg, 예컨대 190 mg 내지 210 mg, 예컨대 200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대 200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대 200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대 200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 200 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 렘브롤리주맙))의 유효량은 3주 마다 200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙과의 병용 치료)으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 렘브롤리주맙))의 용량은 단일요법으로 투여되는 항 PD-L1 길항제 항체의 표준 용량에 비해 감소될 수 있다.

[0455] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 2주마다 약 20 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 약 40 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 120 mg 내지 약 400 mg, 예컨대, 약 140 mg 내지 약 300 mg, 예컨대, 약 160 mg 내지 약 350 mg, 예컨대, 약 180 mg 내지 약 300 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 280 mg, 예컨대, 약 220 mg 내지 약 260 mg, 예컨대, 약

230 mg 내지 약 250 mg, 예컨대, 240 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 240 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 240 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 240 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 240 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))의 유효량은 2주 마다 240 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))의 유효량은 4주마다 약 100 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 약 200 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 600 mg, 예컨대 약 400 mg 내지 약 550 mg, 예컨대, 약 420 mg 내지 약 540 mg, 예컨대, 약 440 mg 내지 약 520 mg, 예컨대, 약 460 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 470 mg 내지 약 490 mg, 예컨대, 480 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 480 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 480 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 480 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 480 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))의 유효량은 2주 마다 20 mg 내지 1000 mg(예컨대 40 mg 내지 900 mg, 예컨대 60 mg 내지 800 mg, 예컨대 80 mg 내지 700 mg, 예컨대, 80 mg 내지 600 mg, 예컨대 100 mg 내지 500 mg, 예컨대 120 mg 내지 400 mg, 예컨대 140 mg 내지 300 mg, 예컨대 160 mg 내지 350 mg, 예컨대 180 mg 내지 300 mg, 예컨대 200 mg 내지 280 mg, 예컨대 220 mg 내지 260 mg, 예컨대 230 mg 내지 250 mg, 예컨대 240 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대 240 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대 240 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대 240 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 240 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))의 유효량은 2주 마다 240 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))의 유효량은 4주 마다 100 mg 내지 1000 mg(예컨대 200 mg 내지 900 mg, 예컨대 300 mg 내지 800 mg, 예컨대 400 mg 내지 700 mg, 예컨대, 400 mg 내지 600 mg, 예컨대 400 mg 내지 550 mg, 예컨대 420 mg 내지 540 mg, 예컨대 440 mg 내지 520 mg, 예컨대 460 mg 내지 500 mg, 예컨대 470 mg 내지 490 mg, 예컨대 480 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대 480 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대 480 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대 480 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 480 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))의 유효량은 4주 마다 480 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵과의 병용 치료)으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))의 용량은 단일요법으로 투여되는 항 PD-L1 길항제 항체의 표준 용량에 비해 감소될 수 있다.

[0456]

본 발명의 임의의 방법 및 사용에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(팜브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))는 1회 이상의 투약 주기(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 이상의 투약 주기)로 투여될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체((예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(팜브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))의 투약 주기는 임상 이익이 상 실(예컨대, 질병 진행, 약물 내성, 사망, 또는 허용할 수 없는 독성이 확인)될 때까지 계속된다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 14일 내지 28일(예컨대, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 또는 28일)이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21일이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 14일이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 28일이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 $\pm$ 3일)에 투여된다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로(즉, 3주마다 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 유사하게, 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK- 3475(팜브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 $\pm$ 3일)에 투여된다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 1200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 팜브롤리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 200 mg의 용량으로

(즉, 3주마다 약 200 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 14일 주기의 제 1일에 약 240 mg의 용량으로(즉, 2주마다 약 240 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 28일 주기의 제 1일에 약 480 mg의 용량으로(즉, 4주마다 약 480 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 1200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 200 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 14일 주기의 제 1일에 약 240 mg의 용량으로(즉, 2주마다 약 240 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 28일 주기의 제 1일에 약 480 mg의 용량으로(즉, 4주마다 약 480 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다.

[0457]

일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펌브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))는 모두 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 ± 3일)에 투여된다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량으로(예컨대, 고정 용량)(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 1200 mg의 용량으로(고정 용량)(즉, 3주마다 약 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 200 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 600 mg의 용량으로(예컨대, 고정 용량)(즉, 3주마다 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 1200 mg의 용량으로(고정 용량)(즉, 3주마다 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 200 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다.

[0458]

일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펌브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))는 모두 제1 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 ± 3일)에 투여된다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량으로(예컨대, 고정 용량)(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 14일 주기의 제 1일에 약 240 mg의 용량으로(고정 용량)(즉, 2주마다 약 240 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 28일 주기의 제 1일에 약 480 mg의 용량으로(즉, 4주마다 약 480 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 600 mg의 용량으로(예컨대, 고정 용량)(즉, 3주마다 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 14일 주기의 제 1일에 240 mg의 용량으로(고정 용량)(즉, 2주마다 240 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 28일 주기의 제 1일에 480 mg의 용량으로(즉, 4주마다 480 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다.

- [0459] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 약 60 ± 15분(예컨대, 약 50분, 약 51분, 약 52분, 약 53분, 약 54분, 약 55분, 약 56분, 약 57분, 약 58분, 약 59분, 약 60분, 약 61분, 약 62분, 약 63분, 약 64분, 약 65분, 약 66분, 약 67분, 약 68분, 약 69분, 또는 약 70분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펍브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨)))는 약 60 ± 15분(예컨대, 약 45분, 약 46분, 약 47분, 약 48분, 약 49분, 약 50분, 약 51분, 약 52분, 약 53분, 약 54분, 약 55분, 약 56분, 약 57분, 약 58분, 약 59분, 약 60분, 약 61분, 약 62분, 약 63분, 약 64분, 약 65분, 약 66분, 약 67분, 약 68분, 약 69분, 약 70분, 약 71분, 약 72분, 약 73분, 약 74분, 또는 약 75분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여된다.
- [0460] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 약 30 ± 10 분(예컨대, 약 20분, 약 21분, 약 22분, 약 23분, 약 24분, 약 25분, 약 26분, 약 27분, 약 28분, 약 29분, 약 30분, 약 31분, 약 32분, 약 33분, 약 34분, 약 35분, 약 36분, 약 37분, 약 38분, 약 39분, 또는 약 40분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펍브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨)))는 약 30 ± 10 분(예컨대, 약 20분, 약 21분, 약 22분, 약 23분, 약 24분, 약 25분, 약 26분, 약 27분, 약 28분, 약 29분, 약 30분, 약 31분, 약 32분, 약 33분, 약 34분, 약 35분, 약 36분, 약 37분, 약 38분, 약 39분, 또는 약 40분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여된다.
- [0461] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펍브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))) 이전에 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여된다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후에 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펍브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨)))의 투여 전에, 상기 방법은 중간 제1 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펍브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨)))의 투여 후 제2 관찰 기간을 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 제1 관찰 기간 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펍브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨)))의 투여 후 제2 관찰 기간을 모두 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제1 및 제2 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 중 각각 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펍브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨)))의 투여 후 약 30 ± 10분에 상기 대상체 또는 대상체 집단의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 30분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 중 각각 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펍브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨)))의 투여 후 약 15 ± 10분에 상기 대상체 또는 대상체 집단의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0462] 다른 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펍브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨)))는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 이전에 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여된다. 일부 경우들에서, 예를 들어, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펍브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨)))의 투여 이후 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 전에, 상기 방법은 중간 제1 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 이후 제2 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항

PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))의 투여 후 제1 관찰 기간 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 제2 관찰 기간을 모두 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제1 및 제2 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 중 각각 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨)) 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 30 ± 10분에 상기 대상체 또는 대상체 집단의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 30분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 중 각각 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨)) 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 15 ± 10분에 상기 대상체 또는 대상체 집단의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0463] 다른 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨)))는 상기 대상체 또는 대상체 집단에 동시에 투여된다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨)))의 투여 후에, 상기 방법은 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 상기 관찰 기간이 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 관찰 기간 중 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨)) 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 30 ± 10분에 상기 대상체 또는 대상체 집단의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 관찰 기간이 약 30분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 관찰 기간 중 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨)) 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 15 ± 10분에 상기 대상체 또는 대상체 집단의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0464] 다른 양태에서, 본 발명은 3주마다 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 대상체 또는 대상체 집단에 투여함으로써 4B기, 전이성, 재발성 또는 지속성 자궁경부암을 가진 상기 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재되는 바와 같이 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0465] 다른 양태에서, 본 발명은 3주마다 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 대상체 또는 대상체 집단에 투여함으로써 4B기, 전이성, 재발성 또는 지속성 자궁경부암을 가진 상기 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 제공한다.

[0466] 다른 양태에서, 본 발명은 3주마다 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 티라골루맙 및 3주마다 200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 렘브롤리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 대상체 또는 대상체 집단에 투여함으로써 4B기, 전이성, 재발성 또는 지속성 자궁경부암을 가진 상기 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 제공한다.

[0467] 다른 양태에서, 본 발명은 3주마다 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 티라골루맙 및 2주마다 240 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 니볼루맙의 1회 이상의 투약 주기를 대상체 또는 대상체 집단에 투여함으로써 4B기, 전이성, 재발성 또는 지속성 자궁경부암을 가진 상기 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 제공한다.

[0468] 다른 양태에서, 본 발명은 3주마다 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 티라골루맙 및 4주마다 480 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 니볼루맙의 1회 이상의 투약 주기를 대상체 또는 대상체 집단에 투여함으로써 4B기, 전이성, 재발성 또는 지속성 자궁경부암을 가진 상기 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 제공한다.

[0469] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))을 제공하고, 여기서 상기 방법은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함한다.

[0470] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 유효량은 3주 마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 약 30 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 450 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 550 mg 내지 약 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맙)의 유효량은 3주 마다 약 30 mg 내지 약 600 mg(예컨대, 약 50 mg 내지 600 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 550 mg, 예컨대, 약 250 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 450 mg, 예컨대, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 예컨대, 약 375 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 유효량은 3주 마다 30 mg 내지 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 60 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 100 mg 내지 900 mg, 예컨대, 200 mg 내지 800 mg, 예컨대, 300 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 750 mg, 예컨대, 450 mg 내지 750 mg, 예컨대, 500 mg 내지 700 mg, 예컨대, 550 mg 내지 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맙)의 유효량은 3주 마다 30 mg 내지 600 mg(예컨대, 50 mg 내지 600 mg, 예컨대, 60 mg 내지 600 mg, 예컨대, 100 mg 내지 600 mg, 예컨대, 200 mg 내지 600 mg, 예컨대, 200 mg 내지 550 mg, 예컨대, 250 mg 내지 500 mg, 예컨대, 300 mg 내지 450 mg, 예컨대, 350 mg 내지 400 mg, 예컨대, 375 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 유효량은 3주 마다 약 600 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 유효량은 3주마다 600 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))와의 병용 치료)으로 투여될 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 용량은 단일요법으로 투여될 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0471] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 80 mg 내지 약 1950 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 1700 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1200 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 740 mg 내지 약 940 mg, 예컨대, 약 790 mg 내지 약 890 mg, 예컨대, 약 815 mg 내지 약 865 mg, 예컨대, 약 830 mg 내지 약 850 mg, 예컨대, 840 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 840 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1700 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 900 mg 내지 약 1500 mg, 예컨대, 약 1000

mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 1050 mg 내지 약 1350 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 예컨대, 약 1175 mg 내지 약 1225 mg, 예컨대, 약 1190 mg 내지 약 1210 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1200 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 900 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1000 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1200 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1300 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1400 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1500 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1580 mg 내지 약 1780 mg, 예컨대, 약 1630 mg 내지 약 1730 mg, 예컨대, 약 1655 mg 내지 약 1705 mg, 예컨대, 약 1670 mg 내지 약 1690 mg, 예컨대, 1680 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1680 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 80 mg 내지 2000 mg(예컨대, 80 mg 내지 1950 mg, 예컨대, 80 mg 내지 1900 mg, 예컨대, 80 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 100 mg 내지 1700 mg, 예컨대, 200 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 300 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 400 mg 내지 1300 mg, 예컨대, 500 mg 내지 1200 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 740 mg 내지 940 mg, 예컨대, 790 mg 내지 890 mg, 예컨대, 815 mg 내지 865 mg, 예컨대, 830 mg 내지 850 mg, 예컨대, 840 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 840 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 80 mg 내지 2000 mg(예컨대, 100 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 200 mg 내지 1900 mg, 예컨대, 300 mg 내지 1700 mg, 예컨대, 400 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 500 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 800 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 900 mg 내지 1500 mg, 예컨대, 1000 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 1050 mg 내지 1350 mg, 예컨대, 1100 mg 내지 1300 mg, 예컨대, 1150 mg 내지 1250 mg, 예컨대, 1175 mg 내지 1225 mg, 예컨대, 1190 mg 내지 1210 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1200 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주마다 80 mg 내지 2000 mg(예컨대, 100 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 200 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 300 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 400 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 500 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1900 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 800 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 900 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1000 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1100 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1200 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1300 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1400 mg 내지 1800 mg, 예컨대 1500 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1580 mg 내지 1780 mg, 예컨대 1630 mg 내지 1730 mg, 예컨대, 1655 mg 내지 1705 mg, 예컨대, 1670 mg 내지 1690 mg, 예컨대, 1680 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대 1680 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 1680 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 약 840 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 840 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 약 1200 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 1200 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주마다 약 1680 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주마다 1680 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맙과의 병용 치료)으로 투여될 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 용량은 단일요법으로 투여될 항 PD-L1 길항제 항체의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0472] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌프롤리주맙))의 유효량은 3주마다 약 20 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 약 40 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 120 mg 내지 약 400 mg, 예컨대, 약 140 mg 내지 약 300 mg, 예컨대, 약 160 mg 내지 약 350 mg, 예컨대, 약 180 mg 내지 약 300 mg, 예컨대, 약 180 mg 내지 약 250 mg, 예컨대, 약 180 mg 내지 약 220 mg, 예컨대,

약 190 mg 내지 약 210 mg, 예컨대, 200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 200 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펩트폴리주맙))의 유효량은 3주 마다 20 mg 내지 1000 mg(예컨대, 40 mg 내지 900 mg, 예컨대, 60 mg 내지 800 mg, 예컨대, 80 mg 내지 700 mg, 예컨대, 80 mg 내지 600 mg, 예컨대, 100 mg 내지 500 mg, 예컨대, 120 mg 내지 400 mg, 예컨대, 140 mg 내지 300 mg, 예컨대, 160 mg 내지 350 mg, 예컨대, 180 mg 내지 300 mg, 예컨대, 180 mg 내지 250 mg, 예컨대, 180 mg 내지 220 mg, 예컨대, 190 mg 내지 210 mg, 예컨대, 200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 200 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펩트폴리주맙))의 유효량은 3주마다 약 200 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펩트폴리주맙))의 유효량은 3주마다 200 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙과의 병용 치료)으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펩트폴리주맙))의 용량은 단일요법으로 투여되는 항 PD-L1 길항제 항체의 표준 용량에 비해 감소될 수 있다.

[0473]

일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 2주 마다 약 20 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 약 40 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 120 mg 내지 약 400 mg, 예컨대, 약 140 mg 내지 약 300 mg, 예컨대, 약 160 mg 내지 약 350 mg, 예컨대, 약 180 mg 내지 약 300 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 280 mg, 예컨대, 약 220 mg 내지 약 260 mg, 예컨대, 약 230 mg 내지 약 250 mg, 예컨대, 240 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 240 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 240 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 240 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 240 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 2주마다 약 240 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 2주마다 240 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 4주마다 약 100 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 약 200 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 600 mg, 예컨대 약 400 mg 내지 약 550 mg, 예컨대, 약 420 mg 내지 약 540 mg, 예컨대, 약 440 mg 내지 약 520 mg, 예컨대, 약 460 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 470 mg 내지 약 490 mg, 예컨대, 480 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 480 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 480 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 480 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 480 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 2주마다 20 mg 내지 1000 mg(예컨대 40 mg 내지 900 mg, 예컨대 60 mg 내지 800 mg, 예컨대 80 mg 내지 700 mg, 예컨대, 80 mg 내지 600 mg, 예컨대 100 mg 내지 500 mg, 예컨대 120 mg 내지 400 mg, 예컨대 140 mg 내지 300 mg, 예컨대 160 mg 내지 350 mg, 예컨대 180 mg 내지 300 mg, 예컨대 200 mg 내지 280 mg, 예컨대 220 mg 내지 260 mg, 예컨대 230 mg 내지 250 mg, 예컨대 240 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대 240 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대 240 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대 240 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 240 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 2주마다 240 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 4주마다 100 mg 내지 1000 mg(예컨대, 200 mg 내지 900 mg, 예컨대, 300 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 700 mg, 예컨대, 400 mg 내지 600 mg, 예컨대, 400 mg 내지 550 mg, 예컨대, 420 mg 내지 540 mg, 예컨대, 440 mg 내지 520 mg, 예컨대, 460 mg 내지 500 mg, 예컨대, 470 mg 내지 490 mg, 예컨대, 480 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 480 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 480 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 480 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 480 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 4주마다 480 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 4주마다 480 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙과의 병용 치료)으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 용량은 단일요법으로 투여되는 항 PD-L1 길항제 항체의 표준 용량에 비해 감소될 수 있다.

[0474]

일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 상기 대상체의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약

30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 2 mg/kg, 약 15 ± 1 mg/kg, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 약 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 대상체의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 15 mg/kg(예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 0.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 7.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 14 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 1 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 투여될 약 15 mg/kg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 상기 대상체의 체중 당 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg(예컨대, 0.01 mg/kg 내지 45 mg/kg, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 35 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 15 ± 2 mg/kg, 15 ± 1 mg/kg, 15 ± 0.5 mg/kg, 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 상기 대상체의 체중 당 0.01 mg/kg 내지 15 mg/kg(예컨대, 0.1 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 0.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 7.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 14 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 15 ± 1 mg/kg, 예컨대, 15 ± 0.5 mg/kg, 예컨대, 15 ± 0.2 mg/kg, 예컨대, 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 투여될 15 mg/kg의 용량이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙과의 병용 치료)으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))의 용량은 단일 요법으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))의 표준 용량에 비해 감소될 수 있다.

[0475]

상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨)))는 1회 이상의 투약 주기(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 이상의 투약 주기)로 투여될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨)))의 투약 주기는 임상 이익이 상실(예컨대, 질병 진행, 약물 내성, 사망, 또는 허용할 수 없는 독성이 확인)될 때까지 계속된다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 14 내지 28 일 (예를 들면, 14 일, 15일, 16 일, 17 일, 18 일, 19 일, 20 일, 21 일, 22 일, 23 일, 24 일, 25 일, 26 일, 27 일, 또는 28 일)이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21일이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 14일이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 28일이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 ± 3 일)에 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 유사하게, 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨)))는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 ± 3일)에 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 1200 mg의 용량으로(예컨대, 고정 용량)(즉, 3주마다 약 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 PD-1 축

결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 200 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 14일 주기의 제 1일에 약 240 mg의 용량으로(즉, 2주마다 약 240 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 28일 주기의 제 1일에 약 480 mg의 용량으로(즉, 4주마다 약 480 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펌브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))는 모두 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 $\pm$ 3일)에 투여되어야 한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펌브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))는 모두 제1 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 $\pm$ 3일)에 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 14일 주기의 제 1일에 약 240 mg의 용량으로(즉, 2주마다 약 240 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 28일 주기의 제 1일에 약 480 mg의 용량으로(즉, 4주마다 약 480 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 일부 예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 1200 mg의 용량으로(예컨대, 고정 용량)(즉, 3주마다 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 200 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 14일 주기의 제 1일에 240 mg의 용량으로(즉, 2주마다 240 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 28일 주기의 제 1일에 480 mg의 용량으로(즉, 4주마다 480 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펌브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))는 모두 각 투약 주기의 제 1일(예컨대, 1일 $\pm$ 3일)에 투여되어야 한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펌브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))는 모두 제1 투약 주기의 제 1일(예컨대, 1일 $\pm$ 3일)에 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 14일 주기의 제 1일에 240 mg의 용량으로(즉, 2주마다 240 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))는 각 28일 주기의 제 1일에 480 mg의 용량으로(즉, 4주마다 480 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다.

[0476]

일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 약 60 $\pm$ 15분(예컨대, 약 50분, 약 51분, 약 52분, 약 53분, 약 54분, 약 55분, 약 56분, 약 57분, 약 58분, 약 59분, 약 60분, 약 61분, 약 62분, 약 63분, 약 64분, 약 65분, 약 66분, 약 67분, 약 68분, 약 69분, 또는 약 70분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여되어야 한다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펌브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))는 약 60 $\pm$ 15분(예컨대, 약 45분, 약 46분, 약 47분, 약 48분, 약 49분, 약 50분, 약 51분, 약 52분, 약 53분,

약 54분, 약 55분, 약 56분, 약 57분, 약 58분, 약 59분, 약 60분, 약 61분, 약 62분, 약 63분, 약 64분, 약 65분, 약 66분, 약 67분, 약 68분, 약 69분, 약 70분, 약 71분, 약 72분, 약 73분, 약 74분, 또는 약 75분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여되어야 한다.

[0477]

일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 약 30 ± 10 분(예컨대, 약 20분, 약 21분, 약 22분, 약 23분, 약 24분, 약 25분, 약 26분, 약 27분, 약 28분, 약 29분, 약 30분, 약 31분, 약 32분, 약 33분, 약 34분, 약 35분, 약 36분, 약 37분, 약 38분, 약 39분, 또는 약 40분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여되어야 한다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(웹브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨)))는 약 30 ± 10 분(예컨대, 약 20분, 약 21분, 약 22분, 약 23분, 약 24분, 약 25분, 약 26분, 약 27분, 약 28분, 약 29분, 약 30분, 약 31분, 약 32분, 약 33분, 약 34분, 약 35분, 약 36분, 약 37분, 약 38분, 약 39분, 또는 약 40분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여되어야 한다.

[0478]

일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(웹브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))) 이전에 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여되어야 한다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후에 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(웹브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨)))의 투여 전에, 상기 방법은 중간 제1 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(웹브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨)))의 투여 후 제2 관찰 기간을 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 제1 관찰 기간 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(웹브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨)))의 투여 후 제2 관찰 기간을 모두 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제1 및 제2 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 중 각각 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(웹브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨)))의 투여 후 약 30 ± 10분에 상기 대상체 또는 대상체 집단의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 30분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 중 각각 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(웹브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨)))의 투여 후 약 15 ± 10분에 상기 대상체 또는 대상체 집단의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0479]

다른 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(웹브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨)))는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 이전에 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여되어야 한다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(웹브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨)))의 투여 이후 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 전에, 상기 방법은 중간 제1 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 이후 제2 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(웹브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨)))의 투여 후 제1 관찰 기간 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 제2 관찰 기간을 모두 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제1 및 제2 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 중 각각 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(웹브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))) 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 30 ± 10분에 상기 대상체 또는 대상체 집단의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 제1 및 제2 관찰

기간이 각각 약 30분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 중 각각 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨)) 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 15 ± 10분에 상기 대상체 또는 대상체 집단의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0480] 다른 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨)))는 상기 대상체 또는 대상체 집단에 동시에 투여되어야 한다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨)))의 투여 후에, 상기 방법은 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 상기 관찰 기간이 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 관찰 기간 중 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨)) 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 30 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 관찰 기간이 약 30분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 관찰 기간 중 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨)) 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 약 15 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0481] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)을 제공하고, 여기서 상기 방법은 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0482] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 렘브롤리주맙)을 제공하고, 여기서 상기 방법은 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 렘브롤리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0483] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙)을 제공하고, 여기서 상기 방법은 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 240 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 니볼루맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17

또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0484] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙)을 제공하고, 여기서 상기 방법은 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 480 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 니볼루맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0485] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)을 제공하고, 여기서 상기 방법은 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함한다.

[0486] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))을 제공하고, 여기서 상기 방법은 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 3주마다 200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 렘브롤리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함한다.

[0487] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙))을 제공하고, 여기서 상기 방법은 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 2주마다 240 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 니볼루맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함한다.

[0488] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙))을 제공하고, 여기서 상기 방법은 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 4주마다 480 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 니볼루맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함한다.

[0489] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브

롤리주맵으로 공지됨))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))의 투여를 위해 제형화된다.

[0490] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체의 사용을 제공하고, 상기 방법은 상기 약제 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 상기 약제는 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))의 투여를 위해 제형화된다.

[0491] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨)) 및 투여될 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화된다.

[0492] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 3주 마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 약 30 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 450 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 550 mg 내지 약 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 3주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg(예컨대, 약 50 mg 내지 600 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 550 mg, 예컨대, 약 250 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 450 mg, 예컨대, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 예컨대, 약 375 mg) (예컨대, 30 mg 내지 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 60 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 100 mg 내지 900 mg, 예컨대, 200 mg 내지 800 mg, 예컨대, 300 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 750 mg, 예컨대, 450 mg 내지 750 mg, 예컨대, 500 mg 내지 700 mg, 예컨대, 550 mg 내지 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 3주마다 약 600 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 3주마다 600 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))와의 병용 치료)으로 투여될 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 용량은 단일요법으로 투여될 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0493]

일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 80 mg 내지 약 1950 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 1700 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1200 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 740 mg 내지 약 940 mg, 예컨대, 약 790 mg 내지 약 890 mg, 예컨대, 약 815 mg 내지 약 865 mg, 예컨대, 약 830 mg 내지 약 850 mg, 예컨대, 840 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 840 mg)(예컨대, 80 mg 내지 2000 mg(예컨대, 80 mg 내지 1950 mg, 예컨대, 80 mg 내지 1900 mg, 예컨대, 80 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 100 mg 내지 1700 mg, 예컨대, 200 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 300 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 400 mg 내지 1300 mg, 예컨대, 500 mg 내지 1200 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 740 mg 내지 940 mg, 예컨대, 790 mg 내지 890 mg, 예컨대, 815 mg 내지 865 mg, 예컨대, 830 mg 내지 850 mg, 예컨대, 840 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 840 mg))의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1700 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 900 mg 내지 약 1500 mg, 예컨대, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 1050 mg 내지 약 1350 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 예컨대, 약 1175 약 1225 mg(예컨대, 100 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 200 mg 내지 1900 mg, 예컨대, 300 mg 내지 1700 mg, 예컨대, 400 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 500 mg 내지 1600 mg, 예컨대 600 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 800 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 900 mg 내지 1500 mg, 예컨대, 1000 mg 내지 1400 mg, 예컨대 1050 mg 1350 mg, 예컨대, 1100 mg 내지 1300 mg, 예컨대, 1150 mg 내지 1250 mg, 예컨대, 1175 mg 내지 1225 mg), 예컨대, 약 1190 mg 내지 약 1210 mg (예컨대, 1190 mg 내지 1210 mg), 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대 1200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 1200 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 900 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1000 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1200 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1300 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1400 mg 약 1800 mg, 예컨대, 약 1500 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1580 mg 내지 약 1780 mg, 예컨대, 약 1630 mg 내지 약 1730 mg, 예컨대, 약 1655 mg 내지 약 1705 mg, 약 1670 mg 내지 약 1690 mg (예컨대, 100 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 200 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 300 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 400 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 500 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1900 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 800 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 900 mg 내지 1800 mg, 예컨대 1000 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1100 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1200 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1300 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1400 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1500 mg 내지 1800 mg, 1580 mg 내지 1780 mg, 예컨대, 1630 mg 내지 1730 mg, 예컨대, 1655 mg 내지 1705 mg, 예컨대, 1670 mg 내지 1690 mg), 예컨대, 1680 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대 1680 mg $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1680 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 약 840 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 840 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 약 1200 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 1200 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주마다 약 1680 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주마다 1680 mg의 용량이다. 일부 예들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맙과의 병용 치료)으로 투여될 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(펄브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))의 용량

은 단일요법으로 투여될 항 PD-L1 길항제 항체의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0494]

일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌프롤리주맙))의 유효량은 3주마다 약 20 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 약 40 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 120 mg 내지 약 400 mg, 예컨대, 약 140 mg 내지 약 300 mg, 예컨대, 약 160 mg 내지 약 350 mg, 예컨대, 약 180 mg 내지 약 300 mg, 예컨대, 약 180 mg 내지 약 250 mg, 예컨대, 약 180 mg 내지 약 220 mg, 예컨대, 약 190 mg 내지 약 210 mg(예컨대, 40 mg 내지 900 mg, 예컨대, 60 mg 내지 800 mg, 예컨대, 80 mg 내지 700 mg, 예컨대, 80 mg 내지 600 mg, 예컨대, 100 mg 내지 500 mg, 예컨대, 120 mg 내지 400 mg, 예컨대, 140 mg 내지 300 mg, 예컨대, 16 mg 내지 350 mg, 예컨대, 180 mg 내지 300 mg, 예컨대, 180 mg 내지 250 mg, 예컨대, 180 mg 내지 220 mg, 예컨대, 190 mg 내지 210 mg), 예컨대, 200 mg $\pm$.5 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대 200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대 200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 200 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌프롤리주맙))의 유효량은 3주마다 약 200 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌프롤리주맙))의 유효량은 3주마다 200 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙과의 병용 치료)으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌프롤리주맙))의 용량은 단일요법으로 투여되는 항 PD-L1 길항제 항체의 표준 용량에 비해 감소될 수 있다.

[0495]

일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 2주마다 약 20 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 약 40 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 120 mg 내지 약 400 mg, 예컨대, 약 140 mg 내지 약 300 mg, 예컨대, 약 160 mg 내지 약 350 mg, 예컨대, 약 180 mg 내지 약 300 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 280 mg, 예컨대, 약 220 mg 내지 약 260 mg, 예컨대, 약 230 mg 내지 약 250 mg(예컨대, 40 mg 내지 900 mg, 예컨대, 60 mg 내지 800 mg, 예컨대, 80 mg 내지 700 mg, 예컨대, 80 mg 내지 600 mg, 예컨대, 100 mg 내지 500 mg, 예컨대, 120 mg 내지 400 mg, 예컨대, 140 mg 내지 300 mg, 예컨대, 16 내지 350 mg, 예컨대, 180 mg 내지 300 mg, 예컨대, 200 mg 내지 280 mg, 예컨대, 220 mg 내지 260 mg, 예컨대, 230 mg 내지 250 mg), 예컨대, 240 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 240 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대 240 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대 240 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 240 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 2주마다 약 240 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 4주마다 약 100 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 100 mg 내지 1000 mg)(예컨대, 약 200 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 550 mg, 예컨대, 약 420 mg 내지 약 540 mg, 예컨대, 약 440 mg 내지 약 520 mg, 예컨대, 약 460 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 470 mg 내지 약 490 mg(예컨대, 200 mg 내지 900 mg, 예컨대, 300 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 700 mg, 예컨대, 400 mg 내지 600 mg, 예컨대, 400 mg 내지 550 mg, 예컨대, 420 mg 내지 540 mg, 예컨대, 440 mg 내지 520 mg, 예컨대, 460 mg 내지 500 mg, 예컨대, 470 mg 내지 490 mg), 예컨대, 480 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 480 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 480 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 480 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 480 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 4주마다 480 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 유효량은 4주마다 480 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙과의 병용 치료)으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))의 용량은 단일요법으로 투여되는 항 PD-L1 길항제 항체의 표준 용량에 비해 감소될 수 있다.

[0496]

일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 상기 대상체의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 15 $\pm$ 2 mg/kg, 약 15 $\pm$ 1 mg/kg, 약 15 $\pm$ 0.5 mg/kg, 약 15 $\pm$ 0.2 mg/kg, 또는 약 15 $\pm$ 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 대상체의 체중 당 약 0.01

mg/kg 내지 약 15 mg/kg(예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 0.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 7.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 14 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 1 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)의 유효량은 3주마다 투여될 약 15 mg/kg의 용량이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맙과의 병용 치료)으로 투여된 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))의 용량은 단일요법으로 투여된 항 PD-L1 길항제 항체의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0497]

본 발명의 임의의 사용에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))를 포함하는 약제는 1회 이상의 투약 주기(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50회 이상의 투약 주기)로 투여될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))를 포함하는 약제의 투약 주기는 임상 이익이 상실(예컨대, 질병 진행, 약물 내성, 사망, 또는 허용할 수 없는 독성이 확인)될 때까지 계속된다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 14일 내지 28일(예컨대, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 또는 28일)이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21일이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)를 포함하는 약제는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 $\pm$ 3 일)에 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)를 포함하는 약제는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 유사하게, 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))를 포함하는 약제는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 $\pm$ 3일)에 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))를 포함하는 약제는 각 21일 주기의 제 1일 차에 약 1200 mg의 고정 용량으로(즉, 3주마다 약 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 램브롤리주맙))를 포함하는 약제는 각 21일 주기의 제 1일에 약 200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 200 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))를 포함하는 약제는 각 14일 주기의 제 1일에 약 240 mg의 용량으로(즉, 2주마다 약 240 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맙))를 포함하는 약제는 각 28일 주기의 제 1일에 약 480 mg의 용량으로(즉, 4주마다 약 480 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))를 모두 포함하는 약제는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 $\pm$ 3일)에 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)를 포함하는 약제는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 하고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))를 포함하는 약제는 각 21일 주기의 제 1일에 약 1200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)를 포함하는 약제는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 하고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 램브롤리주맙))를 포함하는 약제는 각 21일 주기의 제 1일에 약 200 mg

의 용량으로(즉, 3주마다 약 200 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)를 포함하는 약제는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 하고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))를 포함하는 약제는 각 14일 주기의 제 1일에 약 240 mg의 용량으로(즉, 2주마다 약 240 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)를 포함하는 약제는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 하고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 니볼루맵))를 포함하는 약제는 각 28일 주기의 제 1일에 약 480 mg의 용량으로(즉, 4주마다 약 480 mg의 용량으로) 정맥내 투여되어야 한다.

[0498] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)를 포함하는 약제는 약 60 ± 15분(예컨대, 약 50분, 약 51분, 약 52분, 약 53분, 약 54분, 약 55분, 약 56분, 약 57분, 약 58분, 약 59분, 약 60분, 약 61분, 약 62분, 약 63분, 약 64분, 약 65분, 약 66분, 약 67분, 약 68분, 약 69분, 또는 약 70분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펄브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 약제는 약 60 ± 15분(예컨대, 약 45분, 약 46분, 약 47분, 약 48분, 약 49분, 약 50분, 약 51분, 약 52분, 약 53분, 약 54분, 약 55분, 약 56분, 약 57분, 약 58분, 약 59분, 약 60분, 약 61분, 약 62분, 약 63분, 약 64분, 약 65분, 약 66분, 약 67분, 약 68분, 약 69분, 약 70분, 약 71분, 약 72분, 약 73분, 약 74분, 또는 약 75분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여되어야 한다.

[0499] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)를 포함하는 약제는 약 30 ± 10분(예컨대, 약 20분, 약 21분, 약 22분, 약 23분, 약 24분, 약 25분, 약 26분, 약 27분, 약 28분, 약 29분, 약 30분, 약 31분, 약 32분, 약 33분, 약 34분, 약 35분, 약 36분, 약 37분, 약 38분, 약 39분, 또는 약 40분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펄브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 약제는 약 30 ± 10 분(예컨대, 약 20분, 약 21분, 약 22분, 약 23분, 약 24분, 약 25분, 약 26분, 약 27분, 약 28분, 약 29분, 약 30분, 약 31분, 약 32분, 약 33분, 약 34분, 약 35분, 약 36분, 약 37분, 약 38분, 약 39분, 또는 약 40분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여되어야 한다.

[0500] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)를 포함하는 약제는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펄브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 약제 이전에 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여되어야 한다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여 이후 상기 항 PD-L1 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여 이전에, 상기 방법은 중간 제1 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 PD-L1 길항제 항체의 투여 이후에 제2 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제 투여 후 제1 관찰 기간 및 상기 항 PD-L1 길항제 항체를 포함하는 약제 투여 후 제2 관찰 기간을 모두 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제1 및 제2 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 상기 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 동안 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제 및 상기 PD-L1 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여 후 약 30 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압, 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 30분의 길이인 경우, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 동안 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제 및 상기 PD-L1 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여 후 약 15 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압, 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0501] 다른 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(펄브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 약제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 이전에 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여되어야 한다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기

항 PD-L1 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여 후 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여 전에, 상기 방법은 중간 제1 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여 후 제2 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 PD-L1 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여 후 제1 관찰 기간 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여 후 제2 관찰 기간을 모두 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제1 및 제2 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 상기 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 동안 각각 상기 항 PD-L1 길항제 항체를 포함하는 약제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여 이후 약 30 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압, 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 30분의 길이인 경우, 상기 방법은 상기 제1 및 제2 관찰 기간 동안 각각 상기 항 PD-L1 길항제 항체를 포함하는 약제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여 이후 약 15 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압, 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0502] 다른 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 약제는 상기 대상체 또는 대상체 집단에 동시에 투여되어야 한다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제 및 상기 항 PD-L1 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여 후, 상기 방법은 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 상기 관찰 기간이 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 관찰 기간 동안 각각 상기 항 PD-L1 길항제 항체를 포함하는 약제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여 후 약 30 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압, 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 관찰 기간이 각각 약 30분의 길이인 경우, 상기 방법은 상기 관찰 기간 동안 각각 상기 항 PD-L1 길항제 항체를 포함하는 약제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여 후 약 15 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압, 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0503] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1200 mg) 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 80 mg 내지 2000 mg) 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))의 투여를 위해 제형화된다.

[0504] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1200 mg) 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 및 2주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 80 mg 내지 2000 mg) 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))의 투여를 위해 제형화된다.

[0505] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단

계를 포함하고, 상기 약제는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 및 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 80 mg 내지 2000 mg) 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))의 투여를 위해 제형화된다.

[0506] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 80 mg 내지 2000 mg) 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨)) 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1200 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여될 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화된다.

[0507] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 80 mg 내지 2000 mg) 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨)) 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1200 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여될 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화된다.

[0508] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 2주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 80 mg 내지 2000 mg) 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨)) 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1200 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여될 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화된다.

[0509] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1200 mg) 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 80 mg 내지 2000 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 PD-L1 길항제 항체의 투여를 위해 제형화된다.

[0510] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙의 사용을 제공하고, 여

기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0511] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 캄프롤리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 캄프롤리주맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0512] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 니볼루맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 240 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 니볼루맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0513] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 니볼루맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 480 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 니볼루맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0514] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 아테졸리주맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호

17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0515] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 펌프롤리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 펌프롤리주맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0516] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 니볼루맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 240 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 니볼루맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 니볼루맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 480 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 니볼루맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0517] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 아테졸리주맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0518] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은

상기 약제 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 아테졸리주맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0519] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 아테졸리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0520] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 아테졸리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 2주마다 840 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0521] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 펌브롤리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 펌브롤리주맙 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0522] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 니블루맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 2주마다 240 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 니블루맙 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의

아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0523] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 니블루맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 억제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 4주마다 480 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 니블루맙 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0524] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 아테졸리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 억제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 4주마다 1680 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0525] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙의 투여를 위해 제형화된다.

[0526] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 2주마다 840 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙의 투여를 위해 제형화된다.

[0527] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 2주마다 840 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙의 투여를 위해 제형화된다.

[0528] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 켈브롤리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 3주마다 200 mg의 용량(예컨대,

고정 용량)의 펌프롤리주맙의 투여를 위해 제형화된다.

- [0529] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 니볼루맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 2주마다 240 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 니볼루맙의 투여를 위해 제형화된다.
- [0530] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 니볼루맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 4주마다 480 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 니볼루맙의 투여를 위해 제형화된다.
- [0531] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 아테졸리주맙의 투여를 위해 제형화된다.
- [0532] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 2주마다 840 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 아테졸리주맙의 투여를 위해 제형화된다.
- [0533] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 2주마다 840 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 아테졸리주맙의 투여를 위해 제형화된다.
- [0534] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 펌프롤리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 3주마다 200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 펌프롤리주맙의 투여를 위해 제형화된다.
- [0535] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 펌프롤리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 2주마다 240 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 니볼루맙의 투여를 위해 제형화된다.
- [0536] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 펌프롤리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포

함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙 및 4주마다 480 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 니볼루맙의 투여를 위해 제형화된다.

[0537] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 아테졸리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 티라골루맙의 투여를 위해 제형화된다.

[0538] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 아테졸리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙 및 2주마다 840 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 티라골루맙의 투여를 위해 제형화된다.

[0539] 다른 양태에서, 본 발명은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 아테졸리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙 및 4주마다 1680 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여할 티라골루맙의 투여를 위해 제형화된다.

[0540] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨)), 또는 이의 약제는 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선치료/방사선 요법, 및/또는 항호르몬제, 예컨대 상기 본원에 인용된 것들)와 병용으로(별도로 또는 함께) 투여할 수 있다.

[0541] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨)), 또는 이의 약제는 자궁경부암을 가진 상기 대상체 또는 대상체 집단을 치료하기 위한 것이다. 일부 경우들에서, 상기 자궁경부암은 4B기, 전이성, 재발성 또는 지속성 자궁경부암이다. 일부 경우들에서, 상기 자궁경부암은 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암이다. 상기 암은 조기 또는 말기일 수 있다.

[0542] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물들에서, PD-L1의 검출가능한 발현 수준은 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이다. 일부 경우들에서, PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 면역조직화학적(IHC) 분석법에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, PD-L1의 단백질 발현 수준은 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용하여 검출한다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 포르말린 고정, 파라핀 포매(FFPE) 종양 샘플이다.

[0543] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물들에서, PD-L1의 검출가능한 발현 수준은 PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준이다. 일부 경우들에서, PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH 또는 이들의 조합에 의해 결정되었다.

[0544] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 자궁경부암은 편평세포 암종, 선형암종, 또는 선암종이다. 일부 경우들에서, 상기 자궁경부암은 4B기, 전이성, 재발성 또는 지속성이다. 일부 경우들에서, 상기 자궁경부암은 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 선행 요법을 받지 않았다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 적어도 한 라인의 선행 요법을 받지 않았다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은

적어도 두 라인의 선행 요법을 받지 않았다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 이전에 전신 요법을 1회 이상 2회 이하로 받았고, 그리고/또는 이에 허용되는 치료 표준이 존재하지 않는다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 두 라인의 초과 선행 요법을 받지 않았다. 일부 경우들에서, 상기 선행 요법이 화학요법, 수술, 및/또는 방사선 요법이다. 일부 경우들에서, 상기 선행 요법은 면역 요법이다.

[0545] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))의 투여는 임상 반응을 유발한다. 일부 경우들에서, 상기 임상 반응은 기준 ORR과 비교하여 대상체 또는 대상체 집단의 객관적 반응률(ORR)의 증가이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 ORR은 적어도 약 14.6% 내지 약 26%이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 ORR은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 ORR 중앙값이다. 일부 경우들에서, 상기 임상 반응은 기준 PFS와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서의 PFS의 증가이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 PFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 시간 중앙값이다. 일부 경우들에서, 상기 임상 반응은 기준 DOR 시간과 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서의 반응 지속 시간(DOR)의 증가이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 DOR 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 DOR 시간 중앙값이다. 일부 경우들에서, 상기 임상 반응은 OS의 증가이다.

[0546] **자궁경부암과 관련된 진단 방법 및 사용**

[0547] 본 발명은 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법을 제공하고, 여기서 요법은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터 수득한 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 하나 이상의 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계를 수반한 진단 방법에 의해 안내된다.

[0548] 본원에서는 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함한 치료로부터 이익을 얻을 수 있는, 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 확인하는 방법이 추가적으로 제공되고, 여기서 확인은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터 수득한 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 하나 이상의 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계를 수반한 진단 방법에 의해 안내된다.

[0549] 본원에서는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법에 대한 반응성을 평가하는 방법이 추가적으로 제공되고, 여기서 추가적으로 요법은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터 수득한 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 하나 이상의 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계를 수반한 진단 방법에 의해 안내된다.

[0550] 본원에서는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 최적화하는 방법이 추가적으로 제공되고, 여기서 추가적으로 요법은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터 수득한 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 하나 이상의 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계를 수반한 진단 방법에 의해 안내된다.

[0551] 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 바이오마커는 종양 면역생물학(예컨대, TEFF), HPV 변경, 림프구 하위 집단, T 세포 수용체 레퍼토리, T 세포 활성화와 관련된 사이토카인 및 혈장 유래 사이토카인과 관련된 유전자 또는 유전자 서명 분석(예컨대, CD274)인 WGS 및/또는 NGS를 통해 확인된 조직(예컨대, 종양 조직) 또는 혈액(예

컨대, 전혈), 조직(예컨대, 종양 조직) 및/또는 혈액 내 순환 종양 DNA(돌연변이 로드, MSI 및 MMR 결함을 포함하지만 이에 제한되지는 않음)의 생식계열 및 체세포 돌연변이 상의 PD-L1 발현을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우들에서, 상기 바이오마커는 PD-L1이다. 일부 경우들에서, 상기 샘플은 종양 샘플(예컨대, 포르말린 고정, 파라핀 포매(FFPE) 종양 샘플)이다.

[0552] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계 및 상기 대상체 또는 대상체 집단에 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1200 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 1회 이상의 투약 주기 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 80 mg 내지 약 2000 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 1회 이상의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계 및 상기 대상체 또는 대상체 집단에 3주마다 약 600 mg(예컨대, 600 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 1회 이상의 투약 주기 및 2주마다 840 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 1회 이상의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계 및 상기 대상체 또는 대상체 집단에 3주마다 약 600 mg(예컨대, 600 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 1회 이상의 투약 주기 및 3주마다 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 1회 이상의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계 및 상기 대상체 또는 대상체 집단에 3주마다 약 600 mg(예컨대, 600 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 1회 이상의 투약 주기 및 4주마다 1680 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 1회 이상의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함한다.

[0553] 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양은 단백질, 단백질 단편, DNA, mRNA, cDNA, 및/또는 유전자 복제 수를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 당해 분야에서 공지된 임의의 적합한 기준에 따라 정성적으로 및/또는 정량적으로 결정될 수 있다.

[0554] 일부 경우들에서, 바이오마커의 발현 수준 또는 양은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)에서 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준이다. 일부 경우들에서, PD-L1 단백질 발현 수준은 면역조직화학적(IHC) 분석에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 FFPE 종양 샘플이다.

[0555] 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단으로부터의 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단으로부터의 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)은 종양 침윤성 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 FFPE 종양 샘플이다.

[0556] 일부 경우들에서, 바이오마커의 발현 수준 또는 양은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)에서 PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준이다. 일부 경우들에서, PD-L1의 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, 유전자 발현의 연속 분석(SAGE), MassARRAY® 기술, 조직내(in situ) 혼성화(ISH), 또는 이들의 조합에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 FFPE 종양 샘플이다.

[0557] 일부 경우들에서, 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양은 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(헵브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))를 이용한 요법에 적합한 것으로 상기 대상체 또는 대상체 집단을 선택하고, 예를 들어, 여기서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준은

개체의 선택을 위한 바이오마커이다. 일부 경우들에서, 상기 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플, 및 혈장 샘플로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 경우들에서, 상기 조직 샘플은 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)이다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 종양 침윤성 면역 세포, 종양 세포, 간질 세포, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 FFPE 종양 샘플이다.

[0558]

일 양태에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 검출된 종양 샘플의 PD-L1 발현에 기초하여 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 다른 양태에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 검출된 종양 샘플의 PD-L1 발현에 기초하여 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맙(YERVOY[®])) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0559]

다른 양태에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 검출된 종양 샘플의 PD-L1 발현에 기초하여 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 다른 양태에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해

상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 검출된 종양 샘플의 PD-L1 발현에 기초하여 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 티라글루맷 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맷(YERVOY[®])) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0560]

다른 양태에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 획득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 검출된 종양 샘플의 PD-L1 발현에 기초하여 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 및 3주마다 1200의 mg 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 다른 양태에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 획득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 검출된 종양 샘플의 PD-L1 발현에 기초하여 3주마다 600 mg 용량으로 투여된 티라글루맷 및 3주마다 1200 mg 용량으로 투여된 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맷(YERVOY[®])) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0561]

일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 획득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합

길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 확인하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라글루맵 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 확인하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리루맵(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0562]

일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 항 TIGIT 길항제 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 확인하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라글루맵 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항

제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 확인하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맵(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0563]

일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 항 TIGIT 길항제 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 확인하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라글루맵 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 확인하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맵(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0564]

일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 항 TIGIT 길항제 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체

집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법에 대하여 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 반응성을 평가하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맵 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법에 대하여 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 반응성을 평가하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맵(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0565]

일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 항 TIGIT 길항제 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법에 대하여 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 반응성을 평가하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맵 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체

(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법에 대하여 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 반응성을 평가하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맵(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0566]

일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 항 TIGIT 길항제 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법에 대하여 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 반응성을 평가하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맵 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법에 대하여 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 반응성을 평가하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맵(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0567]

일부 경우들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 항 TIGIT 길항제 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집

단을 확인하는 단계에 의해서 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 대상으로 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))를 포함한 요법을 최적화하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맵 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 대상으로 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))를 포함한 요법을 최적화하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맵(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0568]

일부 경우들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 항 TIGIT 길항제 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 대상으로 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))를 포함한 요법을 최적화하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맵 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대

전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 대상으로 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))를 포함한 요법을 최적화하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맙(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0569]

일부 경우들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 획득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 항 TIGIT 길항제 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 대상으로 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))를 포함한 요법을 최적화하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함한 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 획득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 암(예컨대, 자궁경부암, 예컨대 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 대상으로 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))를 포함한 요법을 최적화하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맙(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0570]

일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4

길항제 항체(예컨대, 이필리무맵(YERVOY[®])) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0571] 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맵(YERVOY[®])) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0572] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 진단 방법 또는 사용에서, 상기 자궁경부암은 4B기, 전이성, 재발성 또는 지속성 자궁경부암이다. 상기 암은 조기 또는 말기일 수 있다.

[0573] A. 유방암과 관련된 치료 방법 및 사용

[0574] 유방암

[0575] 유방암은 여성에게 가장 빈번하게 진단되는 암으로서 2018년에 전 세계적으로 208만 건의 새로운 사례가 보고된 것으로 추산된다. 유방암은 전체 암 사망의 약 15%(약 626,700건)를 차지하며, 여성에게 암 관련 사망의 가장 흔한 원인이며, 전이 진단 후 5년 생존율은 약 15%이다. 대부분의 환자는 국소 유방암으로 진단되지만, 새로운 전이성 질환이 있는 환자의 약 6% 및 국소 유방암 환자의 10%~40%가 전신적으로 재발한다. 유방암의 초기 단계(1-3, 조기 유방암)에서는 대부분 무증상이며 일반적으로 수술이 가능하고 치유 목적으로 치료될 수 있다.

[0576] 유방암은 치료상의 이유로 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR) 및 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)의 상태에 따라 추가로 분류되는 약 15가지 상이한 유형의 암종을 수반하는 이질적인 질병이다. 상기 하위 군은 치료법 선택, 치료 결과, 재발률, 및 사망 위험도에 중요한 의미를 갖는다. 삼중 음성 유방암(TNBC)은 ER, PR 및 HER2의 발현 부족을 특징으로 한다. 전반적으로, 모든 유방암의 약 15%~20%가 TNBC로 분류된다. 대규모의 포괄적인 유전체 분석은 TNBC의 이질적 특성과 이의 다양한 유전자 발현 양상 및 기본적인 유전체 변화를 특성화했지만, 이러한 통찰력은 현재 실험실 단계 및 임상 조사 중인 임상적으로 효과적인 표적요법의 식별을 위한 명확한 지침을 아직 제공하지 못하고 있다.

[0577] TNBC는 높은 증식률과 같은 공격적인 특징을 가질 가능성이 더 크다. 전이성 TNBC를 가진 환자는 일반적으로 빠른 진행 및 약 16개월의 OS 비율의 중앙값이 특히 좋지 않은 임상 결과를 나타낸다. 최근의 치료 개선에도 불구하고, TNBC 환자의 예후는 최적과는 거리가 멀고 실제로 전이 진단 후 5년 생존율은 약 15%이다.

[0578] 따라서, 조기 TNBC(eTNBC)를 포함하여 TNBC의 개선된 의학적 개입에 대한 충족되지 않은 요구가 높다.

[0579] 유방암 치료를 위한 방법 및 사용

[0580] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵), 및 화학요법(예컨대, 탁산(예컨대, 넵-파클리탁셀 또는 파클리탁셀))을 투여받은 대상체 또는 대상체 집단은 유방암(예컨대, HER2+ 유방암 및 TNBC)에 대해 치료를 받고 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라골루맵이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 항 PD-L1 길항제 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맵이다. 일부 경우들에서, 상기 화학요법은 탁산이다. 일부 경우들에서, 상기 탁산은 넵-파클리탁셀 또는 파클리탁셀이다. 일부 경우들에서, 상기 탁산은 넵-파클리탁셀이다. 일부 경우들에서, 상기 유방암은 TNBC이다. 일부 경우들에서, 상기 TNBC는 PD-L1 양성 TNBC이다. 일부 경우들에서, 상기 TNBC는 절제불가능한 국소 진행성 또는 전이성이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 양성 TNBC는 절제불가능한 국소 진행성 또는 전이성이다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 유방암에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 전이성 유방암에 대한 선행 전신 요법을 받

지 않았다.

[0581] **eTNBC 치료를 위한 방법 및 사용**

[0582] 본원에서는 대상체 또는 대상체 집단에서 조기 TNBC(eTNBC)를 치료하는 방법 및 사용으로서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(펄브롤리주맙, 이전에는 람브롤리주맙으로 공지됨))의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여함으로써 상기 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 단계를 포함하는 방법 및 사용이 제공된다

[0583] 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙)를 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙)는 하나 이상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 비백금계 화학요법제(예컨대, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드), 타산(예컨대, 파클리탁셀), 예컨대, 넵-파클리탁셀) 및/또는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신))를 포함하거나 포함하지 않고 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에게 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 하나 이상의 수술(예컨대, 유방절제술 및/또는 액와 림프절 수술)을 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 수술은 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 하나 이상의 화학요법제, 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함하는 투약 요법을 투여한 후에 실시한다. 일부 경우들에서, 상기 수술은 유방절제술 및/또는 액와 림프절 수술이다. 일부 경우들에서, 상기 수술은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주(예컨대, 2주, 3주, 4주, 5주, 및 6주) 사이에 실시한다.

[0584] 일부 경우들에서, 대상체 또는 대상체 집단에서 eTNBC를 치료하기 위한 임의의 방법 및 사용은 pCR을 발생시킬 수 있다. 일부 경우들에서, 대상체 또는 대상체 집단에서 eTNBC를 치료하기 위한 임의의 방법 및 사용은 OS 또는 무사건 생존(EFS)의 증가를 발생시킬 수 있다.

[0585] **투약 요법 및 투여**

[0586] 일 양태에서, 본원에 기재된 본 발명의 치료 방법 및 사용은 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(펄브롤리주맙(이전에 람브롤리주맙으로 공지됨)) 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라골루맙)을 포함한 치료 요법을 eTNBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 본원에 기재된 본 발명의 치료 방법 및 사용은 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(펄브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨)) 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라골루맙)를 하나 이상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 비백금계 화학요법제(예컨대, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드), 타산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대 넵-파클리탁셀) 및/또는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신) 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함하거나 포함하지 않고 eTNBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제는 독소루비신이다. 일부 양태들에서, 독소루비신은 약 60 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0587] 본원에 기재된 약학적 조성물은 섹션 III(K)에 기재된 바와 같이 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0588] **화학요법제의 투약**

[0589] 다양한 화학요법제의 치료학적 유효량은 당업계에 공지되어 있고 본 발명에서 고려된다. 특정 경우들에서, 하나 이상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제(예컨대, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드), 타산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대, 넵-파클리탁셀) 및/또는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신))는 본원의 섹션 III(K)에 언급된 용량에 따라 투여된다.

[0590] **암 특성화 및 선택**

[0591] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 암은 유방암일 수 있다. 일부 경우들에

서, 상기 유방암은 TNBC이다. 일부 경우들에서, 상기 TNBC는 eTNBC이다. 일부 경우들에서, 상기 eTNBC는 T2-4d TNBC로 제시된다. 일부 경우들에서, 상기 eTNBC는 cT2-cT4, cN0-cN3, 및 cM0 TNBC로 제시된다. 일부 경우들에서, 상기 eTNBC는 PD-L1 양성이다. 일부 경우들에서, 상기 eTNBC는 PD-L1 음성이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 eTNBC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 유방암(예컨대, TNBC, 예컨대, eTNBC)에 대한 선행 전신 치료를 받지 않았다.

[0592] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 PD-L1 선택된 종양을 갖는다(예컨대, PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율이 SP142 항체를 이용한 IHC에 의해 결정된 바와 같이 상기 종양 샘플에서 1% 이상이다). 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 선택된 종양은 PD-L1 발현 IC에 의해 차지하는 종양 면적의 비율이 면역조직화학적(IHC) 분석에 의해 1% 이상인 것으로 결정된 종양이다. 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 항 PD-L1 항체 SP142, SP263, 22C3, 또는 28-8을 사용한다. 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 항 PD-L1 항체 SP142를 사용한다. 일부 경우들에서, 상기 IC는 1% 이상인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, PD-L1 발현 수준은 항 PD-L1 항체 22C3을 사용하여 검출한다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 대상체로부터의 샘플에서 복합 양성 점수(CPS)가 1 이상이다.

[0593] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물들에서, 개체로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준을 갖는다. 일부 경우들에서, PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH 또는 이들의 조합에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플, 및 혈장 샘플로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 경우들에서, 상기 조직 샘플은 종양 샘플이다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 종양 침윤성 면역 세포, 종양 세포, 간질 세포, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0594] 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단으로부터의 종양 샘플은 PD-L1 양성인 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단으로부터의 종양 샘플은 PD-L1 음성인 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단으로부터의 대부분 샘플은 PD-L1 음성인 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단으로부터의 모든 샘플은 PD-L1 음성인 것으로 결정되었다.

[0595] 치료에 대한 반응

[0596] 본원에 기재된 임의의 방법에 대한 일부 구현예들에서, 요법에 대한 대상체 또는 대상체 집단의 반응은 하나 이상의 측정에 의해 특징지어질 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 CR 또는 PR을 발생시킨다.

[0597] 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 무사건 생존의 증가를 발생시킨다. 예를 들어, 화학요법제가 투여되지 않는 구현예들에서(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맙)와 병용한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라골루맙)만이 투여됨), 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단의 무사건 생존의 증가를 발생시킨다. 하나 이상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제(예컨대, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드), 타산(예컨대, 파클리탁셀(예컨대, 냄-파클리탁셀), 및/또는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신)) 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF와 병용하여 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맙)가 투여된 구현예들에서, 상기 치료는 (i) 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제 및 하나 이상의 화학요법제 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF를 이용한 치료와 비교하거나; (ii) PD-1 축 결합 길항제가 없이 항 TIGIT 길항제 항체 및 하나 이상의 화학요법제 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF를 이용한 치료와 비교하거나; 및/또는 (iii) 하나 이상의 화학요법제 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF 없이 PD-1 축 결합 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서 무사건 생존의 증가를 발생시킨다.

[0598] 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 연장시킨다. 예를 들어, 화학요법제가 투여되지 않는 구현예들에서(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맙)와 병용한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라골루맙)만이 투여됨), 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단의 OS의 증가를 발생시킨다. 하나 이

상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제(예컨대, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드), 타산(예컨대, 파클리탁셀(예컨대, 냅-파클리탁셀), 및/또는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신)) 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF와 병용하여 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맙)가 투여된 구현예들에서, 상기 치료는 (i) 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제 및 하나 이상의 화학요법제 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF를 이용한 치료와 비교하거나; (ii) PD-1 축 결합 길항제가 없이 항 TIGIT 길항제 항체 및 하나 이상의 화학요법제 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF를 이용한 치료와 비교하거나; 및/또는 (iii) 하나 이상의 화학요법제 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF 없이 PD-1 축 결합 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서 OS의 증가를 발생시킨다.

[0599] 상기 대상체 또는 대상체 집단의 의 무사건 생존은 Eisenhauer et al., *Eur. J. Cancer*, 2009, 45:228-47에 기재된 바와 같이 RECIST v1.1 기준에 따른 측정한다. 일부 구현예들에서, EFS는 RECIST v1.1 기준에 의해 결정된 바와 같이 치료 시작부터 질병 진행의 최초 발생까지의 시간으로서 측정된다. 일부 구현예들에서, EFS는 치료 시작부터 사망까지의 시간으로서 측정된다.

[0600] 일부 구현예들에서, 본원에 기재된 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 EFS를 적어도 약 2.4개월 만큼(예컨대, 2.4~120개월 만큼, 2.5~100개월 만큼, 3.0~80개월 만큼, 4.0~60개월 만큼, 5.0~48개월 만큼, 6.0~36개월 만큼, 8.0~24개월 만큼, 또는 10~12개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 EFS를 적어도 약 4개월 만큼(예컨대, 4~120개월 만큼, 5~100개월 만큼, 6~80개월 만큼, 7~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 EFS를 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 3~100개월 만큼, 4~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.0개월, 2.1개월, 2.2개월, 2.3개월, 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다.

[0601] 일부 구현예들에서, OS은 치료 시작시부터 사망시까지의 시간으로서 측정된다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 3~110개월 만큼, 4~100개월 만큼, 5~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2개월, 2.1개월, 2.2개월, 2.3개월, 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 3.3개월 만큼(예컨대, 3.3~120개월 만큼, 4~100개월 만큼, 5~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 5.1개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5

개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 5.3개월 만큼(예컨대, 5.3~120개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 5.3개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 적어도 약 20개월(예컨대, 약 20개월 내지 약 36개월(예컨대, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월)의 대상체 집단의 OS 중앙값을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 약 25.0개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 발생시킨다.

[0602] 일부 구현예들에서, 상기 치료는 적어도 약 53%(예컨대, 약 53% 내지 약 100%(예컨대, 약 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%))의 대상체 집단의 ORR을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 적어도 약 53%(예컨대, 약 65% 내지 약 100%(예컨대, 65%, 65.5%, 66%, 66.5%, 67%, 67.5%, 68%, 68.5%, 69%, 69.5%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%))의 대상체 집단의 ORR을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 적어도 약 53% 내지 적어도 약 67.5%(예컨대, 적어도 약 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 또는 67.5%)의 대상체 집단의 ORR을 발생시킨다.

[0603] A. 두경부암과 관련된 치료 방법 및 진단 및 사용

[0604] 두경부암

[0605] 두경부암은 2018년에 전 세계적으로 890,000 명의 새로운 사례 및 450,000명의 사망을 차지하는 심각한 이환률 및 사망률의 원인이다. 두경부암은 상부 호흡소화관의 점막 표면에서 시작하여 구강, 구강인두, 후두, 하인두 및 비인두에 영향을 미치는 암으로 구성된 이질적인 군이다. 지배적인 조직학적 유형은 편평세포 암종(SCC)이며 신체의 두경부 부위의 모든 악성 질환의 90% 이상을 차지한다.

[0606] 초기 단계 또는 국소 진행성 두경부 편평세포 암종(SCCHN)의 진단 및 치료의 발전에도 불구하고, 상기 환자의 65% 이상이 재발성 또는 전이성 질환으로 발전하게 된다. 또한, SCCHN 환자의 약 10%가 초기 진단 시 전이성 SCCHN을 가진 것으로 나타난다. 국소 재발성 질병을 가진 환자의 경우, 구제 수술은 절제가능한 국소 재발이 있는 일부 환자에 대해서만 치료가 가능하며, 방사선 재조사는 종종 선행 방사선 치료 이력 및 관련 독성 및 이환율에 의해 제한된다. 결과적으로, 재발성 또는 전이성 SCCHN 환자의 경우, 전신 요법은 표준(SOC) 요법이며 완화의 핵심이다. 상기 환자의 경우, 환자 및 질병 관련 요인에 따라 대부분의 임상 시험에서 평균 생존 기간이 6~15개월로 예후가 좋지 않다.

[0607] 따라서, 두경부암, 특히 SCCHN의 개선된 의학적 개입에 대한 충족되지 않은 요구가 높다.

[0608] 두경부암 치료를 위한 방법 및 사용

[0609] 본원에서는 대상체 또는 대상체 집단에서 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN(예컨대, PD-L1 양성 및/또는 HPV 양성 재발성 및/또는 전이성 SCCHN))을 치료하는 방법 및 사용으로서, 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX 1106(니볼루맙), MK-3475(켄브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨), MEDI-0680(AMP-514), PDR001(스파르탈리주맙), REGN2810(세미플리맙), BGB-108, 프롤골리맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙 또는 토리팔리맙)) 및 항 TIGIT 길항제(예컨대, 본원에 기재된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여함으로써 상기 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 단계를 포함하는 방법 및 사용이 제공된다. 또한, 본원에서는 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다. 또한, 본원에서는 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다.

- [0610] 본 발명은 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙) 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)를 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다. 일부 경우들에서, 본 발명은 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙) 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)를 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다.
- [0611] 일부 경우들에서, 대상체 또는 대상체 집단에서 SCCHN을 치료하기 위한 임의의 방법 및 사용은 CR 또는 PR을 발생시킬 수 있다. 일부 경우들에서, 대상체 또는 대상체 집단에서 SCCHN을 치료하기 위한 임의의 방법 및 사용은 상기 대상체 또는 대상체 집단의 객관적 반응률(ORR)의 증가를 발생시킬 수 있다. 일부 경우들에서, 대상체 또는 대상체 집단에서 SCCHN을 치료하기 위한 임의의 방법 및 사용은 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS, 반응 지속 기간(DOR), 및/또는 OS의 증가를 발생시킬 수 있다.
- [0612] 일부 경우들에서, 상기 SCCHN은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단으로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준(예컨대, PD-L1의 검출가능한 단백질 및/또는 핵산 발현 수준(예컨대, 종양 관련 면역 세포(TIC)가 5% 이상))을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 5% 이상(예컨대, PD-L1 양성), 5% 이상 20% 미만(예컨대, PD-L1 낮음), 또는 20% 이상(예컨대, PD-L1 높음)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 10% 이상, 10% 이상 50% 미만, 또는 50% 이상이다.
- [0613] 일부 경우들에서, 상기 치료는 1차 치료이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 선행 요법을 받지 않았다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 재발성 및/또는 전이성 질병에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았다.
- [0614] **투약 요법 및 투여**
- [0615] 일 양태에서, 본원에 기재된 본 발명의 치료 방법 및 사용은 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙(이전에 람브롤리주맙으로 공지됨)))의 1회 이상의 투약 주기, 및 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0616] 본원에 기재된 약학적 조성물은 섹션 III(K)에 기재된 바와 같이 투여용으로 제형화될 수 있다.
- [0617] **두경부암을 위한 진단 방법 및 사용**
- [0618] 본 발명은 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법(예컨대, 한 라인 요법)을 선택하는 방법을 제공하고, 여기서 요법은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터 수득한 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 하나 이상의 바이오마커(예컨대, PD-L1(예컨대, PD-L1 단백질 및/또는 핵산 발현에 의해 결정된 바와 같이) 또는 HPV 상태(예컨대, p16 IHC, ISH 또는 PCR에 의해 결정된 바와 같이))의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계를 수반한 진단 방법에 의해 안내된다.
- [0619] 본원에서는 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨), MEDI-0680(AMP-514), PDR001(스파르탈리주맙), REGN2810(세미플리맙), BGB-108, 프롤골리맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙 또는 토리팔리맙))를 포함한 치료로부터 이익을 얻을 수 있는, SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 확인하는 방법이 추가적으로 제공되고, 여기서 확인은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터 수득한 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 하나 이상의 바이오마커(예컨대, PD-L1(예컨대, PD-L1 단백질 및/또는 핵산 발현에 의해 결정된 바와 같이) 또는 HPV 상태(예컨대, p16 IHC, ISH 또는 PCR에 의해 결정된 바와 같이))의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계를 수반한 진단 방법에 의해 안내된다.
- [0620] 본원에서는 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법에 대한 반응성을 평가하는 방법이 추가적으로 제공되고, 여기서 요법은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터 수득한

샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 하나 이상의 바이오마커(예컨대, PD-L1(예컨대, PD-L1 단백질 및/또는 핵산 발현에 의해 결정된 바와 같이) 또는 HPV 상태(예컨대, p16 IHC, ISH 또는 PCR에 의해 결정된 바와 같이))의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계를 수반한 진단 방법에 의해 추가적으로 안내된다.

[0621] 본원에서는 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 최적화하는 방법이 추가적으로 제공되고, 여기서 요법은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터 수득한 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 하나 이상의 바이오마커(예컨대, PD-L1(예컨대, PD-L1 단백질 및/또는 핵산 발현에 의해 결정된 바와 같이) 또는 HPV 상태(예컨대, p16 IHC, ISH 또는 PCR에 의해 결정된 바와 같이))의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계를 수반한 진단 방법에 의해 추가적으로 안내된다.

[0622] 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 바이오마커는 종양 면역생물학, HPV 변경, 림프구 하위집단, T 세포 수용체 레퍼토리, T 세포 활성화와 관련된 사이토카인 및 혈장 유래 사이토카인과 관련된 유전자 또는 유전자 서명 분석인 WGS 및/또는 NGS를 통해 확인된 조직(예컨대, 종양 조직) 또는 혈액(예컨대, 전혈), 조직(예컨대, 종양 조직) 및/또는 혈액 내 순환 종양 DNA(돌연변이 로드, MSI 및 MMR 결함을 포함하지만 이에 제한되지는 않음)의 생식세포 및 체세포 돌연변이 상의 PD-L1 발현을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우들에서, 상기 바이오마커는 PD-L1이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단으로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준(예컨대, PD-L1의 검출가능한 단백질 및/또는 핵산 발현 수준(예컨대, 종양 관련 면역 세포(TIC)가 5% 이상))을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 종양 관련 면역 세포(TIC)가 5% 이상(예컨대, PD-L1 양성), 5% 이상 20% 미만(예컨대, PD-L1 낮음), 또는 20% 이상(예컨대, PD-L1 높음)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 10% 이상, 10% 이상 50% 미만, 또는 50% 이상이다. 일부 경우들에서, 상기 샘플은 종양 샘플(예컨대, 포르말린 고정, 파라핀 포매(FFPE) 종양 샘플)이다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 종양 조직 샘플이다.

[0623] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 (예컨대, PD-L1(예컨대, PD-L1 단백질 및/또는 핵산 발현에 의해 결정된 바와 같이) 또는 HPV 상태(예컨대, p16 IHC, ISH 또는 PCR에 의해 결정된 바와 같이))의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계 및 상기 대상체 또는 대상체 집단에 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1200 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 1회 이상의 투약 주기 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 80 mg 내지 약 2000 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 1회 이상의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 (예컨대, PD-L1(예컨대, PD-L1 단백질 및/또는 핵산 발현에 의해 결정된 바와 같이) 또는 HPV 상태(예컨대, p16 IHC, ISH 또는 PCR에 의해 결정된 바와 같이))의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계 및 상기 대상체 또는 대상체 집단에 3주마다 약 600 mg(예컨대, 600 mg) 용량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 1회 이상의 투약 주기 및 2주마다 840 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 1회 이상의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 (예컨대, PD-L1(예컨대, PD-L1 단백질 및/또는 핵산 발현에 의해 결정된 바와 같이) 또는 HPV 상태(예컨대, p16 IHC, ISH 또는 PCR에 의해 결정된 바와 같이))의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계 및 상기 대상체 또는 대상체 집단에 3주마다 약 600 mg(예컨대, 600 mg) 용량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 1회 이상의 투약 주기 및 3주마다 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 1회 이상의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 (예컨대, PD-L1(예컨대, PD-L1 단백질 및/또는 핵산 발현에 의해 결정된 바와 같이) 또는 HPV 상태(예컨대, p16 IHC, ISH 또는 PCR에 의해 결정된 바와 같이))의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계 및 상기 대상체 또는 대상체 집단에 3주마다 약 600 mg(예컨대, 600 mg) 용량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 1회 이상의 투약 주기 및 4주마다 1680 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 1회 이상의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함한다.

[0624] (예컨대, PD-L1(예컨대, PD-L1 단백질 및/또는 핵산 발현에 의해 결정된 바와 같이) 또는 HPV 상태(예컨대, p16 IHC, ISH 또는 PCR에 의해 결정된 바와 같이))의 존재 및/또는 발현 수준/양은 단백질, 단백질 단편, DNA,

mRNA, cDNA, 및/또는 유전자 복제 수를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 당해 분야에서 공지된 임의의 적합한 기준에 따라 정성적으로 및/또는 정량적으로 결정될 수 있다.

[0625] 일부 경우들에서, 바이오마커의 발현 수준 또는 양은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)에서 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 단백질 발현 수준은 IHC 분석에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 FFPE 종양 샘플이다.

[0626] 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단으로부터의 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단으로부터의 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)은 종양 침윤성 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 FFPE 종양 샘플이다.

[0627] 일부 경우들에서, 바이오마커의 발현 수준 또는 양은 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)에서 PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준이다. 일부 경우들에서, PD-L1의 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, 유전자 발현의 연속 분석(SAGE), MassARRAY[®] 기술, 조직내(in situ) 혼성화(ISH), 또는 이들의 조합에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 FFPE 종양 샘플이다.

[0628] 일부 경우들에서, 대상체 또는 대상체 집단으로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 (예컨대, PD-L1(예컨대, PD-L1 단백질 및/또는 핵산 발현에 의해 결정된 바와 같이) 또는 HPV 상태(예컨대, p16 IHC, ISH 또는 PCR에 의해 결정된 바와 같이))의 존재 및/또는 발현 수준/양은 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렙브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))를 이용한 요법에 적절한 것으로 상기 대상체 또는 대상체 집단을 선택하고, 예를 들어, 여기서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준은 개체의 선택을 위한 바이오마커이다. 일부 경우들에서, 상기 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플, 및 혈장 샘플로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 경우들에서, 상기 조직 샘플은 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)이다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 종양 침윤성 면역 세포, 종양 세포, 간질 세포, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 FFPE 종양 샘플이다.

[0629] 일 양태에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 검출된 종양 샘플의 PD-L1 발현에 기초하여 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 다른 양태에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 검출된 종양 샘플의 PD-L1 발현에 기초하여 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리루맙(YERVOY[®])) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0630] 다른 양태에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 검출된 종양 샘플의 PD-L1 발현에 기초하여 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 다른 양태에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 검출된 종양 샘플의 PD-L1 발현에 기초하여 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리루맙(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0631] 다른 양태에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 검출된 종양 샘플의 PD-L1 발현에 기초하여 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 다른 양태에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 검출된 종양 샘플의 PD-L1 발현에 기초하여 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리루맙(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0632] 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염

색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 확인하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 확인하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맙(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0633]

일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 확인하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 확인하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제

하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맵(YERVOY[®])) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0634]

일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 확인하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맵 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 확인하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맵(YERVOY[®])) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0635]

일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법에 대한 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 반응성을 평가하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맵 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축결합

길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법에 대한 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 반응성을 평가하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맵(YERVOY[®])) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0636]

일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법에 대한 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 반응성을 평가하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라글루맵 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법에 대한 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 반응성을 평가하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맵(YERVOY[®])) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0637]

일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))를 포함하는 요법에 대한 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 반응성을 평가하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다

다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))를 포함하는 요법에 대한 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 반응성을 평가하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맙(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0638] 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))를 포함하는 요법을 최적화하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙으로 공지됨))를 포함하는 요법을 최적화하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맙(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0639] 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 수득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의

용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))를 포함하는 요법을 최적화하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 획득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))를 포함하는 요법을 최적화하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맙(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0640]

일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 획득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))를 포함하는 요법을 최적화하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 양태들에서, 본 발명은 대상체 또는 대상체 집단으로부터 종양 샘플(예컨대, 생검)을 획득하는 단계, 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계, 및 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 자로서 상기 대상체 및 대상체 집단을 확인하는 단계에 의해서, SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)을 가진 대상체 또는 대상체 집단에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(웹브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))를 포함하는 요법을 최적화하는 방법을 제공한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맙(YERVOY®)) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는

항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0641] 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맙(YERVOY[®])) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0642] 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체 또는 대상체의 집단에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 면역조절제(예컨대, 하나 이상의 면역 공동억제 수용체(예컨대, TIGIT, PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, 및/또는 VISTA로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동억제 수용체)를 감소 또는 억제하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맙(YERVOY[®])) 또는 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR로부터 선택된 하나 이상의 면역 공동 자극 수용체)를 증가 또는 활성화시키는 제제, 예컨대, OX-40 작용제, 예컨대, OX-40 작용제 항체), 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선요법/방사선 치료제, 및/또는 항호르몬제, 예컨대, 상기 본원에 언급된 제제들)과 함께(별도로 또는 함께) 투여될 수 있다.

[0643] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 진단 방법 또는 사용에서, 상기 SCCHN은 재발성 및/또는 전이성 SCCHN이다. 상기 암은 초기 또는 말기일 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 1라인 요법이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 선행 요법을 받지 않았다. 일부 경우들에서, 상기 선행 요법은 재발성 및/또는 전이성 질환에 대한 선행 전신 요법이다.

[0644] **암 특성화 및 선택**

[0645] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 암은 SCCHN(예컨대, 재발성 및/또는 전이성 SCCHN)일 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 SCCHN은 재발성 및/또는 전이성 SCCHN이다. 일부 경우들에서, 상기 SCCHN은 PD-L1 양성이다. 일부 경우들에서, 상기 SCCHN은 HPV 양성이다. 일부 경우들에서, 상기 SCCHN은 HPV 음성이다. 일부 경우들에서, 상기 SCCHN은 PD-L1 양성 및 HPV 양성이다. 일부 경우들에서, 상기 SCCHN은 PD-L1 양성 및 HPV 음성이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 선행 요법을 받지 않았다. 일부 경우들에서, 상기 선행 요법은 재발성 및/또는 전이성 질환에 대한 선행 전신 요법이다.

[0646] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 PD-L1 선택된 종양(예컨대, PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 종양(예컨대, PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준(예컨대, 5% 이상의 종양 관련 면역 세포(TIC))을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단으로부터 수득한 샘플(예컨대, 종양 샘플(예컨대, 종양 조직 샘플))은 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준(예컨대, 5% 이상의 TIC)을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 선택된 종양은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준(예컨대, PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준(예컨대, 5% 이상의 TIC))을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 검출가능한 발현 수준은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준(예컨대, 5% 이상의 TIC)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준은 TIC가 약 5% 이상(예컨대, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% 또는 그 이상)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준은 TIC가 약 5% 이상 20% 미만(예컨대, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 또는 20%)이다. 일부 경우들에서, 5% 이상 20% 미만의 TIC는 PD-L1 낮음으로 정의된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준은 TIC가 약 20% 이상(예컨대, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%)이다. 일부 경우들에서, 20% 이상의 TIC는 PD-L1 높음으로 정의된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준은 TIC가 약 10% 이상(예컨대, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% 또는 그 이상)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준은 TIC가 약 10% 이상 50% 미만(예컨대, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%,

15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 49.5%, 49.9%, 또는 49.99%)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준은 TIC가 약 50% 이상(예컨대, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 95%, 99%, 또는 99.99%)이다.

[0647] 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 항 PD-L1 항체 SP263, SP142, 22C3, 또는 28-8을 사용한다. 일부 경우들에서, IHC 분석은 항 PD-L1 항체 SP263를 사용한다. 일부 경우들에서, 상기 TIC는 5% 이상인 것으로(예컨대, 벤타나(SP263) PD-L1 IHC 분석을 사용하여) 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 TIC는 5% 이상 20% 미만인 것으로(예컨대, 벤타나(SP263) PD-L1 IHC 분석을 사용하여) 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 TIC는 20% 이상인 것으로(예컨대, 벤타나(SP263) PD-L1 IHC 분석을 사용하여) 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 TIC는 10% 이상인 것으로(예컨대, 벤타나(SP263) PD-L1 IHC 분석을 사용하여) 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 TIC는 10% 이상 50% 미만인 것으로(예컨대, 벤타나(SP263) PD-L1 IHC 분석을 사용하여) 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 TIC는 50% 이상인 것으로(예컨대, 벤타나(SP263) PD-L1 IHC 분석을 사용하여) 결정되었다.

[0648] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단으로부터 수득한 샘플(예컨대, 종양 샘플)은 PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준을 가진다. 일부 예들에서, PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH 또는 이들의 조합에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플, 및 혈장 샘플로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 경우들에서, 상기 조직 샘플은 종양 샘플이다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 종양 침윤성 면역 세포, 종양 세포, 간질 세포, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0649] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 검출가능한 HPV를 갖는 종양을 가진다. 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 검출가능한 HPV가 없는 종양을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 HPV가 직접 또는 간접적으로 검출된다. 일부 경우들에서, 상기 HPV는 단백질 발현 수준(예컨대, p16 또는 HPV 바이러스 단백질)에 의해 검출된다. 일부 경우들에서, 상기 HPV는 핵산 발현 수준에 의해 검출된다. 일부 경우들에서, HPV 상태는 p16 IHC, 조직내(in situ) 또는 PCR에 의해 결정된다. 일부 경우들에서, 상기 HPV는 HPV16이다. 일부 경우들에서, 상기 HPV는 HPV18이다.

[0650] 치료에 대한 반응

[0651] 본원에 기재된 임의의 방법에 대한 일부 구현예들에서, 요법에 대한 대상체 또는 대상체 집단의 반응은 하나 이상의 측정에 의해 특징지어질 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 대상체 또는 대상체 집단에서 SCCHN을 치료하기 위한 임의의 방법 및 사용은 상기 대상체 또는 대상체 집단의 객관적 반응률(ORR)의 증가를 발생시킬 수 있다. 일부 경우들에서, 대상체 또는 대상체 집단에서 SCCHN을 치료하기 위한 임의의 방법 및 사용은 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS, 반응 지속 기간(DOR), 및/또는 OS의 증가를 발생시킬 수 있다.

[0652] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨))의 투여는 임상 반응을 유발한다. 일부 경우들에서, 상기 임상 반응은 기준 ORR과 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서의 ORR의 증가이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 ORR은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리주맙, 이전에 램브롤리주맙으로 공지됨)))를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 ORR 중앙값이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 ORR은 적어도 약 19%(예컨대, 약 19% 내지 약 80%, 예컨대 약 19% 내지 약 60%(예컨대, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60%))이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 ORR은 적어도 약 36%(예컨대, 약 36% 내지 약 80%, 예컨대 약 36% 내지 약 60%(예컨대, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60%))이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 ORR은 적어도 약 19% 내지 약 36%이다. 일부 경우들에서, 상기 임상 반응은 기준 PFS와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서의 PFS의 증가이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 PFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맙) 또는 MK-3475(렘브롤리

주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 시간 중앙값이다. 일부 경우들에서, 상기 임상 반응은 기준 DOR 시간과 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서의 DOR의 증가이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 DOR 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(헵브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 DOR 시간 중앙값이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 DOR 시간은 적어도 약 4개월(예컨대, 약 4개월 내지 약 42개월(예컨대, 약 6개월 내지 약 30개월(예컨대, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월 또는 30개월))이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 DOR 시간은 적어도 약 6.7개월(예컨대, 적어도 약 6.7개월, 6.8개월, 6.9개월, 7.0개월, 8.0개월, 9.0개월, 10.0개월, 11.0개월, 또는 12.0개월)이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 DOR 시간은 적어도 약 6.7개월 내지 약 23.4개월이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 DOR 시간은 적어도 약 23.4개월(예컨대, 적어도 약 23.4개월, 23.5개월, 23.6개월, 23.7개월, 23.8개월, 23.9개월, 24개월, 25개월, 26개월, 28개월, 30개월, 또는 32개월)이다. 일부 경우들에서, 상기 임상 반응은 OS의 증가이다.

[0653] 일부 경우들에서, 상기 치료는 15% 초과(예컨대, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90% 또는 그 이상)의 ORR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 기준 ORR보다 큰 ORR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 기준 ORR은 19%이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 ORR은 24.4%이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 ORR은 28.8%이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 ORR은 35%이다.

[0654] 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS, DOR, 또는 OS의 증가를 발생시킨다.

[0655] 일부 구현예들에서, OS는 치료 시작시부터 사망시까지의 기간으로서 측정된다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 3~110개월 만큼, 4~100개월 만큼, 5~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2개월, 2.1개월, 2.2개월, 2.3개월, 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 3.3개월 만큼(예컨대, 3.3~120개월 만큼, 4~100개월 만큼, 5~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 5.1개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 5.3개월 만큼(예컨대, 5.3~120개월 만큼, 6~60개월 만큼, 7~48개월 만큼, 8~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 5.3개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 기준 OS 시간과 비교하여 OS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 기준 OS 시간은 적어도 약 8개월(예컨대, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월 또는 18개월)이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 OS 시간은 적어도 약 14.9개월(예컨대, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월 또는 20개월)이다. 일부 경우들에서, 상기 기준 OS 시간은 적어도 약 11.6개월 내지 약 14.9개월이다.

[0656]

일부 구현예들에서, 본원에 기재된 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 2.4개월 만큼(예컨대, 2.4~120개월 만큼, 2.5~100개월 만큼, 3.0~80개월 만큼, 4.0~60개월 만큼, 5.0~48개월 만큼, 6.0~36개월 만큼, 8.0~24개월 만큼, 또는 10~12개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 4개월 만큼(예컨대, 4~120개월 만큼, 5~100개월 만큼, 6~80개월 만큼, 7~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 3~100개월 만큼, 4~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.0개월, 2.1개월, 2.2개월, 2.3개월, 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다.

[0657]

일부 구현예들에서, 본원에 기재된 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 DOR을 적어도 약 2.4개월 만큼(예컨대, 2.4~120개월 만큼, 2.5~100개월 만큼, 3.0~80개월 만큼, 4.0~60개월 만큼, 5.0~48개월 만큼, 6.0~36개월 만큼, 8.0~24개월 만큼, 또는 10~12개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 DOR을 적어도 약 4개월 만큼(예컨대, 4~120개월 만큼, 5~100개월 만큼, 6~80개월 만큼, 7~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 DOR을 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 3~100개월 만큼, 4~80개월 만큼, 6~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.0개월, 2.1개월, 2.2개월, 2.3개월, 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.5개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다.

[0658]

일부 경우들에서, 상기 치료는 환자 보고 결과 측정 정보 시스템[®](PROMIS)[®] 아이템 बैं크(IItem Bank) v2.0-신체 기능에 관한 간편 양식(Physical Functioning-Short Form) 10b에 의해 측정된 바와 같이 환자가 보고한 신체 기능에서 확인된 악화까지의 경과 시간(TTCD)을 개선시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 PROMIS[®] 아이템

뱅크 v2.0-신체 기능에 관한 간편 양식 10b, PROMIS[®] 아이템 뱅크 v1.0-피로에 대한 간편 양식 4a, PROMIS[®] 아이템 뱅크 v1.0-통증 간섭에 관한 간편 양식(Pain Interference Short Form) 4a, 및 PROMIS[®] 수치 등급 척도(Numeric Rating Scale) v1.0-통증 강도(Pain Intensity) 1a에 의해 측정된 바와 같이 신체 기능, 피로 및/또는 통증의 기준선을 개선시킨다.

[0659] **D. 간암과 관련된 치료 방법 및 사용**

[0660] **간암**

[0661] 간암은 연간 854,000건의 신규 사례 및 810,000건의 사망으로 전 세계적으로 다섯 번째로 가장 흔한 암이자 두 번째로 흔한 암 관련 사망의 원인이다. 진단 시, 대부분의 원발성 간암 환자는 완치 요법의 치료가 권장되지 않는 단계인 진행성 질환을 나타낸다. 세계보건기구(WHO)는 2030년에 100만 명이 넘는 사람들이 간암으로 사망할 것으로 추정하며, 이는 중대한 전 세계 공중 보건 문제를 제시한다.

[0662] 간세포암종(HCC)은 원발성 간암의 가장 흔한 형태이며 모든 원발성 간암의 약 90%를 나타낸다. 간세포암종(HCC)은 임의의 고형 종양 중 사망률이 0.98로 가장 높은 치명적인 질병이다. 간세포암종(HCC)으로 처음 내원한 환자의 최대 80%는 증상의 늦은 출현으로 인해 절제 불가능한 또는 전이된 질병으로 진행되었다. 미국에서, 간세포암종(HCC) 환자의 5년 전체생존(OS) 비율은 17%이고 원격 전이가 있는 경우 3%로 상당히 떨어진다.

[0663] 따라서, 간암, 예컨대, HCC, 예컨대, 국소 진행성 HCC, 전이성 HCC, 또는 절제불가능한 HCC의 치료를 위한 효과적인 면역요법의 개발 분야에서 충족되지 않은 요구가 있다.

[0664] **간암 치료를 위한 방법 및 사용**

[0665] 본원에서는 대상체 또는 대상체 집단에서 간암, 예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제 불가능한 간세포암종(HCC)을 포함한 HCC를 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법 및 사용으로서, 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맙)을 포함한 치료 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는 방법 및 사용이 제공되고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 이전에 간암(예컨대, HCC)에 대한 전신 치료를 받은 적이 없다. 또한, 본원에서는 대상체 또는 대상체 집단에서 간암, 예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제 불가능한 간세포암종(HCC)을 포함한 HCC를 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법 및 사용으로서, 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)) 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맙)을 포함한 치료 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는 방법 및 사용이 제공된다. 일부 구현예들에서, 상기 치료 요법은 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맙)의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 다른 구현예들에서, 상기 치료 요법은 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)), 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맙)의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다.

[0666] 또한, 본원에서는 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제 불가능한 HCC를 포함한 HCC)를 가진 대상체 또는 대상체 집단에서 면역 기능을 향상시키는 방법으로서, 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맙)을 포함한 치료 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구현예들에서, 상기 치료 요법은 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맙)의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다.

[0667] 예를 들어, 본원에서는 대상체 또는 대상체 집단에서 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제 불가능한 HCC를 포함한 HCC)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법 및 사용으로서, 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맙)을 포함한 치료 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는 방법 및 사용이 제공된다. 일부 구현예들에서, 상기 치료 요법은 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맙)의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다.

[0668] 또한, 본원에서는 대상체 또는 대상체 집단에서 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제 불가능한 HCC를 포함한 HCC)을 치료하는데 사용하기 위한 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))를 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대,

티라글루맷)와 병용한 상기 PD-1 측 결합 길항제의 투여를 포함한 치료 요법을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 치료 요법은 유효량의 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷)) 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맷)의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다.

[0669] 또한, 본원에서는 대상체 또는 대상체 집단에서 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제 불가능한 HCC를 포함한 HCC)을 치료하는데 사용하기 위한 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷))을 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 상기 치료는 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맷)) 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맷)와 병용한 상기 PD-1 측 결합 길항제의 투여를 포함한 치료 요법을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 치료 요법은 유효량의 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷)), VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맷)), 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맷)의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다.

[0670] 다른 예에서, 본원에서는 대상체 또는 대상체 집단에서 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제 불가능한 HCC를 포함한 HCC)을 치료하는데 사용하기 위한 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맷))를 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 상기 치료는 PD-1 측 결합 길항제(예: 항 PD-L1 길항제 항체(예: 아테졸리주맷)) 및 항 TIGIT 길항제 항체(예: 티라글루맷)와 병용한 상기 VEGF 길항제의 투여를 포함한 치료 요법을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 치료 요법은 유효량의 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷)), VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맷)), 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맷)의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다.

[0671] 다른 예에서, 본원에서는 대상체 또는 대상체 집단에서 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제 불가능한 HCC를 포함한 HCC)을 치료하는데 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맷)를 포함하는 약학적 조성물이 제공되며, 여기서 상기 치료는 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷)) 및 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맷))와 병용한 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 포함한 치료 요법을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 치료 요법은 유효량의 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맷)), VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맷)), 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맷)의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다.

[0672] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에 대한 일부 구현예들에서, 간암은 조기 또는 말기 일 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 간암은 HCC(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC)이다. 일부 경우들에서, 상기 간암은 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC이다. 일부 구현예들에서, 상기 간암은 고위험 간암(예컨대, 고위험 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC)이다. 일부 구현예들에서, 상기 고위험 간암은 하기의 특징들: VP4 PVTT, 담관 침윤, 및/또는 간의 $\geq 50\%$ 의 중앙 점유 중 하나 이상을 포함한다.

[0673] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 약학적 조성물에 대한 일부 구현예들에서, 상기 치료는 치료 후 상기 대상체 또는 대상체 집단에서 반응을 유발한다. 예를 들어, 일부 구현예들에서, 상기 치료는 기준 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단이 객관적 반응을 가질 가능성을 증가시키고, 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 연장시키고, 상기 대상체 또는 대상체의 OS를 연장시키고, 상기 대상체 또는 대상체 집단의 방사선 진행까지의 시간(TTRP)을 연장시키고, 상기 대상체 또는 대상체 집단의 반응 지속 기간(DOR)을 연장시키고, 그리고/또는, 사망 위험을 감소시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 적어도 약 5.6개월(예컨대, 5.6개월 내지 14개월(예컨대, 5.6개월, 5.7개월, 5.8개월, 5.9개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 또는 14개월))의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 적어도 약 6.83개월(예컨대, 6.9개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 또는 14개월)의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 적어도 약 5.6개월 내지 적어도 약 6.83개월(예컨대, 적어도 약 5.7개월, 5.8개월, 5.9개월, 6.0개월, 6.1개월, 6.2개월, 6.3개월, 6.4개월, 6.5개월, 6.6개월, 6.7개월, 6.8개월, 또는 6.83개월)의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 기준 치료는 현재의 치료 표준을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 기준 치료는 항 TIGIT 길항제 항체 없는 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맷) 및 VEGF 길항제(예컨대, 베바시주맷)를 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 기준 치료는 PD-1 측 결합 길항제 및 VEGF 길항제를 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 기준 치료는 VEGF 길항제 없이 PD-1 측 결합 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체를 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 기준 치료는 PD-1 측 결합 길항제 없이 VEGF 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체 없는 PD-1 측 결합 길항제를 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 기준 치료는 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제 없이 VEGF 길항제

를 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 기준 치료는 VEGF 길항제 및 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 포함한다.

[0674] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 약학적 조성물에 대한 일부 구현예들에서, 상기 치료 반응(들)은 임의의 적합한 표준 암 치료 요법과 비교하여 개선될 수 있다. 일부 구현예들에서, 표준 암 치료 요법은 표준 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제 불가능한 HCC를 포함한 HCC) 치료 요법이다. 일부 구현예들에서, 상기 표준 간암(예컨대, HCC) 치료 요법은 티로신 키나아제 억제제를 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 티로신 키나아제 억제제는 다중 키나아제 억제제이다. 일부 구현예들에서, 상기 다중키나아제 억제제는 소라페닙 또는 렌바티닙이다. 일부 구현예들에서, 상기 다중키나아제 억제제는 소라페닙이다.

[0675] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 약학적 조성물에 대한 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)), 또는 이의 약제는 하나 이상의 추가 항암 치료제(들)(예컨대, 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 방사선치료/방사선 요법, 및/또는 항호르몬제, 예컨대 상기 본원에 인용된 것들)와 병용으로(별도로 또는 함께) 투여하거나, 약제의 제조에 사용하거나, 투여를 위해 제형화될 수 있다.

[0676] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 약학적 조성물에 대한 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 이전에 상기 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제 불가능한 HCC를 포함한 HCC)에 대한 치료를 받은 적이 없다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 선행 요법을 받지 않았다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 적어도 한 라인의 선행 요법을 받지 않았다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 적어도 두 라인의 선행 요법을 받지 않았다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 이전에 전신 요법을 1회 이상 2회 이하로 받았고, 그리고/또는 이에 허용되는 치료 표준이 존재하지 않는다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 두 라인의 초과 선행 요법을 받지 않았다. 일부 경우들에서, 상기 선행 요법이 화학요법, 수술, 및/또는 방사선 요법이다. 일부 경우들에서, 상기 선행 요법은 면역 요법이다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 이전에 상기 간암(예컨대, HCC(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제 불가능한 HCC))에 대한 치료를 받은 적이 없다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 이전에 HCC에 대해 치료를 받는다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 이전에 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제 불가능한 HCC에 대한 치료를 받지 않았다.

[0677] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 약학적 조성물에 대한 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제 불가능한 HCC를 포함한 HCC)에 대한 선행 사전 요법을 받은 적이 없다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 간암(예컨대, HCC)에 대한 선행 전신 요법을 받은 적이 없다.

[0678] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 약학적 조성물에 대한 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 PD-1 축 결합 길항제, VEGF 길항제, 또는 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 선행 치료를 받은 적이 없다.

[0679] 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 약학적 조성물에 대한 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 임의의 적합한 차일드-퍼 간 기능을 가질 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예들에서, 상기 대상체 또는 대상체 집단은 차일드-퍼 부류 A 간 기능을 가진다.

[0680] 임의의 적합한 PD-1 축 결합 길항제, VEGF 길항제, 또는 항 TIGIT 길항제 항체가 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 약학적 조성물에 사용될 수 있다. 예를 들어, 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 임의의 PD-1 축 결합 길항제, VEGF 길항제, 또는 항 TIGIT 길항제 항체가 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 약학적 조성물에 사용될 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 항 PD-L1 항체 또는 항 PD-1 항체이다. 일부 구현예들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 아테졸리주맙이다. 일부 구현예들에서, 상기 VEGF 길항제는 항 VEGF 항체이다. 일부 구현예들에서, 상기 항 VEGF 항체는 베바시주맙이다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라골루맙이다.

[0681] 예시적인 방법들

[0682] 일 양태에서, 본 발명은 3주마다 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 대상체 또는 대상체 집단에 투여함으로써

HCC(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC)를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재되는 바와 같이 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 이전에 HCC, 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC에 대한 치료를 받지 않았다.

[0683] 다른 양태에서, 본 발명은 3주마다 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 아테졸리주맙, 및 3주마다 15 mg/kg 용량의 베바시주맙의 1회 이상의 투약 주기를 대상체 또는 대상체 집단에 투여함으로써 HCC(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC)를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재되는 바와 같이 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0684] 다른 양태에서, 본 발명은 3주마다 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 대상체 또는 대상체 집단에 투여함으로써 HCC(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC)를 가진 상기 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법을 제공한다.

[0685] 다른 양태에서, 본 발명은 3주마다 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 티라골루맙, 3주마다 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 아테졸리주맙, 및 3주마다 15 mg/kg 용량의 베바시주맙의 1회 이상의 투약 주기를 대상체 또는 대상체 집단에 투여함으로써 HCC(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC)를 가진 상기 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법을 제공한다.

[0686] 다른 양태에서, 본 발명은 2주마다 420 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 티라골루맙 및 2주마다 840 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 대상체 또는 대상체 집단에 투여함으로써 HCC(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC)를 가진 상기 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법을 제공한다.

[0687] 다른 양태에서, 본 발명은 2주마다 420 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 티라골루맙, 2주마다 840 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 아테졸리주맙, 및 2주마다 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 10 mg/kg 용량의 베바시주맙의 1회 이상의 투약 주기를 대상체 또는 대상체 집단에 투여함으로써 HCC(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC)를 가진 상기 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법을 제공한다.

[0688] 다른 양태에서, 본 발명은 4주마다 840 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 티라골루맙 및 4주마다 1680 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 대상체 또는 대상체 집단에 투여함으로써 HCC(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC)를 가진 상기 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법을 제공한다.

[0689] 다른 양태에서, 본 발명은 4주마다 840 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 티라골루맙, 4주마다 1680 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 아테졸리주맙, 및 2주마다 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 10 mg/kg 용량의 베바시주맙의 1회 이상의 투약 주기를 대상체 또는 대상체 집단에 투여함으로써 HCC(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC)를 가진 상기 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법을 제공한다.

[0690] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))을 제공하고, 여기서 상기 방법은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함한다.

[0691] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)) 및 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))를 제공하고, 여기서 상기 방법은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)) 및 유효량의 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예: 베바시주맵))의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함한다.

[0692] **예시적인 약제 및 의의 용도**

[0693] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태들에서, 상기 약제는 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 80 mg 내지 2000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 투여를 위해 제형화된다.

[0694] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 및 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 및 3주마다 약 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg 용량의 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))의 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태들에서, 상기 약제는 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 80 mg 내지 2000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 및 3주마다 약 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg 용량의 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))의 투여를 위해 제형화된다.

[0695] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 2주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 및 2주마다 약 80 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태들에서, 상기 약제는 2주마다 30 mg 내지 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 80 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 투여를 위해 제형화된다.

[0696] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 및 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 2주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 2주마다 약 80 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 및 2주마다 약 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg 용량의

VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태들에서, 상기 약제는 2주마다 30 mg 내지 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 2주마다 80 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), 및 2주마다 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg 용량의 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여를 위해 제형화된다.

[0697] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 4주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 및 4주마다 약 1200 mg 내지 약 2000 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태들에서, 상기 약제는 4주마다 600 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1200 mg 내지 2000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여를 위해 제형화된다.

[0698] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), 및 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 4주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) 항 TIGIT 길항제 항체, 4주마다 약 1200 mg 내지 약 2000 mg 용량의(예컨대, 고정 용량) PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), 및 2주마다 약 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg 용량의 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태들에서, 상기 약제는 4주마다 600 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 4주마다 1200 mg 내지 2000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), 및 2주마다 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg 용량의 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여를 위해 제형화된다.

[0699] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태들에서, 상기 약제는 3주마다 80 mg 내지 2000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 및 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여될 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화된다.

[0700] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), 및 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg 용량의 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태들에서, 상기 약제는 3주마다 80 mg 내지 2000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항

PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여될 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg 용량의 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))의 투여를 위해 제형화된다.

[0701] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 2주마다 약 80 mg 내지 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)) 및 2주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태들에서, 상기 약제는 2주마다 80 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)) 및 2주마다 30 mg 내지 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여될 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화된다.

[0702] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 및 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 2주마다 약 80 mg 내지 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 2주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 2주마다 약 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg 용량의 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))의 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태들에서, 상기 약제는 2주마다 80 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 2주마다 30 mg 내지 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여될 항 TIGIT 길항제 항체, 및 2주마다 약 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg 용량의 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))의 투여를 위해 제형화된다.

[0703] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 4주마다 약 1200 mg 내지 약 2000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)) 및 4주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태들에서, 상기 약제는 4주마다 1200 mg 내지 2000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)) 및 4주마다 600 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투여될 항 TIGIT 길항제 항체의 투여를 위해 제형화된다.

[0704] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 및 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제 및 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 약제는 4주마다 약 1200 mg 내지 약 2000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 4주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 2주마다 약 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg 용량의 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))의 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태들에서, 상기 약제는 4주마다 1200 mg 내지 2000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 4주마다 600 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)으로 투

여될 항 TIGIT 길항제 항체, 및 2주마다 약 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg 용량의 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여를 위해 제형화된다.

[0705] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0706] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체, 아테졸리주맙, 및 베바시주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙, 3주마다 15 mg/kg 용량의 베바시주맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0707] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 2주마다 420 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 840 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0708] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체, 아테졸리주맙, 및 베바시주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 2주마다 420 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 2주마다 840 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙, 및 2주마다 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 10 mg/kg 용량의 베바시주맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0709] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 4주마다 840 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1680 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙의 투여를 위해 제형화되고, 상

기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0710] 다른 양태에서, 본 발명은 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체, 아테졸리주맙, 및 베바시주맙의 사용을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 약제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 약제는 4주마다 840 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 4주마다 1680 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙, 및 2주마다 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 10 mg/kg 용량의 베바시주맙의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기에 추가로 기재된 바와 같이: 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한 VL 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 가진다.

[0711] 투약 요법 및 투여

[0712] 일 양태에서, 본원에 기재된 본 발명의 치료 방법 및 사용은 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 길항제(예컨대, 베바시주맙)), 및 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라골루맙)을 포함한 치료 요법을 간암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제불가능한 HCC를 포함하는 간세포 암종(HCC))을 가진 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함한다.

[0713] 본원에 기재된 약학적 조성물은 하기 및 섹션 III(K)에 기재된 바와 같이 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0714] 유효량

[0715] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 섹션 III(K)에 기재된 용량의 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))와의 병용 요법(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))와의 병용 치료)으로 투여되고, 상기 용량은 단일요법으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다. 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 및 VEGF 길항제의 투약은 섹션 III(K)에 기재되어 있다.

[0716] 투약 주기

[0717] 본 발명의 임의의 방법 및 사용에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), 또는 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 1회 이상의 투약 주기(예컨대, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회, 15회, 16회, 17회, 18회, 19회, 20회, 21회, 22회, 23회, 24회, 25회, 26회, 27회, 28회, 29회, 30회, 31회, 32회, 33회, 34회, 35회, 36회, 37회, 38회, 39회, 40회, 41회, 42회, 43회, 44회, 45회, 46회, 47회, 48회, 49회, 또는 50회 이상의 투약 주기)로 투여될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), 및/또는 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투약 주기는 임상 이익이 상실(예컨대, 질병 진행, 약물 내성, 사망, 또는 허용할 수 없는 독성이 확인)될 때까지 계속된다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 14일 내지 28일(예컨대, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 또는 28일)이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21일이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 14일이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 28일이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 ± 3일)에 투여된다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))는 각 투약 주기

의 약 1일(예컨대, 1일 ± 3일)에 투여된다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 1200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 ± 3일)에 투여된다. 예를 들어, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 15 mg/kg의 용량으로(즉, 3주마다 약 15 mg/kg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 각 21일 주기의 제 1일에 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로(즉, 3주마다 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))는 각 투약 주기의 제 1일(예컨대, 1일 ± 3일)에 투여된다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))는 각 21일 주기의 제 1일에 1200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 각 투약 주기의 제 1일(예컨대, 1일 ± 3일)에 투여된다. 예를 들어, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 각 21일 주기의 제 1일에 15 mg/kg의 용량으로(즉, 3주마다 15 mg/kg의 용량으로) 정맥내 투여된다.

[0718] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대 아테졸리주맙)), 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 ± 3일)에 투여된다.

[0719] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제(예컨대, 아테졸리주맙))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 1200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여되며, 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 15 mg/kg의 용량으로(즉, 3주마다 약 15 mg/kg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 각 21일 주기의 제 1일에 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제(예컨대, 아테졸리주맙))는 각 21일 주기의 제 1일에 1200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여되며, 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 각 21일 주기의 제 1일에 15 mg/kg의 용량으로(즉, 3주마다 15 mg/kg의 용량으로) 정맥내 투여된다.

[0720] 다른 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 각 14일 주기의 제 1일에 약 420 mg의 용량으로(즉, 2주마다 약 420 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제(예컨대, 아테졸리주맙))는 각 14일 주기의 제 1일에 약 840 mg의 용량으로(즉, 2주마다 약 840 mg의 용량으로) 정맥내 투여되며, 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 각 14일 주기의 제 1일에 약 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 10 mg/kg의 용량으로(즉, 2주마다 약 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 10 mg/kg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 다른 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 각 14일 주기의 제 1일에 420 mg의 용량으로(즉, 2주마다 420 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제(예컨대, 아테졸리주맙))는 각 14일 주기의 제 1일에 840 mg의 용량으로(즉, 2주마다 840 mg의 용량으로) 정맥내 투여되며, 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 각 14일 주기의 제 1일에 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 10 mg/kg의 용량으로(즉, 2주마다 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 10 mg/kg의 용량으로) 정맥내 투여된다.

[0721] 다른 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 각 28일 주기의 제 1일에 약 840 mg의 용량으로(즉, 4주마다 약 840 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제(예컨대, 아테졸리주맙))는 각 28일 주기의 제 1일에 약 1680 mg의 용량으로(즉, 4주마다 약 1680 mg의 용량으로) 정맥내 투여되며, 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 각 28일 주기의 제 1일 및 15일에 약 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 10 mg/kg의 용량으로(즉, 2주마다 약 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 10 mg/kg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 다른 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 각 28일 주기의 제 1일에 840 mg의 용량으로(즉, 4주마다 840 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합

길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 28일 주기의 제 1일에 1680 mg의 용량으로(즉, 4주마다 1680 mg의 용량으로) 정맥내 투여되며, 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))는 각 28일 주기의 제 1일 및 15일에 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 10 mg/kg의 용량으로(즉, 2주마다 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 10 mg/kg의 용량으로) 정맥내 투여된다.

[0722] **투여 순서 및 관찰 기간**

[0723] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵)) 및/또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 이전에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여된다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 투여 후 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵)) 또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여 전에, 상기 방법은 중간 제1 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 투여 후에, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))은 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 이전에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여된다. 다른 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 투여 후에, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)은 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵)) 이전에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))가 먼저 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여되고, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 투여 후에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여되며, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))의 투여 후에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))가 먼저 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 투여 후에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여되며, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여 후에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여된다.

[0724] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵)) 또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여 후에 제2 관찰 기간을 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵)), 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여 후에 제3 관찰 기간을 추가로 포함한다.

[0725] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 투여 후에 제1 관찰 기간, 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵)) 또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여 후에 제2 관찰 기간을 모두 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 투여 후에 제1 관찰 기간, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵)) 또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여 후에 제2 관찰 기간, 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 VEGF 길항제의 투여 후에 제3 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제1, 제2, 및/또는 제3 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 120분 길이(예컨대, 약 30분 내지 60분의 길이, 60분 내지 90분의 길이, 및/또는 또는 90분 내지 120분의 길이)이다. 상기 제1, 제2, 및 제3 관찰 기간이 각각 약 60분인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1, 제2, 또는 제3 관찰 기간 동안 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)), 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵), 또는 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))의 투여 후에 약 30 ± 10분에서 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박, 호흡수, 혈압, 체온)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 상

기 제1, 제2, 및 제3 관찰 기간이 각각 약 30분인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1, 제2, 또는 제3 관찰 기간 동안 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙), 또는 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후에 약 15 ± 10 분에서 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박, 호흡수, 혈압, 체온)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0726] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)) 이전에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여된다.

[0727] 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후에 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 전에, 상기 방법은 중간 제1 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후에, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))가 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)) 이전에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여된다. 다른 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후에, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))가 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 이전에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)가 먼저 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))가 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙) 이후에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여되며, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 후에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)가 먼저 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여되고, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))가 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙) 이후에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여되며, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))는 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여된다.

[0728] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 또는 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후 제2 관찰 기간을 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙), 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후 제3 관찰 기간을 추가로 포함한다.

[0729] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 제1 관찰 기간 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 또는 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후 제2 관찰 기간을 모두 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후에 제1 관찰 기간, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 또는 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후에 제2 관찰 기간, 및 상기 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 상기 VEGF 길항제의 투여 후에 제3 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제1, 제2, 및 제3 관찰 기간은 각각 약 30 분 내지 약 60 분 길이다. 상기 제1, 제2, 제3 관찰 기간이 각각 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1, 제2, 또는 제3 관찰 기간 중 각각 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), 또는 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후 약 30 ± 10 분에 상기 대상체 또는 대상체 집단의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 제1, 제2, 제3 관찰 기간이 각각 약 30분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1, 제2, 또는 제3 관찰 기간 중 각각 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), 또는 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후 약 15 ± 10 분에 상기 대상체 또는 대상체 집단의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0730] 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙) 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 이전에 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여된다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후에 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙) 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 전에, 상기 방법은 중간 제1 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후에, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)이 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 이전에 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여된다. 다른 경우들에서, 예를 들어, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후에, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))가 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙) 이전에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))가 먼저 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)는 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여되며, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)의 투여 후에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))가 먼저 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))가 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)) 이후에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여되며, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 후에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여된다.

[0731] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙) 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 후 제2 관찰 기간을 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)), 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙), 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 후 제3 관찰 기간을 추가로 포함한다.

[0732] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후에 제1 관찰 기간, 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙) 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 후 제2 관찰 기간을 모두 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후에 제1 관찰 기간, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙) 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 후에 제2 관찰 기간, 및 상기 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 상기 VEGF 길항제의 투여 후에 제3 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제1, 제2, 및 제3 관찰 기간은 각각 약 30 분 내지 약 60 분 길이다. 상기 제1, 제2, 및 제3 관찰 기간이 각각 약 60분인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1, 제2, 또는 제3 관찰 기간 동안 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)), 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙), 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 후에 약 30 ± 10분에서 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박, 호흡수, 혈압, 체온)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 제1, 제2, 및 제3 관찰 기간이 각각 약 30분인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1, 제2, 또는 제3 관찰 기간 동안 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)), 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙), 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 후에 약 15 ± 10분에서 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박, 호흡수, 혈압, 체온)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0733] 다른 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대

티라골루맙) 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 동시에 투여된다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 이후, 상기 방법은 관찰 기간을 포함한다.

[0734] 다른 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))는 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 동시에 투여된다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 이후, 상기 방법은 관찰 기간을 포함한다.

[0735] 다른 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))는 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 동시에 투여된다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 이후, 상기 방법은 관찰 기간을 포함한다.

[0736] 일부 경우들에서, 상기 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 상기 관찰 기간이 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 투여 후 약 30 ± 10 분에 상기 대상체 또는 대상체 집단의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압, 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 관찰 기간이 약 30분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 투여 후 약 15 ± 10 분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압, 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0737] 다른 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 동시 투여 후에 투여된다.

[0738] 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 동시 투여 후에 투여된다.

[0739] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 및 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 동시 투여 후에 투여된다.

[0740] 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)), 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 이후에, 상기 방법은 제2 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 이후, 상기 방법은 제2 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제2 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 상기 제2 관찰 기간이 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 투여 후 약 30 ± 10 분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압, 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 제2 관찰 기간이 약 30분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 투여 후 약 15 ± 10 분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압, 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0741] **E.요로 상피암과 관련된 치료 방법 및 사용**

[0742] **요로상피세포 암종**

[0743] 요로 상피암(UC)은 전 세계적으로 가장 흔한 비뇨기계 암이다. 대부분의 사례는 방광에서 발생한다. UC는 비 근육 침윤성, 근육 침윤성, 또는 전이성 질병으로 진단될 수 있으며, 신규 사례 3건 중 1건은 근육 침윤성 질병으로 진단된다(종양, 결절 및 전이(TNM) 분류에 따른 cT2-T4a Nx M0). 근육 침윤성 UC(MIUC)는 근육 침윤성 방광암(MIBC) 및 근육 침윤성 요로 상피암(UTUC)을 총칭한다. 2018년에는, 전 세계적으로 549,393명의 새로운 방광암 사례 및 199,922명의 사망자가 발생한 것으로 추산되었다. 유럽에서는, 197,110명의 새로운 방광암 사례 및 64,970명의 사망자가 발생한 것으로 추정되며, 여기에는 유럽 연합의 28개 회원국에서 164,450명의 새로운 사례 및 52,930명의 사망이 포함된다. 미국에서는, 2020년에 81,400명의 새로운 방광암 사례 및 17,980명의 사망자가 발생할 것으로 추정된다. 미국에서 UC로 진단된 환자의 연령 중앙값은 73세이며, 이는 모든 종양 유형

진단 시 가장 높은 연령이다.

[0744] MIBC의 치료를 위한 치료적 접근이 특히 시급하게 요구된다. MIBC는 새로운 요로 상피암 사례의 약 30%를 나타낸다. MIBC의 5년 생존율은 25~50%(유럽 비뇨기과 협회 EAU 가이드라인 2013)로서 지난 30년간 개선이 거의 없었으며, 해당 질병 분야(감시, 역학, 최종 결과(SEER) 프로그램. 암 통계 정보: 방광암, 2020)에서 효과적인 새로운 치료법의 부재로 인해 지난 30년 동안 거의 개선되지 않았다. 따라서, 개선된 의학적 개입에 대한 충족되지 않은 요구가 높다.

[0745] **요로 상피암의 치료를 위한 방법 및 사용**

[0746] 본원에서는 대상체 또는 대상체의 집단에서 UC(예컨대, 방광암(예컨대, MIBC))을 치료하는 방법 및 사용으로서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펄브롤리주맵)의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하는 방법 및 사용이 제공된다. 상기 대상체는 바람직하게는 인간이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 암 면역요법에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없다.

[0747] 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펄브롤리주맵)를 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체의 집단에게 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다.

[0748] 본 발명은 MIBC를 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴)를 이용한 치료에 부적격한, 방법 및 사용을 포함한다. 일부 양태들에서, 상기 방법은 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴)를 이용한 치료에 부적격이다.

[0749] 본 발명은 MIBC를 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법 및 사용으로서, 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 < 60 mL/분의 크레아티닌 제거율, 2 등급 이상의 청력 상실, 및/또는 2 등급 이상의 신경병증을 가지는, 방법 및 사용을 포함한다. 일부 양태들에서, 상기 방법은 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 < 60 mL/분의 크레아티닌 제거율, 2 등급 이상의 청력 상실, 및/또는 2 등급 이상의 신경병증을 가진다.

[0750] 본 발명은 MIBC를 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법 및 사용으로서, 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 방법 및 사용을 포함한다. 일부 양태들에서, 상기 방법은 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료이다.

[0751] 본 발명은 수술 가능한 MIBC를 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법 및 사용으로서, 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법 및 사용을 포함한다. 일부 양태들에서, 상기 방법은 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량(예

컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함한다.

[0752]

상기 PD-1 축 결합 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체는 당해 기술 분야에서 공지된 임의의 적합한 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체는 순차적으로(상이한 날에) 또는 동시에(동일한 날 또는 동일한 치료 주기 동안) 투여될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체는 동일한 날에 투여될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이전에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이후에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체와 동시에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 동일한 날에 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 이전에 투여될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 동일한 날에 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 이후에 투여될 수 있다. 또 다른 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체와 동일한 시간에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체와 별개의 조성물로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체와 동일한 조성물로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 동일한 날에 환자에게 투여된 임의의 다른 치료제와 별개의 정맥내 라인을 통해 투여된다. 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체는 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 정맥내, 근육내, 피하, 국소, 경구, 경피, 복강내, 안와내, 이식, 흡입, 척수강내, 심실내 또는 비강내로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 정맥내, 근육내, 피하, 국소, 경구, 경피, 복강내, 안와내, 이식, 흡입, 척수강내, 심실내 또는 비강내로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 정맥내, 근육내, 피하, 국소, 경구, 경피, 복강내, 안와내, 이식, 흡입, 척수강내, 심실내 또는 비강내로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제의 투여 후 제1 관찰 기간이 있다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제의 투여 후 제2 관찰 기간이 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 제1 관찰 기간이 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 제2 관찰 기간이 있다. 일부 예들에서, 관찰 기간은 약 30 분 내지 약 60 분 길이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제는 정맥내 또는 피하 투여된다. 일부 경우들에는, 상기 정맥내 주입이 30 ± 10 분 및/또는 60 ± 15 분에 걸쳐 실시된다. 일례에서, 아테졸리주맵은 60분에 걸쳐 정맥내 투여될 수 있고; 제1 주입이 허용되면, 모든 후속 주입은 30분에 걸쳐 전달될 수 있다. 일부 예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 정맥내 푸시(push) 또는 볼루스(bolus)로 투여되지 않는다. 일례에서, 티라골루맵은 60분에 걸쳐 정맥내 투여될 수 있고; 제1 주입이 허용되면, 모든 후속 주입은 30분에 걸쳐 전달될 수 있다. 일부 예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 정맥내 푸시(push) 또는 볼루스(bolus)로 투여되지 않는다.

[0753]

일부 경우들에서, 제1 투약 주기는 수술 전에 개시된다. 일부 경우들에서, 1회 이상의 투약 주기는 수술 전에 완료된다. 일부 경우들에서, 적어도 1회, 2회 또는 3회의 투약 주기(예컨대, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 또는 그 이상의 투약 주기)가 수술 전에 완료된다. 일부 경우들에서, 1회 이상의 투약 주기(예컨대, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회, 15회, 16회, 17회, 18회, 19회, 20회 또는 그 이상의 투약 주기)는 수술 후 개시된다. 일부 경우들에서, 1회 내지 17회의 투약 주기(예컨대, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회, 15회, 16회, 또는 17회의 투약 주기)는 수술 후에 완료된다. 일부 경우들에서, 적어도 1회의 투약 주기는 수술 후 약 4 내지 6주(예컨대, 약 4주, 약 5주, 또는 약 6주) 사이에 개시된다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 수술을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 수술은 방광 절제술 및/또는 액와 림프절 수술이다.

[0754]

일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 pCR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 무재발 생존(RFS), 예컨대 주요 RFS(예컨대, 12개월, 18개월, 또는 24개월에서 주요 RFS)의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 무사건 생존(EFS), 예컨대 주요 EFS(예컨대, 12개월, 18개월, 또는 24개월에서 주요 EFS)의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같

은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 OS, 예컨대 주요 OS(예컨대, 12개월, 18개월, 또는 24개월에서 주요 OS)의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 병리학적 병기하향 비율의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는, 예컨대 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서 pCR의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)는, 예컨대 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단의 EFS(예컨대, 주요 EFS)를 연장시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)는, 예컨대 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단의 RFS(예컨대, 주요 RFS)를 연장시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)는, 예컨대 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단의 OS(예컨대, 주요 OS)를 연장시킨다.

[0755] 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)를 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에게 4주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)은 4주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대, 예를 들어 펌브롤리주맵)는 2주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에), 3주 마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일에), 또는 4주 마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일에) 투여된다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 CR 또는 PR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 기준 PFS와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서 pCR의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 EFS 및/또는 RFS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 대상체 또는 대상체 집단에서 OR를 연장시킨다.

[0756] 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵)를 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체의 집단에게 2주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 제공한다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는 pCR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)의 투여는, 예컨대 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서 EFS 및/또는 RFS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)를 투여하는 것은, 예컨대 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서 Os를 연장시킨다.

- [0757] 특정 경우들에서, 본 발명은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)를 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체 집단에게 2주마다(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일 및 15일에) 투여하는 것을 수반한 방법 및 사용을 포함한다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 pCR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 기준 PFS와 비교하여 대상체 또는 대상체 집단에서 EFS 및/또는 RFS의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 유효량의 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 투여는 대상체 또는 대상체 집단에서 OR를 연장시킨다.
- [0758] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)을 투여 받은 대상체 또는 대상체 집단은 MIBC에 대해 치료를 받고 있다.
- [0759] 일부 경우들에서, 상기 치료는 추가 요법을 더 포함할 수 있다. 당업계에 공지되어 있거나 본원에 기재된 임의의 적합한 추가 요법이 사용될 수 있다. 부가적인 요법은 방사선 요법, 수술(예컨대, 방광 절제술), 유전자 요법, DNA 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 골수 이식, 나노요법, 단일클론 항체 요법, 감마선 조사, 또는 전술한 것의 조합일 수 있다.
- [0760] 일부 경우들에서, 상기 추가 요법은 부작용 제한 제제(예컨대, 치료의 부작용의 발생 및/또는 중증도를 줄이고자 하는 제제, 예컨대 항 메스꺼움 제제, 코르티코스테로이드(예컨대, 프레드니손 또는 등가물, 예컨대 1~2 mg/kg/일의 용량), 및 호르몬 대체 약물(들) 등)의 투여이다.
- [0761] 임의의 선행하는 예에서, 각각의 투약 주기는 임의의 적합한 길이, 예컨대, 약 7일, 약 14일, 약 21일, 약 28일 또는 그 이상일 수 있다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기는 약 21일이다.
- [0762] 또한, 본원에서는 대상체 또는 대상체의 집단에서 MIBC를 치료하는 방법으로서, 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵) 및/또는 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)를 다른 항암제 또는 암 요법과 병용으로 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 예를 들어, PD-1 축 결합 길항제는 추가 화학요법 또는 화학요법제(상기 정의를 참조); 표적 요법 또는 표적 치료제; 면역요법 또는 면역요법제, 예를 들어 단일클론 항체; 하나 이상의 세포독성제(상기 정의를 참조); 또는 이들의 조합과 병용하여 투여될 수 있다.
- [0763] 환자가 전이성 요로 상피암(mUC)이 있고 상기 mUC가 백금 함유 요법 중에 또는 이후에 진행된 일부 경우들에서, 본원에 제공된 방법은 상기 대상체 또는 대상체의 집단이 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 제2 투약 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제2 투약 요법은 PD-1 축 결합 길항제 및 항체-약물 접합체(ADC)의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 ADC는 (a) 엔포르투맵 베도틴 또는 (b) 사시투주맵 고비테칸이다.
- [0764] 또한, 본원에서는 mUC를 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법으로서, 제1 투약 요법에 이어서 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (a) 상기 제1 투약 요법은 3주마다 약 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맵 및 3주마다 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고 (b) 상기 제2 투약 요법은 3주마다 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, (i) 엔포르투맵 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량으로 투여되거나, 또는 (ii) 사시투주맵 고비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 상기 제2 투약 요법은 상기 대상체 또는 대상체 집단이 상기 제1 투약 요법 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여되는, 방법이 제공된다. 일부 양태들에서, 본원에서는 mUC를 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법으로서, 제1 투약 요법에 이어서 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (a) 상기 제1 투약 요법은 3주마다 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맵 및 3주마다 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고 (b) 상기 제2 투약 요법은 3주마다 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, (i) 엔포르투맵 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량으로 투여되거나, 또는 (ii) 사시투주맵 고비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 상기 제2 투약 요법은 상기 대상체 또는 대상체 집단이 상기 제1 투약 요법 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여

되는, 방법이 제공된다.

- [0765] 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 13.4% 내지 적어도 약 15%(예컨대, 적어도 약 13.5%, 14%, 14.5%, 또는 15%)의 대상체 집단의 ORR을 발생시킨다.
- [0766] 일부 구현예들에서, 상기 치료는 적어도 약 7.9개월(예컨대, 8.0개월, 8.1개월, 8.2개월, 8.3개월, 8.4개월, 8.5개월, 8.6개월, 8.7개월, 8.8개월, 8.9개월, 9개월, 9.5개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월 또는 14개월)의 대상체 집단의 OS 중앙값을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 8.6개월(예컨대, 8.6개월, 8.7개월, 8.8개월, 8.9개월, 9개월, 9.5개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월 또는 16개월)의 대상체 집단의 OS 중앙값을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 약 7.9개월 내지 약 8.6개월(예컨대, 약 8.0개월, 8.1개월, 8.2개월, 8.3개월, 8.4개월, 8.5개월, 또는 8.6개월)의 대상체 집단의 OS 중앙값을 발생시킨다.
- [0767] 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 13.4% 내지 적어도 약 31%(예컨대, 적어도 약 13.5%, 14%, 15%, 18%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 또는 31%)의 대상체 집단의 ORR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 31%(예컨대, 약 31% 내지 약 100%, 예컨대, 약 31% 내지 약 60%(예컨대, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60%)의 대상체 집단의 ORR을 발생시킨다.
- [0768] 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 7.9개월(예컨대, 약 7.9 내지 약 36개월(예컨대, 약 7.9 내지 약 24개월(예컨대, 8개월, 10개월, 12개월, 14개월, 16개월, 18개월, 20개월, 22개월, 또는 24개월))의 대상체 집단의 OS 중앙값을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 16.3개월(예컨대, 약 16.3개월 내지 약 36개월(예컨대, 약 16.3개월 내지 약 24개월(예컨대, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 또는 24개월))의 대상체 집단의 OS 중앙값을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 7.9개월 내지 약 16.3개월(예컨대, 8개월, 8.5개월, 9개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 12.5개월, 13개월, 13.5개월, 14개월, 14.5개월), 15개월, 15.5개월, 16개월, 또는 16.3개월, 예컨대, 7.9~9개월, 9~10개월, 10~11개월, 11~12개월, 12~13개월, 13~14개월, 14~15개월, 15~16개월, 또는 16개월 초과)의 대상체 집단의 OS 중앙값을 발생시킨다.
- [0769] **항 TIGIT 길항제 항체의 투약**
- [0770] 항 TIGIT 길항제 항체의 투약은 섹션 III(K)에 기재되어 있다.
- [0771] **PD-1 축 결합 길항제의 투약**
- [0772] PD-1 축 결합 길항제의 투약은 섹션 III(K)에 기재되어 있다.
- [0773] **암 특성화 및 선택**
- [0774] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, UC(예컨대, 방광암(예컨대, MIBC))는 외과적으로 수술가능하다(예컨대, 방광 절제술에 적합한 UC(예컨대, 방광암(예컨대, MIBC))). 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 MIBC는 외과적으로 수술가능하다(예컨대, 방광 절제술에 적합한 MIBC).
- [0775] 일부 예들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물들에서, 상기 대상체에는 백금계 화학요법에 부적격이다(예컨대, 시스플라틴에 부적격임). 일부 경우들에서, 상기 대상체는 시스플라틴에 부적격이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 크레아티닌 제거율이 60 mL/분 미만이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 크레아티닌 제거율이 30 mL/분 이상이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 2 등급 이상의 청력 손실을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 2 등급 이상의 신경병증을 가진다. 일부 경우들에서, 60 mL/분 미만의 크레아티닌 제거율, 2 등급 이상의 청력 손실, 및/또는 2 등급 이상의 신경병증을 갖는 대상체는 시스플라틴 부적격이다. 일부 경우들에서, 크레아티닌 제거율이 60 mL/분 미만인 대상체는 시스플라틴 부적격이다. 일부 경우들에서, 청력 손실이 2 등급 이상인 대상체는 시스플라틴 부적격이다. 일부 경우들에서, 신경병증이 2 등급 이상인 대상체는 시스플라틴 부적격이다. 일부 경우들에서, 시스플라틴 기반 화학요법을 거부하는 대상체는 시스플라틴 부적격이다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 0 또는 1의 이스턴 코퍼레이티브 종양학 그룹(ECOG) 전신 활동도(PS)를 가진다.
- [0776] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 순환하는 종양 DNA(ctDNA)의 존재 또는 수준이 평가될 수 있다. 일부 경우들에서, ctDNA는 상기 대상체로부터의 샘플(예컨대, 혈액 샘플)에서 평가된다. 일부 경우들에서, ctDNA는 제1 투약 주기(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항

제의 제1 투약 주기)의 1일 전에 상기 대상체로부터의 샘플에서 평가된다. 일부 경우들에서, ctDNA는 수술(예컨대, 방광 절제술) 전에 상기 대상체의 샘플에서 평가된다. 일부 경우들에서, ctDNA는 수술(예컨대, 방광 절제술) 후에 상기 대상체의 샘플에서 평가된다. 일부 경우들에서, ctDNA는 수술(예컨대, 방광 절제술) 후 4~6주(예컨대, 4주, 5주, 또는 6주)에 상기 대상체로부터의 샘플에서 평가된다. 일부 경우들에서, ctDNA는 수술(예컨대, 방광 절제술) 후 6개월에 상기 대상체로부터의 샘플에서 평가된다.

[0777] **PD-L1 발현의 평가**

[0778] PD-L1의 발현은 섹션 III(L)에 기재된 바와 같이 평가할 수 있다.

[0779] **치료에 대한 반응**

[0780] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 구현예들에서, 요법에 대한 대상체의 반응은 하나 이상의 측정에 의해 특징지어질 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 pCR을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 무재발 생존(RFS), 무사건 생존(EFS), 또는 OS의 증가를 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 주요 RFS, 주요 EFS, 또는 주요 OS의 증가를 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 주요 병리학적 병기하향 비율의 증가를 발생시킨다.

[0781] 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 pCR의 증가를 발생시킨다.

[0782] 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 OS를 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 EFS를 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 RFS를 연장시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 이용한 치료와 비교하거나 또는 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 치료와 비교하여 대상체의 병리학적 병기하향 비율을 증가시킨다.

[0783] 일부 구현예들에서, 본원에 기재된 치료는 상기 대상체의 pCR을 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 2.5~100개월 만큼, 3.0~80개월 만큼, 4.0~60개월 만큼, 5.0~48개월 만큼, 6.0~36개월 만큼, 8.0~24개월 만큼, 또는 10~12개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.1개월, 5.2개월, 5.3개월, 5.4개월, 5.5개월, 5.6개월, 5.7개월, 5.8개월, 5.9개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다. 일부 구현예들에서, 상기 치료는 상기 대상체의 pCR을 적어도 약 4개월 만큼(예컨대, 4~120개월 만큼, 5~100개월 만큼, 6~80개월 만큼, 7~60개월 만큼, 8~48개월 만큼, 9~36개월 만큼, 또는 10~24개월 만큼, 예컨대 적어도 약 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.1개월, 5.2개월, 5.3개월, 5.4개월, 5.5개월, 5.6개월, 5.7개월, 5.8개월, 5.9개월, 6.0개월, 6.5개월, 7.0개월, 7.5개월, 8.0개월, 8.5개월, 9.0개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 11.5개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월, 30개월, 31개월, 32개월, 33개월, 34개월, 35개월, 또는 36개월 만큼) 연장시킨다.

[0784] 일부 구현예들에서, 치료는 상기 대상체의 EFS를 적어도 약 2개월 만큼(예컨대, 2~120개월 만큼, 2.5~100개월 만큼, 3.0~80개월 만큼, 4.0~60개월 만큼, 5.0~48개월 만큼, 6.0~36개월 만큼, 8.0~24개월 만큼, 또는 10~12개월 만큼, 예컨대 적어도 약 2.4개월, 2.5개월, 2.6개월, 2.7개월, 2.8개월, 2.9개월, 3.0개월, 3.1개월, 3.2개월, 3.3개월, 3.4개월, 3.5개월, 3.6개월, 3.7개월, 3.8개월, 3.9개월, 4.0개월, 4.1개월, 4.2개월, 4.3개월, 4.4개월, 4.5개월, 4.6개월, 4.7개월, 4.8개월, 4.9개월, 5.0개월, 5.1개월, 5.2개월, 5.3개월, 5.4개월, 5.5

[0787] **F. 췌장암과 관련된 치료 방법 및 사용**

[0788] **췌장암**

[0789] 췌장암 환자 중 80%는 초기 진단 시 진행성 질환으로 제시된다. 근치 수술을 받은 환자라도 질병이 재발하여, 췌십이지장절제술에서 결절 음성 및 결절 양성 질환 환자의 5년 생존율은 각각 25~30% 및 10%이다. 국소 진행성 및 절제불가능한 질병을 가진 환자는 종종 방사선화학요법을 받아 OS 중앙값이 9~13개월이지만, 장기 생존하는 경우는 드물다.

[0790] 따라서, 개선된 의학적 개입에 대한 충족되지 않은 요구가 높다.

[0791] **췌장암 치료를 위한 방법 및 사용**

[0792] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙), PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙), 항대사물질(예컨대, 젬시타빈), 및 탁산(예컨대, 파클리탁셀)를 투여받은 대상체 또는 대상체의 집단은 췌장암(예컨대, 췌장관 선암 종(PDAC), 예컨대, 전이성 PDAC(mPDAC))에 대해 치료를 받고 있다.

[0793] 본 발명은 췌장암을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법으로서, 각 28일의 투약 주기의 제 1일 및 15일에 약 420 mg 용량의 티라골루맙, 각 28일의 투약 주기의 제 1일 및 15일에 약 840 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 28일의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈, 및 각 28일의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀의 1회 이상의 28일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 각 28일의 투약 주기의 제 1일 및 15일에 420 mg 용량의 티라골루맙, 각 28일의 투약 주기의 제 1일 및 15일에 840 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 28일의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈, 및 각 28일의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀의 1회 이상의 28일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 췌장암은 PDAC, 예컨대 mPDAC이다. 일부 양태들에서, 상기 대상체 또는 대상체들은 전이성 유방암에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았다.

[0794] 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 41.7% 내지 적어도 약 46.7%(예컨대, 42%, 42.5%, 43%, 43.5%, 44%, 44.5%, 45%, 45.5%, 46%, 46.5%, 또는 46.7%(예컨대, 41.7%~43%, 43%~45%, 또는 45%~46.7%))의 대상체 집단의 ORR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제가 없이 젬시타빈 및 넵-파클리탁셀을 포함한 치료와 비교하여 적어도 약 20%의 ORR의 증가를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 5.5개월(예컨대, 약 5.5개월 내지 14개월(예컨대, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 또는 14개월))의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 7개월(예컨대, 약 7개월 내지 14개월(예컨대, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 또는 14개월))의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 5.5개월 내지 약 7개월(예컨대, 6개월, 6.2개월, 6.4개월, 6.6개월, 6.8개월, 7개월, 또는 7개월 초과)의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 8.5개월(예컨대, 약 8.5개월 내지 16개월(8.5개월, 9개월, 9.5개월, 10개월, 10.5개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 또는 16개월))의 대상체 집단의 OS 중앙값을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 10.6개월(예컨대, 약 10.6개월 내지 16개월(10.6개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 또는 16개월))의 대상체 집단의 OS 중앙값을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 적어도 약 8.5개월 내지 약 10.6개월(예컨대, 8.7개월, 9.0개월, 9.2개월, 9.4개월, 9.6개월, 9.8개월, 10개월, 10.2개월, 10.4개월, 10.6개월, 15개월 또는 10.6개월)의 대상체 집단의 OS 중앙값을 발생시킨다.

[0795] **제제의 투약**

[0796] 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 항대사물질, 및 탁산의 투약은 섹션 III(K)에 기재되어 있다.

[0797] **G. 식도암과 관련된 치료 방법 및 사용**

[0798] 본 발명은 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법으로서, 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 약 550 mg 내지 약 650 mg, 예컨대, 600 mg ± 10 mg, 예컨대, 600 ± 6 mg, 예컨대, 600 ± 5 mg, 예컨대, 600 ± 3 mg, 예컨대, 600 ± 1 mg, 예컨대, 600 ± 0.5 mg, 예컨대,

대, 600 mg) 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg(예컨대, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 1050 mg 내지 약 1350 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 예컨대, 약 1175 mg 내지 약 1225 mg, 예컨대, 약 1190 mg 내지 약 1210 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 0.05 mg, 예컨대, 1200 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 500 mg 내지 약 700 mg(예컨대, 약 550 mg 내지 약 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg) 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg(예컨대, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 1050 mg 내지 약 1350 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 예컨대, 약 1175 mg 내지 약 1225 mg, 예컨대, 약 1190 mg 내지 약 1210 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 0.05 mg, 예컨대, 1200 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태들에서, 상기 방법은 각 투약 주기의 제 1일에 500 mg 내지 700 mg(예컨대, 550 mg 내지 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg) 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 각 투약 주기의 제 1일에 900 mg 내지 1500 mg(예컨대, 1000 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 1050 mg 내지 1350 mg, 예컨대, 1100 mg 내지 1300 mg, 예컨대, 1150 mg 내지 1250 mg, 예컨대, 1175 mg 내지 1225 mg, 예컨대, 1190 mg 내지 1210 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 0.05 mg, 예컨대, 1200 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함한다.

[0799] 본 발명은 식도암을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법으로서, 각 투약 주기의 제 1일에 약 500 mg 내지 약 700 mg(예컨대, 약 550 mg 내지 약 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg) 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg(예컨대, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 1050 mg 내지 약 1350 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 예컨대, 약 1175 mg 내지 약 1225 mg, 예컨대, 약 1190 mg 내지 약 1210 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 0.05 mg, 예컨대, 1200 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 이전에 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 치료받은 적이 있는, 단계를 포함한 방법을 포함한다. 일부 양태들에서, 상기 방법은 각 투약 주기의 제 1일에 500 mg 내지 700 mg(예컨대, 550 mg 내지 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg) 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 각 투약 주기의 제 1일에 900 mg 내지 1500 mg(예컨대, 1000 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 1050 mg 내지 1350 mg, 예컨대, 1100 mg 내지 1300 mg, 예컨대, 1150 mg 내지 1250 mg, 예컨대, 1175 mg 내지 1225 mg, 예컨대, 1190 mg 내지 1210 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 0.05 mg, 예컨대, 1200 mg) 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 이전에 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 치료받은 적이 있는, 단계를 포함한 방법을 포함한다.

[0800] 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체들은 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 이전에 치료를 받은 적이 있다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 이전 치료 동안 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험하였다.

[0801] 일부 경우들에서, 상기 21일 투약 주기는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제는 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략된다.

[0802] 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학치료제는 시스플라틴이다. 일부 경우들에서, 시스플라틴은 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 시스플라틴은 각 투약 주기의 제 1일에 80 mg/m²

의 용량으로 투여된다.

- [0803] 일부 경우들에서, 상기 비백금계 화학치료제는 항대사물질이다. 일부 경우들에서, 상기 대사길항물질은 5-플루오로우라실이다. 일부 경우들에서, 5-플루오로우라실은 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 $800 \text{ mg/m}^2/24\text{시간}$ 의 용량으로 투여된다.
- [0804] 일부 경우들에서, 상기 식도암은 진행성 또는 전이성 식도암이다.
- [0805] 일부 경우들에서, 상기 대상체 또는 대상체들은 전이성 식도암에 대한 선행 치료를 받은 적이 없다.
- [0806] 본 발명은 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법으로서, 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙, 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m^2 용량의 시스플라틴, 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 $800 \text{ mg/m}^2/24\text{시간}$ 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 방법을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 티라골루맙, 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 아테졸리주맙, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m^2 용량의 시스플라틴, 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 $800 \text{ mg/m}^2/24\text{시간}$ 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 단계를 포함한다.
- [0807] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맙)의 유효량은 2주 마다(Q2W) 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 약 20 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 50 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 850 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 405 mg 내지 약 450 mg, 예컨대, 약 410 mg 내지 약 430 mg, 예컨대, 약 420 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맙)의 유효량은 2주 마다(Q2W) 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 20 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 50 mg 내지 900 mg, 예컨대, 00 mg 내지 850 mg, 예컨대, 200 mg 내지 800 mg, 예컨대, 300 mg 내지 600 mg, 예컨대, 400 mg 내지 500 mg, 예컨대, 405 mg 내지 450 mg, 예컨대, 410 mg 내지 430 mg, 예컨대, 420 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맙)의 유효량은 2주 마다 약 420 mg(예컨대, 2주 마다 $420 \text{ mg} \pm 10 \text{ mg}$, 예컨대, $420 \pm 6 \text{ mg}$, 예컨대, $420 \pm 5 \text{ mg}$, 예컨대, $420 \pm 3 \text{ mg}$, 예컨대, $420 \pm 1 \text{ mg}$, 예컨대, $420 \pm 0.5 \text{ mg}$, 예컨대, 420 mg)의 용량이다.
- [0808] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맙)의 유효량은 4주 마다(Q4W) 약 200 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 200 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 250 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1500 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1200 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 800, 약 810, 약 820, 약 830, 약 840, 약 850, 약 860, 약 870, 약 880, 약 890, 또는 약 900 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맙)의 유효량은 4주 마다(Q4W) 200 mg 내지 2000 mg(예컨대, 200 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 250 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 300 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 400 mg 내지 1500 mg, 예컨대, 500 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1200 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 800 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 800 mg 내지 900 mg, 예컨대, 800 mg, 810 mg, 820 mg, 830 mg, 840 mg, 850 mg, 860 mg, 870 mg, 880 mg, 890 mg, 또는 900 mg)의 용량이다.
- [0809] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 80 mg 내지 약 1950 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 1700 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1200 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 740 mg 내지 약 940

mg, 예컨대, 약 790 mg 내지 약 890 mg, 예컨대, 약 815 mg 내지 약 865 mg, 예컨대, 약 830 mg 내지 약 850 mg, 예컨대, 840 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 840 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 900 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1000 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1200 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1300 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1400 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1500 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1580 mg 내지 약 1780 mg, 예컨대, 약 1630 mg 내지 약 1730 mg, 예컨대, 약 1655 mg 내지 약 1705 mg, 예컨대, 약 1670 mg 내지 약 1690 mg, 예컨대, 1680 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1680 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 80 mg 내지 2000 mg(예컨대, 80 mg 내지 1950 mg, 예컨대, 80 mg 내지 1900 mg, 예컨대, 80 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 100 mg 내지 1700 mg, 예컨대, 200 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 300 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 400 mg 내지 1300 mg, 예컨대, 500 mg 내지 1200 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 740 mg 내지 940 mg, 예컨대, 790 mg 내지 890 mg, 예컨대, 815 mg 내지 865 mg, 예컨대, 830 mg 내지 850 mg, 예컨대, 840 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 840 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주마다 80 mg 내지 2000 mg(예컨대, 100 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 200 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 300 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 400 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 500 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1900 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 800 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 900 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1000 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1100 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1200 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1300 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1400 mg 내지 1800 mg, 예컨대 1500 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1580 mg 내지 1780 mg, 예컨대 1630 mg 내지 1730 mg, 예컨대, 1655 mg 내지 1705 mg, 예컨대, 1670 mg 내지 1690 mg, 예컨대, 1680 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대 1680 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대 1680 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 약 840 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 840 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주마다 약 1680 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주마다 1680 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라골루맙)과의 병용 치료)으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 용량은 단일요법으로 투여되는 항 PD-L1 길항제 항체의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0810] 본 발명은 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체의 집단을 치료하는 방법으로서, 제1 투약 요법 및 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (a) 상기 제1 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 800 mg/m²/24시간 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되고; 그리고 (b) 상기 제2 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는, 방법을 포함한다.

[0811] 상기 방법들 중 임의의 것에 대한 일부 양태들에서, 상기 치료는 적어도 약 14%의 대상체 집단의 ORR을 발생시킨다(예컨대, 적어도 약 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, or 100%, e.g., 14%-16%, 16%-18%, 18%-20%, 20%-30%, 30%-40%, 40%-50%, 50%-60%, 60%-70%, 70%-80%, 80%-90%, 또는 90%-100%의 ORR을 발생시킨다).

[0812] **H. 암과 관련된 진단 방법 및 사용**

[0813] 본 발명은 암(예컨대, 폐암(예컨대, 초기 단계 폐암(예컨대, 절제 가능한 폐암), SCLC(예컨대, ES-SCLC),

NSCLC(예컨대, 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC, 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC, IIIB기 NSCLC, 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC)), 또는 IV기 NSCLC(예컨대, 대상체가 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는 경우)); 자궁경부암(예컨대, 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암); 유방암(예컨대, TNBC(예컨대, 초기 TNBC(eTNBC)) 또는 HER2 양성 유방암); 두경부암(예컨대, SCCHN, 예컨대 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN); 간암(예컨대, HCC, 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 HCC 및/또는 절제 불가능한 HCC); 방광암(예컨대, MIBC, 국소 진행성 UC 또는 mUC); 식도암; 췌장암(예컨대, PDAC, 예컨대 전이성 PDAC); 신장암(예컨대, RCC); 흑색종; 난소암; 위암(예컨대, 위식도 접합부 암); 또는 CRC(예컨대, MSS 또는 저 MSI CRC))를 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법을 제공하고, 여기서 요법은 상기 대상체로부터 수득한 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 하나 이상의 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계를 수반한 진단 방법에 의해 안내된다.

[0814] 추가적으로, 본원에서는 암(예컨대, 조기 폐암(예컨대, 절제 가능한 폐암), SCLC(예컨대, ES-SCLC), NSCLC(예컨대, 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC, 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC, IIIB기 NSCLC, 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC)), 또는 IV기 NSCLC(예컨대, 대상체가 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는 경우)); 자궁경부암(예컨대, 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암); 유방암(예컨대, TNBC(예컨대, 초기 TNBC(eTNBC)) 또는 HER2 양성 유방암); 두경부암(예컨대, SCCHN, 예컨대 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN); 간암(예컨대, HCC, 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 HCC 및/또는 절제 불가능한 HCC); 방광암(예컨대, MIBC, 국소 진행성 UC 또는 mUC); 식도암; 췌장암(예컨대, PDAC, 예컨대 전이성 PDAC); 신장암(예컨대, RCC); 흑색종; 난소암; 위암(예컨대, 위식도 접합부 암); 또는 CRC(예컨대, MSS 또는 저 MSI CRC))를 가지고, 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맷) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맷, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맷)를 포함한 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 대상체를 확인하는 방법이 제공되고, 여기서 확인은 상기 대상체로부터 수득한 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 하나 이상의 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계를 수반한 진단 방법에 의해 안내된다.

[0815] 추가적으로, 본원에서는 암(예컨대, 폐암(예컨대, 초기 단계 폐암(예컨대, 절제 가능한 폐암), SCLC(예컨대, ES-SCLC), NSCLC(예컨대, 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC, 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC, IIIB기 NSCLC, 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC)), 또는 IV기 NSCLC(예컨대, 대상체가 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는 경우)); 자궁경부암(예컨대, 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암); 유방암(예컨대, TNBC(예컨대, 초기 TNBC(eTNBC)) 또는 HER2 양성 유방암); 두경부암(예컨대, SCCHN, 예컨대 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN); 간암(예컨대, HCC, 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 HCC 및/또는 절제 불가능한 HCC); 방광암(예컨대, MIBC, 국소 진행성 UC 또는 mUC); 식도암; 췌장암(예컨대, PDAC, 예컨대 전이성 PDAC); 신장암(예컨대, RCC); 흑색종; 난소암; 위암(예컨대, 위식도 접합부 암); 또는 CRC(예컨대, MSS 또는 저 MSI CRC))를 가진 대상체를 위한 요법에 대한 반응성을 평가하는 방법이 제공하고, 여기서 추가적으로 요법은 상기 대상체로부터 수득한 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 하나 이상의 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계를 수반한 진단 방법에 의해 안내된다.

[0816] 추가적으로, 본원에서는 암(예컨대, 폐암(예컨대, 초기 단계 폐암(예컨대, 절제 가능한 폐암), SCLC(예컨대, ES-SCLC), NSCLC(예컨대, 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC, 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC, IIIB기 NSCLC, 재발성 또는 전이성 NSCLC(예컨대, 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC(예컨대, IV기 비편평 NSCLC)), 또는 IV기 NSCLC(예컨대, 대상체가 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는 경우)); 자궁경부암(예컨대, 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성 자궁경부암, 예컨대 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암); 유방암(예컨대, TNBC(예컨대, 초기 TNBC(eTNBC)) 또는 HER2 양성 유방암); 두경부암(예컨대, SCCHN, 예컨대 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN); 간암(예컨대, HCC, 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 HCC 및/또는 절제 불가능한 HCC); 방광암(예컨대, MIBC, 국소 진행성 UC 또는 mUC); 식도암; 췌장암(예컨대, PDAC, 예컨대 전이성 PDAC); 신장암(예컨대, RCC); 흑색종; 난소암; 위암(예컨대, 위식도 접합부 암); 또는 CRC(예컨대, MSS 또는 저 MSI CRC))를 가진 대상체를 위한 요법을 최적화하는 방법이 제공되고, 여기서 추가적으로 요법은 상기 대상체로부터 수득한 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 하나 이상의 바이오마커(예컨대, PD-L1,

TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계를 수반한 진단 방법에 의해 안내된다.

[0817] 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위한 바이오마커는 종양 면역생물학(예컨대, TEFF), 림프구 하위집단, T 세포 수용체 레퍼토리, T 세포 활성화와 관련된 사이토카인 및 혈장 유래 사이토카인과 관련된 유전자 또는 유전자 서명 분석(예컨대, CD274)인 WGS 및/또는 NGS를 통해 확인된 조직(예컨대, 종양 조직) 또는 혈액(예컨대, 전혈), 조직(예컨대, 종양 조직) 및/또는 혈액 내 순환 종양 DNA(돌연변이 로드, MSI 및 MMR 결함을 포함하지만 이에 제한되지는 않음)의 생식계열 및 체세포 돌연변이 상의 PD-L1 발현을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우들에서, 상기 바이오마커는 PD-L1이다. 일부 경우들에서, 상기 샘플은 종양 샘플(예컨대, 포르말린 고정, 파라핀 포매(FFPE) 종양 샘플)이다.

[0818] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계, 및 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵) 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵, 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맵)의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 섹션 III(A)에 기재된 임의의 방법 또는 사용에 따라 투여하는 단계를 포함한다.

[0819] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계 및 상기 대상체에게 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 투약 요법은 4주마다 700 mg 내지 1000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1400 mg 내지 2000 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한다.

[0820] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계 및 상기 대상체에게 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체에게 2주마다 300 mg 내지 600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 600 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0821] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계 및 상기 대상체에게 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 1600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학치료제, 및 3주마다 비백금계 화학치료제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0822] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계 및 상기 대상체에게 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 200 mg 용량의 항 PD-1 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펌브롤리주맵이다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 200 mg 용량의 항 PD-1 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펌브롤리주맵이다.

[0823] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계 및 상기 대상체에게 티라글루맵과 펌브롤리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 투여하는 단계를 포

함하고, 여기서 상기 펩트올리주맵은 6주마다 약 100mg 내지 약 1000mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 펩트올리주맵은 6주 마다 약 400 mg의 용량으로 투여된다.

[0824] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계, 및 상기 대상체에게 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제, 및 2주 투약/1주 휴약의 3주마다 1일 2회 경구로 약 10 mg/m^2 내지 약 10000 mg/m^2 용량(예컨대, 고정 용량)의 항대사물질의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체에게 3주마다 30 mg 내지 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 80 mg 내지 1600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제, 및 2주 투약/1주 휴약의 3주마다 1일 2회 경구로 10 mg/m^2 내지 10000 mg/m^2 용량(예컨대, 고정 용량)의 항대사물질의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0825] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계 및 상기 대상체에게 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 1600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제, 젠시타빈 및 넵-파클리탁셀의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체에게 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 80 mg 내지 1600 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제, 젠시타빈 및 넵-파클리탁셀의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0826] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계, 및 상기 대상체에게 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제, 및 3주마다 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg의 용량으로 VEGF 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체에게 3주마다 30 mg 내지 1200 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 80 mg 내지 1600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제, 및 3주마다 1mg/kg 내지 35mg/kg 용량의 VEGF 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0827] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계, 및 유도기 및 유지기를 포함하는 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (a) 상기 유도기는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 1600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학치료제, 및 3주마다 비백금계 화학치료제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; (b) 상기 유지기는 3주마다 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 3주마다 상기 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는다. 일부 경우들에서, (a) 상기 유도기는 3주마다 30 mg 내지 1200 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 80 mg 내지 1600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학치료제, 및 3주마다 비백금계 화학치료제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; (b) 상기 유지기는 3주마다 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 3주마다 상기 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는다.

[0828] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 대상체로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양을 결정하는 단계, 및 유도기 및 유지기를 포함하는 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (a) 상기 유도기는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학치료제, 및 3주마다 비백금계 화학치료제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; (b) 상기 유지기는 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000

mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제 또는 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는다. 일부 경우들에서, (a) 상기 유도기는 3주마다 500 mg 내지 700 mg 용량(예컨대, 고정 용량)의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 900 mg 내지 1500 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학치료제, 및 3주마다 비백금계 화학치료제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; (b) 상기 유지기는 4주마다 700 mg 내지 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제 또는 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는다.

[0829] 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양은 단백질, 단백질 단편, DNA, mRNA, cDNA, 및/또는 유전자 복제 수를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 당해 분야에서 공지된 임의의 적합한 기준에 따라 정성적으로 및/또는 정량적으로 결정될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 바이오마커는 PD-L1이다. PD-L1의 발현은 섹션 III(L)에 기재된 바와 같이 평가할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 바이오마커는 TIGIT이다. TIGIT의 발현은 섹션 III(M)에 기재된 바와 같이 평가할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 바이오마커는 EGFR 및/또는 ALK 이상이다. EGFR 및/또는 ALK 이상은 섹션 III(N)에 기재된 바와 같이 평가할 수 있다.

[0830] 일부 경우들에서, 바이오마커의 발현 수준 또는 양은 상기 대상체로부터의 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)에서 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 단백질 발현 수준은 면역조직화학적(IHC) 분석에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 FFPE 종양 샘플이다.

[0831] 일부 경우들에서, 상기 대상체로부터의 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 대상체로부터의 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)은 종양 침윤성 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 FFPE 종양 샘플이다.

[0832] 일부 경우들에서, 바이오마커의 발현 수준 또는 양은 상기 대상체로부터의 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)에서 PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준이다. 일부 경우들에서, PD-L1의 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, 유전자 발현의 연속 분석(SAGE), MassARRAY[®] 기술, 조직내(in situ) 혼성화(ISH), 또는 이들의 조합에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 FFPE 종양 샘플이다.

[0833] 일부 경우들에서, 대상체로부터의 샘플(예컨대, 종양 샘플 또는 혈액 샘플)에서 바이오마커(예컨대, PD-L1, TIGIT, 활성화된 T 세포, 또는 사이토카인)의 존재 및/또는 발현 수준/양은 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맙 또는 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대 펌브롤리주맙)를 이용한 요법에 적절한 것으로 상기 대상체를 선택하고, 예를 들어, 여기서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준은 개체의 선택을 위한 바이오마커이다. 일부 경우들에서, 상기 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플, 및 혈장 샘플로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 경우들에서, 상기 조직 샘플은 종양 샘플(예컨대, FFPE 종양 샘플)이다. 일부 예들에서, 종양 샘플은 종양-침윤 면역 세포, 종양 세포, 간질 세포 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 FFPE 종양 샘플이다.

[0834] 일부 경우들에서, 상기 방법은 확인된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 요법은 하나 이상의 추가 치료제(들)(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 항체), VEGF 길항제, 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제 또는 비백금계 화학요법제), ADC(예컨대, 엔포르투맙 베도틴 또는 사시투주맙 고비테칸), 또는 CSF(예컨대, 페그필그라스티프, 필그라스티프 또는 사그라모스티프))를 추가로 포함하거나, 또는 병용으로(별도로 또는 함께) 투여할 수 있다.

[0835] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 진단 방법 또는 사용에서, 상기 암은 고형 종양 및/또는 국소 진행성 또는 전이성 암이다.

[0836] I. 투약

[0837] i. 항 TIGIT 길항제 항체의 투약

[0838] 일반적인 제한으로서, 인간에게 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 치료적 유효량은 1회 또는 그 이상의 투여에 의한 것인지에 상관없이 환자 체

중의 약 0.01 내지 약 50 mg/kg의 범위 안에 있을 것이다. 일부 구현예들에서, 인간에게 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 치료적 유효량은 1회 또는 그 이상의 투여에 의한 것인지에 상관없이 환자 체중의 0.01 내지 50 mg/kg의 범위 안에 있다.

[0839] 일부 예시적인 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 예를 들어 매일, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 약 0.01 내지 약 45 mg/kg, 약 0.01 내지 약 40 mg/kg, 약 0.01 내지 약 35 mg/kg, 약 0.01 내지 약 30 mg/kg, 약 0.01 내지 약 25 mg/kg, 약 0.01 내지 약 20 mg/kg, 약 0.01 내지 약 15 mg/kg, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 0.01 내지 약 1 mg/kg의 용량으로 투여된다. 예시적인 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 예를 들어 매일, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 0.01 내지 45 mg/kg, 0.01 내지 40 mg/kg, 0.01 내지 35 mg/kg, 0.01 내지 30 mg/kg, 0.01 내지 25 mg/kg, 0.01 내지 20 mg/kg, 0.01 내지 15 mg/kg, 0.01 내지 10 mg/kg, 0.01 내지 5 mg/kg, 또는 0.01 내지 1 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0840] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, -3일, -2일, -1일, 1일, 2일, 또는 3일)에 투여된다.

[0841] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 단계적 투약 요법(예컨대, 대상체의 체중(BW) 또는 체표면적(BSA)에 기초한 투약)으로 투여된다(예컨대, 3주마다). 상기 투약 요법은 비교적 낮은 체중(예컨대, 40kg 이하(예컨대, 5 kg 내지 40 kg, 15 kg 내지 40 kg, 또는 5 kg 내지 15 kg))을 갖는 대상체에 대한 치료에 활용될 수 있고, 성인 데이터에서 추정된 약 동학적 매개변수의 외삽을 기반으로 한 생체 시뮬레이션 연구를 통해 개발되었다.

[0842] 일부 경우들에서, 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체중은 (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 3주마다 약 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 15 kg 초과 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 3주마다 약 400 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 3주마다 약 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체중은 (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 250 mg 내지 약 350 mg(예컨대, 3주마다 약 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 15 kg 초과 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 350 mg 내지 약 450 mg(예컨대, 3주마다 약 400 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 550 mg 내지 약 650 mg(예컨대, 3주마다 약 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체중은 (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 300 mg의 용량으로 투여되고; (b) 15 kg 초과 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 400 mg의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체중은 (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 3주마다 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 15 kg 초과 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 3주마다 400 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 30 mg 내지 1200 mg(예컨대, 3주마다 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체중은 (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 250 mg 내지 350 mg(예컨대, 3주마다 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 15 kg 초과 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 350 mg 내지 450 mg(예컨대, 3주마다 400 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 550 mg 내지 650 mg(예컨대, 3주마다 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은

항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체중은 (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 300 mg의 용량으로 투여되고; (b) 15 kg 초과 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 400 mg의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된다.

[0843] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체중이 40 kg을 초과하는 대상체의 경우(예컨대, 40.5 kg, 41 kg, 42 kg, 43 kg, 44 kg, 45 kg, 46 kg, 47 kg, 48 kg, 49 kg, 50 kg, 51 kg, 52 kg, 53 kg, 54 kg, 55 kg, 56 kg, 57 kg, 58 kg, 59 kg, 60 kg, 61 kg, 62 kg, 63 kg, 64 kg, 65 kg, 66 kg, 67 kg, 68 kg, 69 kg, 70 kg, 75 kg, 80 kg, 85 kg, 90 kg, 95 kg, 100 kg, 110 kg, 120 kg, 130 kg, 140 kg, 150 kg 또는 그 이상) 3주마다(Q3W) 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 약 30 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 450 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 550 mg 내지 약 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체중이 40 kg을 초과하는 대상체의 경우 3주마다 약 600 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체중이 40 kg을 초과하는 대상체의 경우(예컨대, 40.5 kg, 41 kg, 42 kg, 43 kg, 44 kg, 45 kg, 46 kg, 47 kg, 48 kg, 49 kg, 50 kg, 51 kg, 52 kg, 53 kg, 54 kg, 55 kg, 56 kg, 57 kg, 58 kg, 59 kg, 60 kg, 61 kg, 62 kg, 63 kg, 64 kg, 65 kg, 66 kg, 67 kg, 68 kg, 69 kg, 70 kg, 75 kg, 80 kg, 85 kg, 90 kg, 95 kg, 100 kg, 110 kg, 120 kg, 130 kg, 140 kg, 150 kg 또는 그 이상) 3주마다(Q3W) 30 mg 내지 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 60 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 100 mg 내지 900 mg, 예컨대, 200 mg 내지 800 mg, 예컨대, 300 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 750 mg, 예컨대, 450 mg 내지 750 mg, 예컨대, 500 mg 내지 700 mg, 예컨대, 550 mg 내지 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체중이 40 kg을 초과하는 대상체의 경우 3주마다 600 mg의 용량이다.

[0844] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체중이 15 kg 초과 40 kg 이하인 대상체의 경우(예컨대, 15.1 kg, 15.2 kg, 15.3 kg, 15.4 kg, 15.5 kg, 16 kg, 17 kg, 18 kg, 19 kg, 20 kg, 21 kg, 22 kg, 23 kg, 24 kg, 25 kg, 26 kg, 27 kg, 28 kg, 29 kg, 30 kg, 31 kg, 32 kg, 33 kg, 34 kg, 35 kg, 36 kg, 37 kg, 38 kg, 39 kg, 또는 39.5 kg) 3주마다(Q3W) 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 약 20 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 50 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 850 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 250 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 350 mg 내지 약 450 mg, 예컨대, 약 390 mg 내지 약 410 mg, 예컨대, 약 400 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체중이 15 kg 초과 40 kg 이하인 대상체의 경우 3주마다 약 400 mg(예컨대, 3주 마다 400 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 400 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체중이 15 kg 초과 40 kg 이하인 대상체의 경우(예컨대, 15.1 kg, 15.2 kg, 15.3 kg, 15.4 kg, 15.5 kg, 16 kg, 17 kg, 18 kg, 19 kg, 20 kg, 21 kg, 22 kg, 23 kg, 24 kg, 25 kg, 26 kg, 27 kg, 28 kg, 29 kg, 30 kg, 31 kg, 32 kg, 33 kg, 34 kg, 35 kg, 36 kg, 37 kg, 38 kg, 39 kg, 또는 39.5 kg) 3주마다(Q3W) 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 20 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 50 mg 내지 900 mg, 예컨대, 100 mg 내지 850 mg, 예컨대, 200 mg 내지 700 mg, 예컨대, 250 mg 내지 600 mg, 예컨대, 300 mg 내지 500 mg, 예컨대, 350 mg 내지 450 mg, 예컨대, 390 mg 내지 410 mg, 예컨대, 400 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체중이 15 kg 초과 40 kg 이하인 대상체의 경우 3주마다 400 mg(예컨대, 3주마다 400 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 400 mg)의 용량이다.

[0845] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대

티라골루맵)의 유효량은 체중이 15 kg 이하인 대상체의 경우(예컨대, 0.5 kg, 1 kg, 1.5 kg, 2.0 kg, 2.5 kg, 3.0 kg, 3.5 kg, 4.0 kg, 4.5 kg, 5.0 kg, 5.5 kg, 6.0 kg, 6.5 kg, 7.0 kg, 7.5 kg, 8.0 kg, 8.5 kg, 9.0 kg, 9.5 kg, 10.0 kg, 10.5 kg, 11.0 kg, 11.5 kg, 12.0 kg, 12.5 kg, 13.0 kg, 13.5 kg, 14.0 kg, 14.5 kg, 또는 15.0 kg) 3주마다(Q3W) 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 약 10 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 50 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 150 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 예컨대, 약 250 mg 내지 약 350 mg, 예컨대, 약 290 mg 내지 약 310 mg, 예컨대, 약 300 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 체중이 15 kg 이하인 대상체의 경우(예컨대, 0.5 kg, 1 kg, 1.5 kg, 2.0 kg, 2.5 kg, 3.0 kg, 3.5 kg, 4.0 kg, 4.5 kg, 10 mg, 5.5 kg, 6.0 kg, 6.5 kg, 7.0 kg, 7.5 kg, 8.0 kg, 8.5 kg, 9.0 kg, 9.5 kg, 10.0 kg, 10.5 kg, 11.0 kg, 11.5 kg, 12.0 kg, 12.5 kg, 13.0 kg, 13.5 kg, 14.0 kg, 14.5 kg, 또는 15.0 kg) 3주마다(Q3W) 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 10 mg 내지 900 mg, 예컨대, 50 mg 내지 900 mg, 예컨대, 100 mg 내지 750 mg, 예컨대, 100 mg 내지 600 mg, 예컨대, 150 mg 내지 500 mg, 예컨대, 200 mg 내지 400 mg, 예컨대, 250 mg 내지 350 mg, 예컨대, 290 mg 내지 310 mg, 예컨대, 300 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 체중이 15 kg 이하인 대상체의 경우 3주마다 300 mg(예컨대, 3주마다 300 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 300 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 300 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 300 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 300 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 300 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 300 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 체중이 15 kg 이하인 대상체의 경우 3주마다 300 mg(예컨대, 3주마다 300 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 300 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 300 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 300 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 300 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 300 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 300 mg)의 용량이다.

[0846]

일부 경우들에서, 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체표면적은 (a) 0.5 m² 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 3주마다 약 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 0.5 m² 초과 0.75 m² 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 3주마다 약 350 mg)의 용량으로 투여되고; (c) 0.75m² 초과 1.25m² 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 3주마다 약 450 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (d) 1.25m² 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 3주마다 약 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체표면적은 (a) 0.5 m² 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 250 mg 내지 약 350 mg(예컨대, 3주마다 약 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 0.5 m² 초과 0.75 m² 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 300 mg 내지 약 400 mg(예컨대, 3주마다 약 350 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 0.75m² 초과 1.25m² 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 400 mg 내지 약 500 mg(예컨대, 3주마다 약 450 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (d) 1.25m² 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 550 mg 내지 약 650 mg(예컨대, 3주마다 약 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체표면적은 (a) 0.5 m² 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 300 mg의 용량으로 투여되고; (b) 0.5 m² 초과 0.75 m² 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 400 mg의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 0.75m² 초과 1.25m² 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 450 mg의 용량으로 투여되거나; 또는 (d) 1.25m² 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체표면적은 (a) 0.5 m² 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10 mg

내지 1000 mg(예컨대, 3주마다 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 3주마다 350 mg)의 용량으로 투여되고; (c) 0.75 m^2 초과 1.25 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 3주마다 450 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (d) 1.25 m^2 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 30 mg 내지 1200 mg(예컨대, 3주마다 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체표면적은 (a) 0.5 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 250 mg 내지 350 mg(예컨대, 3주마다 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 300 mg 내지 400 mg(예컨대, 3주마다 350 mg)의 용량으로 투여되고; (c) 0.75 m^2 초과 1.25 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 400 mg 내지 500 mg(예컨대, 3주마다 450 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (d) 1.25 m^2 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 550 mg 내지 650 mg(예컨대, 3주마다 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체표면적은 (a) 0.5 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 300 mg의 용량으로 투여되고; (b) 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 400 mg의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 0.75 m^2 초과 1.25 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 450 mg의 용량으로 투여되거나; 또는 (d) 1.25 m^2 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된다.

[0847] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체표면적이 1.25 m^2 를 초과하는 대상체의 경우(예컨대, 1.25 m^2 , 1.35 m^2 , 1.45 m^2 , 1.50 m^2 , 1.55 m^2 , 1.60 m^2 , 1.65 m^2 , 1.70 m^2 , 1.75 m^2 , 1.80 m^2 , 1.85 m^2 , 1.90 m^2 , 1.95 m^2 , 2.0 m^2 , 2.1 m^2 , 2.2 m^2 , 2.3 m^2 , 2.4 m^2 , 2.5 m^2 , 2.6 m^2 , 2.7 m^2 , 2.8 m^2 , 2.9 m^2 , 3.0 m^2 또는 그 이상) 3주마다(Q3W) 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 약 30 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 450 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 550 mg 내지 약 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체표면적이 1.25 m^2 를 초과하는 대상체의 경우 3주마다 약 600 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체표면적이 1.25 m^2 를 초과하는 대상체의 경우(예컨대, 1.25 m^2 , 1.35 m^2 , 1.45 m^2 , 1.50 m^2 , 1.55 m^2 , 1.60 m^2 , 1.65 m^2 , 1.70 m^2 , 1.75 m^2 , 1.80 m^2 , 1.85 m^2 , 1.90 m^2 , 1.95 m^2 , 2.0 m^2 , 2.1 m^2 , 2.2 m^2 , 2.3 m^2 , 2.4 m^2 , 2.5 m^2 , 2.6 m^2 , 2.7 m^2 , 2.8 m^2 , 2.9 m^2 , 3.0 m^2 또는 그 이상) 3주마다(Q3W) 30 mg 내지 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 60 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 100 mg 내지 900 mg, 예컨대, 200 mg 내지 800 mg, 예컨대, 300 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 750 mg, 예컨대, 450 mg 내지 750 mg, 예컨대, 500 mg 내지 700 mg, 예컨대, 550 mg 내지 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체표면적이 1.25 m^2 를 초과하는 대상체의 경우 3주마다 600 mg의 용량이다.

[0848] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체표면적이 0.75 m^2 초과 1.25 m^2 이하인 대상체의 경우(예컨대, 0.76 m^2 , 0.77 m^2 , 0.78 m^2 , 0.79 m^2 , 0.80 m^2 , 0.82 m^2 , 0.84 m^2 , 0.86 m^2 , 0.88 m^2 , 0.90 m^2 , 0.95 m^2 , 1.0 m^2 , 1.05 m^2 , 1.10 m^2 , 1.15 m^2 , 1.20 m^2 , 또는 1.25 m^2) 3주마다(Q3W) 약 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 약 20 mg 내지 약 1000 mg, 예

컨대, 약 50 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 850 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 250 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 440 mg 내지 약 460 mg, 예컨대, 약 450 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 체표면적이 0.75 m^2 초과 1.25 m^2 이하인 대상체의 경우 3주 마다 약 450 mg(예컨대, 3주 마다 $450 \text{ mg} \pm 10 \text{ mg}$, 예컨대, $450 \pm 6 \text{ mg}$, 예컨대, $450 \pm 5 \text{ mg}$, 예컨대, $450 \pm 3 \text{ mg}$, 예컨대, $450 \pm 1 \text{ mg}$, 예컨대, $450 \pm 0.5 \text{ mg}$, 예컨대, 450 mg)의 용량이다.

[0849] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체표면적이 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하인 대상체의 경우(예컨대, 0.51 m^2 , 0.52 m^2 , 0.53 m^2 , 0.54 m^2 , 0.55 m^2 , 0.56 m^2 , 0.57 m^2 , 0.58 m^2 , 0.59 m^2 , 0.60 m^2 , 0.61 m^2 , 0.62 m^2 , 0.63 m^2 , 0.64 m^2 , 0.65 m^2 , 0.66 m^2 , 0.67 m^2 , 0.68 m^2 , 0.69 m^2 , 0.70 m^2 , 0.71 m^2 , 0.72 m^2 , 0.73 m^2 , 0.74 m^2 , 또는 0.75 m^2) 3주마다(Q3W) 약 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 약 20 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 50 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 850 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 250 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 예컨대, 약 340 mg 내지 약 360 mg, 예컨대, 약 350 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 체표면적이 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하인 대상체의 경우 3주 마다 약 350 mg(예컨대, 3주 마다 $350 \text{ mg} \pm 10 \text{ mg}$, 예컨대, $350 \pm 6 \text{ mg}$, 예컨대, $350 \pm 5 \text{ mg}$, 예컨대, $350 \pm 3 \text{ mg}$, 예컨대, $350 \pm 1 \text{ mg}$, 예컨대, $350 \pm 0.5 \text{ mg}$, 예컨대, 350 mg)의 용량이다.

[0850] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 체표면적이 0.5 m^2 이하(예컨대, 0.02 m^2 , 0.04 m^2 , 0.06 m^2 , 0.08 m^2 , 0.1 m^2 , 0.15 m^2 , 0.20 m^2 , 0.25 m^2 , 0.30 m^2 , 0.35 m^2 , 0.40 m^2 , 0.45 m^2 , 또는 0.50 m^2)인 대상체의 경우 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 약 10 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 50 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 150 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 예컨대, 약 250 mg 내지 약 350 mg, 예컨대, 약 290 mg 내지 약 310 mg, 예컨대, 약 300 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 체표면적이 0.5 m^2 이하인 대상체의 경우 3주마다 약 300 mg(예컨대, 3주마다 $300 \text{ mg} \pm 10 \text{ mg}$, 예컨대, $300 \pm 6 \text{ mg}$, 예컨대, $300 \pm 5 \text{ mg}$, 예컨대, $300 \pm 3 \text{ mg}$, 예컨대, $300 \pm 1 \text{ mg}$, 예컨대, $300 \pm 0.5 \text{ mg}$, 예컨대, 300 mg)의 용량이다.

[0851] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 2주 마다(Q2W) 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 약 20 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 50 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 850 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 405 mg 내지 약 450 mg, 예컨대, 약 410 mg 내지 약 430 mg, 예컨대, 약 420 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 2주 마다 약 420 mg(예컨대, 2주 마다 $420 \text{ mg} \pm 10 \text{ mg}$, 예컨대, $420 \pm 6 \text{ mg}$, 예컨대, $420 \pm 5 \text{ mg}$, 예컨대, $420 \pm 3 \text{ mg}$, 예컨대, $420 \pm 1 \text{ mg}$, 예컨대, $420 \pm 0.5 \text{ mg}$, 예컨대, 420 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 2주마다 300 mg 내지 600 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 2주마다 약 420 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 2주마다 420 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 용량은 고정 용량이다.

[0852] 일부 예들에서, 항 TIGIT 길항제 항체 (예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 유효량은 3주 마다(Q3W) 약 30 mg 내지 약 1200 mg (예컨대, 약 30 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 300 mg

내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 450 mg 내지 약 750 mg, 예를 들어, 약 500 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 550 mg 내지 약 650 mg, 예컨대, 600 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 600 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맙)의 유효량은 3주마다 약 600 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 유효량은 3주마다(Q3W) 약 200 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 200 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1700 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 900 mg 내지 약 1500 mg, 예컨대, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 1050 mg 내지 약 1350 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 예컨대, 약 1175 mg 내지 약 1225 mg, 예컨대, 약 1190 mg 내지 약 1210 mg, 예컨대, 1200 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1200 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 유효량은 3주 마다 약 1200 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 유효량은 3주 마다 1200 mg의 용량이다.

[0853] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 유효량은 4주마다(Q4W) 약 200 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 200~300 mg, 약 300~400 mg, 약 400~500 mg, 약 500~600 mg, 약 600~700 mg, 약 700~800 mg, 약 800~900 mg, 약 900~1000 mg, 약 1000~1100 mg, 약 1100~1200 mg, 약 1200~1300 mg, 약 1300~1400 mg, 약 1400~1500 mg, 약 1500~1600 mg, 약 1600~1700 mg, 약 1700~1800 mg, 약 1800~1900 mg, 또는 약 1900~2000 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 250 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1500 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1200 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 약 1500 mg, 약 1550 mg, 약 1600 mg, 약 1650 mg, 약 1700 mg, 약 1750 mg, 약 1800 mg, 약 1850 mg, 약 1900 mg, 약 1950 mg, 또는 약 2000 mg, 예컨대, 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, 또는 약 900 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 유효량은 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 유효량은 4주마다 700 mg 내지 1000 mg이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 유효량은 4주마다 840 mg이다. 840 mg Q4W 투약 요법은 PK 모델링 및 시뮬레이션 및 노출 안전성 분석의 결과에 의해 뒷받침된다. 간단히 말해서, 상기 840 mg Q4W 투약 요법 후의 평균 농도는 이전 연구에서 평가된 3주마다 600 mg 투약 요법의 농도와 유사하다. 840 mg Q4W 투약 요법의 C_{max}는 3주마다 600 mg 투약 요법의 C_{max}에 비해 정상 상태에서 28% 더 높은 것으로 시뮬레이션되었지만, 병원에서는 가장 높은 투여 용량의 관찰된 노출 범위 내에 속한다(3주마다 1200 mg). 이전 관찰(3주마다 단일 요법으로 또는 3주마다 아테졸리주맙 1200 mg과 병용으로 투여된 2~1200 mg의 티라골루맙 용량)을 기반으로 한 티라골루맙 노출-안전 관계에 대한 예비 분석은 티라골루맙이 균일한 노출-안전 관계를 나타냄을 시사한다. 요약하면, 상기 840 mg Q4W 투약 요법은 예측된 노출이 관찰된 유효 노출 범위 내에 있고 티라골루맙이 균일한 노출-안전 관계를 나타낸다는 점을 감안할 때 3주마다 600 mg 투약 요법과 유사한 안전성 및 유효성을 제공할 수 있다.

[0854] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맙)의 유효량은 4주 마다 약 840 mg(예컨대, 4주 마다 840 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 840 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맙)의 유효량은 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 200 mg 내지 약 2000 mg,

예컨대, 약 400 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1700 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 900 mg 내지 약 1500 mg, 예컨대, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 1050 mg 내지 약 1350 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 예컨대, 약 1175 mg 내지 약 1225 mg, 예컨대, 약 1190 mg 내지 약 1210 mg(예컨대, 200 mg 내지 2000 mg mg, 예컨대, 400 mg 내지 1900 mg, 예컨대, 500 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1700 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 800 mg 내지 1600 mg, 900 mg 내지 1500 mg, 예컨대, 1000 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 1050 mg 내지 1350 mg, 예컨대, 1100 mg 내지 1300 mg, 예컨대, 1150 mg 내지 1250 mg, 예컨대 1150 mg 내지 1250 mg, 예컨대 1175 mg 내지 1225 mg, 예컨대 1190 mg 내지 1210 mg), 예컨대, 약 1200 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1200 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 4주 마다 약 1200 mg의 용량이다.

[0855] 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맵)와의 병용 치료)으로 투여되는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 용량은 단일요법으로 투여되는 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0856] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 정맥내 투여된다. 대안적으로, 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 피하 투여된다. 일부 경우들에서, 티라골루맵은 2주마다 약 420 mg, 3주마다 약 1200 mg, 또는 4주마다 약 1200 mg의 용량으로 환자에게 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 티라골루맵은 2주마다 420 mg, 3주마다 1200 mg, 또는 4주마다 1200 mg의 용량으로 상기 환자에게 정맥내 투여된다.

[0857] 일부 경우들에서, 대상체는 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 티라골루맵)의 총 1 내지 20회 용량, 예컨대, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회, 15회, 16회, 17회, 18회, 19회, 또는 20회 용량이 투여된다. 일부 경우들에서, 대상체는 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 티라골루맵)의 총 1 내지 50회 용량, 예컨대, 1회 내지 50회 용량, 1회 내지 45회 용량, 1회 내지 40회 용량, 1회 내지 35회 용량, 1회 내지 30회 용량, 1회 내지 25회 용량, 1회 내지 20회 용량, 1회 내지 15회 용량, 1회 내지 10회 용량, 1회 내지 5회 용량, 2회 내지 50회 용량, 2회 내지 45회 용량, 2회 내지 40회 용량, 2회 내지 35회 용량, 2회 내지 30회 용량, 2회 내지 25회 용량, 2회 내지 20회 용량, 2회 내지 15회 용량, 2회 내지 10회 용량, 2회 내지 5회 용량, 3회 내지 50회 용량, 3회 내지 45회 용량, 3회 내지 40회 용량, 3회 내지 35회 용량, 3회 내지 30회 용량, 3회 내지 25회 용량, 3회 내지 20회 용량, 3회 내지 15회 용량, 3회 내지 10회 용량, 3회 내지 5회 용량, 4회 내지 50회 용량, 4회 내지 45회 용량, 4회 내지 40회 용량, 4회 내지 35회 용량, 4회 내지 30회 용량, 4회 내지 25회 용량, 4회 내지 20회 용량, 4회 내지 15회 용량, 4회 내지 10회 용량, 4회 내지 5회 용량, 5회 내지 50회 용량, 5회 내지 45회 용량, 5회 내지 40회 용량, 5회 내지 35회 용량, 5회 내지 30회 용량, 5회 내지 25회 용량, 5회 내지 20회 용량, 5회 내지 15회 용량, 5회 내지 10회 용량, 10회 내지 50회 용량, 10회 내지 45회 용량, 10회 내지 40회 용량, 10회 내지 35회 용량, 10회 내지 30회 용량, 10회 내지 25회 용량, 10회 내지 20회 용량, 10회 내지 15회 용량, 15회 내지 50회 용량, 15회 내지 45회 용량, 15회 내지 40회 용량, 15회 내지 35회 용량, 15회 내지 30회 용량, 15회 내지 25회 용량, 15회 내지 20회 용량, 20회 내지 50회 용량, 20회 내지 45회 용량, 20회 내지 40회 용량, 20회 내지 35회 용량, 20회 내지 30회 용량, 20회 내지 25회 용량, 25회 내지 50회 용량, 25회 내지 45회 용량, 25회 내지 40회 용량, 25회 내지 35회 용량, 25회 내지 30회 용량, 30회 내지 30회 용량, 30회 내지 45회 용량, 30회 내지 40회 용량, 30회 내지 35회 용량, 35회 내지 50회 용량, 35회 내지 45회 용량, 35회 내지 40회 용량, 40회 내지 50회 용량, 40회 내지 45회 용량, 또는 45회 내지 50회 용량이 투여된다. 특정 경우들에서, 상기 용량은 정맥내 투여될 수 있다.

[0858] **ii. PD-1 축 결합 길항제의 투약**

[0859] 일반적인 제안으로서, 인간에게 투여된 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)의 치료적 유효량은, 1 회 또는 그 이상의 투여에 의해 환자 체중당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg의 범위일 것이다.

[0860] 일부 예시적인 구현예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제 항체는, 예를 들어 매일, 매주, 2주마다, 3주마다, 또

는 4주마다 약 0.01 내지 약 45 mg/kg, 약 0.01 내지 약 40 mg/kg, 약 0.01 내지 약 35 mg/kg, 약 0.01 내지 약 30 mg/kg, 약 0.01 내지 약 25 mg/kg, 약 0.01 내지 약 20 mg/kg, 약 0.01 내지 약 15 mg/kg, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 0.01 내지 약 1 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 예시적인 구현예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제 항체는, 예를 들어 매일, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 0.01 내지 45 mg/kg, 0.01 내지 40 mg/kg, 0.01 내지 35 mg/kg, 0.01 내지 30 mg/kg, 0.01 내지 25 mg/kg, 0.01 내지 20 mg/kg, 0.01 내지 15 mg/kg, 0.01 내지 10 mg/kg, 0.01 내지 5 mg/kg, 또는 0.01 내지 1 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0861] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제 항체는 투약 주기의 약 1일(예컨대, -3일, -2일, -1일, 1일, 2일, 또는 3일)에 투여된다.

[0862] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))의 유효량은 2주 마다(Q2W) 약 20 mg 내지 약 1600 mg(예컨대, 약 40 mg 내지 약 1500 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1200 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 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, 또는 약 900 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))의 유효량은 2주 마다(Q2W) 20 mg 내지 1600 mg(예컨대, 40 mg 내지 1500 mg, 예컨대, 200 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 300 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 400 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 500 mg 내지 1300 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1200 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 800 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 800 mg 내지 900 mg, 예컨대, 800 mg, 810 mg, 820 mg, 830 mg, 840 mg, 850 mg, 860 mg, 870 mg, 880 mg, 890 mg, 또는 900 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))의 유효량은 2주 마다 약 840 mg의 용량(예컨대, 2주마다 840 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 840 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 아테졸리주맙의 유효량은 2주마다 약 840 mg의 용량이다.

[0863] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 상기 대상체의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 7.5 mg/kg 내지 약 12.5 mg/kg, 예컨대, 약 10 $\pm$ 2 mg/kg, 약 10 $\pm$ 1 mg/kg, 약 10 $\pm$ 0.5 mg/kg, 약 10 $\pm$ 0.2 mg/kg, 또는 약 10 $\pm$ 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 대상체의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg(예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 예컨대, 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 예컨대, 약 7.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 예컨대, 약 8 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 예컨대, 약 9 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 예컨대, 약 9.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 예컨대, 약 10 $\pm$ 1 mg/kg, 예컨대, 약 10 $\pm$ 0.5 mg/kg, 예컨대, 약 10 $\pm$ 0.2 mg/kg, 예컨대, 약 10 $\pm$ 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg)의 용량이다. 일부 예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 상기 대상체의 체중 당 0.01 mg/kg 내지 10 mg/kg(예컨대, 0.1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 0.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 7.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 8 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 9 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 9.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 10 $\pm$ 1 mg/kg, 예컨대, 10 $\pm$ 0.5 mg/kg, 예컨대, 10 $\pm$ 0.2 mg/kg, 예컨대, 10 $\pm$ 0.1 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg)의 용량이다. 일부 예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 2주마다 상기 대상체의 체중 당 0.01 mg/kg 내지 10 mg/kg(예컨대, 0.1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 0.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 7.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 8 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 9 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 9.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 예컨대, 10 $\pm$ 1 mg/kg, 예컨대, 10 $\pm$ 0.5 mg/kg, 예컨대, 10 $\pm$ 0.2 mg/kg, 예컨대, 10 $\pm$ 0.1 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg)의 용량이다.

대, 10 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 펌브롤리주맙의 유효량은 2주마다 약 10 mg/kg의 용량이다. 일부 경우들에서, 펌브롤리주맙의 유효량은 2주마다 10 mg/kg의 용량이다.

[0864]

일부 경우들에서, 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 상기 대상체의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 2 mg/kg, 약 15 ± 1 mg/kg, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 약 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 대상체의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 15 mg/kg(예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 0.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 7.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 14 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 1 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 상기 대상체의 체중 당 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg(예컨대, 0.01 mg/kg 내지 45 mg/kg, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 35 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 15 ± 2 mg/kg, 15 ± 1 mg/kg, 15 ± 0.5 mg/kg, 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 상기 대상체의 체중 당 0.01 mg/kg 내지 15 mg/kg(예컨대, 0.1 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 0.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 7.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 14 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 15 ± 1 mg/kg, 예컨대, 15 ± 0.5 mg/kg, 예컨대, 15 ± 0.2 mg/kg, 예컨대, 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 투여되는 약 15 mg/kg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 1200 mg의 최대 용량으로 3주마다 투여되는 약 15 mg/kg의 용량이다. 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맙과의 병용 치료)으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 용량은 단일요법으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))는 3주마다 1200 mg의 최대 용량으로 투여된다.

[0865]

일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))의 유효량은 3주마다(Q3W) 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 100 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 900 mg 내지 약 1500 mg, 예컨대, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 1050 mg 내지 약 1350 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 예컨대, 약 1175 mg 내지 약 1225 mg, 예컨대, 약 1190 mg 내지 약 1210 mg, 예컨대, $1200 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$, 예컨대, $1200 \pm 2.5 \text{ mg}$, 예컨대, $1200 \pm 1.0 \text{ mg}$, 예컨대, $1200 \pm 0.5 \text{ mg}$, 예컨대, 1200 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))의 유효량은 3주마다 약 1200 mg의 용량(예컨대, 3주마다 $1200 \text{ mg} \pm 10 \text{ mg}$, 예컨대, $1200 \pm 6 \text{ mg}$, 예컨대, $1200 \pm 5 \text{ mg}$, 예컨대, $1200 \pm 3 \text{ mg}$, 예컨대, $1200 \pm 1 \text{ mg}$, 예컨대, $1200 \pm 0.5 \text{ mg}$, 예컨대, 1200 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 아테졸리주맙의 유효량은 3주마다 약 1200 mg의 용량이다.

[0866]

일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))의 유효량은 3주마다(Q3W) 약 10 mg 내지 약 800 mg(예컨대, 약 10 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 20 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 50 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 75 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 300 mg, 예컨대, 약 125 mg 내지

약 275 mg, 예컨대, 약 150 mg 내지 약 250 mg, 예컨대, 약 175 mg 내지 약 225 mg, 예컨대, 약 190 mg 내지 약 210 mg, 예컨대, 약 200 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 200 mg $\pm$ 7.5 mg, 예컨대, 200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 2.5, 예컨대, 200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 200 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))의 유효량은 3주 마다 약 200 mg의 용량(예컨대, 3주마다 200 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 200 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙)의 유효량은 3주 마다 약 200 mg의 용량(예컨대, 3주마다 200 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 200 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))의 유효량은 3주마다(Q3W) 10 mg 내지 800 mg(예컨대, 10 mg 내지 800 mg, 예컨대, 20 mg 내지 700 mg, 예컨대, 50 mg 내지 600 mg, 예컨대, 75 mg 내지 500 mg, 예컨대, 100 mg 내지 400 mg, 예컨대, 100 mg 내지 300 mg, 예컨대, 125 mg 내지 275 mg, 예컨대, 150 mg 내지 250 mg, 예컨대, 175 mg 내지 225 mg, 예컨대, 190 mg 내지 210 mg, 예컨대, 200 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 200 mg $\pm$ 7.5 mg, 예컨대, 200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 2.5, 예컨대, 200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 200 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))의 유효량은 3주 마다 200 mg의 용량(예컨대, 3주마다 200 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 200 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙)의 유효량은 3주 마다 200 mg의 용량(예컨대, 3주마다 200 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 200 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 펌브롤리주맙의 유효량은 3주마다 약 200 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 펌브롤리주맙의 유효량은 3주마다 약 200 mg의 용량이다.

[0867]

일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))의 유효량은 4주마다(Q4W) 약 80 mg 내지 약 3000 mg(예컨대, 약 80~200 mg, 약 200~400 mg, 약 400~600 mg, 약 600~800 mg, 약 800~1000 mg, 약 1000~1200 mg, 약 1200~1400 mg, 약 1400~1600 mg, 약 1600~1800 mg, 약 1800~2000 mg, 약 2200~2400 mg, 약 2400~2600 mg, 약 2600~2800 mg, 또는 약 2800~3000 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 3000 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 2900 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 2800 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 2700 mg, 예컨대, 약 650 mg 내지 약 2600 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 2500 mg, 예컨대, 약 1000 mg 내지 약 2400 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 2300 mg, 예컨대, 약 1200 mg 내지 약 2200 mg, 예컨대, 약 1300 mg 내지 약 2100 mg, 예컨대, 약 1400 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 1500 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 1600 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1620 mg 내지 약 1700 mg, 예컨대, 약 1640 mg 내지 약 1690 mg, 예컨대, 약 1660 mg 내지 약 1680 mg, 약 1680 mg, 예컨대, 약 80 mg, 약 200 mg, 약 400 mg, 약 600 mg, 약 800 mg, 약 1000 mg, 약 1200 mg, 약 1400 mg, 약 1600 mg, 약 1800 mg, 약 2000 mg, 약 2200 mg, 약 2400 mg, 약 2600 mg, 약 2800 mg, 또는 약 3000 mg, 예컨대, 약 1600 mg, 약 1610 mg, 약 1620 mg, 약 1630 mg, 약 1640 mg, 약 1650 mg, 약 1660 mg, 약 1670 mg, 약 1680 mg, 약 1690 mg, 또는 약 1700 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))의 유효량은 4주마다(Q4W) 500 mg 내지 3000 mg(예컨대, 500 mg 내지 2800 mg, 예컨대, 600 mg 내지 2700 mg, 예컨대, 650 mg 내지 2600 mg, 예컨대, 700 mg 내지 2500 mg, 예컨대, 1000 mg 내지 2400 mg, 예컨대 1100 mg 내지 2300 mg, 예컨대 1200 mg 내지 2200 mg, 예컨대 1300 mg 내지 2100 mg, 예컨대 1400 mg 내지 2000 mg, 예컨대 1500 mg 내지 1900 mg, 예컨대 1600 mg 내지 1800 mg, 예컨대 1620 mg 내지 1700 mg, 예컨대 1640 mg 내지 1690 mg, 예컨대 1660 mg 내지 1680 mg, 1680 mg, 예컨대, 1600 mg, 1610 mg, 1620 mg, 1630 mg, 1640 mg, 1650 mg, 1660 mg, 1670 mg, 1680 mg, 1690 mg, 또는 1700 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))의 유효량은 4주 마다 1680 mg의 용량(예컨대, 4주마다 1680 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1680 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 아테졸리주맙의 유효량은 4주마다 약 1680 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 아테졸리주맙의 유효량은 4주마다 1680 mg의 용량이다.

[0868]

일부 경우들에서, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙)의 유효량은 6주마다(Q6W) 약 50 mg 내지 약 2000

mg(예컨대, 약 50~100 mg, 약 100~250 mg, 약 250~500 mg, 약 500~750 mg, 약 750~1000 mg, 약 1000~1250 mg, 약 1250~1500 mg, 약 1500~1750 mg, 또는 약 1750~2000 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 120 mg 내지 약 900 mg, 약 150 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 250 mg 내지 약 600 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 350 mg 내지 약 450 mg, 예컨대, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 500 mg 내지 약 600 mg, 약 600 mg 내지 약 700 mg, 약 700 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 250 mg, 약 500 mg, 약 750 mg, 약 1000 mg, 약 1250 mg, 약 1500 mg, 약 1750 mg, 또는 약 2000 mg, 예컨대, 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, 또는 약 500 mg, 예컨대, 400 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙)의 유효량은 6주마다(Q6W) 50 mg 내지 2000 mg(예컨대 100 mg 내지 1000 mg, 120 mg 내지 900 mg, 150 mg 내지 800 mg, 200 mg 내지 700 mg, 250 mg 내지 600 mg, 300 mg 내지 500 mg, 또는 350 mg 내지 450 mg, 예컨대, 50 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 200 mg, 200 mg 내지 300 mg, 300 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 800 mg, 또는 800 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg, 350 mg, 360 mg, 370 mg, 380 mg, 390 mg, 400 mg, 410 mg, 420 mg, 430 mg, 440 mg, 450 mg, 460 mg, 470 mg, 480 mg, 490 mg, 또는 500 mg, 예컨대, 400 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙)의 유효량은 6주마다 약 400 mg의 용량(예컨대, 6주마다 400 mg $\pm$ 10 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 6 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 5 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 3 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 1 mg, 예컨대, 400 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 400 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제의 용량은 고정 용량이다. 일부 경우들에서, 펌브롤리주맙의 유효량은 6주마다 약 400 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 펌브롤리주맙의 유효량은 6주마다 400 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)이다.

[0869] 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맙과의 병용 치료)으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))의 용량은 단일요법으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0870] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))는 정맥내 투여된다. 대안적으로, 일부 구현예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))는 피하 투여된다. 일부 경우들에서, 아테졸리주맙은 2주마다 약 840 mg, 3주마다 약 1200 mg, 또는 4주마다 약 1680 mg의 용량으로 환자에게 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 아테졸리주맙은 2주마다 840 mg, 3주마다 1200 mg, 또는 4주마다 1680 mg의 용량으로 상기 환자에게 정맥내 투여된다.

[0871] 일부 경우들에서, 대상체는 PD-1 축 결합 길항제의 총 1 내지 20회 용량, 예컨대, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회, 15회, 16회, 17회, 18회, 19회, 또는 20회 용량이 투여된다. 일부 경우들에서, 대상체는 PD-1 축 결합 길항제의 총 1 내지 50회 용량, 예컨대, 1회 내지 50회 용량, 1회 내지 45회 용량, 1회 내지 40회 용량, 1회 내지 35회 용량, 1 내지 30회 용량, 1회 내지 25회 용량, 1회 내지 20회 용량, 1회 내지 15회 용량, 1회 내지 10회 용량, 1회 내지 5회 용량, 2회 내지 50회 용량, 2회 내지 45회 용량, 2회 내지 40회 용량, 2회 내지 35회 용량, 2회 내지 30회 용량, 2회 내지 25회 용량, 2회 내지 20회 용량, 2회 내지 15회 용량, 2회 내지 10회 용량, 2회 내지 5회 용량, 3회 내지 50회 용량, 3회 내지 45회 용량, 3회 내지 40회 용량, 3회 내지 35회 용량, 3회 내지 30회 용량, 3회 내지 25회 용량, 3회 내지 20회 용량, 3회 내지 15회 용량, 3회 내지 10회 용량, 3회 내지 5회 용량, 4회 내지 50회 용량, 4회 내지 45회 용량, 4회 내지 40회 용량, 4회 내지 35회 용량, 4회 내지 30회 용량, 4회 내지 25회 용량, 4회 내지 20회 용량, 4회 내지 15회 용량, 4회 내지 10회 용량, 4회 내지 5회 용량, 5회 내지 50회 용량, 5회 내지 45회 용량, 5회 내지 40회 용량, 5회 내지 35회 용량, 5회 내지 30회 용량 5회 내지 25회 용량, 5회 내지 20회 용량, 5회 내지 15회 용량, 5회 내지 10회 용량, 10회 내지 50회 용량, 10회 내지 45회 용량, 10회 내지 40회 용량, 10회 내지 35회 용량, 10회 내지 30회 용량, 10회 내지 25회 용량, 10회 내지 20회 용량, 10회 내지 15회 용량, 15회 내지 50회 용량, 15회 내지 45회 용량, 15회 내지 40회 용량, 15회 내지 35회 용량, 15회 내지 30회 용량, 15회 내지 25회 용량, 15회 내지 20회 용량, 20회 내지 50회 용량, 20회 내지 45회 용량, 20회 내지 40회 용량, 20회 내지 35회 용량, 20회 내지 30회 용량, 20회 내지 25회 용량, 25회 내지 50회 용량, 25회 내지 45회 용량, 25회 내지 40회 용량, 25회 내지 35회 용량, 25회 내지 30회 용량, 30회 내지 30회 용량, 30회 내지 45회 용량, 30회 내지 40회 용량, 30회

내지 35회 용량, 35회 내지 50회 용량, 35회 내지 45회 용량, 35회 내지 40회 용량, 40회 내지 50회 용량, 40회 내지 45회 용량, 또는 45회 내지 50회 용량이 투여된다. 특정 경우들에서, 상기 용량은 정맥내 투여될 수 있다.

[0872] **i. 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제의 유효 투여량**

[0873] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 유효량은 2주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg(예컨대, 약 50 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 550 mg, 예컨대, 약 250 mg 내지 약 600 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 예컨대, 약 350 mg 내지 약 450 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 440 mg, 예컨대, 약 410 mg 내지 약 430 mg, 예컨대, 약 420 ± 10 mg, 예컨대, 420 ± 6 mg, 예컨대, 420 ± 5 mg, 예컨대, 420 ± 3 mg, 예컨대, 420 ± 1 mg, 예컨대, 420 ± 0.5 mg, 예컨대, 420 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 유효량은 2주마다 30 mg 내지 600 mg(예컨대, 50 mg 내지 600 mg, 예컨대, 60 mg 내지 600 mg, 예컨대, 100 mg 내지 600 mg, 예컨대, 200 mg 내지 600 mg, 예컨대, 200 mg 내지 550 mg, 예컨대, 250 mg 내지 600 mg, 예컨대, 300 mg 내지 500 mg, 예컨대, 350 mg 내지 450 mg, 예컨대, 400 mg 내지 440 mg, 예컨대, 410 mg 내지 430 mg, 예컨대, 420 mg ± 10 mg, 예컨대, 420 ± 6 mg, 예컨대, 420 ± 5 mg, 예컨대, 420 ± 3 mg, 예컨대, 420 ± 1 mg, 예컨대, 420 ± 0.5 mg, 예컨대, 420 mg)의 용량(예컨대, 고정 용량)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 유효량은 2주마다 약 420 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 유효량은 2주마다 420 mg의 용량이다.

[0874] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 유효량은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 약 30 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 60 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 450 mg 내지 약 750 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 700 mg, 예컨대, 약 550 mg 내지 약 650 mg, 예컨대, 600 mg ± 10 mg, 예컨대, 600 ± 6 mg, 예컨대, 600 ± 5 mg, 예컨대, 600 ± 3 mg, 예컨대, 600 ± 1 mg, 예컨대, 600 ± 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 유효량은 3주마다 30 mg 내지 1200 mg(예컨대, 30 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 60 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 100 mg 내지 900 mg, 예컨대, 200 mg 내지 800 mg, 예컨대, 300 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 800 mg, 예컨대, 400 mg 내지 750 mg, 예컨대, 450 mg 내지 750 mg, 예컨대, 500 mg 내지 700 mg, 예컨대, 550 mg 내지 650 mg, 예컨대, 600 mg ± 10 mg, 예컨대, 600 ± 6 mg, 예컨대, 600 ± 5 mg, 예컨대, 600 ± 3 mg, 예컨대, 600 ± 1 mg, 예컨대, 600 ± 0.5 mg, 예컨대, 600 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 유효량은 3주마다 약 600 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 유효량은 3주마다 600 mg의 용량이다.

[0875] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맵)의 유효량은 4주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 약 600 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 950 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 900 mg, 예컨대, 약 820 mg 내지 약 860 mg, 예컨대, 약 840 ± 10 mg, 예컨대, 840 ± 6 mg, 예컨대, 840 ± 5 mg, 예컨대, 840 ± 3 mg, 예컨대, 840 ± 1 mg, 예컨대, 840 ± 0.5 mg, 예컨대, 840 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맵)의 유효량은 4주마다 600 mg 내지 1200 mg(예컨대, 600 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 700 mg 내지 950 mg, 예컨대, 800 mg 내지 900 mg, 예컨대, 820 mg 내지 860 mg, 예컨대, 840 ± 10 mg, 예컨대, 840 ± 6 mg, 예컨대, 840 ± 5 mg, 예컨대, 840 ± 3 mg, 예컨대, 840 ± 1 mg, 예컨대, 840 ± 0.5 mg, 예컨대, 840 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 유효량은 4주마다 약 840 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 유효량은 4주마다 840 mg의 용량이다.

[0876] 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK-3475(켄브롤리주맵, 이전에 램브롤리주맵으로 공지됨))와의 병용 치료)으로 투여되는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 용량은 단일요법으로 투여되는 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다. 일부 경우들에서, 하나 이상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 비백금계 화학요법제(예컨대, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드), 타산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대 넵-파클리탁셀) 및/또는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신) 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함하거나 포함하지 않고 병용 요법(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)와의 병용 치료)으로 투여되는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 용량은 단일요법으로 투여되는 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0877] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 유효량은 2주마다 약 20 mg 내지 약 1600 mg(예컨대, 약 20~100 mg, 약 100~200 mg, 약 200~400 mg, 약 400~600 mg, 약 600~800 mg, 약 800~1000 mg, 약 1000~1200 mg, 약 1200~1400 mg, 또는 약 1400~1600 mg, 예컨대, 약 80 mg 내지 약 1200 mg, 예컨대, 약 100 mg 내지 약 1200 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 1200 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1200 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1200 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1100 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대, 약 740 mg 내지 약 940 mg, 예컨대, 약 790 mg 내지 약 890 mg, 예컨대, 약 815 mg 내지 약 865 mg, 예컨대, 약 830 mg 내지 약 850 mg, 예컨대, 840 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 840 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 유효량은 2주마다 80 mg 내지 1200 mg(예컨대, 80 mg 내지 1200 mg, 예컨대, 100 mg 내지 1200 mg, 예컨대, 200 mg 내지 1200 mg, 예컨대, 300 mg 내지 1200 mg, 예컨대, 400 mg 내지 1200 mg, 예컨대, 500 mg 내지 1200 mg, 예컨대 600 mg 내지 1100 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 740 mg 내지 940 mg, 예컨대, 790 mg 내지 890 mg, 예컨대, 815 mg 내지 865 mg, 예컨대, 830 mg 내지 850 mg, 예컨대, 840 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 840 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 840 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 유효량은 2주마다 약 20 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, 1000 mg, 1200 mg, 1400 mg, 또는 1600 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 유효량은 2주마다 약 840 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 유효량은 2주마다 840 mg의 용량이다.

[0878] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 유효량은 3주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 100 mg 내지 약 2000 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1700 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 900 mg 내지 약 1500 mg, 예컨대, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 1050 mg 내지 약 1350 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 예컨대, 약 1175 mg 내지 약 1225 mg, 예컨대, 약 1190 mg 내지 약 1210 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1200 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 유효량은 3주마다 80 mg 내지 2000 mg(예컨대, 100 mg 내지 2000 mg, 예컨대, 200 mg 내지 1900 mg, 예컨대, 300 mg 내지 1700 mg, 예컨대, 400 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 500 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 600 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 700 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 800 mg 내지 1600 mg, 예컨대, 900 mg 내지 1500 mg, 예컨대, 1000 mg 내지 1400 mg, 예컨대, 1050 mg 내지 1350 mg, 예컨대, 1100 mg 내지 1300 mg, 예컨대, 1150 mg 내지 1250 mg, 예컨대, 1175 mg 내지 1225 mg, 예컨대, 1190 mg 내지 1210 mg, 예컨대, 1200 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1200 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1200 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 유효량은 3주마다 약 1200 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 유효량은 3주마다 1200 mg의 용량이다.

[0879] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 유효량은

4주마다 약 1200 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 1200 mg 내지 약 1900 mg, 예컨대, 약 1200 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1300 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1400 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대 약 1500 mg 내지 약 1800 mg, 예컨대, 약 1580 mg 내지 약 1780 mg, 예컨대, 약 1630 mg 내지 약 1730 mg, 예컨대, 약 1655 mg 내지 약 1705 mg, 예컨대, 약 1670 mg 내지 약 1690 mg, 예컨대, 1680 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1680 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주마다 1200 mg 내지 2000 mg(예컨대, 1200 mg 내지 1900 mg, 예컨대, 1200 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1300 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1400 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1500 mg 내지 1800 mg, 예컨대, 1580 mg 내지 1780 mg, 예컨대, 1630 mg 내지 1730 mg, 예컨대, 1655 mg 내지 1705 mg, 예컨대, 1670 mg 내지 1690 mg, 예컨대, 1680 mg $\pm$ 5 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 2.5 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 1.0 mg, 예컨대, 1680 $\pm$ 0.5 mg, 예컨대, 1680 mg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주마다 약 1680 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 4주마다 1680 mg의 용량이다.

[0880] 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맙)과의 병용 치료)으로 투여되는 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 용량은 단일요법으로 투여되는 항 PD-L1 길항제 항체의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다. 일부 경우들에서, 하나 이상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 비백금계 화학요법제(예컨대, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드), 탁산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대 넵-파클리탁셀), 및/또는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신)) 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함하거나 포함하지 않고 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맙)과의 병용 치료)으로 투여된 상기 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 용량은 단일요법으로 투여되는 상기 PD-1 측 결합 길항제의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0881] **ii. 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제의 투약 주기**

[0882] 본 발명의 임의의 방법 및 사용에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맙) 및/또는 상기 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))는 1회 이상의 투약 주기(예컨대, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회, 15회, 16회, 17회, 18회, 19회, 20회, 21회, 22회, 23회, 24회, 25회, 26회, 27회, 28회, 29회, 30회, 31회, 32회, 33회, 34회, 35회, 36회, 37회, 38회, 39회, 40회, 41회, 42회, 43회, 44회, 45회, 46회, 47회, 48회, 49회, 또는 50회 이상의 투약 주기)로 투여될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맙) 및 상기 PD-1 측 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투약 주기는 임상 이익이 상실(예컨대, 질병 진행, 약물 내성, 사망 또는 허용할 수 없는 독성이 확인)될 때까지 계속된다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 7 내지 42일(예컨대, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일)이다. 일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 31일, 32일, 33일, 34일, 35일, 36일, 37일, 38일, 39일, 41일, 42일)이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 14일이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 21일이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 28일이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 42일이다. 일부 경우들에서, 각 투약 주기의 길이는 약 7일이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 $\pm$ 3일)에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)는 각 투약 주기의 약 15일(예컨대, 15일 $\pm$ 3일)에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)는 각 투약 주기의 약 22일(예컨대, 22일 $\pm$ 3일)에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)는 각 투약 주기의 약 29일(예컨대, 29일 $\pm$ 3일)에 투여된다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)는 각 28일 주기의 제 1일 및 15일에 약 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로(즉, 2주마다 약 420 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항

TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 42일 주기의 제 1일, 15일, 및 29일에 약 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로(즉, 2주마다 약 420 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 42일 주기의 제 1일 및 22일에 약 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK- 3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 ± 3일)에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK- 3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))는 각 투약 주기의 약 15일(예컨대, 15일 ± 3일)에 투여된다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 1200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 28일 주기의 제 1일 및 15일에 약 1200 mg의 용량으로(즉, 2주마다 약 840 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 600 mg의 용량(예컨대, 고정 용량)으로(즉, 3주마다 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, MDX-1106(니볼루맵) 또는 MK- 3475(렘브롤리주맵, 이전에 람브롤리주맵으로 공지됨))는 각 투약 주기의 제 1일(예컨대, 1일 ± 3일)에 투여된다. 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 1200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다.

[0883] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵) 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 투약 주기의 약 1일(예컨대, 1일 ± 3일)에 투여된다.

[0884] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 약 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 약 1200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 약 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 21일 주기의 제 1일에 600 mg의 용량으로(즉, 3주마다 600 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 21일 주기의 제 1일에 1200 mg의 용량으로(즉, 3주마다 1200 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다.

[0885] 다른 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 14일 주기의 제 1일에 약 420 mg의 용량으로(즉, 2주마다 약 420 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 14일 주기의 제 1일에 약 840 mg의 용량으로(즉, 2주마다 약 840 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 14일 주기의 제 1일에 420 mg의 용량으로(즉, 2주마다 약 420 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 14일 주기의 제 1일에 840 mg의 용량으로(즉, 2주마다 840 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다.

[0886] 다른 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 28일 주기의 제 1일에 약 840 mg의 용량으로(즉, 4주마다 약 840 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 28일 주기의 제 1일에 약 1680 mg의 용량으로(즉, 4주마다 약 1680 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 각 28일 주기의 제 1일에 840 mg의 용량으로(즉, 4주마다 840 mg의 용량으로) 정맥내 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 각 28일 주기의 제 1일에 1680 mg의 용량으로(즉, 4주마다 1680 mg의 용량으로) 정맥내 투여된다.

[0887] *iii. 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 정맥내 주입 및 피하 투여*

- [0888] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 정맥내 투여된다. 대안적으로, 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 피하 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 정맥내 투여된다. 대안적으로, 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 피하 투여된다.
- [0889] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)는 약 60 ± 15분(예컨대, 약 45분, 약 46분, 약 47분, 약 48분, 약 49분, 약 50분, 약 51분, 약 52분, 약 53분, 약 54분, 약 55분, 약 56분, 약 57분, 약 58분, 약 59분, 약 60분, 약 61분, 약 62분, 약 63분, 약 64분, 약 65분, 약 66분, 약 67분, 약 68분, 약 69분, 약 70분, 약 71분, 약 72분, 약 73분, 약 74분, 또는 약 75분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)는 약 60 ± 10분(예컨대, 약 50분, 약 51분, 약 52분, 약 53분, 약 54분, 약 55분, 약 56분, 약 57분, 약 58분, 약 59분, 약 60분, 약 61분, 약 62분, 약 63분, 약 64분, 약 65분, 약 66분, 약 67분, 약 68분, 약 69분, 또는 약 70분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 약 60 ± 15분(예컨대, 약 45분, 약 46분, 약 47분, 약 48분, 약 49분, 약 50분, 약 51분, 약 52분, 약 53분, 약 54분, 약 55분, 약 56분, 약 57분, 약 58분, 약 59분, 약 60분, 약 61분, 약 62분, 약 63분, 약 64분, 약 65분, 약 66분, 약 67분, 약 68분, 약 69분, 약 70분, 약 71분, 약 72분, 약 73분, 약 74분, 또는 약 75분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체에게 투여된다.
- [0890] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)는 약 30 ± 10분(예컨대, 약 20분, 약 21분, 약 22분, 약 23분, 약 24분, 약 25분, 약 26분, 약 27분, 약 28분, 약 29분, 약 30분, 약 31분, 약 32분, 약 33분, 약 34분, 약 35분, 약 36분, 약 37분, 약 38분, 약 39분, 또는 약 40분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체에게 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 약 30 ± 10분(예컨대, 약 20분, 약 21분, 약 22분, 약 23분, 약 24분, 약 25분, 약 26분, 약 27분, 약 28분, 약 29분, 약 30분, 약 31분, 약 32분, 약 33분, 약 34분, 약 35분, 약 36분, 약 37분, 약 38분, 약 39분, 또는 약 40분)에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체에게 투여된다.
- [0891] **iv. 투여 순서 및 관찰 기간**
- [0892] 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제 둘 모두가 대상체 또는 대상체의 집단에 투여되는 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펄브롤리주맵)) 전에 상기 대상체에게 투여된다.
- [0893] 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 이후 및 상기 PD-1 축 결합 길항제 투여 전에, 상기 방법은 중간 제1 관찰 기간을 포함한다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 이후에, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))가 상기 대상체에게 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)가 먼저 대상체에게 투여되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 투여 이후에 상기 대상체에게 투여된다.
- [0894] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 투여 후 2차 관찰 기간을 추가로 포함한다.
- [0895] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 후 1차 관찰 기간 및 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 투여 후 2차 관찰 기간을 모두 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제1 및 제2 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 상기 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 60분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 또는 제2 관찰 기간 중 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 투여 후 약 30 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 30분의 길이인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 또는 제2 관찰 기간 중 상기

항 TIGIT 길항제 항체 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 후 약 15 ± 10분에 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박수, 호흡수, 혈압 및 온도)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0896] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙) 이전에 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여된다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 후 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맙)의 투여 전에, 상기 방법은 중간 제1 관찰 기간을 포함한다.

[0897] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)의 투여 후에 제2 관찰 기간을 추가로 포함한다.

[0898] 일부 경우들에서, 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 투여 후에 제1 관찰 기간, 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)의 투여 후에 제2 관찰 기간을 모두 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제1 및 제2 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 60분의 길이이다. 상기 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 60분인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 또는 제2 관찰 기간 동안 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)) 또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)의 투여 후에 약 30 ± 10분에서 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박, 호흡수, 혈압, 체온)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 제1 및 제2 관찰 기간이 각각 약 30분인 경우들에서, 상기 방법은 상기 제1 또는 제2 관찰 기간 동안 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)), 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙)의 투여 후에 약 15 ± 10분에서 상기 대상체의 활력 징후(예컨대, 맥박, 호흡수, 혈압, 체온)를 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0899] 일부 경우들에서, 상기 방법은 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여를 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙)) 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맙) 이후에 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맙) 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펌브롤리주맙))의 투여 후 상기 제2 관찰 기간 후에 투여된다.

[0900] 일부 경우들에서, 상기 방법은 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 투여 후 제3 관찰 기간을 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 제3 관찰 기간은 약 30분 내지 약 120분의 길이이다. 일부 경우들에서, 상기 제1 관찰 기간, 상기 제2 관찰 기간, 및 상기 제3 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 120분의 길이이다.

[0901] 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 병용 투약

[0902] 일부 경우들에서, 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맙)의 용량은

[0903] 예컨대, 암을 가진 대상체의 치료를 위한 병용 요법(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙)과 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맙)의 병용 치료)으로 유효량의 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 용량과 함께 투여된다. 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항제 항체는 본원의 섹션 III(K)(i)에 기재된 바와 같이 2주마다 투여되고, PD-1 축 결합 길항제는 본원의 섹션 III(K)(ii)에 기재된 바와 같이 2주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항제 항체는 본원의 섹션 III(K)(i)에 기재된 바와 같이 2주마다 투여되고, PD-1 축 결합 길항제는 본원의 섹션 III(K)(ii)에 기재된 바와 같이 3주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항제 항체는 본원의 섹션 III(K)(i)에 기재된 바와 같이 2주마다 투여되고, PD-1 축 결합 길항제는 본원의 섹션 III(K)(ii)에 기재된 바와 같이 4주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항

제 항체는 본원의 섹션 III(K)(i)에 기재된 바와 같이 2주마다 투여되고, PD-1 축 결합 길항제는 본원의 섹션 III(K)(ii)에 기재된 바와 같이 6주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항제 항체는 본원의 섹션 III(K)(i)에 기재된 바와 같이 3주마다 투여되고, PD-1 축 결합 길항제는 본원의 섹션 III(K)(ii)에 기재된 바와 같이 2주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항제 항체는 본원의 섹션 III(K)(i)에 기재된 바와 같이 3주마다 투여되고, PD-1 축 결합 길항제는 본원의 섹션 III(K)(ii)에 기재된 바와 같이 3주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항제 항체는 본원의 섹션 III(K)(i)에 기재된 바와 같이 3주마다 투여되고, PD-1 축 결합 길항제는 본원의 섹션 III(K)(ii)에 기재된 바와 같이 4주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항제 항체는 본원의 섹션 III(K)(i)에 기재된 바와 같이 3주마다 투여되고, PD-1 축 결합 길항제는 본원의 섹션 III(K)(ii)에 기재된 바와 같이 6주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항제 항체는 본원의 섹션 III(K)(i)에 기재된 바와 같이 4주마다 투여되고, PD-1 축 결합 길항제는 본원의 섹션 III(K)(ii)에 기재된 바와 같이 2주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항제 항체는 본원의 섹션 III(K)(i)에 기재된 바와 같이 4주마다 투여되고, PD-1 축 결합 길항제는 본원의 섹션 III(K)(ii)에 기재된 바와 같이 3주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항제 항체는 본원의 섹션 III(K)(i)에 기재된 바와 같이 4주마다 투여되고, PD-1 축 결합 길항제는 본원의 섹션 III(K)(ii)에 기재된 바와 같이 4주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항제 항체는 본원의 섹션 III(K)(i)에 기재된 바와 같이 4주마다 투여되고, PD-1 축 결합 길항제는 본원의 섹션 III(K)(ii)에 기재된 바와 같이 6주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항제 항체는 본원의 섹션 III(K)(i)에 기재된 바와 같이 2주, 3주, 또는 4주마다 투여되고, PD-1 축 결합 길항제는 본원의 섹션 III(K)(ii)에 기재된 바와 같이 2주, 3주, 4주, 또는 6주마다 투여된다.

[0904]

일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 용량은 3주마다 약 600 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 용량은 3주마다 600 mg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맵)는 단계적 투약 요법(예컨대, 대상체의 체중(BW) 또는 체표면적(BSA)에 기초한 투약) 및, 예컨대 3주마다 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 15 mg/kg) 내지 최대 1200 mg의 용량으로 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)로, 예컨대 3주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맵)는 단계적 투약 요법(예컨대, 대상체의 체중(BW) 또는 체표면적(BSA)에 기초한 투약) 및, 예컨대 3주마다 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 15 mg/kg) 내지 최대 1200 mg의 용량으로 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대 아테졸리주맵)로 투여된다. 상기 투약 요법은 비교적 낮은 체중(예컨대, 40kg 이하(예컨대, 5 kg 내지 40 kg, 15 kg 내지 40 kg, 또는 5 kg 내지 15 kg))을 갖는 대상체에 대한 치료에 활용될 수 있고, 성인 데이터에서 추정된 약동학적 매개변수의 외삽을 기반으로 한 생체 시뮬레이션 연구를 통해 개발되었다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라글루맵)의 용량은 대상체의 체중(예컨대, 체중(BW) > 40 kg: 600 mg, BW > 15 kg 및 ≤ 40 kg: 400 mg, 및 BW ≤ 15 kg: 300 mg)을 기준으로 한 단계적 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 용량은 대상체의 체중(예컨대, 15 mg/kg)을 기준으로 한 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 용량은 대상체의 체표면적(예컨대, 체표면적(BSA) > 1.25 m²: 600 mg, BSA > 0.75 m² 및 ≤ 1.25 m²: 450 mg, BSA > 0.5 m² 및 ≤ 0.75 m²: 350 mg, 및 BSA ≤ 0.5 m²: 300 mg)을 기준으로 한 단계적 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맵)의 용량(예컨대, 약 600 mg)은 3주마다 대상체의 체중(예컨대, 15 mg/kg)을 기준으로 한 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 용량과 병용으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맵)의 단계적 용량(예컨대, 체중(BW) > 40 kg: 600 mg, BW > 15 kg 및 ≤ 40 kg: 400 mg, 및 BW ≤ 15 kg: 300 mg)은 3주마다 대상체의 체중(예컨대, 15 mg/kg)을 기준으로 한 상기 항 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))의 용량과 병용으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맵)의 단계적 용량(예컨대, 체중(BW) > 40 kg: 600 mg, BW > 15 kg 및 ≤ 40 kg: 400 mg, 및 BW ≤ 15 kg: 300 mg)은 3주마다 대상체의 체표면적(예컨대, BSA > 1.25 m²: 600 mg, BSA > 0.75 m² 및 ≤ 1.25 m²: 450 mg, BSA > 0.5 m² 및 ≤ 0.75 m²: 350 mg, 및 BSA ≤ 0.5 m²: 300 mg)을 기준으로 한 상기 항 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리

주맴))의 용량과 병용으로 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맴))는 3주마다 1200 mg의 최대 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 병용 요법은 하나 이상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 비백금계 화학요법제(예컨대, 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젬시타빈)와 함께 투여된다.

[0905]

일부 경우들에서, 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맴)의 유효량은 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체중은 (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 3주마다 약 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 15 kg 초과 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 3주마다 약 400 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 3주마다 약 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맴)의 유효량은 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체중은 (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 250 mg 내지 약 350 mg(예컨대, 3주마다 약 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 15 kg 초과 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 350 mg 내지 약 450 mg(예컨대, 3주마다 약 400 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 550 mg 내지 약 650 mg(예컨대, 3주마다 약 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맴)의 유효량은 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체중은 (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 300 mg의 용량으로 투여되고; (b) 15 kg 초과 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 400 mg의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맴)의 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 2 mg/kg, 약 15 ± 1 mg/kg, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 약 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량은 대상체의 체중을 기준으로 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맴)의 단계적 용량과 병용으로 투여되고, 여기서 상기 대상체의 체중은 (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 3주마다 약 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 15 kg 초과 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여되거나(예컨대, 3주마다 약 400 mg); 또는 (c) 40kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 투여된다(예컨대, 3주마다 약 600 mg). 일부 경우들에서, 체중이 15 kg 이하인 대상체는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맴)에 대하여 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 용량(예컨대, 3주마다 약 300 mg) 및 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맴))에 대하여 상기 대상체의 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 2 mg/kg, 약 15 ± 1 mg/kg, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 약 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량을 투여받는다. 일부 경우들에서, 체중이 15 kg 초과 40 kg 이하인 대상체는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맴)에 대하여 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 용량(예컨대, 3주마다 약 400 mg) 및 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맴))에 대하여 상기 대상체의 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 2 mg/kg, 약 15 ± 1 mg/kg, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 약 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량을 투여받는다. 일부 경우들에서, 체중이 40 kg 초과인 대상체는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맴)에 대하여 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량(예컨대, 3주마다 약 600 mg) 및 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대,

아테졸리주맵))에 대하여 상기 대상체의 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 2 mg/kg, 약 15 ± 1 mg/kg, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 약 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량을 투여받는다.

[0906]

일부 경우들에서, 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체중은 (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 3주마다 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 15 kg 초과 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 3주마다 400 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 30 mg 내지 1200 mg(예컨대, 3주마다 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체중은 (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 250 mg 내지 350 mg(예컨대, 3주마다 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 15 kg 초과 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 350 mg 내지 450 mg(예컨대, 3주마다 400 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 550 mg 내지 650 mg(예컨대, 3주마다 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체중은 (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 300 mg의 용량으로 투여되고; (b) 15 kg 초과 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 400 mg의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 대상체 체중의 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)의 0.01 mg/kg 내지 45 mg/kg, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 35 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 15 ± 2 mg/kg, 15 ± 1 mg/kg, 15 ± 0.5 mg/kg, 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량은 대상체의 체중을 기준으로 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 단계적 용량과 병용으로 투여되고, 여기서 상기 대상체의 체중은 (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10mg 내지 1000 mg(예컨대, 3주마다 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 15 kg 초과 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10 mg 내지 1000 mg의 용량으로 투여되거나(예컨대, 3주마다 400 mg); 또는 (c) 40kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 30 mg 내지 1200 mg의 용량으로 투여된다(예컨대, 3주마다 600 mg). 일부 경우들에서, 체중이 15 kg 이하인 대상체는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)에 대하여 3주마다 10 mg 내지 1000 mg의 용량(예컨대, 3주마다 300 mg) 및 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))에 대하여 상기 대상체의 체중의 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg(예컨대, 0.01 mg/kg 내지 45 mg/kg, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 35 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 15 ± 2 mg/kg, 15 ± 1 mg/kg, 15 ± 0.5 mg/kg, 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량을 투여받는다. 일부 경우들에서, 체중이 15 kg 초과 40 kg 이하인 대상체는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)에 대하여 3주마다 10 mg 내지 1000 mg의 용량(예컨대, 3주마다 400 mg) 및 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))에 대하여 상기 대상체의 체중의 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg(예컨대, 0.01 mg/kg 내지 45 mg/kg, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 35 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 15 ± 2 mg/kg, 15 ± 1 mg/kg, 15 ± 0.5 mg/kg, 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량을 투여받는다. 일부 경우들에서, 체중이 40 kg 초과인 대상체는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)에 대하여 3주마다 30 mg 내지 1200 mg의 용량(예컨대, 3주마다 600 mg) 및 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))에 대하여 상기 대상체의 체중의 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg(예컨대, 0.01 mg/kg 내지 45 mg/kg, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 35 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 15 ± 2 mg/kg, 15 ± 1 mg/kg, 15 ± 0.5 mg/kg, 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량을 투여받는다.

mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 15 ± 2 mg/kg, 15 ± 1 mg/kg, 15 ± 0.5 mg/kg, 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량을 투여받는다.

[0907]

일부 경우들에서, 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체표면적은 (a) 0.5 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 3주마다 약 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 3주마다 약 350 mg)의 용량으로 투여되고; (c) 0.75 m^2 초과 1.25 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 3주마다 약 450 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (d) 1.25 m^2 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg(예컨대, 3주마다 약 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체표면적은 (a) 0.5 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 250 mg 내지 약 350 mg(예컨대, 3주마다 약 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 300 mg 내지 약 400 mg(예컨대, 3주마다 약 350 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 0.75 m^2 초과 1.25 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 400 mg 내지 약 500 mg(예컨대, 3주마다 약 450 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (d) 1.25 m^2 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 550 mg 내지 약 650 mg(예컨대, 3주마다 약 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체표면적은 (a) 0.5 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 300 mg의 용량으로 투여되고; (b) 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 400 mg의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 0.75 m^2 초과 1.25 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 450 mg의 용량으로 투여되거나; 또는 (d) 1.25 m^2 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 600 mg의 용량으로 투여된다.

[0908]

일부 경우들에서, 상기 대상체 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)의 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 2 mg/kg, 약 15 ± 1 mg/kg, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 약 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량은 대상체의 체표면적을 기준으로 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 단계적 용량과 병용으로 투여되고, 여기서 상기 대상체의 체표면적은 (a) 0.5 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 3주마다 약 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg(예컨대, 약 3주마다 약 350 mg)의 용량으로 투여되고; (c) 0.75 m^2 초과 1.25 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여되거나(예컨대, 3주마다 약 450 mg); 또는 (d) 1.25 m^2 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 투여된다(예컨대, 3주마다 약 600 mg). 일부 경우들에서, 체표면적이 0.5 m^2 이하인 대상체는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)에 대하여 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 용량(예컨대, 3주마다 약 300 mg) 및 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))에 대하여 상기 대상체의 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 15 ± 2 mg/kg, 약 15 ± 1 mg/kg, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 약 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대,

약 15 mg/kg)의 용량을 투여받는다. 일부 경우들에서, 체표면적이 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하인 대상체는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)에 대하여 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 용량(예컨대, 3주마다 약 350 mg) 및 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))에 대하여 상기 대상체의 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 $15 \pm 2 \text{ mg/kg}$, 약 $15 \pm 1 \text{ mg/kg}$, 약 $15 \pm 0.5 \text{ mg/kg}$, 약 $15 \pm 0.2 \text{ mg/kg}$, 또는 약 $15 \pm 0.1 \text{ mg/kg}$, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량을 투여받는다. 일부 경우들에서, 체표면적이 0.75 m^2 초과 1.25 m^2 이하인 대상체는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)에 대하여 3주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 용량(예컨대, 3주마다 약 450 mg) 및 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))에 대하여 상기 대상체의 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 $15 \pm 2 \text{ mg/kg}$, 약 $15 \pm 1 \text{ mg/kg}$, 약 $15 \pm 0.5 \text{ mg/kg}$, 약 $15 \pm 0.2 \text{ mg/kg}$, 또는 약 $15 \pm 0.1 \text{ mg/kg}$, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량을 투여받는다. 일부 경우들에서, 체표면적이 1.25 m^2 초과인 대상체는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)에 대하여 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량(예컨대, 3주마다 약 600 mg) 및 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))에 대하여 상기 대상체의 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 $15 \pm 2 \text{ mg/kg}$, 약 $15 \pm 1 \text{ mg/kg}$, 약 $15 \pm 0.5 \text{ mg/kg}$, 약 $15 \pm 0.2 \text{ mg/kg}$, 또는 약 $15 \pm 0.1 \text{ mg/kg}$, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량을 투여받는다.

[0909] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체표면적은 (a) 0.5 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 3주마다 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 3주마다 350 mg)의 용량으로 투여되고; (c) 0.75 m^2 초과 1.25 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 3주마다 450 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (d) 1.25 m^2 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 30 mg 내지 1200 mg(예컨대, 3주마다 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체표면적은 (a) 0.5 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 250 mg 내지 350 mg(예컨대, 3주마다 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 300 mg 내지 400 mg(예컨대, 3주마다 350 mg)의 용량으로 투여되고; (c) 0.75 m^2 초과 1.25 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 400 mg 내지 500 mg(예컨대, 3주마다 450 mg)의 용량으로 투여되거나; 또는 (d) 1.25 m^2 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 550 mg 내지 650 mg(예컨대, 3주마다 600 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대 티라골루맵)의 유효량은 대상체의 체표면적에 기초한 단계적 용량이고, 여기서 상기 대상체의 체표면적은 (a) 0.5 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 300 mg의 용량으로 투여되고; (b) 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 400 mg의 용량으로 투여되거나; 또는 (c) 0.75 m^2 초과 1.25 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 450 mg의 용량으로 투여되거나; 또는 (d) 1.25 m^2 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 600 mg의 용량으로 투여된다.

[0910] 일부 경우들에서, 상기 대상체 체중의 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg(예컨대, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)의 0.01 mg/kg 내지 45 mg/kg, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 35 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대, 10

mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 15 ± 2 mg/kg, 15 ± 1 mg/kg, 15 ± 0.5 mg/kg, 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량은 대상체의 체표면적을 기준으로 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)의 단계적 용량과 병용으로 투여되고, 여기서 상기 대상체의 체표면적은 (a) 0.5 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10mg 내지 1000 mg(예컨대, 3주마다 300 mg)의 용량으로 투여되고; (b) 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10 mg 내지 1000 mg(예컨대, 3주마다 350 mg)의 용량으로 투여되고; (c) 0.75 m^2 초과 1.25 m^2 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 10 mg 내지 1000 mg의 용량으로 투여되거나(예컨대, 3주마다 450 mg); 또는 (d) 1.25 m^2 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 30 mg 내지 1200 mg의 용량으로 투여된다(예컨대, 3주마다 600 mg). 일부 경우들에서, 체표면적이 0.5 m^2 이하인 대상체는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)에 대하여 3주마다 10 mg 내지 1000 mg의 용량(예컨대, 3주마다 300 mg) 및 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))에 대하여 상기 대상체의 체중의 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg(예컨대, 0.01 mg/kg 내지 45 mg/kg, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 35 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 15 ± 2 mg/kg, 15 ± 1 mg/kg, 15 ± 0.5 mg/kg, 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량을 투여받는다. 일부 경우들에서, 체표면적이 0.5 m^2 초과 0.75 m^2 이하인 대상체는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)에 대하여 3주마다 10 mg 내지 1000 mg의 용량(예컨대, 3주마다 350 mg) 및 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))에 대하여 상기 대상체의 체중의 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg(예컨대, 0.01 mg/kg 내지 45 mg/kg, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 35 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 15 ± 2 mg/kg, 15 ± 1 mg/kg, 15 ± 0.5 mg/kg, 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량을 투여받는다. 일부 경우들에서, 체표면적이 1.25 m^2 초과인 대상체는 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵)에 대하여 3주마다 30 mg 내지 1000 mg의 용량(예컨대, 3주마다 600 mg) 및 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵))에 대하여 상기 대상체의 체중의 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg(예컨대, 0.01 mg/kg 내지 45 mg/kg, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 35 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 15 ± 2 mg/kg, 15 ± 1 mg/kg, 15 ± 0.5 mg/kg, 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량을 투여받는다.

[0911] **화학요법제의 투약**

[0912] 다양한 화학요법제의 치료학적 유효량은 당업계에 공지되어 있고 본 발명에서 고려된다. 특정 경우들에서, 하나 이상의 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제(예컨대, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드), 탁산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대, 넵-파클리탁셀) 및/또는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신))는 본원에 언급된 용량에 따라 투여된다.

[0913] **백금계 화학요법제**

[0914] 일부 경우들에서, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 1~50 mg/ml/분(예컨대, 2~25 mg/ml/분, 3~15 mg/ml/분, 4~10 mg/ml/분, 또는 5 mg/ml/분, 예컨대 2 mg/ml/분, 3 mg/ml/분, 4 mg/ml/분, 5 mg/ml/분, 6 mg/ml/분, 7 mg/ml/분, 8 mg/ml/분, 9 mg/ml/분, 10 mg/ml/분, 11 mg/ml/분, 12

mg/ml/분, 13 mg/ml/분, 14 mg/ml/분, 15 mg/ml/분, 20 mg/ml/분, 25 mg/ml/분, 30 mg/ml/분, 35 mg/ml/분, 40 mg/ml/분, 45 mg/ml/분, 50 mg/ml/분)의 AUC를 달성하기에 충분한 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 AUC = 5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 AUC = 6 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량이다. 일부 경우들에서, 카보플라틴의 유효량은 AUC = 5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량이다. 일부 경우들에서, 카보플라틴의 유효량은 AUC = 6 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량이다. 일부 경우들에서, 카보플라틴의 유효량은 21일 투약 주기의 제 1일에 AUC = 5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량이다. 일부 경우들에서, 카보플라틴의 유효량은 21일 투약 주기의 제 1일에 AUC = 6 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량이다. 일부 경우들에서, 카보플라틴의 유효량은 페메트렉시드 또는 젬시타빈 이후에 투여 시 AUC = 5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량이다. 일부 경우들에서, 카보플라틴의 유효량은 파클리탁셀 이후에 투여 시 AUC = 6 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량이다.

[0915] AUC는 칼버트(Calvert) 공식을 사용하여 계산할 수 있다(Calvert et al., *J. Clin. Oncol.* 1989, 7:1748-56):

[0916] 총 용량(mg) (목표 AUC) (사구체 여과율[GFR] 25)

[0917] 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 200 mg~1500 mg(예컨대, 300 mg~1200 mg, 400 mg~1100 mg, 또는 500 mg~1000 mg, 예컨대 300 mg~400 mg, 400 mg~500 mg, 500 mg~600 mg, 600 mg~700 mg, 700 mg~750 mg, 750 mg~800 mg, 800 mg~900 mg, 900 mg~1000 mg, 1000 mg~1100 mg, 또는 1100 mg~1200 mg, 예컨대 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 또는 약 1500 mg)이다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 약 500 mg~1000 mg(예컨대, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 또는 약 1000 mg)이다.

[0918] 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 약 20 mg/m² 내지 약 200 mg/m²(예컨대, 약 20 mg/m² 내지 약 150 mg/m², 예컨대, 약 30 mg/m² 내지 약 125 mg/m², 예컨대, 약 40 mg/m² 내지 약 110 mg/m², 예컨대, 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m², 예컨대, 약 60 mg/m² 내지 약 90 mg/m², 예컨대, 약 70 mg/m² 내지 약 80 mg/m², 예컨대, 약 75 mg/m², 예컨대, 75 mg/m²)이다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 약 75 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 시스플라틴의 유효량은 약 75 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 시스플라틴의 유효량은 3주마다 약 75 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 20 mg/m² 내지 200 mg/m²(예컨대, 20 mg/m² 내지 150 mg/m², 예컨대, 30 mg/m² 내지 125 mg/m², 예컨대, 40 mg/m² 내지 110 mg/m², 예컨대, 50 mg/m² 내지 100 mg/m², 예컨대, 60 mg/m² 내지 90 mg/m², 예컨대, 70 mg/m² 내지 80 mg/m², 예컨대, 75 mg/m², 예컨대, 75 mg/m²)이다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량은 75 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 시스플라틴의 유효량은 75 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 시스플라틴의 유효량은 3주마다 75 mg/m²이다.

[0919] 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)는 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 정맥내(예컨대, 30~120분 주입에 걸쳐) 투여된다. 일부 경우들에서, 카보플라틴을 30~60분 주입에 걸쳐 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 시스플라틴을 60~120분 주입에 걸쳐 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)는 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 3주마다 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)는 21일 투약 주기의 약 1일(예컨대, -3일, -2일, -1일, 1일, 2일, 또는 3일)에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여된다.

[0920] 탁산

[0921] 인간에게 투여되는 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 냅-파클리탁셀(ABRAXANE®))의 치료적 유효량은 1회 또는 그 이상의 투여에 의해 약 25 내지 약 300 mg/m²(예컨대, 약 25 mg/m², 약 50 mg/m², 약 75 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 약 100 mg/m², 약 110 mg/m², 약 120 mg/m², 약 125 mg/m², 약 130 mg/m², 약 140 mg/m², 약 150

mg/m², 약 160 mg/m², 약 170 mg/m², 약 175 mg/m², 약 180 mg/m², 약 190 mg/m², 약 200 mg/m², 약 225 mg/m², 약 250 mg/m², 약 275 mg/m², 또는 약 300 mg/m² (예컨대, 25 mg/m², 50 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 110 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 130 mg/m², 140 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 170 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 190 mg/m², 200 mg/m², 225 mg/m², 250 mg/m², 275 mg/m², 또는 300 mg/m²))의 범위일 것이다. 예를 들어, 일부 구현예들에서, 약 175 mg/m²의 파클리탁셀이 투여된다. 일부 구현예들에서, 약 175 mg/m²의 파클리탁셀이 투여된다. 일부 구현예들에서, 파클리탁셀은 3주마다 약 175 mg/m² 내지 약 200 mg/m² 용량으로 투여된다. 일부 구현예들에서, 파클리탁셀은 3주 마다 약 175 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 구현예들에서, 파클리탁셀은 3주 마다 약 200 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 구현예들에서, 파클리탁셀은 3주마다 175 mg/m² 내지 200 mg/m² 용량으로 투여된다. 일부 구현예들에서, 파클리탁셀은 3주 마다 175 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 구현예들에서, 파클리탁셀은 3주 마다 200 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 구현예들에서, 파클리탁셀은 3주마다 175 mg/m² IV로 투여된다. 일부 구현예들에서, 파클리탁셀은 아시아인 인종/민족의 대상체에게 3주마다 175 mg/m² IV로 투여된다. 일부 구현예들에서, 파클리탁셀은 3주마다 200 mg/m² IV로 투여된다. 일부 구현예들에서, 파클리탁셀은 비아시아인 인종/민족의 대상체에게 3주마다 200 mg/m² IV로 투여된다. 일부 구현예들에서, 약 100 mg/m²의 냅-파클리탁셀(ABRAXANE®)이 투여된다. 일부 구현예들에서, 100 mg/m²의 냅-파클리탁셀(ABRAXANE®)이 투여된다. 일부 구현예들에서, 냅-파클리탁셀(ABRAXANE®)은 매주 100 mg/m² IV로 투여된다. 일부 구현예들에서, 냅-파클리탁셀(ABRAXANE®)은 4주마다 3회(예컨대, 각 28일 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에) 100 mg/m² IV로 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 냅-파클리탁셀(ABRAXANE®))은 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 각 21일 주기의 제 1일, 8일 및 15일에, 또는 각 28일 주기의 제 1일, 8일 및 15일에 투여될 수 있다.

[0922] 일부 구현예들에서, 상기 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 냅-파클리탁셀(ABRAXANE®))은 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 정맥내로(예컨대, 3시간 주입에 걸쳐) 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 탁산은 3주마다 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 탁산은 21일 투약 주기의 약 1일(예컨대, -3일, -2일, -1일, 1일, 2일, 또는 3일)에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여된다. 일부 구현예들에서, 파클리탁셀은 3주마다 상기 대상체에게 투여된다. 일부 구현예들에서, 파클리탁셀은 21일 투약 주기의 약 1일에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여된다. 일부 구현예들에서, 냅-파클리탁셀(ABRAXANE®)은 3주마다 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여된다. 일부 구현예들에서, 냅-파클리탁셀(ABRAXANE®)은 1일 투약 주기의 약 1일에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여된다.

[0923] 항대사물질

[0924] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법의 일부로서 투여되는 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젠시타빈)의 유효량은 10~0000 mg/m²(예컨대, 20~8000 mg/m², 30~5000 mg/m², 40~2500 mg/m², 50~2000 mg/m², 100~1500 mg/m², 또는 400~1200 mg/m², 예컨대, 약 20 mg/m², 약 30 mg/m², 약 40 mg/m², 약 50 mg/m², 약 60 mg/m², 약 70 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 약 100 mg/m², 약 110 mg/m², 약 120 mg/m², 약 130 mg/m², 약 140 mg/m², 약 150 mg/m², 약 160 mg/m², 약 170 mg/m², 약 180 mg/m², 약 190 mg/m², 약 200 mg/m², 약 250 mg/m², 약 300 mg/m², 약 400 mg/m², 약 500 mg/m², 약 600 mg/m², 약 700 mg/m², 약 800 mg/m², 약 900 mg/m², 약 1000 mg/m², 약 1100 mg/m², 약 1200 mg/m², 약 1250 mg/m², 약 1300 mg/m², 약 1400 mg/m², 약 1500 mg/m², 약 1750 mg/m², 약 2000 mg/m², 약 3000 mg/m², 약 4000 mg/m², 약 5000 mg/m², 약 6000 mg/m², 약 7000 mg/m², 약 8000 mg/m², 약 9000 mg/m², 또는 약 10000 mg/m²)이다. 일부 경우들에서, 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 젠시타빈)의 유효량은 약 500 mg/m² 내지 약 1250 mg/m²(예컨대, 20 mg/m², 30 mg/m², 40 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 70 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 110 mg/m², 120 mg/m², 130 mg/m², 140 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 170 mg/m², 180 mg/m², 190 mg/m², 200 mg/m², 250 mg/m², 300 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 600 mg/m²,

700 mg/m², 800 mg/m², 900 mg/m², 1000 mg/m², 1100 mg/m², 1200 mg/m², 1250 mg/m², 1300 mg/m², 1400 mg/m², 1500 mg/m², 1750 mg/m², 2000 mg/m², 3000 mg/m², 4000 mg/m², 5000 mg/m², 6000 mg/m², 7000 mg/m², 8000 mg/m², 9000 mg/m², 또는 10000 mg/m²)이다. 일부 경우들에서, 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 켄시타빈)의 유효량은 약 500 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 켄시타빈)의 유효량은 약 1000 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 켄시타빈)의 유효량은 약 1250 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 켄시타빈)의 유효량은 500 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 켄시타빈)의 유효량은 1000 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 상기 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 또는 켄시타빈)의 유효량은 1250 mg/m²이다.

[0925] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법의 일부로서 투여되는 페메트렉시드의 유효량은 10~1000 mg/m²(예컨대, 20~900 mg/m², 30~800 mg/m², 40~700 mg/m², 50~650 mg/m², 100~600 mg/m², 또는 200~550 mg/m², 예컨대, 약 20 mg/m², 약 30 mg/m², 약 40 mg/m², 약 50 mg/m², 약 60 mg/m², 약 70 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 약 100 mg/m², 약 110 mg/m², 약 120 mg/m², 약 130 mg/m², 약 140 mg/m², 약 150 mg/m², 약 160 mg/m², 약 170 mg/m², 약 180 mg/m², 약 190 mg/m², 약 200 mg/m², 약 250 mg/m², 약 300 mg/m², 약 400 mg/m², 약 500 mg/m², 약 600 mg/m², 약 700 mg/m², 약 800 mg/m², 약 900 mg/m², 또는 약 1000 mg/m²)이다. 일부 경우들에서, 페메트렉시드의 유효량은 약 500 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 페메트렉시드의 유효량은 3주마다 약 500 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 페메트렉시드의 유효량은 500 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 페메트렉시드의 유효량은 3주마다 500 mg/m²이다.

[0926] 일부 구현예들에서, 상기 페메트렉시드는 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 정맥내로(예컨대, 10분의 주입에 걸쳐) 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 페메트렉시드는 3주마다 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 페메트렉시드는 21일 투약 주기의 약 1일(예컨대, -3일, -2일, -1일, 1일, 2일, 또는 3일)에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여된다.

[0927] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법의 일부로서 투여되는 켄시타빈의 유효량은 10~10000 mg/m²(예컨대, 20~8000 mg/m², 30~5000 mg/m², 40~2500 mg/m², 50~2000 mg/m², 100~1500 mg/m², 또는 400~1250 mg/m², 예컨대, 약 20 mg/m², 약 30 mg/m², 약 40 mg/m², 약 50 mg/m², 약 60 mg/m², 약 70 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 약 100 mg/m², 약 110 mg/m², 약 120 mg/m², 약 130 mg/m², 약 140 mg/m², 약 150 mg/m², 약 160 mg/m², 약 170 mg/m², 약 180 mg/m², 약 190 mg/m², 약 200 mg/m², 약 250 mg/m², 약 300 mg/m², 약 400 mg/m², 약 500 mg/m², 약 600 mg/m², 약 700 mg/m², 약 800 mg/m², 약 900 mg/m², 약 1000 mg/m², 약 1100 mg/m², 약 1200 mg/m², 약 1250 mg/m², 약 1300 mg/m², 약 1400 mg/m², 약 1500 mg/m², 약 1750 mg/m², 약 2000 mg/m², 약 3000 mg/m², 약 4000 mg/m², 약 5000 mg/m², 약 6000 mg/m², 약 7000 mg/m², 약 8000 mg/m², 약 9000 mg/m², 또는 약 10000 mg/m²(예컨대, 20 mg/m², 30 mg/m², 40 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 70 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 110 mg/m², 120 mg/m², 130 mg/m², 140 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 170 mg/m², 180 mg/m², 190 mg/m², 200 mg/m², 250 mg/m², 300 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 600 mg/m², 700 mg/m², 800 mg/m², 900 mg/m², 1000 mg/m², 1100 mg/m², 1200 mg/m², 1250 mg/m², 1300 mg/m², 1400 mg/m², 1500 mg/m², 1750 mg/m², 2000 mg/m², 3000 mg/m², 4000 mg/m², 5000 mg/m², 6000 mg/m², 7000 mg/m², 8000 mg/m², 9000 mg/m², 또는 10000 mg/m²))이다. 일부 경우들에서, 켄시타빈의 유효량은 약 500 mg/m²이 내지 약 1250 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 켄시타빈의 유효량은 약 500 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 켄시타빈의 유효량은 약 1000 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 켄

시타빈의 유효량은 카보플라틴 이전에 투여 시 약 1000 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 젬시타빈의 유효량은 약 1250 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 젬시타빈의 유효량은 시스플라틴 이전에 투여 시 약 1250 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 젬시타빈의 유효량은 21일 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 젬시타빈의 유효량은 21일 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1250 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 젬시타빈의 유효량은 1000 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 젬시타빈의 유효량은 카보플라틴 이전에 투여 시 1000 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 젬시타빈의 유효량은 1250 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 젬시타빈의 유효량은 시스플라틴 이전에 투여 시 1250 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 젬시타빈의 유효량은 21일 투약 주기의 제 1일 및 8일에 1000 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 젬시타빈의 유효량은 21일 투약 주기의 제 1일 및 8일에 1250 mg/m²이다.

[0928] 일부 구현예들에서, 상기 젬시타빈은 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 정맥내로(예컨대, 30분의 주입에 걸쳐) 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 젬시타빈은 21일 투약 주기의 약 1일(예컨대, -3일, -2일, -1일, 1일, 2일, 또는 3일)에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 젬시타빈은 21일 투약 주기의 약 1일 및 약 8일(예컨대, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 또는 11일)에 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여된다.

[0929] 토포이소머라제 II 억제제

[0930] 일부 경우들에서, 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)의 유효량은 10~1000 mg/m²(예컨대, 20~800 mg/m², 30~700 mg/m², 40~500 mg/m², 50~300 mg/m², 75~200 mg/m², 또는 80~150 mg/m², 예컨대, 약 20 mg/m², 약 30 mg/m², 약 40 mg/m², 약 50 mg/m², 약 60 mg/m², 약 70 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 약 100 mg/m², 약 110 mg/m², 약 120 mg/m², 약 130 mg/m², 약 140 mg/m², 약 150 mg/m², 약 160 mg/m², 약 170 mg/m², 약 180 mg/m², 약 190 mg/m², 약 200 mg/m², 약 250 mg/m², 약 300 mg/m², 약 400 mg/m², 약 500 mg/m², 약 600 mg/m², 약 700 mg/m², 약 800 mg/m², 약 900 mg/m², 또는 약 1000 mg/m²(예컨대, 20 mg/m², 30 mg/m², 40 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 70 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 110 mg/m², 120 mg/m², 130 mg/m², 140 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 170 mg/m², 180 mg/m², 190 mg/m², 200 mg/m², 250 mg/m², 300 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 600 mg/m², 700 mg/m², 800 mg/m², 900 mg/m², 또는 1000 mg/m²))이다. 일부 경우들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)의 유효량은 약 100 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)의 유효량은 3주마다 1일 내지 3일에 약 100 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)의 유효량은 3주마다 1일 내지 3일에 100 mg/m²이다.

[0931] 일부 구현예들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 에토포시드)는 상기 대상체에게 정맥내로(예컨대, 60분의 주입에 걸쳐) 투여된다.

[0932] 일부 경우들에서, 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신)의 유효량은 10~1000 mg/m²(예컨대, 20~800 mg/m², 30~700 mg/m², 40~500 mg/m², 50~300 mg/m², 75~200 mg/m², 또는 80~150 mg/m², 예컨대, 약 20 mg/m², 약 30 mg/m², 약 40 mg/m², 약 50 mg/m², 약 60 mg/m², 약 70 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 약 100 mg/m², 약 110 mg/m², 약 120 mg/m², 약 130 mg/m², 약 140 mg/m², 약 150 mg/m², 약 160 mg/m², 약 170 mg/m², 약 180 mg/m², 약 190 mg/m², 약 200 mg/m², 약 250 mg/m², 약 300 mg/m², 약 400 mg/m², 약 500 mg/m², 약 600 mg/m², 약 700 mg/m², 약 800 mg/m², 약 900 mg/m², 또는 약 1000 mg/m²(예컨대, 20 mg/m², 30 mg/m², 40 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 70 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 110 mg/m², 120 mg/m², 130 mg/m², 140 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 170 mg/m², 180 mg/m², 190 mg/m², 200 mg/m², 250 mg/m², 300 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 600 mg/m², 700 mg/m², 800 mg/m², 900 mg/m², 또는 1000 mg/m²))이다. 일부 경우들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신)의 유효량은 약 60 mg/m²이다. 일부 경우들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제

제(예컨대, 독소루비신)의 유효량은 60 mg/m^2 이다. 일부 경우들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신)의 유효량은 약 100 mg/m^2 이다. 일부 경우들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신)의 유효량은 100 mg/m^2 이다. 일부 경우들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신)의 용량은 독성을 피하기 위해 감소되거나 지연된다.

[0933] 일부 구현예들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신)는 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 각 21일 주기의 제 1일, 8일 및 15일에, 또는 각 28일 주기의 제 1일, 8일 및 15일에 투여될 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)는 2주마다 투여될 수 있다.

[0934] 일부 구현예들에서, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드)는 상기 대상체에게 3~5분에 걸쳐 IV 볼루스로 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드)는 상기 대상체에게 15~30분에 걸쳐 IV 주입으로 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신)는 상기 대상체에게 정맥내로(예컨대, 60분의 주입에 걸쳐) 투여된다.

[0935] **알킬화제**

[0936] 인간에게 투여되는 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드)의 치료적 유효량은 1회 또는 그 이상의 투여에 의해 약 $400 \text{ to } 800 \text{ mg/m}^2$ (예컨대, 약 400 mg/m^2 , 약 425 mg/m^2 , 약 450 mg/m^2 , 약 475 mg/m^2 , 약 500 mg/m^2 , 약 525 mg/m^2 , 약 550 mg/m^2 , 약 575 mg/m^2 , 약 600 mg/m^2 , 약 625 mg/m^2 , 약 650 mg/m^2 , 약 675 mg/m^2 , 약 700 mg/m^2 , 약 725 mg/m^2 , 약 750 mg/m^2 , 약 775 mg/m^2 , 또는 약 800 mg/m^2 (예컨대, 400 mg/m^2 , 425 mg/m^2 , 450 mg/m^2 , 475 mg/m^2 , 500 mg/m^2 , 525 mg/m^2 , 550 mg/m^2 , 575 mg/m^2 , 600 mg/m^2 , 625 mg/m^2 , 650 mg/m^2 , 675 mg/m^2 , 700 mg/m^2 , 725 mg/m^2 , 750 mg/m^2 , 775 mg/m^2 , 또는 800 mg/m^2)의 범위일 것이다. 예를 들어, 일부 구현예들에서, 약 600 mg/m^2 의 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드)가 투여된다. 일부 구현예들에서, 약 600 mg/m^2 의 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드)는 2주마다 투여된다. 일부 구현예들에서, 약 600 mg/m^2 의 시클로포스파미드가 투여된다. 일부 구현예들에서, 약 600 mg/m^2 의 시클로포스파미드가 2주마다 투여된다. 일부 구현예들에서, 600 mg/m^2 의 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드)는 2주마다 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드)는 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 각 21일 주기의 제 1일, 8일 및 15일에, 각 28일 주기의 제 1일 및 22일에, 또는 각 28일 주기의 제 1일, 8일 및 15일에 투여될 수 있다.

[0937] 일부 구현예들에서, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드)는 상기 대상체에게 3~5분에 걸쳐 IV 볼루스로 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드)는 상기 대상체에게 IV 주입으로 투여된다.

[0938] **집락 자극 인자의 투여**

[0939] 인간에게 투여되는 집락 자극 인자(CSF(예컨대, G-CSF(예컨대, 페그필그라스티프 또는 필그라스티프) 및 GM-CSF(예컨대, 사그라모스티프))의 치료적 유효량은 약 1 내지 약 100 mg (예컨대, 약 1 mg , 약 2 mg , 약 3 mg , 약 4 mg , 약 5 mg , 약 6 mg , 약 7 mg , 약 8 mg , 약 9 mg , 약 10 mg , 약 15 mg , 약 20 mg , 약 25 mg , 약 30 mg , 약 45 mg , 약 50 mg , 약 60 mg , 약 70 mg , 약 80 mg , 약 90 mg , 또는 약 100 mg)의 범위일 것이다. 예를 들어, 일부 구현예들에서, 약 6 mg 이 투여된다. 인간에게 투여되는 집락 자극 인자(CSF(예컨대, G-CSF(예컨대, 페그필그라스티프 또는 필그라스티프) 및 GM-CSF(예컨대, 사그라모스티프))의 치료적 유효량은 약 1 내지 약 100 mg (예컨대, 1 mg , 2 mg , 3 mg , 4 mg , 5 mg , 6 mg , 7 mg , 8 mg , 9 mg , 10 mg , 15 mg , 20 mg , 25 mg , 30 mg , 45 mg , 50 mg , 60 mg , 70 mg , 80 mg , 90 mg , 또는 100 mg)의 범위일 것이다. 일부 구현예들에서, 6 mg 의 페그필그라스티프가 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 집락 자극 인자는 페그필그라스티프이다. 일부 구현예들에서, 상기 집락 자극 인자는 필그라스티프이다. 일부 구현예들에서, 약 6 mg 의 페그필그라스티프가 투여된다.

[0940] 인간에게 투여되는 집락 자극 인자(예컨대, G-CSF(예컨대, 페그필그라스티프 또는 필그라스티프) 및 GM-CSF(예컨대, 사그라모스티프))의 치료적 유효량은 약 1 내지 약 400 mcg/kg/일 (예컨대, 약 1 mcg/kg/일 , 약 2 mcg/kg/일 , 약 3 mcg/kg/일 , 약 4 mcg/kg/일 , 약 5 mcg/kg/일 , 약 6 mcg/kg/일 , 약 7 mcg/kg/일 , 약 8 mcg/kg/일 , 약 9 mcg/kg/일 , 약 10 mcg/kg/day , 약 15 mcg/kg/일 , 약 20 mcg/kg/일 , 약 25 mcg/kg/일 , 약 50 mcg/kg/일 , 약 75 mcg/kg/일 , 약 100 mcg/kg/일 , 약 125 mcg/kg/일 , 약 150 mcg/kg/일 , 약 175 mcg/kg/일 , 약 200 mcg/kg/일 , 약 225 mcg/kg/일 , 약 250 mcg/kg/일 , 약 275 mcg/kg/일 , 약 300 mcg/kg/일 , 약 325 mcg/kg/일 , 약 350

mcg/kg/일, 약 375 mcg/kg/일, 또는 약 400 mcg/kg/일)의 범위일 것이다. 예를 들어, 일부 구현예들에서, 약 $250 \text{ mcg/m}^2/\text{일}$ 이 투여된다. 일부 구현예들에서, 인간에게 투여되는 집락 자극 인자(예컨대, G-CSF(예컨대, 페그필그라스티프 또는 필그라스티프) 및 GM-CSF(예컨대, 사그라모스틴))의 치료적 유효량은 1 내지 400 mcg/kg/일(예컨대, 1 mcg/kg/일, 2 mcg/kg/일, 3 mcg/kg/일, 4 mcg/kg/일, 5 mcg/kg/일, 6 mcg/kg/일, 7 mcg/kg/일, 8 mcg/kg/일, 9 mcg/kg/일, 10 mcg/kg/day, 15 mcg/kg/일, 20 mcg/kg/일, 25 mcg/kg/일, 50 mcg/kg/일, 75 mcg/kg/일, 100 mcg/kg/일, 125 mcg/kg/일, 150 mcg/kg/일, 175 mcg/kg/일, 200 mcg/kg/일, 225 mcg/kg/일, 250 mcg/kg/일, 275 mcg/kg/일, 300 mcg/kg/일, 325 mcg/kg/일, 약 350 mcg/kg/일, 375 mcg/kg/일, 또는 400 mcg/kg/일)의 범위일 것이다. 예를 들어, 일부 구현예들에서, 약 $250 \text{ mcg/m}^2/\text{일}$ 이 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 집락 자극 인자(예컨대, G-CSF(예컨대, 페그필그라스티프 또는 필그라스티프) 및 GM-CSF(예컨대, 사그라모스틴))는 피하 주사로 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 집락 자극 인자는 사그라모스틴이다. 일부 구현예들에서, 사그라모스틴은 약 $250 \text{ mcg/m}^2/\text{일}$ 의 용량으로 상기 인간에게 투여된다. 일부 구현예들에서, 사그라모스틴은 $250 \text{ mcg/m}^2/\text{일}$ 의 용량으로 상기 인간에게 투여된다.

[0941] **VEGF 길항제의 투약**

[0942] 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 3주마다(예컨대, 각 21일 투약 주기의 제 1일(예컨대, 1일 ± 3일)) 상기 대상체의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 $15 \pm 2 \text{ mg/kg}$, 약 $15 \pm 1 \text{ mg/kg}$, 약 $15 \pm 0.5 \text{ mg/kg}$, 약 $15 \pm 0.2 \text{ mg/kg}$, 또는 약 $15 \pm 0.1 \text{ mg/kg}$, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 3주마다 대상체의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 15 mg/kg(예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 0.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 7.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 12.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 14 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 $15 \pm 1 \text{ mg/kg}$, 예컨대, 약 $15 \pm 0.5 \text{ mg/kg}$, 예컨대, 약 $15 \pm 0.2 \text{ mg/kg}$, 예컨대, 약 $15 \pm 0.1 \text{ mg/kg}$, 예컨대, 약 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 3주마다 투여되는 약 15 mg/kg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 2주마다(예컨대, 각 14일 투약 주기의 제 1일(예컨대, 1일 ± 3일) 또는 각 28일 투약 주기의 제 1일(예컨대, 1일 ± 3일) 및 15일(예컨대, 15일 ± 3일)) 상기 대상체의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(예컨대, 약 0.01 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 예컨대, 약 7.5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대, 약 7.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 7.5 mg/kg 내지 약 12.5 mg/kg, 예컨대, 약 $10 \pm 2 \text{ mg/kg}$, 약 $10 \pm 1 \text{ mg/kg}$, 약 $10 \pm 0.5 \text{ mg/kg}$, 약 $10 \pm 0.2 \text{ mg/kg}$, 또는 약 $10 \pm 0.1 \text{ mg/kg}$, 예컨대, 약 10 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 2주마다 대상체의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 15 mg/kg(예컨대, 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 0.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 2.5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대, 약 7.5 mg/kg 내지 약 12.5 mg/kg, 예컨대, 약 8 mg/kg 내지 약 12

[0943] mg/kg, 예컨대, 약 9 mg/kg 내지 약 11 mg/kg, 예컨대, 약 9.5 mg/kg 내지 약 10.5 mg/kg, 예컨대, 약 $10 \pm 1 \text{ mg/kg}$, 예컨대, 약 $10 \pm 0.5 \text{ mg/kg}$, 예컨대, 약 $10 \pm 0.2 \text{ mg/kg}$, 예컨대, 약 $10 \pm 0.1 \text{ mg/kg}$, 예컨대, 약 10 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 2주마다 투여되는 약 10 mg/kg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 2주마다 투여되는 약 5 mg/kg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 2주마다 투여되는 약 7.5 mg/kg의 용량이다.

[0944] 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 3주마다 상기 대상체의 체중 당 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg(예컨대, 0.01 mg/kg 내지 45 mg/kg, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 35 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, $15 \pm 2 \text{ mg/kg}$, $15 \pm 1 \text{ mg/kg}$,

15 ± 0.5 mg/kg, 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 예들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 3주마다 상기 대상체의 체중 당 0.01 mg/kg 내지 15 mg/kg(예컨대, 0.1 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 0.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 7.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 12.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 14 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 15 ± 1 mg/kg, 예컨대, 15 ± 0.5 mg/kg, 예컨대, 15 ± 0.2 mg/kg, 예컨대, 15 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 15 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 3주마다 투여되는 15 mg/kg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 2주마다 상기 대상체의 체중 당 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg(예컨대, 0.01 mg/kg 내지 45 mg/kg, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 35 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 예컨대, 7.5 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대, 7.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 7.5 mg/kg 내지 12.5 mg/kg, 예컨대 10 ± 2 mg/kg, 10 ± 1 mg/kg, 10 ± 0.5 mg/kg, 10 ± 0.2 mg/kg, 또는 10 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg)의 용량이다. 일부 예들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 2주마다 상기 대상체의 체중 당 0.01 mg/kg 내지 15 mg/kg(예컨대, 0.1 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 0.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 1 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 2.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예컨대, 7.5 mg/kg 내지 12.5 mg/kg, 예컨대, 8 mg/kg 내지 12 mg/kg, 예컨대, 9 mg/kg 내지 11 mg/kg, 예컨대, 9.5 mg/kg 내지 10.5 mg/kg, 예컨대, 10 ± 1 mg/kg, 예컨대, 10 ± 0.5 mg/kg, 예컨대, 10 ± 0.2 mg/kg, 예컨대, 10 ± 0.1 mg/kg, 예컨대, 10 mg/kg)의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 2주마다 투여되는 10 mg/kg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 2주마다 투여되는 5 mg/kg의 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 유효량은 2주마다 투여되는 7.5 mg/kg의 용량이다.

[0945] 일부 경우들에서, 병용 요법(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라글루맙) 및/또는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체(예컨대, 펄브롤리주맙))으로 투여되는 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))의 용량은 단일요법으로 투여되는 상기 PD-1 축 결합 길항제의 표준 용량과 비교하여 감소될 수 있다.

[0946] 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 정맥내 투여된다. 일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 90 ± 15분(예컨대, 약 75분, 약 76분, 약 77분, 약 78분, 약 79분, 약 80분, 약 81분, 약 82분, 약 83분, 약 84분, 약 85분, 약 86분, 약 87분, 약 88분, 약 89분, 약 90분, 약 91분, 약 92분, 약 93분, 약 94분, 약 95분, 약 96분, 약 97분, 약 98분, 약 99분, 약 100분, 약 101분, 약 102분, 약 103분, 약 104분, 또는 약 105분)에 걸쳐 정맥내 투여된다. 대안적으로, 일부 구현예들에서, 상기 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙))는 피하 투여된다.

[0947] J.PD-L1 발현의 평가

[0948] PD-L1의 발현은 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 및 사용을 위한 조성물에 따라 치료되는 대상체에서 평가될 수 있다. 상기 방법, 사용, 및 사용을 위한 조성물은 상기 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플(예컨대, 종양 샘플)에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 경우들에서, 환자는 방광암을 가지고, 상기 샘플은 방광 종양의 경요도 절제술(TURBT) 샘플이다. 일부 경우들에서, 상기 샘플은 방광 절제술 또는 신장 절제술 샘플이다. 일부 경우들에서, 상기 샘플은 분엽 절제술, 폐엽 절제술, 양엽 절제술, 또는 폐절제술 샘플이다. 일부 경우들에서, 상기 샘플은 방광 절제술 또는 림프절 절제술 샘플이다. 다른 예들에서, 상기 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플(예컨대, 종양 샘플)에서 PD-L1의 발현 수준은 치료 개시 전 또는 치료 개시 후에 결정되었다. PD-L1 발현은 임의의 적합한 접근법을 사용하여 결정할 수 있다. 예를 들어, PD-L1 발현은 미국 특허 출원 제US20180030138A1호 및 US20180037655A1호에 기재된 바와 같이 결정할 수 있다. 임의의 적합한 종양 샘플은 포르말린 고정 및 파라핀 포매(FFPE) 종양 샘플, 보관 종양 샘플, 냉장 종양 샘플, 또는 냉동 종양 샘플일 수 있다.

[0949] 예를 들어, PD-L1 발현은 종양 샘플 내에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 발현하는 종양 침윤성 면역 세포가 차지하는 백분율의 관점에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 발현하는 종양 샘플에서 종양 침윤성 면역 세포의 백분율로서, 및/또는 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 발현하는 종양 샘플 내 종양 세포의 백분율로서 결정될

수 있다. 임의의 선행하는 예들에서, 종양 샘플 내에서 종양 침윤성 면역 세포가 차지하는 백분율은, 예를 들어 항 PD-L1 항체(예컨대, SP142 항체)를 이용한 IHC로 평가할 때, 대상체로부터 수득한 샘플의 절편에서 종양 침윤성 면역 세포에 의해 커버되는 종양 구역의 백분율의 관점에서일 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 임의의 적합한 항 PD-L1 항체가, 예컨대 SP142(벤탐나), SP263(벤탐나), 22C3(다코(Dako)), 28-8(다코), E1L3N(셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology)), 4059(ProSci, Inc. .), h5H1(어드반스드 셀 다이아그노스틱스(Advanced Cell Diagnostics) 및 9A11를 포함하여 사용될 수 있다. 일부 예들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 SP142이다. 일부 예들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 SP263이다. 일부 예들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 22C3이다. 일부 예들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 28-8이다.

[0950] 일부 예들에서, 상기 대상체로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출가능한 발현 수준이 상기 종양 샘플 내 종양 세포의 1% 미만, 상기 종양 샘플 내 종양 세포의 1% 이상, 상기 종양 샘플 내 종양 세포의 1% 내지 5% 미만, 상기 종양 샘플 내 종양 세포의 5% 이상, 상기 종양 샘플 내 종양 세포의 5% 내지 50% 미만, 또는 상기 종양 샘플에서 종양 세포의 50% 이상이다.

[0951] 일부 예들에서, 상기 대상체로부터 수득한 종양 샘플은 종양 침윤성 면역 세포 내 PD-L1의 검출가능한 발현 수준이 상기 종양 샘플의 1% 미만, 상기 종양 샘플의 1% 초과, 상기 종양 샘플의 1% 내지 5% 미만, 상기 종양 샘플의 5% 초과, 상기 종양 샘플의 5% 내지 10% 미만, 또는 상기 종양 샘플의 10% 초과를 포함한다.

[0952] 일부 양태들에서, 상기 대상체로부터 수득한 종양 샘플은 종양 침윤성 면역 세포 내 PD-L1의 검출가능한 발현 수준이 상기 종양 샘플의 5%~19%(예컨대, TIC 5%~19%)를 포함하고; 예컨대, PD-L1이 낮은 PD-L1 발현 수준을 가진다. 일부 양태들에서, 상기 대상체로부터 수득한 종양 샘플은 종양 침윤성 면역 세포 내 PD-L1의 검출가능한 발현 수준이 상기 종양 샘플의 20% 이상(예컨대, TIC 20% 이상)을 포함하고; 예컨대, PD-L1이 높은 PD-L1 발현 수준을 가진다. 일부 구현예들에서, TIC가 5% 이상인 것으로 결정된 종양 샘플은 1 이상의 CPS와 유사하다.

[0953] 일부 예들에서, 종양 샘플은 각각 표 1 및/또는 표 2에 제시된 진단 평가 기준에 따라 종양 침윤성 면역 세포 및/또는 종양 세포에서 PD-L1 양성에 대해 점수를 매길 수 있다.

표 1

PD-L1 진단 평가	IC 점수
식별가능한 PD-L1 염색 없음또는 종양 세포, 관련 종양내 기질, 및 인접한 종양 주변 결합조직형성 기질이 차지하는 종양 영역의 <1%를 차지하는 종양 침윤성 면역 세포에서 임의의 강도의 식별가능한 PD-L1 염색의 존재	IC0
종양 세포, 관련 종양내 기질 및 인접한 종양 주변 결합조직형성 기질이 차지하는 종양 영역의 $\geq 1\%$ 내지 <5%를 차지하는 종양 침윤성 면역 세포에서 임의의 강도의 식별가능한 PD-L1 염색의 존재	IC1
종양 세포, 관련 종양내 기질 및 인접한 종양 주변 결합조직형성 기질이 차지하는 종양 영역의 $\geq 5\%$ 내지 <10%를 차지하는 종양 침윤성 면역 세포에서 임의의 강도의 식별가능한 PD-L1 염색의 존재	IC2
종양 세포, 관련 종양내 기질 및 인접한 종양 주변 결합조직형성 기질이 차지하는 종양 영역의 $\geq 10\%$ 를 차지하는 종양 침윤성 면역 세포에서 임의의 강도의 식별가능한 PD-L1 염색의 존재	IC3

[0955] 종양 침윤성 면역 세포(IC)의 IHC 진단 기준

표 2

PD-L1 진단 평가	TC 점수
식별가능한 PD-L1 염색 없음또는 종양 세포의 <1%에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	TC0
종양 세포의 $\geq 1\%$ 내지 <5%에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	TC1
종양 세포의 $\geq 5\%$ 내지 <50%에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	TC2
종양 세포의 $\geq 50\%$ 에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	TC3

[0957] 종양 세포(TC)의 IHC 진단 기준

- [0958] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 대상체는 PD-L1 선택된 종양을 갖는다(예컨대, PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율이 SP142 항체를 이용한 IHC에 의해 결정된 바와 같이 상기 종양 샘플에서 5% 이상이다). 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 선택된 종양은 PD-L1 발현 면역 세포(IC)에 의해 차지하는 종양 면적의 비율이 면역조직화학적(IHC) 분석법에 의해 5% 이상인 것으로 결정된 종양이다. 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 항 PD-L1 항체 SP142, SP263, 22C3, 또는 28-8을 사용한다. 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 항 PD-L1 항체 SP142를 사용한다. 일부 경우들에서, IHC 분석은 항 PD-L1 항체 SP263을 사용한다. 일부 경우들에서, IHC 분석은 항 PD-L1 항체 22C3을 사용한다. 일부 경우들에서, IHC 분석은 항 PD-L1 항체 28-8을 사용한다.
- [0959] 일부 경우들에서, 상기 IC는 5% 이상인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 IC 점수는 2 또는 3인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 IC는 1% 이상인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 IC는 10% 이상인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 IC는 1% 이상 50% 미만인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 IC는 1% 이상 30% 미만인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이).
- [0960] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 개체로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준을 갖는다. 일부 경우들에서, PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준은 IHC 분석에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 항 PD-L1 항체 SP142를 사용한다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 상기 종양 샘플의 5% 이상을 포함하는 종양 침윤성 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 상기 종양 샘플의 1% 이상을 포함하는 종양 침윤성 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 상기 종양 샘플의 1% 이상 5% 미만을 포함하는 종양 침윤성 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 상기 종양 샘플의 5% 이상 10% 미만을 포함하는 종양 침윤성 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 상기 종양 샘플의 10% 이상을 포함하는 종양 침윤성 면역 세포에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 상기 종양 샘플 내 종양 세포의 1% 이상에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 상기 종양 샘플 내 종양 세포의 1% 이상 5% 미만에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 상기 종양 샘플 내 종양 세포의 5% 이상 50% 미만에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 상기 종양 샘플 내 종양 세포의 50% 이상에서 PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되었다.
- [0961] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 상기 대상체는 PD-L1 선택된 종양을 갖는다(예컨대, PD-L1 높음(예컨대, SP263 항체를 갖는 IHC에 의해 결정된 바와 같이 종양 샘플에서 50% 이상의 PD-L1 종양 비율 점수(TPS)). 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 선택된 종양은 PD-L1 높음으로 선택된 종양이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 선택된 종양은 TPS가 면역조직화학적(IHC) 분석에 의해 50% 이상인 것으로 결정된 종양이다. 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 항 PD-L1 항체 SP263, SP142, 22C3, 또는 28-8을 사용한다. 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 항 PD-L1 항체 SP263을 사용한다. 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 항 PD-L1 항체 SP142를 사용한다. 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 항 PD-L1 항체 22C3을 사용한다. 일부 경우들에서, 상기 TPS는 50% 이상인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP263) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 TPS는 50% 미만인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP263) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 TPS는 1% 이상인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP263) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이). 일부 경우들에서, 상기 TPS는 1% 이상 50% 미만인 것으로 결정되었다(예컨대, 벤타나(SP263) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이).
- [0962] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 개체로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준을 갖는다. 일부 경우들에서, PD-L1의 검출가능한 단백질 발현 수준은 IHC 분석에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 항 PD-L1 항체 SP263을 사용한다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 상기 종양 샘플의 50% 이상인 것으로 결정되었다. 일

부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 상기 종양 샘플의 50% 미만인 것으로 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 상기 종양 샘플의 1% 이상 50% 미만인 것으로 결정되었다.

[0963] 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 상기 항 PD-L1 항체 22C3을 사용한다. 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 팜(pharm)Dx 22C3 IHC 분석이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 양성 종양 세포 분획은 상기 항 PD-L1 항체 22C3를 사용한 양성 염색에 의해 결정된 바와 같이 50% 이상이다. 일부 구현예들에서, 상기 종양 샘플은, 예컨대 팜Dx 22C3 IHC 분석의 일부로서 항 PD-L1 항체 22C3을 사용하여 결정된 바와 같이 상기 종양 샘플에서 복합 양성 점수(CPS)가 10 이상이고 종양 비율 점수(TPS)가 1% 이상인 것으로 결정되었다. 일부 구현예들에서, 상기 종양 샘플은, 예컨대 팜Dx 22C3 IHC 분석의 일부로서 항 PD-L1 항체 22C3을 사용하여 결정된 바와 같이 상기 종양 샘플에서 CPS가 10 이상이고 TPS가 1% 이상 50% 미만인 것으로 결정되었다. 일부 구현예들에서, 상기 종양 샘플은, 예컨대 팜Dx 22C3 IHC 분석의 일부로서 항 PD-L1 항체 22C3을 사용하여 결정된 바와 같이 상기 종양 샘플에서 CPS가 20 이상이고 TPS가 50% 이상인 것으로 결정되었다. 일부 구현예들에서, CPS가 1 이상인 것으로 결정된 종양 샘플은 5% 이상인 CPS와 유사하다.

[0964] 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 상기 항 PD-L1 항체 28-8을 사용한다. 일부 경우들에서, 상기 IHC 분석은 팜Dx 28-8 IHC 분석이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 양성 종양 세포 분획은 항 PD-L1 항체 28-8을 사용한 양성 염색에 의해 결정 시 50% 이상이다.

[0965] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물에서, 개체로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준을 갖는다. 일부 경우들에서, PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH 또는 이들의 조합에 의해 결정되었다. 일부 경우들에서, 상기 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플, 및 혈장 샘플로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 경우들에서, 상기 조직 샘플은 종양 샘플이다. 일부 경우들에서, 상기 종양 샘플은 종양 침윤성 면역 세포, 종양 세포, 간질 세포, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0966] **K.TIGIT 발현의 평가**

[0967] TIGIT의 발현은 본원에 기재된 임의의 방법, 사용, 및 사용을 위한 조성물에 따라 치료되는 대상체에서 평가될 수 있다. 상기 방법, 사용, 및 사용을 위한 조성물은 상기 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플(예컨대, 종양 샘플)에서 TIGIT의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 예들에서, 상기 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플(예컨대, 종양 샘플)에서 TIGIT의 발현 수준은 치료 개시 전 또는 치료 개시 후에 결정되었다. TIGIT 발현은 임의의 적합한 접근법을 사용하여 결정할 수 있다. 임의의 적합한 종양 샘플은 포르말린 고정 및 파라핀 포매(FPPE) 종양 샘플, 보관 종양 샘플, 냉장 종양 샘플, 또는 냉동 종양 샘플일 수 있다.

[0968] 예를 들어, TIGIT 발현은 종양 샘플 내에서 TIGIT의 검출가능한 발현 수준을 발현하는 종양 침윤성 면역 세포가 차지하는 백분율의 관점에서 TIGIT의 검출가능한 발현 수준을 발현하는 종양 샘플에서 종양 침윤성 면역 세포의 백분율로서, 및/또는 TIGIT의 검출가능한 발현 수준을 발현하는 종양 샘플 내 종양 세포의 백분율로서 결정될 수 있다. 임의의 실행하는 예들에서, 종양 샘플 내에서 종양 침윤성 면역 세포가 차지하는 백분율은, 예를 들어 항 TIGIT 길항제 항체를 이용한 IHC로 평가할 때, 대상체로부터 수득한 샘플의 절편에서 종양 침윤성 면역 세포에 의해 커버되는 종양 구역의 백분율의 관점에서일 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 임의의 적합한 항 TIGIT 길항제 항체가 사용될 수 있다. 일부 예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 10A7(WO 2009/126688A3; 미국 특허 제 9,499,596)이다.

[0969] **L.EGFR 및 ALK 이상의 평가**

[0970] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물들에서, 상기 대상체는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 또는 역형성 림프종 키나제(ALK) 게놈 종양 이상을 갖지 않는다. 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법, 사용, 또는 사용을 위한 조성물들에서, 상기 대상체는 EGFR 유전자 돌연변이(예컨대, 감작성 또는 활성화 EGFR 유전자 돌연변이) 또는 ALK 유전자 재배열(예컨대, ALK 융합 종양유전자)을 갖지 않는다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 0 또는 1의 이스턴 코퍼레이티브 종양학 그룹(ECOG) 전신 활동도(PS)를 가진다.

[0971] 돌연변이 상태 EGFR 및 ALK를 검출하는 방법은 당업계에 일반적으로 공지되어 있으며, 임상 샘플(예컨대, 종양 생검 또는 혈액 샘플(예컨대, 혈액 중 순환 종양 DNA)로부터의 DNA를 차세대 서열분석 방법을 사용하여, 예컨대 본원에 그 전체가 인용된 Frampton et al. (Nature Biotechnology. 31(11): 1023-1033, 2013)에 기재된 표적화된 유전자 풀다운 및 서열분석 방법을 사용하여 서열분석하는 것을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이리

한 서열분석 방법은 다양한 돌연변이(예컨대, 삽입, 결실, 염기 치환, 국소 유전자 증폭 및/또는 동형 접합 유전자 결실)를 검출하기 위해 본원에 개시된 임의의 방법과 함께 사용될 수 있으며, 동시에 소형 샘플들(예컨대, 작은 코어 바늘 생검, 미세 바늘 흡인 및/또는 세포 블록들) 또는 고정된 샘플들(예컨대, 포르말린 고정 및 파라핀 포매(FFPE) 샘플)을 사용할 수 있게 한다. *EGFR* 및 *ALK*의 돌연변이 상태를 검출하기 위한 다른 방법에는 형광 인시튜 혼성화(FISH) 및 면역조직화학(IHC) 방법이 포함된다. *ALK*의 돌연변이 상태의 검출을 위한 예시적인 방법은 미국 특허 제 9,651,555에 개시되며, 이는 본원에 그 전체가 원용된다. 일부 경우들에서, VENTANA® 항 *ALK* (D5F3) IHC 분석은 *ALK* 유전자의 돌연변이 상태를 결정하기 위해 사용한다.

[0972] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 경우들에서, 상기 돌연변이는 감작성 *EGFR* 돌연변이이다. 감작성 *EGFR* 돌연변이는 당업계에서 일반적으로 공지되어 있으며 미국 특허 공보 제 US 2018/0235968 및 in Juan et al. (*Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 9(3): 201-216, 2017)에 기재되어 있으며, 이는 본원에 그 전체가 원용된다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 18-21 중 어느 하나에서의 돌연변이(예컨대, 엑손 18, 엑손 19, 엑손 20, 및/또는 엑손 21에서의 돌연변이)이다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 19에서의 결실(del19)이다. 다른 예들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 21에서의 L858R 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 18의 G719X 점 돌연변이이며, 여기서 "X"는 가장 일반적으로 C, A, 또는 S이다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 18의 G719S 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 18에서의 G719A 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 18에서의 S720F 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 21에서의 L861Q 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 감작성 *EGFR* 돌연변이는 엑손 21에서의 L861R 점 돌연변이이다. 다른 경우들에서, 감작성 *EGFR* 돌연변이는 T790M 점 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 E709X 점 돌연변이이며, 여기서 "X"는 가장 일반적으로 K, A, 또는 H이다. 일부 경우들에서, 상기 감작성 *EGFR* 돌연변이는 S768I 점 돌연변이이다.

[0973] 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 경우들에서, 상기 돌연변이는 *ALK* 유전자 재배열이다. *ALK* 유전자 재배열은 당업계에서 일반적으로 공지되어 있으며 미국 특허 제 9,651,555 및 in Du et al. (*Thoracic Cancer*, 9: 423-430, 2018)에 기재되어 있으며, 이는 본원에 그 전체가 원용된다. 일부 경우들에서, *ALK* 유전자 재배열은 하류 신호전달 경로를 활성화하여 세포 증식 및 생존을 증가시키는 발암성 *ALK* 티로신 키나제의 생성을 초래한다. 일부 경우들에서, *ALK* 유전자 재배열은 *EML4*, *KIF5B*, *KLC1*, *TFG*, *TPR*, *HIP1*, *STRN*, *DCTN1*, *SQSTM1*, *NPM1*, *BCL11A*, *BIRC6*, *RANBP2*, *ATIC*, *CLTC*, *TMP4*, 및 *MSN*로 구성된 그룹에서 선택된 유전자와의 *ALK* 재배열이며, 융합 종양유전자를 형성시킨다. 일부 경우들에서, *ALK* 유전자 재배열은 *ALK* 와의 *EML4* 재배열이며 융합 종양유전자 *EML4-ALK*를 형성한다.

[0974] IV. 예시적인 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 및 기타 제제

[0975] 본 발명의 방법, 사용, 및 사용을 위한 방법에 따라 암을 가진 대상체(예컨대, 인간)를 치료하는데 유용한 예시적인 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 화학요법제, 집락 자극 인자, 및 VEGF 길항제가 본원에 기재되어 있다.

[0976] A. 예시적인 항 TIGIT 길항제 항체

[0977] 본 발명은 대상체(예컨대, 인간)에서 암을 치료하는데 유용한 항 TIGIT 길항제 항체를 제공한다.

[0978] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라골루맵(CAS 등록 번호: 1918185-84-8)이다. 티라골루맵(제넨텍(Genentech))은 MTIG7192A로도 공지되어 있다.

[0979] 특정 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의: (a) SNSAAWN(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) KTYRFRKWYSYAVSVKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) ESTTYDLLAGPFDDY(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) KSSQITVLYSSNNKKYLA(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) WASTRES(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및/또는 (f) QQYYSPTFT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 또는 상기 HVR 중 하나 이상 및 서열번호 1 내지 서열번호 6 중 어느 하나와 적어도 약 90% 서열 동일성(예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는 이의 하나 이상의 변이체의 조합으로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 HVR을 포함한다.

[0980] 일부 경우들에서, 항 TIGIT 길항제 항체는 SNSAAWN(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) KTYRFRKWYSYAVSVKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) ESTTYDLLAGPFDDY(서열번호 3)의 아미

노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) KSSQTVLYSSNNKKYLA(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) WASTRES(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및/또는 (f) QQYYSTPFT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 서열을 포함할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAANNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRETTYDLLAGPFQYWGQGLTVTVSS(서열번호 17) 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열 또는 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAANNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRETTYDLLAGPFQYWGQGLTVTVSS(서열번호 18) 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및/또는

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPNLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIK(서열번호 19) 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인, 및/또는 서열번호 19 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인, 및/또는 서열번호 19 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 가진다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 가진다.

[0981] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하고, 여기서: (a) 상기 중쇄는 하기의 아미노산 서열: EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAANNWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRETTYDLLAGPFQYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK(서열번호 33)를 포함하고; (b) 상기 경쇄는 하기의 아미노산 서열: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPNLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 34)를 포함한다.

[0982] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역(FR): DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1; WYQQKPGQPPNLLIY(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2; GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및/또는 FGPGTKVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4, 또는 상기 FR 중 하나 이상 및 서열번호 7 내지 서열번호 10 중 어느 하나와 적어도 약 90% 서열 동일성(예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는 이의 하나 이상의 변이체의 조합으로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개, 또는 4개를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 예를 들어, 상기 항체는 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1; WYQQKPGQPPNLLIY(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2; GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및 FGPGTKVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4를 더 포함한다.

[0983] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FR들: X_1 은 E 또는 Q인 X_1 VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; WIRQSPSRGLEWLG(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및/또는 WGQGLTVTVSS(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4, 또는 상기 FR 중 하나

이상 및 서열번호 11 내지 서열번호 14 중 어느 하나와 적어도 약 90% 서열 동일성(예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는 이의 하나 이상의 변이체의 조합으로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개, 또는 4개를 더 포함한다. 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FR들: EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS(서열번호 15)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; WIRQSPSRGLEWLG(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및/또는 WGQGLTVTVSS(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4, 또는 상기 FR 중 하나 이상 및 서열번호 12 내지 서열번호 15 중 어느 하나와 적어도 약 90% 서열 동일성(예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는 이의 하나 이상의 변이체의 조합으로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개, 또는 4개를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS(서열번호 15)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; WIRQSPSRGLEWLG(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및 WGQGLTVTVSS(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4를 포함한다. 다른 경우에서, 예를 들어, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FR들: QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS(서열번호 16)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; WIRQSPSRGLEWLG(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및/또는 WGQGLTVTVSS(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4, 또는 상기 FR 중 하나 이상 및 서열번호 12 내지 서열번호 14 및 서열번호 16 중 어느 하나와 적어도 약 90% 서열 동일성(예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는 이의 하나 이상의 변이체의 조합으로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개, 또는 4개를 더 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS(서열번호 16)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1; WIRQSPSRGLEWLG(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2; RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및 WGQGLTVTVSS(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4를 포함한다.

[0984] 또 다른 양태에서, 항 TIGIT 길항제 항체가 제공되고, 여기서 상기 항체는 상기 제공된 임의의 경우에서와 같은 VH 및 상기 제공된 임의의 경우에서와 같은 VL을 포함하고, 여기서 상기 가변 도메인 서열들 중 하나 또는 둘 모두는 변이후 변형을 포함한다.

[0985] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체들 중 임의의 것은 인간 TIGIT 외에도 토끼 TIGIT에 결합할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 기재된 항 TIGIT 길항제 항체들 중 임의의 것은 인간 TIGIT 및 시노물구스 원숭이(시노) TIGIT 모두에 결합할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 기재된 항 TIGIT 길항제 항체들 중 임의의 것은 인간 TIGIT, 시노 TIGIT, 및 토끼 TIGIT에 결합할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 기재된 항 TIGIT 길항제 항체들 중 임의의 것은 인간 TIGIT, 시노 TIGIT, 및 토끼 TIGIT에 결합할 수 있으나, 쥐과 TIGIT에는 그렇지 않다.

[0986] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 인간 TIGIT에 약 10 nM 이하의 K_D 로 및 시노 TIGIT에 약 10 nM 이하의 K_D 로 결합한다(예컨대, 인간 TIGIT에 약 0.1 nM 내지 약 1 nM의 K_D 로 및 시노 TIGIT에 약 0.5 nM 내지 약 1 nM의 K_D 로 결합하고, 예컨대 인간 TIGIT에 약 0.1 nM 이하의 K_D 로 및 시노 TIGIT에 약 0.5 nM 이하의 K_D 로 결합한다).

[0987] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 TIGIT에 특이적으로 결합하고 폴리오마이리스 수용체(PVR)와의 TIGIT 상호작용을 억제하거나 차단한다(예컨대, 상기 길항제 항체는 PVR에 대한 TIGIT 결합에 의해 매개되는 세포내 신호전달을 억제한다). 일부 경우들에서, 상기 길항제 항체는 10 nM 이하(예컨대, 1 nM 내지 약 10 nM)의 IC₅₀ 값으로 인간 PVR에 대한 인간 TIGIT의 결합을 억제 또는 차단한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 TIGIT에 특이적으로 결합하고 PVR-CD226 상호작용에 영향을 주지 않고 PVR와의 TIGIT 상호작용을 억제하거나 차단한다. 일부 경우들에서, 상기 길항제 항체는 50 nM 이하(예컨대, 1 nM 내지 약 50 nM, 예컨대, 1 nM 내지 약 5 nM)의 IC₅₀ 값으로 시노 PVR에 대한 시노 TIGIT의 결합을 억제 또는 차단한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 TIGIT와의 CD226의 상호작용을 억제 및/또는 차단한다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 CD226 동종이량체화를 방해하는 TIGIT의 능력을 억제 및/또는 차단한다.

[0988] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법 또는 사용은 TIGIT에 대한 결합에 대해 상기 기재된 임의의 항 TIGIT 길항제 항체와 경쟁하는 단리된 항 TIGIT 길항제 항체를 사용하거나 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 TIGIT에 대한 결합에 대해 하기 6개의 HVR: (a) SNSAWN(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) KTYRFRKWSYDYSVKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) ESTTYDLLAGPFYD(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 상기 HVR 중 하나 이상 및 서열번호 1 내지 서열번호 6 중 어느 하나와 적어도 약 90% 서열 동일성(예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는 이의 하나 이상의 변이체의 조합으로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개, 또는 4개를 더 포함한다.

호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) KSSQTVLYSSNNKKYLA(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) WASTRES(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및/또는 (f) QQYYSTPFT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 갖는 항 TIGIT 길항제 항체 경쟁하는 단리된 항 TIGIT 길항제 항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 방법은 또한 상기 기재된 항 TIGIT 길항제 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 단리된 항 TIGIT 길항제 항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

- [0989] 일부 양태들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 원형 Fc 매개 작동체 기능(예컨대, 티라골루맵, 비보스톨리맵, 에티길리맵, EOS084448 또는 TJ-T6) 또는 향상된 작동체 기능(예컨대, SGN-TGT)을 갖는 항체이다.
- [0990] 다른 양태들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 Fc 매개 작동체 기능이 결여된 항체(예를 들어, 돔바날리맵, BMS-986207, ASP8374, 또는 COM902)이다.
- [0991] 일부 양태들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 IgG1 부류 항체, 예컨대 티라골루맵, 비보스톨리맵, 돔바날리맵, BMS-986207, 에티길리맵, BGB-A1217, SGN-TGT, EOS084448(EOS-448), TJ-T6, 또는 AB308이다.
- [0992] 일부 양태들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 IgG 부류 항체, 예컨대, ASP8374 또는 COM902이다.
- [0993] 상기 항체를 함유하는 조성물을 포함하여 본 발명에 유용한 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 티라골루맵)는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, PD-L1 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체, 예컨대, 아테졸리주맵), PD-1 결합 길항제(예컨대, 항 PD-1 길항제 항체, 예컨대, 펌브롤리주맵), 및 PD-L2 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L2 길항제 항체))와 병용으로 사용할 수 있다.
- [0994] 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 TIGIT 신호전달을 억제하는 기능을 한다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 TIGIT가 이의 결합 짝들에 결합하는 것을 억제한다. 예시적인 TIGIT 결합 짝은 CD155(PVR), CD112(PVRL2 또는 넥틴-2), 및 CD113(PVRL3 또는 넥틴-3)을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 TIGIT 및 CD155 사이의 결합을 억제할 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 TIGIT 및 CD112 사이의 결합을 억제할 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 TIGIT 및 CD113 사이의 결합을 억제할 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 면역 세포에서 TIGIT 매개 세포 신호전달을 억제한다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 조절 T 세포를 고갈시킴으로써(예컨대, Fc γ R와 맞물릴 때) TIGIT를 억제한다.
- [0995] 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 단일클론 항체이다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 1 항체는 Fab, Fab' -SH, Fv, scFv 및 (Fab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체 단편이다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 항체는 인간화 항체이다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 항체는 인간 항체이다. 일부 구현예들에서, 본원에 기재된 항 PD-L1 항체는 인간 TIGIT에 결합한다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 항체는 Fc 융합 단백질이다.
- [0996] 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 항체는 티라골루맵(MTIG7192A, RG6058 or R07092284), 비보스톨리맵(MK-7684), ASP8374 (PTZ-201), EOS884448 (EOS-448), SEA-TGT (SGN-TGT), BGB-A1217, BMS-986207 (ONO-4686), COM902 (CGEN-15137), IBI939, 돔바날리맵(AB154), M6223, AB308, AB154, TJ-T6, MG1131, NB6253, HLX301, HLX53, SL-9258(TIGIT-Fc-LIGHT), STW264, 및 YBL-012로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 항체는 티라골루맵(MTIG7192A, RG6058 or R07092284), 비보스톨리맵(MK-7684), ASP8374 (PTZ-201), EOS-448, 및 SEA-TGT(SGN-TGT)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 항 TIGIT 항체는 티라골루맵(MTIG7192A, RG6058 또는 R07092284)일 수 있다.
- [0997] 본원에 개시된 방법 및 이의 제조 방법에 유용한 항 TIGIT 항체의 비제한적 예는 PCT 공보 제W02018183889A1호, W02019129261A1호, W02016106302A9호, W02018033798A1호, W02020020281A1호, W02019023504A1호, W02017152088A1호, W02016028656A1호, W02017030823A2호, W02018204405A1호, W02019152574A1호, 및 W02020041541A2; 미국 특허 제US 10,189,902호, US 10,213,505호, US 10,124,061호, US 10,537,633호, 및 US 10,618,958호; 및 미국 특허 공보 제2020/0095324호, 2019/0112375호, 2018/0371083호, 및 2020/0062859호에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 원용된다. 본원에 개시된 방법에 유용한 항 TIGIT 항체 및 이의 제조 방법에 관한 추가적인 비제한적 예는 PCT 공보 제W02018204363A1호, W02018047139A1호, W02019175799A2호, W02018022946A1호, W02015143343A2호, W02018218056A1호, W02019232484A1호, W02019079777A1호, W02018128939A1호, W02017196867A1호, W02019154415A1호, W02019062832A1호, W02018234793A3호, W02018102536A1호, W02019137548A1호, W02019129221A1호, W02018102746A1호, W02018160704A9호, W02020041541A2호, W02019094637A9호, W02017037707A1호, W02019168382A1호, W02006124667A3호,

WO2017021526A1호, WO2017184619A2호, WO2017048824A1호, WO2019032619A9호, WO2018157162A1호, WO2020176718A1호, WO2020047329A1호, WO2020047329A1호, WO2018220446A9호; 미국 특허 제US 9,617,338호, US 9,567,399호, US 10,604,576호, 및 US 9,994,637호; 및 특허 공보 제US 2018/0355040호, US 2019/0175654호, US 2019/0040154호, US 2019/0382477호, US 2019/0010246호, US 2020/0164071호, US 2020/0131267호, US 2019/0338032호, US 2019/0330351호, US 2019/0202917호, US 2019/0284269호, US 2018/0155422호, US 2020/0040082호, US 2019/0263909호, US 2018/0185480호, US 2019/0375843호, US 2017/0037133호, US 2019/0077869호, US 2019/0367579호, US 2020/0222503호, US 2020/0283496호, CN109734806A호, 및 CN110818795A호에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 원용된다.

[0998]

본원에 개시된 방법에 유용한 항 TIGIT 항체는 ASP8374(PIT-201), BGB-A1217, BMS-986207(ONO-4686), COM902(CGEN-15137), M6223, IBI939, EOS-448, 돔바날리맵(AB154), 비보스톨리맵(MK-7684), 및 SEA-TGT(SGN-TGT)를 포함한다. 본원에 개시된 방법에 유용한 추가적인 항 TIGIT 항체는 하기를 포함한다: AGEN1307; AGEN1777; 항체 클론 pab2197 및 pab2196(아게누스(Agenus Inc.)); 항체 클론 TBB8, TDC8, 3TB3, 5TB10, 및 DIY1A(안후이 안케 생명 공학 그룹(Anhui Anke Biotechnology Group Co. Ltd.)), 항체 클론 MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB 7, MAB8, MAB9, MAB 10, MAB 11, MAB 12, MAB13, MAB 14, MAB 15, MAB 16, MAB 17, MAB 18, MAB19, MAB20, MAB21(아스텔라스 제약(Astellas Pharma)/포텐자 테라퓨틱스(Potenza Therapeutics)), 항체 클론 hu1217-1-1 및 hu1217-2-2 (베이진(BeiGene)), 항체 클론 4D4 및 19G(브리검 & 여성 병원(Brigham & Women's Hospital)), 항체 클론 11G11, 10D7, 15A6, 22G2, TIGIT G2a, 및 TIGIT G1 D265A - 변형된 중쇄 불변 영역(브리스톨-마이어스 스쿼프(Bristol-Myers Squibb))을 갖는 상기 항체를 포함함; 항체 클론 10A7, CPA.9.086, CPA.9.083.H4(S241P), CPA.9.086.H4(S241P), CHA.9.547.7.H4(S241P) 및 CHA.9.547.13.H4(S241P) (컴퓨젠(Compugen)); 항 PVRIG/항 TIGIT 이중특이적 항체(컴퓨젠), 항체 클론 315293, 328189, 350426, 326504, 및 331672(프레드 허친슨 암 연구 센터(Fred Hutchinson Cancer Research Center)); 항체 클론 T-01, T-02, T-03, T-04, T-05, T-06, T-07, T-08, T-09, 및 T-10(젠선 바이오파마(Gensun BioPharma Inc.)); 항체 클론 1H6, 2B11, 3A10, 4A5, 4A9, 4H5, 6A2, 6B7, 7F4, 8E1, 8G3, 9F4, 9G6, 10C1, 10F10, 11G4, 12B7, 12C8, 15E9, 16C11, 16D6, and 16E10 (허페이 루이다 면역약물 연구소(Hefei Ruida Immunological Drugs Research Institute Co. Ltd.)); 항체 클론 h3C5H1, h3C5H2, h3C5H3, h3C5H4, h3C5H3-1, h3C5H3-2, h3C5H3-3, h3C5L1, 및 h3C5L2(IGM 생명과학(IGM Biosciences Inc.)); 항체 클론 90D9, 101E1, 116H8, 118A12, 131A12, 143B6, 167F7, 221F11, 222H4, 327C9, 342A9, 344F2, 349H6, 및 350D10(아이-맵 바이오파마(I-Mab Biopharma)); 항체 클론 ADI-27238, ADI-30263, ADI-30267, ADI-30268, ADI-27243, ADI-30302, ADI-30336, ADI-27278, ADI-30193, ADI-30296, ADI-27291, ADI-30283, ADI-30286, ADI-30288, ADI27297, ADI-30272, ADI-30278, ADI-27301, ADI-30306, 및 ADI-30311(이노벤트 바이오로지스(Innovent Biologics, Inc.)); 항체 클론 26518, 29478, 26452, 29487, 29489, 31282, 26486, 29494, 29499, 26521, 29513, 26493, 29520, 29523, 29527, 31288, 32919, 32931, 26432, 및 32959(아이테오스 테라퓨틱스(iTeos Therapeutics)); 항체 클론 m1707, m1708, m1709, m1710, m1711, h1707, h1708, h1709, h1710, 및 h1711(강소 행루이 메디슨(Jiangsu Hengrui Medicine Co. Ltd.)); 항체 클론 TIG1, TIG2, 및 TIG3(JN 생명과학(JN Biosciences LLC)); 항체 클론(예컨대, KY01, KY02, KY03, KY04, KY05, KY06, KY07, KY08, KY09, KY10, K11, K12, K13, K14, K15, K16, K17, K18, K19, K20, K21, K22, K23 Kymab TIGIT(항체 2), 및 툴(Tool) TIGIT(항체 4)(키맵 리미티드(Kymab Limited)); 이중특이적 항체 1D05/인하우스 항 TIGIT + 1D05 (항 PD-L1) 천연 가변 도메인 및 키맵 TIGIT 항원 결합 부위 (ABS) 도메인(이중특이적 1), 인하우스 항 TIGIT/1D05 + 키맵 TIGIT 천연 가변 도메인 및 1D05 ABS 도메인(이중특이적 2), 툴 항 TIGIT/툴 항 PD-L1 + 툴 항 TIGIT 천연 가변 도메인 및 툴 항 PD-L1 ABS 도메인(이중특이적 3), 툴 항 PD-L1/툴 항 TIGIT + 툴 항 PD-L1 천연 가변 도메인 및 툴 항 TIGIT ABS 도메인(이중특이적 4) (키맵 리미티드); 항체 클론 및 항체 변이체 14D7, 26B10, Hu14D7, Hu26B10, 14A6, Hu14A6, 28H5, 31C6, Hu31C6, 25G10, MBS43, 37D10, 18G10, 11A11, c18G10, 및 LB155.14A6.G2.A8(머크(Merck)); 에티길리맵(OMP-313M32)(메레오바이오파마(Mereo BioPharma)); 항체 클론 64G1E9B4, 100C4E7D11, 83G5H11C12, 92E9D4B4, 104G12E12G2, 121C2F10B5, 128E3F10F3F2, 70A11A8E6, 11D8E124A, 16F10H12C11, 8F2D8E7, 48B5G4E12, 139E2C2D2, 128E3G7F5, AS19584, AS19852, AS19858, AS19886, AS19887, AS19888, AS20160, AS19584VH26, AS19584VH29, AS19584VH30, AS19584VH31, AS19886VH5, AS19886VH8, AS19886VH9, AS19886VH10, AS19886VH19, AS19886VH20, AS19584VH28-Fc, AS19886VH5-Fc, AS19886VH8-Fc, AS19584-Fc, and AS19886-Fc(난징 레전드 바이오테크놀로지(Nanjing Legend Biotechnology Co. Ltd.)); 항체 클론 ARE 클론: Ab58, Ab69, Ab75, Ab133, Ab177, Ab122, Ab86, Ab180, Ab83, Ab26, Ab20, Ab147, Ab12, Ab66, Ab176, Ab96, Ab123, Ab109, Ab149, Ab34, Ab61, Ab64, Ab105, Ab108, Ab178, Ab166, Ab29, Ab135, Ab171, Ab194, Ab184, Ab164, Ab183, Ab158,

Ab55, Ab136, Ab39, Ab159, Ab151, Ab139, Ab107, Ab36, Ab193, Ab115, Ab106, Ab13f8, Ab127, Ab165, Ab155, Ab19, Ab6, Ab187, Ab179, Ab65, Ab114, Ab102, Ab94, Ab163, Ab110, Ab80, Ab92, Ab117, Ab162, Ab121, Ab195, Ab84, Ab161, Ab198, Ab24, Ab98, Ab116, Ab174, Ab196, Ab51, Ab91, Ab185, Ab23, Ab7, Ab95, Ab100, Ab140, Ab145, Ab150, Ab168, Ab54, Ab77, Ab43, Ab160, Ab82, Ab189, Ab17, Ab103, Ab18, Ab130, Ab132, Ab134, Ab144; ARG 클론: Ab2, Ab47, Ab49, Ab31, Ab53, Ab40, Ab5, Ab9, Ab48, Ab4, Ab10, Ab37, Ab33, Ab42, Ab45; ARV 클론: Ab44, Ab97, Ab81, Ab188, Ab186, Ab62, Ab57, Ab192, Ab73, Ab60, Ab28, Ab32, Ab78, Ab14, Ab152, Ab72, Ab137, Ab128, Ab169, Ab87, Ab74, Ab172, Ab153, Ab120, Ab13, Ab113, Ab16, Ab56, Ab129, Ab50, Ab90, Ab99, Ab3, Ab148, Ab124, Ab22, Ab41, Ab119, Ab157, Ab27, Ab15, Ab191, Ab190, Ab79, Ab181, Ab146, Ab167, Ab88, Ab199, Ab71, Ab85, Ab59, Ab141, Ab68, Ab143, Ab46, Ab197, Ab175, Ab156, Ab63, Ab11, Ab182, Ab89, Ab8, Ab101, Ab25, Ab154, Ab21, Ab111, Ab118, Ab173, Ab38, Ab76, Ab131, Ab1, Ab67, Ab70, Ab170, Ab30, Ab93, Ab142, Ab104, Ab112, Ab35, Ab126, 및 Ab125(리겔 제약(Rigel Pharmaceuticals, Inc.)); CASC-674(시애틀 제네틱스(Seattle Genetics)); 항체 클론 2, 2C, 3, 5, 13, 13A, 13B, 13C, 13D, 14, 16, 16C, 16D, 16E, 18, 21, 22, 25, 25A, 25B, 25C, 25D, 25E, 27, 54, 13 IgG2a 푸코실화, 13 hIgG1 야생형, 및 13 LALA-PG(시애틀 제네틱스); JS006(상하이 준시 바이오사이언스(Shanghai Junshi Biosciences Ltd.)); 항 TIGIT Fc 항체 및 이중특이적 항체 PD1 x TIGIT(젠코(Xencor)), 항체 클론 VSIG9#1(Vsig9.01) 및 258-CS1#4 (#4)(예루살렘 히브리 대학교 이섬 연구 개발 회사(Yissum Research Development Company of The Hebrew University Of Jerusalem Ltd.)); YH29143(유한(Yuhan Co, Ltd.)); 항체 클론 S02, S03, S04, S05, S06, S11, S12, S14, S19, S32, S39, S43, S62, S64, F01, F02, F03, F04, 32D7, 101H3, 10A7, 및 1F4(유한); 항 zB7R1 클론 318.4.1.1(E9310), 318.28.2.1(E9296), 318.39.1.1(E9311), 318.59.3.1(E9400), 및 318.77.1.10(자이모 제네틱스(ZymoGenetics, Inc)).

[0999]

일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 항체는 티라골루맵, ASP8374(PTZ-201), BGB-A1217, BMS-986207(ONO-4686), COM902(CGEN-15137), M6223, IBI939, EOS884448(EOS-448), 돔바날리맵(AB154), 비보스톨리맵(MK-7684), 및 SEA-TGT(SGN-TGT)로 이루어진 군으로부터 선택된다. ASP874(PTZ-201)는 PCT 공보 제WO2018183889A1호 및 미국 특허 공보 제2020/0095324호에 기재된 항 TIGIT 단일클론 항체이다. BGB-A1217은 PCT 공보 제WO2019129261A1호에 기재된 바와 같은 항 TIGIT 단일클론 항체이다. BMS-986207(ONO-4686)은 PCT 공보 제WO2016106302A9호, 미국 특허 제10,189,902호 및 미국 특허 공보 제2019/0112375호에 기재된 바와 같은 항 TIGIT 단일클론 항체이다. COM902(CGEN-15137)는 PCT 공보 제WO2018033798A1호 및 미국 특허 제10,213,505호 및 제10,124,061호에 기재된 바와 같은 항 TIGIT 단일클론 항체이다. IBI939는 PCT 공보 제WO2020020281A1호에 기재된 바와 같은 항 TIGIT 단일클론 항체이다. EOS884448(EOS-448)은 PCT 공보 제WO2019023504A1호에 기재된 바와 같은 항 TIGIT 단일클론 항체이다. 돔바날리맵(AB154)은 PCT 공보 제WO2017152088A1호 및 미국 특허 제10,537,633호에 기재된 바와 같은 항 TIGIT 단일클론 항체이다. 비보스톨리맵(MK-7684)은 PCT 공보 제WO2016028656A1호, WO2017030823A2호, WO2018204405A1호, 및/또는 WO2019152574A1호, 미국 특허 제10,618,958호 및 미국 특허 공보 제2018/0371083호에 기재된 바와 같은 항 TIGIT 단일클론 항체이다. SEA-TGT(SGN-TGT)는 PCT 공보 제WO2020041541A2호 및 미국 특허 공보 제2020/0062859호에 기재된 바와 같은 항 TIGIT 단일클론 항체이다.

[1000]

일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라골루맵(CAS 등록 번호: 1918185-84-8)이다. 티라골루맵(제넨텍)은 MTIG7192A, RG6058 또는 R07092284로도 공지되어 있다. 티라골루맵은 PCT 공보 제WO2003072305A8호, WO2004024068A3호, WO2004024072A3호, WO2009126688A2호, WO2015009856A2호, WO2016011264A1호, WO2016109546A2호, WO2017053748A2호, 및 WO2019165434A1호, 및 미국 특허 공보 제2017/0044256호, 2017/0037127호, 2017/0145093호, 2017/260594호, 2017/0088613호, 2018/0186875호, 2019/0119376호 및 미국 특허 제US9873740B2호, US10626174B2호, US10611836B2호, US9499596B2호, US8431350B2호, US10047158B2호, 및 US10017572B2호에 기재된 바와 같은 항 TIGIT 단일클론 항체이다.

[1001]

일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 항체는 본원에 개시된 항 TIGIT 항체들 중 임의의 것의 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 항체는 본원에 개시된 항 TIGIT 항체들 중 임의의 것의 6개의 CDR을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 항체는 티라골루맵, ASP8374(PTZ-201), BGB-A1217, BMS-986207(ONO-4686), COM902(CGEN-15137), M6223, IBI939, EOS884448(EOS-448), 돔바날리맵(AB154), 비보스톨리맵(MK-7684), 및 SEA-TGT(SGN-TGT)로 이루어진 군으로부터 선택된 항체들 중 어느 하나의 6개의 CDR을 포함한다.

[1002]

일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 상기 중쇄는 본원에 개시된 항 TIGIT 항체들 중 어느 하나의 중쇄 가변 영역(VH) 서열을 포함하고 상기 경쇄는 동일한 항체의 경쇄 가변 영역

(VL)을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 항체는 티라콜루맵, ASP8374(PTZ-201), BGB-A1217, BMS-986207(ONO-4686), COM902(CGEN-15137), M6223, IBI939, EOS884448(EOS-448), 돔바날리맵(AB154), 비보스톨리맵(MK-7684), 및 SEA-TGT(SGN-TGT)로 이루어진 군으로부터 항 TIGIT 항체의 VH 및 VL을 포함한다.

[1003] 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 항체는 본원에 개시된 항 TIGIT 항체들 중 임의의 것의 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 항 TIGIT 항체는 티라콜루맵, ASP8374(PTZ-201), BGB-A1217, BMS-986207(ONO-4686), COM902(CGEN-15137), M6223, IBI939, EOS884448(EOS-448), 돔바날리맵(AB154), 비보스톨리맵(MK-7684), 및 SEA-TGT(SGN-TGT)로 이루어진 군으로부터 항 TIGIT 항체의 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[1004] 일부 구현예들에서, 본원에 기재된 구현예들 중 임의의 것에 따른 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 섹션 C에 기재된 바와 같이 단독으로 또는 병용으로 상기 특징들 중 임의의 것을 수반할 수 있다.

[1005] **B. PD-1 축 결합 길항제**

[1006] 본원에서는 유효량의 PD-1 축 결합 길항제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체(예컨대, 인간)에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제, PD-1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제를 포함할 수 있다. 임의의 적합한 PD-1 축 결합 길항제가 사용될 수 있다.

[1007] **1. PD-L1 결합 길항제**

[1008] 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 하나 이상의 이의 리간드 결합 짝에 결합하는 것을 억제한다. 다른 경우들에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 PD-1에 결합하는 것을 억제한다. 또 다른 경우들에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 B7-1에 결합하는 것을 억제한다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 PD-1 및 B7-1 모두에 결합하는 것을 억제한다. 상기 PD-L1 결합 길항제는 제한 없이 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드, 또는 소분자일 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1(예컨대, GS-4224, INCB086550, MAX-10181, INCB090244, CA-170, 또는 ABSK041)을 억제하는 소분자이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1 및 VISTA를 억제하는 소분자이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 CA-170(AUPM-170으로도 공지된)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1 및 TIM3을 억제하는 소분자이다. 일부 경우들에서, 상기 소분자는 WO 2015/033301 및/또는 WO 2015/033299에 기재된 화합물이다.

[1009] 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 항 PD-L1 항체이다. 다양한 항 PD-L1 항체가 본원에서 고려되고 설명된다. 본원의 경우들 중 임의의 것에서, 단리된 항 PD-L1 항체는 인간 PD-L1, 예를 들어 유니프روت(UniProt)KB/스위스-프롯(Swiss-Prot) 수탁 번호 Q9NZQ7-1에서 도식된 바와 같은 인간 PD-L1, 또는 이의 변이체에 결합할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 PD-L1 및 PD-1 사이, 및/또는 PD-L1 및 B7-1 사이의 결합을 억제할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 단일클론 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, 및 F(ab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체 단편이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 인간화 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 인간 항체이다. 예시적인 항 PD-L1 항체는 아테졸리주맵, MDX-1105, MEDI4736(더발루맵), MSB0010718C(아벨루맵), SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맵, TQB2450, ZKAB001, LP-002, CX-072, IMC-001, KL-A167, APL-502, 코시벨리맵, 로다폴리맵, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, RC98, PDL-GEX, KD036, KY1003, YBL-007, 및 Hs-636을 포함한다. 본 발명의 방법에 유용한 항 PD-L1 항체의 예 및 이의 제조 방법은 국제 특허 출원 공보 제WO 2010/077634호 및 미국 특허 제8,217,149호에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 원용된다.

[1010] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체(예컨대, 아테졸리주맵)는 하기의: (a) GFTFSDSWIH(서열번호 20)의 HVR-H1 서열; (b) AWISPYGGSTYYADSVKG(서열번호 21)의 HVR-H2 서열; (c) RHWPGGFDY(서열번호 22)의 HVR-H3 서열; (d) RASQDVSTAVA(서열번호 23)의 HVR-L1 서열; (e) SASFLYS(서열번호 24)의 HVR-L2 서열; 및 (f) QQYLYHPAT(서열번호 25)의 HVR-L3 서열로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 HVR을 포함한다.

[1011] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는:

[1012] (a) 서열번호 20, 서열번호 21 및 서열번호 22의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 서열을 각각 포함하고,

[1013] (b) 서열번호 23, 서열번호 24 및 서열번호 25의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 서열을 각각 포함한다.

[1014] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체(예컨대, 아테졸리주맵)는 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하고, 여기서: (a) 중

쇄 가변(VH) 영역 서열은 하기의 아미노산 서열:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP
GGFDYWGQGLTVTVSS(서열번호 26)를 포함하고; (b) 경쇄 가변(VL) 영역 서열은 하기의 아미노산 서열:
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYLYHPATFGQGT
KVEIKR(서열번호 27)을 포함한다.

[1015] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체(예컨대, 아테졸리주맵)는 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하고, 여기서: (a) 상
기 중쇄는 다음 아미노산 서열:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP
GGFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSV
LTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQSLSLTKVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 28)를 포함하고; (b) 상기 경쇄는 하기의 아미노산 서열:
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYLYHPATFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC(서열번호 29)를 포함한다.

[1016] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 (a) (서열번호 26) 또는 이의 서열과 적어도 95%의 서열
동일성(예컨대, 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 포함한 아미노산 서열을 포함하는 VH 도
메인; (b) (서열번호 27) 또는 이의 서열과 적어도 95%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 또
는 99% 서열 동일성)을 포함한 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및
(b)에서와 같은 VL 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 항 PD-L1 항체는 하기의: (a) 서열 번호 28의 중
쇄 아미노산 서열, 및 (b) 서열 번호 29의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는, 아테졸리주맵을 포함한다.

[1017] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 아벨루맵(CAS 등록 번호: 1537032-82-8)이다. MSB0010718C로도 공지
된 아벨루맵은 인간 단일클론 IgG1 항 PD-L1 항체(머크 KGaA, 화이자)이다.

[1018] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 더발루맵(CAS 등록 번호: 1428935-60-7)이다. MEDI4736으로도 공지된
더발루맵은 WO2011/066389 및 US2013/034559에 기재된 Fc 최적화 인간 단일클론 IgG1 카과 항 PD-L1 항체(메드
이퐁, 아스트라제네카)이다.

[1019] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 MDX-1105(브리스톨 마이어스 스쿼브)이다. BMS-936559로도 공지된
MDX-1105는 WO2007/005874에 기재된 항 PD-L1 항체이다.

[1020] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 LY3300054(엘리 릴리(Eli Lilly))이다.

[1021] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 STI-A1014(소렌토(Sorrento))이다. STI-A1014는 인간 항 PD-L1 항체
이다.

[1022] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 KN035(쑤저우 알파맵(Suzhou Alphamab))이다. KN035는 낙타 파지 디
스플레이 라이브러리로부터 생성된 단일 도메인 항체(dAB)이다.

[1023] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 절단될 때(예컨대, 종양 미세 환경에서 프로테아제에 의해) 항체 항원
결합 도메인을 활성화하여, 예컨대 비 결합 입체 모이어티를 제거함으로써 이의 항원에 결합하도록 하는 절단성
모이어티 또는 링커를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 CX-072(사이툼엑스 테라퓨틱스
(CytomX Therapeutics))이다.

[1024] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 US 20160108123호, WO 제9,205,148호, WO 2013/181634호, 또는 WO
2016/061142호에 기재된 항 PD-L1 항체로부터의 6개의 HVR 서열(예컨대, 3개의 중쇄 HVR 및 3개의 경쇄 HVR)
및/또는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[1025] 다른 추가의 특정 양태에서, 상기 항 PD-L1 항체는 감소된 또는 최소의 작동체 기능을 갖는다. 다른 추가의 특
정 양태에서, 상기 최소의 작동체 기능은 "작동체 없는 Fc 돌연변이" 또는 비당화 돌연변이로부터 발생한다.
다른 추가의 경우에서, 상기 작동체 없는 Fc 돌연변이는 불변 영역에서 N297A 또는 D265A/N297A 치환이다. 다
른 추가의 경우에서, 상기 작동체 없는 Fc 돌연변이는 불변 영역에서 N297A 치환이다. 일부 경우들에서, 상기
단리된 항 PD-L1 항체는 탈글리코실화된다. 항체들의 당화는 전형적으로 N 연결 또는 O 연결된다. N 연결은
탄수화물 모이어티가 아스파라긴 잔기의 측쇄에 부착되는 것을 의미한다. 트리펩티드 서열 아스파라긴-X-세린

및 아스파라긴-X-트레오닌(여기서 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)은 탄수화물 모이어티를 아스파라긴 측쇄에 효소적으로 부착하기 위한 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩티드에 상기 트리펩티드 서열들 중 어느 하나의 존재는 가능한 당화 부위를 생성한다. 0 연결된 당화는 히드록시아미노산, 가장 일반적으로는 세린 또는 트레오닌으로의 당 N 아세틸갈락토사민, 갈락토오스 또는 자일로스의 부착을 의미하지만, 5-히드록시프롤린 또는 5-히드록시리신이 또한 사용될 수 있다. 항체의 당화부위의 제거는 전술된 트리펩티드 서열들(N 연결 당화 부위의 경우) 중 하나가 제거되도록 아미노산 서열을 변경함으로써 용이하게 달성된다. 상기 변경은 당화 부위 내의 아스파라긴, 세린 또는 트레오닌 잔기를 다른 아미노산 잔기로 치환(예컨대, 글리신, 알라닌 또는 보존적 치환)함으로써 이루어질 수 있다.

[1026] 2. PD-1 결합 길항제

일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제이다. 예를 들어, 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-1이 하나 또는 그 이상의 이의 리간드 결합 짝에 결합하는 것을 억제한다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-1이 PD-L1에 결합하는 것을 억제한다. 다른 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-1이 PD-L2에 결합하는 것을 억제한다. 또 다른 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-1이 PD-L1 및 PD-L2 모두에 결합하는 것을 억제한다. 상기 PD-1 결합 길항제는 제한 없이 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드, 또는 소분자일 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 면역접합체(예컨대, 불변 영역(예컨대, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부위를 포함하는 면역접합체)이다. 예를 들어, 일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 Fc-융합 단백질이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 AMP-224이다. B7-DCIg로도 공지된 AMP-224는 WO 2010/027827 및 WO 2011/066342에 기재된 PD-L2-Fc 융합 가용성 수용체이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 펩티드 또는 소분자 화합물이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 AUNP-12(피에르파브르(PierreFabre)/오리진(Aurigene))이다. 예컨대, WO 2012/168944, WO 2015/036927, WO 2015/044900, WO 2015/033303, WO 2013/144704, WO 2013/132317, 및 WO 2011/161699를 참조한다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-1을 억제하는 소분자이다.

일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 항 PD-1 항체이다. 다양한 항 PD-1 항체가 본원에 개시된 방법 및 사용에서 활용될 수 있다. 본원의 경우들 중 임의의 것에서, 상기 PD-1 항체는 인간 PD-1 또는 이의 변이체에 결합할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 단일클론 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, 및 F(ab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체 단편이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 인간화 항체이다. 다른 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 인간 항체이다. 예시적인 항 PD-L1 길항제 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, MEDI-0680, PDR001(스파르탈리주맙), REGN2810(세미플리맙), BGB-108, 프롤골리맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리맙, 도스탈리맙, 레티판리맙, 사산리맙, 펜폴리맙, CS1003, HLX10, SCT-I10A, 짐베렐리맙, 발스틸리맙, 제놀림주맙, BI 754091, 세트렐리맙, YBL-006, BAT1306, HX008, 부디갈리맙, AMG 404, CX-188, JTX-4014, 609A, Sym021, LZM009, F520, SG001, AM0001, ENUM 244C8, ENUM 388D4, STI-1110, AK-103, 및 hAb21을 포함한다.

일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 니볼루맙(CAS 등록 번호: 946414-94-4)이다. MDX-1106-04, MDX-1106, ONO-4538, BMS-936558, 및 OPDIVO[®]로도 공지된 니볼루맙(브리스톨-마이어스-스퀴브(Bristol-Myers Squibb)/오노(Ono))는 WO2006/121168에 기재된 항 PD-1 항체이다.

일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 펌브롤리주맙(CAS 등록 번호: 1374853-91-4)이다. MK-3475, 머크(Merck) 3475, 람브롤리주맙, SCH-900475 및 KEYTRUDA[®]로도 공지되어 있는 펌브롤리주맙(머크)은 WO2009/114335에 기재되어 있는 항 PD-1 항체이다.

일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 MEDI-0680(AMP-514; 아스트라제네카(AstraZeneca))이다. MEDI-0680은 인간화 IgG4 항 PD-1 항체이다.

일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 PDR001(CAS 등록 번호 1859072-53-9; 노바르티스)이다. PDR001은 PD-1에 대한 PD-L1 및 PD-L2의 결합을 차단하는 인간화 IgG4 항 PD-1 항체이다.

일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 REGN2810(리제네론(Regeneron))이다. REGN2810은 인간 항 PD-1 항체이다.

일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 BGB-108(베이진(BeiGene))이다.

- [1035] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 BGB-A317(베이진(BeiGene))이다.
- [1036] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 JS-001(상하이 준시(Shanghai Junshi))이다. JS-001은 인간화 항 PD-1 항체이다.
- [1037] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 STI-A1110(소렌토(Sorrento))이다. STI-A1110은 인간 항 PD-1 항체이다.
- [1038] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 INCSHR-1210(인사이트(Incyte))이다. INCSHR-1210은 인간 IgG4 항 PD-1 항체이다.
- [1039] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 PF-06801591(화이자(Pfizer))이다.
- [1040] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 TSR-042(ANB011; 테사로/아냅티스바이오(Tesaro/AnaptysBio)로도 공지됨)이다.
- [1041] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 AM0001(ARMO 바이오사이언스(Biosciences))이다.
- [1042] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 ENUM 244C8(이뉴머럴 바이오메디컬 홀딩스)이다. ENUM 244C8은 PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 차단하지 않고 PD-1 기능을 억제하는 항 PD-1 항체이다.
- [1043] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 ENUM 388D4(이뉴머럴 바이오메디컬 홀딩스)이다. ENUM 388D4는 PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 경쟁적으로 억제하는 항 PD-1 항체이다.
- [1044] 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 WO 2015/112800, WO 2015/112805, WO 2015/112900, US 20150210769, WO2016/089873, WO 2015/035606, WO 2015/085847, WO 2014/206107, WO 2012/145493, US 9,205,148, WO 2015/119930, WO 2015/119923, WO 2016/032927, WO 2014/179664, WO 2016/106160, 및 WO 2014/194302에 기재된 항 PD-1 항체로부터의 6개의 HVR 서열(예컨대, 3개의 중쇄 HVR 및 3개의 경쇄 HVR) 및/또는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [1045] 다른 추가의 특정 양태에서, 상기 항 PD-1 항체는 감소된 또는 최소의 Fc 매개 작동체 기능을 갖는다. 다른 추가의 특정 양태에서, 상기 최소의 Fc 매개 작동체 기능은 "작동체 없는 Fc 돌연변이" 또는 비당화 돌연변이로부터 발생한다. 다른 추가의 경우에서, 상기 작동체 없는 Fc 돌연변이는 불변 영역에서 N297A 또는 D265A/N297A 치환이다. 일부 경우들에서, 상기 단리된 항 PD-1 항체는 탈글리코실화된다.
- [1046] 3. PD-L2 결합 길항제
- [1047] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L2 결합 길항제이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-L2 결합 길항제는 이의 리간드 결합 쪽으로의 PD-L2 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, 상기 PD-L2 결합 리간드 쪽은 PD-1이다. 상기 PD-L2 결합 길항제는 제한 없이 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드, 또는 소분자일 수 있다.
- [1048] 일부 경우들에서, 상기 PD-L2 결합 길항제는 항 PD-L2 항체이다. 본원의 경우들 중 임의의 것에서, 상기 항 PD-L2 항체는 인간 PD-L2 또는 이의 변이체에 결합할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L2 항체는 단일클론 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L2 항체는 Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, 및 F(ab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체 단편이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L2 항체는 인간화 항체이다. 다른 경우들에서, 상기 항 PD-L2 항체는 인간 항체이다. 다른 추가의 특정 양태에서, 상기 항 PD-L2 항체는 감소된 또는 최소의 작동체 기능을 갖는다. 다른 추가의 특정 양태에서, 상기 최소의 작동체 기능은 "작동체 없는 Fc 돌연변이" 또는 비당화 돌연변이로부터 발생한다. 다른 추가의 경우에서, 상기 작동체 없는 Fc 돌연변이는 불변 영역에서 N297A 또는 D265A/N297A 치환이다. 일부 경우들에서, 상기 단리된 항 PD-L2 항체는 탈글리코실화된다.
- [1049] 상기 분자를 함유하는 조성물을 포함하여 본 발명에 유용한 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 아테졸리주맵)는 항 TIGIT 길항제 항체와 병용으로 사용될 수 있다.
- [1050] 추가의 양태에서, PD-1 축 결합 길항제는 상기 경우들 중 임의의 것에 따른 PD-1 축 결합 길항제 항체이고, 이는 하기의 섹션 C에 기재된 바와 같이 단독으로 또는 병용으로 상기 특징들 중 임의의 것을 통합할 수 있다.
- [1051] C. 항체 형식 및 속성

[1052] 1. 항체 친화성

[1053] 특정 경우들에서, 본원에 제공된 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체), 항 VEGF 항체, 및/또는 항 IL-6R 항체)는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예컨대, 10^{-8} M 이하, 예컨대, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예컨대, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수(K_D)를 가진다.

[1054] 한 경우에서, K_D 는 방사표지된 항원 결합 분석(RIA)에 의해 측정된다. 한 경우에서, RIA는 관심 항체의 Fab 형태 및 이의 항원을 이용하여 실시된다. 예를 들어, 항원에 대한 Fab의 용해 결합 친화성은 표지화되지 않은 항원의 적정 연속의 존재하에 Fab를 최소 농도의 (^{125}I) 표지된 항원과 평형시키고, 이후 결합된 항원을 항 Fab 항체 코팅된 플레이트로 포획함으로써 측정된다(예컨대, Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999)을 참조). 분석을 위한 조건을 확립하기 위해, MICROTITER[®] 다중웰 평판(Thermo Scientific)이 50 mM 탄산나트륨(pH 9.6)에서 5 $\mu\text{g/ml}$ 의 포획 항 Fab 항체(Cappel Labs)로 하룻밤 동안 코팅되고, 그리고 차후에, 실온(대략 23°C)에서 2 내지 5 시간 동안 PBS에서 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 차단된다. 비흡착제 플레이트(농크(Nunc) #269620)에서, 100 pM 또는 26 pM [^{125}I] 항원은 관심이 되는 Fab의 연속 희석으로 혼합한다(예컨대, Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)의 Fab-12인 항 VEGF 항체의 평과와 일치하게). 관심 Fab는 그 다음 하룻밤 동안 배양되고; 그러나, 평형에 확실하게 이를 수 있도록 더 오랜 기간(예로써, 약 65 시간) 동안 배양이 지속될 수 있다. 그 이후, 상기 혼합물은 실온 배양(예로써, 1 시간 동안)을 위하여 포획 플레이트로 이전된다. 그런 다음 용액을 제거하고 플레이트를 PBS 중 0.1% 폴리소르베이트 20(트윈(TWEEN)-20[®])으로 8회 세척한다. 플레이트가 건조되었을 때, 150 μl /웰의 섬광기(MICROSCINT-20 TM; 팩커드(Packard))가 첨가되고, 플레이트는 TOPCOUNT TM 감마 계수기(팩커드) 상에서 10분 동안 계수된다. 경쟁적 결합 분석에 사용하기 위하여 최대 결합의 20% 이하를 제공하는 각 Fab 농도가 선택된다.

[1055] 또 다른 경우에 따르면, K_D 는 비아코어(BIACORE)[®] 표면 플라즈몬 공명 분석을 사용하여 측정된다. 예를 들면, 비아코어[®]-2000 또는 비아코어[®]-3000(비아코어(BIACORE, Inc.), 뉴저지주의 피스카타웨이 소재)을 이용한 분석이 ~10 반응 단위(RU)에서 고정된 항원 CM5 칩으로 25°C에서 실시된다. 한 경우에서, 카르복시메틸화된 텍스트란 바이오센서 칩(CM5, 비아코어)은 공급업체의 지침에 따라 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 하이드로클로라이드(EDC) 및 N-하이드록시숙신이미드(NHS)로 활성화된다. 항원은 10 mM 소듐 아세테이트, pH 4.8을 이용하여 5 $\mu\text{g/ml}$ (~0.2 μM)으로 희석시킨 후, 5 μl /분의 유속으로 주사하여 결합된 단백질의 대략 10 반응 단위(RU)를 얻는다. 항원 주사 후, 1 M 에탄올아민을 주사하여 반응하지 않은 군을 차단한다. 동역학 측정을 위해, Fab의 2배 연속 희석액(0.78 nM 내지 500 nM)을 약 25 μl /분의 유속으로 25°C에서 0.05% 폴리소르베이트 20(트윈-20TM) 계면활성제(PBST)를 포함하는 PBS 내에 주입한다. 결합율(k_{on}) 및 해리율(k_{off})은 결합 및 해리 센서그램을 동시에 피팅함에 의해 단순한 1 대 1 랑무어 결합 모델(비아코어[®] 평가 소프트웨어 버전 3.2)을 사용하여 산출한다. 평형 해리 상수(K_D)는 비율 k_{off}/k_{on} 로 산출된다. 예를 들어, 문헌[Chen et al., Biol. 293:865-881(1999)을 참조한다. 온 레이트가 상기 표면 플라즈몬 공명 분석에 의해 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 를 초과하면, 온 레이트는 분광계, 예컨대 정지-유동 구비된 분광광도계(Aviv Instruments) 또는 교반 큐벳이 달린 8000-시리즈 SLM-AMINCOTM 분광광도계(ThermoSpectronic)에서 측정될 때 증가하는 농도의 항원의 존재에서 PBS, pH 7.2에서, 20 nM 항 항원 항체(Fab 형태)의 25°C에서 형광 방출 강도(여기 = 295 nm; 방출 = 340 nm, 16 nm 대역)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광 퀀칭 기술을 이용함으로써 결정될 수 있다.

[1056] 2. 항체 단편

[1057] 특정 경우들에서, 본원에 제공된 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체)는 항체 단편이다. 항체 단편은, Fab, Fab', Fab' -SH, F(ab')₂, Fv, 및 scFv 단편, 및 하기에 기재된 기타 단편들을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 특정 항체 단편을 검토하려면, Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003)을 참조한다. scFv 단편들의 검토는, 예컨대, Pluckthün, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag,

New York), pp. 269-315 (1994); WO 93/16185; 및 미국 특허 제5,571,894호 및 5,587,458호를 또한 참조한다. 구제 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')₂ 단편에 관한 논의를 위해, 미국 특허 제5,869,046호를 참조한다.

[1058] 이중체는 2가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 예를 들어, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)을 참조한다. 삼중체 및 사중체는 또한 Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)을 참조한다.

[1059] 단일 도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 경우들에서, 단일 도메인 항체는 인간 단일 도메인 항체이다(도만티스(Domantis, Inc.), 매사추세츠 월섬 소재; 예컨대, 미국 특허 제6,248,516 B1호를 참조).

[1060] 항체 단편은 다양한 기술에 의해 제조될 수 있으며, 이에겐 원형 항체의 단백질분해 절단뿐만 아니라, 본원에 기재된 바와 같이, 재조합 숙주 세포(예컨대, *대장균* (*E. coli*) 또는 파지)에 의해 생산된 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[1061] 3. 키메라 및 인간화 항체

[1062] 특정 경우들에서, 본원에 제공된 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체)는 키메라 항체이다. 특정 키메라 항체는, 예컨대, 미국 특허 제 4,816,567호; 및 Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)에 기재되어 있다. 일례에서, 키메라 항체는 비인간 가변 영역(예컨대, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 또는 비인간 영장류, 예컨대, 원숭이로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메라 항체는 부류 또는 하위부류가 모 항체의 부류로부터 변화된 “부류 전환된” 항체이다. 키메라 항체는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[1063] 특정 예들에서, 키메라 항체는 인간화 항체이다. 전형적으로, 비인간 항체는 부모 비인간 항체의 특이성 및 친화성을 유지하면서, 인간에 대한 면역원성을 감소시키기 위해 인간화된다. 일반적으로, 인간화된 항체는 하나 또는 그 이상의 가변적 도메인을 포함하는데, HVR들, 예로써, CDR들, (또는 이의 부분들)는 비-인간 항체로부터 유도되고, FRs (또는 이의 부분들)은 인간 항체 서열로부터 유도된다. 인간화 항체는 임의적으로, 인간 불변 영역의 적어도 일부를 또한 포함할 것이다. 일부 예들에 있어서, 인간화된 항체에서 일부 FR 잔기는 비-인간 항체 (예로써, HVR 잔기가 유도된 항체)의 대응 잔기로 대체되어, 예로써, 항체 특이성 또는 친화도가 복원 또는 개선된다.

[1064] 인간화 항체 및 이의 제조 방법은, 예컨대 Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)에서 검토되고, 예컨대 Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); Queen et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989); 미국 특허 제 5,821,337호, 7,527,791호, 6,982,321호, 및 7,087,409호; Kashmiri et al., *Methods* 36:25-34 (2005) (특이성 결정 영역(SDR) 이식을 기재함); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991)(“표면 노출 잔기 변형(resurfacing)”을 기재함); Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005)(“FR 셔플링(shuffling)”을 기재함); 및 Osbourn et al., *Methods* 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000)(FR 셔플링에 대한 “유도된 선택” 접근법을 기재함)에 추가로 기재되어 있다.

[1065] 인간화에 사용할 수 있는 인간 프레임워크 영역은: “최적의” 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역(예컨대, Sims et al. *J. Immunol. J. Immunol.* 151:2296 (1993)을 참조); 특정 하위군의 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 영역(예컨대, Carter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); 및 Presta et al. *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)을 참조); 인간 성숙(체세포적으로 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역(예컨대, Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)을 참조); 및 FR 라이브러리 선별로부터 유래된 프레임워크 영역(예컨대, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok et al., *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

[1066] 4. 4. 인간 항체

[1067] 특정 경우들에서, 본원에 제공된 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체)는 인간 항체이다. 인간 항체는 당해 분야에서 공지된 다양한 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)

및 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)를 참조한다.

[1068] 인간 항체는 항원 공격에 대한 응답으로 무손상 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 포함하는 무손상 항체를 생산하도록 변형된 유전자도입 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 이런 동물은 전형적으로, 내인성 면역글로불린 좌위를 대체하거나, 또는 염색체외로 존재하거나 또는 동물의 염색체 내로 무작위로 통합되는 인간 면역글로불린 좌위 중에서 전부 또는 일부를 내포한다. 상기 형질전환 마우스에서, 상기 내인성 면역글로불린 좌위는 일반적으로 비활성화되어 있다. 형질전환 동물로부터 인간 항체를 수득하는 방법을 검토하려면, LLonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)를 참조한다. 또한, 예를 들어, XENOMOUSE™ 기술을 기재하는 미국 특허 제 6,075,181 및 6,150,584; HuMab® 기술을 기재하는 미국 특허 제 5,770,429; K-M MOUSE® 기술을 기재하는 미국 특허 제 7,041,870, 그리고 VelociMouse® 기술을 기재하는 미국 특허출원 공개공보 US 2007/0061900)를 참조하라. 이런 동물에 의해 산출된 무손상 항체로부터 인간 가변 영역은 예를 들면, 상이한 인간 불변 영역과 조합함으로써 더욱 변형될 수 있다.

[1069] 인간 항체는 또한, 하이브리도마-기초된 방법에 의해 만들어질 수 있다. 인간 단일클론 항체의 생산을 위한 인간 골수종 및 생쥐-인간 헤테로골수종 세포주가 설명되었다. (예컨대, Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); and Boerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)을 참조한다.) 인간 B 세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체가 또한 Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)에 더 상세히 기재된다. 추가적인 방법들은, 예를 들어, 미국 특허 제 7,189,826호(하이브리도마 세포주로부터 단클론 인간 IgM 항체의 생산을 기재) 및 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006)(인간-인간 하이브리도마를 기재)에서 기재된 방법들을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술 (Trioma technology)은 Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)에서 또한 설명된다.

[1070] 인간 항체는 또한 인간 유래된 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택되는 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리함으로써 생성될 수 있다. 이런 가변 도메인 서열은 이후, 원하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하기 위한 기술은 아래에 설명된다.

[1071] 5. 라이브러리 유래 항체

[1072] 본 발명의 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체)는 바람직한 활성 또는 활성들을 가진 항체에 대한 복합 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다. 예를 들어, 파지 전사 라이브러리를 산출하고, 원하는 결합 특징을 소유하는 항체에 대해 상기 라이브러리를 선별검사하기 위한 다양한 방법이 당해 분야에서 공지된다. 이러한 방법은, 예컨대 Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O' Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)에서 검토되고, 예컨대, McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); and Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)에 추가로 기재되어 있다.

[1073] 특정 파아지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자 레퍼토리는 중합효소 연쇄 반응(PCR)에 의해 별도로 클로닝되고 파아지 라이브러리에서 무작위로 재조합되며, Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)를 참조한다. 파지는 전형적으로, 단일 사슬 Fv (scFv) 단편으로서 또는 Fab 단편으로서 항체 단편을 전시한다. 면역화된 공급원으로부터 라이브러리는 하이브리도마를 구축하는 요건 없이 면역원에 대한 높은 친화성 항체를 제공한다. 대안적으로, 원형 레퍼토리는 Griffiths et al., *EMBO J.*, 12: 725-734 (1993)를 참조한다. 최종적으로, 원형 라이브러리는 또한 Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)에 기재된 바와 같이 줄기 세포로부터 재배열되지 않은 V 유전자 절편을 복제하고 무작위 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용하여 고도로 가변적인 CDR3 영역을 부호화하고 시험관 내 재배열을 달성함으로써 합성적으로 제조할 수 있다. 인간 항체 파지 라이브러리를 기재하는 특허 공보는, 예를 들어: 미국 특허 제 5,750,373호, 및 미국 특허 공보 제2005/0079574호, 제2005/0119455호, 제2005/0266000호, 제2007/0117126호, 제2007/0160598호, 제2007/0237764호, 제2007/0292936호, 및 제2009/0002360호를 포함한다.

[1074] 인간 항체 라이브러리들로부터 단리된 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체) 또는 항체 단편은 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주된다.

[1075] 6. 항체 변이체

[1076] 특정 경우들에서, 본 발명의 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체)의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 본원에 상세히 기재된 바와 같이, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제 항체 (예를 들어, 항 PD-L1 길항제 항체)는 원하는 구조적 및 기능적 특성들에 기반하여 최적화될 수 있다. 예를 들면, 항체의 상기 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 성질들을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체들은 상기 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열 내부에 적절한 변형을 도입시킴으로써, 또는 펩티드 합성에 의해 만들어질 수 있다. 이러한 변형은, 예를 들면, 항체의 아미노산 서열 내의 잔기의 결실, 및/또는 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 만일 최종 구조체가 바람직한 특징, 예를 들어, 항원-결합을 보유한다면, 최종 구조체에 도달하기 위한 임의의 결실, 삽입, 및 치환의 조합이 이루어질 수 있다.

[1077] I. 치환, 삽입, 및 결실 변이체

[1078] 특정 경우들에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 가지는 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체) 변이체가 제공된다. 치환 돌연변이유발에 대한 관심 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환들을 표 3에서 “바람직한 치환”이라는 제목으로 나타낸다. 더 많은 실질적인 변화가 표 3의 “예시적 치환”이라는 제목하에 제시되며, 이는 아미노산 측쇄 클래스를 참조하여 이하에서 추가로 설명된다. 아미노산 치환들은 바람직한 활성, 예를 들면, 유지된/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대하여 스크리닝된 관심대상 항체 및 산물 안으로 도입될 수 있다.

표 3

[1079]

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

[1080] 예시적이고 바람직한 아미노산 치환

[1081] 아미노산은 공통 측쇄 특성에 따라 군화될 수 있다:

[1082] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[1083] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

- [1084] (3) 산성: Asp, Glu;
- [1085] (4) 염기성: His, Lys, Arg;
- [1086] (5) 측쇄 방향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro;
- [1087] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [1088] 비-보존성 치환들은 이들 분류 중 하나의 구성원을 또 다른 분류로 교환하게 할 것이다.
- [1089] 치환성 변이체의 한 가지 유형은 모 항체의 하나 또는 그 이상의 초가변적 영역 잔기의 치환 (예컨대, 인간화된 또는 인간 항체)과 연관된다. 일반적으로, 추가 연구를 위해 선택된 생성된 변이체(들)는 모 항체에 비해 특정 생물학적 특성(예를 들어, 증가된 친화도, 감소된 면역원성)에서 변형 (예를 들어, 개선)을 가질 것이고 및/또는 모 항체의 특정 생물학적 특성을 실질적으로 보유할 것이다. 예시적인 치환 변이체는 친화도 성숙 항체이며, 이는 예를 들어 본원에 기재된 것과 같은 과거 디스플레이 기반 친화도 성숙 기술을 사용하여 편리하게 생성될 수 있다. 간략하게 설명하자면, 하나 또는 그 이상의 HVR 잔기가 돌연변이되고, 변이체 항체는 과거 상에서 디스플레이되며, 그리고 특정 생물학적 활성 (예컨대, 결합 친화도)에 대하여 스크리닝된다.
- [1090] 변경 (예컨대, 치환들)은 예컨대, 항체 친화도를 개선하기 위해 HVR들에서 이루어질 수 있다. 상기 변경은 HVR "핫스팟," 즉, 체세포 성숙 과정 동안 높은 빈도로 돌연변이하는 코돈에 의해 부호화된 잔기(예컨대, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), 및/또는 항원과 접촉하는 잔기에서 이루어질 수 있으며, 이때 생성된 변이체 VH 또는 VL가 결합 친화도에 대하여 시험된다. 제 2 라이브러리를 구축하고, 재선별함에 의한 친화도 성숙은 예컨대, Hoogenboom 외. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O' Brien 외, ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))에서 설명되어 있다. 친화도 성숙의 일부 예들에 있어서, 다양성은 다양한 방법들 중 임의의 방법에 의해 성숙을 위해 선택된 가변 유전자들에 도입된다(예컨대, 오류-발생(error-prone) PCR, 사슬 서플링, 또는 올리고뉴클레오타이드-지시된 돌연변이생성). 이어서 제 2 라이브러리가 생성된다. 이어서, 이 라이브러리를 스크리닝하여, 원하는 친화도를 갖는 임의의 항체 변이체를 식별한다. 다양성을 도입시키는 또 다른 방법은 HVR-지시된 방법을 포함하는데, 이때 몇 개의 HVR 잔기 (가령, 한번에 4-6개 잔기)가 무작위 배정된다. 항원 결합에 관여하는 HVR 잔기는 예컨대, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 이용하여 특이적으로 동정될 수 있다. 특히 CDR-H3 및 CDR-L3이 표적이 되는 경우가 많다.
- [1091] 특정 예들에 있어서, 치환, 삽입, 또는 결손은 이러한 변경으로 이 항체가 항원에 결합하는 능력이 실질적으로 감소되지 않는 한, 하나 또는 그 이상의 HVR들에 발생할 수 있다. 예를 들면, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변경 (예컨대, 본원에서 제공된 보존적 치환)이 HVR들에 이루어질 수 있다. 이러한 변경은 예를 들어, HVR의 항원 접촉 잔기의 외부에 있을 수 있다. 상기에서 제시된 변이체 VH 및 VL의 특정 예들에 있어서, 각 HVR은 변경되지 않거나, 또는 1, 2 또는 3개 이상의 아미노산 치환을 포함한다.
- [1092] 돌연변이유발을 위해 표적화될 수 있는 항체의 잔기 또는 영역의 확인을 위한 유용한 방법은 Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085에 의해 설명된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 불린다. 이 방법에서, 표적 잔기 또는 표적 잔기들의 그룹 (예컨대, 하전된 잔기, 가령 Arg, Asp, His, Lys, 및 Glu)이 식별되고, 중성 또는 음으로 하전된 아미노산 (예컨대, 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 대체되어, 항원과 항체의 상호작용이 영향을 받았는지를 판단한다. 초기 치환에 대한 기능적 민감성을 나타내는 아미노산 위치에 추가 치환이 도입될 수 있다. 대안으로, 또는 추가로, 항원-항체 복합체의 결정 구조를 이용하여 항체와 항원 간의 접촉점을 식별한다. 이러한 접촉 잔기와 이웃 잔기는 치환의 후보로서 표적되거나, 또는 제거될 수 있다. 변이체들이 원하는 성질을 포함하는지 여부를 결정하기 위해 이들을 스크리닝할 수 있다.
- [1093] 아미노산 서열 삽입은 1개 잔기로부터 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩티드까지의 길이의 범위를 갖는 아미노 및/또는 카르복실 말단 융합뿐만 아니라 단일 또는 복수 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소 (예를 들면, ADEPT의 경우) 또는 폴리펩티드에 대한 항체의 N 또는 C 말단에 융합을 포함한다.
- [1094] II. 글리코실화 변이체
- [1095] 특정 경우들에서, 본 발명의 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체)는 항체가 당화되는 정도를 증가 또는 감소시키도록 변경될 수 있다. 본 발명의 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체 (예를 들어, 항 PD-L1 길항제 항체)의 당화 부위의

추가 또는 결실은 하나 또는 그 이상의 당화 부위가 만들어지거나 또는 제거되도록 아미노산 서열을 변경시킴으로써 편의상 실행될 수 있다.

[1096] 항체가 Fc 영역을 포함할 때, 이에 부착된 탄수화물은 변경될 수 있다. 포유류 세포들에 의해 만들어지는 고유 항체는 Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 N 연결부에 의해 일반적으로 부착된 분지화된, 이촉각성(biantennary) 올리고당을 전형적으로 포함한다. 예컨대, Wright et al. *TIBTECH* 15:26-32 (1997). 올리고당류는 다양한 탄수화물, 예를 들면, 만노오스, N-아세틸 글루코사민(GlcNAc), 갈락토오스 및 시알산뿐만 아니라 바이안테나리 올리고당류 구조의 “줄기”에서 GlcNAc에 부착된 푸코오스를 포함할 수 있다. 일부 경우들에서, 특정한 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 생성하기 위해 본 발명의 항체의 올리고당의 변형이 이루어진다.

[1097] 한 경우에서, Fc 영역에 부착된(직접 또는 간접적으로) 푸코스가 없는 탄수화물 구조를 가진 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체) 변이체들이 제공된다. 예를 들어, 이러한 항체에서 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%가 될 수 있다. 푸코오스의 양은, 예를 들어 WO 2008/077546에서 기재된 바와 같이, MALDI-TOF 질량 분광분석법에 의해 측정될 때, Asn 297에 부착된 모든 당구조의 총합(예컨대, 복합체, 하이브리드 및 높은 만노오스 구조)에 비하여, 상대적으로 Asn297에서 당쇄 내에 푸코오스의 평균량을 계산함으로써 결정된다. Asn297은 Fc 영역 내에 대략 위치 297 (Fc 영역 잔기의 EU 넘버링)에서 위치된 아스파라긴 잔기를 지칭한다; 하지만, Asn297은 또한, 항체에서 경미한 서열 변이로 인해, 위치 297의 대략 $\pm$ 3개 아미노산 상류 또는 하류에, 다시 말하면, 위치 294 및 300 사이에 위치될 수 있다. 이러한 푸코실화는 개선된 ADCC 기능을 보유할 수 있다. 예컨대, 미국 특허 공보 제 2003/0157108호(Presta, L.); US 2004/0093621(교와 하코 코교(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd))을 참조한다. “탈푸코실화” 또는 “푸코스 결핍” 항체 변이체들과 관련된 문헌들의 예는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)에서 기재된 바와 같은 삼중특이적 항체를 제조하여 만들 수 있다. 탈푸코실화된 항체를 생성할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포(Ripka et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)); 미국 특허 출원 제 US 2003/0157108 A1호, Presta, L; 및 WO 2004/056312 A1, Adams et al., 특히 실시예 11), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실전달효소 유전자, FUT8, 녹아웃 CHO 세포(예컨대, Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); 및 WO2003/085107)를 포함한다.

[1098] 상기 내용을 고려할 때, 일부 예들에서, 본 발명의 방법은 비당화 부위 돌연변이를 포함하는 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵) 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체) 변이체를 분획화된 용량 증량 투약 요법과 관련하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우들에서, 비당화 부위 돌연변이는 항체의 효과기 기능을 감소시킨다. 일부 경우들에서, 비당화 부위 돌연변이는 치환 돌연변이이다. 일부 경우들에서, 항체는 작동체 기능을 감소시키는, Fc 영역의 치환 돌연변이를 포함한다. 일부 경우들에서, 치환 돌연변이는 아미노산 잔기 N297, L234, L235, 및/또는 D265 (EU 넘버링)에 존재한다. 일부 경우들에서, 치환 돌연변이는 N297G, N297A, L234A, L235A, D265A, 및 P329G로 구성된 그룹에서 선택된다. 일부 경우들에서, 치환 돌연변이는 아미노산 잔기 N297에 존재한다. 바람직한 경우에서, 치환 돌연변이는 N297A이다.

[1099] 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-L1 길항제 항체)의 Fc 영역의 이촉각성 올리고당이 GlcNAc에 의해 양분되어 있는, 양분된 올리고당을 가진 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체변이체들이 추가로 제공된다. 이러한 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이러한 변이체들의 예들은 예로써, WO 2003/011878 (Jean-Mairet 외.); 미국 특허 제 6,602,684 (Umana et al.); 및 미국 2005/0123546(Umana et al.)에 기재되어 있다. Fc 영역에 부착된 올리고당에 최소한 한 개의 갈락토스 잔기를 가진 항체 변이체들이 또한 제공된다. 이러한 항체 변이체들은 개선된 CDC 기능을 보유할 수 있다. 이러한 항체 변이체들은 예로써, WO 1997/30087 (Patel 외.); WO 1998/58964 (Raju, S.); 그리고 WO 1999/22764 (Raju, S.)에서 기재되어 있다.

[1100] III. Fc 영역 변이체

[1101] 특정 경우들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형이 본 발명의 항 TIGIT 길항제(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵) 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항

체(예컨대, 아테졸리주맙) 또는 항 PD-1 길항제 항체)의 Fc 영역 안으로 도입되고, 이로 인하여 Fc 영역 변이체가 생성된다(예컨대, US 2012/0251531을 참조). 상기 Fc 영역 변이체는 하나 또는 그 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형(예컨대, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 (예컨대, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)를 포함할 수 있다.

[1102] 특정 경우들에서, 본 발명은 모든 효과기 기능은 아니지만 일부를 효과기 기능을 보유하는 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체 (예를 들어, 항 PD-L1 길항제 항체 변이체)를 고려하는데, 이는 생체내에서 항체의 반감기가 중요하지만 또한 특정 효과기 기능 (가령, 보체 및 ADCC)이 불필요하거나 유해한 응용분야에 있어서 바람직한 후보가 되게 한다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 분석을 실행하여 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인할 수 있다. 예를 들면, Fc 수용체 (FcR) 결합 분석을 수행하여 상기 항체가 FcγR 결합은 없으나 (그리하여 ADCC 활성이 없을 수 있음), FcRn 결합 능력은 유지함을 확인할 수 있다. ADCC를 조정하는 주요 세포, NK 세포들은 오직 Fc(γRIII)만을 발현시키지만, 단핵구는 Fc(γRI, Fc(γRII 및 Fc(γRIII를 발현시킨다. 조혈 세포상의 Fc 발현은: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)의 464 페이지, 표 3을 참조한다. 관심이 되는 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 분석의 비제한적인 예는 미국 특허 제 5,500,362(예컨대, Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 및 Hellstrom, I et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)을 참조). 대안으로, 비방사능활성 분석 방법들이 이용될 수 있다(예를 들어, 유동 세포 측정을 위한 ACTI™ 비방사능활성 세포독성 분석(셀 테크놀로지(CellTechnology, Inc.), 캘리포니아 주의 마운틴 뷰 소재); 및 사이토크스(CytoTox) 96® 비방사능활성 세포독성 분석(프로메가(Promega), 위스콘신주의 매디슨 소재)을 참조). 이런 분석을 위한 유용한 작동체 세포는 말초혈 단핵 세포(PBMC) 및 자연 킬러(NK) 세포를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, 관심이 되는 분자의 ADCC 활성은 생체내, 예컨대 동물 모델에서, 예컨대 Clynes et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)에 개시된 바와 같이 평가될 수 있다. 상기 항체가 C1q에 결합할 수 없고, 이로 인하여 CDC 활성이 결여된다는 것을 확인하기 위하여 C1q 결합 분석이 또한 실행될 수 있다. 예컨대, WO 2006/029879와 WO 2005/100402에서 C1q 및 C3c 결합 ELISA 참조한다. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 분석이 수행될 수 있다(예를 들어, Gazzano-Santoro et al. *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al. *Blood*. 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie *Blood*. 103:2738-2743 (2004)을 참조). FcRn 결합 및 생체내 청소율/반감기 측정은 또한 당업계에 공지된 방법을 사용하여 실시될 수 있다(예컨대, Petkova, S.B. et al. *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)를 참조).

[1103] 감소된 효과기 기능을 가진 항체들은 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중 하나 또는 그 이상의 치환을 가진 것들을 포함한다 (미국 특허 제 6,737,056 및 8,219,149). 이러한 Fc 돌연변이체들은 잔기 265 및 297의 잔기가 알라닌으로 치환된 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 비롯하여, 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2개 또는 그 이상에서 치환을 가진 Fc 돌연변이체들을 포함한다 (미국 특허 제 7,332,581 및 8,219,149 참조).

[1104] 특정 경우들에서, 항체에서 야생형 인간 Fc 영역의 위치 329의 프롤린은 글리신 또는 아르기닌 또는 Fc의 프롤린 329와 FcγRIII의 트립토판 잔기 Trp 87 및 Trp 110 사이에서 형성되는 Fc/Fcγ 수용체 경계면 내부의 프롤린 샌드위치를 파괴하기에 충분히 큰 아미노산 잔기로 치환된다 (Sondermann et al.: *Nature* 406, 267-273 (20 Jul. 2000)). 특정 경우들에서, 상기 항체는 적어도 하나의 추가 아미노산 치환을 포함한다. 한 경우에서, 추가 아미노산 치환은 S228P, E233P, L234A, L235A, L235E, N297A, N297D, 또는 P331S이고, 그리고 또한 또 다른 예에서 적어도 하나의 추가 아미노산 치환은 인간 IgG1 Fc 영역의 L234A 및 L235A 또는 S228P 및 인간 IgG4 Fc 영역의 L235E이고(예컨대, US 2012/0251531을 참조), 그리고 또한 또 다른 예에서 적어도 하나의 추가 아미노산 치환은 인간 IgG1 Fc 영역의 L234A 및 L235A 및 P329G이다.

[1105] FcR에 대한 결합이 개선 또는 감소된 특정 항체 변이체가 기재된다. (예컨대, 미국 특허 제 6,737,056호; WO 2004/056312호, 및 Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)를 참조).

[1106] 특정 경우들에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선시키는 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대 Fc 영역의 위치 298, 333 및/또는 334(잔기의 EU 넘버링)에서 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다.

[1107] 일부 경우들에서, 변형은, 예컨대 미국 특허 제 6,194,551호, WO 99/51642호, 및 Idusogie et al. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)에 기재된 바와 같이 변경된(즉, 개선되거나 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포 독성(CDC)을 초래하는 Fc 영역에서 이루어진다.

[1108] 반감기가 증가되고, 태아로의 모체 IgG의 이동에 원인으로 작용하는 신생아 Fc 수용체(FcRn)로의 결합이 개선된

항체(Guyer et al., *J. Immunol.* 117:587 (1976) and Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994))가 US2005/0014934A1(Hinton et al.)에 기재되어 있다. 이들 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선시키는 하나 또는 그 이상의 치환들을 가진 Fc 영역을 내부에 포함한다. 상기 Fc 변이체들은 Fc 영역 잔기들: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434의 하나 이상에서 치환, 예컨대 Fc 영역 잔기 434의 치환 (US 특허 제7,371,826호).

[1109] Fc 영역 변이체들의 다른 예들에 관련된 Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); U.S. 특허 제 5,648,260; U.S.특허 제 5,624,821; 그리고 WO 94/29351을 참조한다.

[1110] 일부 양태들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루탐) 및/또는 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)는 N297G 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[1111] 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루탐) 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체)는 하나 이상의 중쇄 불변 도메인을 포함하고, 여기서 상기 하나 이상의 중쇄 불변 도메인은 제1 CH1(CH11) 도메인, 제1 CH2(CH21) 도메인, 제1 CH3(CH31) 도메인, 제2 CH1(CH12) 도메인, 제2 CH2(CH22) 도메인, 및 제2 CH3(CH32) 도메인으로부터 선택된다. 일부 예들에서, 하나 이상의 중쇄 불변 도메인 중 적어도 하나는 또 다른 중쇄 불변 도메인과 페어링된다. 일부 구현예에서, CH3₁ 및 CH3₂ 도메인 각각은 돌출부 또는 공동 을 포함하고, 여기서 CH3₁ 도메인에서 돌출부 또는 공동은 각각 CH3₂ 도메인에서 공동 또는 돌출부에 위치할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 CH3₁ 및 CH3₂ 도메인은 상기 돌출부 및 공동 사이 계면에서 만난다. 일부 경우들 에서, CH2₁ 및 CH2₂ 도메인 각각은 돌출부 또는 공동을 포함하고, 여기서 CH2₁ 도메인에서 돌출부 또는 공동은 각각 CH2₂ 도메인에서 공동 또는 돌출부에 위치할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 CH21 및 CH22 도메인은 상 기 돌기 또는 공동 사이의 경계면에서 만난다. 일부 경우들에서, 상기 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루탐) 및/또는 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵)는 IgG1 항체이다.

[1112] IV. 시스템인 가공된 항체 변이체

[1113] 특정 경우들에서, 항체의 하나 또는 그 이상의 잔기가 시스템인 잔기로 대체된, 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체), 예컨대, "thioMAbs"를 만 드는 것이 바람직할 수 있다. 특정 경우들에서, 상기 치환된 잔기는 항체의 접근가능한 부위에서 나타난다. 이들 잔기를 시스템인으로 치환함으로써, 반응성 티올 기는 따라서, 항체의 접근 가능한 부위에서 위치되고, 그 리고 항체를 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 접합하여 본원에서 더욱 설명된 바와 같은 면역접합체를 창출하는 데 이용될 수 있다. 특정 경우들에서, 다음과 같은 임의의 하나 또는 그 이 상의 잔기는 시스템인으로 치환된다: 경쇄의 V205(카바트 넘버링); 중쇄의 A118(EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400 (EU 넘버링). 시스템인 조작된 항체는 예를 들면, 미국 특허 제 7,521,541에서 설명된 것과 같이 생성될 수 있다.

[1114] V. 항체 유도체

[1115] 특정 경우들에서, 본원에 제공되는 본 발명의 항 TIGIT 길항제 항체 (예를 들어, 항 TIGIT 길항제 항체 (예를 들어, 티라글루탐) 또는 이의 변이체) 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체 (예를 들어, 본 발명의 항 PD-L1 길항 제 항체 (예를 들어, 아테졸리주맵 또는 이의 변이체))는 해당 분야에 공지되어 있고 쉽게 입수할 수 있는 추가 의 비단백질성 모이어티를 함유하도록 추가로 변형된다. 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 수용성 중합체 를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 수용성 중합체의 무제한적 실례는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르복시메틸셀룰로오스, 덱스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1, 3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산 (동중중합체 또는 무 작위 공중합체), 그리고 덱스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 동중중 합체, 프롤릴프로필렌 산화물/에틸렌 산화물 공중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리올 (예를 들면, 글리세롤), 폴리 비닐 알코올, 그리고 이들의 혼합물을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데히 드는 물에서 안정성으로 인해, 제조 시에 이점을 가질 수 있다. 중합체는 임의의 분자량일 수 있고, 분지형 또 는 비분지형일 수 있다. 상기 항체에 부착된 중합체의 수는 가변적일 수 있고, 만약 하나를 초과한 중합체가 부착된 경우, 중합체들은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 이용되는 중합체의 숫자

및/또는 유형은 향상되는 항체의 특정 특성 또는 기능, 항체 유도체가 규정된 조건하에 요법에서 이용될 것인지의 여부 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 고려 사항에 근거하여 결정될 수 있다.

- [1116] 또 다른 경우에서, 방사선에 노출에 의해 임의로 가열될 수 있는 비단백질성 모이어티 및 항체의 콘주게이트가 제공된다. 한 경우에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다(Kam et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)). 방사능은 임의의 파장일 수 있으며, 정상 세포들에게 해를 주지 않지만, 그러나 상기 항체-비단백질성 모이어티에 근접한 세포들은 사멸되는 온도에서 비단백질성 모이어티에 열을 가하는 파장이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [1117] **제조합 생산 방법**
- [1118] 본 발명의 항 TIGIT 길항제 항체(예컨대, 본원에 개시된 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라골루맵) 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맵) 또는 항 PD-1 길항제 항체)는 예컨대, 미국 특허 제4,816,567호에 기재된 바와 같은 제조합 방법 및 조성물을 사용하여 제조될 수 있으며, 이는 그 전체가 본원에 원용된다.
- [1119] 항 TIGIT 길항제 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 항체(예를 들어, 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체)의 제조합 생산을 위해, 항체를 인코딩하는 핵산이 단리되고 숙주 세포에서의 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터 내로 삽입된다. 이러한 핵산은 통상적인 과정에 의해 용이하게 단리되고, 시퀀싱된다(가령, 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써).
- [1120] 항체 부호화 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 본원에 기재된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 항체는 특히 당화 및 Fc 작동체 기능이 요구되지 않는 경우 박테리아에서 생성될 수 있다. 박테리아에서 항체 단편 및 폴리펩티드 발현과 관련하여 예컨대, 미국 특허 제 5,648,237, 5,789,199, 및 5,840,523 호를 참고하라. (또한, 대장균 내 항체 단편의 발현을 설명하는 Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254를 참조한다.) 발현 후, 항체는 가용성 분획 중의 박테리아 세포 페이스트로부터 단리될 수 있으며 추가로 정제될 수 있다.
- [1121] 원핵생물에 더하여, 진핵 미생물, 예컨대 글리코실화 경로가 “인간화” 되어, 부분적 또는 완전한 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체의 생성을 유발하는 균류 및 효모 균주를 포함한 실모양 균류 또는 효모는 항체 부호화 벡터에 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), 및 Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)를 참조한다.
- [1122] 글리코실화된 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한 다세포 생물체(무척추동물 및 척추동물)로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 실례는 식물과 곤충 세포를 포함한다. 특히, 스포도프테라 프루기페르다 (*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염을 위해, 곤충 세포와 함께 이용될 수 있는 다양한 바쿨로바이러스 계통이 확인되었다.
- [1123] 식물 세포 배양액 또한, 숙주로서 활용될 수 있다. 참조: 예를 들면, US 특허 번호 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978 및 6,417,429 (유전자도입 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIES™ 기술을 설명).
- [1124] 척추동물 세포 또한, 숙주로서 이용될 수 있다. 예를 들면, 현탁 상태에서 성장하도록 적응되는 포유류 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40(COS-7)에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주; 인간 배아 신장 세포주(예컨대, Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)에 기재된 바와 같은 293 또는 293 세포); 어린 햄스터 신장 세포(BHK); 마우스 세르톨리 세포(예컨대, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)에 기재된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포(CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포(HELA); 갯과 신장 세포(MDCK); 버팔로 랫트 간 세포(BRL 3A); 인간 폐 세포(W138); 인간 간 세포(Hep G2); 마우스 유선 종양(MMT 060562); 예컨대 Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)에 기재된 바와 같이 TRI 세포); MRC 5 세포; 및 FS4 세포. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR⁻ CHO 세포(Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))를 포함하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포; 및 골수종 세포주, 예컨대 YO, NSO 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 생성에 적합한 특정 포유류 숙주 세포주를 검토하려면, 예컨대 Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)를 참조한다.
- [1125] **면역접합체**

- [1126] 본 발명은 또한 본원에 기재된 방법 또는 사용에 사용하기 위한 화학요법제 또는 약물과 같은 하나 이상의 세포 독성제에 접합된 본 발명의 항 TIGIT 길항제(예컨대, 본원에 개시된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체, 예컨대, 티라글루맵) 및/또는 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체(예컨대, 펄블로리주맵)), 성장 억제제, 독소(예컨대, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소, 또는 이의 단편), 또는 방사성 동위 원소를 포함하는 면역 접합체를 제공한다.
- [1127] 일부 경우들에서, 면역접합체는 항체가 메이탄시노이드(미국 특허 제5,208,020호, 제5,416,064호 및 유럽 특허 EP 0 425 235 B1호를 참조); 모노메틸아우리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF와 같은 아우리스타틴(MMAE 및 MMAF)(미국 특허 제5,635,483호 및 제5,780,588호 및 제7,498,298호를 참조); 돌라스타틴; 칼리케아미신 또는 이의 유도체(미국 특허 제5,712,374호, 제5,714,586호, 제5,739,116호, 제5,767,285호, 제5,770,701호, 제5,770,710호, 제5,773,001호, 및 제5,877,296호를 참조; Hinman et al., *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993); 및 Lode et al., *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998)); 안트라사이클린, 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신(Kratz et al., *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006); Torgov et al., *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005); Nagy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002); King et al., *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002); 및 미국 특허 제6,630,579호를 참조); 메토크세이트; 빈데신; 탁산, 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀, 및 오르타탁셀; 트리코테센; 및 CC1065를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 약물에 접합된 항체-약물 접합체(ADC)이다.
- [1128] 또 다른 예들에서, 면역접합체는 디프테리아 A 쇄, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, (슈도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 유래) 외독소 A 쇄, 리신 A 쇄, 아브린 A 쇄, 모텍신 A 쇄, 알파-사르신, 유동(*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 미국 자리공(*Phytolaca americana*) 단백질(PAPI, PAPII, 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(*Momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(*Saponaire officinalis*) 억제제, 펠로닌, 미토펠린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신, 및 트리코테센을 포함하지만 이에 제한되지 않는 효소 활성 독소 또는 이의 단편에 접합된 본원에 기재된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체 (예를 들어, 티라글루맵) 또는 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항 PD-L1 길항제 항체 (예를 들어, 아테졸리주맵))를 포함한다.
- [1129] 또 다른 예들에서, 면역접합체는 방사성 원자에 접합되어 방사성접합체를 형성하는 본원에 기재된 바와 같은 항 TIGIT 길항제 항체 (예를 들어, 티라글루맵) 및/또는 본원에 기재된 바와 같은 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항 PD-L1 길항제 항체) (예를 들어, 아테졸리주맵)를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소가 방사성접합체의 생산에 가용하다. 실례는 At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함한다. 상기 방사성접합체가 검출용으로 이용될 때, 이는 신티그래피 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들어, tc99m 또는 I123, 또는 핵자기 공명(NMR) 영상화(또는 자기 공명 영상화, MRI로도 공지됨)를 위한 회전 표지, 예컨대, 요오드-123 다시, 요오드-131, 인듐-111, 붐소-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철을 포함할 수 있다.
- [1130] 항체 및 세포독성 작용제의 접합체는 다양한 이중기능성 단백질 연계 작용제, 예컨대 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜 디티오) 프로피온산염 (SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카르복실산염 (SMCC), 이미노티 올란 (IT), 이미도에스테르의 이중기능성 유도체 (예를 들면, 디메틸 아디피미데이트 HCl), 활성 에스테르 (예를 들면, 디숙신이미딜 수베르산염), 알데히드 (예를 들면, 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물 (예를 들면, 비스 (p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예를 들면, 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌 디아민), 디이소시아네이트 (예를 들면, 톨루엔 2,6-디이소시아네이트) 및 비스-활성 플루오르 화합물 (예를 들면, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 이용하여 만들어질 수 있다. 예를 들면, 리신 면역독소는 Vitetta et al., *Science* 238:1098 (1987)에서 설명된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지화된 1-이소티오시아나토벤 질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산 (MX-DTPA)은 항체에 방사성뉴클레오타이드의 접합을 위한 예시적인 킬레이트화제이다. WO94/11026 참조. 링커는 세포에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 “개열 가능한 링커” 일 수 있다. 예를 들어, 산 불안정 링커, 펩티다아제 민감성 링커, 광불안정 링커, 디메틸 링커 또는 이황화물 함유 링커(Chari et al., *Cancer Res.* 52:127-131 (1992); 미국 특허 제5,208,020호)가 이용될 수 있다.
- [1131] 본원에서 면역접합체 또는 ADCs는 상업적으로 가용한 (예를 들면, Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A로부터) BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 술포-EMCS, 술포-GMBS, 술포-KMUS, 술포-MBS, 술포-SIAB, 술포-SMCC 및 술포-SMPB, 그리고 SVSB (숙신이미딜-(4-비

닐솔폰)벤조에이트)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 교차연결제 시약으로 제조된 이와 같은 접합체를 명시적으로 예기하지만, 이들에 한정되지 않는다.

[1132] 항 TIGIT 길항제 항체 또는 PD-1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 ADC가 또한 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 ADC는 엔포르투맵 베도틴 또는 사시투주맵 고비테칸이다.

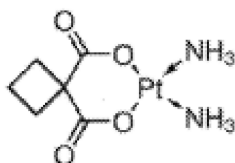
[1133] D. 화학요법제

[1134] 1. 백금계 화학요법제

[1135] 백금계 화학요법제는 백금을 분자의 필수적인 부분으로 함유하는 유기 화합물을 포함한다. 전형적으로 백금계 화학요법은 백금의 배위 착물이다. 이는 카보플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[1136] 백금계 화학요법제들(예컨대, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 및 사트라플라틴)은 단일부가물의 가교, 사슬간 교차결합, 사슬간 교차결합 또는 DNA 단백질 교차결합으로서 DNA의 가교를 유발하는데 널리 쓰이는 항종양 약물들이다. 백금계 화학요법제는 전형적으로 구아닌의 인접한 N-7 위치에 작용하여, 1, 2 사슬내 교차연결을 형성한다(Poklar et al. (1996). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93 (15): 7606-11; Rudd et al. (1995). *Cancer Chemother. Pharmacol.* 35 (4): 323-6). 결과로서 생성된 교차연결은 암 세포에서 DNA 수복 및/또는 DNA 합성을 억제한다.

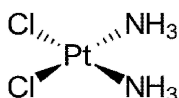
[1137] 카보플라틴은 본원에 기재된 방법에서 이용되는 예시적인 백금 배위 화합물이다. 카보플라틴에 대한 화학 명칭은 백금, 디암민[1, 1-시클로부탄디카르복실락토(2-)- 0,0']-, (SP42)이고, 카보플라틴은 하기의 구조식을 갖는다:



[1138]

[1139] 카플라틴은 분자식이 C₆H₁₂N₂O₄Pt이고 분자량이 371.25인 결정 분말이다. 약 14 mg/mL의 속도로 물에 용해되며, 1% 용액의 pH는 5 내지 7이다. 이는 에탄올, 아세톤, 및 디메틸아세트아미드에서 사실상 불용성이다. 카보플라틴은 지배적으로 사슬간 DNA 교차연결을 발생시키고, 이러한 효과는 세포 주기 비특이적이다. 카보플라틴은 PARAPLATIN®, BIOCARN, BLASTOCARB, BLASTOPLATIN, CARBOKEM, CARBOMAX, CARBOPA, CARBOPLAN, CARBOTEEN, CARBOTINAL, CYTOCARB, DUCARB, KARPLAT, KEMOCARB, NAPROPLAT, NEOPLATIN, NISCARBO, ONCOCARBIN, TEVACARB, WOMASTIN 등으로서 상업적으로 입수 가능하다.

[1140] 본 발명의 방법에 유용한 다른 예시적인 백금계 화학요법제는 하기의 구조를 갖는 시스플라틴이다:



[1141]

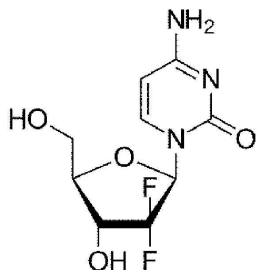
[1142] 2. 비백금계 화학요법제

[1143] 비백금계 화학요법제는 본원에 기재된 방법, 사용 및 사용을 위한 조성물의 일부로서 유용한 화학요법제의 또 다른 부류이다. 예시적인 비백금계 화학요법제는 항대사물질(예컨대, 페메트렉시드 및 젬시타빈), 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신, 에토포시드, 테니포시드, 다우노루비신, 미톡산트론, 암사크린, 카르복실산, 미톡산트론, 암사크린, 엘립티신, 아우르트리카르복실산, 또는 HU-331), 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드) 및 타산(예컨대, 파클리탁셀(예컨대, 나노입자-알부민 결합(넵)-파클리탁셀), 도세탁셀, 라로탁셀, 카바지탁셀, 밀라탁셀, 및/또는 오라탁셀)을 포함한다.

[1144] 3. 항대사물질

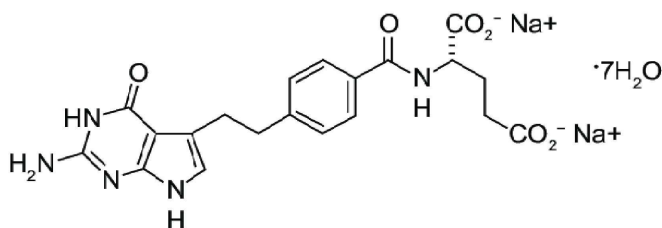
[1145] 항대사물질은 세포(예컨대, 암세포) 내의 내인성(정상) 대사 과정을 (전체적으로 또는 부분적으로) 방해하고 억제한다. 항대사물질은 젬시타빈, 페메트렉시드, 카페시타빈, 히드록시우레아, 메토타렉세이트, 플루오로우라실, 클라드리빈, 머캅토프린 및 프랄라트렉세이트를 포함한다.

[1146] 캄시타빈은 본원에 기재된 방법에 사용되는 예시적인 항대사물질이며 하기의 구조를 가진다.



[1147]

[1148] 일부 경우들에서, 페메트렉시드는 본 발명의 방법의 일부로 투여될 수 있다. 페메트렉시드는 하기의 구조를 가진다:



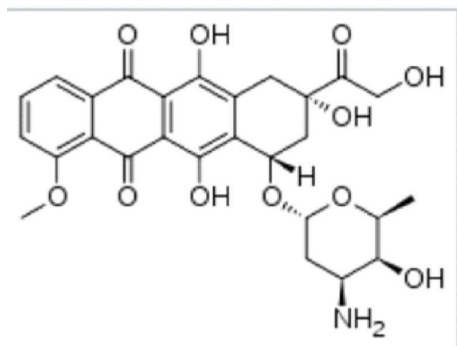
[1149]

[1150] 4. 토포이소머라제 II 억제제

[1151] 토포이소머라제 II의 억제제(예컨대, 에토포시드(VP-16), 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미톡산트론, 암사크린, 엘립티신, 아우린트리카르복실산 및 HU-331)는 또한 효소 매개된 DNA 절단의 형성 이후에, 토포이소머라제 IEDNA 공유 복합체(즉, “개열 복합체”)를 안정시키는 폭넓게 이용되는 항암제이다. 이런 개열 복합체의 축적은 세포 사멸 경로를 유도한다.

[1152] 안트라사이클린은 스트렙토마이세스 박테리아에서 추출되는 일종의 토포이소머라제 II 억제제이다. 이의 예는 독소루비신(아드리아마이신), 다우노루비신(다우노마이신), 에피루비신, 이다루비신, 로도마이신, 피라루비신, 발루비신, N-트리플루오로-아세틸 독소루비신-14-발레레이트, 아클라시노마이신, (모르폴리노-DOX), 시아노모르폴리노-독소루비신(시아노모르폴리노-DOX), 2-피롤리노-독소루비신(2-PDOX), 5-이미노다우노마이신, 미톡산트론 및 아클라시노마이신 A(아클라루비신)를 포함한다. 일부 구현예들에서, 안트라사이클린은 알킬화제, 예컨대 시클로포스파미드와 조합된 독소루비신(AC를 사용한 치료)과 병용으로 투여된다.

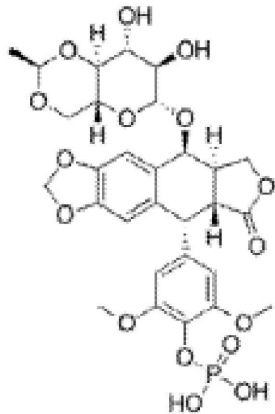
[1153] 독소루비신(아드리아마이신®)은 본원에 기재된 방법에서 이용되는 예시적인 토포이소머라제 II 억제제이다. 이의 화학명은 10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- α -L-릭소-헥소피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-8-(2-히드록시아세틸)-1-메톡시-(8S,10S)-5,12-나프타센디온이다. 독소루비신은 하기의 구조를 가진다:



[1154]

[1155] 에토포시드는 본원에 기재된 방법에서 이용되는 예시적인 토포이소머라제 II 억제제이다. 에토포시드는 일반적으로 전구약물 에토포시드 인산염으로서 투여되며, 이의 화학명은 4'-테메틸에피포도필로톡신 9-[4,6-O-(R)-에틸리덴-D글루코피라노시드], 4'(인산이수소)이다.

[1156] 에토포시드 인산염은 하기 구조를 갖는다:



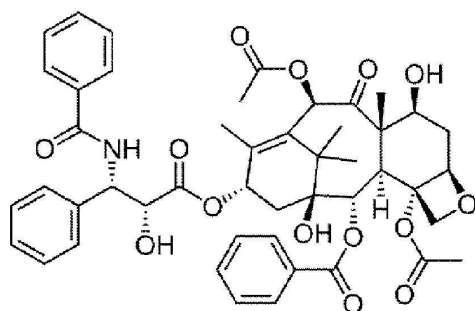
[1157]

[1158] 에토포시드의 인산염 에스테르인 에토포시드 인산염은 포도필로톡신의 반합성 유도체이고, 탈인산화에 의해 에토포시드로 전환된다. 에토포시드는 DNA-토포이소머라제 II와의 상호작용 또는 자유 라디칼의 형성에 의해 DNA 가닥 절단의 유도를 유발하여, 세포 주기 정지(세포 주기의 G2 기에서 일차적으로) 및 세포 사멸을 야기한다. 에토포시드는 ETOPOPHOS®, TOPOSAR™, VP-16, VEPESID®, ACTITOP, ASIDE, BIOPOSIDE, CTOP, CYTOP, EPOSED, ESIDE, ETHOPUL, ETOLON, ETONIS, ETOPLAST, ETOSID, ETOVEL, FYTOP, FYTOSID, LASTET, NZYTOP, ONCOSIDE, PLACID, POSID, RETOPSON, TEVASIDE, TOPOK, TOPOSIDE 등으로서 상업적으로 입수 가능하다.

[1159] 5. 탁산

[1160] 탁산은 미세소관 조립 및 안정화를 촉진하는 튜불린에 결합할 수 있고, 그리고/또는 미세소관 탈중합을 예방할 수 있는 화학요법제이다. 본원에 포함된 탁산은 탁소이드 10-데아세틸바카틴 III 및/또는 이의 유도체를 포함한다. 예시적인 탁산은 파클리탁셀(즉, 탁솔(TAXOL)®, CAS # 33069-62-4), 도세탁셀(즉, 탁소테레(TAXOTERE)®, CAS # 114977-28-5), 라로탁셀, 카바지탁셀, 밀라탁셀, 테세트탁셀 및/또는 오라탁셀을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예들에서, 상기 탁산은 알부민 코팅된 나노입자(예컨대, 나노-알부민 결합된 (냅)-파클리탁셀, 즉 아브라산(ABRAXANE)® 및/또는 냅-도세탁셀, ABI-008)이다. 일부 구현예들에서, 상기 탁산은 냅-파클리탁셀(아브라산®)이다. 일부 구현예들에서, 상기 탁산은 크레모포어(CREMAPHOR)® (예컨대, 탁솔(TAXOL)®) 및/또는 트윈(Tween), 예컨대, 폴리소르베이트 80(예컨대, 탁소테레®)으로 제형화된다. 일부 구현예들에서, 상기 탁산은 리포솜 캡슐화된 탁산이다. 일부 구현예들에서, 상기 탁산은 탁산의 전구약물 형태 및/또는 접합된 형태(예컨대, 파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루맥스, 및/또는 리놀레일 카보네이트-파클리탁셀에 공유적으로 접합된 DHA)이다. 일부 구현예들에서, 상기 파클리탁셀은 실질적으로 계면활성제 없이(예컨대, 크레모포어 및/또는 트윈-예컨대 토코솔(TOCOSOL)® 파클리탁셀의 부재하에서) 제형화된다.

[1161] 일부 경우들에서, 파클리탁셀은 본 발명의 방법의 일부로 투여된다. 파클리탁셀은 하기의 구조를 가질 수 있다:



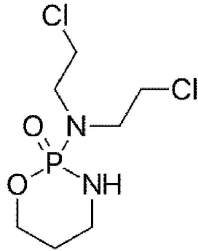
[1162]

[1163] 일부 경우들에서, 상기 방법 또는 사용은 나노-알부민 결합(냅)-파클리탁셀의 투여를 포함한다.

[1164] 6. 알킬화제

[1165] 알킬화제는 DNA 손상을 일으키는 화학요법제이다. 알킬화제에는 질소 머스타드, 니트로소우레아, 및 알킬 설포

네이트가 포함된다. 예시적인 알킬화제는 시클로포스파미드, 1,3-비스(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아, 1,4-부탄디올 디메탄술포네이트, (2S)-2-아미노-3-[4-비스(2-클로로에틸)아미노]페닐}프로판산, 3-(2-클로로에틸)-2-[(2-클로로에틸)아미노]테트라히드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥사이드, 및 1-(2-클로로에틸)-3-사이클로헥실-1-니트로소우레아를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예들에서, 상기 알킬화제는 시클로포스파미드이다. 시클로포스파미드는 하기의 구조를 가질 수 있다:



[1166]

[1167]

당업자는 전술한 화학요법제 중 임의의 것이 본 발명의 일부로서 고려되는 염 형태와 같은 다양한 형태로 투여될 수 있음을 이해할 것이다.

[1168]

E. 예시적인 집락 자극 인자

[1169]

집락 자극 인자는 세포의 증식을 자극하는 단백질이다. 집락 자극 인자에는 G-CSF(예컨대, 페그필그라스티프 또는 필그라스티프) 및 GM-CSF(예: 사그라모스티프)가 포함된다. 일부 구현예들에서, 상기 집락 자극 인자는 G-CSF(예컨대, 페그필그라스티프 또는 필그라스티프)이다. 일부 구현예들에서, 상기 G-CSF는 페그필그라스티프이다. 일부 구현예들에서, 상기 G-CSF는 필그라스티프이다. 일부 구현예들에서, 상기 집락 자극 인자는 GM-CSF(예컨대, 사그라모스티프)이다. 일부 구현예들에서, 상기 G-CSF는 사그라모스티프이다.

[1170]

F. 예시적인 VEGF 길항제

[1171]

본 발명은 대상체(예컨대, 인간)에서 암을 치료하는데 유용한 VEGF 길항제를 제공한다. 본 발명의 VEGF 길항제는 VEGF에 결합하거나, VEGF 발현 수준을 감소시키거나, 또는 VEGF 생물학적 활성을 중화, 차단, 억제, 제거, 감소 또는 방해할 수 있는 임의의 분자를 포함한다. 예시적인 인간 VEGF는 유니프루트KB/스위스-프루트 수탁 번호 P15692, 유전자 ID (NCBI): 7422 하에 도시된다.

[1172]

일부 경우들에서, 상기 VEGF 길항제는 항 VEGF 항체이다. 일부 구현예들에서, 상기 항 VEGF 항체는 “rhMab VEGF” 또는 “아바스틴(AVASTIN)®”으로서 또한 공지된 베바시주맵이다. 베바시주맵은 Presta *et al.* (Cancer Res. 57:4593-4599, 1997)에 따라서 생성된 재조합 인간화 항 VEGF 단일클론 항체이다. 이는 돌연변이된 인간 IgG1 프레임워크 영역, 및 인간 VEGF의 이의 수용체에 대한 결합을 차단하는 무린 항 hVEGF 단일클론 항체 A.4.6.1로부터 항원 결합 상보성 결정 영역을 포함한다. 프레임워크 영역의 대부분을 포함하는, 베바시주맵의 아미노산 서열 중 대략 93%는 인간 IgG1로부터 유래되고, 상기 서열의 약 7%는 무린 항체 A4.6.1로부터 유래된다. 베바시주맵은 약 149,000 달톤의 분자량을 가지며 글리코실화된다. 베바시주맵 및 기타 인간화된 항 VEGF 항체는 2005년 2월 26일에 발행된 미국 특허 제6,884,879호에 추가로 기재되었으며, 이는 그 전체가 본원에 원용된다. 일부 경우들에서, 상기 항 VEGF 항체는 베바시주맵의 중쇄 가변(VH) 영역 서열 및 경쇄 가변(VL) 영역 서열을 포함한다.

[1173]

추가적 바람직한 항체는 PCT 출원 공개 제WO 2005/012359호에 기재된 바와 같은 G6 또는 B20 계열 항체(예컨대, G6-31, B20-4.1)를 포함한다. 추가적 바람직한 항체에 대하여, 미국 특허 제7,060,269, 6,582,959호, 6,703,020호; 6,054,297호; WO98/45332호; WO 96/30046호; WO94/10202호; EP 0666868B1호; 미국 특허 출원 공보 제2006009360호, 20050186208호, 20030206899호, 20030190317호, 20030203409호 및 20050112126호; 그리고 Popkov *et al.* (Journal of Immunological Methods 288:149-164, 2004)를 참조한다. 다른 바람직한 항체는 잔기 F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, 191, K101, E103 및 C104를 포함하는, 또는 대안적으로, 잔기 F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 및 Q89를 포함하는 인간 VEGF 상에서 기능적 에피토프에 결합하는 것들을 포함한다.

[1174]

기타 경우들에서, 상기 VEGF 길항제는 항 VEGFR2 항체 또는 관련 분자(예컨대, 라무시루맵, 타니비루맵, 아플리베르셉트), 항 VEGFR1 항체 및 관련된 분자(예컨대, 이크루쿠맵, 아플리베르셉트(VEGF 트랩-아이(Trap-Eye); EYLEA®), 및 지브-아플리베르셉트(VEGF 트랩; ZALTRAP®)), 이중특이적 VEGF 항체(예컨대, MP-0250, 바누시주맵(VEGF-ANG2), 또는 US 2001/0236388에 개시된 이중특이적 항체), 항 VEGF, 항 VEGFR1, 및 항 VEGFR2 아암 중들의 조합을 포함하는 이중특이적 항체, 항 VEGFA 항체(예컨대, 베바시주맵, 세바시주맵), 항 VEGFB 항체, 항

VEGFC 항체(예컨대, VGX-100), 항 VEGFD 항체, 및 비펩티드 소분자 VEGF 길항제(예컨대, 파조파닙, 악시티닙, 반데타닙, 스티바가, 카보잔티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 오란티닙, 텔라티닙, 도비티니그, 세디라닙, 모테사닙, 설파티닙, 아파티닙, 포레티닙, 파미티닙, 또는 티보자닙)이다.

[1175] 추가의 양태에서, 상기 경우들 중 임의의 것에 따른 VEGF 길항제(예컨대, 항 VEGF 항체(예컨대, 베바시주맵))는 상기의 섹션 C에 기재된 바와 같이 단독으로 또는 병용으로 상기 특징들 중 임의의 것을 통합할 수 있다.

[1176] G. 추가 치료제

[1177] 본 발명에서 사용될 수 있는 추가 치료제(예컨대, 항 TIGIT 길항제 항체와 병용으로 사용됨)는 항체, 예컨대 알렘투주맵(캠패스(Campath)), 베바시주맵(아바스틴(AVASTIN)[®], 제넨텍); 세특시맵(어비투스(ERBITUX)[®], 임클론(Imclone)); 파니투무맵(벡티빅스(VECTIBIX)[®], 암젠(Amgen)), 리툽시맵 (리툽산(RITUXAN)[®], 제넨텍/바이오젠(Biogen Idec)), 페르투주맵(옵니타그(OMNITARG)[®], 2C4, 제넨텍), 트라스투주맵(허셉틴(HERCEPTIN)[®], 제넨텍), 토시투모맵(백사르, 코릭사(Corixa)), 및 항체 약물 접합체, 겐투주맵 오조가마이신(마일로타그(MYLOTARG)[®], 와이어스(Wyeth))를 포함한다. 기재된 화합물과 병용되는 작용제로서 치료 잠재력을 갖는 추가의 인간화 단일 클론 항체는: 아폴리주맵, 아셀리주맵, 아틀리주맵, 바피네우주맵, 비바투주맵 메르탄신, 칸투주맵 메르탄신, 세텔리주맵, 세르톨리주맵 페골, 시드푸시투주맵, 시드투주맵, 다클리주맵, 에쿨리주맵, 에팔리주맵, 에프라투주맵, 에틀리주맵, 펠비주맵, 폰톨리주맵, 겐투주맵 오조가마이신, 이노투주맵 오조가마이신, 이폴리무맵, 라베투주맵, 린투주맵, 마투주맵, 메폴리주맵, 모타비주맵, 모토비주맵, 나탈리주맵, 니모투주맵, 놀로비주맵, 누마비주맵, 오크렐리주맵, 오말리주맵, 팔리비주맵, 파스콜리주맵, 펙푸시투주맵, 펙투주맵, 펙셀리주맵, 랄리비주맵, 라니비주맵, 레슬리비주맵, 레슬리주맵, 레시비주맵, 로벨리주맵, 루폴리주맵, 시브로투주맵, 시폴리주맵, 손투주맵, 타카투주맵 테트라제탄, 타도시주맵, 탈리주맵, 테피바주맵, 토실리주맵, 토랄리주맵, 투코투주맵 셀모루킨, 투쿠시투주맵, 우마비주맵, 우르톡사주맵, 우스테키누맵, 비실리주맵, 그리고 인터류킨-12 p40 단백질을 인식하도록 유전적으로 변형된 재조합 배타적으로 인간-서열, 전장 IgG1 λ 항체인 항 인터류킨-12 (ABT-874/J695, 와이어스 리서치(Wyeth Research) 및 애보트 연구소(Abbott Laboratories))를 포함한다.

[1178] 치료 항체는 또한 EGFR에 결합하는 항체를 포함한다. EGFR에 결합하는 항체들의 예는 Mab 579(ATCC CRL HB 8506), Mab 455(ATCC CRL HB8507), Mab 225(ATCC CRL 8508), Mab 528(ATCC CRL 8509)(미국 특허 제4,943,533호, Mendelsohn *et al.* 참조) 및 이의 변이체, 예컨대, 키메라화 225(C225 또는 세특시맵; 어비투스[®]) 및 재형된 인간 225(H225)(WO 96/40210, 임클론 시스템즈(Imclone Systems Inc.) 참조); 완전한 인간 EGFR 표적 항체인 IMC-11F8(임클론); II형 돌연변이 EGFR에 결합하는 항체(미국 특허 제5,212,290호); 미국 특허 제5,891,996호에 기재된 바와 같이 EGFR에 결합하는 인간화 및 키메라 항체; 및 EGFR에 결합하는 인간 항체, 예컨대, ABX-EGF 또는 파니투무맵(WO98/50433, 어브제닉스(Abgenix)/암젠을 참조); EMD 55900(Stragliotto *et al.* EurCancer 32A:636-640 (1996)); EMD7200(마투주맵) EGFR 결합(EMD/머크)을 위하여 EGF 및 TGF-알파 둘 모두와 경쟁하는 EGFR에 대하여 지향된, 인간화된 EGFR 항체; 및 인간 EGFR 항체, HuMax-EGFR (GenMab); 완전 인간 항체(하기에 공지되고: E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6 3 및 E7.6. 3 및 US 6,235,883; MDX-447(메다렉스(Medarex Inc))에 기재된; 및 mAb 806 또는 인간화 mAb 806(Johns *et al.*, J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004))를 포함한다. 상기 항 EGFR 항체는 세포독성체와 접합되어, 면역접합체를 생성할 수 있다(예컨대, EP659,439A2, Merck Patent GmbH를 참조).

[1179] 본원에 제공된 방법, 조성물 및 사용에 이용될 수 있는 추가 치료제는 공동 억제 표적(예컨대, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA 및/또는 VISTA)을 표적으로 하는 제제, 예컨대, CTLA-4 길항제, 예컨대, 항 CTLA-4 길항제 항체(예컨대, 이필리무맵(YERVOY[®])); 공동 자극 표적(예컨대, CD226, OX-40, CD28, CD27, CD137, HVEM, 및/또는 GITR)을 표적으로 하는 제제; 방사선 요법; 항혈관신생제; 아포토시스제; 및 항류블린제를 포함한다.

[1180] V. 약학적 조성물, 제형 및 키트

[1181] 본원에 기재된 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체), VEGF 길항제, 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴) 및 비백금계 화학요법제(예컨대, 알킬화제(예컨대, 시클로포스파미드), 탁산(예컨대, 파클리탁셀, 예컨대, 냄-파클리탁셀), 및/또는 토포이소머라제 II 억제제(예컨대, 독소루비신)), ADC(예컨대, 엔포르투맵 베도틴 또는 사시투주맵 고비데칸), 및/또는 CSF(예컨대, 페그필그라스티, 필그라스티, 또는 사그라마스티) 중 임의의 것이 약학적 조성물 및 제형에 사용될 수 있다. 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항 PD-L1 길항제 항체), VEGF

길항제, 하나 이상의 화학요법제, ADC(예컨대, 엔포르투맵 베도틴 또는 사시투주맵 고비테칸), 및/ 또는 CSF(예컨대, 페그필그라스티프, 필그라스티프, 또는 사그라모스티프)의 약학적 조성물 및 제형은 원하는 정도의 순도를 갖는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 4개 초과와 제제를 하나 이상의 임의의 약학적으로 허용가능한 담체(*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))와 혼합함으로써 동결건조 제제 또는 수용액 형태로 제조된다. 약학적으로 허용가능한 담체는 이용되는 투여량 및 농도에서 수용자에 비독성이며, 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: 완충액, 가령, 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예컨대, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코니움 클로라이드; 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부탈 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤 가령, 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르치놀; 시클로헥사놀; 3-펜타놀; 그리고 m-크레졸); 낮은 분자량의(약 10개 잔기 미만) 폴리펩티드; 단백질, 가령, 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로블린; 친수성 중합체 가령, 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 가령, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신; 모노사카라이드, 디사카라이드, 그리고 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린을 포함하는 기타 탄수화물; 킬레이트 물질 가령, EDTA; 당, 예컨대, 슈크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염 형성 카운터 이온, 가령, 나트륨; 금속 복합체(예컨대 Zn 단백질 복합체); 및/또는 비이온성 계면활성제 가령, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG). 본원에서 예시적인 제약학적으로 허용되는 운반체는 세포간 약물 분산 작용제, 예컨대 가용성 중성 활성 히알루론산분해효소 당단백질 (sHASEGP), 예컨대, 인간 가용성 PH-20 히알루론산분해효소 당단백질, 예컨대 rHuPH20(하이레넥스(HYLENEX)[®], 박스터 인터내셔널(Baxter International, Inc.))을 추가로 포함한다. rHuPH20를 포함하는 특정 예시적인 sHASEGPs 및 이를 이용하는 방법은 미국 특허 공보 제2005/0260186호 및 2006/0104968호에 기재되어 있다. 일 양태에서, sHASEGP는 하나 이상의 추가 글리코사미노글리카나제, 예컨대 콘드로이티나제와 조합된다.

- [1182] 예시적인 동결건조된 항체 제제는 미국 특허 제6,267,958호에서 기재된다. 수용액 항체 제제는 미국 특허 제6,171,586호 및 WO 2006/044908호에서 기재된 것들을 포함하며, 후자 제제는 히스티딘-아세테이트 완충액을 포함한다.
- [1183] 예시적인 아테졸리주맵 제형은 5.8의 pH를 갖는 아세트산, L-히스티딘, 폴리소르베이트 20 및 슈크로스를 포함한다. 예를 들어, 아테졸리주맵은 5.8의 pH를 갖는 아세트산(16.5 mg), L-히스티딘(62 mg), 폴리소르베이트 20(8 mg), 및 자당(821.6 mg)으로 제형화된 1200 mg의 아테졸리주맵을 함유하는 20 mL 바이알에 제공될 수 있다. 다른 예에서, 아테졸리주맵은 5.8의 pH를 갖는 아세트산(11.5 mg), L-히스티딘(43.4 mg), 폴리소르베이트 20(5.6 mg), 및 자당(575.1 mg)으로 제형화된 840 mg의 아테졸리주맵을 함유하는 14 mL 바이알에 제공될 수 있다.
- [1184] 예시적인 티라골루맵 제형은 폴리소르베이트 20, 슈크로스, L-메티오닌 및 WFI를 함유하는 히스티딘 용액을 포함한다. 티라골루맵은 60 mg/mL의 대략적인 티라골루맵 항체 농도에서 10 mL의 티라골루맵 의약품을 함유하는 15 mL 바이알에 제공될 수 있다.
- [1185] 본원에서 제제는 또한 치료되는 특정 징후에 대해 필요에 따라 하나 초과와 활성 성분, 바람직하게는 서로에 부정적으로 영향을 주지 않는 상보적 활성을 갖는 것들을 함유할 수 있다. 예를 들어, 추가 치료제를 추가로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 활성 성분들은 의도한 목적에 효과적인 양으로 복합물 내에 적합하게 존재한다.
- [1186] 활성 성분은, 예를 들어 액적형성 기술에 의해 또는 계면 중합화에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 각각, 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로스피어, 마이크로유체, 나노입자 및 나노캡슐)에서 또는 마크로유체에서 히드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에 포획될 수 있다. 상기 기술은 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)에 개시되어 있다.
- [1187] 서방형 제제가 제조될 수 있다. 서방형 제제의 적합한 예들에는 상기 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스가 포함되며, 이러한 매트릭스는 성형된 제품 형태, 예를 들어, 필름, 또는 마이크로캡슐 형태로 존재한다. 생체내 투여에 사용되는 제제는 일반적으로 무균이다. 무균은, 예컨대 무균 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 구현될 수 있다.
- [1188] 본 발명은 본원에 제공된 방법들 중 임의의 것에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위해 PD-1 축 결합 길항제와 병용으로 사용하기 위한, 예컨대 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는, 키트를 제공한다.
- [1189] 본 발명의 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법들 중 임의의 것에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위해 PD-

1 축 결합 길항제와 병용으로 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는, 키트가 제공된다. 일부 경우들에서, 상기 키트는 상기 PD-1 축 결합 길항제를 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 제조품 또는 키트는 암(예컨대, 환자에게서)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 상기 PD-1 축 결합 길항제와 병용으로 항 TIGIT 길항제 항체를 사용하기 위한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 추가로 포함한다.

[1190] 본 발명의 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법들 중 임의의 것에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위해 항 TIGIT 길항제 항체와 병용으로 사용하기 위한 PD-1 축 결합 길항제를 포함하는, 키트가 제공된다. 일부 경우들에서, 상기 키트는 항 TIGIT 길항제 항체를 추가로 포함한다. 일부 경우들에서, 제조품 또는 키트는 환자에게서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항 TIGIT 길항제 항체와 병용으로 상기 PD-1 축 결합 길항제를 사용하기 위한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 추가로 포함한다.

[1191] 다른 구현예에서, 키트는 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위해 아테졸리주맵과 병용으로 사용하기 위한 티라글루맵을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 키트는 아테졸리주맵을 더 포함한다. 일부 경우들에서, 제조품 또는 키트는 환자에게서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 아테졸리주맵과 병용으로 티라글루맵을 사용하기 위한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 추가로 포함한다.

[1192] 다른 구현예에서, 키트는 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위해 티라글루맵과 병용으로 사용하기 위한 아테졸리주맵을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 키트는 티라글루맵을 더 포함한다. 일부 경우들에서, 제조품 또는 키트는 환자에게서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 티라글루맵과 병용으로 아테졸리주맵을 사용하기 위한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 추가로 포함한다.

[1193] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 동일한 용기 또는 별도의 용기에 존재한다. 적합한 용기들은, 예를 들어, 병, 바이알, 봉투 및 주사기를 포함한다. 상기 용기는 다양한 물질, 예컨대, 유리, 플라스틱(예컨대, 폴리비닐 클로라이드 또는 폴리에틸렌), 또는 금속 합금(예컨대, 스테인레스강 또는 하스텔로이)로부터 형성될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 용기는 제제를 보유하며 용기 위의 라벨 또는 용기와 관련된 라벨은 사용지침을 표시할 수 있다. 상기 제조품 또는 키트는 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기, 및 사용 설명서가 있는 패키지 삽입물을 포함하는, 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 재료들을 추가로 포함할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 제조품은 다른 작용제(예컨대, 화학요법제 및 항신생물제) 중에서 한 가지 이상을 더 포함한다. 상기 하나 이상의 제제에 적합한 용기는, 예를 들어 병, 바이알, 봉투 및 주사기를 포함한다.

[1194] 일부 실시양태에서, PD-1 축 결합 길항제 및 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는 키트는 VEGF 길항제, 화학요법제(예컨대, 백금계 화학요법제 또는 비백금계 화학요법제), ADC(예컨대, 엔포르투맵 베도틴 또는 사시투주맵 고비테칸), 및/또는 CSF(예컨대, 페그필그라스티, 필그라스티 또는 사그라모스티)를 더 포함한다.

[1195] 본원에 기재된 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 항 TIGIT 길항제 항체 중 임의의 것이 상기 제조품 또는 키트에 포함될 수 있다. 상기 제조품 또는 키트 중 임의의 것은 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 대상체에게 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 항 TIGIT 길항제 항체를 투여하기 위한 지침서를 포함할 수 있다.

[1196] VI. 실시예

표 4

실시예	제목
실시예 1	국소 진행성 또는 전이성 종양을 가진 환자를 대상으로 단일 제제로서 및 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맵과 병용 투여한 티라글루맵의 안전성 및 약동학에 관한 제Ia/Ib상, 공개 라벨, 용량 증량 연구
실시예 2	티라글루맵과 병용한 아테졸리주맵 및 화학요법에 관한 제Ib/II상, 공개 라벨, 무작위 연구
실시예 3	삼중 음성 유방암 환자를 대상으로 아테졸리주맵 및 화학요법과 병용한 티라글루맵의 안전성, 유효성 및 약동학에 관한 Ib상, 공개 라벨, 다중 코호트 연구
실시예 4	국소 진행성 또는 전이성 종양을 가진 환자를 대상으로 단일 제제로서 및 아테졸리주맵 및/또는 기타 항암 요법과 병용한 티라글루맵의 안전성 및 약동학에 관한 제Ia/Ib상, 공개 라벨, 용량 증량 연구
실시예 5	실시예 5. 진행성 고형 종양을 가진 환자를 대상으로 단일 제제로서 및 아테졸리주맵과 병용한 항 TIGIT 항체 티라글루맵의 Ia/Ib상 용량 증량 연구에서의 약동학, 약력학, 안전성 및 유효성
실시예 6	진행성 간암에 대한 티라글루맵 및 베바시주맵과 병용한 아테졸리주맵

실시예 7	치료받지 않은 확장기 소세포 폐암을 가진 환자를 대상으로 티라골루맙을 포함하거나 포함하지 않는 아테졸리주맙 + 카보플라틴 및 에토포시드에 관한 3상, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구
실시예 8	이전에 치료받지 않은 진행성 비편평 비소세포 폐암을 가진 환자를 대상으로 티라골루맙과 아테졸리주맙 + 페메트렉시드 및 카보플라틴/시스플라틴 대 펄브롤리주맙 + 페메트렉시드 및 카보플라틴/시스플라틴의 병용에 관한 II상, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구
실시예 9	이전에 치료받지 않은 국소 진행성 절제가능한 II기, IIIA기 또는 일부 IIIB기 비소세포 폐암을 가진 환자를 대상으로 백금계 화학요법을 포함하거나 포함하지 않는 신보조 및 보조 티라골루맙 + 아테졸리주맙의 안전성 및 유효성을 평가하는 II상, 공개 라벨, 다기관 연구
실시예 10	G042501 연구를 위한 재료 및 방법
실시예 11	G042501 연구에 대한 안전성 평가
실시예 12	G042501 연구에 대한 통계적 고려 사항 및 분석 계획
실시예 13	자궁경부암 환자를 대상으로 PD-1 측 결합 길항제와 병용한 항 TIGIT 길항제 항체의 유효성
실시예 14	삼중 음성 유방암 환자를 대상으로 아테졸리주맙 및 화학요법과 병용한 티라골루맙의 안전성, 유효성 및 약동학에 관한 Ib상, 공개 라벨, 다중 코호트 연구
실시예 15	두경부의 재발성/전이성 PD-L1 양성 편평세포암을 가진 환자를 대상으로 1차 치료로서의 아테졸리주맙 + 티라골루맙 및 아테졸리주맙 + 위약에 관한 II상, 무작위, 이중 맹검 연구
실시예 16	근육 침윤성 방광암(MIBC)을 가진 환자를 대상으로 다중 면역요법 기반 치료 및 병용의 유효성과 안전성을 평가하는 Ib/II상, 공개 라벨, 다기관, 무작위 포괄적 연구
실시예 17	W039613 연구를 위한 재료 및 방법
실시예 18	W039613 연구에 대한 안전성 평가
실시예 19	W039613 연구에 대한 통계적 고려 사항 및 분석 계획
실시예 20	전이성 요로상피세포 암종(mUC)을 가진 환자를 대상으로 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 Ib/II상, 공개 라벨, 다기관, 무작위 포괄적 연구
실시예 21	W039613 mUC 연구를 위한 재료 및 방법
실시예 22	W039613 mUC 연구에 대한 통계적 고려 사항 및 분석 계획
실시예 23	국소 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 환자를 대상으로 면역요법 기반 치료 조합의 유효성과 안전성을 평가하는 Ib/II상, 공개 라벨, 다기관, 무작위, 포괄적 연구
실시예 24	Y039609 연구를 위한 재료 및 방법
실시예 25	Y039609 연구에 대한 통계적 고려 사항 및 분석 계획
실시예 26	티라골루맙 + 아테졸리주맙 치료에 대한 예측 바이오마커로서의 PD-L1

[1198] 실시예의 목차

[1199] 다음은 본 발명의 방법들에 관한 실시예이다. 다양한 다른 실시예가 전술한 일반적인 설명에 따라 실시될 수 있는 것으로 이해된다.

[1200] 실시예 1. 국소 진행성 또는 전이성 종양을 가진 환자를 대상으로 단일 제제로서 및 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맙과 병용 투여한 티라골루맙의 안전성 및 약동학에 관한 제Ia/Ib상, 공개 라벨, 용량 증량 연구

[1201] 상기 연구는 국소 진행성 또는 전이성 종양을 가진 환자에게 단일 제제(Ia상)로서 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맙과 병용 투여할 때의(Ib상) 티라골루맙(MTIG7192A)의 안전성, PK, 약력학, 및 예비 항종양 활성을 평가한다. 구체적인 연구 목적 및 해당 평가변수는 표 5에 요약되어 있다.

표 5

[1202]	목적	해당 평가변수
	안전성 목표:	

최대 허용 용량(MTD) 및 권장 II상 용량(RP2D)의 추정 및 용량 제한 독성(DLT)의 특성화를 포함하여, 단일 제제(Ia상)로서 또는 아테졸리주맙(Ib상)과 병용으로 투여할 때의 티라골루맙의 안전성 및 내약성을 평가하기. 아테졸리주맙 및 화학요법(Ib상 화학요법 확장 코호트)과 병용한 티라골루맙의 안전성 및 내약성을 평가하기.	DLT의 발생률 및 특성 NCI CTCAE v4.0에 따라 등급이 매겨진 이상 반응의 발생률, 특성, 및 중증도 표적 활력 징후에서 기준선으로부터 변화 심전도(ECG)를 포함한 표적 임상 실험실 검사 결과에서 기준선으로부터 변화 투여받은 주기의 횟수 및 용량 강도 항 티라골루맙 항체(Ia상 또는 Ib상) 및/또는 항 아테졸리주맙 항체(Ib상)의 발생률 및 PK, 약리학, 안전성, 및 예비 유효성 매개변수와의 잠재적 상관관계
약동학적 목표:	
단일 제제(Ia상)로서 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맙과 병용 투여한(Ib상) 티라골루맙의 약동학(PK) 곡선을 특성화하기. 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 티라골루맙과 병용 투여한(Ib상 단독) 아테졸리주맙의 PK 곡선을 특성화하기. 아테졸리주맙 및 티라골루맙과 병용으로 투여할 때의(Ib상 화학요법 확장 코호트) 시스플라틴, 카보플라틴, 페메트렉시드, 파클리탁셀, 및 에토포시드의 PK 곡선을 특성화하기.	하기의 매개변수에 대해 특정 시점에서 단일 제제(Ia상)로서 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맙과 병용 투여한(Ib상) 티라골루맙의 혈청 농도: - 농도-시간 곡선하 면적(AUC) - 최대 혈청 농도(Cmax) - 최소 혈청 농도(Cmin) - 제거율(CL) - 정상 상태의 분포 용적(Vss) 다른 파라미터들, 예컨대 축적비, 반감기, 및 용량 비례가 또한 산출될 수 있다. 아테졸리주맙의 혈청 Cmax 및 Cmin 특정 시점에서의 시스플라틴, 카보플라틴, 페메트렉시드, 파클리탁셀, 및 에토포시드의 혈장 농도
활동 목표:	
국소 진행성 또는 전이성 종양을 가진 환자에게 단일 제제로서(Ia상) 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맙과 병용한(Ib상) 티라골루맙의 항종양 활성에 대한 예비 평가를 실시하기.	객관적 반응 - 시험자가 결정하고 초기 문서화 후 4주 이상 경과한 반복 평가에 의해 확인된 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST) v.1.1에 따라 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)으로 정의됨. 객관적 반응 지속 기간(DoR) - 시험자가 결정한 RECIST v1.1에 따라 문서화된 객관적 반응의 첫 번째 발생부터 문서화된 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망에 이르기까지의 시간 중 먼저 발생한 시간으로 정의됨. PFS - 시험자가 결정한 RECIST v.1.1에 따라 제1 연구 치료제로부터 진행의 발생 또는 임의의 원인으로 인한 사망에 이르기까지의 시간 중 먼저 발생한 시간으로 정의됨. (e) 전체 생존(OS) - 제1 연구 치료제로부터 임의의 원인으로 인한 사망에 이르기까지의 시간으로 정의됨.
면역원성 목표:	

항 티라골루맵 및/또는 항 아테졸리주맵 항체를 측정하고 다른 결과 측정(Ib상)과 이의 관계를 평가함으로써 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맵과 병용으로 항 티라골루맵 항체를 측정하고 다른 결과 측정(Ia상)과 이의 관계를 평가함으로써 단일 제제로서 투여된 티라골루맵의 면역원성 잠재력을 특성화하기.	기준선에서 ADA의 출현율에 비하여 연구 동안 항 약물 항체(ADA)의 발생률

[1203] 목적 및 평가변수

[1204] A. 연구 설계

[1205] 이는 이에 대해 표준 요법이 존재하지 않거나, 비효과적이거나 견딜 수 없는 것으로 입증되었거나, 부적절하다고 간주되거나, 또는 이에 대해 임상 시험용 제제의 임상 시험이 인정된 치료 표준인, 국소 진행성, 재발성, 또는 전이성 난치성 종양을 가진 환자에서 단일 제제로서 티라골루맵의 안전성, 내약성, 및 약동학을 평가하도록 설계된 인간을 대상으로 한 최초의 1상, 공개 라벨, 다기관, 글로벌, 용량 증량 연구이다. 본 연구는 또한 이에 대해 표준 요법이 존재하지 않거나, 비효과적이거나 견딜 수 없는 것으로 입증되었거나, 부적절하다고 간주되거나, 또는 이에 대해 임상 시험용 제제의 임상 시험이 인정된 치료의 표준이건, 또는 이에 대해 항 PD-L1 항체를 병용한 임상 시험용 제제의 임상 시험이 허용가능한 치료 선택사항으로 간주되는, 국소 진행성, 재발성, 또는 전이성 난치성 종양을 가진 환자를 대상으로 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맵과 함께 투여될 때 티라골루맵의 안전성, 내약성, 및 Pk에 대한 평가를 가능하게 하도록 설계되었다.

[1206] 도 1은 Ib상 화학요법 확장 및 Ib상 Q4W 투약 확장을 도시한 흐름도이다. 용량 증량 단계 동안, 각각 약 3~6명의 환자로 이루어진 코호트를 증량 용량 수준에서 평가하여 단일 제제로서 또는 아테졸리주맵과 병용한 티라골루맵에 대한 MTD 또는 최대 투여 용량(MAD)을 결정한다.

[1207] 용량 확장 단계에서, 환자는 단일 제제로서(Ia상), 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맵과 병용으로(Ib상) 한 티라골루맵의 MTD 또는 MAD 이하로 등록 및 치료된다. 단일 제제로서의 티라골루맵(Ia상) 또는 티라골루맵 및 아테졸리주맵의 조합(화학요법이 없는 Ib상 코호트)은 각 21일 주기의 제 1일 또는 각 28일 주기의 제 1일(Ib상 Q4W 용량 확장)에 IV 주입에 의해 투여되며, 티라골루맵은 화학요법이 없는 Ib상 코호트에서 아테졸리주맵 이전에 투여된다. 허용할 수 없는 독성이 없거나 질병 진행에 대한 임상적으로 강력한 증거가 없는 경우, 시험자의 이익 및 위험에 대한 유리한 평가에 기초하여 티라골루맵(Ia상) 또는 아테졸리주맵과 병용한 티라골루맵(Ib상)을 이용한 치료는 주기 1 이후에도 계속된다.

[1208] 상기 Ib상 화학요법 확장 코호트 및 Ib상 Q4W 투여 확장 코호트(도 1)에서, 3명의 환자에 대한 안전성 탐색이 완료되었다. 안전성 탐색의 모든 관련 안전 데이터는 등록을 계속하기 전에 IMC 및 조사관이 철저히 검토해야 한다.

[1209] 화학요법 확장 코호트에서, 티라골루맵 및 아테졸리주맵은 3개의 코호트 각각에서 특정 화학요법과 하기와 같이 병용된다: 코호트 A에서 카보플라틴 또는 시스플라틴 및 페메트렉시드, 코호트 B에서 카보플라틴 및 파클리탁셀, 및 코호트 C에서 카보플라틴 또는 시스플라틴 및 에토포시드(도 1을 참조). 각 코호트에서, 치료에는 유도기 및 유지기를 포함한다. 상기 유도기에서, 티라골루맵 및 아테졸리주맵의 화학요법과의 조합은 코호트 A 및 B에 대해 4회 내지 6회 주기 동안 및 코호트 C에 대해 4회 주기 동안 21일 주기로 IV 주입으로 투여된다. 코호트 A 및 코호트 B에 대한 유도 치료 주기의 횟수는 시험자의 재량에 따라 결정된다.

[1210] 상기 유도기 후에, 질병 진행이나 허용할 수 없는 독성을 경험하지 않은 환자는 유지 요법으로 치료를 계속한다. 상기 유지기 동안, 코호트 B 및 코호트 C의 환자는 티라골루맵 및 아테졸리주맵만 계속 투여받는 반면, 코호트 A의 환자는 페메트렉시드와 함께 티라골루맵 및 아테졸리주맵을 계속 투여한다. 모든 화학요법 확장 코호트에서, 아테졸리주맵은 티라골루맵보다 먼저 투여된다. 화학요법이 주어질 때, 이는 아테졸리주맵 및 티라골루맵 이후에 투여된다.

[1211] 모든 환자는 연구 내내, 및 연구 치료제의 최종 용량 투여 후 적어도 90 일 동안, 또는 다른 항암 전신 요법의 개시 때까지(어느 것이든 먼저 발생하는 시기까지) 유해 사례에 대해 면밀하게 모니터링된다. 유해 사례는 NCI CTCAE v4.0에 따라 등급화한다.

[1212] 단일 제제로서(Ia상) 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맵과 병용으로(Ib상) 티라골루맵의

PK 특성, 면역원성 반응, 및 약력학적 효과를 특성화하기 위해, 투약 전후 다양한 시점에서 혈액 샘플을 채취한다. 중간 PK 분석의 결과에 따라, PK 샘플링의 빈도는 연구 후반부에 줄어든 수 있다.

- [1213] 환자는 스크리닝 및 연구 동안에 종양 평가를 받고, 이는 표준 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) v1.1 기준에 의해 측정한다. 환자는, 계속된 치료에 대한 기준을 충족하는 경우, 연구의 Ia상 또는 Ib상 부분에서 질병 진행에 대한 표준 RECIST v1.1 기준이 충족되더라도 연구 치료제를 계속 받을 수 있다. 연구의 Ia상 부분을 중단한 환자는, 교차 기준을 충족하고 접근 가능한 병변에 대한 생검에 동의하는 경우, 연구의 Ib상 부분으로 전환되어 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙을 이용한 치료를 받을 수 있다.
- [1214] 입수 가능한 표준 요법 후 진행된 국소 진행성, 재발성 또는 전이성 난치성 악성 종양을 가지거나; 이에 대해 표준 요법이 존재하지 않거나, 비효과적이거나 견딜 수 없는 것으로 입증되었거나, 부적절하다고 간주되거나; 또는 이에 대해 임상 시험용 제제의 임상 시험이 인정된 치료의 표준인 약 60~320명의 환자가 연구의 확장 코호트에 등록된다. 연구의 Ib상 부분의 경우, 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 항 PD-L1 항체와 병용한 임상 시험용 제제에 대한 임상 시험이 허용 가능한 치료 선택 사항으로 간주되는 환자가 확장 코호트에 등록될 수 있다.
- [1215] 상기 확장 단계는 특정 암 환경에서 단일 제제로서(Ia상) 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맙과 병용으로(Ib상) 티라골루맙의 안전성, 내약성, PK 변동성, 약력학적 활성, 및 예비 항종양 활성을 보다 잘 특성화하기 위해 소정의 환자 코호트를 포함한다. 상기 확장 코호트의 등록은 측정된 안전성, 내약성, PK, 약리학, 및 항종양 활성 데이터의 평가를 기반으로 연구 시험자가 결정한 단일 제제로서의 티라골루맙(Ia상) 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙(Ib상)의 MAD 또는 MTD 이하의 선택된 용량 수준에서 개시된다.
- [1216] 연구의 Ia상 부분에서, 최대 약 40명의 환자가 NSCLC, RCC, TNBC, 흑색종, HNSCC, OC, GEJ 암을 포함한 GC, UBC, 및 CRC(MSS 또는 MSI이 낮은 CRC 포함)를 포함하여 PD-L1 선택된 및/또는 TIGIT 선택된 다중 종양 적응증의 계획된 확장 코호트에 등록된다.
- [1217] 연구의 Ib상 부분(화학요법 없음)에서, 약 20~40명의 환자가 하기의 계획된 적응증별 확장 코호트 각각에 등록된다: NSCLC: 암 면역요법(CIT) 경험이 없음(예컨대, 항 PD-L1/PD-1의 선행 치료를 받지 않았음); NSCLC: CIT 치료됨(예컨대, 항 PD-L1/PD-1의 선행 치료를 포함); RCC; TNBC; 흑색종; HNSCC; OC; GC, GEJ 암을 포함; UBC; CRC(MSS 또는 MSI이 낮은 CRC 포함); 흑색종, OC, RCC 및 UBC를 포함한 특정 종양 징후의 생검 코호트.
- [1218] 연구의 Ib상 화학요법 확장 부분에서, 약 20~40명의 환자가 하기의 계획된 화학요법 확장 코호트 각각에 등록된다(도 1을 참조):
- [1219] 코호트 A:
- [1220] - 유도기 - 아테졸리주맙 및 티라골루맙 -
- [1221] 시스플라틴 또는 카보플라틴 및 페메트렉시드와 병용
- [1222] - 유지기 - 아테졸리주맙 및 티라골루맙 -
- [1223] 페메트렉시드와 병용
- [1224] 코호트 B:
- [1225] - 유도기 - 아테졸리주맙 및 티라골루맙 -
- [1226] 카보플라틴과 파클리탁셀
- [1227] - 유지기 - 아테졸리주맙 및 티라골루맙
- [1228] 코호트 C:
- [1229] - 유도기 - 아테졸리주맙 및 티라골루맙 -
- [1230] 시스플라틴 또는 카보플라틴 및 에토포시드와 병용
- [1231] - 유지기 - 아테졸리주맙 및 티라골루맙
- [1232] 각 코호트의 치료 조합은 표 6에 나타내었다.

표 6

치료 코호트	유도기 (21일 주기의 4회 또는 6회)	유지기 (21일 주기)
A	아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 시스플라틴 또는 카보플라틴 + 페메트렉시드	아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 페메트렉시드
B	아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 카보플라틴 + 파클리탁셀	아테졸리주맙 + 티라골루맙
C	아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 시스플라틴 또는 카보플라틴 + 에토포시드	아테졸리주맙 + 티라골루맙

화학요법 확장 코호트의 치료 요법

B.Ib상 화학요법 확장 코호트: 용량 및 투여

상기 유도기에서, 특정 화학요법 확장 코호트의 환자는 하기의 용량 및 투여를 받는다:

코호트 A는 21일 주기의 제 1일마다 아테졸리주맙 1200 mg IV, 티라골루맙 600 mg IV에 이어서 시스플라틴 75 mg/m² IV 또는 카보플라틴 AUC 6 mg/mL · min IV 및 페메트렉시드 500 mg/m² IV의 조합을 투여 받는다. 질병 진행이나 허용할 수 없는 독성이 없는 경우, 4 내지 6회 주기의 유도기 치료가 실시된다.

코호트 B는 21일 주기의 제 1일마다 아테졸리주맙 1200 mg IV, 티라골루맙 600 mg IV에 이어서 카보플라틴 AUC 6 mg/mL · min IV 및 파클리탁셀 200 mg/m² IV의 조합을 투여 받는다. 질병 진행이나 허용할 수 없는 독성이 없는 경우, 4 내지 6회 주기의 유도기 치료가 실시된다.

코호트 C는 매 21일 주기의 제 1일에 아테졸리주맙 1200 mg IV, 티라골루맙 600 mg IV에 이어서 시스플라틴 75 mg/m² IV 또는 카보플라틴 AUC 5 mg/mL · min IV 다음으로 매 21일 주기의 제 1일 내지 3일에 에토포시드 100 mg/m² IV를 투여 받는다. 질병 진행이나 허용할 수 없는 독성이 없는 경우, 4회 주기의 유도기 치료가 실시된다.

상기 유도기 후, 환자와 잠재적 위험 및 이점에 대한 신중한 평가 및 철저한 논의 후 시험자의 재량에 따라 허용할 수 없는 독성, 임상적으로 심각한 질병 진행, 및/또는 임상 이익의 손실이 없는 경우, 상기 유지기에서 치료를 계속한다. 상기 유지기에서, 특정 화학요법 확장 코호트의 환자는 하기의 용량 및 투여를 받는다:

코호트 A는 매 21일 주기의 제 1일에 아테졸리주맙 1200 mg IV, 티라골루맙 600 mg IV에 이어서 페메트렉시드 500 mg/m² IV를 투여 받고; 코호트 B는 매 21일 주기의 제 1일에 아테졸리주맙 1200 mg IV 후에 티라골루맙 600 mg IV를 투여 받으며; 코호트 C는 매 21일 주기의 일에 아테졸리주맙 1200 mg IV 다음으로 티라골루맙 600 mg IV를 투여 받는다.

독성이 있고 질병 진행이 없는 경우, 개별 화학요법 또는 면역요법 제제는 독립적으로 중단된다.

C.Ib상 Q4W 투약 확장 코호트

Ib상 Q4W 투약 확장 코호트의 목적은 매 4주(28일)의 투약 일정으로 아테졸리주맙 1680 mg IV와 병용으로 티라골루맙 840 mg IV로 치료받은 환자를 대상으로 안전성, 내약성, PK, 및 예비 유효성 데이터를 더 잘 특성화하고 약력학적 활성의 잠재적인 종양 바이오마커를 탐색하는 것이다.

상기 Ib상 Q4W 코호트는 스크리닝 또는 체크스크리닝 동안 종양 조직의 전향적 테스트를 기반으로 PD-L1 선택 및/또는 TIGIT 선택될 수 있는 종양을 가진 약 20~40명의 환자를 포함한다. 보관 조직이 불충분하거나 입수 불가능한 환자는 시험자의 논의를 바탕으로 의료 모니터(Medical Monitor)가 허용하는 경우 상기 코호트 등록에 적격일 수 있다. 항 PD-L1 항체와 병용한 임상 시험용 제제에 대한 임상 시험이 허용 가능한 치료 선택 사항으로 간주되는 종양 유형을 가진 환자가 상기 확장 코호트에 등록될 수 있다.

D.Ib상의 각 적응증별 확장 코호트에서의 환자에 대한 추가 포함 기준

NSCLC 코호트(CIT 미경험)는, CIT(항 PD-L1/PD-1 제제를 포함)가 현지 규제 당국에 의해 NSCLC 치료제로 승인된 경우, 항 PD-L1/PD-1 및/또는 항 CTLA-4를 포함하여 이전에 CIT(조사 또는 승인)로 치료한 적이 없는 조직학적

으로 확인된 난치성, 진행성 NSCLC를 가지고, 항 PD-L1 항체와 병용한 임상 시험용 제제에 대한 임상 시험이 허용 가능한 치료 선택 사항으로 간주되는 환자를 포함한다. 종양이 공지된 감작성 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 돌연변이 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 EGFR 티로신 키나아제 억제제(들)를 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다. 종양이 공지된 역형성 림프종 키나아제(ALK) 재배열을 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 ALK 티로신 키나아제 억제제(들)를 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다. 종양이 공지된 ROS1 재배열을 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 ROS1 티로신 키나아제 억제제(들)를 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다. 종양이 BRAFV600E 돌연변이를 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 트라메티닙과 병용한 다브라페닙을 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다.

[1248] NSCLC 코호트(CIT 치료됨)는 항 PD-L1/PD-1을 포함하여 이전에 CIT(조사 또는 승인)로 치료된 적이 있는 조직학적으로 확인된 난치성, 진행성 NSCLC를 가진 환자를 포함한다. 종양이 공지된 감작성 EGFR 돌연변이 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 EGFR 티로신 키나아제 억제제(들)를 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다. 종양이 공지된 ALK 재배열을 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 ALK 티로신 키나아제 억제제(들)를 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다. 종양이 공지된 ROS1 재배열을 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 ROS1 티로신 키나아제 억제제(들)를 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다. 종양이 BRAFV600E 돌연변이를 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 트라메티닙과 병용한 다브라페닙을 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다. 환자는 이전에 항 PD-L1/PD-1을 포함해야 하는 CIT 단독요법 및/또는 병용요법(조사 또는 승인)에서 문서화된 질병 진행을 경험했어야 한다.

[1249] 단독요법 또는 병용요법으로 이전의 항 PD-L1/PD-1을 투여받는 동안 임의의 시간에 RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 확인된 PR 또는 CR에 대한 문서화된 최상의 반응을 경험한 약 10명 이상의 환자가 등록될 수 있다. 단독요법 및/또는 병용요법으로 이전의 항 PD-L1/PD-1을 투여받는 동안 임의의 시간에 RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 SD에 대한 문서화된 최상의 반응을 경험한 약 10명 이상의 환자가 등록될 수 있다. 단독요법 및/또는 병용요법으로 이전의 항 PD-L1/PD-1을 투여받는 동안 임의의 시간에 RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 진행성 질병(PD)에 대한 문서화된 최상의 반응을 경험한 약 10명 이상의 환자가 등록될 수 있다. 단독요법 및/또는 병용요법으로서의 이전의 항 PD-L1/PD-1은 상기 확장 코호트에 등록하기 전에 투여된 가장 최근의 전신 항암 요법을 나타내야 한다. 주로 독성 또는 불내성을 이유로 이전의 항 PD-L1/PD-1 단일요법 및/또는 병용요법을 중단한 환자는 상기 확장 코호트 등록에 적격이지 않다.

[1250] TNBC 코호트는 조직학적으로 확인된 난치성, 진행성 에스트로겐 수용체(ER) 음성, 프로게스테론 수용체(PgR) 음성, 및 인간 EGFR 2(HER2) 음성 유방 선암종(삼중 음성)을 가진 환자를 포함한다. 삼중 음성 상태는 미국임상종양학회 미국병리학회(ASCO-CAP) 지침에 정의된 바와 같이 문서화해야 한다. 종양 세포 핵의 1% 미만이 ER에 대해 면역반응을 일으키고, 종양 세포 핵의 1% 미만이 프로게스테론 수용체에 대해 면역반응을 일으키며, HER2 검사에서 IHC 1+, IHC 0 또는 ISH(조직내 혼성화) 음성이 나타난다.

[1251] CRC 코호트는 조직학적으로 확인된

[1252] 결장 또는 직장의 난치성, 진행성 선암종을 가진 환자를 포함한다. 맹장 기원의 종양을 가진 환자는 적격이지 않다.

[1253] GC 코호트는 조직학적으로 확인된 수술이 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 또는 재발성 위 또는 GEJ 선암종(완치 요법에 적합하지 않음)을 가진 환자를 포함한다. Rüdiger Siewert et al. (2000)에 의해 해부학적 식도 위 접합부 위 1 내지 5 cm 이내에 종양 중심이 위치하는 말단 식도의 선암종으로서 정의된 유형 1 GEJ 종양을 가진 환자는 상기 연구에 적격이다. 식도암(편평세포 암종 또는 선암종)을 가진 환자는 의료 모니터링과의 논의 후에 적격이 될 수 있다. 종양이 HER2 양성인 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 HER2 표적화 항체/HER2 억제제(들)를 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다. HER2 양성인, 원발성 종양 또는 전이성 병변에 대한 국소 실험실 검사에 의해 평가된 바와 같이, IHC 3+ 또는 IHC 2+/ISH+(여기서, ISH 양성인 2 이상의 HER2:CEP17 비율로 정의됨)로 정의된다. 불충분하거나 입수 불가능한 조직(예컨대, 보관 및/또는 생검)으로 인해 HER2 검사를 받지 않아 종양의 HER2 상태를 알 수 없는 환자는 여전히 적격일 수 있다.

[1254] HNSCC 코호트는 조직학적으로 확인된 수술 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성, 재발성, 또는 지속성 두경부 편평세포 암종(구강, 구인두, 하인두, 또는 후두)(근치 요법이 적합하지 않음)을 가진 환자를 포함한다. 머리 및 목의 다른 원발성 해부학적 위치에 HNSCC를 가진 환자, 원발성이 알려지지 않은 HNSCC를 가진 환자, 또는 비편

평 조직학적 종양을 가진 환자는 적격이지 않다. 비인두의 HNSCC를 가진 환자는 적격일 수 있다. HNSCC에 대한 HPV 상태는 공지되어 있어야 한다.

[1255] UBC 코호트는 조직학적으로 확인된 요로상피(신우, 요관, 방광, 및 요도를 포함)의 난치성 진행성 이행 세포 암종을 가진 환자를 포함한다. 혼합 조직을 가진 환자는 지배적인 이행 세포 패턴을 가져야 한다.

[1256] 흑색종 코호트는 조직학적으로 확인된 난치성, 진행성 전이성 흑색종을 가진 환자를 포함한다. CIT(항 PD-L1/PD-1 제제 및/또는 항 CTLA-4 제제를 포함)가 현지 규제 당국에 의해 흑색종 치료제로 승인된 경우, 이의 항 PD-L1 항체와 병용한 임상 시험용 제제에 대한 임상 시험이 허용 가능한 치료 선택 사항으로 간주되는 흑색종을 가진 환자를 포함한다. 종양이 공지된 BRAFV600 돌연변이를 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 BRAF 억제제(들) 및/또는 MEK 억제제(들)에 대한 불내성을 경험했어야 한다. 상기 코호트의 환자 중 약 20% 이하가 안구(포도막) 흑색종을 가진 환자가 되도록 등록을 관리한다.

[1257] OC 코호트는 조직학적으로 확인된 난치성, 진행성 상피성 난소암, 나팔관암 또는 원발성 복막암을 가진 환자를 포함한다. 경계성 난소 상피 신생물(예컨대, 악성 가능성이 낮은 종양, 비정형 증식성 종양)은 제외한다.

[1258] RCC 코호트는 투명 세포 조직학의 성분 및/또는 육종양 조직학의 성분을 가진 조직학적으로 확인된 난치성, 진행성 RCC를 가진 환자를 포함한다. CIT(항 PD-L1/PD-1 제제를 포함)가 현지 규제 당국에 의해 RCC 치료제로 승인된 경우, 이의 항 PD-L1 항체와 병용한 임상 시험용 제제에 대한 임상 시험이 허용 가능한 치료 선택 사항으로 간주되는 RCC를 가진 환자를 포함한다.

[1259] E. 용량 및 투여

[1260] 상기 연구의 Ib상 부분에서 티라골루맙과 병용으로 투여한 아테졸리주맙의 용량은 아테졸리주맙 1680 mg IV Q4W가 투여되는 Ib상 Q4W 투약 코호트에서의 경우를 제외하고 3주마다 1200 mg IV이다. 상기 용량은 고정되고 체중에 의존하지 않는다. 화학요법을 포함하지 않은 모든 Ib상 코호트에서, 아테졸리주맙은 티라골루맙 주입 및 후속 관찰 기간 후에 투여된다. Ib상 화학요법 확장 코호트에서, 아테졸리주맙은 티라골루맙 이전에 투여된다.

[1261] 아테졸리주맙의 초기 용량은 60(±10)분에 걸쳐 전달된다. 제1 주입이 주입 관련 유해 사례 없이 내약성이면, 제2 주입은 30(±10)분에 걸쳐 전달될 수 있다. 30분 주입이 양호하게 용인되면, 후속하는 모든 주입은 30(±10)분에 걸쳐 전달될 수 있다. 주기 1의 경우, 아테졸리주맙 투약 후 90분의 관찰 기간이 이어진다. 이후의 모든 아테졸리주맙 주입 후에는 30분의 관찰 기간이 이어질 수 있다. 이전에 다른 임상 시험에서 아테졸리주맙을 투여받은 환자는 이전에 허용되었던 가장 빠른 속도로 초기 용량을 투여받을 수 있다.

[1262] Ib상 확장 코호트에서의 화학요법

[1263] 화학요법은 아테졸리주맙 및 티라골루맙 주입에 이어서 후속하는 관찰 기간 후에 투여된다. 유도기 동안, 화학요법 주기는, 21일 주기 동안 적어도 하나의 화학요법 성분이 적어도 1회 투여되는 경우, 미리 정해진 유도 화학요법 주기의 수에 포함된다. 화학요법 성분이 제공되지 않은 주기는 총 유도 화학요법 주기의 수에 포함되지 않는다.

[1264] 환자는 현지 치료 표준 및 제조업체의 지침에 따라 화학요법제에 대한 항구토제 및 IV 수분 공급을 투여받는다. 하지만, 스테로이드의 면역조절 효과로 인하여, 스테로이드 예비 투약은 임상적으로 가능한 범위 내에서 최소화해야 한다.

[1265] 코호트 A - 아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 카보플라틴/시스플라틴 + 페메트렉시드

[1266] 각 21일 주기의 제 1일에, 모든 적격 환자들은 약물 주입을 하기의 순서대로 투여받을 것이다:

[1267] 유도: 아테졸리주맙 > 티라골루맙 > 페메트렉시드 > 카보플라틴 또는 시스플라틴

[1268] 유도기에서 4회 내지 6회 주기 후, 환자는 하기의 투여 순서대로 유지 요법을 개시한다:

[1269] 유지: 아테졸리주맙 > 티라골루맙 > 페메트렉시드

표 7

연구 약물	용량 및 경로	유도기(4회 내지 6회 주기)	유지기
페메트렉시드	500 mg/m ² IV	Q3W 1일에 ~10분 주입	Q3W 1일에 ~10분 주입
카보플라틴	AUC 6 IV	Q3W 1일에 ~30 내지 60분 주입	해당 없음

[1270]

또는			
시스플라틴	75 mg/m ² IV	Q3W 1일에 1~2시간 주입	해당 없음

[1271] 페메트렉시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴에 대한 치료 요법

[1272] AUC = 농도-시간 곡선하 면적; IV = 정맥 주사; Q3W = 3주마다.

[1273] 표 8은 유도기 동안 페메트렉시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴 및 유지기 동안 페메트렉시드의 치료 투여에 대한 권장 주입 시간을 나열한다.

표 8

[1274]	예비 투약	용량 및 경로	시간
	텍사메사손	20 mg PO	파클리탁셀 12시간 및 6시간 전(또는 치료 기관의 치료 표준에 따라)
	디펜히드라민(또는 등가물)	50 mg IV	파클리탁셀 30~60분 전
	시메티딘(또는 란티딘)(또는 등가물)	300 mg(또는 50 mg) IV(또는 등가물)	파클리탁셀 30~60분 전

[1275] 파클리탁셀의 예비 투약

[1276] IV = 정맥내; PO= 경구

[1277] 코호트 B - 아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 카보플라틴 + 파클리탁셀

[1278] 각 21일 주기의 제 1일에, 모든 적격 환자들은 약물 주입을

[1279] 하기의 순서대로 투여받는다.

[1280] 유도: 아테졸리주맙 > 티라골루맙 > 파클리탁셀 > 카보플라틴

[1281] 표 8은 코호트 B의 환자에 대한 유도 치료를 위해 제안된 예비 투약을 나열한다. 표 9는 유도기 동안 파클리탁셀 및 카보플라틴의 치료 투여를 위한 제안된 주입 시간을 나열한다.

표 9

[1282]	연구 약물	용량 및 경로	유도기 (4회 내지 6회 주기)
	파클리탁셀	200 mg/m ² IV(아시아인 인종/민족의 환자의 경우 175 mg/m ² IV) ^a	Q3W의 1일에 약 180분 동안
	카보플라틴	AUC 6 IV	Q3W의 1일에 약 30~60분 동안

[1283] 파클리탁셀 및 카보플라틴에 대한 치료 요법

[1284] AUC = 농도-시간 곡선하 면적; IV = 정맥 주사; Q3W = 3주마다.

[1285] 코호트 C - 아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 카보플라틴 또는 시스플라틴 + 에토포시드

[1286] 각 21일 주기의 제 1일에 모든 적격 환자에게 하기의 순서대로 연구 약물을 주입한다:

[1287] 유도: 아테졸리주맙 > 티라골루맙 > 시스플라틴 또는 카보플라틴 > 에토포시드

[1288] 유도기 이후에, 환자는 하기의 투여 순서대로 유지 요법을 개시한다:

[1289] 유지: 아테졸리주맙 > 티라골루맙

[1290] 표 10은 유도기 동안 카보플라틴 또는 시스플라틴 및 에토포시드의 치료 투여에 대해 제안된 주입 시간을 나열한다.

표 10

[1291]	연구 약물	용량 및 경로	유도기(4회 주기)
	카보플라틴	AUC 5 IV	Q3W의 1일에 30~60분 동안
	또는		
	시스플라틴	75 mg/m ² IV	Q3W의 1일에 60~120분 동안
	에토포시드	100 mg/m ² IV	Q3W의 1일, 2일 및 3일에 60분 동안

[1292] 카보플라틴 또는 시스플라틴 및 에토포시드에 대한 치료 요법

[1293] IV = 정맥내; Q3W = 3주마다.

[1294] 시스플라틴

[1295] 다양한 코호트에서의 시스플라틴 투여에 대한 지침이 표 11에 제시되어 있다.

표 11

[1296]	화학요법 확장 코호트	시간	용량 및 경로	지속 기간
	A	1일: 페메트렉시드 완료 후 30분	75 mg/m ² IV	60~120분
	C	1일: 티라골루마프의 관찰 기간 종료 후	75 mg/m ² IV	60~120분

[1297] 시스플라틴 투여 시간 및 지침

[1298] IV = 정맥내

[1299] 비고: 환자는 시스플라틴 투여 전후에 적절한 항구토 치료와 적절한 수분 공급을 받아야 한다. 자세한 내용은 현지 임상 진료 지침을 참조한다.

[1300] 카보플라틴

[1301] 다양한 코호트에서의 시스플라틴 투여에 대한 지침이 표 12에 제시되어 있다.

표 12

[1302]	화학요법 확장 코호트	시간	용량 및 경로	지속 기간
	A	1일: 페메트렉시드 완료 후 30분	AUC 6 mg/mL/분 IV	30~60분
	B	1일: 파클리탁셀 완료 후	AUC 6 mg/mL/분 IV	30~60분
	C	1일: 티라골루마프의 관찰 기간 종료 후	AUC 5 mg/mL/분 IV	30~60분

[1303] 카보플라틴 투여 시간 및 지침

[1304] AUC = 시간 농도 곡선하 면적; IV = 정맥내

[1305] 비고: 표준 항구토제는 현지 진료 지침에 따라 카보플라틴 투여와 함께 제공되어야 하며, AUC 5 또는 AUC 6의 카보플라틴 용량은 칼버트 공식을 사용하여 계산한다(Calvert et al., *J. Clin. Oncol.* 1989, 7:1748-56):

$$CrCl = \frac{(140 - \text{연령})(\text{wt})}{72 \times Sc_{Cr}} \quad (\times 0.85, \text{여성의 경우})$$

[1306]

[1307] 여기서: CrCl = 크레아티닌 청소율, mL/분

[1308] 연령 = 환자의 연령

[1309] wt = 환자의 체중, kg

- [1310] Scr = 혈청 크레아티닌, mg/dL
- [1311] 혈청 크레아티닌 수치가 비정상적으로 낮은 환자의 경우, 최소 크레아티닌 수치 0.8 mg/dL를 사용하여 상기 GFR을 추정하거나 추정된 GFR을 125 mL/분으로 그 상한치를 제한한다.
- [1312] 환자의 GFR이 동위원소 회석 질량 분광법에 의한 혈청 크레아티닌 측정을 기반으로 추정되는 경우, 미국 FDA는 의사에게 과다 투약으로 인한 잠재적 독성을 피하기 위해 원하는 노출(AUC)에 대한 카보플라틴의 용량 제한을 고려할 것을 권장한다. 카보플라틴 라벨에 기재된 칼버트 공식을 기반으로 최대 용량은 하기와 같이 계산할 수 있다:
- [1313] 최대 카보플라틴 용량(mg) = 목표 AUC(mg • 분/mL) (GFR 25 mL/분)
- [1314] 상기 최대 용량은 정상 신장 기능을 가진 환자에게 150 mL/분으로 그 상한치가 제한된 GFR 추정치를 기반으로 한다. 이보다 높은 GFR 추정치는 사용하지 않는다.
- [1315] 목표 AUC = 6의 경우, 최대 용량은 $6 \times 150 = 900$ mg이다.
- [1316] 목표 AUC = 5의 경우, 최대 용량은 $5 \times 150 = 750$ mg이다.
- [1317] 목표 AUC = 4의 경우, 최대 용량은 $4 \times 150 = 600$ mg이다.
- [1318] 페메트렉시드
- [1319] 코호트 A에서의 페메트렉시드 투여에 대한 지침이 표 13에 제시되어 있다.

표 13

화학요법 확장 코호트	시간	용량 및 경로	지속 기간
A	1일: 티라골루맵의 관찰 기간 종료 후	500 mg/m ² IV	10분

- [1321] 페메트렉시드 투여 시간 및 지침
- [1322] IV = 정맥내
- [1323] 투여된 예비 투약 용량은 처방 정보를 따른다. 페메트렉시드 요법에 적격한 모든 환자는 페메트렉시드 투여 전 적어도 5일 동안, 투여 당일, 및 투여 후 적어도 2일 동안 소실 반감기가 긴 비스테로이드성 항염증제 복용을 피해야 한다.
- [1324] 파클리탁셀
- [1325] 코호트 B에서의 파클리탁셀 투여에 대한 지침이 표 14에 제시되어 있다.

표 14

화학요법 확장 코호트	시간	용량 및 경로	지속 기간
B	1일: 티라골루맵의 관찰 기간 종료 후	200 mg/m ² IV(아시아 인종/민족의 환자의 경우 175 mg/m ² IV)	3시간

- [1327] 파클리탁셀 투여 시간 및 지침
- [1328] IV = 정맥내
- [1329] 아시아 인종/민족의 환자는 3시간에 걸친 175 mg/m² IV의 파클리탁셀 시작 용량이 더 낮다. 파클리탁셀의 시작 용량이 더 낮은 것은 폐암 임상 시험의 내부 안전성 검토에서 관찰된 바와 같이 비아시아 국가의 환자에 비해 아시아 국가의 환자에게서 전체 혈액학적 독성 발생률이 더 높은 것을 기반으로 한다. 상기 연구에서 사용된 바와 같이, 아시아 인종/민족은 동아시아, 동남아시아, 또는 남아시아에 거주하거나 조상 기원을 가진 다양한 인구 집단을 포함하는 범민족/인종 군을 나타낸다. 특정 환자에 대한 상기 용어의 적용 여부는 치료하는 시험자의 재량에 따르며, 환자의 임상적 특성 및 출신 국가를 기반으로 해야 한다.
- [1330] 에토포시드

[1331] 코호트 C에서의 에토포시드 투여에 대한 지침이 표 15에 제시되어 있다.

표 15

화학요법 확장 코호트	시간	용량 및 경로	지속 기간
C	1일: 시스플라틴/카보플라틴 완료 후	100 mg/m ² IV	60분
	2일 및 3일: 2일 및 3일에는 에토포시드만 전달된다.	100 mg/m ² IV	60분

[1333] 에토포시드 투여 시간 및 지침

[1334] IV = 정맥내

[1335] 실시예 2. 티라글루맙과 병용한 아테졸리주맙 및 화학요법에 관한 제Ib/II상, 공개 라벨, 무작위 연구

[1336] 본 연구는 전이성 췌장관 선암종(PDAC)에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는 환자를 대상으로 티라글루맙과 병용한 아테졸리주맙 및 화학요법(나노입자 알부민 결합 파클리탁셀(넵-파클리탁셀) 및 켄시타빈)의 유효성, 안전성, 및 약동학을 평가한다. 본 연구는 전이성 PDAC 환자에게서 면역요법 기반 치료 조합의 유효성, 안전성, 및 약동학을 평가한다.

[1337] A. 연구 설계

[1338] 코호트 1의 환자는 대조군(화학요법) 또는 티라글루맙과 병용한 아테졸리주맙 및 화학요법으로 구성된 실험군에 무작위로 할당된다. 실험군 내 등록은 예비 단계에 이어 확장 단계의 두 단계로 진행된다. 약 20명의 환자가 예비 단계에서 등록된다. 무작위 배정은 최소 6명의 환자에 대한 안전성 평가를 위해 중단한다. 안전성 평가는 적어도 1회 용량의 치료(즉, 주어진 조합에 대해 각 제제의 1회 용량)를 받고 적어도 1회의 전체 치료 주기 동안 안전성 추적 평가를 완료한 최소 6명의 환자로부터 얻은 안전성 데이터를 기반으로 한다. 상기 조합이 충분히 안전한 것으로 결정되면, 해당 군의 등록을 재개한다. 예비 단계 동안 실험군에서 임상 활동이 관찰되면, 확장 단계 동안 약 25명의 추가 환자가 해당 군에 등록될 수 있다. 잠재적인 예측 바이오마커를 포함하여 인구 통계학적 및 기준선 특성과 관련하여 치료군들 간의 균형을 보장하기 위해 추가 환자를 등록함으로써 추가적인 하위군 분석이 가능할 수 있다.

[1339] 환자는 치료군에 무작위로 할당되고, 무작위 배정 비율은 등록을 위해 개방된 실험군의 수에 따라 달라진다(예컨대, 군이 추가되거나 예비 단계의 결과 분석이 보류되는 동안 군의 등록이 중단되는 경우). 단, 대조군에 할당될 가능성이 35% 이하여야 한다.

[1340] 본 연구의 종료는 전화 또는 병원에서 실시한 생존 추적 방문을 포함하여 마지막 환자가 마지막 방문(LPLV)을 완료한 날짜로 정의한다. 제1 환자의 스크리닝부터 연구 종료까지의 총 연구 기간은 약 3~5년이다.

[1341] 활동 일정은 표 16에 요약되어 있다.

표 16

[1342]

	치료 주기(28일 주기) ^a							
	주기 1 ^b			주기 ≥ 2				추적 ^c
	1일	8일(± 3일)	15일(± 3일)	1일	8일(± 3일)	15일(± 3일)	치료. 중 단. ^c	3개월마다
췌장암의 분자 프로파일 (가능한 경우)	업데이트된 정보가 제공될 때마다							
활력 징후	X	X	X	X	X	X	X	
체중	X	X	X	X	X	X	X	
전체 신체 검사 ^e							X	
제한된 신체 검사 ^f	X	X	X	X	X	X		
ECOG 전신 활동도	X			X			X	
ECG	임상적으로 지시된 대로 실시							

혈액학 ^h	X ^{i,j}	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X	
화학 ^k	X ^{i,j}	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X	
응고(INR 및 aPTT)	X ^{i,j}	임상적으로 지시된 대로 실시					X	
TSH, 유리 T3(또는 총 T3), 유리 T4 ^l	X ^{i,j,l}						X	
바이러스 혈청학(해당되는 경우)				X ^m			X ^m	X ^m
C 반응성 단백질	X ^{i,j}			X ⁱ				
CA19-9	X ⁱ			X ⁱ			X	
임신 검사	X ^{i,j}			X ⁱ			X	X ⁿ
소변검사 ^o	임상적으로 지시된 대로 실시							
혈청 자가항체 샘플 ^p	임상적으로 지시된 대로 실시 ^q							
PK 샘플	표 17을 참조							
ADA 샘플	표 17을 참조							
바이오마커 샘플	표 17을 참조							
RBR에 대한 혈액 샘플 (선택) ^r	X							
종양 생검	X ^s							
종양 생검(선택)	X ^t							
종양 반응 평가					X ^{u,v}			
병용 약물 ^w	X	X	X	X	X	X	X	
이상 반응 ^x	X	X	X	X	X	X	X ^x	X ^x
아테졸리주맙 투여 ^{y,z}	X		X	X		X		
티라글루맙 투여 ^{z,aa}	X		X	X		X		
넵-파클리탁셀 및 켄시타빈 투여 ^{z,bb}	X	X	X	X	X	X		
생존 추적 및 항암 치료								X ^{cc}

[1343] **활동 일정**

[1344] ADA = 항 약물 항체; 아테조 + 화학 + 티라 = 아테졸리주맙 + 화학요법(넵-파클리탁셀 및 켄시타빈) + 티라글루맙; CIT = 암 면역요법; CT = 컴퓨터 단층 촬영; Discon. = 중단; ECOG = 이스턴 코퍼레이티브 종양학 그룹; eCRF = 전자 사례 보고서 양식; HBV = B형 간염 바이러스; 넵-파클리탁셀 = 나노입자 알부민 결합된 파클리탁셀; PK = 약동학; RBR = 연구 바이오샘플 저장소; RECIST v1.1 = 고형 종양의 반응 평가 기준, 버전 1.1; T3 = 트리요오드티로닌; T4 = 티록신; Treat. = 치료; TSH = 갑상선 자극 호르몬.

[1345] 달리 명시되지 않는 한, 치료일에 모든 평가는 투약 전에 실시해야 한다.

[1346] ^a 공휴일, 휴가, 또는 기타 상황으로 인해 방문이 불가능한 경우, 의료 모니터의 동의가 있는 경우 지정된 기간 외 방문이 가능하다.

[1347] ^b 무작위 배정 후 7일 이내에 치료를 개시할 것을 권장한다.

[1348] ^c 환자는 연구 치료제의 마지막 용량 투여 후 30일 이내에 치료 중단 방문을 위해 병원으로 다시 방문해야 한다. 질병 진행이 확인된 경우, 해당 방문은 치료 중단 방문으로 사용할 수 있다. 그런 다음, 환자는 후속 평가를

받는다.

- [1349] ^d 활력 징후에는 호흡수, 맥박수, 환자가 앉은 자세에서 수축기 및 이완기 혈압, 맥박 산소 측정, 및 체온이 포함된다. 이상반응 eCRF에 새롭거나 악화된 임상적으로 유의한 이상을 기록한다. 아테졸리주맙의 제1 주입의 경우, 활력 징후는 해당 주입 전 60분 이내에 측정해야 하며, 임상적으로 지시된 경우 해당 주입 중 15(±5)분마다 및 주입 후 30(±10)분에 측정해야 한다. 후속 주입의 경우, 활력 징후는 해당 주입 전 60분 이내에 측정해야 하며, 임상적으로 지시되거나 이전 주입 중에 증상이 발생한 경우, 해당 주입 중 및 주입 후 30(±10)분에 측정해야 한다. 티라골루맙의 제1 주입의 경우, 활력 징후는 해당 주입 전 60분 이내에 측정해야 하며, 해당 주입 중 15(±5)분마다 및 주입 후 30(±10)분에 측정해야 한다. 티라골루맙의 후속 주입의 경우, 활력 징후는 해당 주입 전 60분 이내에 측정해야 하며, 임상적으로 지시되거나 이전 주입 중에 증상이 발생한 경우, 해당 주입 중 및 주입 후 15(±10)분에 측정해야 한다.
- [1350] ^e 전체 신체 검사는 머리, 눈, 귀, 코, 및 목, 및 심혈관, 피부, 근골격, 호흡, 위장, 비뇨생식, 및 신경계의 평가를 포함해야 한다. 이상반응 eCRF에 새롭거나 악화된 임상적으로 유의한 이상을 기록한다.
- [1351] ^f 지정된 시점 및 다른 시점에서 임상적으로 지시된 대로 제한된 증상 지향적 검사를 실시한다. 이상반응 eCRF에 새롭거나 악화된 임상적으로 유의한 이상을 기록한다.
- [1352] ^g ECG 기록 전에 환자는 최소 10분 동안 바로 누운 자세로 쉬는 것을 권고한다.
- [1353] ^h 혈액학은 WBC 수, RBC 수, 헤모글로빈, 헤마토크릿, 혈소판 수, 및 감별 계산(호중구, 호산구, 호염기구, 단핵구, 림프구, 기타 세포)을 포함한다.
- [1354] ⁱ 실험실 시험은 주기 1의 1일 이전 96시간 이내에 및 치료 기간 동안 지정된 후속 방문 이전 24시간 이내에 실시해야 한다.
- [1355] ^j 선별 검사실 평가가 주기 1의 1일 전 96시간 이내에 실시된 경우, 반복할 필요가 없다.
- [1356] ^k 화학 패널(혈청 또는 혈장)은 중탄산염 또는 총 이산화탄소(해당 지역의 치료 표준으로 고려되는 경우), 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 염화물, 포도당, BUN 또는 요소, 크레아티닌, 총 단백질, 알부민, 인, 칼슘, 총 빌리루빈, ALP, ALT, 및 AST를 포함한다.
- [1357] ^l TSH, 유리 T3(또는 유리 T3이 실시되지 않는 부위의 경우 총 T3), 및 유리 T4는 선별 검사시 및 주기 1의 1일 및 이후 세번 째 주기마다(즉, 주기 4, 주기 7, 주기 10 등)에 평가한다.
- [1358] ^m 선별 검사 시 양적 HBV DNA가 양성인 환자(적격 기준에 따라 < 500 IU/mL이어야 함)는 각 세번 째 주기(즉, 주기 3, 주기 6, 주기 9, 등)의 1일에, 치료 중단시(±7일), 및 치료 중단 후 3개월, 6개월, 9개월, 및 12개월에(각 시점에서 ±14일)에 추가 HBV DNA 검사를 받는다. 연구 치료 및 절차는 HBV DNA가 처리되는 동안 진행될 수 있지만, 결과는 입수 가능한 즉시 시험자가 검토해야 한다. HBV DNA가 < 500 IU/mL로 증가하는 경우, 연구 치료를 계속하기 전에 의료 모니터와 상의해야 하며, B형 간염에 대한 전문 지식을 갖춘 간장병 전문의 또는 위장병 전문의와 상의할 것을 권장한다.
- [1359] ⁿ 가임기의 모든 여성은 치료 중 지정된 방문 및 연구 치료제의 마지막 용량 투여 후 3개월 및 6개월에 소변 또는 혈청 임신 검사를 실시한다. 소변 임신 검사가 양성이면, 혈청 임신 검사로 확인해야 한다.
- [1360] ^o pH, 비중, 포도당, 단백질, 케톤 및 혈액을 포함하고; 계량봉을 허용한다.
- [1361] ^p 자가항체 분석은 항핵항체, 항이중나선 DNA, 순환 항호중구 세포질 항체, 및 핵주위 항호중구 세포질 항체를 포함한다.
- [1362] ^q 자가면역 질환(예컨대, 홍반성 루푸스)을 암시하는 징후 또는 증상이 나타나는 환자의 경우, 자가항체 분석을 반복해야 한다.
- [1363] ^r RBR 샘플링에 대해 승인되지 않은 경우에는, 적용하지 않는다. 참여 장소에서 고지에 입각한 참여 서면 동의

서를 제공한 환자에게만 실시한다.

- [1364] ^s 시험자가 임상적으로 가능하다고 판단하면, 환자는 시험자에 의해 허용할 수 없는 독성 또는 임상 이익의 손실이 있다고 결정된 시점에 종양 생검 샘플 수집을 받는다. 생검은 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이익의 손실이 확인된 후 40일 이내에 또는 다음 항암 요법 이전 중 더 빠른 시점에 실시해야 한다. 또한, 치료 중 조직 샘플이 동일한 CIT 조합으로 치료된 최소 15명의 환자로부터 이미 수집되고 측정 가능하다고 판단되지 않는 한, 확장 단계 동안 등록된 환자는 치료 개시 후 4주(±7일) 후에 종양 생검 샘플 수집을 받는다(임상적으로 가능한 것으로 판단된 경우).
- [1365] ^t 선택적 생검에 동의한 환자는 치료 개시 후 4주(±7일)에 종양 생검 샘플 수집을 받고, 만약 임상적으로 가능하다고 판단된 경우(확장 단계 중에 등록된 환자 중 이미 치료 중 생검을 받고 있는 환자에게는 적용되지 않음), 시험자의 재량에 따라 다른 시간에 추가적인 치료 중 생검을 받을 수 있다.
- [1366] ^u 환자는 방사선 검사상 질병 진행 후에도 치료를 계속하는 환자의 경우를 제외하고 RECIST v1.1에 따른 방사선 검사상 질병 진행까지 용량 지연에 관계없이 기준선에서, 치료 개시 후 처음 48주 동안 매 6주(±1주)마다, 그 이후에는 매 12주(±2주)마다 종양 평가를 받고, 이러한 환자는 시험자에 의해 결정된 바와 같이 임상적 이익이 상실될 때까지 6주마다(±1주) 종양 평가를 받는다. 따라서, 질병 진행 이외의 이유로 치료를 중단한 환자의 경우, 프로토콜 상 지정되지 않은 새로운 항암 치료를 시작하더라도, 일정에 따라 종양 평가를 계속해야 한다.
- [1367] ^v 기준선에서 확인된 모든 측정 가능 및/또는 평가 가능한 병변은 상기에서 기재된 종양 평가 일정에 따라 각 후속 종양 평가에서 재평가해야 한다(각주 "t"를 참조). 선별 검사 시, 질병 부위를 평가하기 위해 사용된 것과 동일한 방사선학적 절차를 이후의 종양 평가에 사용해야 한다(예컨대, CT 스캔시 동일한 조영제 프로토콜).
- [1368] ^w 연구 치료제 개시 10일 전부터 치료 중단 방문시까지 프로토콜 필수 연구 치료제 외에 환자가 사용한 임의의 약물(예컨대, 처방약, 일반의약품, 백신, 약초 또는 동종 요법 치료제, 영양 보조제)을 포함한다.
- [1369] ^x 연구 치료제 개시 후, 모든 이상 반응은 최종 연구 치료제 용량 투여 후 30일 또는 새로운 전신 항암 요법의 시작 중 먼저 발생하는 시점까지 기록하며, 중증 이상 반응 및 특별히 관심이 되는 이상 반응은 최종 연구 치료제 용량 투여 후 135일 또는 새로운 전신 항암 요법의 시작 중 먼저 발생하는 시점까지 계속 기록한다. 상기 기간이 지나면, 원인에 관계없이 모든 사망이 보고되어야 한다. 시험자는 각 이상 반응이 기준선 등급 또는 그보다 우수한 등급으로 해결되거나, 이상 반응이 시험자에 의해 안정한 것으로 평가되거나, 환자가 추적관찰에서 누락되거나, 환자가 동의를 철회할 때까지 각 이상 반응을 추적관찰해야 한다. 최종 결과가 보고될 수 있을 때까지 연구 치료 또는 시험 관련 절차와 관련된 것으로 간주되는 모든 중증 이상 반응들을 추적관찰하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다.
- [1370] ^y 아테졸리주맵은 각 28일 주기의 제 1일 및 15일에 840 mg의 고정 용량으로 IV 주입으로 투여한다. 아테졸리주맵의 초기 용량은 60(±15) 분에 걸쳐 전달된다. 후속 주입은 이전 주입이 주입 관련 이상 반응 없이 내약성이었던 경우 30(±10)분에 걸쳐 전달되고, 환자가 이전 주입에서 주입 관련 이상 반응을 경험한 경우 60(±15)분에 걸쳐 전달된다.
- [1371] ^z 시험자가 결정한 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이익의 손실이 있을 때까지 치료를 계속한다.
- [1372] ^{aa} 티라골루맵은 각 28일 주기의 제 1일 및 15일에 420 mg의 고정 용량으로 IV 주입으로 투여한다. 티라골루맵의 초기 용량은 60(±10) 분에 걸쳐 전달된다. 후속 주입은 이전 주입이 주입 관련 이상 반응 없이 내약성이었던 경우 30(±10)분에 걸쳐 전달되고, 환자가 이전 주입에서 주입 관련 이상 반응을 경험한 경우 60(±10)분에 걸쳐 전달된다. 주기 1의 1일에, 티라골루맵은 아테졸리주맵 주입 완료 후 60분에 투여한다. 이후 주입들 간의 간격은 이전의 아테졸리주맵 주입이 IRR 없이 내약성이었던 경우는 30분이고, 또는 환자가 이전의 아테졸리주맵 주입으로 IRR을 경험한 경우, 60분이다.
- [1373] ^{bb} 1일, 8일 및 15일에 환자는 냅-파클리탁셀 125 mg/m²를 30(±5)분에 걸쳐 IV 주입으로 투여한 다음, 젬시타빈 1000 mg/m²를 30(±5)분에 걸쳐 IV 주입으로 투여받는다. 주기 1의 1일에, 티라골루맵 투여 후 관찰이 가능하도록 티라골루맵 주입 완료 후 60분에 냅-파클리탁셀을 투여한다. 이후 주입들 간의 간격은 이전의 티라골루맵 주입이 IRR 없이 내약성이었던 경우는 30분이고, 또는 환자가 이전의 티라골루맵 주입으로 IRR을 경험한 경우,

60분이다.

[1374] ^{cc} 치료 중단 후(환자가 동의를 철회하거나 연구가 종료되지 않는 한), 사망할 때까지 약 3개월마다 전화, 환자 진료 기록, 및/또는 병원 방문을 통해 생존 추적 및 새로운 항암 요법(표적요법 및 면역요법을 포함)에 대한 정보를 수집한다. 환자가 추적 조사에서 철회를 요청하는 경우, 상기 요청은 원본 문서 내에 문서화하고 시험자가 서명해야 한다. 환자가 연구에서 철회하는 경우, 연구 직원은 공개 정보 출처(예컨대, 지역 기록)를 사용하여 생존 상태에 대한 정보만 획득할 수 있다.

[1375] **평가 및 모니터링**

[1376] 모든 환자는 연구 전반에 걸쳐 이상 반응에 대해 면밀히 모니터링되며, 이상 반응은 국립 암 연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어 기준, 버전 4.0(NCI CTCAE v4.0)에 따라 등급이 매겨진다. 환자는 처음 48주 동안은 6주마다(주기 1의 1일부터) 종양 평가를 받고, 이후에는 6주 또는 12주마다 종양 평가를 받는다. 반응은 RECIST v1.1을 사용하여 시험자가 평가한다. 면역 기반 치료제(iRECIST)에 대한 수정된 RECIST v1.1에 따른 반응은 시험자가 평가한 개별 병변 데이터를 기반으로 프로그래밍 방식으로 결정한다. 임상 활동이 실험군에서 입증되면, 해당 군에 대한 종양 평가 스캔이 독립 검토 시설의 평가를 위해 제출될 수 있다.

[1377] 기준선 종양 조직 샘플은, 예를 들어 연구 시작 시 실시한 생검을 통해 모든 환자로부터 수집한다. 시험자가 생검을 실시할 수 없다고 판단한 경우, 등록 전 3개월 이내에 조직을 획득하고 해당 생검 이후로 환자가 임의의 항암 요법을 받은 적이 없는 경우, 보관된 종양 조직은 의료 모니터 승인을 받은 후 제출할 수 있다. 시험자가 임상적으로 가능하다고 판단한 경우, 종양 조직은 허용할 수 없는 독성, RECIST v1.1에 따른 질병 진행, 또는 시험자가 결정한 임상 이익의 손실로 인해 1단계를 중단한 환자에 대해 수집한다. 확장 단계에서 실험군에 등록된 환자의 경우, 치료 중 조직 샘플이 동일한 CIT 조합으로 치료된 최소 15명의 환자로부터 이미 수집되고 측정 가능하다고 판단되지 않는 한, 1 단계 치료의 개시 후 4주에 치료 중 종양 조직 샘플을 수집한다(임상적으로 가능한 것으로 판단된 경우). 상기 샘플은 바이오마커 연구에 활용한다(바이오마커 평가에 대한 근거를 참조).

[1378] 아테졸리주맙 및 기타 치료제의 약동학적(PK) 특성 및/또는 면역원성을 특성화하기 위해, 연구 치료제 투여 전 및 동안 다양한 시점에서 혈액 샘플을 채취한다(표 17). 실시간 안전성 데이터 및 입수 가능한 PK 데이터의 검토를 기반으로, 치료 요법을 수정할 수 있다.

표 17

[1379]

방문	시간	샘플 유형
주기 1의 1일	연구 치료 이전	아테졸리주맙 PK(혈청)
		아테졸리주맙 ADA(혈청)
		티라골루맙 PK(혈청)
		티라골루맙 ADA(혈청)
		바이오마커(혈장, 혈청, PBMC)
	아테졸리주맙 주입 후 30분	아테졸리주맙 PK(혈청)
	티라골루맙 주입 후 30분	티라골루맙 PK(혈청)
주기 1의 15일	연구 치료 이전	바이오마커(혈장, 혈청)
주기 2의 1일	연구 치료 이전	아테졸리주맙 PK(혈청)
		아테졸리주맙 ADA(혈청)
		티라골루맙 PK(혈청)
		티라골루맙 ADA(혈청)
		바이오마커(혈장, 혈청, PBMC)
주기 3의 1일	연구 치료 이전	아테졸리주맙 PK(혈청)
		아테졸리주맙 ADA(혈청)
		티라골루맙 PK(혈청)
		티라골루맙 ADA(혈청)
	티라골루맙 주입 후 30분	티라골루맙 PK(혈청)
주기 4의 1일	연구 치료제 이전	아테졸리주맙 PK(혈청)
		아테졸리주맙 ADA(혈청)
		티라골루맙 PK(혈청)
		티라골루맙 ADA(혈청)
		바이오마커(혈장, 혈청)

주기 8의 1일	연구 치료제 이전	아테졸리주맙 PK(혈청)아테졸리주맙 ADA(혈청) 티라골루맙 PK(혈청) 티라골루맙 ADA(혈청) 바이오마커(혈장, 혈청)
주기 12 및 주기 16의 1일	연구 치료제 이전	아테졸리주맙 PK(혈청)아테졸리주맙 ADA(혈청) 티라골루맙 PK(혈청) 티라골루맙 ADA(혈청)
치료 중단 방문(마지막 용량 ≤ 30 일)	방문 시	아테졸리주맙 PK(혈청)아테졸리주맙 ADA(혈청) 티라골루맙 PK(혈청) 티라골루맙 ADA(혈청) 바이오마커(혈장, 혈청)

[1380] 약동학, 면역원성 및 바이오마커 샘플의 일정

[1381] ADA = 항 약물 항체; 아테조 + 화학 + 티라 = 아테졸리주맙 + 화학요법(넵-파클리탁셀 및 켄시타빈) + 티라골루맙; 넵-파클리탁셀 = 나노입자 알부민 결합 파클리탁셀; PBMC = 말초 혈액 단핵 세포; PK = 약동학.

[1382] 비교: 새로운 안전성 또는 유효성 데이터를 기반으로, PK 및 ADA 샘플의 수가 감소하거나 샘플 수집이 모두 함께 중단될 수 있다. 또한, 수집한 샘플은 보증되지 않는 경우 분석하지 않을 수 있다. 새로운 바이오마커 데이터를 기반으로, 바이오마커 샘플의 수가 감소하거나 샘플 수집이 모두 함께 중단될 수 있다.

[1383] 실험실, 바이오마커, 및 다른 생물학적 샘플

[1384] 탐색적 바이오마커 연구는 중앙 면역생물학과 관련된 유전자 또는 유전자 특징, PD-L1, T 세포 활성화와 관련된 사이토카인, T 세포 수용체 레퍼토리, 암배아 항원, 또는 밀도, 국소화, 및 면역 세포 및 이의 하위집합의 활성화 상태에 대한 분석을 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, DNA 또는 RNA 추출, 체세포 돌연변이의 분석, 및 NGS(WES 포함)의 사용을 수반할 수 있다.

[1385] 하기의 실험실 시험용 샘플들은 분석을 위해 연구 장소의 지역 실험실로 보내진다:

[1386] ● 혈액학: WBC 수, RBC 수, 헤모글로빈, 헤마토크릿, 혈소판 수, 및 감별 계산(호중구, 호산구, 호염기구, 단핵구, 림프구, 기타 세포)을 포함한다.

[1387] ● 화학 패널(혈청 또는 혈장): 중탄산염 또는 이산화탄소(해당 지역의 치료 표준으로 고려되는 경우), 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 염화물, 포도당, BUN 또는 요소, 크레아티닌, 총 단백질, 알부민, 인, 칼슘, 총 빌리루빈, ALP, ALT, 및 AST를 포함한다.

[1388] ● 응고: INR 및 aPTT

[1389] ● 갑상선 기능 검사: 갑상선 자극 호르몬, 유리 트리아이오도티로닌(T3)(또는 유리 T3가 실시되지 않은 부위의 경우 총 T3), 및 유리 티록신(T4로도 공지됨)

[1390] ● 페리틴 및 γ -글루타밀 전이효소

[1391] ● HIV 혈청 검사, 현지 규정에 따라 허용되지 않는 경우를 제외

[1392] ● HAV 혈청학: HAV IgM

[1393] ● HBV 혈청학: HBsAg, 총 HBcAb, 및 (HBsAg 검사가 음성이고 총 HBcAb 검사가 양성인 경우) HBV DNA.

[1394] 환자가 스크리닝시 HBsAg 검사 음성이고 총 HBcAb 검사 양성인 경우, 환자의 HBV 감염 여부를 결정하기 위해 HBV DNA 검사도 실시해야 한다.

[1395] HCV 혈청학: HCV 항체 및 (HCV 항체 검사가 양성인 경우) HCV RNA

- [1396] 환자가 스크리닝시 HCV 항체 검사 양성인 경우, 환자의 활성 HCV 감염 여부를 결정하기 위해 HCV RNA 검사도 실시해야 한다.
- [1397] • HEV 혈청학: HEV IgM
- [1398] • C 반응성 단백질
- [1399] • LDH
- [1400] • CA19-9
- [1401] • EBV 혈청학:
- [1402] - EBV VCA IgM
- [1403] - EBV VCA IgG 또는 EBNA IgG
- [1404] - EBV PCR(임상적으로 지시된 경우에만)
- [1405] • 임신 검사
- [1406] 가임기 여성은 모두 단계 1의 스크리닝시 혈청 임신 검사를 받는다. 소변 또는 혈청 임신 검사는 지정된 후속 방문에서 실시한다. 소변 임신 검사가 양성이면 혈청 임신 검사로 확인해야 한다.
- [1407] 여성은 만약 비월경이고, 폐경후 상태(폐경 이외에 확인된 원인이 없는 ≥ 12 개월 연속 무월경)에 도달하지 못하였고, 그리고 외과적 불임 수술(난소 및/또는 자궁의 제거)을 받지 않았다면 임신 가능성이 있는 것으로 간주한다.
- [1408] • 소변 검사(pH, 비중, 포도당, 단백질, 케톤, 및 혈액)
- [1409] 계량봉 소변검사가 허용된다. 하지만, 선별 검사 시 계량봉 소변 검사에서 단백질이 2+ 이상인 환자는 배바시주맙 함유 군이 등록에 개방된 경우 단백질에 대한 24시간 소변 수집을 받아야 한다.
- [1410] 하기의 실험실 시험용 샘플들은 분석을 위해 중앙 실험실 또는 연구 장소의 지역 실험실로 보내진다:
- [1411] • 가용성 CD25
- [1412] 하기의 샘플들은 분석을 위해 하나 또는 여러 곳의 중앙 실험실 또는 임상시험 의뢰자에게 보내진다:
- [1413] 자가항체 분석을 위한 혈청 샘플: 항핵항체, 항이중나선 DNA, 순환 항호중구 세포질 항체, 및 핵주위 항호중구 세포질 항체
- [1414] • 검증된 분석을 통한 PK 분석을 위한 혈장 또는 혈청 샘플
- [1415] • 검증된 분석을 통한 면역원성 분석을 위한 혈장 또는 혈청 샘플
- [1416] • 바이오마커에 대한 탐색적 연구를 위한 혈장, 혈청, 및 말초혈액단핵세포(PBMC) 샘플
- [1417] • PD-L1 발현의 결정 및 바이오마커에 대한 탐색적 연구를 위해 기준선에서 수집한 종양 조직 샘플
- [1418] 1차 병변 또는 전이성 병변의 기준선 종양 조직 샘플은, 바람직하게는 연구 시작 시 실시한 생검을 통해 모든 환자로부터 수집한다. 시험자가 생검을 실시할 수 없다고 판단한 경우, 등록 전 3개월 이내에 실시한 생검으로부터 조직을 수득하고 해당 생검 이후로 환자가 임의의 항암 요법을 받은 적이 없는 경우, 보관된 종양 조직은 의료 모니터 승인을 받은 후 제출할 수 있다.
- [1419] 파라핀 블록(바람직함)의 대표적인 FFPE 종양 표본 또는 염색되지 않은 것 절단된 연속 절편을 포함하는 최소 16개의 슬라이드를 관련 병리학 보고서와 함께 제출해야 한다. 10~15개의 슬라이드만 입수 가능한 경우, 의료 모니터의 승인을 받은 후에도 환자는 여전히 해당 연구에 적격일 수 있다.
- [1420] 종양 조직은 전체 및 생존 가능한 종양 함량을 기반으로 하여 품질이 양호해야 한다. 샘플은 바늘 게이지 또는

검색 방법에 관계없이 세포 환경(context) 및 조직 구조를 보존하는 최소 50개의 생존 가능한 종양 세포를 함유해야 한다. 절제, 코어 바늘 생검(최소 3개의 코어, 18 게이지 이상의 바늘[16 게이지 바늘 선호], 단일 파라핀 블록에 포매) 또는 절제, 절개, 펀치 또는 검자 생검을 통해 수집한 샘플이 허용 가능하다. 미세 바늘 흡인(조직 구조를 보존하지 않고 세포 현탁액 및/또는 도말을 생성하지 않는 샘플로 정의됨), 칫솔질, 흉막 삼출액의 세포 펠렛, 및 세척 샘플은 허용하지 않는다. 석회화가 제거된 뼈 전이로부터의 종양 조직은 허용하지 않는다.

- [1421] 남아 있는 보관 종양 조직 블록은 요청 시 또는 연구 데이터베이스의 최종 폐쇄 후 18개월 중 먼저 발생하는 시점에 해당 장소로 반환된다.
- [1422] • 확장 단계 동안 실험군에 등록된 환자: 바이오마커에 대한 탐색 연구를 위해 치료 시작 후 4주(± 7 일)에 수집한 종양 조직 샘플(시험자가 임상적으로 가능한 것으로 판단한 경우)
- [1423] 동일한 CIT 조합으로 치료된 최소 15명의 환자로부터 치료 중 조직 샘플이 이미 수집되고 평가 가능한 것으로 결정된 경우, 샘플은 수집되지 않는다.
- [1424] 절제, 코어-바늘 생검(최소 3개의 코어 선호), 또는 절제, 절개, 펀치 또는 검자 생검을 통해 수집된 샘플이 바람직하다.
- [1425] • 바이오마커에 대한 탐색적 연구를 위해 시험자가 임상적으로 타당하다고 판단하는 경우, 허용할 수 없는 독성, RECIST v1.1에 따른 질병 진행, 또는 시험자가 결정한 임상 이익 손실 시점에 수집한 종양 조직 샘플
- [1426] 생검은 허용할 수 없는 독성, 질병 진행, 또는 임상적 이익의 손실이 확인된 후 40일 이내에 또는 다음 항암 요법 이전 중 더 빠른 시점에 실시해야 한다. 절제, 코어-바늘 생검(최소 3개의 코어 선호), 또는 절제, 절개, 펀치 또는 검자 생검을 통해 수집된 샘플이 바람직하다.
- [1427] 아테졸리주맙 용량 및 일정
- [1428] 아테졸리주맙은 2주마다(Q2W) 840 mg의 고정 용량으로(각 28일 주기의 제 1일 및 15일에 840 mg) 투여한다.
- [1429] 티라골루맙 용량 및 일정
- [1430] 티라골루맙은 Q2W 420 mg의 고정 용량으로(각 28일 주기의 제 1일 및 15일에 420 mg) 투여한다. 420 mg Q2W 용량 후 평균 농도는 3주마다(Q3W) 600 mg의 농도와 동일할 것으로 예상된다. 600 mg IV Q3W의 고정 티라골루맙 용량은 환자가 단일 제제 티라골루맙 또는 티라골루맙 및 아테졸리주맙을 병용하여 투여 받은 연구 G030103 으로부터 입수 가능한 약동학(PK), 유효성 및 안전성 데이터를 기반으로 선택하였다. MTD에 도달하지 않았으며, 티라골루맙 단일요법 또는 아테졸리주맙 1200 mg Q3W와 병용한 2-1200 mg Q3W 용량의 티라골루맙에서 DLT가 관찰되지 않았다. 또한, 티라골루맙(2-600 mg Q3W 용량)을 아테졸리주맙과 병용하여 투여받은 평가 가능한 환자 145명 중 3명에서 티라골루맙에 대한 항약물 항체(ADA)의 발생이 관찰되었다. $CD4^+$, $CD8^+$ 및 NK 세포에서 말초 TIGIT 수용체의 완전한 점유는 티라골루맙의 30 mg Q3W 용량에서 시작하는 것으로 관찰되었으며 더 높은 용량 모두에서 유지되었다. 항종양 활성(방사선 촬영 시 부분 반응)은 아테졸리주맙 1200 mg Q3W와 병용으로 투여할 때 30-600 mg Q3W의 티라골루맙 용량에서 관찰되었다.
- [1431] 투여량 및 투여
- [1432] 환자는 방사선 및 생화학적 데이터, 국소 생검 결과(입수 가능한 경우), 및 임상 상태(예컨대, 질병에 이차적인 통증과 같은 증상 악화)의 통합 평가 후 시험자가 결정한 대로 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이익의 손실이 있을 때까지 약화된 바와 같이 치료를 받는다.
- [1433] 참가자는 표 18에 요약된 지침에 따라 각 28일 주기의 제 1일 및 15일에 아테졸리주맙 840 mg IV 주입을 받는다.
- [1434] 참가자는 표 19에 요약된 지침에 따라 각 28일 주기의 제 1일 및 15일에 티라골루맙 420 mg IV 주입을 받는다. 주기 1의 1일에, 티라골루맙은 아테졸리주맙 주입 완료 후 60분에 투여한다. 이후 주입들 간의 간격은 이전의 아테졸리주맙 주입이 예비 투약없이 제공되고 주입 관련 반응(IRR) 없이 내약성이었던 경우는 30분이고, 또는 환자가 이전의 아테졸리주맙 주입으로 IRR을 경험한 경우, 60분이다.
- [1435] 참가자는 각 28일 주기의 제 1일, 8일 및 15일에 넵-파클리탁셀 125 mg/m^2 IV 주입을 받고, 30(5)분에 걸쳐 IV

주입으로 투여받은 다음, 젤시타빈 1000 mg/m^2 를 30(10)분에 걸쳐 IV 주입으로 투여받는다. 주기 1의 1일에, 넵-파클리탁셀은 티라골루맵 주입 완료 후 60분에 투여한다. 이후 주입들 간의 간격은 이전의 티라골루맵 주입이 IRR 없이 내약성이었던 경우는 30분이고, 또는 환자가 이전의 티라골루맵 주입으로 IRR을 경험한 경우, 60분이다.

표 18

[1436]

제1 주입	후속 주입
- 아테졸리주맵 주입 이전에 예비 투약은 허용하지 않는다. - 상기 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 맥박 산소 측정 및 체온)를 기록한다. - 아테졸리주맵을 $60(\pm 15)$ 분에 걸쳐 주입한다. - 임상적으로 지시된 경우, 상기 주입 동안 $15(\pm 5)$분마다 및 상기 주입 후 $30(\pm 10)$분에 활력 징후를 측정한다. - 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시한다.	- 환자가 이전 주입과 관련된 주입 관련 반응을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 용량을 위해 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제의 사전 투약을 실시할 수 있다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록해야 한다. - 아테졸리주맵은 이전 주입이 주입 관련 반응없이 내약성이었던 경우 $30(\pm 10)$분에 걸쳐 주입하거나, 또는 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우, $60(\pm 15)$분에 걸쳐 주입한다. - 환자가 이전 주입으로 주입 관련 반응을 경험했거나 임상적으로 지시된 경우, 활력 징후는 주입 중 및 주입 후 $30(\pm 10)$분에 측정해야 한다.

[1437]

제1 및 이후의 아테졸리주맵 주입 투여

표 19

[1438]

제1 주입	후속 주입
- 티라골루맵 주입 이전에 예비 투약은 허용하지 않는다. - 상기 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 맥박 산소 측정 및 체온)를 기록한다. - 티라골루맵을 $60(\pm 10)$분에 걸쳐 주입한다. - 활력 징후는 주입 동안 $15(\pm 5)$분마다 및 주입 후 $30(\pm 10)$분에 기록한다. - 환자는 티라골루맵 주입 완료 후 60분 동안 - 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시한다.	- 환자가 이전 주입과 관련된 주입 관련 반응을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 용량을 위해 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제의 사전 투약을 실시할 수 있다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록해야 한다. - 티라골루맵은 이전 주입이 주입 관련 반응없이 내약성이었던 경우 $30(\pm 10)$분에 걸쳐 주입하거나, 또는 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우, $60(\pm 10)$분에 걸쳐 주입한다. - 이전 주입이 주입 관련 반응 없이 내약성이었던 경우, 티라골루맵 주입 완료 후 30분 동안, 또는 환자가 이전 주입에서 주입 관련 반응을 경험한 경우, 티라골루맵 주입 완료 후 60분 동안 환자를 관찰한다. - 환자가 이전 주입으로 주입 관련 반응을 경험했거나 임상적으로 지시된 경우, 활력 징후는 주입 중 및 주입 후 $15(\pm 10)$분에 기록해야 한다.

[1439]

제1 및 이후의 티라골루맵 주입의 투여

[1440]

용량 변경

[1441]

본 연구에서 아테졸리주맵 또는 티라골루맵에 대한 용량 변경은 없다. 약물 관련 독성의 관리를 위해, 넵-파클리탁셀의 용량은 25 mg/m^2 (1회 용량 수준) 만큼 최대 2배까지 감소할 수 있으며, 젤시타빈의 용량은 표 20에 개략된 바와 같이 200 mg/m^2 (1회 용량 수준) 만큼 최대 2배까지 감소할 수 있다.

[1442]

2회 용량 감소 후 넵-파클리탁셀 및/또는 젤시타빈에 대해 추가 용량 감소가 지시된 경우, 해당 약물(또는 해당하는 경우 두 약물)을 중단하지만, 환자는 시험자의 재량에 따라 다른 연구 치료를 계속할 수 있다. 용량 감소

후, 시험자의 재량에 따라 후속 투여 동안 용량을 증량할 수 있다.

표 20

	초기 용량	제1 용량 감소	제2 용량 감소
넵-파클리탁셀	125 mg/m ²	100 mg/m ²	75 mg/m ²
젬시타빈	1000 mg/m ²	800 mg/m ²	600 mg/m ²

넵-파클리탁셀 및 젬시타빈에 대한 권장 용량 감소

병용 요법

병용 요법은 연구 치료제 개사 10일 전부터 치료 중단 방문시까지 프로토콜 필수 연구 치료제 외에 환자가 사용한 임의의 약물(예컨대, 처방약, 일반의약품, 백신, 약초 또는 동종 요법 치료제, 영양 보조제)을 포함한다.

환자는 연구 기간 동안 하기의 요법을 사용하는 것이 허용된다:

- 현지 진료/기관 지침 또는 미국임상종양학회의 조혈 CSF에 대한 지침(Smith et al. 2006) 및 미국혈액학회/미국임상종양학회의 ESA에 대한 지침(Rizzo et al. 2010)에 따른 집락 자극 인자(CSF), 예컨대 과립구 집락 자극 인자(G-CSF) 및 적혈구 생성 자극제(ESA).

매주 화학요법(즉, 넵-파클리탁셀)을 받는 환자에게서 지속형(PEG화된) G-CSF 형태의 사용을 뒷받침하는 증거는 제한적이다. 따라서, 시험자는 기존의 G-CSF 제형을 우선으로 하는 것을 고려해야 한다.

- 경구 피임약

- 호르몬 대체 요법

- 예방적 또는 치료적 항응고 요법(예컨대, 안정적인 용량의 와파린 또는 저분자량 헤파린)

- 비활성화 인플루엔자 예방 접종

- 연구 치료제 개시 후 식욕 자극제로서 투여된 메게스트롤 아세테이트

- 미네랄코르티코이드(예컨대, 플루드로코르티손)

- 만성 폐쇄성 폐질환 또는 천식에 투여되는 흡입용 코르티코스테로이드

- 기립성 저혈압 또는 부신피질 기능부전에 투여된 저용량 코르티코스테로이드

- 전립선 암에 대한 성선자극호르몬 방출 호르몬 또는 길항제를 이용한 호르몬 요법

- 하기에 개략된 바와 같은 완화 방사선 요법(예컨대, 공지된 골 전이의 치료 또는 통증의 증상 완화):

완화 방사선 요법은 종양 표적 병변의 평가를 방해하지 않는 한 허용한다(예컨대, 조사할 병변이 측정 가능한 질병의 유일한 부위가 아니어야 함). 넵-파클리탁셀 및 젬시타빈을 이용한 치료는 완화 방사선 요법 동안 보류되어야 한다. 아테졸리주맙 및 티라골루맙을 이용한 치료는 완화 방사선 요법 동안 계속될 수 있다.

- 뇌에 대한 방사선 요법은 하기와 같이 개략된다:

두개외 종양 부담이 안정적이거나 연구 치료제에 반응하고 이후에 3개 이하의 뇌 전이가 있는 것으로 밝혀진 환자는 하기의 기준이 모두 충족되는 경우 뇌에 대한 방사선 요법(정위적 방사선 수술 또는 전뇌 방사선 요법)을 받을 수 있다:

- 상기 환자는 CNS 지향적 요법의 완료 후 진행이나 출혈의 증거가 없다.

- 상기 환자는 CNS 질병에 대한 요법으로서 지속적인 코르티코스테로이드를 필요로 하지 않는다.

- [1465] 방사선 요법의 완료 후 7일을 초과하여 코르티코스테로이드 요법이 필요한 환자는 연구 치료제를 중단해야 한다.
- [1466] - 필요한 경우, 항경련제를 안정적인 용량으로 투여한다.
- [1467] 항히스타민제, 해열제, 및/또는 진통제의 예비투약은 시험자의 재량에 따라 두 번째 및 이후의 아테졸리주맙 및 티라골루맙 주입에 대해서만 투여할 수 있다.
- [1468] 일반적으로, 시험자는 지역의 표준 관행에 따라 임상적으로 지시되는 바와 같은 보조 요법으로 환자의 치료를 관리해야 한다. 주입 관련 증상을 경험한 환자는 증상에 따라 아세트아미노펜, 이부프로펜, 디펜히드라민, 및/또는 H2 수용체 길항제(예컨대, 파모티딘, 시메티딘), 또는 지역 표준 관행에 따른 등가의 약물로 치료를 받을 수 있다. 호흡 곤란, 저혈압, 쉼쉼 거림, 기관지경련, 빈맥, 산소 포화도 감소 또는 호흡 곤란으로 나타나는 중증 주입 관련 반응들은 임상적으로 지시된 바와 같은 보조 요법(예컨대, 보조 산소 및 β_2 아드레날린 작용제)으로 관리해야 한다.
- [1469] 선정 기준
- [1470] 환자는 하기의 기준을 충족한다:
- [1471] • 사전 동의서에 서명할 당시의 연령 18세 이상
- [1472] • 0 또는 1의 ECOG 전신 활동도
- [1473] • 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 전이성 PDAC
- [1474] 전이성 PDAC의 최종 진단은 임상 및 방사선 데이터의 맥락 내에서 조직병리학적 데이터를 평가함으로써 이루어진다.
- [1475] 내분비 또는 췌장의 선방 세포암(acinar pancreatic carcinoma)을 가진 환자는 연구에 적격이 아니다.
- [1476] • PDAC에 대한 선행 전신 치료 없음
- [1477] • 시험자가 결정한 기대 수명 $\geq$ 3개월
- [1478] • 중앙 시험을 통한 PD-L1 및/또는 추가 바이오마커 상태 결정에 적합한 대표적인 종양 표본의 입수 가능성
- [1479] 기준선 종양 조직 샘플은 바람직하게는 연구 시작 시 실시한 생검을 통해 모든 환자로부터 수집한다. 시험자가 생검을 실시할 수 없다고 판단한 경우, 등록 전 3개월 이내에 실시한 생검으로부터 조직을 수득하고 해당 생검 이후로 환자가 임의의 항암 요법을 받은 적이 없는 경우, 보관된 종양 조직은 의료 모니터 승인을 받은 후 제출할 수 있다.
- [1480] 파라핀 블록(바람직한)의 포르말린 고정, 파라핀 포매 종양 표본 또는 염색되지 않은, 갓 절단된 연속 절편을 함유하는 최소 16개의 슬라이드를 관련 병리학 보고서와 함께 연구 등록 전에 제출해야 한다. 10~15개의 슬라이드만 입수 가능한 경우, 의료 모니터의 승인을 받은 후에도 환자는 여전히 해당 연구에 적격일 수 있다.
- [1481] • 서명한 사전 동의서
- [1482] • 조사관의 판단으로, 연구 프로토콜을 준수할 만한 능력
- [1483] • RECIST v1.1에 따른 측정 가능한 질병(적어도 하나의 표적 병변)
- [1484] 이전에 방사선 조사된 병변은 방사선 조사 이후 해당 부위에서 진행성 질환이 명백하게 기록된 경우에만 측정 가능한 질환으로 간주할 수 있다.
- [1485] • 연구 치료제 개시 전 14일 이내에 수득한 하기와 같은 실험실 결과로 정의되는 적절한 혈액 및 말단 장기 기능:
- [1486] - $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L(1500/\mu L)$, 스크리닝 실험실 검사 전 14일 이내에 과립구 집락 자극 인자의 지원 없음

- [1487] - WBC 수 $\geq 2.5 \times 10^9/L(2500/\mu L)$
- [1488] - 림프구 수 $\geq 0.5 \times 10^9/L(500/\mu L)$
- [1489] - 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/L(100,000/\mu L)$, 스크리닝 실험실 검사 전 7일 이내 수혈 없음
- [1490] - 헤모글로빈 $\geq 90 \text{ g/L}(9.0 \text{ g/dL})$
- [1491] 환자는 의료 모니터와 논의한 후 상기 기준을 충족하기 위해 수혈될 수 있다.
- [1492] AST, ALT 및 ALP $\leq 2.5 \times$ 정상 상한치(ULN), 하기의 경우는 제외함:
- [1493] 간 전이가 기록된 환자: AST 및 ALT $\leq 5 \text{ ULN}$
- [1494] 문서로 기록된 간 또는 골 전이를 가진 환자: ALP $\leq 5 \times \text{ULN}$
- [1495] - 혈청 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, 하기의 경우는 제외함:
- [1496] 공지된 Gilbert병 환자: 혈청 빌리루빈 수준 $\leq 3 \times \text{ULN}$
- [1497] - 크레아티닌 청소율 $\geq 50 \text{ mL/분}$ (코크로프트-가울트 공식을 사용하여 계산)
- [1498] - 혈청 알부민 $\geq 25 \text{ g/L}(2.5 \text{ g/dL})$
- [1499] - 항응고제를 투여받지 않는 환자의 경우: INR 또는 aPTT $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
- [1500] • 치료적 항응고 요법을 투여 받은 환자의 경우: 안정적인 항응고 요법
- [1501] • 생검을 위해 접근 가능한 종양
- [1502] • 가임 여성의 경우: 금욕 유지(이성간 성교 금지) 또는 피임 방법 사용에 대한 동의 및 난자 기증 자체에 대한 동의
- [1503] • 남성의 경우: 금욕을 유지하기로 동의(이성간 성교 금지) 또는 피임법 사용에 대한 동의 및 정자 기증을 자체에 대한 동의.
- [1504] 안전성
- [1505] 엄격한 선정 및 배제 기준을 사용하고 연구 기간 동안 환자를 면밀히 모니터링하는 것을 포함하고, 본 연구에 참여하는 환자의 안전을 보장하기 위한 조치를 취한다. 연구 치료제의 투여는 훈련된 직원과 잠재적인 중증 반응을 관리하기에 적절한 장비 및 의약품에 즉시 접근할 수 있는 모니터링 환경에서 실시한다. 이상 반응은 기재된 대로 보고한다.
- [1506] 이상 반응의 축적적 용어는 규제 활동을 위한 의학 사전(Medical Dictionary for Regulatory Activities)의 유의어 용어에 대응되며, 이상 반응의 증증도는 NCI CTCAE v4.0에 따라 등급이 매겨진다.
- [1507] 안전성은 이상 반응에 대한 요약, 실험실 검사 결과의 변화, 활력 징후 및 ECG의 변화, 연구 약물에 대한 노출을 통해 평가한다. 병용 치료에 대한 노출 및 안전성 추적 기간은 각 단계 내 치료군 별로 요약되어 있다.
- [1508] 치료 개시 후 발생하는 치료 관련 이상 반응이 요약되어 있다. 각 환자에 대해, 각 이상 반응에 대해 보고된 최대 증증도는 증증도 등급별 요약에 사용된다. 모든 치료 관련 이상 반응, 중증 이상 반응, 연구 치료제 중단으로 이어지는 이상 반응, 3등급 이상 반응, 사망 및 사망 원인은 매핑된 용어, 적절한 유의어 수준, 및 NCI CTCAE 증증도 등급으로 나열 및 요약된다. 관련 실험실, 활력징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 맥박 산소 측정, 및 체온) 및 ECG 데이터가 시간별로 표시되며, 적절한 경우 등급으로 식별된다. 또한, 선택된 실험실 시험의 변화표(shift table)는 기준선 및 기준선 이후 최대 증증도 등급을 요약하는 데 사용한다. 활력 징후 및 ECG의 변화가 요약되어 있다.
- [1509] 아테졸리주맵은 하기와 같은 위험과 관련이 있다: IRR 및 면역 매개 간염, 폐렴, 대장염, 췌장염, 당뇨병, 갑상선 기능 저하증, 갑상선 기능 항진증, 부신 기능 부전증, 뇌하수체염, 길랭-바레 증후군, 근무력 증후군 또는 중증 근무력증, 수막뇌염, 심근염, 신장염 및 근염. 면역 매개 반응은 임의의 기관계와 관련될 수 있으며, 혈구 탐식성 림프조직구성세포증 및 대식세포 활성화 증후군(아테졸리주맵의 잠재적 위험으로 간주됨)을 유발할 수 있

다.

- [1510] 하기는 PDAC 환자에게서 냅-파클리탁셀과 관련하여 관찰된 가장 흔한 이상반응이다: 호중구감소증, 피로, 말초 신경병증, 구역, 탈모, 말초 부종, 설사, 발열, 구토, 식욕 감소, 발진 및 탈수. 하기와 같은 이상 반응이 또한 관찰되었: 골수 억제(주로 호중구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증), 뇌신경 마비, 과민 반응, 폐렴, 근육통, 관절통, 심장 독성(심근 장애, 심부전, 협심증, 빈맥, 심실성 부정맥), 부종, 낭포형반부종, 스티븐스-존슨 증후군/독성표피괴사, 패혈증, 주입부위 반응/혈관외유출, 간독성(약물 유발 간 손상), 급성 신부전, 용혈성 요독 증후군, 및 약물 유발 홍반성 루푸스.
- [1511] 젬시타빈에서 관찰된 가장 흔한 이상반응은 메스꺼움/구토, 빈혈, 간 아미노전이염, 호중구감소증, ALP 증가, 단백뇨, 발열, 혈뇨, 발진, 혈소판 감소증, 호흡곤란 및 말초 부종이다.
- [1512] IRR은 티라골루맙의 확인된 위험이다. 티라골루맙의 임상 평가는 제한적이고 모든 위험이 공지된 것은 아니지만, TIGIT의 길항제로서 티라골루맙은 T 세포 및 NK 세포 증식, 생존 및 기능을 향상시킬 것으로 예상된다. 따라서, 티라골루맙은 자가면역 염증(면역 매개 이상 반응이라고도 함)의 위험을 증가시킬 수 있다. 또한, 티라골루맙의 온전한 Fc 작동체 기능으로 인해 항체 의존성 세포 독성(ADCC)을 통한 림프구감소증이 이론적 위험이다.
- [1513] 티라골루맙은 치료적 단일클론 항체이고 면역 세포를 표적으로 하기 때문에, 과민 반응, 표적 매개 사이토카인 방출, 및/또는 새로운 ADA와 관련된 IRR이 발생할 수 있다. 이러한 반응의 임상 징후 및 증상에는 경직, 오한, 천명, 가려움증, 홍조, 발진, 저혈압, 저산소혈증 및 발열이 포함될 수 있다. IRR은 단독으로 또는 아테졸리주맙과 병용으로 티라골루맙으로 치료받은 환자에서 보고되었다. 대부분의 반응들은 경증 내지 중등도였으며 관리가능하였다.
- [1514] IRR의 위험 및 후유증을 최소화하기 위해, 티라골루맙의 초기 용량을 60분에 걸쳐 투여한 후 60분의 관찰 기간을 둔다. 선행 주입이 양호하게 내약성이 되면, 후속 주입 및 관찰 시간을 단축할 수 있다. 티라골루맙의 모든 주입은 적절한 의료 환경에서 투여한다.
- [1515] 비임상 모델은 자가면역에서 TIGIT 신호 전달 중단의 역할을 제시하였다. 녹아웃 모델(TIGIT $-/-$)에서, TIGIT 신호전달의 소실은 과증식성 T 세포 반응 및 실험적 자가면역 뇌염(EAE)의 악화를 초래하였다. TIGIT $-/-$ 및 야생형 B6 마우스를 최적이지 아닌 용량의 미엘린 회소돌기아교세포 당단백질 펩티드로 면역화하여 EAE를 유도하였다. 야생형 B6 마우스와 대조적으로, TIGIT $-/-$ 마우스의 대다수는 중(Joller et al. 2011).
- [1516] 항종양 T 세포 반응을 향상시키기 위한 치료법에 대한 임상 경험에 따르면, 자가면역 염증 상태의 발병은 일반적인 위험이며, 따라서 티라골루맙의 잠재적 위험으로 간주될 수 있다. 이러한 면역 매개 이상 반응은 사실상 모든 기관계에서 설명된 바 있으며 대장염, 간염, 폐렴, 내분비병증, 안구 독성, 체장 독성, 신경학적 독성, 심근염, 신염, 근염 및 발진을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [1517] 자가면역질환 이력이 있는 환자는 본 연구에서 제외한다. 또한, 선행 면역 요법과 관련된 심각한 면역 매개 이상 반응의 병력이 있거나 선행 면역 요법의 중단 후 기준선으로 해결되지 않은 이상 반응이 있는 환자는 본 연구에서 제외한다.
- [1518] 본 연구에서, 특정 면역 매개 이상 반응은 특별한 관심의 이상 반응으로 간주되고 이에 따라 포착된다.
- [1519] Fc 작동체 기능이 온전한 티라골루맙의 IgG1 백본을 고려할 때, ADCC 매개 림프구 수 감소는 잠재적인 위험이다. 하지만, 시노몰구스 원숭이에 대한 반복 투여 독성 연구에서, 전체 림프구 수에서 티라골루맙과 관련된 감소는 없었다.
- [1520] 고형 종양에 대한 1상 연구(연구 G030103)에서 티라골루맙 단독 또는 아테졸리주맙과 병용하여 치료받은 환자에게서 임상적 후유증 없이 일시적인 림프구 수 감소가 관찰되었다. 티라골루맙이 림프구감소증을 유발할 가능성이 있기 때문에, 림프구 수가 $0.5 \times 10^9/L(500/\mu L)$ 미만인 환자는 연구에서 제외한다. 전체 혈구 수는 연구 전반에 걸쳐 모니터링된다.
- [1521] 하기의 이상 반응은 아테졸리주맙, 냅-파클리탁셀, 젬시타빈, 및 티라골루맙의 병용과 관련된 잠재적인 중복 독성이다: 혈구탐식성 림프조직구성증, 대식세포 활성화 증후군 등을 포함한 면역 매개 독성, 위장 독성, 혈액 독성 및 피부 독성.
- [1522] 각 주기의 제 1일에 환자는 냅-파클리탁셀 및 젬시타빈을 이용한 치료를 받기 위해서, ANC가 $1.5 \times 10^9/L(1500/$

μL)이고 혈소판 수는 $100 \times 10^9/\text{L}$ (100,000/ μL) 이상이어야 한다.

[1523] 독성으로 인한 치료 중단

[1524] 아테졸리주맙 및/또는 티라골루맙은 연구 치료제와 관련된 것으로 간주되는 독성을 경험한 환자에게서 일시적으로 중단될 수 있다. 독성의 치료를 위해 코르티코스테로이드를 개시하는 경우, 약물을 재개하기 전에 1개월 이상에 걸쳐 10 mg/일 이하의 경구 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 서서히 감량해야 한다. 아테졸리주맙 또는 티라골루맙을 12주를 초과하여 중단하는 경우, 환자는 해당 약물을 중단해야 한다. 하지만, 환자가 치료를 재개하기 전에 코르티코스테로이드를 서서히 줄일 수 있도록 상기 약물을 12주를 초과하여 보류할 수 있다. 아테졸리주맙 또는 티라골루맙은 의료 모니터가 환자가 임상적 이득을 얻을 가능성이 있다고 동의하는 경우 12주를 초과하여 보류 후 재개할 수 있다.

[1525] 작용기전의 입수 가능한 특성화에 기초하여, 티라골루맙은 아테졸리주맙과 유사하지만 이와 독립적인 이상반응을 유발할 수 있다. 티라골루맙은 또한 아테졸리주맙과 관련된 이상반응의 빈도 또는 중증도를 악화시키거나 아테졸리주맙과 겹치지 않는 독성을 가질 수 있다. 이러한 시나리오는 임상 환경에서 서로 구별 가능하지 않을 수 있으므로, 면역 매개 이상 반응은 일반적으로 두 약물에 기인한 것이어야 하며, 면역 매개 이상 반응으로 인한 치료 중단은 티라골루맙 및 아테졸리주맙 둘 모두에 적용되어야 한다.

[1526] 넵-파클리탁셀 및/또는 켄시타빈은 연구 치료제와 관련된 것으로 간주되는 독성을 경험한 환자에게서 일시적으로 중단될 수 있다. 넵-파클리탁셀 또는 켄시타빈이 독성 때문에 56일을 초과하여 보류된 경우, 환자는 두 화학요법제를 모두 중단해야 한다. 하지만, 넵-파클리탁셀 또는 켄시타빈은 의료 모니터가 환자가 임상적 이득을 얻을 가능성이 있다고 동의하는 경우 56일을 초과하여 보류 후 재개할 수 있다.

[1527] 아테졸리주맙을 중단하는 경우, 티라골루맙 또한 중단해야 하지만, 시험자가 결정한 대로 환자가 임상적 이득을 얻을 가능성이 있는 경우 넵-파클리탁셀 및 켄시타빈을 계속할 수 있다. 넵-파클리탁셀, 켄시타빈, 또는 티라골루맙을 중단한 경우, 시험자가 결정한 대로 환자가 임상적 이득을 얻을 가능성이 있는 경우 다른 약물을 계속 사용할 수 있다.

[1528] 통계

[1529] 최종 연구 분석은 연구 중단을 통해 수집한 환자 데이터를 기반으로 한다. 달리 명시되지 않은 경우, 유효성 분석은 할당된 치료 요법에 대해 각 약물의 적어도 1회 용량을 투여받는 모든 환자로 정의되는 유효성 평가 가능 모집단을 기초로 하고, 안전성 분석은 임의의 양의 연구 치료제를 투여 받은 모든 환자로 정의되는 안전성 평가 가능 모집단을 기초로 한다.

[1530] 데이터는 표본 크기에 따라 설명되고 요약된다. 연속 변수는 평균, 표준 편차, 중앙값, 및 범위를 사용하여 요약된다. 범주형 변수는 개수 및 백분율을 사용하여 요약된다. 표본 크기가 작은 경우에는 표 대신 목록을 사용한다.

[1531] 본 연구는 가설 분석을 위해 명시적 분석력 및 제1종 오류를 고려하도록 설계되지 않았다. 대신, 본 연구는 전이성 PDAC 환자에게 투여할 때 면역요법 기반 치료 조합에 대한 예비 유효성, 안전성, 및 PK 데이터를 획득하기 위해 설계되었다.

[1532] 표 21은 실험군 및 대조군 사이의 추정된 ORR 차이를 90% 신뢰 구간과 함께 나타내고, 표본 크기는 예비 단계에서 각각 15명의 환자를 대상으로 하며, 점근적 정규성을 가정한다.

표 21

[1533]

실험군(n = 15)	대조군(n =15)	객관적 응답률의 차이(백분율 포인트)(90% CI) ^a
7 (46.7%)	4 (26.7%)	20% (-8%, 48%)
8 (53.3%)	4 (26.7%)	26.7% (-2%, 55%)
9 (60.0%)	5 (33.3%)	26.7% (-2%, 56%)
CI = 신뢰 구간.		
^a 점근적 신뢰 한계(표본 크기가 매우 작기 때문에 연속성에 대해 수정되지 않음).		

[1534] 각각 15명 환자의 실험군 및 대조군 간의 추정된 객관적 반응률의 차이(예비 단계)

[1535] 표 22은 실험군 및 대조군 사이의 추정된 ORR 차이를 90% 신뢰 구간과 함께 나타내고, 표본 크기는 예비 단계 및 확장 단계에서 각각 40명의 환자를 대상으로 하며, 점근적 정규성을 가정한다.

표 22

[1536]

실험군(n = 40)	대조군(n =40)	객관적 응답률의 차이(백분율 포인트)(90% CI) ^a
16 (40%)	10 (25%)	15% (-5%, 35%)
18 (45%)	10 (25%)	20% (0%, 40%)
20 (50%)	12 (30%)	20% (0%, 40%)
22 (55%)	12 (30%)	25% (5%, 45%)
CI = 신뢰 구간.		
^a 점근적 신뢰 한계(표본 크기가 매우 작기 때문에 연속성에 대해 수정되지 않음).		

[1537] 각각 15명 환자의 실험군 및 대조군 간의 추정된 객관적 반응률의 차이(예비 단계)

[1538] 목적 및 평가변수

[1539] 연구에 대한 목적 및 해당 평가 변수의 요약은 표 23에서 찾을 수 있다.

표 23

[1540]

목적	해당 평가변수
1차 유효성 목표: 면역요법 기반 치료 조합의 유효성 평가	객관적 반응 - RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 대로 4주 이상의 간격으로 연속 2회에 걸친 완전 반응 또는 부분 반응으로 정의됨.
2차 유효성 목표: 면역요법 기반 치료 조합의 유효성 평가	- 무작위 배정 후 PFS - RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 대로 무작위 배정 시점부터 질병 진행의 첫 발생 또는 임의의 원인으로 인한 사망에 이르기까지의 시간(중 먼저 발생한 시간)으로 정의됨. - 무작위 배정 후 OS - 무작위 배정 시점부터 임의의 원인으로 인한 사망시까지의 시간으로 정의됨 - 특정 시점(예컨대, 6개월)의 OS - DOR - RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 대로, 보고된 객관적 반응의 최초 발생 시점부터 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망(중 먼저 발생한 시간)시까지의 시간으로 정의됨 - 질병 통제 - RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 대로, 12주 이상 동안 안정적인 질병 또는 완전 또는 부분 반응으로 정의됨
탐색적 유효성 목표: 면역요법 기반 치료 조합의 유효성 평가	- 객관적 반응 - iRECIST에 따라 시험자가 결정함 - 무작위 배정 후 PFS - iRECIST에 따라 시험자가 결정함 - DOR, iRECIST에 따라 시험자가 결정함 - 질병 통제 - iRECIST에 따라 시험자가 결정함 - 후속 시점에서 CA19-9에서 기준선으로부터의 변화
안전성 목표: 면역요법 기반 치료 조합의 유효성 평가	- 국립 암 연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어 기준, 버전 4.0에 따라 결정된 중증도와 함께 이상 반응 및 실험실 이상의 발생률, 특성 및 중증도 - 활력 징후 및 ECG 매개변수에서 기준선으로부터의 변화 - 표적 임상 실험실 검사 결과에서 기준선으로부터 변화

탐색적 약동학적 목적: • 면역요법 기반 치료 조합의 일부로서 투여되는 약물의 PK 곡선을 특성화하기 • 약물 노출과, 면역요법 기반 치료 조합의 유효성 및 안전성 간의 잠재적 관계를 평가하기	• 지정된 시점에서 각 약물의 혈장 또는 혈청 농도(적절한 경우) • 각 약물에 대한 혈장 또는 혈청 농도 또는 PK 매개변수(입수 가능한 데이터를 기반으로 적절한 경우) 및 유효성 평가변수 간의 관계 • 각 약물에 대한 혈장 또는 혈청 농도 또는 PK 매개변수(입수 가능한 데이터를 기반으로 적절한 경우) 및 유효성 평가변수 간의 관계
탐색적 면역원성 목적: • 면역요법 기반 치료 조합의 일부로서 투여되는 약물에 대한 면역 반응을 평가하기 • ADA의 잠재적 효과를 평가하기	• ADA 형성이 측정되는 약물의 경우: 기준선에서 ADA의 존재에 비해 상대적인 연구 중 ADA의 존재 • ADA 형성이 측정되는 약물의 경우: ADA 상태와 유효성, 안전성 또는 PK 평가변수 간의 관계
탐색적 바이오마커의 목적: • 연구 치료제에 대한 반응을 예측하는 바이오마커(즉, 예측적 바이오마커), 더욱 심각한 질환 상태로의 진행과 연관되는 바이오마커(즉, 예후적 생물마커), 연구 치료제에 대한 내성과 연관되는 바이오마커, 발생하는 이상 반응에 대한 민감성과 연관되는 바이오마커, 연구 치료의 증거를 제공할 수 있는 바이오마커(즉, 약력학적 바이오마커), 또는 질병 생물학에 관한 지식 및 이해를 증가시킬 수 있는 바이오마커를 확인하기	• 혈액 및 종양 조직에서의 바이오마커와, 유효성, 안전성, PK, 면역원성, 또는 다른 바이오마커 평가변수 간의 관계

[1541] **목적 및 해당 평가변수**

[1542] ADA = 항 약물 항체; DOR = 반응 지속 기간; iRECIST = 면역기반 치료제를 위한 수정된 RECIST v1.1; OS = 전체 생존; PFS = 무진행 생존; PK = 약동학; RECIST = 고형 종양의 반응 평가 기준.

[1543] 단일 시점에서의 객관적 반응은 RECIST v1.1을 이용하여 시험자가 결정한다. iRECIST 따른 전체 반응은 eCRF에서 포착되지 않지만, eCRF에 기록된 시험자 평가 개별 병변 데이터를 기반으로 프로그래밍 방식으로 계산한다.

[1544] **유효성 분석**

[1545] 1차 유효성 평가변수는 객관적 반응이다. 완전 또는 부분 반응을 보이는 환자의 비율인 ORR은 90% 신뢰 구간(클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법)으로 각 군별로 계산한다. 실험군 및 대조군 사이의 ORR 차이는 90% 신뢰 구간으로 계산한다. 신뢰 구간은 표본 크기에 따라 점근적 정규성 방법으로 추정한다.

[1546] 2차 유효성 평가변수는 특정 시점(예컨대, 6개월)에서의 PFS, OS, OS, 반응 지속 기간(DOR)이며 질병 통제 PFS, DOR 및 질병 통제는 RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한다. DOR은 완전 또는 부분 반응이 있는 유효성 평가변수에 대해 파생된다. 연구 단계에서 기록된 질병 진행 또는 사망이 없는 환자의 경우, PFS 및 DOR은 마지막 종양 평가 당일에 검열 및 삭제된다. OS 분석 시점에서 계속 살아 있는 환자는 생존이 공지된 마지막 날짜에 중도 절단된다.

[1547] 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법은 브룩마이어와 크롤리(Brookmeyer and Crowley) 방법을 사용하여 구성된 90% 신뢰 구간으로 PFS, OS 및 DOR의 중앙값을 추정하는 데 사용한다. 특정 시점의 OS 비율은 분산에 대한 그린우드(Greenwood)의 추정치를 기반으로 계산된 90% 신뢰 구간과 함께 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정한다. 12주 이상 동안 질병이 안정하고 부분 반응 또는 완전 반응을 보인 환자의 비율인 질병 통제율은 클로퍼-피어슨의 정확한 방법을 사용하여 추정한 90% 신뢰 구간으로 각 치료군에 대해 계산한다.

[1548] 탐색적 유효성 평가변수는 iRECIST에 따라 시험자가 결정한 객관적 반응, PFS, DOR 및 질병 통제이고; 두 단계 동안의 후속 시점에서 CA19-9의 기준선으로부터의 변화이다. DOR은 완전 또는 부분 반응이 있는 유효성 평가변수에 대해 파생된다. 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 CA19-9 변화가 요약되어 있다. 또한, CA19-9의 기준선에서 최대 감소가 50% 이상인 환자의 비율 또는 기타 임계값은 클로퍼-피어슨의 정확한 방법을 사용하여 추정한 90% 신뢰 구간으로 각 치료군에 대해 계산할 수 있다.

[1549] **약동학 분석**

- [1550] 아테졸리주맵(적어도 1회 용량의 아테졸리주맵을 투여받는 환자) 및 아테졸리주맵과 병용으로 제공된 특정 약물(적어도 1회 용량의 약물을 투여받는 환자)의 잠재적 PK 분석을 위해 최소 샘플을 수집할 수 있다. 다양한 연구 약물의 혈청 또는 혈장 농도는 개별 값으로 보고할 수 있고, 적절하고 데이터가 허용하는 한 치료군, 주기 및 날짜별로 요약(평균, 표준 편차, 변동 계수, 중앙값, 범위, 기하 평균, 및 기하 평균 변동 계수)할 수 있다. 다양한 연구 약물의 혈청 또는 혈장 농도의 개별 및 중앙값은 치료군 및 주기 및 일별로 플롯(plot)될 수 있다. 복합 약물에 대한 PK 데이터는 내부 및 공개된 이전 연구로부터 입수 가능한 과거 데이터와 비교할 수 있다. 아테졸리주맵 농도 데이터는 청소율, 분포 용적, 곡선하 면적과 같은 PK 매개변수를 도출하기 위해 확립된 모집단 PK 모델을 사용하는 다른 연구로부터의 데이터와 통합할 수 있다.
- [1551] **면역원성 분석**
- [1552] 면역원성은 적절한 경우 아테졸리주맵 및 기타 연구 치료제에 대해 평가할 수 있다(자세한 내용은 군별 부록을 참조). 면역원성 분석은 적어도 1회의 항암물 항체(ADA) 평가를 받은 모든 환자를 포함한다. 환자는 받은 치료에 따라, 또는 연구 중단 전에 치료를 받지 않은 경우 할당된 치료에 따라 그룹화된다.
- [1553] 아테졸리주맵의 경우, 기준선에서(기준선 유병률) 및 기준선 이후에서(기준선 이후 발생률) ADA 양성 및 ADA 음성 환자의 수 및 비율을 치료군별로 요약한다. 기준선 이후 발생률을 결정할 때, 환자가 기준선에서 ADA 음성이거나 데이터가 누락되었지만 연구 약물 노출 후 ADA 반응을 보인 경우(치료 유도 ADA 반응), 또는 기준선에서 ADA 양성이고 하나 이상의 기준선 이후 샘플의 역가가 기준선 샘플의 역가보다 0.60 역가 단위 이상 큰 경우(치료 강화 ADA 반응), 환자는 ADA 양성인 것으로 간주한다. 환자가 기준선에서 ADA 음성이거나 데이터가 누락되었고 기준선 이후의 모든 샘플들이 음성인 경우, 또는 기준선에서 ADA 양성이지만 역가가 기준선 샘플의 역가보다 0.60 역가 단위 이상 큰 기준선 이후 샘플들을 가지지 않는 경우(치료에 영향받지 않음), 환자는 ADA 음성으로 간주한다.
- [1554] ADA가 시험되는 다른 연구 치료제의 경우, ADA 양성은 이러한 약물의 이전 연구에 대해 설정된 표준 방법에 따라 결정한다. ADA 상태와, 안전성, 유효성, PK 및 바이오마커 평가변수 간의 관계는 기술 통계를 통해 분석 및 보고할 수 있다.
- [1555] **실시예 3. 삼중 음성 유방암 환자를 대상으로 아테졸리주맵 및 화학요법과 병용한 티라골루맵의 안전성, 유효성 및 약동학에 관한 Ib상, 공개 라벨, 다중 코호트 연구**
- [1556] 본 실시예는 전이성 삼중 음성 유방암(TNBC) 환자를 대상으로 아테졸리주맵 및 화학요법과 병용한 티라골루맵의 안전성, 유효성 및 약동학을 평가하기 위해 설계된 Ib상, 공개 라벨, 다중 코호트 연구를 설명한다. 본 연구는 하기의 코호트로 구성된다:
- [1557] · 코호트 A는 전이성 유방암에 대한 선행 전신 요법을 받은 적이 없는 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 예정된 세포 사멸 리간드 1(PD-L1) 양성 TNBC(1차 전이성 TNBC)를 가진 환자를 등록한다. 환자는 아테졸리주맵 및 넵-파클리탁셀과 병용으로 티라골루맵을 투여받는다.
- [1558] **A. 연구 설계**
- [1559] 본 Ib상, 다중 코호트, 공개 라벨, 다기관, 글로벌 연구는 전이성 유방암에 대한 선행 전신 요법을 받은 적이 없는 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 PD-L1 양성 TNBC(코호트 A, 전이성 TNBC라고 함)를 가진 환자를 대상으로 아테졸루주맵 및 넵-파클리탁셀을 병용한 티라골루맵의 안전성 및 내약성, 예비 유효성, 및 약동학을 조사하기 위해 설계되었다. PD-L1 양성은 SP142 PD-L1 IHC 분석을 사용하여 평가한다. 도 2는 코호트 A에 대한 연구 설계를 도시한다.
- [1560] 적격 환자(즉, PD-L1 양성 환자)는 28일 주기의 제 1일에 IV 주입에 의해 티라골루맵(840 mg) 및 아테졸리주맵(1680 mg)을 투여 받고, 여기에 더하여 28일 주기의 제 1일, 8일, 15일에 IV 주입에 의해 넵-파클리탁셀(100 mg/m²) 투여 받기 위해 등록된다.
- [1561] 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 없는 경우, 넵-파클리탁셀은 최대값 없이 적어도 6회 주기를 목표로 투여된다.
- [1562] 종양 미세환경에서 약물 조합의 작용 기전 및 가능한 내성 기전을 평가하기 위해, 종양 조직은 선택적으로 주기 2의 1일에 투여 전에 수집할 수 있다.
- [1563] 종양 미세 환경에서 약물 조합에 대한 내성 기전을 시험하기 위해, 모든 환자는 RECIST v1.1에 따라 시험자가

평가한 대로 질병 진행의 첫 번째 증거에서 의무적인 종양 생검 수집(임상적으로 가능한 경우)을 (새로운 항암제의 개시 전에) 받는다.

[1564] 환자는 치료 지연에 관계없이 기준선에서 및 주기 1의 1일 이후 처음 48주 동안 8주(± 7 일)마다 종양 평가를 받는다. 48주차 종양 평가가 완료된 후, 종양 평가는 치료 지연에 관계없이 RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 대로 질병 진행, 동의 철회, 사망 또는 연구 종료 중 먼저 발생하는 시점까지 12주(± 7 일)마다 실시해야 한다.

[1565] 연구 치료제는 RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 대로 질병 진행 시 중단된다. 진행에 대한 모호한 발견(예컨대, 매우 작거나 불확실한 새로운 병변 또는 림프절; 기존 병변의 양성 변화 또는 괴사)의 경우, 시험자가 평가한 RECIST v1.1에 따라 다음 예정된 평가까지 치료를 계속할 수 있다. 다음 예정된 평가에서 진행이 확인되면, 진행 날짜는 진행이 의심되었던 더 빠른 날짜여야 한다.

[1566] B. 용량 및 투여

[1567] 치료 요법은 도 2에 요약되어 있다.

[1568] 아테졸리주맙, 티라골루맙, 및 화학요법의 예정된 주입일에는, 아테졸리주맙 및 티라골루맙을 주입한 후 화학요법을 투여한다.

[1569] 아테졸리주맙 주입(1680 mg) 후, 환자는 840 mg의 티라골루맙을 투여 받는다.

[1570] 아테졸리주맙, 티라골루맙, 및 화학요법의 투여는 훈련된 직원과 잠재적인 중증 반응을 관리하기에 적절한 장비 및 의약품에 즉시 접근할 수 있는 모니터링 환경에서 실시한다.

[1571] 약물 준비, 보관 및 투여에 대한 자세한 지침은 약국 설명서를 참조한다.

[1572] 티라골루맙과 아테졸리주맙

[1573] 코호트 A에서, 환자들은 1680 mg 고정 용량의 아테졸리주맙을 각 28일 주기의 제 1일에 Q4W IV 주입으로 투여받으며, 그 후 840 mg 고정 용량의 티라골루맙을 환자들에게 각 28일 주기의 제 1일에 Q4W IV 주입으로 투여된다. 티라골루맙 용량은 고정이며 체중에 따라 달라지지 않는다. 티라골루맙 및 아테졸리주맙 주입(관찰 기간을 포함)은 표 24에 요약된 지침에 따라 투여된다.

표 24

[1574]

	제1 주입	후속 주입
아테졸리주맙 주입	- 아테졸리주맙 주입 이전에 예비 투약은 허용하지 않는다. - 상기 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 및 체온)를 기록한다. - 아테졸리주맙을 60(± 15)분에 걸쳐 주입한다. - 임상적으로 지시된 경우, 상기 주입 동안 15(± 5)분마다 및 상기 주입 후 30(± 10)분에 활력 징후를 기록해야 한다. - 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당 의에게 연락하도록 지시한다.	- 환자가 이전 주입과 관련된 주입 관련 반응을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 용량을 위해 항히스타민제 및/또는 해열제의 사전 투약을 실시할 수 있다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록해야 한다. - 아테졸리주맙은 이전 주입이 주입 관련 반응없이 내약성이었던 경우 30(± 10)분에 걸쳐 주입하거나, 또는 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우, 60(± 15)분에 걸쳐 주입한다. - 환자가 이전 주입으로 주입 관련 반응을 경험했거나 임상적으로 지시된 경우, 활력 징후는 주입 중 및 주입 후 30(± 10)분에 측정해야 한다.

아테졸리주맙 주입 후 관찰 기간	- 아테졸리주맙 주입 후, 환자는 티라골루맙의 주입 전에 60분간의 관찰 기간을 시작한다. - 아테졸리주맙 주입 후 30($\pm$10)분에 활력 징후를 기록한다.	- 환자가 주입 관련 이상 반응 없이 이전 아테졸리주맙 주입을 잘 허용하는 경우, 티라골루맙의 주입 전에 관찰 기간은 30분으로 단축될 수 있다. - 환자가 이전 주입에서 주입 관련 이상 반응을 경험한 경우, 관찰 기간은 60분이어야 한다. - 임상적으로 지시된 경우, 아테졸리주맙 주입 후 15($\pm$10)분에 활력 징후를 기록하여야 한다.
티라골루맙의 주입	- 티라골루맙 주입 이전에 예비 투약은 허용하지 않는다. - 상기 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 및 체온)를 기록한다. - 티라골루맙을 60($\pm$10)분에 걸쳐 주입한다. - 활력 징후는 주입 동안 15($\pm$5)분마다 및 주입 후 30($\pm$10)분에 기록한다.	- 환자가 임의의 이전 티라골루맙의 주입 중에 주입 관련 반응을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 용량을 위해 항히스타민제 및/또는 해열제의 사전 투약을 실시할 수 있다. - 티라골루맙의 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록하여야 한다. - 티라골루맙은 이전 주입이 주입 관련 반응없이 내약성이었던 경우 30($\pm$10)분에 걸쳐 주입하거나, 또는 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우, 60($\pm$10)분에 걸쳐 주입하여야 한다. - 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 활력 징후를 기록하여야 한다.
티라골루맙 주입 후 관찰 기간	- 티라골루맙 주입 후, 환자는 이후의 화학요법 주입 전에 60분간의 관찰 기간을 시작한다. - 티라골루맙 주입 후 30($\pm$10)분에 활력 징후를 기록하여야 한다. - 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당 의에게 연락하도록 지시받는다.	- 환자가 주입 관련 이상 반응 없이 이전 티라골루맙 주입을 잘 허용하는 경우, 이후의 화학요법 주입 전에 관찰 기간은 30분으로 단축될 수 있다. - 임상적으로 지시된 경우, 티라골루맙 주입 후 15($\pm$10)분에 활력 징후를 기록하여야 한다. - 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당 의에게 연락하도록 지시받는다.

[1575] 제1 및 후속 티라골루맙 주입 및 아테졸리주맙 주입의 투여

[1576] 넵-파클리탁셀

[1577] 넵-파클리탁셀은 지역 처방 정보에 따라 투여된다. 본 연구에서 넵-파클리탁셀의 시작 용량 수준은 각 28일 주기의 제 1일, 8일 및 15일에(3주 투약/1주 휴약 일정) 30분에 걸쳐 환자에게 정맥내 투여되는 100 mg/m²이다. 넵-파클리탁셀은 아테졸리주맙 및 티라골루맙 후에 투여해야 한다. 넵-파클리탁셀은 매 주기의 8일 및 15일에 단독으로 투여한다. 넵-파클리탁셀의 용량은 매 7일보다 더 자주 투여해서는 안 된다.

[1578] 기관은 비만 환자를 위한 넵-파클리탁셀 용량을 결정하고 환자 체중 변화 시 용량 조정을 위해 해당 기관의 치료의 표준을 따라야 한다. 약물 투여 중 침윤 가능성에 대해 주입 부위를 면밀히 모니터링해야 한다.

[1579] 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 없는 경우, 넵-파클리탁셀은 최대값 없이 적어도 6회 주기를 목표로 투여된다.

[1580] 넵-파클리탁셀의 준비 및 투여에 대한 자세한 내용은 현지 처방 정보를 참조한다.

[1581] 용량 변경

[1582] 본 연구에서 아테졸리주맙 또는 티라골루맙에 대한 용량 변경은 없다. 넵-파클리탁셀의 관리(즉, 용량 조절 및 치료 중단 규칙)는 표 25를 참조한다.

표 25

[1583]		넵-파클리탁셀
	시작 용량	125 mg/m ²
	제1 용량	100 mg/m ²
	제2 용량	중단

[1584] 넵-파클리탁셀에 대한 권장 용량 감소

[1585] C. 병용 요법

[1586] 병용 요법은 연구 약물 개시 7일 전부터 치료 중단 방문시까지 프로토콜 필수 치료 외에 환자가 사용한 임의의 약물(예컨대, 처방약, 일반의약품, 백신, 약초 또는 동종 요법 치료제, 영양 보조제)을 포함한다.

[1587] 허용된 요법

[1588] 환자는 연구 기간 동안 하기의 요법을 사용하는 것이 허용된다:

- [1589] • 연간 실패율이 1% 미만인 경구 피임약
- [1590] • 호르몬 대체 요법
- [1591] • 예방적 또는 치료적 항응고 요법(예컨대, 안정적인 용량의 와파린 또는 저분자량 헤파린)
- [1592] • 비활성화 인플루엔자 예방 접종
- [1593] • 식욕 자극제로 투여되는 메게스트롤 아세테이트
- [1594] • 미네랄로코르티코이드(예컨대, 플루드로코르티손)
- [1595] • 만성 폐쇄성 폐질환 또는 천식에 투여되는 코르티코스테로이드
- [1596] • 기립성 저혈압 또는 부신피질 기능부전에 투여된 저용량 코르티코스테로이드
- [1597] • 골격성 사건의 예방을 위한 비스포스포네이트
- [1598] • 하기에 개략된 바와 같은 완화 방사선 요법(예컨대, 공지된 골 전이의 치료 또는 통증의 증상 완화):

[1599] 완화 방사선 요법은 종양 표적 병변의 평가를 방해하지 않는 한 허용한다(예컨대, 조사할 병변이 측정 가능한 질병의 유일한 부위가 아니어야 함). 티라골루맙 및 아테졸리주맙을 이용한 치료는 완화 방사선 요법 동안 계속될 수 있다. 넵-파클리탁셀을 이용한 치료는 기관의 치료의 표준에 따라 중단되어야 한다.

[1600] 항히스타민제, 해열제, 및/또는 진통제의 예비투약은 시험자의 재량에 따라 두 번째 및 이후의 아테졸리주맙 및 티라골루맙 주입에 대해서만 투여할 수 있다.

[1601] 주의 요법

[1602] 전신 코르티코스테로이드 및 TNF- α 억제제는 아테졸리주맙을 이용한 치료의 잠재적인 유익한 면역학적 효과를 약화시킬 수 있다. 따라서, 전신 코르티코스테로이드 또는 TNF- α 억제제를 일상적으로 투여해야 하는 상황에서는, 항히스타민제를 포함한 대안을 고려해야 한다. 대안이 가능하지 않은 경우, 시험자의 재량에 따라 전신 코르티코스테로이드 및 TNF- α 억제제를 투여할 수 있다.

[1603] 아테졸리주맙 요법과 관련된 특정 이상 반응을 치료하기 위해, 시험자의 재량에 따라 전신 코르티코스테로이드가 권장된다.

- [1604] 금지된 요법
- [1605] 다음과 같은 병용 요법의 사용은 하기와 같이 금지된다:
- [1606] • 보건 기관의 승인을 받았거나 임상시험 단계에 있는지 여부와 상관없이, 연구 치료제를 시작하기 전 다양한 기간 동안, 작용제에 따라서, 및 질병 진행이 문서화되고 환자가 완화 방사선 요법을 제외하고 연구 치료제를 중단할 때까지, 암 치료를 위한 병용 요법(화학요법, 호르몬 요법, 면역요법, 방사선 요법 및 한약 요법을 포함하지만, 이에 제한되지는 않음)
- [1607] • 연구 치료제 개시 전 및 연구 치료제 동안 28일 이내의 임상시험 요법
- [1608] • 연구 치료제 개시 전 4주 이내, 아테졸리주맙 치료 중, 및 연구 치료제의 최종 용량 투여 후 5개월 동안 독성 약화 생백신(예컨대, 플루미스트(FLUMIST)[®])
- [1609] • 연구 치료제 개시 전 및 연구 치료제 동안 4주 또는 5회의 약물 제거 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내의 전신 면역자극제(인터페론 및 IL-2를 포함하지만, 이에 제한되지는 않음) - 상기 제제는 아테졸리주맙 및 티라골루맙과 병용 투여 시 자가면역 질환의 위험을 증가시킬 가능성이 있기 때문임.
- [1610] 연구 치료 중 전신 면역억제제(아자티오프린, 메토틱렉세이트 및 탈리도마이드를 포함) - 상기 제제는 아테졸리주맙 및 티라골루맙의 유효성 및 안전성을 변경할 가능성이 있기 때문임.
- [1611] • 화학요법으로 인한 호중구 감소증의 감소를 위해 연구 중인 새로운 분자인 플리나볼린은 G-CSF/GM-CSF의 대체물로 허용되지 않는다.
- [1612] **D. 선정 기준**
- [1613] 환자는 연구 등록을 위해 하기의 일반 기준에 부합해야 한다:
- [1614] • 서명한 사전 동의서
- [1615] • 사전 동의서에 서명할 당시의 연령 ³ 18세의 여성 및 남성
- [1616] • 연구 프로토콜을 준수할 능력
- [1617] • 0 또는 1의 ECOG 전신 활동도
- [1618] • 연구 치료제 개시 전
- [1619] 14일 이내에 수득한 하기와 같은 실험실 결과로 정의되는 적절한 혈액 및 말단 기관 기능(주기 1의
- [1620] 1일):
- [1621] - ANC ³ 1.5 × 10⁹/L(1500/_vL) -
- [1622] 주기 1의 1일 전 2주 내에 G-CSF 지원 없음
- [1623] - 림프구 수 ³ 0.5 × 10⁹/L(³ 500/_vL)
- [1624] - 혈소판 수 ³ 100 × 10⁹/L(³ 100,000/_vL) -
- [1625] 주기 1의 1일 전 2주 내에 수혈 없음
- [1626] - 헤모글로빈 ³ 90 g/L(³ 9 g/dL)
- [1627] 상기 기준을 충족하기 위해 환자는 수혈을 받거나 적혈구 생성 치료를
- [1628] 받을 수 있다.
- [1629] - AST, ALT, 및 ALP ≤ 2.5 × 정상 상한치(ULN)
- [1630] - 혈청 빌리루빈 ≤ 1.5 × U, 하기의 경우는 제외함:

- [1631] 혈청 빌리루빈 수치가 ≤ 3 IULN인 것으로 공지된 길버트 병 환자가 등록할 수 있다.
- [1632] - INR 및 aPTT $\leq 1.5 \times$ ULN
- [1633] 이는 치료적 항응고를 받지 않은 환자에게만 적용되었고; 항응고 치료를 받은 환자는 안정된 용량을 사용해야 한다.
- [1634] - 크레아티닌 청소율 ≥ 30 mL/분(코크로프트-가울트 공식을 사용하여 계산)
- [1635] - 혈청 알부민 ≥ 2.5 g/dL(≥ 2.5 g/dL)
- [1636]  선별 검사시 HIV 검사 음성
- [1637]  선별 검사시 B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 검사 음성
- [1638]  선별 검사시 B형 간염 표면 항체(HBsAb) 검사 양성, 또는
- [1639] 하기의 경우 중 하나를 동반한 선별 검사시 HBsAb 음성
- [1640] - 총 B형 간염 코어 항체(HBcAb) 음성
- [1641] - 총 HBcAb 검사 양성 후 정량적 B형 간염 바이러스(HBV) DNA
- [1642] < 500 IU/mL
- [1643] HBV DNA 검사는 HBsAg 검사 음성, HBsAb 검사 음성, 총 HBcAb 검사 양성인 환자에게만 실시한다.
- [1644]  선별 검사시 C형 간염 바이러스(HCV) 항체 검사 음성, 또는 선별 검사시 HCV 항체 검사 양성 후 HCV RNA 검사 음성.
- [1645] HCV RNA 검사는 HCV 항체 검사 양성인 환자에게만 시행된다.
- [1646]  가임 여성의 경우: 금욕 유지(이성간 성교 금지) 또는 하기에 정의된 바와 같이 피임 방법 사용에 대한 동의 및 남자 기증 자제에 대한 동의
- [1647] 여성은 치료 기간 동안 및 아테졸리주맙의 최종 투여 후 적어도 5개월, 티라글루맙의 최종 투여 후 90일, 넵-파클리탁셀의 최종 투여 후 1개월, 카보플라틴 또는 독소루비신의 최종 투여 후 6개월, 또는 시클로포스파미드의 최종 투여 후 12개월 중 더 늦은 날짜까지 금욕을 유지하거나 연 $< 1\%$ 의 실패율을 갖는 피임 방법을 사용해야 한다. 여성은 상기 동일한 기간 동안 남자 기증을 자제해야 한다.
- [1648] 여성은 만약 비월경이고, 폐경후 상태(폐경 이외에 확인된 원인이 없는 (≥ 12 개월 연속 무월경)에 도달하지 못하였고, 외과적 불임 수술(난소 및/또는 자궁의 제거)을 받지 않았다면 임신 가능성이 있는 것으로 간주한다.
- [1649] 지속적으로 정확하게 사용했을 때 매년 $< 1\%$ 의 실패율을 보이는 피임법의 예는 배란 억제와 관련된 복합(에스트로겐 및 프로게스테론 함유) 호르몬 피임, 배란 억제와 관련된 프로게스테론 단독 호르몬 피임, 양측 난관 폐쇄; 남성 불임; 자궁 내 장치; 자궁내
- [1650] 호르몬 방출 시스템; 및 성적 금욕을 포함한다.
- [1651] 성적 금욕의 신뢰성은 임상 연구의 지속기간 및 환자의 바람직한 및 일반 생활방식에 관련하여 평가해야 한다.
- [1652] 주기적 금욕(예컨대, 달력, 배란, 증상체온, 또는 배란후 방법) 및 회수는 피임의 허용가능한 방법이 아니다.
- [1653] 연구 치료제 중단 후 임신을 원하는 여성은 화학요법 치료로 인한 비가역적 불임의 가능성 때문에 연구 치료제를 개시하기 전에 난모세포 보존에 대한 조언을 구해야 한다.
- [1654] · 남성의 경우: 하기에 규정된 바와 같이, 금욕을 유지하거나(이성간 성교를 자제하거나) 또는 피임법을 이용하는 데 동의, 및 정자 기증의 자제하는 데 동의:
- [1655] 가임기 여성 파트너 또는 임신한 여성 파트너와 함께, 치료 기간 동안 및 티라글루맙의 최종 투여 후 90일 동안, 또는 넵-파클리탁셀, 카보플라틴, 독소루비신, 또는 시클로포스파미드의 최종 투여 후 6개월 중 더 늦은 날짜 까지, 남성은 금욕을 유지하거나, 또는 실패율이 연간 $< 1\%$ 인 추가적인 피임법을 사용해야 한다. 남성은 상기 동일한 기간 동안 정자 기증을 삼가야 한다.

- [1656] 성적 금욕의 신뢰성은 임상 시험 기간 및 환자가 선호하는 일상적인 생활 방식과 관련하여 평가되어야 한다.
- [1657] 주기적 금욕(예컨대, 달력, 배란, 증상체온, 또는 배란후 방법) 및 회수는 피임의 허용가능한 방법이 아니다.
- [1658] 연구 치료제 개시 후 아이를 갖기를 원하는 남성은 화학요법 치료로 인한 비가역적 불임의 가능성 때문에 연구 치료제를 시작하기 전에 정자 보존에 대한 조언을 구해야 한다.
- [1659]  폐경 후가 아닌 여성(비치료 유발 무월경 ³ 12개월) 또는 불임 시술을 받은 여성의 경우, 연구 치료제 개시 전 14일 이내에 음성 혈청 임신 검사 결과가 필요하다.
- [1660]  예정된 방문, 치료 계획, 실험실 검사, 및 기타 연구 절차를 준수하려는 의지 및 능력
- [1661] 코호트 A의 환자는 연구 등록을 위해 하기의 암별 기준에 부합해야 한다:
- [1662]  기대 수명 ³ 12주
- [1663]  전이성 또는 국소 진행성 절제 불가능, 조직학적으로 문서화된 TNBC(국소 검사에 의해 결정된 바와 같이 *HER2*, ER 및 프로게스테론 수용체(PgR) 발현의 부재)
- [1664] *HER2* 음성은 지역 실험실 평가에 의해 하기 중 하나로 정의된다(Wolff et al. 2018):
- [1665] 조직내 혼성화(ISH) 비증폭(*HER2* 대 CEP17의 비율 < 2.0 또는 단일 프로브 평균 *HER2* 유전자 복제 수 < 4 신호/세포), 또는 IHC 0 또는 IHC 1 +.
- [1666] ER 및 PgR 음성은 IHC 분석에 의해 결정된 바와 같이 호르몬 수용체를 발현하는 세포의 < 1%로 정의된다.
- [1667]  중앙에서 검사하고 PD-L1 양성인 것으로 밝혀진 전이성 TNBC 중앙이 있는 환자만 등록한다.
- [1668] 재발되는 전이성 또는 국소 진행성 질병(해당되는 경우)에서 수득한 중앙 샘플은 임상적으로 가능한 경우 제출해야 한다.
- [1669] 파라핀 블록(바람직한) 또는 적어도 20개의 비염색 슬라이드의 대표적인 FFPE 중앙 표본(보관 표본 또는 재발된 질병의 새로운 전처리 조직)
- [1670] 중앙 조직은 전체 및 생존 가능한 중앙 함량을 기반으로 하여 품질이 우수해야 하며, 등록 전에 벤틀나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이 PD-L1 발현에 대해 평가해야 하며, 양성인 중앙 실험실에서 측정된 임의의 강도의 PD-L1 발현 중앙 침윤성 면역 세포가 차지하는 중앙 면적의 $\geq 1\%$ 로 정의된다. 중앙 조직이 PD-L1 발현에 대해 평가할 수 없는 환자는 적격이 아니다.
- [1671] 여러 중앙 표본이 제출된 경우, 환자는 적어도 하나의 표본이 평가 가능하고 PD-L1 발현에 대해 양성인 경우 적격일 수 있다(조직이 보관 표본에서 유래했는지 또는 재발된 질병에서 유래했는지에 관계없이).
- [1672] 허용되는 샘플에는 심부 중앙 조직에 대한 코어-바늘 생검(최소 3개 코어) 또는, 피부, 피하 또는 점막 병변에 대한 절제, 절개, 편치 또는 검자 생검이 포함된다.
- [1673] 파라핀 블록의 FFPE 중앙 표본이 바람직하다.
- [1674] 미세 바늘 흡입, 칫솔질, 흉막 삼출액의 세포 펠렛, 골 전이, 및 세척 샘플은 허용하지 않는다. 골 전이로부터의 중앙 조직은 PD-L1 발현에 대해 평가할 수 없으므로 허용하지 않는다.
- [1675]  수술 불가능, 국소 진행성, 또는 전이성 TNBC에 대한 선행 화학요법 또는 표적 전신요법 없음
- [1676] 전이성 질병에 대한 선행 방사선 요법은 허용하지 않는다. 방사선 요법에 필요한 최소 휴약 기간은 없다. 환자는 방사선의 영향에서 회복되어야 한다.
- [1677] 신보조 또는 보조 치료 환경에서 선행 화학요법(탁산을 포함) 및/또는 CIT(항 PD-L1 또는 항 PD-1 제제만)는 연구 치료제 개시 전 ³ 12개월에 치료가 완료된 경우 허용한다.
- [1678]  RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 측정 가능한 질병
- [1679] 이전에 방사선 조사된 병변은 방사선 조사 이후 해당 부위에서 질병 진행이 명백하게 기록된 경우에만 측정 가

능한 질병으로 간주할 수 있다.

E. 배제 기준

하기의 기준 중 임의의 것에 부합하는 환자는 연구 등록으로부터 배제한다:

• 연구 치료 중, 티라글루탐 치료 후 90일 이내, 아테졸리주맙 치료 후 5개월 이내, 냄-파클리탁셀, 카보플라틴 또는 독소루비신 치료 후 6개월 이내, 또는 시클로포스파미드 치료 후 12개월 이내 중 더 늦은 날짜까지 임신 또는 수유 중인 경우

가임 여성은 연구 치료제 개시 전 14일 이내에 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.

• 유의미한 간 질환(예컨대, 간경변, 조절되지 않는 주요 발작 장애, 또는 상대정맥 증후군)을 포함하여 프로토콜 준수 또는 결과 해석에 영향을 미칠 수 있는 유의미한 조절되지 않는 동시 질병의 증거

• 상당한 심혈관 질환, 예컨대 뉴욕 심장 협회 심장 질환(부류 II 이상), 연구 치료제 개시 전 3 개월 이내 심근경색증, 불안정 부정맥, 또는 불안정 협심증

LVEF가 < 53%로 공지된 환자는 배제한다.

상기 기준을 충족하지 않는 것으로 공지된 관상동맥 질환 또는 울혈성 심부전 환자.

• 감염 합병증, 세균혈증 또는 중증 폐렴으로 인한 입원을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 연구 치료제 개시 전 4주 이내의 중증 감염

• 연구 치료제 개시 전 2주 이내에 경구 또는 IV 항생제를 이용한 치료

정기적인 항생제 예방(예컨대, 만성 폐쇄성 폐질환 악화 방지 또는 발치를 위해)을 받고 있는 환자가 적격이다.

• 연구 치료제 개시 전 28일 이내의 주요 수술 또는 진단 이외의 연구 동안 주요 수술 절차의 필요성 예상되는 경우

중심 정맥 접근 카테터(예컨대, 포트 또는 이와 유사한 것)의 배치는 주요 수술 절차로 간주되지 않으므로 허용한다.

• 키메라성 또는 인간화 항체 또는 융합 단백질에 중증 알러지성, 과민성, 또는 다른 과민증 반응의 병력

• CHO 세포 또는 티라글루탐 또는 아테졸리주맙 제제의 임의의 성분에서 생성된 생물의약품에 대한 알려진 과민성 또는 알레르기

• 중증 근무력증, 근염, 자가면역 간염, 전신성 홍반 루푸스, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 항인지질 증후군과 관련된 혈관 혈전증, 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 길랭-바레 증후군, 다발성 경화증, 혈관염 또는 사구체신염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 자가면역 질환의 활성 또는 병력

안정적인 용량의 갑상선 대체 호르몬에 대한 자가면역 매개 갑상선기능저하증의 병력이 있는 환자는 본 연구에 적격일 수 있다.

안정적인 인슐린 투약 요법으로 제1형 당뇨병이 조절된 환자는 본 연구에 적격이다.

습진, 건선, 만성 단순 태선 또는 피부과 증상만 있는 백반증(예컨대, 건선성 관절염 없음)이 있는 환자는 하기의 조건을 충족하는 경우 허용한다:

- 발진이 체표면적의 < 10%를 차지함

- 질병이 기준선에서 잘 통제되고 낮은 역가의 국소 스테로이드만 필요함

- 지난 12개월 이내에 소랄렌에 더하여 자외선 A 방사선, 메토타렉세이트, 레티노이드, 생물학적 제제, 경구 칼시뉴린 억제제, 또는 고효능 또는 경구 코르티코스테로이드를 필요로 하는 기저 상태의 급성 악화가 발생하지 않았음

- 이전에 다른 면역자극 항암제를 투여받는 동안 중증 또는 생명을 위협하는 피부 이상반응을 경험한 환자에게

아테졸리주맵을 고려할 때는 주의가 필요하다.

- [1703]  선행 동종이계 줄기 세포 이식 또는 고품 장기 이식
- [1704]  특발성 폐 섬유증(폐렴을 포함), 약물 유발 폐렴, 조직성 폐렴(즉, 폐쇄성 세기관지염, 잠복성 조직성 폐렴)의 병력, 또는 선별 검사시 흉부 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔에서 활동성 폐렴의 증거
- [1705] 방사선 분야에서 방사선 폐렴(섬유증) 병력은 허용한다.
- [1706]  선별 검사시 EBV 바이러스 캡시드 항원(VCA) IgM 검사 양성
- [1707] EBV 중합효소연쇄반응(PCR) 검사는 활동성 감염 또는 의심되는 만성 활동성 감염을 선별하기 위해 임상적으로 지시된 대로 실시해야 한다.
- [1708] EBV PCR 검사가 양성인 환자는 제외한다.
- [1709]  활동성 결핵(TB)
- [1710]  연구 치료제의 개시 전 4주 이내에 독성 약화 생백신을 투여 또는 연구 중에 독성 약화 생백신이 필요할 것으로 예상되는 경우
- [1711] 환자는 연구 치료제의 개시 전 28일 이내에, 치료 동안, 또는 연구 치료제의 최종 용량 투여 후 5개월 이내에 독성 약화 생백신(예컨대, 플루미스트[®])을 제공받지 않는 데에 동의해야 한다.
- [1712]  항 PD-1 또는 항 PD-L1 치료 항체를 제외하고 항 CTLA-4를 포함한 CD137 작용제 또는 면역 관문 차단 요법을 이용한 선행 치료
- [1713]  연구 치료제 개시 전 4주 이내 또는 약물의 5회 약물 제거 반감기(둘 중 더 늦은 날짜) 이내에 전신 면역억제제(인터페론 또는 IL-2를 포함하지만 이제 제한되지는 않음)를 이용한 치료
- [1714]  연구 치료제 개시 전 2주 이내에 전신 면역억제제(프레드니손,
- [1715] 텍사메타손, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 탈리도마이드 및 항종양 괴사 인자[항 TNF] 제제를 포함하지만 이에 제한되지는 않음)를 이용한 치료, 또는 연구 중 전신 면역억제제가 필요할 것으로 예상되는 경우
- [1716] 급성, 저용량, 전신 면역억제제(예컨대, 메스꺼움으로 텍사메타손 1회 용량)를 받은 환자는 본 연구에 등록할 수 있다.
- [1717] 스테로이드 전처리가 필요한 IV 조영제에 알레르기 반응의 병력이 있는 환자는 자기공명영상(MRI)을 사용하여 기준선 및 후속 종양 평가를 실시해야 한다.
- [1718] 만성 폐쇄성 폐질환에 흡입 코르티코스테로이드, 기립성 저혈압 환자에 미네랄 코르티코이드(예컨대, 플루드로코르티손), 부신피질 기능 부전에 저용량 보조 코르티코스테로이드를 사용할 수 있다.
- [1719] 하기의 배제 기준 중 임의의 것에 부합하는 코호트 A의 환자는 연구 등록에서 배제한다:
- [1720]  FFPE 종양 조직이 SP142 PD-L1 IHC 분석에서 결정된 대로 PD-L1 음성이고, 양성인 임의의 강도의 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포가 차지하는 종양 면적의 $\geq 1\%$ 로 정의함
- [1721]  수술 및/또는 방사선으로 확실하게 치료되지 않은 척수 압박 또는 질병이 연구 치료제 개시 전 > 2주 동안 임상적으로 안정적이라는 증거가 없는 사전에 진단 및 치료된 척수 압박
- [1722]  하기의 기준이 모두 충족되는 경우, 치료된 무증상 CNS 전이를 제외하고 공지된 중추신경계(CNS) 질환:
- [1723] - 천막상 및 소뇌 전이만 허용됨(즉, 중뇌, 교뇌, 수질 또는 척수로의 전이 없음)
- [1724] - CNS 질병에 대한 요법으로서 지속적인 코르티코스테로이드 필요성 없음
- [1725] - 연구 치료제 개시 전 7일 이내에 정위적 방사선 조사 또는 14일 이내에 전뇌 방사선 조사 없음

- [1726] - CNS 지시 요법의 완료시 및 선별 검사 방사선촬영 연구 사이의 중간 진행에 대한 증거 없음
- [1727] 비교: 선별검사 스캔에서 새로운 무증상 CNS 전이가 검출된 환자는 CNS 전이에 대한 방사선요법 및/또는 수술을 받아야 한다. 치료 후, 상기 환자는 다른 모든 기준이 충족되는 경우, 등록 전 추가 뇌 스캔의 필요없이 적격일 수 있다.
- [1728] ● 연수막성 질환
- [1729] ● 조절되지 않는 흉막 삼출, 심낭 삼출 또는 복수
- [1730] 유치 카테터(예컨대, PLEURX[®])를 장착한 환자는 허용한다.
- [1731] ● 통제되지 않는 종양 관련 통증
- [1732] 마약성 진통제가 필요한 환자는 연구 시작시 안정 요법 중에 있어야 한다.
- [1733] 완화 방사선 요법으로 치료할 수 있는 증상이 있는 병변(예컨대, 골 전이 또는 신경 충동을 유발하는 전이)은 등록 전에 치료해야 한다. 환자는 방사선의 영향에서 회복되어야 함. 환자는 방사선의 영향에서 회복되어야 함.
- [1734] 추가 성장이 기능성 결손 또는 난치성 통증(예컨대, 척수 압축과 현재 관련되지 않은 경막외 전이)을 유발할 수 있는 무증상 전이성 병변은 등록 전에 적절한 경우 국소 영역 요법에 대해 고려해야 한다.
- [1735] 제어되지않는 고칼슘혈증(>1.5 mmol/L의 이온화 칼슘 또는 Ca^{2+} >12 mg/dL 또는 ULN 초과)의 교정된 혈청 칼슘) 또는 지속적 비스포스포네이트 요법 사용을 요하는 증상이 있는 고칼슘혈증
- [1736] 특히 골격 사건을 예방하기 위해 비스포스포네이트 요법을 받고 있고 임상적으로 유의한 고칼슘혈증의 이력이 없는 환자가 적격이다.
- [1737] ● 연구 치료 개시 전 5년 이내에 TNBC 이외의 악성 종양이 있는 경우 - 전이 또는 사망의 무시할 수 있는 위험(예컨대: 5년간의 OS > 90%)이 있고 예상되는 치료 결과를 가지고 치료된 경우는 제외함(예컨대, 자궁 경부 또는 기저부, 국소 전립선 암 또는 편평 세포 피부암의 조직 내에서 적절하게 치료된 암종)
- [1738] ● 뱀-파클리탁셀 또는 이의 임의의 부형제에 대한 공지된 과민증
- [1739] **F. 분석**
- [1740] 안전성 분석은 모든 환자에게서 실시한다.
- [1741] 유효성 분석은 코호트 A 및 코호트 B에 대해 ITT 접근 방식을 사용하며, 여기서 환자가 할당된 연구 약물을 투여 받는지 여부에 관계없이 등록된 모든 환자가 분석에 포함된다. ITT 모집단의 하위 집합을 기반으로 한 분석도 실시할 수 있다.
- [1742] 가설 분석은 달리 명시되지 않는 한 양측이다.
- [1743] **표본 크기**
- [1744] 코호트 A의 목적은 객관적 반응으로 정의되는 1차 유효성 평가변수에 대하여 아테졸리주맙 및 뱀-파클리탁셀과 병용한 티라글루맙의 효과를 추정하는 것이다. 과거 데이터와 비교할 때, 반응 비율은 향후 개발에 대해 유망하거나 유망하지 않은 것으로 간주된다. 공식적인 가설 분석은 없다. 통계는 양측 90% CI로 표시된다. 개발을 계속하거나 중단하도록 권고할 때, PFS, OS 및 하위군에 대한 분석 결과를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 2차 유효성 평가변수에 대한 결과를 포함하여 데이터의 전체를 고려한다.
- [1745] 1차 유효성 분석은 CR 또는 PR(즉, ORR)을 획득할 것으로 예상되는 환자의 실제 비율을 추정하는 것이다. 유사한 질병 환경에서 완료되고 진행 중인 연구로부터의 데이터를 비교를 위한 과거 대조군으로서 사용할 수 있다. 현재 입수 가능한 데이터에 따르면, 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 PD-L1 양성 TNBC에서 확인된 과거 반응률은 약 53%(티센트릭(TECENTRIQ)[®] 미국 패키지 인서트(U.S. Package Insert))이다.
- [1746] 40명의 환자 표본 크기는 양측 90% CI의 하한치 및 점 추정치에 대한 적절한 정밀도를 제공하여, 67.5%의 관찰된 반응률을 가정할 때 < 53%의 임상적으로 관심대상이 아닌 반응 확률을 배제하기에 충분한 것으로 간주한다.

구체적으로, 40명의 환자 중 적어도 27명이 반응을 보인다면, 상기 반응률이 53% 초과라고 결론지을 수 있다. 반응을 달성할 것으로 예상되는 환자 비율의 갱신된 추정치는 유효성 분석 시점까지 진행 중인 연구로부터 입수 가능할 것으로 예상되며 참조 데이터로 사용한다.

[1747] 표 26은 40명의 환자 표본을 기반으로 하여 관찰된 비율 범위에 대해 반응을 달성할 실제 확률에 대한 양측 90% 클로퍼-피어슨의 정확한 CI를 나열한다. 다양한 임계값에서 관찰된 ORR의 점 추정치 및 기본적인 실제 ORR을 기반으로 하는 양성 및 음성 신호를 검출할 확률이 표 27 및 표 28에 제시되어 있다.

표 26

반응을 달성한 환자의 관찰된 비율(n = 40)	실제 모집단 반응에 대한 양측 90% 클로퍼-피어슨 신뢰 구간(n = 40)
p추정 = 0.675(40명의 환자 중 27명)	.53370 ≤ p추정 ≤ 0.79587
p추정 = 0.700(40명의 환자 중 28명)	0.55972 ≤ p추정 ≤ 0.81688
p추정 = 0.725(40명의 환자 중 29명)	0.58612 ≤ p추정 ≤ 0.83748
p추정 = 0.750(40명의 환자 중 30명)	.61294 ≤ p추정 ≤ 0.85763

[1749] 반응을 달성할 실제 확률에 대한 양측 클로퍼-피어슨 정확한 신뢰 구간

표 27

실제 기본 ORR	관찰된 반응 비율의 확률 > 73%
53%	0.4%
68%	22.1%
73%	46.8%
비고: 결과는 1e6 실행의 시뮬레이션을 기반으로 한다.	

[1751] 양성 신호를 나타낼 확률(선택한 임계값 이상의 관찰된 ORR)

표 28

실제 기본 ORR	관찰된 반응 비율의 확률 < 58%	관찰된 반응 비율의 확률 < 63%
53%	76.6%	91.4%
68%	10.7%	27.8%
73%	2.5%	9.6%

[1753] 음성 신호를 나타낼 확률(선택한 임계값 미만의 관찰된 ORR)

[1754] 안전성 분석

[1755] 안전성 평가에는 연구의 안전성 평가에 중요하다고 간주되는 이상 반응의 발생률, 특성 및 중증도, 프로토콜-필수 활력 징후, 실험실 이상 및 기타 프로토콜 지정 검사가 포함된다. 이상 반응은 NCI CTCAE v5.0에 따라 등급화된다.

[1756] 안전성은 ADA에 의해 측정된 이상 반응, 실험실 시험 결과의 변화, 활력 징후의 변화, 연구 치료제 노출, 면역원성의 요약물 통해 평가하고 치료군에서 제시된다.

[1757] 이상 반응에 대한 축어적 설명은 MedDRA 용어에 매핑된다.

[1758] 치료 응급 반응(연구 치료제의 제1 용량 또는 이후에 발생하는 반응으로 정의됨)은 시험자가 평가한 연구 약물과의 관계에 상관없이 MedDRA 용어, 적절한 MedDRA 수준 및 NCI CTCAE v5.0 등급으로 요약된다. 각 환자에 대해 동일한 이상 반응이 여러 번 발생하는 경우, 보고된 최대 중증도가 요약에 사용된다.

[1759] 하기와 치료 관련 이상 반응은 별도로 요약된다: 연구 약물 중단으로 이어지는 이상 반응, 용량 감소 또는 중단으로 이어지는 이상 반응, 등급 3의 이상 반응, 등급 5의 이상 반응, 심각한 이상 반응, 및 특별한 관심의 이

상 반응.

- [1760] 모든 사망 및 사망 원인이 요약되어 있다.
- [1761] 관련 실험실 값은 적절한 경우 식별된 NCI CTCAE 등급 3 및 등급 4 값과 함께 시점별로 요약된다. NCI CTCAE 등급 변화를 치료군 별로 표로 작성한다.
- [1762] 노출, 이상반응, 실험실 및 활력징후 데이터 분석
- [1763] 안전성은 연구 치료제에 대한 노출, 이상 반응, 실험실 시험 결과의 변화, 및 활력 징후 및 ECG의 변화에
- [1764] 대한 요약을 통해 평가한다.
- [1765] 연구 치료제 노출(예컨대, 치료 기간, 투여 받은 총 용량, 및 주기 및 용량 변경의 횟수)은 기술적 통계와 함께 요약된다.
- [1766] 이상 반응의 축어적 용어는 MedDRA의 유의어 용어에 대응되며, 이상 반응의 중증도는 NCI CTCAE v5.0에 따라 등급이 매겨진다. 모든 이상 반응, 중증 이상 반응, 사망으로 이어지는 이상 반응, 특별한 관심의 이상 반응, 및 연구 치료제의 제1 용량 투여 시 또는 그 이후에 발생하는 연구 치료제 중단으로 이어지는 이상 반응(즉, 치료 관련 이상 반응)이 매핑된 용어, 적절한 유의어 수준 및 중증도 등급에 따라 요약된다. 가변적인 중증도를 가진 반응의 경우, 해당 요약에서 가장 높은 등급이 사용된다. 사망 및 사망 원인이 요약되어 있다.
- [1767] 관련 실험실, 활력징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 맥박 산소 측정, 및 체온) 및 ECG 데이터가 시간별로 표시되며, 적절한 경우 등급으로 식별된다. 또한, 선택된 실험실 시험의 변화표는 기준선 및 기준선 이후 최대 중증도 등급을 요약하는 데 사용한다. 활력 징후 및 ECG의 변화가 요약되어 있다.
- [1768] 유효성 분석
- [1769] 1차 유효성 목표
- [1770] 코호트 A에 대한 1차 유효성 목표는 하기의 평가변수를 기반으로 아테졸리주맙 및 넵-파클리탁셀과 병용한 티라 골루맙의 유효성을 평가하는 것이다.
- [1771]  ORR - 시험자가 RECIST v1.1을 사용하여 결정한 CR 또는 PR을 가진 환자의 비율로 정의됨
- [1772] PR 또는 CR에 대한 확인이 필요하다. 기준선 이후 종양 평가가 없는 환자를 포함하여 상기 기준을 충족하지 않는 환자는 무반응자로 간주한다. ORR은 객관적인 반응을 보이는 환자의 비율로 정의한다.
- [1773] 일단 모든 환자가 적어도 2회의 종양 평가를 받은 후, 유효성 데이터를 가장 먼저 검토한다.
- [1774] 2차 유효성 목표
- [1775] 코호트 A에 대한 2차 유효성 목표는 하기의 평가변수를 기반으로 아테졸리주맙 및 넵-파클리탁셀과 병용한 티라 골루맙의 유효성에 대한 사전 데이터를 수득하는 것이다.
- [1776]  PFS - RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 대로 등록 시점부터 질병 진행의 첫 발생 또는 임의의 원인으로 인한 사망에 이르기까지의 시간(중 먼저 발생한 시간)으로 정의함.
- [1777] 질병 진행을 경험하지 않았거나 사망한 환자에 대한 데이터는 해당 각각의 분석에 대한 임상 마감일 이전 또는 당일에 생존 및 무진행인 것으로 최종 공지된 일자에 중도절단된다. 기준선 이후 정보가 없는 환자는 등록 일자에 중도절단된다.
- [1778]  DOR - RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 대로, 보고된 객관적 반응의 최초 발생 시점부터 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망(중 먼저 발생한 시간)시까지의 시간으로 정의함
- [1779] 질병 진행을 경험하지 않았거나 사망한 환자에 대한 데이터는 마지막 종양 평가 일자에 중도절단된다. CR 또는 PR이 처음 발생한 일자 이후에 종양 평가가 실시되지 않으면, DOR에 대한 데이터는 CR 또는 PR이 처음 발생한 일자에 중도절단된다.
- [1780]  OS - 등록에서부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의함
- [1781] 분석시 사망한 것으로 보고되지 않은 환자는 마지막으로 생존이 확인된 일자에 중도절단된다. 기준선 이후 정

보가 없는 환자는 등록 일자에 중도절단된다.

[1782] 약동학 분석

[1783] PK 분석을 위해 샘플을 수집하고 본 연구의 노출을 이전 연구에서 수득한 노출과 비교한다. 티라글루맙 및 아테졸리주맙의 혈청 농도 및 넵-파클리탁셀, 카보플라틴, 독소루비신 및 시클로포스파미드의 혈장 농도는 개별 값으로 보고하고, 적절하고 데이터가 허용하는 한 치료군 및 주기별로 요약(평균, 표준 편차, 변동 계수, 중앙 값, 범위, 기하 평균, 및 기하 평균 변동 계수)할 수 있다.

[1784] 개별 및 중앙값 혈청 티라글루맙 및 아테졸리주맙 농도는 치료군 및 일별로 플롯팅된다. 티라글루맙 및 아테졸리주맙 농도 데이터는 데이터에 의해 보장되는 바와 같이 청소율, 분포 용적, 및 AUC와 같은 PK 매개변수를 도출하기 위해 확립된 모집단 PK 모델을 사용하는 다른 연구로부터의 데이터와 통합할 수 있다. 용량, 안전성, 유효성 또는 바이오마커 결과와 관련된 PK 매개변수의 잠재적 상관관계를 조사할 수 있다.

[1785] 면역원성 분석

[1786] 면역원성 분석에는 임의의 ADA 평가를 받은 환자가 포함되며, 환자는 투여받은 치료에 따라 분류한다. 치료 및 추적 기간 동안 치료 응급 ADA 양성 환자 및 ADA 음성 환자의 수 및 비율은 치료군별로 요약한다.

[1787] ADA 상태와, 안전성, 유효성, 및 PK 평가변수 간의 관계는 기술 통계를 통해 분석 및 보고할 수 있다.

[1788] 바이오마커 분석

[1789] 탐색적 바이오마커에 대한 공식적인 통계 분석은 실시되지 않지만, 데이터는 본 연구의 맥락에서 그리고 다른 연구의 데이터와 통합하여 분석될 수 있다.

[1790] 실시예 4. 국소 진행성 또는 전이성 종양을 가진 환자를 대상으로 단일 제제로서 및 아테졸리주맙 및/또는 기타 항암 요법과 병용한 티라글루맙의 안전성 및 약동학에 관한 제Ia/Ib상, 공개 라벨, 용량 증량 연구

[1791] 본 실시예는 하기를 평가하도록 설계된 인간을 대상으로 한 최초의 1상, 공개 라벨, 다기관, 글로벌, 용량 증량 연구를 설명한다:

[1792] (Ia상) 이에 대해 표준 요법이 존재하지 않거나, 비효과적이거나 견딜 수 없는 것으로 입증되었거나, 부적절하다고 간주되거나, 또는 이에 대해 임상 시험용 제제의 임상 시험이 인정된 치료의 표준인, 국소 진행성, 재발성, 또는 전이성 난치성 종양을 가진 환자에게서 단일 제제로서 티라글루맙의 안전성, 내약성, 및 PK; 및

[1793] (Ib상) 이에 대해 표준 요법이 존재하지 않거나, 비효과적이거나 견딜 수 없는 것으로 입증되었거나, 부적절하다고 간주되는 국소 진행성, 재발성, 또는 전이성 난치성 종양을 가진 환자; 또는 이에 대한 임상 시험용 제제의 임상 시험이 인정된 치료의 표준이거나 이에 대해 항 PD-L1 항체를 병용한 임상 시험용 제제의 임상 시험이 허용가능한 치료 선택사항으로 간주되는 환자를 대상으로 치료 표준 요법과 병용으로 투여될 때 티라글루맙의 안전성, 내약성, 및 PK.

[1794] A. 연구 설계

[1795] 이는 이에 대해 표준 요법이 존재하지 않거나, 비효과적이거나 견딜 수 없는 것으로 입증되었거나, 부적절하다고 간주되거나, 또는 이에 대해 임상 시험용 제제의 임상 시험이 인정된 치료 표준인, 국소 진행성, 재발성, 또는 전이성 난치성 종양을 가진 환자에게서 단일 제제로서 티라글루맙의 안전성, 내약성, 및 약동학을 평가하도록 설계된 인간을 대상으로 한 최초의 1상, 공개 라벨, 다기관, 글로벌, 용량 증량 연구이다. 이는 연구의 Ia상 부분에서 평가한다.

[1796] 본 연구는 또한 이에 대해 표준 요법이 존재하지 않거나, 비효과적이거나 견딜 수 없는 것으로 입증되었거나, 부적절하다고 간주되는 국소 진행성, 재발성, 또는 전이성 난치성 종양을 가진 환자; 또는 이에 대한 임상 시험용 제제의 임상 시험이 인정된 치료의 표준이거나 이에 대해 항 PD-L1 항체를 병용한 임상 시험용 제제의 임상 시험이 허용가능한 치료 선택사항으로 간주되는 환자를 대상으로 치료 표준 요법과 병용으로 투여될 때 티라글루맙의 안전성, 내약성, 및 PK에 대한 평가를 가능하게 하도록 설계되었다. 이는 연구의 Ib상 부분의 다중 코호트에서 연구한다.

[1797] • Ib상: 티라글루맙 및 아테졸리주맙의 용량 증량 코호트(도 4)

[1798] • Ib상: 티라글루맙 및 아테졸리주맙의 적응증별 확장 코호트(도 4)

- [1799]  Ib상: 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 연속 생검 코호트(도 4)
- [1800]  Ib상: 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 4주마다(Q4W) 투약 확장 코호트(도 4)
- [1801]  Ib상: 화학요법을 병용한 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 확장 코호트(코호트 A 내지 코호트 D; 도 5)
- [1802]  Ib상: 비화학요법을 병용한 티라골루맙의 확장 코호트(코호트 NC1 및 NC2; 도 6)
- [1803] 본 연구의 Ib상 부분은 단일 제제 티라골루맙의 적어도 2회 용량 수준에 대한 DLT 평가가 완료되고 모든 관련 단일 제제 안전성 데이터가 시험자 및 IMC와 함께 철저히 검토된 후 활성화된다. 적절하다고 판단되는 경우, Ib상 부분은 Ia상 부분에서와 동일한 용량 증량 계획 및 포괄적인 안전성 모니터링 계획을 사용하여 초기 티라골루맙 용량 수준 이하의 용량 수준에서 시작한다. 또한, 단일 제제 티라골루맙으로 연구의 Ia상 부분을 진행하는 환자는 연구의 Ib상 부분으로 전환될 수 있는 선택사항이 제공될 수 있다.
- [1804] 연구의 Ia상 및 Ib상 부분은 모두 선별검사 기간, 치료 기간 및 치료 후 추적 기간으로 구성된다. 환자는 2가지 단계인 용량 증량 단계 및 용량 확장 단계에서 등록한다; Ia상 및 Ib상에 대하여 도 3 및 도 4를 참조한다. 도 4는 연속 생검 및 Q4W 코호트를 추가로 도시하는 반면, 도 5는 Ib상 화학요법 확장 코호트를 도시하고, 도 6은 Ib상 비화학요법 확장 코호트를 도시한다. 용량 증량 단계 동안, 각각 약 3~6명의 환자로 이루어진 코호트를 증량 용량 수준에서 평가하여 단일 제제로서 또는 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙에 대한 MTD 또는 최대 투여 용량(MAD)을 결정한다. 확장 코호트에 대한 용량 선택을 보다 충분히 알리도록 추가 안전성 및 약리학 데이터를 획득하기 위해, 하기에 기재된 용량 증량 기준에 따라 관련 MTD를 초과하지 않는 것으로 나타난 용량 수준에서 추가 환자를 코호트 보충을 위해 등록할 수 있다. 용량 증량 결정의 목적으로, 상기 환자는 DLT 평가가 능 모집단의 일부로서 포함되지 않는다.
- [1805] 용량 확장 단계에서, 환자는 단일 제제로서(Ia상), 또는 아테졸리주맙 및/또는 다른 항암 요법과 병용한(Ib상) 티라골루맙의 MTD 또는 MAD 이하로 등록 및 치료한다.
- [1806] 단일 제제로서의 티라골루맙(Ia상), 또는 티라골루맙 및 아테졸리주맙, 티라골루맙 및 아테졸리주맙과 베바시주맙의 조합, 또는 티라골루맙과 펌브롤리주맙(화학요법이 없는 Ib상 코호트)은 각 21일 주기의 제 1일에 및 각 28일 주기의 제 1일에(Ib상 Q4W 투여 확장) IV 주입으로 투여한다. 티라골루맙은 화학요법 없이 Ib상 코호트에서 아테졸리주맙, 베바시주맙 또는 펌브롤리주맙보다 먼저 투여한다. 허용할 수 없는 독성이 없거나 질병 진행에 대한 임상적으로 강력한 증거가 없는 경우, 시험자의 이익 및 위험에 대한 유리한 평가에 기초하여 티라골루맙(Ia상) 또는 아테졸리주맙 및/또는 다른 항암 요법과 병용한 티라골루맙(Ib상)을 이용한 치료는 주기 1 이후에도 계속할 수 있다.
- [1807] Ib상 화학요법 및 비화학요법 확장 코호트와 Ib상 Q4W 투여 확장 코호트에서 3명의 환자에 대한 안전성 탐색이 완료되었다. 안전성 탐색의 모든 관련 안전 데이터는 등록을 계속하기 전에 IMC 및 시험자가 철저히 검토한다.
- [1808] 티라골루맙 및 아테졸리주맙은 4가지 화학요법 확장 코호트 각각에서 특정 화학요법과 병용된다: 코호트 A에서 카보플라틴 또는 시스플라틴 및 페메트렉시드, 코호트 B에서 카보플라틴 및 파클리탁셀, 코호트 C에서 카보플라틴 또는 시스플라틴 및 에토포시드, 코호트 D에서 카페시타빈. 코호트 A, B, 및 C에서, 치료는 유도기 및 유지기로 구성된다. 상기 유도기에서, 화학요법을 병용한 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 조합은 코호트 A 및 코호트 B에 대해 4회 내지 6회 주기 동안 및 코호트 C에 대해 4회 주기 동안 21일 주기로 IV 주입을 통해 투여한다. 코호트 A 및 코호트 B에 대한 유도 치료 주기의 횟수는 시험자의 재량에 따라 결정된다.
- [1809] 상기 유도기 후에, 질병 진행이나 허용할 수 없는 독성을 경험하지 않은 환자는 유지 요법으로 치료를 계속한다. 상기 유지기 동안, 코호트 B 및 코호트 C의 환자는 티라골루맙 및 아테졸리주맙만 계속 투여받는 반면, 코호트 A의 환자는 페메트렉시드와 함께 티라골루맙 및 아테졸리주맙을 계속 투여한다.
- [1810] 상기 유지기에서, 코호트 A는 아테졸리주맙, 티라골루맙 및 페메트렉시드를 사용하여 21일 주기로 계속한다. 코호트 B에서, 프로토콜 G030103 버전 4에 등록된 환자는 아테졸리주맙 및 티라골루맙으로 21일 주기를 계속한다. 코호트 B에서, 프로토콜 G030103 버전 5 이상에 등록된 환자는 아테졸리주맙 및 티라골루맙으로 28일 주기를 시작한다. 코호트 C는 아테졸리주맙과 티라골루맙으로 28일 주기를 시작한다.
- [1811] 코호트 D에서, 환자는 시험자가 결정한 대로 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이익의 손실이 있을 때까지 티라골루맙, 아테졸리주맙 및 카페시타빈으로 치료를 받는다. 환자는 각 21일 주기의 제 1일부터 14일까지 1일 2회

(BID) 1250 mg/m²의 용량으로 카페시타빈을 경구 투여받는다. 주기 1의 1일에 카페시타빈의 제1 용량은 아테졸리주맙 및 티라골루맙 주입 전에 병원에서 투여한다. 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 조합은 21일 주기로 IV 주입으로 투여한다.

[1812] 모든 화학요법 확장 코호트에서, 아테졸리주맙은 티라골루맙보다 먼저 투여한다.

[1813] 연구 전반에 걸쳐 이상 반응에 대해 모든 환자들을 면밀히 모니터링한다. 이상 반응은 NCI CTCAE v4.0에 따라 등급이 매겨진다.

[1814] 단일 제제로서(Ia상) 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맙과 병용으로(Ib상) 티라골루맙의 PK 특성, 면역원성 반응, 및 약력학적 효과를 특성화하기 위해, 투약 전후 다양한 시점에서 혈액 샘플을 채취한다. 중간 PK 분석의 결과에 따라, PK 샘플링의 빈도는 연구 후반부에 줄어든 수 있다.

[1815] 환자는 스크리닝 및 연구 동안에 종양 평가를 받고, 이는 표준 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) v1.1 기준에 의해 측정한다.

[1816] 환자는, 계속된 치료에 대한 기준을 충족하는 경우, 연구의 Ia상 또는 Ib상 부분에서 질병 진행에 대한 표준 RECIST v1.1 기준이 충족되더라도 연구 치료제를 계속 받을 수 있다(도 7). 연구의 Ia상 부분을 중단한 환자는, 교차 기준을 충족하고 접근 가능한 병변에 대한 생검에 동의하는 경우, 연구의 Ib상 부분으로 전환되어 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙을 이용한 치료를 받을 수 있다(도 8).

[1817] 티라골루맙(Ia상) 또는 티라골루맙 및 아테졸리주맙, 티라골루맙 및 아테졸리주맙에 더한 화학요법, 티라골루맙 및 아테졸리주맙에 더한 베바시주맙, 또는 티라골루맙 및 펠름볼리주맙(Ib상)을 영구적으로 중단한 환자는 연구 치료제의 마지막 용량 투여 후 30일 이내에 치료 중단 방문을 위해 병원으로 다시 방문해야 한다. 다른 전신 항암 요법의 개시와 관계없이 연구 치료제의 마지막 용량 투여 후 최대 90일 동안 특별한 관심의 이상 반응에 대한 추가 모니터링 및 기록을 실시한다. 다른 모든 이상 반응에 대한 모니터링 및 기록은 연구 치료제의 최종 용량 투여 후 최대 90 일 동안, 또는 다른 항암 전신 요법의 개시 때까지(어느 것이든 먼저 발생하는 시점까지) 실시한다. 연구의 전체 환자는, 환자가 추적조사로부터의 철회를 요청하지 않는 한, 사망, 추적조사의 손실, 또는 연구 종료시까지 대략 3개월마다 생존 및 후속 항암 요법 정보에 대하여 추적한다.

[1818] IMC는 본 연구에서 치료된 모든 환자의 누적 안전성 데이터를 주기적으로 평가한다. 안전성 요약 데이터는 연구의 Ia상(단일제제 티라골루맙) 부분에서 처음 2개의 용량 코호트에 대한 DLT 평가가 완료된 후 IMC에 의해 평가된다. 상기 IMC는 안전성 데이터를 검토하여 Ia상에서 프로토콜 변경 없이 등록을 계속하여 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙으로 연구의 Ib상 부분에 등록을 시작하여 안전성 탐색 코호트의 안전성 데이터를 검토할지 여부를 권고하고, Ib상 화학요법 확장 코호트, 비화학요법 확장 코호트 및 Q4W 투약 확장 코호트에 등록을 계속하여, 안전성 모니터링 및/또는 적격성 기준을 수정하여 새로운 안전성 문제를 해결하기 위한 추가 안전성 검토를 추가하거나, 연구를 종료할지 여부를 권고한다. 이를 배제할 안전성 문제가 없는 경우, 안전 분석이 진행되는 동안 연구의 Ia상 부분에서의 연구 대상체 발생을 계속 진행한다.

[1819] 잠재적인 예상치 못한 이상 반응의 더 완화하기 위해, 상기 IMC는 또한 정기적으로 연구의 Ia상 및 Ib상 부분의 확장 코호트에 입력된 환자의 안전성 데이터를 검토하여, 특히 새로운 시험 안전성 데이터에 기초하여 연구 수행에 관한 권고 사항을 제공함으로써 연구 치료제를 투여 받는 동안 환자의 안전을 보장한다. 상기 IMC에 의한 무익성에 대한 중간 분석은 Ia상 및 Ib상의 확장 코호트에서도 발생한다. 또한, 의료 모니터는 추가 안전성 보고서를 요청할 수 있으며 위험-이득 균형에 대한 진행 중인 안전성 데이터를 검토하기 위해 연구 중 언제든지 IMC의 임시 회의를 요청할 수 있다.

[1820] 용량 증량 단계 동안, 단일 제제로서 또는 아테졸리주맙과 병용으로 티라골루맙의 MTD 또는 MAD를 결정하기 위해 하기에 설명된 용량 증량 규칙에 따라 각 티라골루맙 용량 수준에서 적어도 3명의 환자가 치료된다. Ia상 또는 Ib상에서 티라골루맙의 새로운 용량 수준을 조사하는 각각의 새로운 용량 증량 코호트에 처음 3명의 환자를 시차를 두고 등록함으로써, 각각의 주기 1, 1일의 치료가 3 7일 간격으로 투여되도록 한다. 모든 환자는 21일(주기 1의 1-21일)로 정의되는 DLT 평가 기간 동안 이상 반응에 대해 면밀히 모니터링한다.

[1821] DLT 이외의 이유로 DLT 평가 기간을 완료하지 않은 임의의 용량 증량 환자는 용량 증량 결정 및 MTD 평가에 대하여 평가가 가능하지 않은 것으로 간주하고 그 동일한 용량 수준에서 추가의 환자에 의해 대체할 수 있다. (하기에 기재된 지지적 치료를 포함하지 않는)DLT의 평가를 혼동하는 DLT 평가 기간 동안 지지적 치료를 받은 환자는 의료 모니터의 재량에 따라 대체될 수 있다. 다음 계획된 용량의 투여가 7 일을 초과한 만큼 지연되는

정도로 DLT 이외의 이유로 DLT 평가 기간 동안 유지된 연구 치료제의 임의의 성분을 갖는 환자는 용량 증량 결정 및 MTD 또는 MAD 평가에 대하여 평가 가능하지 않은 것으로 간주하고 그 동일한 용량 수준에서 추가의 환자에 의해 대체될 수 있다.

[1822] 연구의 Ia상 부분에서 치료를 받고 티라골루맙 단독으로 질병 진행이 발생한 환자는 연구의 Ib상 부분에서 치료를 받기에 적격일 수 있다(도 8). 단, 이 경우에 전환에 대한 특정 자격 기준이 충족되어야 한다.

[1823] 용량 제한 독성의 정의

[1824] 연구의 Ia상 및 Ib상 부분 모두에서, DLT 평가 기간 동안 발생하고 연구 치료제와 관련된 것으로 시험자가 평가하는 경우 하기의 반응들 중 임의의 하나가 DLT로 간주된다:

[1825]  $\geq$ 3 등급의 비혈액성, 간 외 이상 반응으로서, 하기의 예외를 갖는 경우:

[1826] - $\leq$ 3일 이내에 치료 표준의 요법으로 $\leq$ 3일에 $\leq$ 2 등급으로 회복되는 3 등급의 메스꺼움, 구토 또는 설사

[1827] - $\leq$ 3일에 $\leq$ 2 등급으로 회복되는 3 등급의 피로

[1828] $\leq$ 3 등급의 발열($\leq$ 24시간 동안 $> 40^{\circ} \text{C}$ 만큼으로 정의됨)

[1829] - $\leq$ 7일 이내에 $\leq$ 2 등급으로 회복되는 중양 발적의 등급 3 이상 반응(공지되거나 의심되는 중양 부위에 국한된 국소 통증, 자극, 또는 발진으로 정의됨)

[1830] -무증상이고 임상적으로 유의적이지 않은 것으로 시험자가 고려하는 등급 3의 실험실 검사수치 이상

[1831] -프레드니손 10 mg/일 이하와 동등한 요법으로 $\leq$ 7 일 내에 $\leq$ 2 등급으로 회복되는 등급 3의 발진

[1832] -지지적 치료로 적절하게 관리할 수 있거나 $\leq$ 7일 이내에 $\leq$ 2등급으로 회복되는 3 등급의 관절통

[1833] -전신 코르티코스테로이드의 개시를 필요로 하지 않은 내분비 요법으로 관리할 수 있는 3 등급의 자가면역 갑상선염 또는 기타 내분비 이상(부신 기능 부전에 대한 대체 스테로이드 제외)

[1834] $\geq$ 4 등급의 호중구 감소증(> 7 일 지속되는 절대 호중구 수(ANC) $500/\mu\text{L}$)

[1835] $\geq$ 3 등급의 열성 호중구감소증 $<$

[1836] $\geq$ 4 등급의 빈혈

[1837] $\geq$ 4 등급의 혈소판감소증 또는 임상적으로 유의한 출혈과 관련된 3 등급의 혈소판감소증

[1838] > 7 일 동안 지속되는 혈청 간 아미노전이효소(ALT 또는 AST)의 $\geq$ 3 등급의 상승

[1839] 간 전이로 인해 기준선에서 등급 1 ALT 또는 AST 상승이 있는 환자에게서, > 7 일간 지속되는 $\geq 3 \times$ 기준선인 ≥ 3 등급 상승만이 DLT로 간주됨

[1840] ≥ 3 등급의 혈청 총빌리루빈 상승

[1841] ALT 또는 AST $> 3 \times$ 정상 상한치(ULN) 및 총 빌리루빈 $> 2 \times$ ULN

[1842] 용량 증량 규칙

[1843] 등록은 연구의 Ia상 부분에서 먼저 시작한다. 티라골루맙의 시작 용량은 2 mg이며 21일마다 IV로 투여한다. 티라골루맙의 용량은 연속적인 용량 수준 사이에서 4배 증가하며, 티라골루맙에 대한 평가를 위해 제안된 대략적인 용량 수준은 2 mg, 8 mg, 30 mg, 100 mg, 400 mg 및 1200 mg이다. 연속 용량 수준 사이의 최대 용량 증가는 감소될 수 있다. 새로운 비임상 유효성, 임상 안전성, 및/또는 임상 PK 데이터를 기반으로, 티라골루맙의 추가 중간 용량 수준을 평가할 수 있다.

[1844] 임의의 DLT에 더하여, 다른 입수 가능한 관련 인구통계학적, 이상 반응, 실험실, 용량 투여, PK(입수 가능한 경우) 및 약력학(입수 가능한 경우) 데이터는 용량 증량 결정 전에 검토하고, 이는 의학 모니터 요원이 안전성 전문 과학자, 통계학자, PK 과학자, 및/또는 임상 시험 관리자로 구성되지만 이에 제한되지는 않는 위원회 및 시험자 책임자와 협의하여 실시한다.

[1845] 용량 증량은 하기의 나열된 규칙에 따라 실시한다.

[1846] 최소 3명의 환자가 각 용량 수준(코호트)에 등록된다.

- [1847] 처음 3명의 DLT 평가 가능한 환자 중 그 누구도 DLT 평가 기간 동안 DLT를 경험하지 않은 경우, 상기에서 설명한 대로 결정된 증가된 용량 수준에서 다음 코호트의 등록이 진행될 수 있다.
- [1848] 주어진 코호트에서 처음 3명의 DLT 평가 가능한 환자 중 1명이 DLT를 경험하면, 동일한 용량 수준에서 적어도 3명의 추가 환자가 등록된다(예컨대, 코호트가 6명의 환자로 확장됨). 평가 가능한 환자의 1/3 미만인 DLT를 경험하는 경우(예컨대, 환자 6명 중 2명 미만), 용량 증량을 계속하고, 증가된 용량 수준에서 다음 코호트의 등록이 진행될 수 있다.
- [1849] 코호트(예컨대, 환자 6명 중 2명 이상)의 용량 수준 당 DLT 평가 가능한 환자의 최소 1/3에서 DLT가 관찰되면, MTD가 초과되고 용량 증량이 중단된다. 6명의 환자가 해당 수준에서 이미 평가되지 않은 한, 이전 코호트는 최소 6명의 환자로 확장된다. 하지만, MTD가 초과되는 용량 수준이 이전의 용량 수준보다 2배 이상 더 높으면, 6명의 환자는 중간 용량 수준에서 평가될 수 있다.
- [1850] 임의의 용량 수준에서 MTD가 초과되면, DLT 평가 가능한 환자의 1/3 미만(즉, 6명의 환자 중 2명 미만)이 DLT를 경험하는 최고 용량이 MTD로 선언된다.
- [1851] MTD가 임의의 용량 수준에서 초과되지 않으면, 본 연구에서 투여된 최고 용량은 MAD로 선언된다.
- [1852] 주기 1 이후에 발생하는 반응 및 확장 코호트에서 관찰된 반응을 포함하는, 비 DLT 이상 반응의 대한 시험자의 평가에 기반하여 보증된 경우, MTD를 초과하지 않은 것으로 보이는 임의의 용량 수준이 확장될 수 있다.
- [1853] 입수 가능한 예비 실시간 안전성 데이터 및 입수 가능한 예비 PK 데이터(Ia상 및/또는 Ib상 연구에서 수집됨)의 검토에 기초하여, Ia상 및/또는 Ib상의 용량 증량은 중단되거나, 제한되거나, 또는 적절한 것으로 간주될 수 있다.
- [1854] 연구의 Ia상 부분에서 처음 2개의 투약 코호트에 대한 DLT 평가가 완료된 후, 시험자 및 IMC가 안전성 데이터를 검토하고, 연구의 Ib상 부분을 활성화할지 여부를 권고한다. Ib상을 활성화하는 것이 적절하다고 판단되는 경우, 연구의 두 부분에서 동시에 등록을 진행할 수 있다. 아테졸리주맵과 병용한 티라골루맵의 시작 용량은 2 mg이며, 아테졸리주맵은 고정 용량 1200 mg IV로 투여하며 두 약물은 21일마다 투여한다. 연구의 Ib상 부분에서 티라골루맵의 용량은 연구의 Ia상 부분에서 MTD를 초과하지 않는 것으로 나타난 최고 용량을 결코 초과하지 않는다. 연구의 Ib상 부분의 코호트 1에서 조합 MTD를 초과하는 경우, 더 낮은 용량의 티라골루맵을 아테졸리주맵과 병용하는 것을 고려할 수 있다.
- [1855] 확장 코호트에 대한 용량 선택을 보다 충분히 알리도록 추가 안전성 및 약력학 데이터를 획득하기 위해, 상기에서 설명한 용량 증량 기준에 기초하여 MTD 또는 MAD 를 초과하지 않는 것으로 나타난 연구의 Ia상 및/또는 Ib상 부분의 용량 수준에 추가 환자를 등록할 수 있다. 용량 증량 결정의 목적으로, 상기 환자는 DLT 평가가능 모집단의 일부로서 고려되지 않는다. 상기 환자는 안전하게 접근할 수 있는 종양이 있어야 하며 생검에 동의해야 한다. 약력학의 평가를 알리기 위해, 선별검사 또는 사전 선별검사 동안 종양 조직의 전향적 시험을 기반으로 PD-L1 및/또는 TIGIT를 발현하는 종양을 가진 환자가 등록된다. 또한, 용량 확장 단계를 시작하기 전에 추가 안전성 데이터를 제공하기 위해, 최대 약 12명의 추가 환자를 MTD 또는 MAD 또는 그 이하에서 Ia상 또는 Ib상 연구에서 선택된 용량 수준으로 등록할 수 있다.
- [1856] 연구의 Ia상 부분에서만 방사선 촬영상 질병 진행이 발생했거나 단일 제제 티라골루맵으로부터 임상적 이익을 더 이상 유도하지 못하는 환자는 안전하게 접근 가능한 종양을 가지고, 생검에 동의하고 전환에 대한 지정된 기준을 충족한 경우 연구의 Ib상 부분의 치료를 받는 것에 적격일 수 있다.
- [1857] *Ia상 및 Ib상 확장 단계*
- [1858] 입수 가능한 표준 요법 후 진행된 국소 진행성, 재발성 또는 전이성 난치성 악성 종양을 가지거나; 이에 대해 표준 요법이 존재하지 않거나, 비효과적이거나 견딜 수 없는 것으로 입증되었거나, 부적절하다고 간주되거나; 또는 이에 대해 임상 시험용 제제의 임상 시험이 인정된 치료의 표준인 환자는 연구의 확장 코호트에 등록된다. 연구의 Ib상 부분에서만, 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 항 PD-L1/PD-1 항체 또는 항 VEGF 항체와 병용한 임상 시험용 제제에 대한 임상 시험이 허용 가능한 치료 선택 사항으로 간주되는 환자가 확장 코호트에 등록될 수 있다.
- [1859] 상기 확장 단계는 특정 암 환경에서 단일 제제로서(Ia상) 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 하기의: 아테졸리주맵, 화학요법을 동반한 아테졸리주맵, 베바시주맵을 동반한 아테졸리주맵, 또는 펌브롤리주맵과 병용으로(Ib상) 티라골루맵의 안전성, 내약성, PK 변동성, 약력학적 활성, 및 예비 항종양 활성을 보다 잘 특성화하

기 위해 소정의 환자 코호트로 구성된다. 상기 확장 코호트의 등록은 축적된 안전성, 내약성, PK, 약력학, 및 항종양 활성 데이터의 평가를 기반으로 단일 제제로서(Ia상) 또는 하기의: 아테졸리주맙, 화학요법을 동반한 아테졸리주맙, 베바시주맙을 동반한 아테졸리주맙, 또는 펌브롤리주맙과 병용한(Ib상) 티라글루맙의 MAD 또는 MTD 이하의 선택된 용량 수준에서 개시된다.

- [1860] 연구의 Ia상 부분에서, 최대 약 40명의 환자가 NSCLC, RCC, TNBC, 흑색종, HNSCC, OC, GEJ 암을 포함한 GC, UBC, 및 CRC(MSS 또는 MSI이 낮은 CRC 포함)를 포함하여 PD-L1 선택된 및/또는 TIGIT 선택된 다중 종양 적응증의 계획된 확장 코호트에 등록된다.
- [1861] 연구의 Ib상 부분(화학요법 없음)에서, 약 20~40명의 환자가 하기의 계획된 적응증별 확장 코호트를 포함하여 다중 종양 적응증에 등록될 수 있다:
- [1862] • NSCLC: 암 면역요법(CIT) 경험이 없음(예컨대, 항 PD-L1/PD-1의 선행 치료를 받지 않았음)
- [1863] • NSCLC: CIT 치료됨(예컨대, 항 PD-L1/PD-1을 이용한 선행 치료를 포함)
- [1864] • RCC
- [1865] • TNBC
- [1866] • 흑색종
- [1867] • HNSCC
- [1868] • OC
- [1869] • GEJ 암을 포함한 GC
- [1870] • UBC
- [1871] • CRC(MSS 또는 MSI이 낮은 CRC 포함)
- [1872] • 흑색종, OC, RCC 및 UBC를 포함한 특정 종양 징후의 생검 코호트
- [1873] 연구의 Ib상 화학요법 확장 부분에서, 약 20~40명의 환자가 하기의 계획된 화학요법 확장 코호트의 각각에 등록될 수 있다(도 5);
- [1874] • 코호트 A:
- [1875] -유도기 - 시스플라틴 또는 카보플라틴 및 페메트렉시드와 병용한 아테졸리주맙 및 티라글루맙
- [1876] -유지기 - 페메트렉시드와 병용한 아테졸리주맙 및 티라글루맙
- [1877] • 코호트 B:
- [1878] -유도기 - 카보플라틴 또는 파클리탁셀과 병용한 아테졸리주맙 및 티라글루맙
- [1879] -유지기 - 아테졸리주맙 및 티라글루맙
- [1880] • 코호트 C:
- [1881] -유도기 - 시스플라틴 또는 카보플라틴 및 에토포시드와 병용한 아테졸리주맙 및 티라글루맙
- [1882] -유지기 - 아테졸리주맙 및 티라글루맙
- [1883] • 코호트 D:
- [1884] - 카페시타빈과 병용한 아테졸리주맙 및 티라글루맙
- [1885] 연구의 Ib상 Q4W 확장 부분에서, 약 20~40명의 환자가 계획된 코호트에 등록될 수 있다(도 4).

- [1886] 연구의 Ib상 비화학요법 확장 부분에서, 약 20~40명의 환자가 하기의 계획된 비화학요법 확장 코호트의 각각에 등록될 수 있다(도 6).
- [1887] ● 코호트 NC1:
- [1888] -베바시주맵을 병용한 티라골루맵 및 아테졸리주맵
- [1889] ● 코호트 NC2:
- [1890] -티라골루맵 및 펌브롤리주맵
- [1891] 이의 항 PD-L1 항체와 병용한 임상 시험용 제제에 대한 임상 시험이 허용 가능한 치료 선택 사항으로 간주되는 CIT 미경험 환자만이 연구의 Ib상 부분의 관련 확장 코호트 등록에 적합한 것으로 간주된다. 그렇지 않으면, 환자는 시험자의 재량에 따라 연구의 Ia상 또는 Ib상 부분에서 입수 가능한 확장 슬롯에 할당된다
- [1892] 단일 제제(Ia상)로서의 티라골루맵 또는 아테졸리주맵과 병용한 티라골루맵(Ib상)의 안전성 프로파일은 용량 증량 단계에서의 환자 평가 후 완전히 특성화되지 않을 수 있다는 점을 감안할 때, 확장 코호트 등록시 모든 잠재적 이상 반응 또는 이의 발생 가능성을 알 수 있는 것은 아니다. 입수 가능한 모든 안전성 데이터는 연구된 용량 수준의 내약성을 평가하기 위해 지속적으로 평가된다. 잠재적인 예상치 못한 이상 반응의 더 완화하기 위해, 상기 IMC는 또한 정기적으로 연구의 Ia상 및 Ib상 부분의 확장 코호트에 입력된 모든 환자의 안전성 데이터를 검토하고 환자 안정성과 관련된 연구 행위에 관한 권고 사항을 제공한다. 확장 단계 코호트에서 관찰된 3등급 또는 4등급의 독성 또는 기타 허용할 수 없는 독성의 빈도가 MTD가 Ia상 또는 Ib상에서 해당 용량 수준에서 초과되었음을 암시하는 경우, 해당 용량 수준에서 연구 대상체 발생을 중단한다. 그런 다음, 더 낮은 용량 수준의 확장 단계에 등록 재개가 고려된다. 또한, 축적된 안전성, 내약성, PK 또는 약력학 데이터가 확장 코호트의 용량 수준이 단일 제제(Ia상)로서의 티라골루맵 또는 아테졸리주맵과 병용한(Ib상) 티라골루맵의 예비 항종양 활성 평가에 대해 최적이지 않음을 암시하는 차선책임을 시사하는 경우, 해당 코호트에 새로운 환자를 다른 용량 수준으로 등록하는 것이 고려된다. Ia상 또는 Ib상의 확장 단계에서 연구된 용량 수준은 Ia상 또는 Ib상의 각 용량 증량 단계에서 MTD를 초과하지 않는 것으로 나타난 최고 용량 수준을 결코 초과하지 않는다.
- [1893] Ib상 화학요법 확장 코호트, Ib상 Q4W 투약 확장 코호트, 및 Ib상 비화학요법 확장 코호트에서, IMC는 또한 각 코호트의 처음 3명의 환자가 모두 안전성 탐색 동안 연구 치료제의 주기 1을 완료한 후 초기 안전성을 모니터링한다(도 7을 참조). IMC는 연구 치료제가 용인되는지 여부를 결정하기 위해 해당 코호트에 대한 처음 3명의 환자의 모든 안전성 데이터를 검토하며, 여기서 IMC 및 시험자는 환자에게 투약을 계속할 수 있도록 허용 가능한 위험 평가를 실시한다. 상기 연구 치료제가 각 코호트의 안전성 탐색에서 용인 가능한 것으로 간주되는 경우, 안전성에 대한 중간 분석까지 각 코호트에서 동일한 용량의 티라골루맵으로 등록을 계속할 수 있다. 이는 안전성 탐색에 참여하는 환자를 포함하여 약 20명의 환자가 등록된 후에 실시한다.
- [1894] IMC는 또한 각 코호트에서 약 20명의 환자가 제1 종양 평가를 완료한 후 중간 분석을 실시하여 연구의 Ia상 및 Ib상 부분에서 확장 코호트의 유효성을 모니터링한다. 시험자에 따른 항종양 활성 및/또는 임상적 이득이 해당 확장 코호트에서 검출되지 않는 경우, 연구 시험자와 협의하여 IMC가 결정한 대로 등록이 중단될 수 있다. 시험자에 따른 항종양 활성 및/또는 임상적 이득이 해당 확장 코호트의 환자에게서 검출되는 경우, IMC는 약 40명의 환자를 계속 등록하도록 허용할 수 있다. 40명의 평가 가능한 환자를 초과하는 임의의 확장 코호트의 샘플 크기는 증가하지 않는다. 연속 생검에 동의했지만 평가 가능한 샘플이 없는 환자는 각 확장 코호트에 등록할 최대 40명의 평가 가능한 환자의 일부로 교체될 수 있다.
- [1895] Ia상 확장 코호트
- [1896] Ia상 확장 코호트의 목표는 안전성, 내약성, PK 및 예비 유효성 데이터를 더 잘 특성화하고 단일 제제 MTD 또는 MAD 이하의 용량 수준에서 티라골루맵으로 치료받은 환자에게서 약력학적 활성의 잠재적인 종양 바이오마커를 탐색하는 것이다. 상기 코호트는 PD-L1선택 및/또는 TIGIT선택된 종양을 가진 약 20~40명의 환자로 구성된다. 등록은 처음에는 하기의 종양 유형을 가진 환자로 제한한다: NSCLC, RCC, TNBC, 흑색종, HNSCC, OC, GEJ 암을 포함한 GC, UBC 및 MSS 및 MSI 낮음을 포함한 CRC. 상기 연구에서 다른 종양 유형을 가진 환자에게서 시험자에 따른 항종양 활성 및/또는 임상적 이득이 관찰되는 경우, 등록을 확장 및/또는 수정하여 다른 적응증을 포함할 수 있다.
- [1897] Ia상의 상기 코호트에 등록된 환자의 최대 약 절반은 안전하게 접근 가능한 종양 병변이 있어야 하고 치료 전

및 치료 중 생검(코어 바늘, 펀치, 검자 또는 절제/절단)에 동의해야 한다. 상기 코호트에 있는 환자의 약 절반이 생존 가능한 종양 함량이 충분한 평가 가능한 연속 생검을 받을 수 있도록 추가 환자를 등록할 수 있다.

- [1898] 상기 Ia상 확장 코호트에서 방사선 촬영상 질병 진행이 발생했거나 단일 제제 티라골루맙로부터 임상적 이익을 더 이상 유도하지 못하는 환자는 연구의 Ib상 부분에 대한 전환 및 치료에 적격일 수 있다(도 8). 단, 이 경우에 환자는 안전하게 접근 가능한 종양이 있고, 생검에 동의하고, 전환에 대한 지정된 기준을 충족해야 한다.
- [1899] *Ib상 적응증별 확장 코호트*
- [1900] Ib상 적응증별 확장 코호트의 목표는 안전성, 내약성, PK 및 예비 유효성 데이터를 더 잘 특성화하고 아테졸리주맙과 병용한 이의 MTD 또는 MAD 이하의 용량 수준에서 티라골루맙으로 치료한 특정 암 유형을 가진 환자에게서 약력학적 활성의 잠재적인 종양 바이오마커를 탐색하는 것이다. 각 적응증별 확장 코호트는 선별검사 또는 사전 선별검사 동안 종양 조직의 전향적 시험을 기반으로 PD-L1 선택 및/또는 TIGIT 선택되고, 하기의 종양 유형을 포함하여 여러 종양 적응증을 포함하는 종양을 가진 최대 약 20명의 환자를 우선 등록한다.
- [1901]  NSCLC: CIT 미경험
- [1902]  상기 환자들은 항 PD-L1/PD-1 및/또는 항 CTLA-4를 포함하여 선행 CIT(조사 또는 승인)를 받은 적이 없으며, 항 PD-L1 항체와 병용한 임상 시험이 허용 가능한 치료 선택사항으로 간주되는 경우에만 등록할 수 있다.
- [1903]  NSCLC: CIT 치료됨
- [1904] 상기 환자들은 항 PD-L1/PD-1을 포함하여 선행 CIT(조사 또는 승인)를 받은 적이 있다.
- [1905]  TNBC
- [1906]  RCC
- [1907]  CRC
- [1908]  위식도 접합부(GEJ) 암을 포함한 위암(GC)
- [1909]  HNSCC
- [1910]  UBC
- [1911]  흑색종
- [1912]  OC
- [1913] 20명의 환자를 등록한 후, IMC는 약 40명의 환자를 계속 등록하기 위해 시험자가 평가한 항종양 활성 및/또는 임상적 이득의 증거가 있는지 확인하기 위해 중간 분석을 함께 실시한다.
- [1914] Ib상의 상기 적응증별 확장 코호트에 등록된 환자의 최대 약 절반은 안전하게 접근 가능한 종양 병변이 있어야 하고 치료 전 및 치료 중 생검(예를 들어, 코어 바늘, 펀치, 검자 또는 절제/절단 생검)에 동의해야 한다. 상기 코호트에 있는 환자의 약 절반이 생존 가능한 종양 함량이 충분한 평가 가능한 연속 생검을 받을 수 있도록 추가 환자를 등록할 수 있다.
- [1915] *Ib상 연속 생검 확장 코호트*
- [1916] Ib상 연속 생검 확장 코호트의 목적은 약력학적 활성의 잠재적인 종양 바이오마커를 탐색하고 아테졸리주맙과 병용으로 MTD 또는 MAD 이하의 용량 수준의 티라골루맙으로 치료한 특정 암 유형을 가진 환자에게서 안전성, 내약성, PK 및 예비 유효성 데이터를 더 잘 특성화하는 것이다. 상기 코호트는 선별검사 또는 사전 선별검사 동안 종양 조직의 전향적 시험을 기반으로 PD-L1 선택 및/또는 TIGIT 선택되고, 하기의 종양 유형을 포함할 수 있는 약 20~40명의 환자로 구성된다.
- [1917]  흑색종

- [1918] ● RCC
- [1919] ● OC
- [1920] ● UBC
- [1921] 상기 연속 생검 확장 코호트에 등록된 환자는 두 가지 종양 생검을 받아야 하므로 안전하게 접근 가능한 종양 병변이 있어야 한다: 1) 치료 전 생검: 모든 적격 기준(입수 가능한 보관 조직에 대한 요구 사항 제외)이 충족된 후 및 연구 약물의 투여 전 기준선에서, 및 2) 치료 중 생검: 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙의 제1 투여 후 약 2주에(주기 1의 15일-21일 또는 그 사이). RECIST 표적 병변은 생검하지 않는다.
- [1922] 조직 생검 방법에는 코어 바늘, 펀치, 검자 또는 절제/절개 생검이 포함될 수 있다. 필요한 신선한 생검을 제공하는 환자는 입수 가능한 경우 보관 종양 표본도 제출해야 한다.
- [1923] 상기 연속 생검 코호트에서, 하기의 상황에서는 최신 기준선 생검 대신 최근 보관 표본을 사용할 수 있다:
- [1924] ● 표본이 샘플 기준(예컨대, 코어 수 또는 펀치 크기)을 충족한다.
- [1925] ● 표본이 제안된 주기 1, 1일의 3개월 이내에 또는 의학 모니터가 승인한 간격 내에서 수집되었다.
- [1926] ● 표본이 가장 최근의 전신 요법 및/또는 관련 해부학적 부위에 투여된 임의의 방사선 요법 이후에 수집되었다.
- [1927] ● 표본이 치료 중 생검의 제안된 부위와 동일한 병변 또는 기관에서 유래한다.
- [1928] 이의 기준선 생검이 평가 가능하지 않은 것으로 밝혀진 환자(즉, 샘플에 물질이 불충분하거나 종양 세포가 부족하여)는 여전히 연구 치료제를 투여 받고 치료 중 생검을 고려한다. 상기 환자, 및 치료 중 생검이 평가 가능하지 않은 것으로 밝혀진 환자, 또는 생존 가능한 종양 함량이 충분하지 않은 생검을 가진 환자는 연속 생검 평가의 목적으로 대체될 수 있다. 추가의 선택적인 생검은 시험자의 재량에 따라, 바람직하게는 방사선 반응 또는 진행시에 수집될 수 있다.
- [1929] *확장 코호트의 선택적 생검*
- [1930] 확장 코호트에 등록된 환자는 단일 제제로서 또는 아테졸리주맙과 병용으로 티라골루맙의 활성화와 관련된 약력학적 변화를 탐색하기 위해 선택적 생검(예컨대, 코어 바늘, 펀치, 검자 또는 절제/절개 생검)을 고려하도록 요청 받는다. 각 확장 코호트의 등록은 연구 대상체로서 발생한 환자의 최대 약 절반이 안전하게 접근 가능한 종양 병변이 있고 이러한 선택적 생검을 받는 데 동의하도록 관리한다. 이러한 시나리오에서 권고되는 생검 시점은 상기에서 설명한 것과 동일하다: 모든 적격 기준(입수 가능한 보관 조직에 대한 요구 사항을 제외)이 충족된 후 기준선에서, 및 티라골루맙의 제1 용량 후 약 2주에(주기 1의 15일-21일 및 그 사이).
- [1931] 기준선 샘플이 평가 가능하지 않고 비교할 수 있는 최근 보관 표본이 없는 경우, 치료 중 생검이 필요하지 않다. 평가 가능하지 않은 기준선 또는 치료 중 생검(즉, 생검에 생존 가능한 종양 함량이 충분하지 않음)을 가진 환자는 연속 생검 평가의 목적으로 대체될 수 있다.
- [1932] 선택적 생검을 제공하는 환자는 입수 가능한 경우 보관 종양 표본도 제출해야 한다.
- [1933] *Ib상 화학요법 확장 코호트*
- [1934] Ib상 화학요법 확장 코호트의 목적은 아테졸리주맙 및 화학요법과 병용으로 티라골루맙으로 치료를 받은 환자를 대상으로 안전성, 내약성, 약동학, 및 예비 유효성 데이터를 더 잘 특성화하고 약력학적 활성의 잠재적인 종양 바이오마커를 탐색하는 것이다.
- [1935] 각각의 코호트는 선별검사 또는 사전 선별검사 동안 종양 조직의 전향적 시험을 기반으로 PD L1 선택 및/또는 TIGIT 선택될 수 있는 종양을 가진 약 20~40명의 환자로 구성된다. 보관 조직이 불충분하거나 입수 불가능한 환자는 시험자와의 논의를 바탕으로 의료 모니터(Medical Monitor)가 허용하는 경우 상기 코호트 등록에 적격일 수 있다. 화학요법 및 항 PD-L1 항체와 병용한 임상 시험용 제제에 대한 임상 시험이 허용 가능한 치료 선택 사항으로 간주되는 종양 유형을 가진 환자가 상기 확장 코호트에 등록될 수 있다. 특정 종양 유형(예컨대, NSCLC, SCLC, TNBC)을 가진 환자 또는 특정 치료 이력(예컨대, CIT 미경험)을 가진 환자의 수는 각 연구 코호트에서 제한될 수 있다.

[1936] 각 코호트의 치료 조합은 표 29에 나타내었다.

표 29

[1937]

치료 코호트	유도기 (21일 주기의 4회 또는 6회)	유지기 (21일 주기 ^a 또는 28일 주기 ^b)
A	아테졸리주맙 + 티라글루맙 + 페메트렉시드 + 시스플라틴 또는 카보플라틴	아테졸리주맙 + 티라글루맙 + 페메트렉시드
B	아테졸리주맙 + 티라글루맙 + 파클리탁셀 + 카보플라틴	아테졸리주맙 + 티라글루맙
C	아테졸리주맙 + 티라글루맙 + 시스플라틴 또 는 카보플라틴 + 에토포시드	아테졸리주맙 + 티라글루맙
D	아테졸리주맙 + 티라글루맙 + 페메트렉시드	

^a코호트 A, Q3W 유지기가 있는 코호트 B(프로토콜 G030103 버전 4에 따라 등록됨) 및 코호트 D의 환자의 경우.

^aQ4W 유지기가 있는 코호트 B(프로토콜 G030103 버전 5 이상에 따라 등록됨) 및 코호트 C의 환자의 경우.

[1938] **화학요법 확장 코호트의 치료 요법**

[1939]

각 코호트에는 3명의 환자에 대한 초기 안전성 탐색이 있다(도 5를 참조). 코호트의 처음 3명의 환자가 21일의 연구 치료를 완료한 후(즉, 주기 1의 1일~21일), IMC는 연구 치료제가 용인되는지 여부를 결정하기 위해 해당 코호트에 대한 처음 3명의 환자의 모든 안전성 데이터를 검토하며, 여기서 IMC 및 시험자는 환자에게 아테졸리주맙 및 티라글루맙의 투약을 계속할 수 있도록 허용 가능한 위험 평가를 실시한다. 치료 관련 독성 이외의 이유로 처음 21일 간의 치료를 완료하지 않은 환자는 동일한 용량 수준의 추가 환자로 대체될 수 있다. 최소 3명의 환자가 등록하고 21일 간의 연구 치료를 완료한 후 IMC에 의해 코호트에 대한 안전성 탐색에서 연구 치료제가 용인 가능한 것으로 판단된 경우, 총 약 20명의 환자가 등록될 때까지 해당 코호트에 등록을 계속할 수 있다. IMC는 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 각 코호트에서 처음 약 20명의 환자에 대한 유효성 데이터를 검토한다. IMC가 유리한 이익-위험이 있다고 결정하면, 해당 코호트의 등록을 총 약 40명의 환자가 될 때까지 계속할 수 있다.

[1940]

600 mg 용량의 티라글루맙이 그 어떤 코호트에서도 안전성 탐색 중에 용인되지 않는 경우, 해당 코호트에 등록된 3명의 추가 환자에 대해 더 낮은 용량의 티라글루맙에서 안전성 탐색을 개시할 수 있다. 상기 저용량 군에 대한 안전성 데이터는 해당 코호트의 처음 3명의 환자가 21일 간의 연구 치료를 완료한 후 평가한다(주기 1의 1일~21일). 그런 다음, 안전성 탐색에서 약 3명의 추가 환자를 등록하여 상기 더 낮은 용량에서 티라글루맙의 안전성 및 내약성을 추가로 평가할 것이다. 티라글루맙의 용량만을 감량할 수 있고; 아테졸리주맙의 용량은 변하지 않는다. 필요한 경우, 화학요법의 용량 조정은 하기의 지침을 따른다. 상기 더 낮은 용량의 연구 치료제가 내약성인 경우, 상기 더 낮은 용량의 안전성 탐색 중인 환자를 포함하여 각 코호트에 총 약 20명의 환자가 등록될 때까지 상기 더 낮은 용량으로 등록을 계속한다. IMC는 각 코호트의 20명의 환자에 대한 데이터를 검토하여 안전성과 유효성을 평가한다. IMC가 유리한 이익-위험이 있다고 결정하면, 해당 코호트의 등록을 상기 더 낮은 용량에서 총 약 40명의 환자가 될 때까지 계속할 수 있다.

[1941]

600 mg 용량의 티라글루맙이 안전성 탐색 기간 동안 내약성이 양호하고 새로운 임상 PK 데이터(예컨대, PK 데이터는 화학요법과 상이함) 및/또는 약력학적 데이터(예컨대, 수용체 점유)가 더 높은 용량의 티라글루맙을 사용할 것을 암시하는 경우, 각 코호트에 등록된 다음 3명의 환자에 대해 더 높은 용량의 티라글루맙에서 안전성 탐색을 개시한다. 상기 더 높은 용량은 3주마다 1200 mg을 초과하지 않으며, 이는 본 연구의 Ia상 및 Ib상 부분 모두에서 MTG7192A에 대한 최대 평가 용량이며, 3주마다 1200 mg 용량 수준에서 관찰된 것보다 더 크게 관찰된 최대 농도(C_{max})는 없다. 상기 고용량의 티라글루맙에서 연구 치료제가 내약성인 경우, 최소 6명의 환자가 등록하고 21일 간의 연구 치료를 완료할 때까지 상기 고용량의 안전성 탐색에서 등록을 계속한다. 상기 고용량의 연구 치료제가 IMC에 의한 안전성 탐색에서 내약성인 것으로 판단된 경우, 각 코호트에 총 약 20명의 환자가 등록될 때까지 상기 고용량의 티라글루맙으로 등록을 계속할 수 있다. IMC는 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 각 코호트에서 처음 20명의 환자에 데이터를 검토한다. IMC가 유리한 이익-위험 프로필이 있다고 결정하면, 해

당 코호트의 등록을 상기 더 높은 용량에서 총 약 40명의 환자가 될 때까지 계속할 수 있다.

[1942] Ib상 화학요법 확장 코호트: 용량 및 투여

[1943] 코호트 A, 코호트 B, 및 코호트 C의 환자는 유도기 및 유지기의 2단계로 치료를 받을 수 있다. 상기 유도기에서, 특정 화학요법 확장 코호트의 환자는 하기의 용량 및 투여를 받는다:

[1944] ● 코호트 A는 21일 주기의 제 1일마다 아테졸리주맙 1200 mg IV 후에 티라골루맙 600 mg IV에 이어서 페메트렉시드 500 mg/m² IV에 이어서 시스플라틴 75 mg/m² IV 또는 카보플라틴 AUC 6 mg/mL·min IV를 투여 받는다. 질병 진행이나 허용할 수 없는 독성이 없는 경우, 4 내지 6회 주기의 유도기 치료가 실시된다.

[1945] ● 코호트 B는 21일 주기의 제 1일마다 아테졸리주맙 1200 mg IV 후에 티라골루맙 600 mg IV에 이어서 파클리탁셀 200 mg/m² IV에 이어서 카보플라틴 AUC 6 mg/mL·min IV를 투여 받는다. 질병 진행이나 허용할 수 없는 독성이 없는 경우, 4 내지 6회 주기의 유도기 치료가 실시된다.

[1946] ● 코호트 C는 매 21일 주기의 제 1일에 아테졸리주맙 1200 mg IV 후에 티라골루맙 600 mg IV에 이어서 시스플라틴 75 mg/m² IV 또는 카보플라틴 AUC 5 mg/mL·min IV 다음으로 매 21일 주기의 제 1일 내지 3일에 에토포시드 100 mg/m² IV를 투여 받는다. 질병 진행이나 허용할 수 없는 독성이 없는 경우, 4회 주기의 유도기 치료가 실시된다.

[1947] 코호트 A 및 코호트 C의 경우, 특정 백금계 화학요법제를 투여받는 환자의 수가 제한될 수 있지만, 시스플라틴 또는 카보플라틴의 선택은 시험자의 결정에 따른다. 코호트 A 및 코호트 B의 경우, 유도기(4회 내지 6회)에서 투여되는 주기의 수는 시험자의 결정에 따른다.

[1948] 상기 유도기 후, 환자와 잠재적 위험 및 이점에 대한 신중한 평가 및 철저한 논의 후 시험자의 재량에 따라 허용할 수 없는 독성, 임상적으로 심각한 질병 진행, 및/또는 임상 이익의 손실이 없는 경우, 상기 유지기에서 치료를 계속한다.

[1949] 상기 유지기에서, 연구 치료는 코호트 A, 프로토콜 버전 4에 따라 등록된 코호트 B, 및 코호트 D에 대해 Q3W마다 계속하거나, 프로토콜 버전 5 이상 및 코호트 C에 따라 등록된 코호트 B에 대해 Q4W마다 계속한다.

[1950] 상기 유지기에서, 특정 화학요법 확장 코호트의 환자는 하기의 용량 및 투여를 받는다:

[1951] ● 코호트 A는 매 21일 주기의 제 1일에 아테졸리주맙 1200 mg IV, 티라골루맙 600 mg IV, 페메트렉시드 500 mg/m² IV를 받는다.

[1952] ● 코호트 B는 매 28일 주기의 제 1일에 아테졸리주맙 1680 mg IV를 받은 다음 티라골루맙 840 mg IV를 받는다. 환자가 G030103 버전 4에 등록된 경우, 코호트 B의 환자는 매 21일 주기의 제 1일에 아테졸리주맙 1200 mg IV 및 티라골루맙 600 mg IV를 계속 투여받는다.

[1953] ● 코호트 C는 매 28일 주기의 제 1일에 아테졸리주맙 1680 mg IV를 받은 다음 티라골루맙 840 mg IV를 투여 받는다.

[1954] 코호트 D의 환자는 시험자가 결정한 대로 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이익의 손실이 있을 때까지 카페시타빈, 아테졸리주맙 및 티라골루맙으로 치료를 받는다. 환자는 각 21일 주기의 제 1일부터 14일까지 1250 mg/m² BID의 용량으로 카페시타빈을 경구 투여받는다. 주기 1의 1일에 카페시타빈의 제1 용량은 아테졸리주맙 및 티라골루맙 주입 전에 병원에서 투여한다. 아테졸리주맙 및 티라골루맙의 조합은 21일 주기로 IV 주입으로 투여한다.

[1955] 독성이 있고 질병 진행 또는 임상적 이익의 손실이 없는 경우, 개별 화학요법 또는 면역요법 제제는 독립적으로 중단될 수 있다. 하지만, 금기 사항이 없고 의료 모니터 요원과 논의한 후에만 아테졸리주맙 단독 또는 티라골루맙 단독(화학요법 유무에 관계없이) 치료를 고려할 수 있다.

[1956] Ib상 Q4W 투약 확장 코호트

[1957] Ib상 Q4W 투약 확장 코호트의 목적은 매 4주(28일; Q4W)의 투약 일정으로 아테졸리주맙 1680 mg IV와 병용으로

티라골루맙 840 mg IV로 치료받은 환자를 대상으로 안전성, 내약성, PK, 및 예비 유효성 데이터를 더 잘 특성화하고 약력학적 활성의 잠재적인 종양 바이오마커를 탐색하는 것이다.

[1958] 상기 Ib상 Q4W 코호트는 선별검사 또는 사전 선별검사 동안 종양 조직의 전향적 시험을 기반으로 PD L1 선택 및/또는 TIGIT 선택될 수 있는 종양을 가진 약 20~40명의 환자로 구성된다. 보관 조직이 불충분하거나 입수 불가능한 환자는 시험자와의 논의를 바탕으로 의료 모니터(Medical Monitor)가 허용하는 경우 상기 코호트 등록에 적격일 수 있다. 항 PD-L1 항체와 병용한 임상 시험용 제제에 대한 임상 시험이 허용 가능한 치료 선택 사항으로 간주되는 종양 유형을 가진 환자가 상기 확장 코호트에 등록될 수 있다. 특정 종양 유형(예컨대, NSCLC, SCLC)을 가진 환자 또는 특정 치료 이력(예컨대, CIT 미경험)을 가진 환자의 수는 각 연구 코호트에서 제한될 수 있다.

[1959] 각 코호트에는 3명의 환자에 대한 초기 안전성 탐색이 있다(도 4를 참조). 코호트의 처음 3명의 환자가 28일의 연구 치료를 완료한 후(즉, 주기 1의 1일~28일), IMC는 연구 치료제가 용인되는지 여부를 결정하기 위해 해당 코호트에 대한 처음 3명의 환자의 모든 안전성 데이터를 검토하며, 여기서 IMC 및 시험자는 환자에게 아테졸리주맙을 병용한 티라골루맙의 투약을 계속할 수 있도록 허용 가능한 위험 평가를 실시한다. 치료 관련 독성 이외의 이유로 처음 28일 간의 치료를 완료하지 않은 환자는 동일한 용량 수준의 추가 환자로 대체될 수 있다. 최소 3명의 환자가 등록하고 28일 간의 연구 치료를 완료한 후 IMC에 의해 코호트에 대한 안전성 탐색에서 연구 치료제가 용인 가능한 것으로 판단된 경우, 총 약 20명의 환자가 등록될 때까지 해당 코호트에 등록을 계속할 수 있다. IMC는 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 각 코호트에서 처음 약 20명의 환자에 대한 유효성 데이터를 검토한다. IMC가 유리한 이익-위험이 있다고 결정하면, 해당 코호트의 등록을 총 약 40명의 환자가 될 때까지 계속할 수 있다.

[1960] 840 mg 용량의 티라골루맙이 그 어떤 코호트에서도 안전성 탐색 중에 용인되지 않는 경우, 해당 코호트에 등록된 3명의 추가 환자에 대해 더 낮은 용량의 티라골루맙에서 안전성 탐색을 개시할 수 있다. 상기 저용량 군에 대한 안전성 데이터는 해당 코호트의 처음 3명의 환자가 28일 간의 연구 치료를 완료한 후 평가한다(주기 1의 1일~28일). 안전성 탐색에서 약 3명의 추가 환자를 등록하여 상기 더 낮은 용량에서 티라골루맙의 안전성 및 내약성을 추가로 평가할 것이다. 티라골루맙의 용량만을 감량할 수 있고; 아테졸리주맙의 용량은 변하지 않는다. 상기 더 낮은 용량의 연구 치료제가 내약성인 경우, 상기 더 낮은 용량의 안전성 탐색 중인 환자를 포함하여 각 코호트에 총 약 20명의 환자가 등록될 때까지 상기 더 낮은 용량으로 등록을 계속한다. IMC는 각 코호트의 20명의 환자에 대한 데이터를 검토하여 안전성과 유효성을 평가한다. IMC가 유리한 이익-위험이 있다고 결정하면, 해당 코호트의 등록을 상기 더 낮은 용량에서 총 약 40명의 환자가 될 때까지 계속할 수 있다.

[1961] 840 mg 용량의 티라골루맙이 안전성 탐색 기간 동안 내약성이 양호하고 새로운 임상 PK 데이터 및/또는 약력학적 데이터(예컨대, 수용체 점유)가 더 높은 용량의 티라골루맙을 사용할 것을 암시하는 경우, 각 코호트에 등록된 다음 3명의 환자에 대해 더 높은 용량의 티라골루맙에서 안전성 탐색을 개시한다. 상기 더 높은 용량은 1200 mg을 초과하지 않으며, 이는 본 연구의 Ia상 및 Ib상 부분 모두에서 MTG7192A에 대한 최대 평가 용량이며, 3주마다 1200 mg 용량 수준에서 관찰된 것보다 더 크게 관찰된 최대 농도(C_{max})는 없다. 상기 고용량의 티라골루맙에서 연구 치료제가 내약성인 경우, 최소 6명의 환자가 등록하고 28일 간의 연구 치료를 완료할 때까지 상기 고용량의 안전성 탐색에서 등록을 계속한다. 상기 고용량의 연구 치료제가 IMC에 의한 안전성 탐색에서 내약성인 것으로 판단된 경우, 각 코호트에 총 약 20명의 환자가 등록될 때까지 상기 고용량의 티라골루맙으로 등록을 계속할 수 있다. IMC는 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 각 코호트에서 처음 20명의 환자에 데이터를 검토한다. IMC가 유리한 이익-위험이 있다고 결정하면, 해당 코호트의 등록을 상기 더 높은 용량에서 총 약 40명의 환자가 될 때까지 계속한다.

[1962] Ib상 비화학요법 확장 코호트

[1963] Ib상 비화학요법 확장 코호트의 목적은 베바시주맙과 함께 티라골루맙 및 아테졸리주맙, 및 펌브롤리주맙과 병용한 티라골루맙으로 치료를 받은 환자를 대상으로 안전성, 내약성, 및 예비 유효성 데이터를 더 잘 특성화하고 약력학적 활성의 잠재적인 종양 바이오마커를 탐색하는 것이다.

[1964] 각각의 코호트는 선별검사 또는 사전 선별검사 동안 종양 조직의 전향적 시험을 기반으로 PD-L1 선택 및/또는 TIGIT 선택될 수 있는 종양을 가진 약 20~40명의 환자로 구성된다. 보관 조직이 불충분하거나 입수 불가능한 환자는 시험자와의 논의를 바탕으로 의료 모니터(Medical Monitor)가 허용하는 경우 상기 코호트 등록에 적격일 수 있다. 베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않고 항 PD-L1/PD-1과 병용한 임상 시험용 제제에 대한 임상 시험이 시험자의 재량에 따라 허용 가능한 치료 선택 사항으로 간주되는 종양 유형을 가진 환자가 상기 확장 코호트

에 등록될 수 있다. 특정 종양 유형(예컨대, HCC, 흑색종)을 가진 환자 또는 특정 치료 이력(예컨대, CIT 미경험)을 가진 환자의 수는 각 연구 코호트에서 제한될 수 있다.

[1965] 각 코호트의 치료 조합은 표 30에 나타내었다.

표 30

[1966]

치료 코호트	치료 요법 ^a (21일 주기)
코호트 NC1	티라골루맙 + 아테졸리주맙 + 베바시주맙
코호트 NC2	티라골루맙 + 펌브롤리주맙
^a 약물 투여 순서	

[1967] **코호트별 치료 조합**

[1968] 각 코호트에는 약 3명의 환자에 대한 초기 안전성 탐색이 있다(도 6). 코호트의 처음 3명의 환자가 3주 간(21일)의 연구 치료를 완료한 후(즉, 주기 1의 1일~21일), IMC는 연구 치료제가 용인되는지 여부를 결정하기 위해 해당 코호트에 대한 처음 3명의 환자의 모든 안전성 데이터를 검토하며, 여기서 IMC 및 시험자는 환자에게 베바시주맙과 함께 티라골루맙 및 아테졸리주맙(코호트 NC1) 또는 티라골루맙 및 펌브롤리주맙(코호트 NC2)의 투약을 계속할 수 있도록 허용 가능한 위험 평가를 실시한다. 치료 관련 독성 이외의 이유로 처음 3주 간의 치료를 완료하지 않은 환자는 동일한 용량 수준의 추가 환자로 대체될 수 있다. 최소 3명의 환자가 등록하고 3주 간의 연구 치료를 완료한 후 IMC에 의해 코호트에 대한 안전성 탐색에서 연구 치료제가 용인 가능한 것으로 판단된 경우, 총 약 20명의 환자가 등록될 때까지 해당 코호트에 등록을 계속할 수 있다. IMC는 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 각 코호트에서 처음 약 20명의 환자에 대한 유효성 데이터를 검토한다. IMC가 유리한 이익-위험이 있다고 결정하면, 해당 코호트의 등록을 총 약 40명의 환자가 될 때까지 계속할 수 있다.

[1969] 600 mg 용량의 티라골루맙이 그 어떤 코호트에서도 안전성 탐색 중에 용인되지 않는 경우, 해당 코호트에 등록된 약 3명의 추가 환자에 대해 더 낮은 용량의 티라골루맙에서 안전성 탐색을 개시할 수 있다. 상기 저용량 군에 대한 안전성 데이터는 해당 코호트의 처음 3명의 환자가 3주 간의 연구 치료를 완료한 후 평가한다(주기 1의 1일~21일). 그런 다음, 안전성 탐색에서 약 3명의 추가 환자를 등록하여 상기 더 낮은 용량에서 티라골루맙의 안전성 및 내약성을 추가로 평가할 것이다. 티라골루맙의 용량만을 감량할 수 있고; 베바시주맙과 함께 펌브롤리주맙 또는 아테졸리주맙의 용량은 변하지 않는다. 상기 더 낮은 용량의 연구 치료제가 내약성인 경우, 상기 더 낮은 용량의 안전성 탐색 중인 환자를 포함하여 각 코호트에 총 약 20명의 환자가 등록될 때까지 상기 더 낮은 용량으로 등록을 계속한다. IMC는 각 코호트의 20명의 환자에 대한 데이터를 검토하여 안전성과 유효성을 평가한다. IMC가 유리한 이익-위험이 있다고 결정하면, 해당 코호트의 등록을 상기 더 낮은 용량에서 총 약 40명의 환자가 될 때까지 계속할 수 있다.

[1970] 600 mg 용량의 티라골루맙이 안전성 탐색 중에 용인되지 않는 경우, 각 코호트에 등록된 약 3명의 다음 환자에 대해 더 높은 용량의 티라골루맙에서 안전성 탐색을 개시할 수 있다. 상기 더 높은 용량은 3주마다 1200 mg을 초과하지 않으며, 이는 본 연구의 Ia상 및 Ib상 부분 모두에서 티라골루맙에 대한 최대 평가 용량이며, 관찰된 최대 농도(C_{max})는 3주마다 1200 mg 용량 수준에서 관찰된 것보다 더 크지 않다. 상기 고용량의 티라골루맙에서 연구 치료제가 내약성인 경우, 최소 6명의 환자가 등록하고 3주 간의 연구 치료를 완료할 때까지 상기 고용량의 안전성 탐색에서 등록을 계속한다. 상기 고용량의 연구 치료제가 IMC에 의한 안전성 탐색에서 내약성인 것으로 판단된 경우, 각 코호트에 총 약 20명의 환자가 등록될 때까지 상기 고용량의 티라골루맙으로 등록을 계속할 수 있다. IMC는 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 각 코호트에서 처음 20명의 환자에 데이터를 검토한다. IMC가 유리한 이익-위험 프로파일이라고 결정하면, 해당 코호트의 등록을 상기 더 높은 용량에서 총 약 40명의 환자가 될 때까지 계속할 수 있다.

[1971] *티라골루맙 및 아테졸리주맙 및 기타 비화학요법제의 용량 감소*

[1972] 일반적으로, 본 연구에서 티라골루맙의 용량 감소는 없다. 하지만, 입수 가능한 누적 안전성 데이터에 따르면, 초기에 단일 제제(Ia상) 또는 아테졸리주맙과 병용으로(Ib상)으로 선택된 티라골루맙의 용량 수준이 MTD 또는 MAD를 초과하는 경우 해당 용량 수준에서의 연구 대상체 발생이 중단될 수 있으며, 적용 가능한 경우, 추가 용량 증량이 중단된다.

- [1973] 이러한 상황에서, 개별 환자는 하기의 기준이 충족되는 경우 티라골루맙의 새로운 용량 수준으로 용량을 감량할 수 있다:
- [1974] ● 환자의 초기 할당 용량이 추가 등록을 위해 마감된 용량 수준과 동일(또는 그 이상)함
- [1975] ● 시험자의 의견으로 전반적인 이익/위험 균형이 Ia상 또는 Ib상에서 계속 치료를 선호하게 함
- [1976] 아테졸리주맙의 경우, 환자 내 용량 감소가 없고; 아테졸리주맙의 경우, 21일마다 1200 mg 또는 28일마다 1680mg의 고정 용량으로 투여된다(Q4W 용량 확장 코호트).
- [1977] 베바시주맙의 경우, 환자 내 용량 감소가 없고; 베바시주맙은 3주마다 15 mg/kg의 고정 용량으로 투여된다.
- [1978] 펌브롤리주맙의 경우, 환자 내 용량 감소가 없고; 펌브롤리주맙은 3주마다 200 mg의 고정 용량으로 투여된다.
- [1979] *질병 진행 이후 치료*
- [1980] 환자는 진행성 질병에 대한 표준 RECIST v1.1 기준이 의료 모니터 요원과 논의한 후 시험자의 재량에 따라 충족된 후에 그리고 환자가 하기의 기준을 모두 충족하는 경우 연구의 Ia상 또는 Ib상 부분에서 연구 치료를 계속할 수 있다(도 7):
- [1981] ● 질병의 명백한 진행을 나타내는 증상 및 징후의 부재(실험실 값의 악화, 예컨대, 신기능 또는 악화되는 고칼슘혈증을 포함)
- [1982] ● 이스턴 코퍼레이티브 종양학 그룹(ECOG) 전신 활동도의 저하 없음
- [1983] ● 반복 투약 전에 프로토콜이 허용하는 의학적 중재에 의해 쉽게 관리 및 안정화될 수 없는 중요한 해부학적 부위에서 종양 진행의 부재 중요한 해부학적 부위는 CNS, 중심 기도, 대혈관, 및 종양 진행에 부차적인 기능의 악화가 중증 및/또는 비가역적 장애 또는 사망을 급성으로 유발하는 것으로 예상되는 다른 기관 또는 조직을 포함한다.
- [1984] 환자는 방사선학적 진행을 넘어 연구 치료를 계속하는 것의 이익-위험 균형에 대한 치료 중 시험자와 논의를 수용하는데 동의해야 한다.
- [1985] 방사선학적 질병 진행이 Ia상 또는 Ib상의 후속 종양 평가에서 확인되면, 환자는, 이들이 상기 기준을 계속 충족하고 하기의 적어도 하나에 의해 입증된 바와 같이 임상 이익이 계속되는 경우, 의료 모니터 요원과 논의 이후 시험자의 재량에 따라 계속된 연구 치료에 대하여 고려될 수 있다:
- [1986] ● 하나 이상의 평가 가능한 병변의 종양 수축(기준선에서 직경의 최소 30% 감소)
- [1987] ● 시험자가 평가한 기저 암으로 인한 하나 이상의 증상 또는 징후의 개선(예컨대, 통증에 대한 마약 요구량 감소, 흉수와 관련된 호흡곤란 감소, 체중 증가)
- [1988] 연구의 Ia상 부분에서만, 단일 제제 티라골루맙으로 치료를 받고, 진행성 질병이 발병하고, 그리고/또는 상기에 개략된 바와 같이 임상적 이익을 더 이상 유도 못하는 환자는 안전하게 접근 가능한 종양을 가지고, 생검에 동의하고 전환에 대한 지정된 기준을 충족한 경우 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙에 대한 연구의 Ib상 부분에서 치료를 받는 것에 적격일 수 있다.
- [1989] 화학요법 확장 코호트 A, B, C 및 D에서, 질병 진행 후 치료는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않는 면역요법(아테졸리주맙 및/또는 티라골루맙)을 포함해야 하고, 화학요법 단독으로는 불가능하다.
- [1990] *진행 시 단일제제 티라골루맙 치료에서 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙으로의 전환*
- [1991] 연구의 Ia상 부분에서 단일 제제로서 티라골루맙으로 치료를 받고, 진행성 질병이 발병하고, 그리고/또는 더 이상 임상적 이득을 유도하지 못하는 환자는 연구의 Ib상 부분에서 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙으로의 치료를 받은 데에 적격일 수 있다(도 8). 단, 하기의 조건들을 충족해야 한다:
- [1992] ● 환자는 흉부, 복부 및 골반의 CT 스캔을 포함하여 연구의 Ia상 부분에서 방사선학적으로 문서화된 질병 진행이 있어야 한다.

- [1993] * 환자는 티라골루맙 치료의 중단을 요구하는 독성을 경험한 적이 없어야 하며, Ib상 연구에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 병용 치료를 배제하는 연구 치료제의 마지막 용량 동안 독성을 경험하지 않았어야 한다.
- [1994] * 환자는 모든 선정 및 배제 기준을 충족해야 한다.
- [1995] * 임의의 티라골루맙 관련 이상 반응은 연구의 Ib상 부분에서 치료 첫날 또는 그 전에 1 이하의 등급 또는 기준선 등급으로 회복되었어야 한다. 시험자(들)가 환자와 이익-위험 균형에 대한 신중한 평가 및 논의를 한 후 그리고 의료 모니터 요원의 승인을 받아 예외가 허용될 수 있다.
- [1996] * 단일 제제 티라골루맙에 의한 진행 후 티라골루맙 및 아테졸리주맙을 이용한 치료는 시험자(들)가 환자와 이익-위험 균형에 대한 신중한 평가 및 논의를 한 후 그리고 의료 모니터 요원의 승인을 받아 결정한 대로 허용 가능한 것으로 간주되어야 한다.
- [1997] 안전하게 접근 가능한 질병 부위(들)가 있는 환자의 경우, 중앙 생검이 필요하다. 상기 생검은 Ib상 연구에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙을 투약하기 전에 언제든지 실시할 수 있다. 선택적인 치료 중 생검은 또한 티라골루맙 및 아테졸리주맙을 투약한 후 주기 1의 15일~21일 또는 그 사이에 수집할 수 있다. RECIST 표적 병변은 생검하지 않는다.
- [1998] Ib상 연구에서 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙의 치료 전환을 위한 용량 및 일정은 의료 모니터 요원의 승인을 필요로 한다. 일반적으로, 연구의 Ib상 부분으로 전환되는 환자는 아테졸리주맙과 병용하여 이의 MTD를 초과하지 않는 것으로 이미 밝혀진 최고 용량의 티라골루맙을 투여받는다(도 7). 따라서, Ib상 연구에서 평가된 티라골루맙의 용량 수준은 Ia상 연구의 동일한 환자에서 평가된 용량 수준과 상이할 수 있다. Ia상 연구에서 단일 제제로서 티라골루맙의 용량 및/또는 일정을 수정한 환자는, 티라골루맙의 해당 용량이 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙에 대한 MTD를 초과하지 않는 것으로 이전에 밝혀진 한, Ib상에서 동일한 용량 및/또는 일정으로 티라골루맙을 계속 투여받는다.
- [1999] 연구의 Ia상 부분에서 연구의 Ib상 부분으로 전환되는 환자는 하기와 같이 치료된다:
- [2000] * Ia상의 연구 치료 중단 방문에서 수득한 평가는 연구의 Ib상 부분에서 병용 치료에 대한 선별검사 평가로서 사용될 수 있다. 병용 요법에 대한 치료를 시작한 첫날에 앞서 2주 이내에 하기의 재선별 평가를 반복/수득함으로써, 기준선 치료 전 임상 및 질병 상태를 재확인한다: 표적 신체 검사, ECOG 상태, 혈액학 및 혈청 화학 실험실 검사, 응고 패넬, 아밀라아제, 리파아제, 갑상선 기능 검사 및 소변 분석.
- [2001] * B형 간염, C형 간염, HIV, 거대세포바이러스(CMV) 및 EBV에 대한 선별 검사는 Ia상 연구를 위한 선별검사 중에 마지막으로 실시되었 때문에 이러한 검사 결과의 양성에 대한 임상적 의심이 없는 한 반복할 필요가 없다.
- [2002] * 흉부, 복부 및 골반의 CT 스캔을 포함한 방사선학적 중앙 평가는, 질병 진행을 문서화하기 위해 이미 실시된 것이 아닌 한, 상기 평가가 Ib상 연구에 등록하는 환자에 대한 새로운 기준선 스캔이 되기 때문에, 병용 치료를 시작하는 첫날에 앞서 6주 이내에 실시해야 한다.
- [2003] * 환자는, 초기 연구 치료에서 진행성 질병, 임상 악화, 병용 치료에 대한 불내성 및/또는 병용 치료로부터의 임상적 이익의 상실을 기록한 중앙 평가와 관련된 제2 질병 진행 반응이 있을 때까지, Ib상 연구에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 병용 요법으로 치료된다. 앞서 기재된 바와 같이, 환자는 의료 모니터 요원과 논의한 후 시험자의 재량에 따라 진행성 질병에 대한 표준 RECIST v1.1 기준이 Ib상 연구에서 충족되고 지정된 모든 기준을 충족하는 경우 연구 치료를 계속할 수 있다.
- [2004] * 전환되는 환자는 안전성 및 유효성에 대해 평가된다.
- [2005] Ia상에서 Ib상으로의 전환 치료 이전에 수득한 중앙 생검으로부터 파생된 임상 데이터 및 탐색 데이터를 지속적으로 모니터링한다.
- [2006] Ia상 부분에서 Ib상 연구로의 전환 등록은 언제든지 제한되거나 중단될 수 있다. 그 이유에는 안전, 불만족스러운 환자 등록 및/또는 불완전한 데이터 기록이 포함될 수 있다.
- [2007] **C. 연구 치료**

- [2008] 용량 및 투여
- [2009] 단일 제제(Ia상)로서의 티라골루맵 또는 아테졸리주맵과 병용한 티라골루맵(Ib상)의 투여는 중환자실에 접근할 수 있는 응급 의료 시설과 의료 응급 상황을 모니터링하고 대응하도록 훈련된 직원이 있는 환경에서 실시한다.
- [2010] 연구의 Ib상 부분(화학요법이 없는 코호트)에서의 치료의 경우, 예정된 연구 치료제 주입일에 티라골루맵은 중간 관찰 기간을 사이에 두고 아테졸리주맵 이전에 투여한다.
- [2011] Ib상 화학요법 확장 코호트에서의 치료의 경우, 예정된 연구 치료제 주입일에 아테졸리주맵은 중간 관찰 기간을 사이에 두고 티라골루맵 이전에 투여한다. 화학요법은 아테졸리주맵 및 티라골루맵 후에 투여하고, 티라골루맵에 대해서는 중간 관찰 기간을 둔다.
- [2012] Ib상 비화학요법 확장 코호트에서의 치료의 경우, 예정된 연구 치료제 주입일에 티라골루맵은 베바시주맵(코호트 NC1) 또는 펌브롤리주맵(코호트 Nc2)과 병용한 아테졸리주맵 이전에 중간 관찰 기간을 사이에 두고 투여한다. 베바시주맵은 티라골루맵 및 아테졸리주맵 후에 투여하고, 베바시주맵에 대해서는 중간 관찰 기간을 둔다.
- [2013] 티라골루맵, 아테졸리주맵 또는 베바시주맵에 대한 용량 준비 및 투여 지침에 대한 자세한 내용은 각각의 시험자의 안내 책자 및 G030103 약국 매뉴얼을 참조한다.
- [2014] 시스플라틴, 카보플라틴, 페메트렉시드, 파클리탁셀, 카페시타빈, 에토포사이드 및 펌브롤리주맵의 용량 준비 및 투여 지침에 대한 자세한 내용은 패키지 삽입물 또는 SmPC를 참조한다.
- [2015] Ia상 및 Ib상의 티라골루맵
- [2016] 본 연구의 Ia상 및 Ib상 부분에서 평가할 티라골루맵의 대략적인 용량 수준은 IV 주입에 의해 3주마다 투여되는 2 mg, 8 mg, 30 mg, 100 mg, 400 mg 및 1200 mg이다. Ia상 또는 Ib상에서 MTD를 초과하지 않는 기타 용량 수준 또는 Ia상 및/또는 Ib상에서 티라골루맵의 새로운 투약 일정은 참여한 시험자와 협의한 후 새로운 비임상 유효성, 임상 안전성 및 임상 PK 데이터를 기초로 평가할 수 있다. 티라골루맵 1200 mg를 초과하는 용량 수준의 평가는 뒷받침하는 근거와 함께 프로토콜 수정이 필요할 것이다. Ib상 화학요법 및 비화학요법 확장 코호트의 경우, 티라골루맵 600 mg이 IV 주입에 의해 3주마다 투여되는 초기 용량이다. Q4W 유지가 포함된 Ib상 화학요법 코호트 B 및 코호트 C의 경우, 티라골루맵 용량은 유지 시 840 mg으로 변경된다. Ib상 Q4W 투약 코호트의 경우, 840 mg 티라골루맵이 IV 주입에 의해 Q4W로 투여되는 초기 용량이다. 용량은 체중에 따라 달라지지 않는다.
- [2017] 840 mg Q4W 투약 요법은 PK 모델링 및 시뮬레이션 및 노출 안전성 분석의 결과에 의해 뒷받침된다. 상기 840 mg Q4W 투약 요법 후의 평균 농도는 연구 G030103 및 G040290 연구에서 평가되었던 3주마다 600 mg 투약 요법의 농도와 유사하다. 840 mg Q4W 투약 요법의 C_{max}는 3주마다 600 mg 투약 요법의 C_{max}에 비해 정상 상태에서 28% 더 높지만, 병원에서는 가장 높은 투여 용량의 관찰된 노출 범위 내에 속한다(연구 G030103에서 3주마다 1200 mg). 연구 G030103의 데이터(3주마다 단일 요법으로 또는 3주마다 아테졸리주맵 1200 mg과 병용으로 투여된 2-1200 mg의 티라골루맵 용량)를 기반으로 한 티라골루맵 노출-안전 관계에 대한 예비 분석은 티라골루맵이 균일한 노출-안전 관계를 나타냄을 시사한다. 요약하면, 상기 840 mg Q4W 투약 요법은 노출이 관찰된 유효 노출 범위 내에 있고 티라골루맵이 균일한 노출-안전 관계를 갖는 것으로 보인다는 점을 감안할 때 3주마다 600 mg 투약 요법과 유사한 안전성 및 유효성을 제공할 수 있다.
- [2018] 연구의 Ia상에서 티라골루맵의 초기 용량은 (주입이 주입 관련 증상을 경험한 환자의 경우 둔화 또는 방해될 수 있어도) 90(±10분) 동안 전달될 수 있고, 240분 관찰 기간이 이어진다. 연구의 Ib 단계에서 티라골루맵의 초기 용량은 60분(10분)에 걸쳐 전달되고, 60분의 관찰 기간이 이어진다. 초기 주입이 주입 관련 부작용 없이 내약성이 있는 경우, Ia상의 제2 주입은 60(10)분에 걸쳐 전달될 수 있고, 60분의 관찰 기간이 이어지며, Ib상의 제2 주입은 30(10)분에 걸쳐 전달될 수 있고, 30분의 관찰 시간이 이어진다. 60분 주입이 양호하게 용인되면, Ia상의 제3 주입이 30(±10)분 동안 전달될 수 있고, 30분 관찰 기간이 이어진다. Ia상의 제3 주입 또는 Ib상의 제2 주입이 양호하게 용인되면, Ia상의 모든 후속 주입이 30(±10)분 동안 전달될 수 있고, 30분 관찰 기간이 이어진다. 이전에 Ia상에서 단일 제제 티라골루맵을 투여받았고 현재 Ib상에서 아테졸리주맵과 병용한 티라골루맵을 투여 중인 환자는 환자가 이전에 내약했던 가장 빠른 속도로 Ib상의 초기 용량을 투여받을 수 있다.
- [2019] 명시된 경우를 제외하고 본 연구(Ia상 또는 Ib상)에서 티라골루맵에 대한 용량 감소는 없다. 티라골루맵의 용

량 변경 및 치료 중단 또는 중단에 대한 지침이 제공된다. 특정 이상 반응 관리의 맥락에서 연구 약물 투여에 대한 지침이 제공된다.

[2020] 연구 약물의 과다 복용 또는 부정확한 투여와 관련된 이상 반응이 기록된다.

[2021] *Ib상 아테졸리주맙*

[2022] 본 연구의 Ib상 부분에서 티라골루맙과 병용으로 투여되는 아테졸리주맙의 용량은 3주마다 1200 mg IV이다. Q4W 유지가 포함된 Ib상 화학요법 코호트 B 및 코호트 C의 경우, 아테졸리주맙 용량은 유지 시 1680 mg으로 변경된다. Ib상 Q4W 투약 코호트에서는 아테졸리주맙 1680 mg IV Q4W가 투여된다. 상기 용량은 고정되고 체중에 의존하지 않는다.

[2023] 화학요법을 포함하지 않은 모든 Ib상 코호트에서, 아테졸리주맙은 티라골루맙 주입 및 후속 관찰 기간 후에 투여된다. Ib상 화학요법 확장 코호트에서, 아테졸리주맙은 티라골루맙 이전에 투여된다.

[2024] 아테졸리주맙의 초기 용량은 60(±10)분에 걸쳐 전달된다. 제1 주입이 주입 관련 유해 사례 없이 내약성이면, 제2 주입은 30 (±10)분에 걸쳐 전달될 수 있다. 30분 주입이 양호하게 용인되면, 후속하는 모든 주입은 30(±10)분에 걸쳐 전달될 수 있다. 주기 1의 경우, 아테졸리주맙 투약 후 60분의 관찰 기간이 이어진다. 이후의 모든 아테졸리주맙 주입 후에는 30분의 관찰 기간이 이어질 수 있다. 이전에 다른 임상 시험에서 아테졸리주맙을 투여받은 환자는 이전에 허용되었던 가장 빠른 속도로 초기 용량을 투여받을 수 있다.

[2025] 본 연구에서 아테졸리주맙에 대한 용량 감소는 없다. 용량 변경 및 치료 중단 또는 중단에 대한 지침이 제공된다. 특정 이상 반응 관리의 맥락에서 연구 약물 투여에 대한 지침이 제공된다.

[2026] 연구 약물 EW의 과다 복용 또는 부정확한 투여와 관련된 이상 반응이 기록된다.

[2027] *Ib상 확장 코호트에서의 비화학요법 코호트*

[2028] *코호트 NC1: 베바시주맙을 병용한 티라골루맙 및 아테졸리주맙*

[2029] 티라골루맙 및 아테졸리주맙 및 베바시주맙 코호트의 환자는 통합 평가 후 시험자가 결정한 바와 같이 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이익의 손실이 있을 때까지 표 31에 개략된 바와 같은 치료를 받는다. 등록 후 7일 이내에 치료를 개시하는 것을 권고한다. 하지만, 제1 용량 투여는 핵심 생검 또는 기타 수술 절차 후 7일 이내에 실시해서는 안 된다.

표 31

[2030]

주기 길이	용량, 경로, 및 요법 ^a
3주	1. 티라골루맙: 1일에 600 mg IV 주입 2. 아테졸리주맙: 1일에 1200 mg IV 주입 3. 베바시주맙: 1일에 15 mg/kg IV 주입 ^b
IV = 정맥내 ^a 투여 순서로 나열된 약물. 모든 약물은 각 21일 주기의 제 1일에 IV 주입으로 투여한다. ^b 주기 1의 1일에, 베바시주맙은 아테졸리주맙 주입 완료 후 60분에 투여한다. 환자가 이전 약물 주입 중에 주입 관련 반응을 경험했다면, 후속 주입 사이의 간격은 60분이다. 이전 약물 주입이 주입 관련 반응 없이 내약성이었다면, 상기 간격을 30분으로 줄일 수 있다.	

[2031] 코호트 NC1에 대한 치료 요법

[2032] *코호트 NC2: 티라골루맙 및 펌브롤리주맙*

[2033] 티라골루맙 및 펌브롤리주맙 코호트의 환자는 통합 평가 후 시험자가 결정한 바와 같이 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이익의 손실이 있을 때까지 표 32에 개략된 바와 같은 치료를 받는다. 등록 후 7일 이내에 치료를 개시하는 것을 권고한다. 하지만, 제1 용량 투여는 핵심 생검 또는 기타 수술 절차 후 7일 이내에 실시해서는 안 된다.

표 32

[2034]

주기 길이	용량, 경로, 및 요법 ^a
3 주	1. 티라골루맙: 1일에 600 mg IV 주입 ^b 2. 캄브롤리주맙 1일에 200 mg IV 주입 ^b
IV = 정맥내 ^a 투여 순서로 나열된 약물. 모든 약물은 각 21일 주기의 제 1일에 IV 주입으로 투여한다. ^b 주기 1의 1일에, 캄브롤리주맙은 티라골루맙 주입 완료 후 60분에 투여한다. 환자가 이전의 티라골루맙 주입 중에 주입 관련 반응을 경험했다면, 후속 주입 사이의 간격은 60분이다. 이전의 티라골루맙 주입이 예비 투약 없이 투여되고 주입 관련 반응 없이 내약성이었다면, 상기 간격을 30분으로 줄일 수 있다.	

[2035]

코호트 NC2에 대한 치료 요법

[2036]

Ib상 비화학요법 확장 코호트: 용량 및 투여

[2037]

코호트 NC1의 환자는 매 3주 주기의 제 1일에 티라골루맙 600 mg IV 후, 아테졸리주맙 1200 mg IV 후, 베바시주맙 15 mg/kg IV를 투여 받는다. 시험자가 결정한 바와 같이 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이익의 손실이 있을 때까지 치료를 실시한다.

[2038]

코호트 NC2의 환자는 매 3주 주기의 제 1일에 티라골루맙 600 mg IV 후, 캄브롤리주맙 200 mg IV를 투여 받는다. 시험자가 결정한 바와 같이 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이익의 손실이 있을 때까지 치료를 실시한다.

[2039]

독성 및 임상적 이익의 손실이 있는 경우, 개별 면역요법 제제는 독립적으로 중단될 수 있다. 하지만, 금기 사항이 없고 의료 모니터 요원과 논의한 후에만 캄브롤리주맙 또는 베바시주맙 또는 아테졸리주맙 또는 티라골루맙 단독의 치료를 고려할 수 있다.

[2040]

Ib상 확장 코호트에서의 베바시주맙

[2041]

베바시주맙은 각 21일 주기의 제 1일에 15 mg/kg의 고정 용량으로 IV 주입으로 투여한다. 베바시주맙의 투여는 훈련된 직원과 잠재적인 중증 반응을 관리하기에 적절한 장비 및 의약품에 즉시 접근할 수 있는 모니터링 환경에서 실시한다. 용량 변경 및 치료 중단 또는 중단에 대한 지침이 제공된다.

[2042]

제1 베바시주맙 주입 이전에 사전투약은 허용되지 않는다. 환자가 이전에 약물 주입으로 IRR을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사전 투여할 수 있다. 상기 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 및 체온)를 측정한다. 베바시주맙의 초기 용량은 90(±10)분에 걸쳐 전달된다. 제1 주입이 주입 관련 이상 반응 없이 내약성이면, 제2 주입은 60 (±10)분에 걸쳐 전달될 수 있다. 60 분 주입이 양호하게 내약성이면, 후속하는 모든 주입은 30(±10)분에 걸쳐 전달될 수 있다. 주기 1의 경우, 베바시주맙 투약 후 60분의 관찰 기간이 이어진다. 이후의 모든 베바시주맙 주입 후에는 30분의 관찰 기간이 이어질 수 있다. 이전에 베바시주맙을 투여받은 환자는 이전에 내약성이었던 가장 빠른 속도로 초기 용량을 투여 받을 수 있다. 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당 의에게 연락하도록 지시한다. 활력징후 측정에 대한 지침이 제공된다.

[2043]

Ib상 확장 코호트에서의 캄브롤리주맙

[2044]

본 연구의 Ib상 비화학요법 확장 코호트에서 티라골루맙과 병용으로 투여되는 캄브롤리주맙의 용량은 3주마다 200 mg IV이다. 상기 용량은 고정되고 체중에 의존하지 않는다.

[2045]

캄브롤리주맙의 용량 준비, 보관, 투여 및 치료 중단 또는 중단 지침에 대한 안내는 캄브롤리주맙 처방 정보를 참조한다.

[2046]

Ib상 확장 코호트에서의 화학요법

[2047]

화학요법(카페시타빈 제외)은 아테졸리주맙 및 티라골루맙 주입에 이어서 후속하는 관찰 기간 후에 투여된다.

[2048]

유도기 동안, 화학요법 주기는, 21일 주기 동안 적어도 하나의 화학요법 성분이 적어도 1회 투여되는 경우, 미

리 정해진 유도 화학요법 주기의 수에 포함된다. 화학요법 성분이 제공되지 않은 주기는 총 유도 화학요법 주기의 수에 포함되지 않는다.

- [2049] 치료(유도 또는 유지) 동안 임상적 이익의 증거를 나타내는 환자는 PD에 대한 RECIST v1.1 기준이 충족된 후 치료를 계속할 수 있다.
- [2050] 환자는 현지 치료 표준 및 제조업체의 지침에 따라 화학요법제에 대한 항구토제 및 IV 수분 공급을 투여 받는다. 하지만, 스테로이드의 면역조절 효과로 인하여, 스테로이드 예비 투약은 임상적으로 가능한 범위 내에서 최소화한다.
- [2051] 화학요법의 용량 변경 및 치료 중단 또는 중지에 대한 지침이 제공된다.
- [2052] 코호트 A: 아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 카보플라틴/시스플라틴 + 페메트렉시드
- [2053] 각 21일 주기의 제 1일에, 모든 적격 환자들은 약물 주입을 하기의 순서대로 투여받을 것이다:
- [2054] 유도: 아테졸리주맙 ® 티라골루맙 ® 페메트렉시드 ® 카보플라틴 또는 시스플라틴
- [2055] 유도기에서 4회 내지 6회 주기 후, 환자는 하기의 투여 순서대로 유지 요법을 개시한다:
- [2056] 유지: 아테졸리주맙 ® 티라골루맙 ® 페메트렉시드
- [2057] 표 33은 페메트렉시드에 대해 제안된 예비 투약을 나열한다. 표 7은 유도기 동안 페메트렉시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴 및 유지기 동안 페메트렉시드의 치료 투여에 대한 권장 주입 시간을 나열한다.

표 33

예비투약	용량 및 경로	시간
엽산	350-1000 v g PO	주기 1의 1일 이전에 적어도 5~7일 이내에 시작해서 페메트렉시드 중단 후 3주까지 계속 하루 1회
비타민 B12	1000 v g IM	주기 1의 1일 이전에 시작해서 페메트렉시드 중단 후 3주까지 계속 Q9W
텍사메타손(권장)	4 mg PO	BID, 페메트렉시드 투여 전날, 당일 및 다음날
BID = 하루에 2회; IM = 정맥내; PO = 경구; Q9W = 9주마다.		

- [2059] 페메트렉시드의 예비 투약
- [2060] 코호트 B: 아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 카보플라틴 + 파클리탁셀
- [2061] 각 21일 주기의 제 1일에, 모든 적격 환자들은 약물 주입을 하기의 순서대로 투여받을 것이다:
- [2062] 유도: 아테졸리주맙 ® 티라골루맙 ® 파클리탁셀 ® 카보플라틴
- [2063] 유도기에서 4회 내지 6회 주기 후, 환자는 프로토콜 버전 4에 따라 등록된 경우 각 21일 주기의 제 1일에, 프로토콜 버전 5 이상에 등록된 경우 각 28일 주기의 제 1일에 유지 요법을 시작한다. 모든 적격 환자는 하기의 투여 순서대로 약물 주입을 받는다:
- [2064] 유지: 아테졸리주맙 ® 티라골루맙
- [2065] 표 8은 코호트 B의 환자에 대한 유도 치료를 위해 제안된 예비 투약을 나열한다. 표 9는 유도기 동안 파클리탁셀 및 카보플라틴의 치료 투여를 위한 제안된 주입 시간을 나열한다.
- [2066] 코호트 C: 아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 카보플라틴 + 시스플라틴
- [2067] 각 21일 주기의 제 1일에 모든 적격 환자에게 하기의 순서대로 연구 약물을 주입한다:
- [2068] 유도: 아테졸리주맙 → 티라골루맙 → 시스플라틴 또는 카보플라틴 → 에토포시드
- [2069] 유도기 이후에, 환자는 하기의 투여 순서대로 각 28일 주기의 제 1일에 유지 요법을 시작한다:
- [2070] 유지: 아테졸리주맙 → 티라골루맙
- [2071] 표 10은 유도기 동안 카보플라틴 또는 시스플라틴 및 에토포시드의 치료 투여에 대해 제안된 주입 시간을 나열한다.

- [2072] 코호트 D: 카페시타빈 + 아테졸리주맙 + 티라골루맙
- [2073] 각 21일 주기의 제 1일에, 모든 적격 환자에게 하기의 순서대로 연구 약물을 투여하였다:
- [2074] 카페시타빈 → 아테졸리주맙 → 티라골루맙
- [2075] 표 34는 카페시타빈의 치료 투여에 대해 제안된 기간, 용량 경로, 및 요법을 나열한다.

표 34

[2076]	주기 길이	용량, 경로, 및 요법 ^a
	3주	1. 카페시타빈: 1일 내지 14일에 1250 mg/m ² PO BID 후 7일간의 휴지기 2. 아테졸리주맙: 1일에 1200 mg IV 주입 3. 티라골루맙: 1일에 600 mg IV 주입
	BID = 1일 2회; PO = 경구. ^a 투여 순서로 나열된 약물.	

- [2077] 카페시타빈 및 티라골루맙 및 아테졸리주맙을 이용한 코호트에 대한 치료 요법

[2078] 시스플라틴

[2079] 상이한 코호트에서의 시스플라틴 투여에 대한 지침이 표 11에 제시되어 있다.

[2080] 카보플라틴

[2081] 상이한 코호트에서의 카보플라틴 투여에 대한 지침이 표 12에 제시되어 있다.

[2082] 페메트렉시드

[2083] 코호트 A에서의 페메트렉시드 투여에 대한 지침이 표 13에 제시되어 있다.

[2084] 파클리탁셀

[2085] 코호트 B에서의 파클리탁셀 투여에 대한 지침이 표 14에 제시되어 있다.

[2086] 에토포시드

[2087] 코호트 C에서의 에토포시드 투여에 대한 지침이 표 15에 제시되어 있다.

[2088] 카페시타빈

[2089] 카페시타빈은 150 mg 및 500 mg 정제로 제공된다. 환자는 시험자가 결정한 대로 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이익의 손실이 있을 때까지 표 35에 개략된 치료를 받는다.

표 35

[2090]	화학요법 확장 코호트	시간	용량 및 경로	지속 기간
	D	주기 1의 1일: 티라골루맙 및 아테졸리주맙을 주입하기 전에 병원에서 카페시타빈의 제1 용량을 투여한다.	1일-14일에 1250 mg/m ² PO BID 후 7일간의 휴지기	해당 없음
	BID = 1일 2회; PO = 경구.			

[2091] 카페시타빈은 물과 함께 식사 후 30분 이내에 복용한다. 환자는 사용한 약물과 사용하지 않은 약물을 연구 기관으로 반환하도록 지시한다.

[2092] D. 병용 요법

[2093] 병용 요법은 선별검사 이전에 7일부터 치료 중단 방문시까지 환자가 사용한 임의의 약물(예컨대, 처방약, 일반 의약품, 약초의 또는 동종 요법 치료제, 및/또는 영양 보조제)을 포함한다.

[2094] 허용된 요법

- [2095] 본 연구에서(Ia상 또는 Ib상) 주입 관련 증상을 경험하는 환자는 표준 관행에 따라 아세트아미노펜, 이부프로펜, 디펜히드라민, 및/또는 라니티딘 또는 다른 H2 수용체 길항제를 이용하여 징후에 의하여 치료될 수 있다(미국 외부의 기관에서는, 등가 약물이 지역 관행에 따라 대체될 수 있다). 호흡 곤란, 저혈압, 썩썩 거림, 기관지경련, 빈맥, 산소 포화도 감소 또는 호흡 곤란으로 나타나는 중증 주입 관련 반응들은 임상적으로 지시된 바와 같은 지지 요법(예컨대, 산소 보충 및 $\beta 2$ 아드레날린 작용제)으로 관리한다. 항히스타민제 예비 투약을 치료 의사의 재량에 따라 Ia상 또는 Ib상에서 주기 2에 대해 투여할 수 있다.
- [2096] 전신성 코르티코스테로이드, 면역억제 약물 및 TNF α 길항제는 단독 제제로서 티라골루맙 또는 항 PD-L1/PD-1와 병용한 티라골루맙을 이용한 치료의 잠재적으로 이로운 면역학적 효과를 감소시킬 수 있으나, 응급시 치료 담당 의의 재량에 따라 또는 의료 모니터 요원과의 자문 후 투여할 수 있다. 가능하다면, 코르티코스테로이드, 면역 억제제 또는 TNF- 길항제에 대한 대안이 고려된다. 티라골루맙, 아테졸리주맙, 베바시주맙, 및 켄브롤리주맙의 예비 투약은 주기 2 이상에서 의료 모니터 요원과의 협의 후 치료 담당의의 재량에 따라 투여할 수 있다. 흡입 코르티코스테로이드 및 미네랄코르티코스테로이드(예컨대, 기립성 저혈압 또는 부신피질 부전을 갖는 환자에 대해 플루드로코티손)의 사용은 허용된다. 부신기능부전용 코르티코스테로이드의 생리적 용량은 허용된다. 식욕 자극제로서 투여된 메게스트롤은 또한 허용된다. 다른 약물의 사용 계획은 의료 모니터 요원과 상의한다.
- [2097] Ib상 화학요법 확장 코호트의 환자의 경우, 항구토제 및 전신 스테로이드가 또한 하기의 상황에서 제공될 수 있다:
- [2098] • 적절한 항구토 예방이 실시된다. 가능한 경우 5-HT3 수용체 및 NK1R 길항제로 구성된 비스테로이드성 항구토 요법의 사용이 권장된다(Hesketh et al. J Clin Oncol 2017;35:3240-3261).
- [2099] • 텍사메타손(또는 이의 등가물)을 사용한 전처리는 피부 반응의 발생률 및 중증도를 줄이기 위해 페메트렉시드를 투여받는 코호트 A의 모든 환자에게 제공될 수 있다. 임상 시험에서, 텍사메타손 4 mg은 페메트렉시드 투여 전날, 당일 및 다음날 경구로 BID 투여되었다.
- [2100] • 파클리탁셀을 투여받는 코호트 B의 모든 환자에게 텍사메타손(또는 이의 등가물)을 이용한 전처리가 제공될 수 있다. 임상 시험에서, 파클리탁셀 투여 12시간 및 6시간 전에 텍사메타손 20 mg을 경구 투여하였다.
- [2101] 예방적 항생제의 계획된 사용(예컨대, 외과적 개입 후)은 의료 모니터 요원과 논의한다. 연구 약물 치료는 항생제 과정이 끝날 때까지 유지한다.
- [2102] 경구 피임약, 호르몬 대체 요법, 예방적 또는 치료적 항응고 요법(예컨대, 안정적인 용량 수준의 저분자량 헤파린 또는 와파린) 또는 비약성 적응증에 대한 기타 유지 요법을 사용한 환자는 이의 사용을 계속해야 한다. 생식 잠재력을 가진 남성 및 여성은 고도로 효과적인 피임 수단을 이용해야 한다.
- [2103] 화학요법 확장 코호트에 속한 환자의 경우, 하기의 약물들을 사용할 때 주의해야 한다:
- [2104] • 페메트렉시드(코호트 A)를 투여받는 경증에서 중증도의 신부전증(크레아티닌 청소율[CrCl] 45~79 mL/분) 환자에게 비스테로이드성 항염증제(NSAID)를 투여할 때는 주의해야 한다. 소실 반감기가 짧은 NSAID(예컨대, 디클로페낙, 인도메타신)는 페메트렉시드 투여 전 2일, 투여 당일 및 투여 후 2일 동안 사용하지 않는다. 페메트렉시드 및 반감기가 더 긴 NSAID(예컨대, 멜록시캄, 나부메톤) 간의 잠재적 상호작용에 관한 데이터가 없는 경우, 상기 NSAID를 복용하는 환자는 페메트렉시드 투여 전 적어도 5일 동안, 투여 당일, 및 투여 후 2일 동안 투약을 중단해야 한다. NSAID의 병용 투여가 필요한 경우, 독성, 특히 골수억제, 신장 및 위장 독성에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다.
- [2105] • 아미노글리코시드 및 루프 이뇨제와 같은 내이독성 약물은 시스플라틴 또는 카보플라틴을 투여받는 환자에서 내이독성을 강화할 수 있다. 시스플라틴과 함께 항히스타민제의 사용은 현기증 및 이명과 같은 내이독성 증상을 가릴 수 있으므로 면밀히 검토한다. 시스플라틴 또는 카보플라틴을 투여받는 환자에서 리튬 및 항경련제(페니토인을 포함) 수치를 면밀히 모니터링한다. INR은 경구 항응고제 및 시스플라틴을 복용하는 환자에서 면밀히 모니터링한다.
- [2106] • 와파린을 에토포시드와 병용으로 복용하는 환자(코호트 C)에게서 기준선 INR을 초과하는 증가를 보이는 바와 같이 응고 시간이 증가하는 것으로 보고되었다. 에토포시드와 함께 와파린을 투여받는 환자는 빈번한 INR로 면밀히 모니터링한다.

- [2107] ● 카페시타빈(코호트 D) 및 경구 쿠마린 유래 항응고제 치료를 동시에 받고 있는 환자는 항응고제 용량을 적절하게 조정하기 위해 이의 항응고제 반응(INR 또는 프로트롬빈 시간)을 자주 모니터링해야 한다. 와파린 및 펜프로쿰몬과 같은 쿠마린 유래 항응고제와 병용하여 카페시타빈을 복용하는 환자에게서 응고 매개변수의 변화 및/또는 출혈 및 사망이 보고되었다. CYP2C9 기질인 류코보린 및 페니토인을 복용하는 카페시타빈(코호트 D)을 복용하는 환자의 경우 추가 예방 조치가 필요하다.
- [2108] 비화학요법 확장 코호트에 속한 환자의 경우, 하기의 약물들을 사용할 때 주의해야 한다:
- [2109] ● 주로 비스포스포네이트와 병용하여 베바시주맵을 투여받은 환자에서 턱의 골괴사가 보고되었다. 따라서, 비스포스포네이트를 병용 투여하는 환자에게 베바시주맵을 사용할 때는 주의를 기울여야 한다.
- [2110] 금지된 요법
- [2111] 하기의 요법의 사용은 연구 기간 동안 금지된다:
- [2112] ● 하기의 화학요법, 호르몬 요법, 면역요법, 방사선 요법, 임상시험용 제제, 또는 한약 요법 포함하지만 이제 제한되지는 않는 보건 기관의 승인을 받았거나 실험 단계에 있는지 여부와 상관없이 암 치료를 위한 모든 병용 요법
- [2113] 방사선요법은 환자가 달리 이익을 얻고 있다면 통증의 일시적 완화(예컨대, 공지된 뼈 전이의 치료)를 위해 고려될 수 있다. Ia상 또는 Ib상의 용량 증량 코호트 환자의 경우, 완화 방사선 요법은 DLT 평가 기간이 완료될 때까지 연기된다. 연구 치료제 투여는 의료 모니터 요원으로부터 동의를 받아 방사선요법 동안 유예될 수 있다.
- [2114] 혼합된 반응을 경험하는 환자는 의료 모니터 요원의 승인시 3개 이하의 병변을 통제하기 위해 국부 요법(예컨대, 수술, 정위적 방사선수술, 방사선요법, 고주파 절제)을 받을 수 있다.
- [2115] 표적 병변에 대한 방사선 요법 또는 절제를 받은 환자는 이후에 RECIST v1.1에 따른 반응 결정을 위한 해당 표적 병변을 평가할 수 없게 된다.
- [2116] ● 독성약화 생백신(예컨대, 플루미스트 인플루엔자 백신)은 연구 중 언제라도, 및 연구 치료제의 마지막 투여 후 5개월 동안 금지된다.
- [2117] ● 환자는 전체 연구 동안 IFN-, IFN-, 또는 IL-2를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 면역자극제를 투여받을 수 없다. 상기 제제는 아테졸리주맵과 병용하여 자가면역 질환의 위험을 잠재적으로 증가시킬 수 있다.
- [2118] ● 전통적인 한약은 일반적으로 특성이 불완전하게 특성화되고 독성을 유발하거나 독성 평가를 혼란스럽게 할 수 있는 예상치 못한 약물-약물 상호작용을 초래할 수 있기 때문이다.
- [2119] 코호트 NC1에 대해 고려되는 HCC 환자에게 특이적으로 금지된 요법:
- [2120] · 전체 용량의 항응고제, 치료 용량의 혈전 용해 요법, 및 항혈소판 요법의 사용이 현재 금지되어 있다.
- [2121] 항응고제 또는 혈전용해 요법의 예방적 사용을 위한 현지 라벨 권장 용량이 허용된다.
- [2122] 저용량 아스피린(325 mg 미만/일)은 허용된다. 잠재적인 위장 손상을 줄이기 위해 양성자 펌프 억제제의 병용 투여가 강력히 권장된다.
- [2123] 환자가 연구 약물 치료를 받는 동안 정맥 혈전색전증을 경험하는 경우, 항응고 치료에도 불구하고 환자가 연구 약물을 계속 복용하는 것이 여전히 가능할 수 있다.
- [2124] ● 와파린 또는 쿠마린 유사 제제(예방용 포함)의 사용은 현재 금지되어 있다.
- [2125] 저용량 항응고제, 미분획 헤파린 또는 LMWH의 예방적 사용은 허용된다. 항응고 치료에 대한 바람직한 선택은 ASCO 지침에 따른 LMWH이다(Lyman GH et al. J Clin Oncol 2015;33:654-6).
- [2126] 만성적인 저용량 아스피린(325 mg 미만/일)의 사용을 제외하고, 연구 약물을 받는 동안 NSAID의 만성적인 병용은 금지된다. 하지만, 의학적 상태(예컨대, 두통, 발열)의 증상 완화를 위해, 잠재적인 위장 손상을 줄이기 위해 양성자 펌프 억제제와 병용 투여하는 경우 경구 NSAID의 간헐적 또는 단기 섭취가 허용된다.

[2127] **D. 선정 기준**

[2128] 환자는 연구 참가를 위해 하기의 기준을 충족해야 한다:

[2129] 일반 기준

[2130] • 서명한 사전 동의서(ICF)

[2131] • 연령 $\geq$ 18 세

[2132] • 시험자의 판단으로, 연구 프로토콜을 준수할 수 있는 능력

[2133] • 0 또는 1의 ECOG 전신 활동도

[2134] • 기대 수명 $\geq$ 12주

[2135] • 제1 연구 치료(주기 1의 1일) 전 14일 이내에 수득한 이하의 실험실 결과로 정의되는 적절한 혈액 및 말단 기관 기능:

[2136] • 절대적인 중성구 카운트(ANC) $\geq$ 1500 세포/ μ L

[2137] • 백혈구(WBC) 수 $\geq$ 2,500/ μ L

[2138] • 림프구 수 $\geq$ 500/mL

[2139] • 혈소판 수 $\geq$ 100,000/mL(주기 1의 1일 이전 14일 이내에 수혈 없음)

[2140] • 헤모글로빈 $\geq$ 9 g/dL

[2141] • 환자는 현지 치료의 표준에 따라 수혈을 받거나 적혈구 생성 치료를 받을 수 있음.

[2142] • 총 빌리루빈 $\leq$ 1.5 x 정상치 상한 (ULN)

[2143] • 파클리탁셀을 투여받는 환자(코호트 B)는 총 빌리루빈이 1.25 ULN 이어야 한다.

[2144] • AST 및 ALT 3 ULN

[2145] • 하기의 예외를 갖는 알칼리성 포스파타아제 $\leq$ 2.5 $\times$ ULN:

[2146] • 간 또는 뼈 전이가 보고된 환자들은 알칼리성 포스파타아제 5 ULN을 가질 수 있음.

[2147] • 혈청 알부민 2.5 g/dL

[2148] • PT 및 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 1.5 ULN

[2149] 이는 치료적 항응고제를 투여받지 않는 환자에게만 적용된다.

[2150] 치료용 항응고제를 투여받는 환자는 안정적인 용량을 유지하고 있다.

[2151] • 콕크로프트-가울트 사구체 여과율 추정치를 바탕으로 측정 또는 계산된 크레아티닌 CL 50 mL/분:

[2152] (140 연령) (체중 kg) (0.85, 여성의 경우)

[2153] 72 (혈청 크레아티닌 mg/dL)

[2154] 시스플라틴을 투여받는 환자(코호트 A 또는 코호트 C)는 콕크로프트-가울트 추정치를 기반으로 하여 크레아티닌 청소율 $\geq$ 60 mL/분을 측정하거나 계산했어야 한다.

[2155] • (난관 결찰을 한 여성을 포함한)출산 잠재력을 가진 여성에 대한 혈청 임신 검사를 실시하고 주기 1의 1일에

앞서 14일 이내 음성으로 기록해야 한다.

- [2156]  가임 여성의 경우: 금욕 유지(이성간 성교 금지) 또는 하기에 정의된 바와 같이 피임법 사용에 대한 동의 및 난자 기증 자체에 대한 동의
- [2157]  여성은 치료 기간 중 및 티라골루맙 최종 투여 후 90일, 아테졸리주맙 최종 투여 후 5개월, 펌브롤리주맙 최종 투여 후 4개월, 베바시주맙 및 화학요법(페메트렉시드, 시스플라틴, 카보플라틴, 파클리탁셀, 에토포시드 및 카페시타빈) 최종 투여 후 6개월 동안 금욕을 유지하거나 또는 연간 실패율이 1% 미만인 피임법을 사용하여야 한다. 여성은 상기 동일한 기간 동안 난자 기증을 자제해야 한다.
- [2158]  여성이 초경 이후이고, 폐경 후 상태(폐경 이외의 확인된 원인 없이 계속해서 12개월 이상 동안 무월경이 지속됨)에 도달하지 않았으며, 외과적 불임 수술(난소, 나팔관 및/또는 자궁 제거) 또는 시험자가 결정한 대로 다른 원인(예컨대, 뮐러관 무발생)으로 인한 경우, 가임기인 것으로 간주된다. 가임기의 정의는 지역 지침 또는 규정에 맞게 조정될 수 있다.
- [2159]  연간 실패율이 1% 미만인 피임법의 예로는 양측 난관 결찰, 남성 불임술, 배란을 억제하는 호르몬 피임약, 호르몬 방출 자궁 내 장치 및 구리 자궁 내 장치가 있다.
- [2160]  호르몬 피임법은 장벽법으로 보완되어야 한다.
- [2161]  성적 금욕의 신뢰성은 임상 시험 기간 및 환자가 선호하는 일상적인 생활 방식과 관련하여 평가한다. 주기적 금욕(예컨대, 달력, 배란, 증상체온, 또는 배란후 방법) 및 회수는 피임의 허용가능한 방법이 아니다.
- [2162]  남성의 경우: 하기에 규정된 바와 같이, 금욕을 유지하거나(이성간 성교를 자제하거나) 또는 피임법을 이용하는 데 동의, 및 정자 기증의 자제하는 데 동의:
- [2163]  임신하지 않은 가임기 여성 파트너와 함께, 수술로 인한 불임이 아닌 남성은 치료 기간 동안 그리고 티라골루맙의 마지막 용량 투여 후 90일 동안, 카페시타빈의 마지막 용량 투여 후 3개월, 임의의 다른 모든 화학요법 약물의 마지막 용량 투여 후 6개월 동안 금욕을 유지하거나, 또는 실패율이 연간 1% 미만인 추가적인 피임법을 사용해야 한다. 남성은 상기 동일한 기간 동안 정자 기증을 삼가야 한다.
- [2164] 가임기 여성 파트너와 함께, 남성은 배아 노출을 피하기 위해 치료 기간 중 및 티라골루맙의 최종 투여 후 90일 동안, 카페시타빈의 최종 투여 후 3개월, 화학요법의 최종 투여 후 6개월 동안 금욕을 유지하거나 콘돔을 사용해야 한다.
- [2165]  성적 금욕의 신뢰성은 임상 시험 기간 및 환자가 선호하는 일상적인 생활 방식과 관련하여 평가한다. 주기적 금욕(예컨대, 달력, 배란, 증상체온, 또는 배란후 방법) 및 회수는 피임의 허용가능한 방법이 아니다.
- [2166] E. 암별 선정 기준
- [2167]  입수 가능한 적어도 1회의 표준 요법 후 진행된 국소 진행성, 재발성 또는 전이성 난치성 악성 종양에 대한 조직학적 기록이 있거나; 이에 대해 표준 요법이 존재하지 않거나, 비효과적이거나 견딜 수 없는 것으로 입증되었거나, 부적절하다고 간주되거나; 또는 이에 대해 임상 시험용 제제의 임상 시험이 인정된 치료의 표준인 환자.
- [2168]  적어도 1회의 입수 가능한 표준 요법 후에 진행된 환자가 입수 가능한 추가 승인된 치료 표준 선택사항이 있는 경우, 연구 담당의는 본 연구에 참여하기 위한 사전 동의서를 취득하기 전에 해당 치료의 위험 및 이점에 대해 논의해야 한다. 상기 논의는 환자 기록에 문서화해야 한다.
- [2169]  Ib상 연구의 확장 코호트에 대해서만, 이에 대해 화학요법을 포함하거나 포함하지 않는 항 PD-L1 항체 병용한 임상시험용 제제의 임상 시험이 허용가능한 치료 선택사항으로 고려되는 국소 진행성, 재발성 또는 전이성 난치성 악성 종양의 조직학적 문서가 있는 환자는 또한 적격일 수 있다.
- [2170]  관련 병리 보고서와 함께 포르말린 고정, 파라핀 포매(FFPE) 블록(바람직함) 또는 15개의 비염색 슬라이드에서 대표적인 종양 표본의 입수 가능성이 확인된 환자.

- [2171]
 - 허용 가능한 샘플에는 심부 종양 조직에 대한 코어 바늘 생검(최소 5개 코어), 피부, 피하 또는 점막 병변에 대한 절제, 절개, 펀치 또는 검자 생검이 포함될 수 있다.
- [2172]
 - 미세 바늘 흡인(FNA) 샘플, 칫솔질, 삼출액이나 복수의 세포 펠릿들, 세척 샘플은 허용되지 않는다.
- [2173]
 - 골 전이로부터의 종양 조직은 PD-L1 및/또는 TIGIT(Ig 및 ITIM 도메인이 있는 T 세포 면역 수용체) 발현에 대해 평가할 수 없으므로 허용되지 않는다.
- [2174]
 - 별개의 시점(예컨대, 초기 진단 시점 및 질병 재발 시점)에서 수득한 적절한 조직 및/또는 다중 전이성 종양이 입수 가능할 경우, 가장 최근에 수집된(이상적으로는 가장 최근의 전신 보조 요법 이후) 조직에 우선순위를 부여해야 한다. 다중 샘플은, 입수 가능성을 기준으로, 소정의 환자에 대하여 수집될 수 있지만; 블록 또는 15개 이상의 염색되지 않은 슬라이드에 대한 요건은 단일 생검 또는 절제 시료에 의해 충족되어야 한다.
- [2175]
 - 주요 사전 동의서(ICF)에 서명하기 전에, 환자는 보관 또는 새로운 종양 표본의 수집 및 시험을 특별히 허용하기 위해 사전 선별검사 ICF에 서명할 수 있다.
- [2176]
 - 환자가 하기의 요건들 중 임의의 것을 충족하는 경우, 불충분한 또는 입수 가능하지 않은 보관 조직을 가진 환자는, 의료 모니터 요원과의 논의시, 적격이 될 수 있다:
- [2177]
 - 적어도 10개의 염색되지 않은 연속 슬라이드를 제공할 수 있음
- [2178]
 - 종양의 전처리 코어, 펀치 또는 절제/절개 생검 샘플 수집에 동의하고 이를 받을 의향이 있음(허용 가능한 샘플은 상기를 참조).
- [2179]
 - 용량 증량 코호트에 등록할 예정임
- [2180]
 - 화학요법 확장 코호트(Ib상)에 등록할 예정임
- [2181]
 - Q4W 투약 확장 코호트(Ib상)에 등록할 예정임
- [2182]
 - 보충 코호트 또는 확장 코호트에 속한 환자의 경우, 제출된 보관 종양 조직은 등록 전에 PD-L1 및/또는 TIGIT 발현에 대해 평가해야 한다.
- [2183]
 - RECIST v1.1에 따라 측정 가능한 질병을 가진 환자
- [2184]
 - 이전에 조사된 병변은 표적 병변으로 계산된다.
- [2185]
 - 생검을 목적으로 하는 병변은 표적 병변으로 간주하지 않는다.
- [2186] *F.1a상 및 1b상의 코호트 보충을 취소한 환자에 대한 추가 선정 기준*
- [2187]
 - 보충 코호트 등록은 이의 종양에 PD-L1 및/또는 TIGIT 발현이 있는 환자로 제한한다. 따라서, 보관 종양 조직을 제출하고 등록 전에 PD-L1 및/또는 TIGIT 발현에 대해 평가해야 한다. 이의 종양 조직이 PD-L1 발현에 대해 평가할 수 없는 환자는 적격이 아니다. PD-L1 및/또는 TIGIT 발현은 면역 침윤성 세포 또는 종양 세포에서 평가될 수 있다. 여러 종양 표본이 제출된 경우(예컨대, 보관 표본 및 재발된 질병의 조직), PD-L1 및/또는 TIGIT에 대해 적어도 1개의 표본을 평가할 수 있는 경우 환자는 적격일 수 있다. 상기 환자의 PD-L1 및/또는 TIGIT 점수는 각각 샘플 중 최대 PD-L1 및/또는 TIGIT 점수이다.
- [2188]
 - 환자는 하기의 종양 유형 중 하나의 PD-L1 선택 및/또는 TIGIT 선택된 종양이 있어야 한다: 비소세포폐암(NSCLC), 신세포암(RCC), 삼중음성 유방암(TNBC), 흑색종, 두경부 편평세포 암종(HNSCC), 난소암(OC), 위식도 접합부(GEJ) 암을 포함한 위암(GC), 요로상피 방광암(UBC), 미세위성 안정(MSS) 및 낮은 미세위성 불안정성(MSI 낮은)을 포함한 결장직장암(CRC).
- [2189]
 - 환자는 유의적인 절차상의 합병증의 허용할 수 없는 위험 없이 총 1 내지 2회의 생검(치료 전 및 치료 중) 또는 1회의 생검(치료 전 생검 대신 보관 조직을 제출할 수 있는 경우)을 허용하는 접근 가능한 병변이 있어야 한

다.

- [2190] * 허용가능한 샘플은 깊은 종양 조직 또는 림프절용 코어 바늘 생검 또는 피부, 피하, 또는 점막 병변용 절제, 절개, 편지, 또는 검자 생검을 포함한다. FNA, 삼출물 또는 복수의 세포 펠릿, 세척 샘플 및 뼈 생검은 허용하지 않는다. 코어 바늘 생검을 위해 고려되는 표적 병변은 주어진 시점(최소 직경 18 게이지)에서 최소 3개, 이상적으로는 5개의 코어를 탐색하는 데 적합한 것으로 간주된다.
- [2191] * 여러 병변이 있는 경우, 종양 또는 전이 부위와 관련된 이질성의 도입을 피하기 위해 가능한 경우 모든 시점에서 동일한 종양 병변을 생검해야 한다.
- [2192] **G. 확장 코호트에서의 환자에 대한 추가 선정 기준**
- [2193] * 확장 코호트의 등록은 이의 종양이 PD-L1 및/또는 TIGIT 선택된 환자로 제한된다. 따라서, 보관 종양 조직을 제출하고 등록 전에 PD-L1 및/또는 TIGIT 발현에 대해 평가해야 한다. 이의 종양 조직이 PD-L1 발현에 대해 평가할 수 없는 환자는 적격이 아니다. PD-L1 및/또는 TIGIT 발현은 면역 침윤성 세포 또는 종양 세포에서 평가될 수 있다. 여러 종양 표본이 제출된 경우(예컨대, 보관 표본 및 재발된 질병의 조직), PD-L1 및/또는 TIGIT 발현에 대해 적어도 1개의 표본을 평가할 수 있는 경우 환자는 적격일 수 있다. 상기 환자의 PD-L1 및/또는 TIGIT 점수는 각각 샘플 중 최대 PD-L1 및/또는 TIGIT 점수이다.
- [2194] * 각 확장 코호트에서 발생한 환자의 약 절반이 선택적 생검을 받는 데 동의한 환자가 되도록 등록을 관리하다.
- [2195] * Ib상의 연속 생검 확장 코호트에 등록된 환자의 경우, 생검이 필요하다.
- [2196] **H. Ia상의 확장 코호트에서의 환자에 대한 추가 선정 기준**
- [2197] * 환자는 하기의 종양 유형을 포함하는 PD-L1 선택 및/또는 TIGIT 선택된 종양이 있어야 한다: NSCLC, RCC, TNBC, 흑색종, HNSCC, OC, GEJ 암을 포함한 GC, UBC, 및 CRC
- [2198] **I. Ib상의 각 적응증별 확장 코호트에서의 환자에 대한 추가 포함 기준**
- [2199] * NSCLC 코호트(CIT 미경험): CIT(항 PD-L1/PD-1 체제를 포함)가 현지 규제 당국에 의해 NSCLC 치료제로 승인된 경우, 항 PD-L1/PD-1 및/또는 항 CTLA-4(세포독성 T 림프구 관련 단백질 4)를 포함하여 이전에 CIT(조사 또는 승인)로 치료한 적이 없는 조직학적으로 확인된 난치성, 진행성 NSCLC를 가지고, 항 PD-L1 항체와 병용한 임상 시험용 제제에 대한 임상 시험이 허용 가능한 치료 선택 사항으로 간주되는 환자를 포함한다.
- [2200] * 종양이 공지된 감작성 EGFR 돌연변이 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 EGFR 티로신 키나아제 억제제(들)를 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다.
- [2201] * 종양이 공지된 역형성 림프종 키나아제(ALK) 재배열을 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 ALK 티로신 키나아제 억제제(들)를 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다.
- [2202] * 종양이 공지된 ROS1 재배열을 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 ROS1 티로신 키나아제 억제제(들)를 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다.
- [2203] * 종양이 BRAF^{V600E} 돌연변이를 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 트라메티닙과 병용한 다브라페닙을 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다.
- [2204] * NSCLC 코호트(CIT 치료됨): 항 L1/PD-1을 포함하여 이전에 CIT(조사 또는 승인)로 치료된 적이 있는 조직학적으로 확인된 난치성, 진행성 NSCLC를 가진 환자.
- [2205] * 종양이 공지된 감작성 EGFR 돌연변이 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 EGFR 티로신 키나아제 억제제(들)를 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다.
- [2206] * 종양이 공지된 ALK 재배열을 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 ALK 티로신 키나아제 억제제(들)를 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다.

- [2207] • 종양이 공지된 ROS1 재배열을 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 ROS1 티로신 키나아제 억제제(들)을 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다.
- [2208] • 종양이 BRAF^{V600E} 돌연변이를 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 트라메티닙과 병용한 다브라페닙을 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다.
- [2209] • 환자는 이전에 항 PD-L1/PD-1을 포함해야 하는 CIT 단독요법 및/또는 병용요법(조사 또는 승인)에서 문서화된 질병 진행을 경험했어야 한다.
- [2210] • 단독요법 및/또는 병용요법으로서의 이전의 항 PD-L1/PD-1은 상기 확장 코호트에 등록하기 전에 투여된 가장 최근의 전신 항암 요법을 나타내야 한다.
- [2211] • 단독요법 또는 병용요법으로 이전의 항 L1/PD-1을 투여받는 동안 임의의 시간에 RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 확인된 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)에 대한 문서화된 최상의 반응을 경험한 약 10명 이상의 환자가 등록될 수 있다.
- [2212] • 단독요법 및/또는 병용요법으로 이전의 항 L1/PD-1을 투여받는 동안 임의의 시간에 RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 안정한 질병(SD)에 대한 문서화된 최상의 반응을 경험한 약 10명 이상의 환자가 등록될 수 있다.
- [2213] • 단독요법 및/또는 병용요법으로 이전의 항 PD-L1/PD-1을 투여받는 동안 임의의 시간에 RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 진행성 질병(PD)에 대한 문서화된 최상의 반응을 경험한 약 10명 이상의 환자가 등록될 수 있다.
- [2214] • 단독요법 및/또는 병용요법으로서의 이전의 항 PD-L1/PD-1은 상기 확장 코호트에 등록하기 전에 투여된 가장 최근의 전신 항암 요법을 나타내야 한다.
- [2215] • 주로 독성 또는 불내성을 이유로 이전의 항 PD-L1/PD-1 단일요법 및/또는 병용요법을 중단한 환자는 상기 확장 코호트 등록에 적격이지 않다.
- [2216] • TNBC 코호트: 조직학적으로 난치성, 진행성 에스트로겐 수용체(ER) 음성, 프로게스테론 수용체 음성, 및 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 음성 유방 선암종(삼중 음성)이 확인된 환자
- [2217] • 삼중 음성 상태는 미국임상종양학회 미국병리학회(ASCO-CAP) 지침에 정의된 바와 같이 문서화해야 한다:
- [2218] • (i) 종양 세포 핵의 < 1%는 ER에 대하여 면역반응성이고 종양 세포 핵의 < 1%는 프로게스테론 수용체에 대하여 면역반응성이며
- [2219] 그리고
- [2220] • HER2 시험은 면역조직화학 (IHC) 1+, IHC 0, 또는 동일계내 혼성화(ISH) 음성을 나타낸다
- [2221] • CRC 코호트: 결장 또는 직장의 난치성 진행성 선암종이 조직학적으로 확인된 환자
- [2222] • 맹장 기원의 종양을 가진 환자는 적격이지 않다.
- [2223] • GC 코호트: 조직학적으로 확인된 수술이 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 또는 재발성 위 또는 GEJ 선암종(완치 요법에 적합하지 않음)을 가진 환자
- [2224] • 해부학적 식도위 접합부 위 1 내지 5 cm 이내에 종양 중심이 위치하는 말단 식도의 선암종으로서 정의된 유형 1 GEJ 종양을 가진 환자는 상기 연구에 적격이다.
- [2225] • 식도암(편평세포 암종 또는 선암종)을 가진 환자는 의료 모니터와의 논의 후에 적격이 될 수 있다.
- [2226] • 종양이 HER2 양성인 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 HER2 표적화 항체/HER2 억제제(들)을 이용한 치료에 불내성을 경험했어야 한다.

- [2227] • HER2 양성은, 원발성 종양 또는 전이성 병변에 대한 국소 실험실 검사에 의해 평가된 바와 같이, IHC 3+ 또는 IHC 2+/ISH+(여기서, ISH 양성은 3 2의 HER2:CEP17 비율로 정의됨)로 정의된다.
- [2228] • 불충분하거나 입수 불가능한 조직(예컨대, 보관 및/또는 생검)으로 인해 HER2 검사를 받지 않아 종양의 HER2 상태를 알 수 없는 환자는 의료 모니터와 논의 후 여전히 적격일 수 있다.
- [2229] • HNSCC 코호트: 조직학적으로 확인된 수술 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성, 재발성, 또는 지속성 두경부 편평세포 암종(구강, 구인두, 하인두, 또는 후두)(근치 요법이 적합하지 않음)을 가진 환자
- [2230] • 머리 및 목의 다른 원발성 해부학적 위치에 HNSCC를 가진 환자, 원발성이 알려지지 않은 HNSCC를 가진 환자, 또는 비편평 조직학적 종양을 가진 환자는 적격이지 않다.
- [2231] • 비인두의 HNSCC가 있는 환자는 의료 모니터요원(Medical Monitor)과 논의한 후 적격이 될 수 있다.
- [2232] • HNSCC에 대한 HPV 상태는 공지되어 있어야 한다.
- [2233] • UBC 코호트: 조직학적으로 확인된 요로상피(신우, 요관, 방광, 및 요도를 포함)의 난치성 진행성 이행 세포 암종을 가진 환자
- [2234] • 혼합 조직을 가진 환자는 지배적인 이행 세포 패턴을 가져야 한다.
- [2235] • 흑색종 코호트: 조직학적으로 확인된 난치성 진행성 전이성 흑색종을 가진 환자
- [2236] • CIT(항 PD-L1/PD-1 제제 및/또는 항 CTLA-4 제제를 포함)가 현지 규제 당국에 의해 흑색종 치료제로 승인된 경우, 이의 항 PD-L1/PD-1 항체와 병용한 임상 시험용 제제에 대한 임상 시험이 허용 가능한 치료 선택 사항으로 간주되는 흑색종을 가진 환자를 포함한다.
- [2237] • 종양이 공지된 BRAFV600 돌연변이를 갖는 환자는 또한 (치료 동안 또는 이후) 질병 진행 또는 BRAF 억제제(들) 및/또는 미토겐 활성화 단백질 키나아제(MEK) 억제제(들)에 대한 불내성을 경험했어야 한다.
- [2238] • 상기 코호트의 환자 중 약 20% 이하가 안구(포도막) 흑색종을 가진 환자가 되도록 등록을 관리한다.
- [2239] • OC 코호트: 조직학적으로 확인된 난치성, 진행성 상피성 난소암, 나팔관암 또는 원발성 복막암을 가진 환자
- [2240] • 경계성 난소 상피 신생물(예컨대, 악성 가능성이 낮은 종양, 비정형 증식성 종양)은 제외한다.
- [2241] • RCC 코호트: 투명 세포 조직학의 성분 및/또는 육종양 조직학의 성분을 가진 조직학적으로 확인된 불치성, 진행된 RCC를 가진 환자
- [2242] • CIT(항 PD-L1/PD-1 제제를 포함)가 현지 규제 당국에 의해 RCC 치료제로 승인된 경우, 이의 항 PD-L1 항체와 병용한 임상 시험용 제제에 대한 임상 시험이 허용 가능한 치료 선택 사항으로 간주되는 RCC를 가진 환자를 포함한다.
- [2243] ***J. Ib상의 연속 생검 확장 코호트에서의 환자에 대한 추가 선정 기준***
- [2244] • 환자는 하기의 종양 유형을 포함할 수 있는 PD-L1 선택 및/또는 TIGIT 선택된 종양이 있어야 한다: 흑색종, OC, RCC, 및 UBC.
- [2245] • CIT(항 PD-L1/PD-1 제제를 포함)가 현지 규제 당국에 의해 상기 적응증(들)의 치료제로 승인된 경우, 이의 항 PD-L1 항체와 병용한 임상 시험용 제제에 대한 임상 시험이 허용 가능한 치료 선택 사항으로 간주되는 흑색종 또는 RCC를 가진 환자
- [2246] • 환자는 유의적인 절차상의 합병증의 허용 불가능한 위험 없이 총 1 내지 2회의 생검(치료 전 및 치료 중) 또는 1회의 생검(치료 전 생검 대신 보관 조직을 제출할 수 있는 경우)을 허용하는 접근 가능한 병변이 있어야 한다.

- [2247] * 허용가능한 샘플은 깊은 종양 조직 또는 림프절용 코어 바늘 생검 또는 피부, 피하, 또는 점막 병변용 절제, 절개, 펀치, 또는 검자 생검을 포함한다. FNA, 삼출물 또는 복수의 세포 펠릿, 세척 샘플 및 뼈 생검은 허용하지 않는다. 코어 바늘 생검을 위해 고려되는 표적 병변은 주어진 시점(최소 직경 18 게이지)에서 최소 3개, 이상적으로는 5개의 코어를 탐색하는 데 적합한 것으로 간주된다.
- [2248] 여러 병변이 있는 경우, 종양 또는 전이 부위와 관련된 이질성의 도입을 피하기 위해 가능한 경우 모든 시점에서 동일한 종양 병변을 생검해야 한다.
- [2249] **K. 배제 기준**
- [2250] 하기의 기준 중 임의의 것에 부합하는 환자는 연구 등록으로부터 배제한다:
- [2251] 일반적인 배제 기준
- [2252] * 연구 및 추적 조사 절차를 준수할 능력이 없음
- [2253] * 임신, 젖분비, 또는 수유
- [2254] * 뉴욕 심장학회 분류 심장병 (분류 II 이상), 지난 3개월 이내의 심근경색, 불안정성 부정맥 및/또는 불안정형 협심증과 같은 심각한 심혈관 질병.
- [2255] * 활동성 바이러스, 알코올성 또는 기타 간염, 간경변, 유전성 간 질병 또는 현재 알코올 남용을 포함하여 임상적으로 유의미한 것으로 알려진 간 질병.
- [2256] * 선별검사 헤모글로빈 A1c $\geq 8\%$ 또는 공복 혈당 ≥ 160 mg/dL(또는 8.8 mmol/L)로 정의되는 제대로 조절되지 않는 제2형 당뇨병
- [2257] * 주기 1, 1일에 이전 28일 이내의 주요 수술 절차 또는 연구 과정 중 주요 수술 절차 필요성이 예상되는 경우
- [2258] * 임상시험용 약물의 사용을 금하거나 결과 해석에 영향을 미칠 수 있거나 환자를 치료 합병증으로 인한 고위험에 빠뜨릴 수 있는 질병 또는 병태에 대한 합리적인 의심을 제공하는 기타 질병, 대사 기능장애, 신체 검사 소견, 및/또는 임상 실험실 소견
- [2259] **L. 암별 배제 기준**
- [2260] * 하기의 경우를 제외하고, 연구 치료제의 개시에 앞서 3주 이내에 조사 또는 승인에 상관없이 화학요법, 호르몬 요법, 및/또는 방사선요법을 포함한, 임의의 항암 요법:
- [2261] * 전립선 암에 대하여 성선자극호르몬 방출 호르몬(GnRH) 작용제 또는 길항제를 이용한 호르몬 요법
- [2262] * 호르몬 대체 요법 또는 경구 피임약
- [2263] * 주기 1의 1일에 앞서 7일을 초과하여 중단된 암 치료를 위해 지역 규제 당국에서 승인한 티로신 키나아제 억제제(TKI)의 경우; 기준선 스캔은 선행 TKI 중단 후 수행해야 하고, 선행 암 치료로 인한 이상 반응과 관련된 기준을 충족해야 한다.
- [2264] * 주기 1의 1일에 앞서 1주일 초과한 한방 요법
- [2265] * 주기 1의 1일에 앞서 2주를 초과한 통증성 전이 또는 잠재적으로 민감한 위치(예컨대, 경막외강)의 전이에 대한 완화 방사선요법
- [2266] * 본 연구의 Ia상 부분에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙을 사용한 2b상 연구로 전환하는 환자는 Ib상 연구에 들어가기 전에 단일 제제로서 티라골루맙으로 치료받을 수 있다.
- [2267] * CIT를 이용한 선행 치료에 기반된 적격성은 약물의 기계론적인 부류 및 하기에 기재된 바와 같이 환자가 고려되는 코호트에 따라 좌우된다: 또한, 선행 암 요법으로 인한 이상 반응과 관련된 모든 기준을 충족해야 한다.

- [2268] Ia상 및 Ib상의 모든 코호트(용량 증량, 보충 및 확장):
- [2269] • 하기의 경우를 제외하고, 선행 항 TIGIT 제제는 허용되지 않는다:
- [2270] • Ia상 연구에서 티라골루맙으로 치료받은 환자는 지정된 기준이 충족되는 경우 Ib상 연구에 등록하는 것이 허용될 수 있다.
- [2271] • 암 백신 및/또는 사이토카인을 이용한 선행 치료는 적어도 6주 또는 약물의 5회 반감기 중 더 짧은 기간이 마지막 용량 투여 내지 제안된 주기 1의 1일 사이를 경과한 경우 허용된다.
- [2272] • 최소 휴약 기간은 임의의 선행 전신 암 요법의 경우 3주이다.
- [2273] • 이러한 프로토콜에 명시적으로 기재되지 않은 선행 암 면역요법은 잠재적 적격성을 결정하기 위해 의료 모니터 요원과 논의해야 한다.
- [2274] Ia상 및 Ib상의 용량 증량 및 보충 코호트(용량 증량 중 등록):
- [2275] • 면역 관문 억제제(예컨대, 항 PD-L1/PD-1), 면역조절 MAb, 및/또는 MAb 유래 요법을 사용한 선행 치료는 마지막 용량 투여 내지 제안된 주기 1의 1일 사이에 약물의 적어도 5회의 제거 반감기가 경과한 경우 허용된다.
- [2276] • 톨 유사 수용체(TLR) 작용제, 인돌아민 2,3-디옥시게나제 또는 트립토판-2,3-디옥시게나제(IDO/TDO) 억제제, 또는 OX40 작용제를 포함한 면역조절제를 이용한 선행 치료는 마지막 용량 투여 내지 제안된 주기 1의 1일 사이에 적어도 6주가 경과한 경우 허용된다.
- [2277] Ia상 및 Ib상의 용량 확장 및 보충 코호트(용량 확장 중 등록):
- [2278] • 면역 관문 억제제, 면역조절 MAb, 및/또는 MAb 유래 요법을 사용한 선행 치료는, 하기의 경우를 제외하고, 마지막 용량 투여 내지 제안된 주기 1의 1일 사이에 적어도 6주가 경과한 경우 허용된다:
- [2279] 선행 항 PD-L1/PD-1은 적어도 3주 간의 휴약 기간을 거쳐야 함
- [2280] 선행 항 CTLA-4는 6주 간의 휴약 기간을 거쳐야 함
- [2281] • Ib상 NSCLC CIT 치료 확장 코호트에서, 가장 최근의 전신 치료는 항 PD-L1/PD-1을 단독요법 또는 병용요법으로서 가져야 한다.
- [2282] • Ib상의 NSCLC CIT 미경험 확장 코호트에서, 면역 관문 억제제(예컨대, 항 PD-L1/PD-1), 면역조절 MAb, 및/또는 MAb 유래 요법을 이용한 선행 치료는 허용되지 않는다.
- [2283] TLR 작용제, IDO/TDO 억제제, 또는 OX40 작용제를 포함한 면역조절제를 이용한 선행 치료는, 하기의 경우를 제외하고, 선행 치료의 마지막 용량 투여 내지 제안된 주기 1의 1일 사이에 약물의 적어도 5회 반감기 또는 최소 3주가 경과한 경우 허용된다:
- [2284] Ib상의 NSCLC CIT 미경험 확장 코호트에서, 다른 면역조절제를 이용한 선행 치료는 허용되지 않는다.
- [2285] • 선행 암 면역요법으로 인한 면역 관련 4 등급의 이상 반응에 관한 임의의 이력(대체 요법으로 관리되는 내분비병증 또는 혈청 아밀라아제 또는 리파아제의 무증상 상승 제외)
- [2286] • 선행 면역치료제의 영구 중단을 초래하고/하거나 주기 1의 1일에 앞서 적어도 6개월 전에 실시한 선행 암 면역요법(대체 요법으로 관리되는 내분비병증 또는 혈청 아밀라아제 또는 리파아제의 무증상 상승 제외)으로 인한 면역 매개 3 등급의 이상 반응에 관한 임의의 이력
- [2287] • 대체 요법으로 관리되는 탈모증, 백반증 또는 내분비병증을 제외하고 등급 1 이하로 회복되지 않았던 선행 항암 요법의 이상 반응
- [2288] • 기준선으로 완전히 회복되지 않았던 선행 암 면역요법과 관련된 면역 매개 이상 반응(대체 요법으로 관리되는 내분비병증 또는 안정 백반증 제외)

- [2289] • 면역 매개 이상 반응으로 코르티코스테로이드 치료를 받은 환자는 코르티코스테로이드 중단 후 4주 이상 동안 관련 증상이나 징후가 없음을 입증해야 한다.
- [2290] • NSCLC의 폐 림프상피종 유사 암종 아형 환자
- [2291] • 원발성 CNS 악성종양, 치료되지 않은 CNS 전이, 또는 활동성 CNS 전이(증상 통제를 위해 진행 중이거나 코르티코스테로이드가 필요한 경우)
- [2292] 치료된 CNS 전이의 이력을 갖는 환자는 하기의 기준 모두를 충족할 경우 적격이다:
- [2293] • CNS 외부의 측정 가능한 질병
- [2294] • 코르티코스테로이드가 등록에 앞서 2주 이상 동안 중단된 점을 제외하고, CNS 전이에 대한 요법으로서 코르티코스테로이드에 대한 진행 중인 요건 없음, 그리고 CNS 전이에 기인한 진행 중인 증상 없음
- [2295] • 안정적인 용량의 항경련제를 사용할 수 있다.
- [2296] • CNS 지향된 요법의 완결 시에 향상의 방사선 사진 증거, 및 CNS 지향된 요법의 완결 및 선별검사 방사선투과 연구 사이에 중간 진행의 증거 없음
- [2297] • 선별검사 CNS 방사선투과 연구는 방사선요법의 완결 이후로 4주 이상임
- [2298] • 연수막성 질병
- [2299] • 통제되지 않는 종양 관련 통증
- [2300] • 완화 방사선요법으로 치료할 수 있는 증상이 있는 병변(예컨대, 골 전이 또는 신경 충돌을 유발하는 전이)은 등록 전에 치료해야 한다.
- [2301] • 추가 성장이 기능성 결손 또는 난치성 통증(예컨대, 척수 압박과 현재 관련되지 않은 경막외 전이)을 유발할 수 있는 무증상 전이성 병변은 등록 전에 적절한 경우 국소 영역 요법에 대해 고려한다.
- [2302] • 조절되지 않는 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 또는 재발성 배출 절차를 요구하는 복수(매월 1회 또는 더 자주)
- [2303] • 카테터(예컨대, PLEURX®)를 장착한 환자는 허용한다.
- [2304] • 무시할만한 전이 또는 사망 위험이 있는 경우(예컨대, 적절히 치료된 자궁상피내 암종, 기저 또는 편평 세포 피부암, 국소 전립선암 또는 또는 관상피내암종)를 예외로 한, 주기 1의 1일에 앞서 5년 이내에 연구 중인 질병 이외의 악성 종양
- [2305] • 통제되지 않은 고칼슘혈증(1.5 mmol/L 초과)의 이온화 칼슘 또는 12 mg/dL 초과)의 Ca 또는 ULN 이상의 교정된 혈청 칼슘) 또는 지속적 비스포스포네이트 요법 또는 데노수맙의 사용을 요하는 증상성 고칼슘혈증.
- [2306] 특히 골격 사건을 예방하기 위해 비스포스포네이트 요법 또는 데노수맙을 받고 있고 임상적으로 유의한 고칼슘혈증의 이력이 없는 환자가 적격이다. 하지만, 데노수맙을 투여받는 환자는 연구 기간 동안 데노수맙 대신 비스포스포네이트를 투여받을 의향이 있거나 이에 적격이어야 한다.
- [2307] • 환자는 수술 및/또는 방사선으로 척수 압박을 확실하게 치료하지 않았거나, 척수 압박에 대한 치료를 받았으나 선별검사에 앞서 2주 이상 질병이 임상적으로 안정적이라는 증거가 없다.
- [2308] **M. 치료별 배제 기준**
- [2309] • 하기의 경고를 수반한, 비제한적으로 전신 홍반성 낭창, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 항인지질 증후군과 관련된 혈관 혈전증, 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 벨 마비(자가면역 병인학의 경우에만), 길랑-바레 증후군, 다발성 경화증, 혈관염, 또는 사구체신염을 포함하는, 자가면역 질환의 이력:

- [2310] 안정적인 용량의 갑상선 대체 호르몬에 대한 자가면역 갑상선기능저하증의 병력이 있는 환자는 적격일 수 있다.
- [2311] 습진, 건선, 만성 단순 태선 또는 피부과 증상만 있는 백반증(예컨대, 건선성 관절염 없음)이 있는 환자는 하기의 조건을 충족하는 경우 적격일 수 있다:
- [2312] ● 발진은 체표면적의 10% 미만을 덮어야 한다.
- [2313] ● 질병은 기준선에서 잘 제어되며 낮은 역가의 국소 스테로이드만 필요하다.
- [2314] ● 마지막 12개월 이내에 기저 질환의 급성 악화가 없음(예컨대, 소랄렌에 더하여 자외선 A 방사선(PUVA), 메토틱렉세이트, 레티노이드, 생물학적 제제, 경구 칼시뉴린 억제제, 고 역가 또는 경구 스테로이드가 필요하지 않음)
- [2315] ● 주기 1의 1일에 앞서 2주 이내에 전신 면역억제제(프레드니손 10 mg/일 초과, 사이클로포스파미드, 아자티오프린, 메토틱렉세이트, 탈리도마이드 및 종양괴사인자-[TNF-] 길항제를 포함하지만 이에 제한되지는 않음)를 이용한 치료
- [2316] 급성, 저용량, 전신 면역억제제(예컨대, 메스꺼움으로 텍사메타손 1회 용량)를 받은 환자는 의료 모니터 요원과 논의하고 승인받은 후 연구에 등록할 수 있다.
- [2317] 흡입용 코르티코스테로이드(예컨대, 만성 폐쇄성 폐질환용 플루티카손)의 사용은 허용된다.
- [2318] 경구 미네랄 코르티코이드(예컨대, 기립성 저혈압 환자의 경우 플루드로코르티손)의 사용은 허용된다.
- [2319] 부신기능부전용 코르티코스테로이드의 생리적 용량은 허용된다.
- [2320] ● 특발성 폐 섬유증, 폐렴(약물 유발 포함), 조직성 폐렴(즉, 폐쇄성 세기관지염, 잠복성 조직성 폐렴 등)의 병력 또는 선별검사 흉부 CT 스캔에서 활동성 폐렴의 증거
- [2321] 방사선 분야에서 방사선 폐렴(섬유증) 병력은 허용된다.
- [2322] ● HIV 감염에 대한 양성 테스트
- [2323] ● 활동성 B형 간염(선별 검사 시 B형 간염 표면 항원[HBsAg] 검사 양성으로 정의됨)
- [2324] 과거의 또는 회복된 B형 간염 감염이 있는 환자(HBsAg 검사가 음성이고 B형 간염 핵심 항원[항 HBc]에 대한 IgG 항체가 양성인 것으로 정의됨)는 적격이다. B형 간염 바이러스(HBV) DNA는 주기 1의 1일 이전에 상기 환자들에게서 수득해야 하며 활동성 감염을 나타내지 않아야 한다.
- [2325] ● 활동성 C형 간염
- [2326] C형 간염 바이러스(HCV) 항체 양성 환자는 중합효소 연쇄 반응(PCR)이 HCV RNA에 대해 음성인 경우에만 적격이다.
- [2327] ● 활동성 EBV 감염 및 선별검사 시 만성 활동성 EBV 감염이 공지되거나 의심되는 경우
- [2328] EBV IgG 및/또는 EBNA에 양성인 환자는 EBV IgM 및/또는 EBV PCR이 음성인 경우에만 적격이다.
- [2329] ● 활동성 결핵
- [2330] ● 감염 합병증, 세균혈증, 또는 중증 폐렴으로 인한 입원을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 주기 1의 1일에 앞서 4주 이내의 중증 감염
- [2331] ● 하기를 포함하여 중증 감염의 상기 기준을 충족하지 않는 최근 감염:
- [2332] ● 주기 1의 1일에 앞서 2주 이내에 감염 징후 또는 증상
- [2333] ● 주기 1의 1일에 앞서 2주 이내에 경구 또는 IV 항생제 투여

- [2334] • 예방적 항생제를 투여받는 환자(예컨대, 요로 감염 또는 만성 폐쇄성 폐질환 예방)는 적격이다.
- [2335] • 선행 동종 골수 이식 또는 선행 고향 장기 이식
- [2336] • 주기 1의 1일에 앞서 4주 이내에 독성약화 생백신을 투여 또는 연구 중에 독성약화 생백신이 필요할 것으로 예상되는 경우
- [2337] • 인플루엔자 예방접종은 인플루엔자 시즌 동안만 제공되어야 한다. 환자는 주기 1의 1일에 앞서 4주 이내에 또는 연구 중 어느 때라도, 그리고 마지막 연구 치료제 후 5개월 동안 독성약화 인플루엔자 생백신(예컨대, 플루미스트[®])을 접종해서는 안 된다.
- [2338] • 키메라성 또는 인간화 항체 또는 융합 단백질에 대한 중증 알러지성, 과민성, 또는 다른 과민증 반응의 병력
- [2339] • CHO 세포 제품에 대한 공지된 과민증
- [2340] • 아테졸리주맙 제제의 성분에 대한 알레르기 또는 과민증
- [2341] **N. 화학요법 확장 코호트에 특정한 배제 기준**
- [2342] • 백금 또는 백금 함유 화합물에 대한 공지된 심각한 알레르기 또는 과민증
- [2343] • 시스플라틴에 특정한 배제 기준
- [2344] • 공지된 청력 장애가 있는 환자(시스플라틴 치료에만 해당)
- [2345] • NCI CTCAE v4.0 기준에 정의된 바에 따른 2 등급 이상의 말초 신경병증(시스플라틴 치료에만 해당)
- [2346] • 콕크로프트-가울트 GFR 추정치를 기반으로 측정되거나 계산된 크레아티닌 청소율 60 mL/분(시스플라틴 치료에만 해당):
- [2347]
$$\left(\frac{140 - \text{연령}}{72} \right) \times \left(\frac{\text{체중 kg}}{1.73} \right) \times \begin{cases} 1 & \text{남성의 경우} \\ 0.85 & \text{여성의 경우} \end{cases}$$
- [2348]
$$\times \left(\frac{\text{혈청 크레아티닌 mg/dL}}{1.73} \right)$$
- [2349] **O. 코호트 A에 특정한 배제 기준**
- [2350] • 페메트렉시드에 대한 공지된 심각한 알레르기 또는 과민증
- [2351] **P. 코호트 B에 특정한 배제 기준**
- [2352] • 파클리탁셀에 대한 공지된 심각한 알레르기 또는 과민증
- [2353] • 크레모포어[®] EL을 함유한 제품에 대한 심각한 과민 반응의 공지된 이력(예컨대, 주사 농축액을 위한 시클로스포린 및 주사 농축액을 위한 테니포시드)
- [2354] **Q. 코호트 C에 특정한 배제 기준**
- [2355] • 에토포시드에 대한 공지된 심각한 알레르기 또는 과민증
- [2356] **R. 코호트 D에 특정한 배제 기준**
- [2357] • 카페시타빈 약물 제제의 임의의 성분에 과민증
- [2358] • 알약을 삼킬 수 없음
- [2359] • 흡수장애 증후군, 위장 기능에 중대한 영향을 미치는 질환, 위 또는 소장 절제, 궤양성 대장염
- [2360] • 공지된 디히드로피리미딘 탈수소효소 결핍증 또는 플루오로피리미딘 요법에 대한 심각하고 예상치 못한 반응

의 병력

- [2361] • 항바이러스제 소리부딘(항바이러스제) 또는 브리부딘과 같은 화학적 관련 유사체의 동시 사용 요건(카페시타빈을 포함한 연구 치료제 개시 후 4주 이내에 상기 약물의 사용을 허용하지 않음)
- [2362] **S. 코호트 NC1에 특정한 배제 기준**
- [2363] • 2회 세션에서 평균 3회 이상의 혈압 측정값을 기준으로 한 부적절하게 조절되는 고혈압(수축기 혈압 150 mmHg 초과 및/또는 이완기 혈압 100 mmHg 초과로 정의됨); 이러한 매개변수를 달성하기 위한 항고혈압 요법이 허용된다.
- [2364] • 고혈압 위기 또는 고혈압 뇌병증의 병력
- [2365] • 연구 치료제 개시 전 6개월 이내에 중대한 혈관 질환(예컨대, 외과적 치료가 필요한 대동맥류 또는 최근 말초 동맥 혈전증)
- [2366] • 연구 치료제 개시 전 1개월 이내의 객혈 이력(1회 사건 당 밝은 적혈구 2.5 mL 이상)
- [2367] • 출혈 체질 또는 상당한 응고 장애의 증거(치료적 항응고제가 없는 경우)
- [2368] • 현재 또는 최근(연구 치료제 개시 전 10일 이내) 아스피린(325 mg/일) 또는 클로피도그렐(75 mg/일)의 사용
- [2369] • 비교: INR 및/또는 aPTT가 연구 치료제 개시 전 7일 이내 치료 한계치(기관 표준에 따라) 내에 있고 환자가 연구 치료제 개시 전 2주 이상 동안 항응고제의 안정 용량을 투여받은 경우 치료 목적으로 전체 용량의 경구 또는 비경구 항응고제의 사용이 허용되고; 항응고제의 예방적 사용이 허용됨
- [2370] • 연구 치료제 개시 전 3일 이내에 혈관 접근 장치의 배치를 제외한 핵심 생검 또는 기타 경미한 수술 절차
- [2371] • 연구 치료제 개시 전 6개월 이내에 복부 또는 기관식도 누공, 위장 천공 또는 복강내 농양의 병력
- [2372] • 연구 치료제 개시 전 6개월 이내 기저 질환과 관련된 폐색하부 또는 폐쇄성 증후군 또는 연구 치료제 개시 전 6개월 이내에 일상적인 비경구 수분공급, 비경구 영양, 또는 관 영양 공급이 필요한 경우를 포함한 장 폐쇄의 병력 및/또는 위장 폐쇄의 임상 징후 또는 증상
- [2373] • 폐색하부 또는 폐쇄성 증후군의 징후 또는 증상이 있거나 초기 진단 당시 장폐색이 있는 환자는 증상 해결을 위한 최종(외과적) 치료를 받은 경우 등록할 수 있음
- [2374] • 천자 또는 최근 수술 절차로 설명되지 않는 복부 자유 공기의 증거
- [2375] • 치유되지 않는 심각한 상처, 활동성 궤양, 또는 치료되지 않은 골절
- [2376] • 계량봉 소변 검사에서 2+ 이상의 단백질 및 24시간 소변 수집에서 1.0 g 이상의 단백질로 입증된 2 등급 이상의 단백뇨
- [2377] • 선별검사 시 계량봉 소변 검사에서 2 이상의 단백질을 가진 모든 환자는 단백질에 대한 24시간 소변 수집을 받아야 한다.
- [2378] • 계량봉 소변 검사에서 단백질이 2+ 미만인 환자는 연구에 적격이다.
- [2379] • 주요 기도나 혈관, 또는 중앙에 위치한 종격동 종양 덩어리(용골에서 30 mm 미만)에 많은 부피를 침범하는 전이성 질환
- [2380] • 소화성 궤양 질환, 게실염 또는 대장염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 연구 치료제 개시 전 6개월 이내의 복강 내 염증 과정의 병력
- [2381] • 연구 치료제 개시 전 28일 이내의 방사선 요법 또는 60일 이내의 복부/골반 방사선 요법

- [2382] 연구 치료제 개시 전 28일 이내의 주요 수술 절차, 개방 생검 또는 심각한 외상성 손상 또는 연구 치료제 개시 전 60일 이내에 복부 수술, 복부 개입 또는 심각한 복부 외상성 손상; 또는 연구 과정 중 주요 수술 절차가 필요하거나 임의의 상기 절차의 부작용으로부터 회복되지 않을 것으로 예상되는 경우
- [2383] **T. 평가**
- [2384] 단일 제제(Ia상)로서 티라골루맙 또는 하기의: 아테졸리주맙, 화학요법과 아테졸리주맙, 베바시주맙과 아테졸리주맙, 또는 펌브롤리주맙과 병용으로(Ib상) 티라골루맙을 각각 투여하기 전에 환자의 안전성 및 내약성을 면밀히 모니터링하고 독성을 평가한다. 투약은 임상 평가 및 현지 실험실 검사 결과가 허용되는 경우에만 실시한다.
- [2385] 기간이 지정되지 않는 한, 모든 평가는 예정된 방문 날짜에 실시한다. 연구 치료일에 예정된 평가는 달리 명시되지 않는 한 연구 약물(들)의 주입 전에 실시한다.
- [2386] *병력, 기준선 조건, 병용 약물, 및 인구 통계 데이터*
- [2387] 병력에는 암 병력(선행 암 요법 및/또는 선행 CIT 및 절차, 및 호르몬 수용체 상태 또는 돌연변이 상태와 같은 종양 특성을 포함하지만, 이에 제한되지는 않음), 기타 임상적으로 유의한 질병, 수술, 흡연 이력, 알코올 사용 및/또는 남용 약물, 생식 상태 및 선별검사 방문 전 7일 이내에 상기 환자가 사용한 모든 약물(예컨대, 처방약, 일반의약품, 한약 또는 동종 요법 치료제, 영양 보조제)이 포함된다.
- [2388] 연구의 Ia상에서 Ib상 부분으로 전환되는 환자의 경우, 질병 진행 시 치료 재개의 시점에 재선별검사 병력에는 프로토콜에 명시된 후속 조치 동안 포착되지 않은 초기 치료 중단 후 발생한 임의의 암 관련 절차 또는 연구 치료제와 관련된 임의의 이상 반응이 포함된다.
- [2389] 인구학적 데이터는 연령, 성별, 및 자가 보고한 인종/민족을 포함한다. 인종/민족은 상기 변수가 관찰된 PK, 약력학, 독성, 및/또는 치료 반응의 차이에 잠재적으로 기여하기 때문에 기록한다.
- [2390] *활력 징후*
- [2391] 활력징후에는 환자가 앉은 자세에서의 체온, 호흡수, 맥박수, 수축기 및 이완기 혈압 측정이 포함된다.
- [2392] 연구 치료일에, 활력 징후는 당일의 제1 연구 약물 주입 전 60분 이내에 측정한다.
- [2393] Ia상에서 티라골루맙의 제1 주입의 경우, 상기 주입 중 매 15($\pm$ 5)분, 주입 종료시($\pm$ 5분), 및 주입 종료 후 30($\pm$ 10)분, 120($\pm$ 15)분, 및 240($\pm$ 15)분에 측정한다.
- [2394] Ib상에서 티라골루맙의 제1 주입의 경우, 상기 주입 중 매 15분($\pm$ 5분), 주입 종료 시($\pm$ 5분), 주입 종료 후 30분($\pm$ 10분)에 활력 징후를 측정한다. 화학요법이 없는 모든 Ib상 코호트의 경우, 티라골루맙 주입 완료 후 60분 후에 아테졸리주맙 또는 펌브롤리주맙의 제1 주입이 투여되고; 베바시주맙의 제1 주입은 아테졸리주맙의 주입 완료 후 60분에 투여된다.
- [2395] 화학요법을 포함한 Ib상 코호트의 경우, 티라골루맙의 제1 주입은 아테졸리주맙의 주입 완료 후 60분에 투여된다.
- [2396] 아테졸리주맙 및 펌브롤리주맙의 제1 주입 및 후속 주입, 그리고 티라골루맙의 후속 주입의 경우, 임상적으로 지시되거나 이전 주입에서 증상이 발생한 경우 상기 주입 중 및 주입 후 30($\pm$ 10)분에 활력 징후를 측정한다.
- [2397] 베바시주맙의 제1 주입의 경우, 임상적으로 지시되거나 이전 주입에서 증상이 발생한 경우 상기 주입 중, 주입 종료($\pm$ 5분), 및 주입 후 30($\pm$ 10)분에 활력 징후를 측정한다.
- [2398] 티라골루맙 및 아테졸리주맙 또는 펌브롤리주맙 사이, 또는 아테졸리주맙 및 베바시주맙 사이(화학요법을 포함하지 않는 모든 Ib상 코호트의 경우), 또는 아테졸리주맙 및 티라골루맙 사이(화학요법을 포함한 Ib상 코호트의 경우)의 후속 주입 간격은 이전 티라골루맙 또는 아테졸리주맙 주입이 IRR 없이 내약된 경우 30분이고, 또는 환자가 이전에 티라골루맙 또는 아테졸리주맙 주입으로 IRR을 경험한 경우 60분이다.
- [2399] 화학요법 확장 A, B 및 C 코호트에서, 마지막 화학요법 주입의 완료 후 30(10)분 이내에 주기 1에서 추가적인 활력 징후를 측정하고 기록한다(예컨대, 코호트 A: 카보플라틴 또는 시스플라틴 투여 후, 코호트 B: 투여 후 카보플라틴, 코호트 C: 에토포시드 후). 후속 주기에서, 임상적으로 지시된 경우 화학요법 주입 후 추가적인 활

력 징후를 측정하고 기록한다.

- [2400] 선별검사 방문에서, 수집된 활력 징후를 기록한다. 그 후 방문할 때마다, 당일의 제1 연구 약물 주입 이전에 수득하거나 이상 반응(예컨대, 발열 발생 시 체온) 또는 이상 반응의 주요 징후(예컨대, 주입 관련 반응과 관련된 혈압 또는 부정맥과 관련된 심박수)를 구성하는 활력 징후만 기록한다. 프로토콜에 따라 수집된 모든 활력 징후는 환자의 의료 기록에 문서화한다.
- [2401] 혈액 산소 포화도는 맥박 산소 측정법에 의해 기준선에서 측정한다.
- [2402] 신체 검사
- [2403] 선별검사에서 실시된 전체 신체 검사는 머리, 눈, 귀, 코, 및 목, 및 심혈관, 피부과, 근골격, 호흡, 위장, 비뇨생식, 및 신경계의 평가를 포함한다.
- [2404] ECOG 전신 활동도를 평가한다.
- [2405] 후속 방문에서(또는 임상적으로 지시된 바와 같이), 제한된, 증상 지향된 신체 검사를 실시한다. 기준선 이상으로부터의 변화를 환자의 의료 기록에 기록한다. 새로운 또는 악화된 임상적으로 유의한 이상은 이상 반응으로서 기록한다.
- [2406] 종양 평가의 일부로서, 신체 검사는 또한 림프절병증, 비장비대증, 간비대, 및 피부 신생물 또는 전이에 대한 평가를 포함한다. 모든 환자는 CNS 전이의 증상에 대하여 모니터링해야 하고 상기 보고된 증상은 전체 신경 검사가 뒤따라야 한다. 뇌 자기공명영상(MRI) 또는 조영제 증강 머리 CT는 신규한 또는 악화되는 뇌 관여를 확인 또는 반박하기 위해 임상적으로 지시된 바와 같이 실시한다.
- [2407] 종양 및 반응 평가
- [2408] 선별검사
- [2409] 질병의 모든 공지된 부위는 선별검사에서 문서화하고 각각의 후속 종양 평가에서 재평가해야 한다.
- [2410] 선별검사 및 후속 종양 평가는 (사용이 금지되지 않는다면 IV 조영제 및 기관 표준에 따라 적절한 경우 경구 조영제로)CT 스캔 또는 흉부, 복부, 및 골반의 MRI 스캔을 포함해야 한다. 종양 평가를 위한 CT 스캔이 양전자 방출 단층촬영(PET)/CT 스캐너에서 실시되면, CT 취득은 전체 조영 CT 스캔을 위한 표준과 일치되어야 한다.
- [2411] 뇌 이미지 촬영(MRI 또는 조영제 증강 CT)은 뇌 전이가 치료된 환자를 위한 선별검사에서 및 신규한 또는 악화되는 CNS 전이를 시사하는 증상 또는 징후에 기반하여 임상적으로 지시된 바와 같이 요구된다. 모호한 머리 CT의 사례에서, 뇌 MRI는 의심되는 뇌 전이의 존재 또는 정도를 명확화하기 위해 요구된다.
- [2412] 목의 뼈 스캔 및 CT 스캔과 같은 추가 조사가 또한 기저 질환에 따라 지시된 바와 같이 그리고 상기 나열된 최소 평가 일정에 의해 입증되지 않을 수 있는 임의의 부위에서 질병에 관한 임의의 임상적 의심이 있는 경우 실시된다(예컨대, 두경부 CT 스캔은 HNSCC 환자에게 지시됨). 시험자의 재량에 따라, RECIST v1.1에 따라 측정 가능한 질환의 다른 평가 방법은 사용될 수 있다.
- [2413] 선별검사 시 질병 부위를 평가하는데 사용된 동일한 방사선 절차를 연구 내내 사용한다(예컨대, CT 스캔을 위한 동일한 조영제 프로토콜). 안정적인 뇌 전이는 기준선 연구와 동일한 방사선촬영 절차를 사용하여 각 종양 평가와 함께 평가해야 한다. 뇌 전이가 없는 환자는 임상적으로 보증되지 않는 한 종양 평가를 위한 뇌 스캔이 필요하지 않는다. 반응은 RECIST v1.1을 이용하여 상기 상세한 이미지 촬영 양식 및 신체 검사를 기준으로 시험자가 평가한다. 모든 시점에서 전체 종양 반응에 대한 시험자의 평가는 RECIST v1.1만을 기반으로 한다. 방문 전체에 걸쳐 내부 일관성을 보장하기 위해 가능한 경우 동일한 평가자가 평가를 실시한다.
- [2414] 종양 평가를 실시한다. PD가 의심되는 경우, 시험자의 재량에 따라 언제든지 스캔을 실시할 수 있다.
- [2415] 초기 연구 치료 중단 이후(중단이 질병 진행 이외의 이유인 경우), 추적 종양 평가는 사망, 질병 진행, 다른 전신 항암 요법의 개시, 추적 관찰의 상실, 동의 철회, 또는 연구 종료 중 먼저 발생하는 때까지 실시한다.
- [2416] RECIST v1.1에 따라 방사선 촬영 질병 진행을 넘어 치료를 계속하는 환자는 $6(\pm 2)$ 주에(즉, 스캔 빈도가 매 2주기인 경우 다음 계획된 종양 평가에서 또는 스캔 빈도가 매 4주기인 경우 미계획된 종양 평가로서) 추적조사 스캔으로, 또는 임상적으로 지시되면 더 빨리 모니터링될 수 있다. 종양 평가는 2회의 연속적인 스캔이 방사선 촬영 상의 질병 진행을 보여준 제1 스캔에 비해 안정성 또는 개선됨을 보여줄 때까지 그 후에 2주기마다 계속하고, 이 시점에서 스캔 빈도는 가능한 경우 매 4주기로 복귀 또는 전환되어야 한다. 모든 시점에서 전체 종양

반응에 대한 시험자 평가는 RECIST v1.1에만 기반한다.

[2417] 실험실, 바이오마커, 및 다른 생물학적 샘플

[2418] Ia상 및 Ib상의 지역 실험실 시험

[2419] 하기의 실험실 시험은 연구 기관의 지역 실험실에서 실시한다:

[2420] • 혈액학(RBC 수, 헤모글로빈, 헤마토크리트, [호중구, 호산구, 림프구, 단핵구, 호염기구 및 기타 세포]를 갖는 WBC 수, 및 혈소판 수를 포함한 CBC)

[2421] • 혈청/혈장 화학물질(나트륨, 칼륨, 염화물, 중탄산염, BUN 또는 요소, 크레아티닌, 포도당, 칼슘, 마그네슘, 인, 총 빌리루빈, ALT, AST, 알칼리성 인산분해효소, LDH, 총 단백질 및 알부민)

[2422] • 혈청 페리틴 및 C 반응성 단백질(CRP)

[2423] • 응고(PT, aPTT 및 INR)

[2424] • 아밀라아제와 리파아제

[2425] • 임신 검사: 모든 가임 여성(난관 결찰술을 받은 여성 포함)은 선별검사 시 혈청 임신 검사를 받는다. 소변 임신 검사는 연구 치료 기간 동안 정기적으로 실시한다. 소변 임신 검사 결과가 양성이면, 혈청 임신 검사로 환자의 상태가 판단될 때까지 투약을 연기한다.

[2426] • 소변 검사(비중, pH, 포도당, 단백질, 케톤 및 혈액)

[2427] • 갑상선 기능 검사(갑상선 자극 호르몬[TSH], 유리 T3 및 유리 T4)

[2428] • EBV 혈청학(EBV IgM, EBV IgG, 및/또는 EBNA) 및/또는 EBV PCR

[2429] EBV IgM 검사 및/또는 EBV PCR 검사는 환자가 EBV IgG 및/또는 EBNA에 대한 혈청학 양성인 경우 적격성을 고려하기 위해 주기 1의 1일 전에 필요하다.

[2430] • CMV 혈청학(CMV IgG)

[2431] • HBV 혈청학(HBsAg, HBsAg에 대한 항체 및 B형 간염 핵심 항원)

[2432] HBV DNA 검사는 환자가 항 HBc에 대한 혈청학적 검사에서 양성인 경우 주기 1의 1일 전에 수득해야 한다.

[2433] • HCV 혈청학(항 HCV)

[2434] HCV RNA 검사는 환자가 항 HCV 혈청 검사에서 양성인 경우 적격성을 고려하기 위해 1주기의 제 1일 전에 필요하다.

[2435] • 모든 환자는 연구에 포함되기 전에 HIV 검사를 받고 HIV 양성 환자는 연구에서 제외된다.

[2436] • CA-125, CA19-9, 암배아 항원(CEA), 전립선 특이적 항원(PSA), 베타-hCG, AFP, CA15-3 및 CA27.29를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 종양 표지자(해당되는 경우 정보 제공)

[2437] Ia상 및 Ib상 중앙 실험실 시험

[2438] 하기에 나열된 시험은 중앙 실험실에서 실시한다. PK 또는 ADA 분석을 위해 수집된 샘플은 추가 면역원성 특성화, PK, 바이오마커 및/또는 면역원성 분석 개발 및 검증에 필요할 수 있다. 따라서, 해당 샘플은 최종 임상 연구 보고서가 완료된 후 5년 이내에 또는 현지 규정에 따라 더 일찍 폐기된다.

[2439] 혈액 샘플에서 수행된 평가

[2440] • ADA 분석

[2441] 검증된 분석을 사용하여 티라골루맵에 대한 ADA 측정을 위해 혈청 샘플을 수득한다(Ia상 및 Ib상).

- [2442] 검증된 분석을 사용하여 아테졸리주맙에 대한 ADA 측정을 위해 혈청 샘플을 수득한다(Ib상에만 해당).
- [2443] ● PK 분석
- [2444] 검증된 분석법을 사용하여 티라글루맙 농도 측정을 위해 혈청 샘플을 수득한다(Ia상 및 Ib상).
- [2445] 검증된 분석법을 사용하여 아테졸리주맙 농도 측정을 위해 혈청 샘플을 수득한다(Ib상에만 해당).
- [2446] 검증된 분석법을 사용하여 시스플라틴, 카보플라틴, 페메트렉시드, 파클리탁셀, 카페시타빈 및 에토포시드의 농도 측정을 위해 혈장 샘플을 수득한다(Ib상 화학요법 확장 코호트에만 해당).
- [2447] ● 자가 항체 시험
- [2448] 개별 환자 또는 연구 모집단 전체에 걸쳐 항핵항체, 항이중가닥 DNA, 항호중구 세포질 항체 및 갑상선 과산화효소 항체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 자가항체 검사를 위해 혈청 샘플을 수득하여 연구 기간 동안의 임상 사건에 근거하여 실시한다.
- [2449] ● 혈액 내 바이오마커 분석
- [2450] 선별검사 방문 및 치료 시 모든 적격 환자로부터 바이오마커 평가를 위해 혈액 샘플을 수득한다.
- [2451] ● 전체 유전체 서열분석(WGS)
- [2452] WGS를 위해 단일 혈액 샘플을 수집하고 분석을 위해 하나 이상의 실험실로 보낼 수 있다. WGS 데이터 및 관련 임상 데이터는 인간의 건강 및 질병에 대한 연구를 실시하기 위해 다른 연구자와 광범위하게 공유할 수 있도록 연구에 참여하지 않는 연구자와 공유하거나 정부 또는 기타 건강 연구 데이터베이스에 제출할 수 있다. 연구 참가자는 이름이나 기타 개인 식별 정보로 확인되지 않는다.
- [2453] WGS는 각 기관의 IRB/EC 및 해당하는 경우 적절한 규제 기관의 검토 및 승인에 따라 결정된다. 기관이 WGS에 대한 승인을 받지 못한 경우, 상기 평가는 해당 기관에 적용되지 않는다.
- [2454] 본 연구와 관련하여 WGS 데이터가 분석될 수 있으며 질병 병리생물학을 더 잘 이해하고 새로운 치료 접근법의 개발을 안내하기 위해 다른 연구들과 함께 통합하여 탐색될 수 있다. 이러한 분석의 복잡성과 탐색적 특성을 감안할 때, WGS 데이터 및 분석은 연구 목적으로만 사용되며 시험자 또는 연구 참가자와 공유되지 않는다.
- [2455] 상기 샘플은 고갈될 때까지 또는 환자가 샘플을 폐기할 것을 요청할 때까지 무기한 저장된다.
- [2456] 종양 샘플에서 실시된 평가
- [2457] 면역 관련 및 종양 관련 바이오마커의 상태(특정 세포 유형에 대한 PD-L1, TIGIT, PVR, 및/또는 CD226의 발현; 및 침윤 T 세포의 유형 및/또는 활성화를 포함하지만 이에 제한되지는 않음)는 보관 및 신선한 종양 샘플 모두에서 IHC, IF 및 qRT-PCR을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 방법을 사용하여 평가할 수 있다. 종양 RNA 및/또는 DNA는 정제되고 RNA 서열분석 및 WGS에 의해 특성화될 수 있다. 임상 및 비임상 데이터가 안내하는 경우, 추가적인 탐색적 바이오마커를 평가할 수도 있다.
- [2458] ● 보관 종양 조직: 연구에 등록된 모든 환자에 대해
- [2459] 입수 가능한 경우, 다른 목적을 위해 본 연구의 외부에서 수득한 보관 종양 조직 샘플들은 모든 환자로부터 수집한다(파라핀 블록이 바람직함; 적어도 15개의 염색되지 않은 연속 슬라이드가 허용 가능함). Ia상 또는 Ib상의 모든 환자의 경우, 연구 참가 전에 보관 종양 조직의 입수 가능성을 확인해야 한다. 미세 바늘 흡인물, 삼출물 또는 복수의 세포 펠릿, 세척 샘플 및 뼈 생검은 보관 조직에 대한 요건을 충족하지 않는다.
- [2460] 별개의 시점(예컨대, 초기 진단 시점 및 질병 재발 시점)에서 수득한 적절한 조직 및/또는 다중 전이성 종양이 입수 가능할 경우, 가장 최근에 수집된(이상적으로는 가장 최근의 전신 보조 요법 이후) 조직에 우선순위를 부여해야 한다.
- [2461] 보관 조직이 충분하지 않거나 입수 가능하지 않은 환자는 여전히 적격일 수 있다.
- [2462] 보관 종양 조직은 단백질, RNA 및 DNA 분석을 위한 특성화된 분석을 사용하여 잠재적인 예측 바이오마커를 평가하는 데 사용한다.

- [2463] ● 필요한 종양 생검: Ib상의 연속 생검 확장 코호트에 등록된 환자의 경우
- [2464] 시점: 연속 생검은 하기의 두 시점에서 수득한다: 1) 모든 적격성 기준이 충족된 후 기준선에서 치료 전 생검을 수득하고, 2) 티라글루맷 및 아테졸리주맷 둘 모두의 제1 투여 후 약 2주(즉, 주기 1의 15일 내지 21일 또는 그 사이)에 치료 중 생검을 수득한다.
- [2465] 추가적인 선택적 생검은 시험자의 재량에 따라, 바람직하게는 방사선학적 진행 시점(특히 가진행이 의심되는 경우) 또는 반응 시점에 수집할 수 있다.
- [2466] 일련의 종양 생검은 단백질, RNA 및 DNA 분석을 위한 특성화된 분석을 사용하여 종양 약력학적 바이오마커 및 잠재적인 예측 바이오마커를 평가하는 데 사용한다.
- [2467] ● Ia상에서 Ib상으로의 전환을 위한 진행 중 종양 조직 생검: 시험자가 평가한 방사선학적 질병의 진행 후 연구의 Ia상에서 Ib상 부분으로의 전환에 대해 고려 중인 환자의 경우
- [2468] 시험자가 샘플 수집을 임상적으로 가능한 것으로 간주하고 환자가 서면 동의서를 제공한 경우 진행 중 생검이 필요하다. 깊은 종양 조직 또는 림프절용 코어 바늘 생검 또는 피부, 피하, 또는 점막 병변용 절제, 절개, 펀치, 또는 검자 생검으로 구성된 종양 조직 샘플을 수득한다.
- [2469] 진행 중 생검은 단백질, RNA 및 DNA 분석을 위한 특성화된 분석을 사용하여 종양 약력학적 바이오마커 및 잠재적인 예측 바이오마커를 평가하는 데 사용한다.
- [2470] ● 선택적 종양 생검: 특히 Ia상 또는 Ib상의 확장 코호트에 등록된 환자의 최대 절반에서 선택적 생검을 받는 데에 특정 정보에 입각한 동의서를 제공한 환자의 경우
- [2471] 선택적 생검에 동의한 환자는 모든 적격성 기준이 충족된 후 기준선에서, 및 단일 제제로서 티라글루맷의 제1 투여(Ia상) 후 약 2주에, 또는 티라글루맷 및 아테졸리주맷의 제1 투여(Ib상) 후 약 2주에(즉, 주기 1의 15일 내지 21일 또는 그 사이) 종양 생검을 제공한다.
- [2472] 접근가능한 잔여 종괴가 있고 연장된 CR 및/또는 PR(예컨대, 기간에서 대략 1년의)이 확인된 환자의 경우, 해당 잔여 종괴의 생검을 실시하여 생존 가능한 종양 세포(vs. 섬유성 또는 괴사성 조직)를 평가하도록 권장한다.
- [2473] 종양 조직 샘플은 코어 바늘, 펀치, 절제 생검(상기에 명시된 대로) 또는 검자 생검을 사용하여 수집할 수 있다. 선택한 생검 기술과 관련된 추가 지침에 대해서는 필수 종양 생검에 대해 상기에서 설명한 샘플 사양을 참조한다.
- [2474] 선택적 종양 생검은 단백질, RNA 및 DNA 분석을 위한 특성화된 분석을 사용하여 종양 약력학적 바이오마커 및 잠재적인 예측 바이오마커를 평가하는 데 사용한다.
- [2475] ● 샘플 사양: Ia상 및 Ib상의 모든 환자에 대해, 필수 및 선택적 생검은 하기의 샘플 요건을 충족해야 한다.
- [2476] 깊은 종양 조직 또는 림프절의 코어 바늘 생검 또는 피부, 피하, 또는 점막 병변용 절제, 절개, 펀치, 또는 검자 생검으로 구성된 종양 조직 샘플을 수득한다. 미세 바늘 흡인물, 삼출물 또는 복수의 세포 펠릿, 세척 샘플 및 뼈 생검은 허용하지 않는다. 코어 바늘 생검을 위해 고려되는 표적 병변은 주어진 시점(최소 직경 18 게이지)에서 적어도 3개의 코어를 탐색하는 데 적합한 것으로 간주된다. 가능한 경우, 동일한 병변을 연속적으로 통과할 때는 1 cm 이상 이격시켜야 한다.
- [2477] 여러 병변이 입수 가능한 경우, 전이 부위와 관련된 이질성의 도입을 피하기 위해 가능한 경우 치료 전 생검과 동일한 병변(또는 장기)에서 치료 중 생검을 수득하는 것이 바람직하다.
- [2478] RECIST 표적 병변은 생검하지 않는다.
- [2479] 조직 샘플 및 이의 파생물(예컨대, DNA 및 RNA)은 무기한 또는 다 사용되거나 환자가 샘플의 폐기를 요청할 때까지 보관한다.
- [2480] ● Ia상 및 Ib상의 모든 환자에 대한 나머지 샘플의 사용
- [2481] 환자가 단일 제제(Ia상)로서의 티라글루맷 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맷과 병용한(Ib상) 티라글루맷의 활성(항종양 또는 자가면역 여부)을 알릴 수 있는 종양 조직 또는 기타 조직을 산출하는

연구 과정 중 언제든지 의학적으로 지시된 절차(즉, 기관지 내시경, 식도위십이지장 내시경, 대장 내시경 등)를 받는 경우, 임의의 나머지 샘플 또는 의학적 진단에 필요하지 않은 샘플의 일부(체액 샘플 또는 남은 종양 조직)는 탐색적 분석을 위해 수득될 수 있다. 환자는 상기 샘플을 수집하고 평가하기 위해 특정 정보에 입각한 동의서를 제공해야 한다.

[2482] 상기 나머지 종양 샘플은 단백질, RNA 및 DNA 분석을 위한 특성화된 분석을 사용하여 종양 약력학적 바이오마커 및 잠재적인 예측 바이오마커를 평가하는 데 사용한다.

[2483] 심전도

[2484] 3중 ECG 기록은 티라골루맙 단독(Ia상)의 용량 증량 코호트 및 보충 코호트에 대해 지정된 시점에서, 단일 ECG 기록은 다른 모든 환자에 대해 수득한다. 상이한 요일에 수득한 ECG는 가능한 한 시간을 일치시킨다. 각 시점(5분)에서 3개의 해석 가능한 ECG 기록(예컨대, 인공물 제외)을 수득해야 한다. 상기 3개의 판독값의 평균은 ECG 간격(예컨대, PR, QRS, QT)을 결정하는 데 사용한다. 임상적으로 지시된 바와 같이 예정되지 않은 시점에 추가 ECG를 수득할 수 있다.

[2485] 모든 ECG 기록은 컴퓨터 기반 간격 측정이 장착된 표준 고품질, 고충실 디지털 심전도 기계를 사용하여 실시해야 한다. 리드(lead) 배치는 가능한 한 일관된다. ECG 기록은 환자가 적어도 10분 동안 바로 누운 자세를 취한 후에 실시해야 한다. 모든 ECG는 같은 시간에 예정된 다른 절차(예컨대, 활력징후 측정, 채혈) 이전에 수득하고 임의의 식사 후 3시간 이내에는 수득해서는 안 된다. 상기 지침을 따르는 것이 환자에게 어려울 수 있는 경우, 식사 섭취와 ECG 기록 사이의 시간은 모든 시점에서 동일한 최소 시간이 유지되는 한 2.5시간 또는 기관 표준으로 단축될 수 있다. 환경적 방해 요소(예컨대, 텔레비전, 라디오, 대화)를 포함하여 심박수의 변화를 유발할 수 있는 상황은 ECG 이전의 휴식 기간 및 ECG 기록 중에 피해야 한다.

[2486] 안전 모니터링 목적을 위해, 시험자는 모든 ECG 추적을 검토하고 서명하고 날짜를 기입해야 한다. 임상적 의미가 있거나 없는 정상 또는 비정상인 ECG의 전반적인 평가가 기록된다. ECG 추적의 종이 또는 전자 사본은 기관에서 환자의 영구 연구 파일의 일부로서 보관된다.

[2487] 특정 투여 후 시점에서, 프리데리시아 (Fridericia) 공식($QTcF$)을 통해 수정된 평균 QT 간격이 기준선 값보다 500 ms를 초과하여 및/또는 60 ms를 초과하여 더 길 경우, 다른 ECG를 이상적으로는 다음 5분 이내에 기록해야 하며, 2회의 연속 ECG에서 $QTcF$ 가 안정화될 때까지 ECG 모니터링을 계속한다. 치료의 표준에 따른 치료는 시험자의 재량에 따라 실시될 수 있다. PK 샘플이 해당 시점에 예약되지 않을 지라도, 예약되지 않은 PK 샘플을 획득한다. 시험자는 잠재적인 동시 위험 요소(예컨대, 전해질 이상, QT 간격을 연장하는 것으로 공지된 공동 약물, 심각한 서맥)에 대해 환자를 평가한다.

[2488] 암 관련 절차

[2489] 암 관련 의료, 외과 및 방사선 절차의 수집은 1일에 시작하여 연구의 Ia상 및 Ib상 부분 모두에서 치료 기간과 생존 추적 기간 동안 실시한다.

[2490] 항 약물 항체 검사

[2491] 티라골루맙 및/또는 아테졸리주맙은 자체에 대한 면역 반응을 유발할 수 있다. 검증된 선별검사, 확인 및 역가 분석은 Ia상에서 단일 제제로서 티라골루맙을 이용한 치료 전, 치료 중 및 치료 후에 또는 Ib상에서 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 조합으로 치료한 후 여러 시점에서 ADA를 검출하기 위해 사용된다. ADA 반응은 임상적 중요성을 이해하기 위해 관련 임상 종점과 상관관계가 있다. 추가적인 ADA 분석(예컨대, 중화 항체 분석)을 사용하여 ADA 반응을 추가로 특성화할 수 있다.

[2492] **U. 환자 및 연구 치료 중단**

[2493] 환자 중단

[2494] 연구에서 환자의 중단은 연구 치료 중단과 구별되며, 환자가 사망하거나 추적 관찰을 하지 못하거나 추적 동의를 철회할 때 발생한다.

[2495] 환자는 이유를 불문하고 언제든지 연구를 자발적으로 철회할 권리가 있다. 또한, 시험자는 언제든지 연구에서 환자를 철회할 권리가 있다. 연구 철회 사유는 하기를 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다:

[2496]  언제든지 환자의 동의 철회

- [2497]  시험자가 만약 환자가 연구를 계속하는 경우 이의 안전성이 위험해질 수 있는 것으로 결정한 임의의 의학적 상태
- [2498]  시험자가 철회가 환자에게 최선의 이익이라고 결정한 경우
- [2499] 연구로부터 철회한 환자에 대한 정보를 수득하기 위해 모든 노력을 기울인다. 연구 또는 추적 조사에서 철회하는 주요 이유가 문서화된다. 단, 동의 철회 이후에는 어떠한 이유로든 환자를 추적하지 않는다. 연구에서 철회한 환자는 대체되지 않는다.
- [2500] 연구 치료 중단
- [2501] 환자는 하기 중 임의의 것을 경험하는 경우 연구 치료제를 중단해야 한다.
- [2502]  모든 방사선학적 데이터, 생검 결과 및 임상 상태의 통합 평가 후 시험자가 결정한 바와 같이 질병 진행으로 인한 증상 악화(즉, 질병에 부차적으로 통제할 수 없는 통증 또는 관리할 수 없는 복수 등).
- [2503]  개별 환자의 치료에 대한 잠재적 반응 및 사건의 심각성을 고려할 때 시험자가 허용할 수 없는 것으로 결정된 면역 매개 이상 반응의 발병을 포함하여 연구 치료와 관련된 참을 수 없는 독성
- [2504]  시험자가 만약 환자가 연구 치료를 계속하는 경우 이의 안전성이 위험해질 수 있는 것으로 결정한 임의의 의학적 상태
- [2505]  비 프로토콜 전신 항암 요법의 사용
- [2506]  임신
- [2507] 환자는 이유를 불문하고 언제든지 연구 치료를 자발적으로 철회할 권리가 있다. 또한, 시험자는 언제든지 연구 치료에서 환자를 철회할 권리가 있다. 연구 치료로부터의 철회 사유는 하기를 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다:
- [2508]  시험자가 철회가 환자에게 최선의 이익이라고 결정한 경우
- [2509]  환자의 비준수
- [2510] 주로 질병 진행 이외의 이유로 연구 치료를 중단한 환자는 종양 평가를 계속하고, 연구 치료를 중단한 모든 환자는 동의를 철회하지 않는 한 3개월마다 생존을 위한 추적을 계속 한다.
- [2511] 연구 치료를 중단한 환자는 연구 치료제의 마지막 투여 후 30일 이내에 치료 중단 방문을 위해 병원을 다시 방문해야 한다.
- [2512] 이의 반응 평가에서 티라골루맙의 중단(Ia상) 또는 티라골루맙 및 아테졸리주맙, 티라골루맙 및 아테졸리주맙에 더한 베바시주맙, 또는 티라골루맙 및 펌브롤리주맙(Ib상)의 병용 중단을 초래하는 PD를 나타내는 방문은 해당 하는 경우 치료 중단 방문으로 사용될 수 있으며, 이 경우 치료 중단 방문과 관련된 모든 평가가 해당 시점에 실시된다.
- [2513] 연구 치료 중단 후, 모든 환자는 생존 및 후속 항암 요법을 추적한다. 생존 및 후속 항암 치료 추적 정보는 환자가 추적 중단을 요청하지 않는 한 사망, 추적 상실 또는 연구 종료까지 약 3개월마다 전화 통화, 환자 의료 기록, 및/또는 병원 방문을 통해 수집한다. 후속 항암 요법에 대한 정보에는 전신 요법(예컨대, 화학요법, 표적요법, 호르몬 요법 또는 CIT), 수술(예컨대, 전이성 질병의 절제), 및 방사선 절차(예컨대, 종양 병변에 대한 방사선 요법)가 포함된다.
- [2514] 환자가 연구에서 철회하는 경우, 기관의 직원은 공개 정보 출처(예컨대, 지역 기록)를 사용하여 생존 상태에 대한 정보만 수득할 수 있다.
- [2515] **V. 분석**
- [2516] 목적 및 평가변수
- [2517] 본 연구는 국소 진행성 또는 전이성 종양을 가진 환자에게 단일 제제(Ia상)로서 또는 아테졸리주맙 또는 다른

항암 요법과 병용 투여할 때의(Ib상) 티라골루맙의 안전성, PK, 약력학, 및 예비 항종양 활성을 평가한다. 구체적인 연구 목적 및 해당 평가변수를 표 36에 요약한다.

표 36

[2518]

목적	해당 평가변수
안전 목표(일차 연구 목표):	
- 최대 허용 용량(MTD) 및 권장 II상 용량(RP2 D)의 추정 및 용량 제한 독성(DLT)의 특성화를 포함하여, 단일 제제(Ia상)로서 또는 아테졸리주맙(Ib상)과 병용으로 투여할 때의 티라골루맙의 안전성 및 내약성을 평가하기. - 아테졸리주맙 및 화학요법과 병용한 티라골루맙의 안전성 및 내약성을 평가하기. - 아테졸리주맙 및 베바시주맙과 병용한 티라골루맙의 안전성 및 내약성을 평가하기. - 캄브롤리주맙과 병용한 티라골루맙의 안전성 및 내약성을 평가하기.	- DLT의 발생률 및 특성 - NCI CTCAE v4.0에 따라 등급이 매겨진 이상 반응의 발생률, 특성, 및 중증도 - 표적 활력 징후에서 기준선으로부터 변화 - 심전도(ECG)를 포함한 표적 임상 실험실 검사 결과에서 기준선으로부터 변화 - 투여받은 주기의 횟수 및 용량 강도 - 항 티라골루맙 항체(Ia상 또는 Ib상) 및/또는 항 아테졸리주맙 항체(Ib상)의 발생률 및 PK, 약력학, 안전성, 및 예비 유효성 매개변수와와의 잠재적 상관관계
약동학적 목표:	
- 단일 제제(Ia상)로서 또는 아테졸리주맙과 병용 투여한(Ib상) 티라골루맙의 약동학(PK) 곡선을 특성화하기. - 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 티라골루맙과 병용 투여한(Ib상 단독) 아테졸리주맙의 PK 곡선을 특성화하기. - 아테졸리주맙 및 티라골루맙과 병용으로 투여할 때의(Ib상 확장 코호트) 카페시타빈, 시스플라틴, 카보플라틴, 페메트렉시드, 파클리탁셀, 및 에토포시드의 PK 프로필을 특성화하기.	- 하기의 매개변수에 대해 특정 시점에서 단일 제제(Ia상)로서 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맙과 병용 투여한(Ib상) 티라골루맙의 혈청 농도: -농도-시간 곡선하 면적(AUC) -최대 혈장 농도($C_{\text{최대}}$) -최소 혈장 농도($C_{\text{최소}}$) - 청소율(CL) -정상 상태의 분포 용적(V_{ss}) - 다른 파라미터들, 예컨대 축적비, 반감기, 및 용량 비례가 또한 산출될 수 있다. - 아테졸리주맙의 혈청 C_{max} 및 C_{min} - 특정 시점에서의 카페시타빈, 시스플라틴, 카보플라틴, 페메트렉시드, 파클리탁셀, 및 에토포시드의 혈장 농도
활동 목표:	
- 국소 진행성 또는 전이성 종양을 가진 환자에게 단일 제제로서(Ia상) 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맙과 병용한(Ib상) 티라골루맙의 항종양 활성에 대한 예비 평가를 실시하기 - 아테졸리주맙 및 베바시주맙과 병용한 티라골루맙의 항종양 활성에 대한 예비 평가를 실시하기 - 캄브롤리주맙과 병용한 티라골루맙의 항종양 활성에 대한 예비 평가를 실시하기	- 객관적 반응 - 시험자가 결정하고 초기 문서화 후 4 주 이상 경과한 반복 평가에 의해 확인된 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST) v.1.1에 따라 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)으로 정의됨. - 객관적 반응 지속 기간(DoR) - 시험자가 결정한 RECIST v1.1에 따라 문서화된 객관적 반응의 첫 번째 발생부터 문서화된 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망에 이르기까지의 시간 중 먼저 발생한 시간으로 정의됨 - PFS - 시험자가 결정한 RECIST v.1.1에 따라 제1 연구 치료제로부터 진행의 발생 또는 임의의 원인으로 인한 사망에 이르기까지의 시간 중 먼저 발생한 시간으로 정의됨 - 전체 생존(OS) - 제1 연구 치료제로부터 임의의 원인으로 인한 사망에 이르기까지의 시간으로 정의됨
면역원성 목표:	

• 항 티라골루맵 항체를 측정하고 다른 결과 측정과의 관계를 평가하여 단일 제제로 투여된 티라골루맵의 면역원성 잠재력(Ia상)을 특성화하고, 항 티라골루맵 및/또는 항 아테졸리주맵 항체를 측정하고 다른 결과 측정과의 관계를 평가하여 화학요법을 포함하거나 포함하지 않는 아테졸리주맵과 병용한 티라골루맵의 면역원성 잠재력(Ib상)을 특성화하기	• 기준선에서 티라골루맵에 대한 ADA의 유병률 및 연구 동안 티라골루맵에 대한 ADA의 발생률 • 기준선에서 아테졸리주맵에 대한 ADA의 유병률 및 연구 동안 아테졸리주맵에 대한 ADA의 발생률
탐색적 바이오마커의 목적:	
• 국소 진행성 또는 전이성 종양을 가진 환자를 대상으로 단일 제제로서(Ia상) 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맵과 병용으로(Ib상) 투여되는 티라골루맵의 활성에 대한 약력학적 지표로 작용할 수 있는 바이오마커를 예비 평가하기	연구 치료 전 및 치료 중 종양 조직에서 면역 침윤물, 면역 관련 유전자 발현, 및/또는 TIGIT 관련 유전자 발현의 변화
• 국소 진행성 또는 전이성 종양을 가진 환자를 대상으로 단일 제제로서(Ia상) 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맵과 병용으로(Ib상) 또는 펌브롤리주맵 또는 베바시주맵과 병용으로 투여되는 티라골루맵의 항종양 활성에 대한 예측 인자로서 작용할 수 있는 바이오마커를 예비 평가하기	• 종양 조직에서 TIGIT, PD-L1 및/또는 기타 후보 예측 마커의 수준 · 연구 치료 전 및 연구 치료 중 사이토카인 및 면역 세포를 포함한 혈액 바이오마커의 변화 RNA 서열분석 및 전체 유전체 서열분석(WGS)에 의한 바이오마커 측정

[2519] **Ia상 및 Ib상의 목적 및 및 해당 평가변수**

[2520] **활동 분석**

[2521] 하기에 기재되는 분석은 RECIST v1.1에 따른 객관적 반응의 정의를 기반으로 한다.

[2522] 반응 평가 데이터, 객관적 반응 지속 기간, PFS 및 OS는 적절한 경우 용량 수준 또는 종양 유형별로 치료된 모든 환자에 대해 나열된다.

[2523] **객관적 반응을**

[2524] ORR의 분석은 임의의 양의 연구 치료제를 투여받고 기준선에서 측정 가능한 질병을 가진 Ia상 또는 Ib상 연구의 환자가 포함한다. 객관적인 반응은 시험자 평가에 의해 결정되고 초기 문서화 후 4주 이상 반복 평가에 의해 확인된 CR 또는 PR로 정의된다. 기준선이 누락되었거나 반응 평가가 없는 환자는 무반응자로 분류된다. 객관적인 반응률은 종양 유형 및 해당되는 경우 용량별로 추정하고 요약된다.

[2525] **반응 지속기간**

[2526] 객관적 반응을 보인 환자 중, 객관적 반응의 지속기간은 초기의 완전 또는 부분 반응부터 질병 진행 또는 사망까지의 시간 중 먼저 발생하는 시간으로 정의된다. 연구 종료 전에 사망하지 않았거나 질병 진행을 경험하지 않았거나 추적 관찰에 실패한 환자의 경우, 객관적 반응 지속기간은 마지막 종양 평가일에 중도절단된다.

- [2527] 무진행 생존
- [2528] PFS 분석은 임의의 양의 연구 치료제를 투여받은 환자를 포함한다. PFS는 연구 치료제의 제1일부터 문서화된 질병 진행 또는 사망 중 먼저 발생하는 시점까지의 시간으로 정의된다. 연구 종료 전에 PD 또는 사망을 기록하지 않았거나 추적 관찰에 실패한 환자의 경우, PFS는 마지막 중앙 평가 당일에 중도절단된다. 기준선 이후 중앙 평가가 없는 환자의 경우, PFS는 연구 치료제의 제1일에 중도절단된다.
- [2529] 전체 생존
- [2530] OS 분석은 임의의 양의 연구 치료제를 투여받은 환자를 포함한다. OS는 연구 치료제의 제1 용량 투여로부터 연구 중 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의된다. 연구가 종료되기 전에 사망하지 않았거나 추적 관찰에 실패한 환자의 경우, 생존이 마지막으로 공지된 날짜에 OS가 중도절단된다.
- [2531] 안전성 분석
- [2532] 안전성은 DLT, 이상 반응, 실험실 검사 결과의 변화, 활력 징후 및 ECG의 변화, 임의의 연구 치료제(티라골루맙, 아테졸리주맙, 베바시주맙, 펌브롤리주맙, 카보플라틴, 시스플라틴, 페메트렉시드, 파클리탁셀, 카페시타빈, 에토포시드)에 대한 노출을 요약하여 평가한다. 임의의 양의 연구 치료제를 제공받은 모든 환자는 안전성 분석 내에 포함된다.
- [2533] 이상 반응에 대한 축어적 설명은 유의어 용어에 매핑된다. 이상 반응 데이터는 연구 기관, 용량 코호트 또는 적절한 중앙 유형, 환자 번호, 및 연구 날짜별로 나열된다. 1일에 치료 중 또는 치료 후 발생하는 모든 반응은 매핑된 기간, 적합한 유의어 수준, 및 NCI CTCAE v4.0 등급에 의해 요약된다. 이에 더하여, 사망을 포함한 심각한 이상 반응은 별개로 나열되고 요약된다.
- [2534] 치료 중단으로 이어지는 이상 반응이 나열된다. DLT 이외의 이유로 DLT 평가 기간을 완료하기 전에 연구를 철회한 환자는 DLT 및 MTD 평가에 대해 평가할 수 없는 것으로 간주된다.
- [2535] 관련 실험실 값, 활력 징후, 및 ECG 데이터는 적절한 경우 식별된 NCI CTCAE 등급 3 및 등급 4 값과 함께 시점별로 제시된다. ADA 반응의 발생률(혈청 항 티라골루맙 또는 항 아테졸리주맙의 존재) 및 PK, 약리학 및 안전성 매개변수와와의 잠재적인 상관관계를 평가할 수 있다.
- [2536] 약동학 분석
- [2537] Ia상 연구에서, 개별 및 평균 혈청 티라골루맙 농도 대 시간 데이터가 표로 작성되고 용량 수준에 의해 플롯팅된다. 티라골루맙의 약동학은 총 AUC, C_{max} , C_{min} , 총 CL, V_{ss} , 및 최종 반감기(수집된 데이터에 적합)를 추정하여 요약된다. 이러한 매개변수에 대한 추정치는 표로 작성되고 요약된다(평균, 표준 편차 및 변동 계수). 환자 간 변동성 및 약물 축적이 평가된다.
- [2538] Ib상 연구에서, 혈청 티라골루맙 및 아테졸리주맙 농도 데이터(C_{max} 및 C_{min})가 표로 작성되고 수집된 각 주기별 용량 수준으로 요약된다. 기술 통계는 평균, 중앙값, 표준 편차 및 범위를 적절하게 포함한다. 다른 PK 매개변수는 데이터 부족으로 결정되고 요약될 수 있다. 이러한 결과는 티라골루맙 또는 아테졸리주맙 P_k 가 다른 제제의 병용 투여에 의해 변경되는지 여부에 대한 예비 정보를 제공하기 때문에, 데이터를 과거 데이터와 비교할 수 있다.
- [2539] Ib상 화학요법 확장 코호트에서, 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 혈청 농도 및 카보플라틴, 시스플라틴, 페메트렉시드, 파클리탁셀, 카페시타빈 및 에토포시드의 혈장 농도가 수집된다. 티라골루맙, 아테졸리주맙, 카보플라틴, 시스플라틴, 페메트렉시드, 파클리탁셀, 카페시타빈 및 에토포시드의 농도는 상기에서 설명한 기술 통계를 사용하여 요약된다. 이러한 결과는 티라골루맙, 아테졸리주맙, 카보플라틴, 시스플라틴, 페메트렉시드, 파클리탁셀, 카페시타빈 및 에토포시드 PK가 다른 제제의 동시 투여에 의해 변경되는지 여부에 대한 예비 정보를 제공하기 때문에 데이터를 과거 데이터와 비교한다.
- [2540] 약력학적 분석은 가능한 경우 중앙 조직과 혈액 모두의 약력학적 바이오마커에 대한 평가를 포함한다. 추가 PK 및 약리학 분석이 적절하게 수행된다. 필요한 경우, 초기 환자에서 관찰된 바이오마커 반응을 기반으로 바이오마커 샘플링 시간의 잠재적 조정이 적용될 수 있다.
- [2541] 면역원성 분석
- [2542] 환자가 기준선에서 ADA 음성이고 이후 연구 약물 투여 후 ADA 반응이 발생인 경우, 치료 유발 ADA 반응을 갖는

것으로 간주한다. 환자가 기준선에서 ADA 양성이고 하나 이상의 기준선 이후 샘플의 역가가 기준선 샘플의 역가보다 4배 이상(즉, 0.60 이상의 역가 단위) 더 큰 경우, 환자는 치료 강화 ADA 반응을 갖는 것으로 간주한다. 환자가 모든 시점에서 ADA 음성인 경우, 환자는 ADA에 대해 음성인 것으로 간주한다. 환자가 기준선에서 ADA 양성이지만 기준선 샘플의 역가보다 적어도 4배 이상 더 큰 역가를 갖는 기준선 이후 샘플이 없는 경우, 환자는 치료에 영향을 받지 않은 것으로 간주한다.

[2543] 티라글루맷 및 아테졸리주맷에 대한 ADA 결과는 연구의 Ia상 및 Ib상 부분에 대해 환자 및 주기별로 요약 및 나열된다.

[2544] *Ia상 및 Ib상 확장 코호트의 중간 분석*

[2545] IMC는 활동의 증거가 없을 때 등록의 조기 중단 가능성을 안내할 수 있도록 Ia상 및 Ib상의 각 확장 코호트별로 중간 분석을 실시한다. 확장 코호트에 등록된 약 20명의 환자가 1~2개의 종양 평가를 완료한 후, IMC는 중간 분석을 실시하기 위해 만난다. 중간 분석에서 티라글루맷(Ia상) 또는 화학요법을 포함하거나 포함하지 않고 아테졸리주맷과 병용한 티라글루맷, 또는 아테졸리주맷 및 베바시주맷과 병용한 티라글루맷, 또는 켈브롤리주맷과 병용한 티라글루맷(Ib상)에 대한 객관적 종양 반응에 의해 제시된 활성이 해당 환자 군에 대한 관심 임계값 미만인 경우(예컨대, 처음 20명의 환자에서 반응이 관찰되지 않은 경우), IMC는 확장 코호트에 대한 등록을 중단할 것을 권고할 수 있다.

[2546] 예를 들어, 실제 ORR이 5%인 경우, 처음 20명의 환자에게서 반응이 관찰되지 않을 확률이 대략 35%이고, 실제 ORR이 10%인 경우, 처음 20명의 환자에게서 반응이 관찰되지 않을 확률이 대략 12%이다.

[2547] IMC는 또한 활동의

[2548] 증거가 있거나 적절한 평가를 허용하기에 충분한 특정 환자가 등록되지 않은 경우(예컨대, 특정 종양 유형, 특정 종양 PD-L1 및/또는 TIGIT 발현 상태, 및/또는 특정 CIT 기록이 있는 환자) 해당 확장 코호트에 등록을 계속하도록 권고할 수 있다.

[2549] 모든 경우에, 연구 시험자와 상의하여 의료 모니터 요원은 IMC 권고에 따라 무익성을 기반으로 확장 코호트 등록을 중단하는 결정이 내린다. 의료 모니터 요원은 Ia상 또는 Ib상의 각 확장 코호트에서 진행 중인 데이터를 검토하기 위해 IMC의 추가 임시 회의를 요청할 수도 있다.

[2550] **II. 티라글루맷에 대한 임상 연구 요약**

[2551] 국소 진행성 또는 전이성 종양이 있는 환자에게서 티라글루맷을 평가하는 상기 진행 중인 연구(G030103)로부터 예비 임상 데이터를 입수할 수 있다. 2019년 12월 2일의 임상 마감일 기준으로, 연구 G030103에는 190명의 환자가 등록되었으며, 이 중 42명의 환자는 Ia상 부분에, 171명의 환자는 Ib상 부분에 등록되었으며, 여기에는 질병 후 Ia상으로부터 전환된 23명의 환자가 포함된다.

[2552] 진행 중인 II상 연구(G040290, CITYSCAPE라고도 함)는 감작성 표피 성장 인자 수용체의 (EGFR) 돌연변이 또는 ALK 전위가 있는 환자를 제외한 국소 진행성 절제불가능 또는 전이성 PD-L1 선택된 NSCLC를 가진 화학요법 경험 이 없는 환자를 대상으로 위약 + 아테졸리주맷과 비교하여 티라글루맷 및 아테졸리주맷의 유효성 및 안전성을 평가한다.

[2553] 임상 약동학 및 면역원성

[2554] 2019년 12월 2일의 데이터 마감일을 기준으로, 입수 가능한 데이터(연구 G030103의 Ia상 부분에서 3주마다 투여된 2~1200 mg의 티라글루맷 및 Ib상 부분에서 3주마다 투여된 1200 mg의 아테졸리주맷과 병용하여 3주마다 투여된 2~1200 mg의 티라글루맷)를 기반으로 예비 PK 분석이 표준 비구획 PK 방법을 사용하여 실시되었다. 아테졸리주맷과 병용한 티라글루맷의 약동학은 단일 제제로서 투여된 티라글루맷의 약동학과 일치하는 것으로 나타났다. 예비 집단-PK 분석에 따르면, 티라글루맷 노출은 100 mg 내지 1200 mg 범위의 용량으로 3주마다 단독 요법으로서 또는 3주마다 1200 mg의 아테졸리주맷과 병용으로 IV 투여한 후 용량에 비례하여 대략적으로 증가하였다. 예비 모집단 PK 분석에서는 약 15일의 선형 약물 제거 반감기로 0.28 L/일의 티라글루맷 청소율을 추정하였다. 연구 G030103의 Ib상 부분에서 평가 가능한 환자 154명 중 3명(1.9%)에서 티라글루맷에 대한 항약물 항체(ADA)의 발달이 관찰되었다. 예비 데이터는 PK에 대한 티라글루맷 ADA의 명백한 영향이 없음을 시사한다. 하지만, 소수의 양성 ADA 환자는 티라글루맷의 약동학에 대한 ADA의 영향을 평가하기에 적절하지 않았다.

[2555] *임상 안전성*

- [2556] 2019년 12월 2일 데이터 마감일 기준으로, 연구 G030103의 Ia상 부분에서 42명의 환자에 대한 안전성 데이터가 입수 가능하였다. 티라골루맙과의 관계와 상관없이 Ia상에서 일반적으로 보고된 이상 반응(모든 환자의 10% 이상에서 보고됨)은 피로, 변비, 구토, 식욕 감소, 빈혈, 기침, 호흡곤란, 두통, 주입 관련 반응(IRR), 악성 신생물, 메스꺼움 및 가려움증을 포함하였다. 티라골루맙과 관련하여 일반적으로 보고된 이상 반응(환자의 10% 이상에서 보고됨)에는 피로 및 IRR이 포함되었다.
- [2557] 3등급 이상의 이상 반응(국립 암 연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어 기준(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), 버전 4.0[NCI CTCAE v4.0]에 근거함)은 연구 약물로 인한 원인과 상관없이 연구 G030103의 Ia상 부분의 16명의 환자(38.1%)에게서 보고되었고, 3명의 환자(7.1%)가 치료 관련 3등급 이상의 이상 반응을 경험하였다. 시험자가 티라골루맙과 관련하여 고려한 3등급 이상의 이상반응에는 아밀라아제 증가, 혈액 크레아티닌 증가, 간부전(하기에 설명), IRR 및 발진이 포함되었다.
- [2558] 2019년 12월 2일의 데이터 마감 날짜를 기준으로, 질병 진행 후 Ia상으로부터 전환된 23명의 환자를 포함하여 171명의 환자가 연구 G030103의 Ib상 부분에 등록되었다. Ib상에서 치료받은 171명의 환자 중, 163명의 환자(95.9%)가 적어도 하나의 이상 반응을 경험했으며, 그중 110명의 환자(64.7%)는 치료와 관련된 이상 반응을 경험하였다. 티라골루맙과의 관계와 상관없이 Ib상에서 일반적으로 보고된 이상반응(모든 환자의 10% 이상에서 보고됨)에는 가려움증, 발열, 빈혈, 발진, 악성 신생물 진행, 변비, 식욕 감소, 설사, 기침, 무력증, 구토 및 피로가 포함되었다. 티라골루맙 및/또는 아테졸리주맙과 관련하여 일반적으로 보고된 이상 반응(환자의 10% 이상에서 보고됨)에는 가려움증 및 발진이 포함되었다.
- [2559] 3등급 이상의 이상 반응(NCI CTCAE v4.0에 근거함)은 연구 약물로 인한 원인과 상관없이 연구 G030103의 Ib상 부분의 91명의 환자(53.5%)에게서 보고되었고, 21명의 환자(12.4%)가 치료 관련 3등급 이상의 이상 반응을 경험하였다. 시험자가 티라골루맙 및/또는 아테졸리주맙과 관련하여 고려한 3등급 이상의 이상반응에는 림프구 수 감소, 리파아제 증가, 림프구감소증, 아밀라아제 증가, 부신 기능 부전, 무력증, 심장 놀림증, 두통, 고혈당증, 지방분해 혈증, 과단식 과잉증, 폐렴, 발진 소양증, 횡문근막염당뇨병, 당뇨병성 케톤산증, 및 리파아제가 포함되었다.
- [2560] 연구 G030103의 Ia상 단일요법 확장 코호트에 등록된 환자에서 전격 간부전으로 정점에 이르는 간독성의 치명적인 사례가 발생하였다. 선별검사 시, 환자의 아미노전이효소는 정상 범위 내에 있었다. 투약 전 C1D1 시, AST 및 ALT가 1등급으로 상승하였다. C1D1에 대해 티라골루맙을 투여하는 동안, 환자는 투여 중단 및 차료 표준에 반응하는 주입 반응을 나타내었고, 환자는 목표로 한 1200 mg 용량의 약 733 mg의 티라골루맙을 투여받았다. 연구 8일에, ALT/AST가 3등급 발진과 관련된 3등급으로 상승하였고, 환자는 매일 프레드니손 60 mg으로 치료를 받았다. 연구 12일까지, 상기 발진은 개선되었지만 AST 및 ALT는 4등급(정상 빌리루빈 및 PT 국제 정상화 비율(INR)을 포함)이었고 제2 면역억제제(아자티오프린)가 추가되었다. 환자는 두 가지 면역억제제 사용에도 불구하고 점진적으로 악화되었고 빌리루빈 상승 및 진행성 간성뇌증과 함께 명백한 간부전이 발생하여 연구 30일에 사망하였다. 간염의 여러 대체 병인은 바이러스(HBV, HCV), 병용 약물 또는 해부학적 이상을 포함하여 제외되었다. 연구 16일에 실시된 간 생검은 독성 간염으로 해석되는 염증성 침윤이 거의 없는 융합성 아대량 괴사를 보여주었다.
- [2561] 상기 사건 이후, 안전성 데이터 분석은 이상 반응 발견에 대한 유의미한 변화가 없음을 나타내었고 연구 G030103의 Ia상 및 Ib상 부분에서 투여된 피험자에게서 새로운 유의미한 이상 반응이 관찰되지 않았다.
- [2562] 2019년 6월 30일의 데이터 마감일을 기준으로, II상 맹검 연구 G040290에서 135명의 안전성 평가 가능한 환자에게 아테졸리주맙을 병용한 티라골루맙(3주마다 600 mg) 또는 아테졸리주맙을 병용한 위약을 투여하였다. 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 안전성 프로파일은 모든 등급의 이상 반응(98.5% 대 95.6%), 3등급 이상의 AE(41.8% 대 44.1%), 심각한 AE(34.3% 대 35.3%) 및 치료 중단으로 이어지는 AE(7.5% 대 10.3%)에 대해 위약 및 아테졸리주맙과 유사하였다. 특별한 관심의 이상 반응은 티라골루맙 및 아테졸리주맙군 환자의 47.8%, 위약군 + 아테졸리주맙군 환자의 32.4%에서 보고되었다. 2019년 12월의 업데이트된 데이터는 유사한 안전성 프로파일을 보여주었다.
- [2563] NSCLC의 전이성 림프상피종 유사 암종 아형(PD-L1 양성)이 있는 대만의 69세 남성에게서 EBV 재활성화 및 가능한 이차성 혈구탐식성 림프조직구증(HLH)의 치명적인 사례 1건이 보고되었으며, 이는 아시아 환자의 EBV 감염과 관련될 수 있다. 선별심사에서, 상기 환자는 양성 혈청 엡스타인-바 핵항원(EBNA) 항체 검사를 받았지만, 치료 담당 시험자가 확인한 활성 EBV 감염의 임상적 징후는 없었다. 주기 1의 1일에, 상기 환자는 연구 약물인 아테졸리주맙 및 티라골루맙을 모두 투여받았고 치료를 잘 견뎠다. 10일에, 상기 환자는 상기도 감염으로 의심되는

열이 발생했으며 항생제로 치료를 받았다. 주기 2의 1일에, 상기 환자는 아테졸리주맙을 투여받았고 주입 후 20분에 2등급의 열이 발생하였다. 발열이 아테졸리주맙 IRR로 추정되었기 때문에, 2주기에는 티라골루맙을 투여하지 않았다. 상기 환자는 발열로 입원했으나, 감염원인에 대한 정밀검사는 음성이었다. 열이 해소되자, 상기 환자는 주기 2의 8일에 퇴원하였다. 주기 2의 15일에, 상기 환자는 간헐적 발열로 다시 입원했으며 저혈압, 대사성 산증, 급성 신장 손상, 범혈구감소증, 응고병증, 출혈, 정신 상태 변화, 아미노전이염, 고빌리루빈혈증, 및 호흡 부전을 동반한 쇼크가 발생하여 중환자실로 이송되었다. 상기 환자는 혈액 내 EBV 역가가 높았고 골수 생검은 HLH와 일치하였다. 다른 감염병인에 대한 배양은 음성이었다. 스테로이드 및 다중 면역억제제(토실리주맙, 히드록시클로로퀸 및 에타너셉트)로 치료했음에도 불구하고, 상기 환자는 주기 2의 31일에 악화되어 사망하였다. 전체적으로, 상기 환자는 1회 용량의 티라골루맙(주기 1) 및 2회 용량의 아테졸리주맙(주기 1 및 주기 2)을 투여 받았다. 본 개정 당시 사건의 정확한 원인은 공지되지 않고 조사가 진행 중이지만, 입수 가능한 정보에 따르면 상기 환자는 조직학적으로 드문 NSCLC 아형이 있었고, 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 투여로 재활성화되었던 만성 활동성 EBV 감염이 의심되었다. 연구 약물 노출과 환자의 임상 경과 사이의 시간적 관계를 고려할 때, 상기 환자는 2차 HLH가 발생한 것으로 보인다. 폐렴상피종 유사 암종 환자에서 EBV 재활성화의 이러한 지표 사례 이후, 안전성 데이터를 주의 깊게 검토했으며, II상 연구(G040290) 또는 현재 1상 연구(G030103)에서 다른 바이러스 재활성화 사례가 관찰되지 않았다.

[2564] 2019년 12월 2일 데이터 마감일 기준으로, 42명의 환자가 티라골루맙 단일 제제로 치료를 받았다. 단일제제 티라골루맙을 투여받는 환자는 IRR을 경험하였다. Ia상에서, 5명의 환자(12%)가 IRR을 경험하였다. IRR과 관련된 징후 및 증상은 일반적으로 경미했으며, 발열, 오한, 안면 홍조, 고혈압, 림프절병증, 메스꺼움, 근육통 및 피부 병변을 포함하였다. 모든 IRR 사례는 지원 조치로 성공적으로 처리되었다. 환자의 12%에서 단일제제 티라골루맙 주입 중 및 주입 후에 IRR이 발생했기 때문에, IRR이 잠재적 위험에서 확인된 위험으로 이동되었다. 티라골루맙에 대해 추가로 확인된 위험은 없지만, 티라골루맙이 단일 제제로 투여될 때 TIGIT 공동 억제 경로의 관여는 자가면역 염증의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서, 단일 제제로서 티라골루맙은 아테졸리주맙과 유사한 이상 반응을 유발할 수 있다. 이러한 면역 매개 부작용은 항 CTLA-4 및 항 PD-L1/PD-1과 같은 다른 면역 관문 억제제에 대해 잘 특성화되었다.

[2565] 이는 항 PD-L1/PD-1 제제와 병용한 티라골루맙의 첫 번째 임상 평가이다. 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙에 대한 임상 평가는 제한적이며 모든 위험이 공지된 것은 아니지만, 2019년 12월 2일을 기준으로 200명 이상의 환자가 아테졸리주맙을 병용한 티라골루맙으로 치료를 받았다. 현재 아테졸리주맙과 병용으로 투여된 티라골루맙에 대해 식별된 고유한 위험은 없지만, 티라골루맙이 아테졸리주맙과 병용으로 투여될 때 TIGIT 공동 억제 경로의 관여는 HLH 및 MAS를 포함한 일부 면역 반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서, 아테졸리주맙과 함께 투여하는 경우, 티라골루맙은 아테졸리주맙과 관련된 이상반응을 악화시키거나, 또는 아테졸리주맙과 중복되지 않는 독성을 가질 수 있다.

[2566] 적응 면역의 상호 보완적 조절제들의 조합에 대한 현재까지 가장 큰 임상 경험은 니볼루맙과 병용된 이필리무맙의 시험에서 유래된다. 다른 항 TIGIT 항체 MK-7684(비보스톨리맙)는 펙트롤리주맙과 병용할 때 진행성 종양 환자에서 허용 가능한 안전성 프로필 및 유망한 항종양 활성을 보였다. 이러한 데이터에 기초하여, 면역 매개 이상 반응의 빈도 및 중증도는 단일 약제 억제제와 비교했을 때 병용 시 증가할 수 있지만, 복합 면역 매개 이상 반응은 임상 환경에서 모니터링하고 관리할 수 있을 것으로 예상된다.

[2567] 임상 유효성

[2568] 2019년 12월 2일 데이터 마감일을 기준으로, 연구 G030103의 Ia상 부분에 등록된 환자에 대해 객관적인 반응이 보고되지 않았고, 연구 중 종양 평가를 받은 환자 42명 중 8명의 가장 좋은 반응은 안정한 질환(SD)이었다. 연구의 Ib상 부분에서, 171명의 환자 중 4명의 환자에서 완전 반응(CR) 및 171명의 환자 중 23명의 환자에서 부분 반응(PR)을 포함한 객관적인 반응이 NSCLC, HNSCC 및 삼중 음성 유방암을 포함한 여러 종양 유형을 가진 암 면역요법(CIT)을 경험하지 않은 환자에서 관찰되었다.

[2569] 2019년 6월 30일 데이터 마감일 기준으로, 맹검, 무작위, II상 연구 G040290의 데이터에 따르면, 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 조합은 ITT 모집단에서 위약 및 아테졸리주맙에 비해 ORR 및 PFS를 개선하였다. 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 ORR은 16.2%(95% CI: 6.7~25.7)인 위약 및 아테졸리주맙에 비교하여 31.3%(95% CI: 19.5~43.2)이었다. 시험자가 평가한 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 PFS는 HR 0.57(95% CI: 0.37~0.90)으로 3.6개월(95% CI: 2.7~4.4)인 위약 및 아테졸리주맙의 PFS와 비교하여 5.4개월(95% CI: 4.2, 미달)이었다.

[2570] 화학요법을 포함한 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 Ib상

- [2571] 진행성 고형 종양에 대한 다수의, 대규모, 무작위, 3상 시험에서, 표준 화학요법에 항 PD-L1/PD1을 추가하면 화학요법 단독과 비교하여 환자의 OS 및 PFS가 개선되었다. 상기 시험에서는 비편평 NSCLC에서 항 PD-1을 페메트렉시드 및 백금계 화학요법에 추가하고(Gandhi et al. N Engl J Med 2018; 378:2078-92) 및 편평 NSCLC에서 카보플라틴 및 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀에 추가하는 것을 연구하였다(Paz-Ares et al. N Engl J Med 2018; 379:204051. 상기 시험은 또한 항PD-L1을 확장 병기 SCLC에서 카보플라틴 및 에토포시드에 추가하고(Horn et al. N Engl J Med 2018; 379:2220-9), TNBC에서 넵-파클리탁셀에 추가하는 것을 조사하였다(Schmid et al. N Engl J Med 2018; 379:2108-21). 상기 시험의 결과로, 화학요법과 병용한 항 PD-L1/PD-1은 진행성 암 환자에 대해 FDA 및 EMA의 승인을 받았다. 비임상 데이터에 따르면, 항 TIGIT 및 항 PD-L1/PD-1의 병용이 단일 제제인 항 PD-L1/PD-1 단독보다 항종양 면역 반응을 더 향상시킨다는 것을 시사하므로, 화학요법과 병용한 항 PD-L1/PD-1에 항 TIGIT를 추가하는 것이 화학요법에 항 PD-L1/PD-1을 추가하는 것보다 더 효과적일 수 있음을 가정한다.
- [2572] 항 PD-L1/PD-1과 화학요법의 병용으로 인한 안전성 프로파일은 일반적으로 진행성 고형 종양에 대한 여러 임상 시험에서 관찰된 바와 같이 각 제제의 공지된 독성 효과와 일치하였다(Gandhi et al. N Engl J Med 2018; 378:2078-92; Horn et al. N Engl J Med 2018; 379:2220-9; Paz-Ares et al. N Engl J Med 2018; 379:2040-51; Schmid et al. N Engl J Med 2018; 379:2108-21). 티라골루맙 및 아테졸리주맙 간의 작용 기전의 유사성을 고려할 때, 아테졸리주맙 및 화학요법과 병용 투여되는 티라골루맙의 안전성 프로파일은 병용된 항 TIGIT 및 항 PD-L1의 면역 관련 독성 및 개별 화학요법제의 독성과 일치할 수 있을 것으로 예상된다. 따라서, Ib상 화학요법 확장 코호트에 대한 설계 및 안전 관리 계획에는 화학요법에 대한 광범위한 임상 경험 뿐만 아니라 참여 환자에 대한 잠재적 위험을 줄이기 위해 항 TIGIT와 항 PD-L1을 조합하는 것에 대해 설명된 고려사항이 포함된다.
- [2573] 베바시주맙을 포함한 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 Ib상
- [2574] 강력한 과학적 근거 및 새로운 임상 데이터는 결합된 PD-L1, VEGF 및 TIGIT 억제제 여러 종양 유형에서 임상적으로 유익할 수 있음을 시사한다.
- [2575] IV기 NSCLC를 가진 화학요법 경험이 없는 환자에서, 연구 G029436(IMpower150)의 결과에 따르면, 아테졸리주맙에 더한 베바시주맙 및 화학요법은 베바시주맙 및 화학요법 단독과 비교하여 OS가 유의하게 더 긴 것으로 나타났다(Socinski et al. N Engl J Med 2018; 378:2288-301). 수술이 불가능한, 국소 진행성, 또는 전이성 RCC 환자의 경우, 연구 W029637(IMmotion151)의 결과는 치료 경험이 없는 환자 집단에서 아테졸리주맙 및 베바시주맙의 조합으로 치료한 후 수니티닙과 비교하여 개선된 PFS를 보였다(Motzer et al. J Clin Oncol 2018; 36(6_suppl):578, Rini et al. Lancet 2019; 393:2404-15). 1차 HCC에 대한 Ib상 연구 G030140은 병인학, 지리학, 기준선 알파 태아단백질 수준, 및 간의 확산에 걸쳐 23명의 평가 가능한 환자에서 ORR이 65%임을 밝혀내었다(Stein et al. J Clin Oncol 2018; 36(Suppl 15):4074, Lee et al. Lancet Oncol. 2020 Jun; 21(6):808-820). 이러한 결과를 바탕으로, 상기 치료제는 새로운 해결책으로 인정되었으며, 그 결과는 무작위 배정 임상 3상 연구인 Y040245(IMbrave150) 연구에서 확인되었다. 연구 Y040245(IMbrave150)는 이전에 전신 치료를 받은 적이 없는 진행성 또는 전이성 간세포암종 환자에서 아테졸리주맙 및 베바시주맙 대 소라페닙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 설계되었다. 상기 연구에는 2:1 비율로 무작위 배정된 501명의 환자가 등록되었다. 가장 최근의 연구 결과는 PFS 및 OS에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보여주었다. 사망 위험은 소라페닙군에 비해 아테졸리주맙 + 베바시주맙 군에서 42% 감소하였다(계층화된 HR 0.58(95% CI: 0.42~0.79), OS 중앙값, NE 대 13.24개월). 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) v1.1에 따라 독립 검토 시설에서 평가한 PFS는 병용 치료를 선호하는 개선을 보여주었다(계층화된 HR 0.59(95% CI: 0.47~0.76); PFS 중앙값, 6.83 vs. 4.27개월)(Cheng et al. Ann Oncol 2019; 30:ix186-ix187, Finn et al. N Engl J Med 2020; 382:1894-1905).
- [2576] 이는 다양한 종양 유형에서 아테졸리주맙 및 베바시주맙 간의 잠재적 시너지 효과의 예이며, 티라골루맙과의 조합에 대한 추가 탐색을 지지한다.
- [2577] 실시예 5. 진행성 고형 종양을 가진 환자를 대상으로 단일 제제로서 및 아테졸리주맙과 병용한 항 TIGIT 항체 티라골루맙의 Ia/Ib상 용량 증량 연구에서의 약동학, 약리학, 안전성 및 유효성
- [2578] A. 환자 특성
- [2579] 연구의 Ia상 및 Ib상 부분에 있는 환자의 기준선 특성은 표 37에 나타내었다. Ia상 및 Ib상 모두의 환자는 사

전 치료를 많이 받은 집단을 포함하며, Ia상 환자의 42% 및 Ib상 환자의 37%가 이전에 4가지 이상의 암 요법을 받았다. Ia상 및 Ib상 환자는 유사한 기준선 특성을 공유한다.

표 37

특성, n (%)	Ia상: 티라골루맙(n=24)	Ib상: 티라골루맙 + 아테졸리주맙(n=49)
연령, 중앙값(범위)	59.5 (40-77)	54.0 (25-81)
남성	10 (42%)	24 (49%)
ECOG PS 1	17 (71%)	36 (74%)
인종		
백인	15 (63%)	30 (61%)
아시아인	7 (29%)	13 (27%)
선행 암 요법		
1	2 (8%)	7 (14%)
2	6 (25%)	14 (29%)
3	6 (25%)	10 (20%)
≥ 4	10 (42%)	18 (37%)
원발성 암 병력 유형		
결장	4 (17%)	8 (16%)
직장	4 (17%)	4 (8%)
유방	2 (8%)	9 (18%)
비소세포 폐암	-	6 (12%)
두경부암	-	4 (8%)
난소	1 (4%)	3 (6%)
기타*	13 (54%)	15 (31%)
ECOG = 이스턴 코퍼레이티브 종양학 그룹; PS = 전신 활동도 *기타는 하기를 포함한다: Ia상: 자궁내막(n=2), 흑색종(n=2); 및 충수, 방광, 자궁경부, 담관암, 신장, 신경내분비, 복막, 육종 및 위(각각 n=1) Ib상: 육종(n=4), 위(n=2), 흑색종(n=2); 및 항문, 맹장, 방광, 식도, GE 접합부, 메르켈 세포 및 복막(각각 n=1)		

기준선 특성

연구의 Ia상 및 Ib상 부분에 있는 대부분의 환자는 질병 진행을 위한 치료를 중단하였다(Ia상의 42% 및 Ib상의 76%). Ib상 전환 환자 중 그 누구도 반응을 보이지 않았다. 환자 성향은 표 38에서 나타내었다.

표 38

상태, n (%)	Ia상: 티라골루맙(n=24)	Ib상: 티라골루맙 + 아테졸리주맙(n=49)
치료 중	0	5 (10%)
중단	24 (100%)	44 (90%)
질병 진행	10 (42%)	37 (76%)
철회	2 (8%)	6 (12%)
추적 상실	0	1 (2%)
Ib상으로의 전환	12 (50%)	--

환자 성향

B. 티라골루맙의 약동학 및 약력학

단일 제제(Ia상)로서 및 아테졸리주맙과 병용한(Ib상) 티라골루맙의 약동학을 측정하였다. 티라골루맙의 노출은 단일 제제로서 및 아테졸리주맙과의 병용한 용량 투여에 따라 증가하였다(도 9). 티라골루맙의 약동학은 아

테졸리주맵과 병용 시 변경되지 않는다.

[2587] 단일 제제(Ia상)로서의 티라글루맵의 약력학을 측정하였다(도 10). $CD8^+$ T 세포 및 NK 세포에서 말초 TIGIT 수용체의 점유를 3주마다 2 mg, 8 mg, 30 mg, 100 mg, 400 mg, 600 mg 및 1200 mg의 용량으로 측정하였다. 30 mg 이상의 티라글루맵 용량에서 2일(C1D2) 후 말초 TIGIT 수용체의 완전하고 지속적인 점유가 관찰되었다.

[2588] **C. 안전성**

[2589] 이상 반응의 요약은 표 39에 나타내었다. 3~5등급 이상 반응의 전체 비율은 Ia상 및 Ib상 부분에서 낮았고 그 어느 쪽도 5등급의 이상 반응은 없었다. 단일 제제로서 또는 아테졸리주맵과 병용한 티라글루맵의 용량 제한 독성은 관찰되지 않았다. Ia상 및 Ib상 환자의 10% 이상에 존재하는 모든 이상 반응은 도 11 및 도 12에 각각 나타내었다. 모든 면역 매개 이상 반응은 표 40에 나타내었다. 티라글루맵은 단일 제제로서 및 아테졸리주맵과 병용으로 내약성이 우수하였다.

표 39

[2590]

	Ia상: 티라글루맵(n=24)	Ib상: 티라글루맵 + 아테졸리주맵(n=49)
입력의 원인의 이상반응(AE)	24 (100%)	46 (94%)
3~5등급의 이상 반응	6 (25%)	28 (57%)
관련 3~5등급의 이상 반응*	1 (4%)	2 (4%)
심각한 이상 반응	6 (25%)	26 (53%)
연구 약물(들) 중단으로 이어지는 AE	4 (17%)	12 (25%)
연구 약물(들) 철회로 이어지는 AE	0	1 (2%)
*Ia상의 관련 AE는 3등급의 혈액 크레아티닌 증가(n=1)였다. 5등급의 AE는 티라글루맵과 관련이 없었다. Ib상의 관련 AE는 3등급의 고지방혈증(n=1) 및 3등급의 림프구 수 감소(n=1)였다. 5등급의 AE는 티라글루맵 및/또는 아테졸리주맵과 관련이 없었다. **한 환자는 임상 진행과 관련된 위장 장애에 대한 Ib상 연구에서 철회하였다.		

[2591] **이상 반응의 안전성 요약**

표 40

[2592]

	Ia상: 티라글루맵(n=24)	Ib상: 티라글루맵 + 아테졸리주맵(n=49)
모든 면역 매개 AE	4 (17%)	29 (59%)
3~5등급의 면역 매개 AE*	0	2 (4%)
주입 관련 반응	2 (8%)	4 (8%)
발진	2 (8%)	14 (29%)
간염(진단 및 실험실)	1 (4%)	10 (20%)
췌장염(실험실)	1 (4%)	1 (2%)
갑상선기능항진증	0	4 (8%)
갑상선기능저하증	0	3 (6%)
빈혈	0	1 (2%)
*5등급의 면역 매개 AE는 티라글루맵 및/또는 아테졸리주맵과 관련이 없었다.		

[2593] **모든 면역 매개 이상 반응**

[2594] **D. 유효성**

[2595] Ia상 및 Ib상 용량 증량 연구에서 예비 유효성 분석을 실시하였다. Ia상 부분에서, 신경내분비암, 난소암 및 직장암에서 종양 크기의 감소가 관찰되었다(도 13). 연구의 Ia상 부분에서 객관적인 반응은 없었지만, 대부분의 환자는 암 면역요법(CIT)에 일반적으로 반응하지 않는 종양 유형을 가졌거나, PD-L1 발현이 낮은 종양을 가졌거나, 과도하게 사전 치료를 받았다. NSCLC, TNBC, HNSCC 및 식도암 유형에 대한 연구의 Ib상 부분에서 객관적인 반응이 관찰되었다(도 14).

[2596] 아테졸리주맵과 병용한 티라골루맵으로 치료받은 환자에게서 CIT 미경험 증상을 포함한 PD-L1 양성 NSCLC 증상의 크기가 크게 감소하였다(도 14). 아테졸리주맵과 병용한 티라골루맵으로 치료한 CIT 경험이 없는 PD-L1 양성 NSCLC는 46%의 전체 반응률을 보였고, 여기에는 2개의 완전한 반응 및 지속성을 나타내는 여러 반응이 포함되었다(도 15 및 도 16).

[2597] **실시예 6: 진행성 간암에 대한 티라골루맵 및 베바시주맵과 병용한 아테졸리주맵**

[2598] 간암은 연간 854,000건의 신규 사례 및 810,000건의 사망으로 전 세계적으로 다섯 번째로 가장 흔한 암이자 두 번째로 흔한 암 관련 사망의 원인이다. 간세포암종(HCC)은 원발성 간암의 가장 흔한 형태이며 모든 원발성 간암의 약 90%를 나타낸다. 덜 확산된 원발성 간암에는 간내 담관암(iCCA), 혈관육종 및 간모세포종이 포함된다.

[2599] 연구 Y040245(IMbrave150)는 진행성 또는 전이성 HCC 환자의 1차 치료제로서 아테졸리주맵 + 베바시주맵 대 소라페닙을 평가하는 진행 중인 무작위 3상 연구이다. 상기 연구는 소라페닙과의 일대일 비교에서 새로운 치료 조합에 대해 OS 및 무진행 생존(PFS)에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 입증한 최초의 연구이다. 1차 분석 당시, 아테졸리주맵+베바시주맵 군은 소라페닙군에 비해 사망 위험이 42% 감소하였다(계층화된 위험비[HR] 0.58[95% CI: 0.42~0.79]; $p = 0.0006$; OS 중앙값, 추정 불가[NE] vs. 13.24개월). RECIST v1.1에 따라 독립 검토 시설에서 평가한 PFS 또한 병용 치료를 선호하는 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보여주었다 (계층화된 HR = 0.59 [95% CI: 0.47~0.76]; $p < 0.0001$; PFS 중앙값, 6.83 vs. 4.27개월). 전반적으로, HCC에서 아테졸리주맵 + 베바시주맵은 관리 가능한 독성으로 일반적으로 내약성이 우수했으며 안전성 프로파일은 개별 연구 치료제 및 기저 질환의 공지된 위험과 일치하였다(Cheng et al. IMbrave150: 절제 불가능한 간세포 암종(HCC) 환자(pts)의 제1 치료법(tx)으로서 아테졸리주맵(아테조) 베바시주맵(베브) 대 소라페닙(소르)을 평가한 Ph 3 연구의 유효성 및 안전성 결과. ESMO 아시아 2019의 절차: 22-24, 2019년 11월[인용: 2019년 11월 27일]; 싱가포르).

[2600] 이는 질병에 대한 선행 전신 요법을 받은 적이 없는 국소 진행성 또는 전이성 간세포 암종(HCC) 환자를 대상으로 하는 Ib/II상, 공개 라벨, 다기관, 무작위 포괄적 연구이다.

[2601] 환자는 대조군(아테졸리주맵 + 베바시주맵[아테조 + 베브]) 또는 티라골루맵과 병용한 아테졸리주맵 및 베바시주맵으로 구성된 치료군(아테조 + 베브 + 티라)에 무작위로 할당된다.

[2602] *대조군(아테조 + 베브)*

[2603] 아테졸리주맵 + 베바시주맵(아테조 + 베브)군의 환자는 하기의 표에 요약된 대로 치료를 받는다.

표 41

주기 길이	용량, 경로, 및 요법 (투여 순서대로 나열된 약물)
21일	1일에 아테졸리주맵 1200 mg IV 주입 1일에 베바시주맵 1200 mg IV 주입
아테조 + 베브 = 아테졸리주맵 + 베바시주맵.	

[2605] **아테조 + 베브 군의 치료 요법**

[2606] *아테조 + 베브 + 티라*

[2607] 아테졸리주맵 + 베바시주맵 + 티라골루맵(아테조 + 베브 + 티라)군의 환자는 하기의 표에 요약된 대로 치료를 받는다.

표 42

주기 길이	용량, 경로, 및 요법 (투여 순서대로 나열된 약물)
21일	1일에 아테졸리주맵 1200 mg IV 주입 1일에 베바시주맵 15 mg IV 주입 1일에 티라골루맵 600 mg IV 주입 ^a

아테조 + 베브 + 티라 = 아테졸루맵 + 베바시주맵 + 티라골루맵; IRR = 주입 관련 반응

^a 주기 1의 1일에 티라골루맵은 베바시주맵 주입 완료 후 60분에 투여한다. 이후 주입들 간의 간격은 이전의 베바시주맵 주입이 예비 투약없이 제공되고 주입 관련 반응(IRR) 없이 내약성이었던 경우는 30분이고, 또는 환자가 이전의 베바시주맵 주입으로 IRR을 경험한 경우, 60분일 것이다.

- [2609] 아테조 + 베브 + 티라 군의 치료 요법
- [2610] **B. 선정 기준**
- [2611] 환자는 하기의 기준을 모두 충족해야 한다:
- [2612] • 연령 $\geq$ 18세.
 - [2613] • 치료 전 7일 이내에 0 또는 1의 ECOG 전신 활동도.
 - [2614] • 간경변 환자에게서 조직학/세포학 또는 임상적으로 AASLD 기준에 의해 진단이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 및/또는 절제 불가능한 HCC
 - [2615] 진단의 조직학적 확인이 없는 간경변 환자의 경우, AASLD 기준에 따라 임상 확인이 필요하다.
 - [2616] • 무작위 배정 전 7일 이내 차일드-퍼 부류 A
 - [2617] • 근치적 외과적 및/또는 국소적 요법을 받을 수 없는 질병
 - [2618] 수술 및/또는 국소 요법 후 진행성 질환이 있는 환자가 적격이다.
 - [2619] • HCC에 대한 선행 전신 치료(전신 임상시험용 제제 포함) 없음
- [2620] 한약을 포함하여 라벨에 항암 활성이 표시된 한약 요법을 이용한 선행 치료는 이러한 약물이 무작위 배정 이전에 중단된 경우 허용된다.
- [2621] • 기대 수명 $\geq$ 3 개월
- [2622] 유효성 및 안전성 목적 및 평가변수는 하기의 표에 기재되어 있다. 본원에서 아테조+베브+티라의 3중 조합으로 치료받은 환자는 허용 가능한 독성을 가지지만 위약 아테조+베브(즉, 티라 없이)와 비교하여 유효성 평가변수(ORR, PFS, OS, DOR 및/또는 질병 통제) 중 하나 이상을 달성할 것으로 예상된다.

표 44. 목적 및 해당 평가변수

1 차 유효성 목표	해당 평가변수
• 면역요법 기반 치료 조합의 유효성 평가하기	• 객관적 반응 - RECIST v1.1 에 따라 시험자가 결정한 대로 4 주의 간격으로 연속 2 회에 걸쳐 완전 반응 또는 부분 반응을 보인 환자의 비율로 정의됨
2 차 유효성 목표	해당 평가변수
• 면역요법 기반 치료 조합의 유효성 평가하기	• 무작위 배정 후 PFS - RECIST v1.1 에 따라 시험자가 결정한 대로 무작위 배정 시점부터 질병 진행의 첫 발생 또는 임의의 원인으로 인한 사망에 이르기까지의 시간(중 먼저 발생한 시간)으로 정의됨 • 무작위 배정 후 OS - 무작위 배정 시점부터 임의의 원인으로 인한 사망시까지의 시간으로 정의됨

	• 특정 시점(예컨대, 6 개월)의 OS • DOR - RECIST v1.1 에 따라 시험자가 결정한 대로, 보고된 객관적 반응의 최초 발생 시점부터 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망(중 먼저 발생한 시간)시까지의 시간으로 정의됨 • 질병 통제 - RECIST v1.1 에 따라 시험자가 결정한 대로, 12 주 동안 안정적인 질병 또는 완전 또는 부분 반응으로 정의됨
탐색적 유효성 목표	해당 평가변수
• 면역요법 기반 치료 조합의 유효성 평가하기	• iRECIST 및 HCC mRECIST 에 따라 시험자가 결정한 ORR, PFS, DOR 및 질병 통제

ADA = 항 약물 항체; DOR = 반응 지속 기간; HCC = 간세포 암종; HCC mRECIST = HCC별 수정된 RECIST; iRECIST = 면역 매개 치료제를 위한 수정된 RECIST v1.1; NCI CTCAE v5.0 = 국립 암 연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어 기준, 버전 5.0; ORR = 객관적 반응율; OS = overall survival; PFS = 무진행 생존; PK = 약동학; RECIST = 고형 종양의 반응 평가 기준.

표 45. 목적 및 해당 평가변수

안전성 목적	해당 평가변수
• 면역요법 기반 치료 조합의 유효성 평가하기	- NCI CTCAE v5.0 에 따라 결정된 중증도와 함께 이상 반응 및 실험실 이상의 발생률, 특성 및 중증도 - 팔력 징후 및 ECG 매개변수의 기준선으로부터의 변화 - 표적 임상 실험실 검사 결과에서 기준선으로부터 변화
탐색적 약동학 목적	해당 평가변수
• 면역요법 기반 치료 조합의 일부로서 투여되는 약물의 PK 프로파일을 특성화하기	• 지정된 시점에서 각 약물의 혈장 또는 혈청 농도(적절한 경우)
• 약물 노출과, 면역요법 기반 치료 조합의 유효성 및 안전성 간의 잠재적 관계를 평가하기	- 각 약물에 대한 혈장 또는 혈청 농도 또는 PK 매개변수(입수 가능한 데이터를 기반으로 적절할 경우) 및 유효성 평가변수 간의 관계 - 각 약물에 대한 혈장 또는 혈청 농도 또는 PK 매개변수(입수 가능한 데이터를 기반으로 적절할 경우) 및 유효성 평가변수 간의 관계
탐색적 면역원성 목적	해당 평가변수
• 면역요법 기반 치료 조합의 일부로서 투여되는 약물에 대한 면역 반응을 평가하기	• ADA 형성이 측정되는 약물의 경우: 기준선에서의 ADA 존재에 대한 연구 중 ADA의 존재
• ADA의 잠재적 효과를 평가하기	• ADA 형성이 측정되는 약물의 경우: ADA 상태와 유효성, 안전성 또는 PK 평가변수 간의 관계

ADA = 항 약물 항체; DOR = 반응 지속 기간; HCC = 간세포 암종; HCC mRECIST = HCC별 수정된 RECIST; iRECIST = 면역 매개 치료제를 위한 수정된 RECIST v1.1; NCI CTCAE v5.0 = 국립 암 연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어 기준, 버전 5.0; ORR = 객관적 반응율; OS = overall survival; PFS = 무진행 생존; PK = 약동학; RECIST = 고형 종양의 반응 평가 기준.

실시예 7. 치료받지 않은 확장기 소세포 폐암을 가진 환자를 대상으로 티라글루탐을 포함하거나 포함하지 않는 아테졸리주맙 + 카보플라틴 및 에토포시드에 관한 3상, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구

본 실시예는 OS, PFS, ORR 및 DOR로 측정된 바와 같은 아테졸리주맙 + 화학요법의 항종양 효과가 ES-SCLC 환자에게서 아테졸리주맙 및 화학요법에 항 TIGIT 항체 티라글루탐을 추가함으로써 개선될 수 있는지 여부를 평가하기 위해 설계된 무작위, 3상, 글로벌, 다기관, 이중 맹검, 위약 대조 연구를 설명한다. ES-SCLC를 갖고 확장 병기 질병에 대한 화학요법 경험이 없는 환자를 대상으로 아테졸리주맙 및 CE와 병용한 티라글루탐의 안전성 및 유효성을 아테졸리주맙과 병용한 위약을 이용한 치료와 비교한다.

A. 연구 설계

ES-SCLC를 갖고 있지만 이의 확장 병기 질병에 대한 화학요법 경험이 없는 환자를 대상으로 아테졸리주맙 및 CE와 병용한 위약을 이용한 치료와 비교하여 아테졸리주맙 및 CE와 병용한 티라글루탐의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위, 3상, 다기관, 이중 맹검, 위약 대조 연구의 세부 사항이 하기와 같이 기재된다. 도 17은 연구 설계를 도시한다.

적격 환자는 ECOG 전신 활동도(0 대 1), LDH($\leq$ 정상 상한치(ULN) 대 $>$ ULN), 뇌 전이의 존재 또는 이력(예 대 아니오)으로 계층화되고, 표 46에 나타난 바와 같이 하기의 치료 요법 중 하나를 받기 위해 1:1 비율로 무작위 배정되었다. ECOG 전신 활동도에 관한 추가적인 세부 사항은 Oken et al., *Am. J. Clin Oncol.* 1982, 5: 649-655에 제공된다.

총 약 470명의 환자가 연구에서 무작위로 배정되었다. 1차 모집단(PP)에는 기준선에서 뇌 전이의 존재 또는 이력의 15% 유병률을 가정하는 약 400명의 환자가 포함된다. ITT(치료 의향) 모집단은 모든 환자를 포함한다.

표 46. 연구 치료군

치료군	유도기 (21 일 주기 4 회)	유지기 (4 주기 이후 모든 21 일 주기)
A	티라글루탐 + 아테졸리주맙 + 카보플라틴 + 에토포시드	티라글루탐 + 아테졸리주맙
B	티라글루탐 + 위약 + 아테졸리주맙 + 카보플라틴 + 에토포시드	위약 + 아테졸리주맙

유도 치료는 4주기 동안 21일 주기로 실시된다. 유도기 이후, 환자들은 아테졸리주맙 + 티라글루탐(A군) 또는

아테졸리주맙 + 위약(B군)으로 유지 요법을 계속하였다. 상기 유지기 중에, 예방적 두개골 조사(PCI)는 현지 치료 표준에 따라 허용되며 상기 예방적 두개골 조사 전자 사례 보고서 양식(eCRF)에 따라 보고된다. 증상 관리를 위한 완화 방사선이 허용된다. 표 46의 용량 및 투약 일정은 하기의 표 47에 제공된다.

표 47. 치료 요법에 대한 용량 및 투약 일정

	유도기			유지기
약물(투여 순서로 나열됨)	주기 1~4			> 주기 4
	1 일	2 일	3 일	1 일
아테졸리주맙(A 군) 또는 위약(B 군)	1200 mg			1200 mg
티라글루맙(A 군) 또는 위약(B 군)	600 mg			600 mg
카보플라틴	AUC = 5 mg/ml/분			
에토포시드	100 mg/m ²	100 mg/m ²	100 mg/m ²	

각 주기의 제 1일에 모든 적격 환자는 연구 약물을

하기의 순서대로 투여받는다.

A군: 아테졸리주맙, 티라글루맙, 카보플라틴 및 에토포시드

B군: 아테졸리주맙, 위약, 카보플라틴 및 에토포시드

환자는 현지 치료 표준 및 제조업체의 지침에 따라 카보플라틴 및 에토포시드에 대한 항구토제 및 IV 수분 공급을 투여 받을 수 있다. 코르티코스테로이드를 이용한 예비투약은 임상적으로 가능한 정도까지 최소화한다. 모든 약물은 적절한 병용 약물 eCRF에 기록한다.

유도기 동안, 연구 치료제는

1일에 하기와 같은 방식으로 투여해야 한다”

1. 아테졸리주맙 1200 mg을 60(±15)분에 걸쳐 정맥내 투여한 후(제1 주입의 경우 및 후속 주입의 경우 30[±10]분으로 단축)(표 48 참조),

2. 티라글루맙/위약 600 mg을 60(±15)분에 걸쳐 정맥내 투여한 후(제1 주입의 경우 및 후속 주입의 경우 30[±10]분으로 단축)(표 48 참조),

3. 카보플라틴을 5 mg/mL/분의 농도-시간 곡선(AUC) 하에서 초기 표적 영역을 달성하기 위해 30-60 분에 걸쳐 정맥 내로 투여(캘버트 공식 투여)한 후,

4. 에토포시드(100 mg/m²)를 60분에 걸쳐 정맥내 투여한다. 유도기 동안, 에토포시드(100 mg/m²)를 또한 2일 및 3일에 60분에 걸쳐 정맥내 투여한다.

화학요법이 제공되지 않은 주기는 총 유도 화학요법 주기의 수에 포함되지 않는다. 유도기 후, 환자는 아테졸리주맙 + 티라글루맙/위약으로 유지 요법을 시작한다. 카보플라틴 및 에토포시드의 권장 주입 시간은 현지 치료 표준에 따라 조정한다. 아테졸리주맙 및 티라글루맙/위약의 투여는 훈련된 직원과 잠재적인 중증 반응들을 관리하기에 적절한 장비 및 의약품에 즉시 접근할 수 있는 모니터링 환경에서 실시한다.

치료는 RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질한 진행까지 또는 방사선사진 데이터, 생검 결과 (가능한 경우), 및 임상 상태를 통합 평가한 후 질병 진행으로 인한 허용할 수 없는 독성 또는 증상 악화가 없는 상태에서 시험자가 평가하여 환자들이 임상 이점을 경험하는 한 계속한다. RECIST v1.1에 따른 질병 진행 기준을 충족하는 환자는 모든 선정 기준을 충족하는 경우 연구 치료를 계속할 수 있다 (티라글루맙 + 아테졸리주맙 또는 위약 + 아

테졸리주맙).

[2650] 아테졸리주맙

[2651] 환자들은 각 21일 주기의 제 1일에 IV 주입으로 1200 mg 아테졸리주맙을 투여받는다. 아테졸리주맙 용량은 고정이며 체중에 따라 달라지지 않는다. 아테졸리주맙 주입은 표 48에 요약된 지침에 따라 투여된다. 아테졸리주맙 용량은 변경되지 않는다. 아테졸리주맙의 용량 준비, 보관 및 투여 지침에 대한 자세한 내용은 약국 매뉴얼 및/또는 아테졸리주맙 시험자의 안내 책자에서 찾을 수 있다.

[2652] 티라글루맙/위약

[2653] 아테졸리주맙 투여 및 관찰 기간 이후(표 48 참조), 환자는 각 21일 주기의 제 1일에 IV 주입으로 600 mg 티라글루맙/위약을 투여 받는다. 티라글루맙/위약 용량은 고정이며 체중에 따라 달라지지 않는다. 티라글루맙/위약 주입은 표 48에 요약된 지침에 따라 투여된다. 티라글루맙/위약 용량은 변경되지 않는다. 티라글루맙/위약의 용량 준비, 보관 및 투여 지침에 대한 자세한 내용은 약국 매뉴얼 및/또는 티라글루맙 시험자의 안내 책자에서 찾을 수 있다.

표 48. 제1 및 후속 아테졸리주맙 및 티라글루맙/위약 주입의 투여

	1차 주입	후속 주입
아테졸리주맙 주입	아테졸리주맙의 1차 주입에 대해 예비투약은 실시되지 않는다. - 아테졸리주맙 주입을 시작하기 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압 및 체온)를 기록한다. - 아테졸리주맙을 60(±15) 분에 걸쳐 주입한다.	환자가 이전에 임의의 아테졸리주맙 주입시 IRR을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 주입에 대해 항히스타민제 및/또는 해열제를 예비투약할 수 있다. 아테졸리주맙 주입 시작 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압 및 체온)를 기록한다.

[2654]

	임상적으로 지시된 경우, 상기 주입 동안 15(±5)분마다 및 상기 주입 후 30(±10)분에 활력 징후를 측정한다.	- 환자가 IRR 없이 아테졸리주맙 1차 주입을 잘 허용한 경우, 그 다음 아테졸리주맙 주입은 30(±10) 분에 걸쳐 주입될 수 있다. - 반응이 없는 경우, 아테졸리주맙 후속 주입을 30(±10) 분에 걸쳐 지속한다. - 상기 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록하여야 한다. - 임상적으로 지시된 경우 활력 징후를 상기 주입 동안 기록한다.
아테졸리주맙 주입 후 관찰 기간	아테졸리주맙 주입 후, 환자는 60분 간의 관찰 기간을 시작한다. - 아테졸리주맙 주입 후 30(±10)분에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압 및 체온)를 기록한다. - 환자에게 주입 후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당자에게 연락하도록 지시한다.	환자가 IRR 없이 이전 아테졸리주맙 주입을 잘 허용하는 경우, 그 다음 및 후속 주입 이후 관찰 기간은 30분으로 단축될 수 있다. - 환자가 이전 주입에서 IRR을 경험한 경우, 관찰 기간은 60 분이어야 한다. - 임상적으로 지시된 경우, 아테졸리주맙 주입 후 30(±10)분에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압 및 체온)를 기록한다.

[2655]

<u>티라골루맙/위약 주입</u> ^㉔	티라골루맙/위약의 1차 주입에 대해 예비투약은 실시하지 않는다.^㉔ • 상기 주입을 시작하기 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 및 체온)를 기록한다.^㉔ • 티라골루맙/위약은 60(±15)분에 걸쳐 주입된다.^㉔ • 상기 주입 후 15(±5)분마다 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압 및 체온)를 기록한다.^㉔	환자가 이전에 임의의 티라골루맙/위약 주입시 IRR을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 주입에 대해 항히스타민제 및/또는 해열제를 예비투약할 수 있다.^㉔ • 티라골루맙/위약 주입 시작 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압 및 체온)를 기록한다.^㉔ • 환자가 IRR 없이 티라골루맙/위약의 1차 또는 후속 주입을 잘 허용한 경우, 그 다음 티라골루맙/위약 주입은 30(±10)분에 걸쳐 주입될 수 있다.^㉔

[2656]

		• 반응이 없는 경우, 티라골루맙/위약 후속 주입을 30(±10)분에 걸쳐 지속한다.^㉔ • 환자가 이전 주입에서 IRR을 경험한 경우, 티라골루맙/위약의 다음 주입은 60(±15)분에 걸쳐 투여한다.^㉔ • 활력 징후는 티라골루맙/위약 주입을 시작하기 전 60분 이내에 계속 기록한다.^㉔ • 임상적으로 지시된 경우 활력 징후를 주입 동안 및 주입 후 기록한다.^㉔

[2657]

<u>티라골루맙/위약 주입 후 관찰 기간</u> ^㉔	티라골루맙/위약 주입 후, 환자는 60분 간의 관찰 기간을 시작한다.^㉔ • 티라골루맙/위약 주입 후 30(±10)분에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압 및 체온)를 기록한다.^㉔ • 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시한다.^㉔	환자가 IRR 없이 이전의 티라골루맙/위약 주입을 잘 허용하면, 후속 주입에서는 관찰 기간이 30분으로 단축된다.^㉔ • 임상적으로 지시된 경우, 티라골루맙/위약 주입 후 30(±10)분에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압 및 체온)를 기록한다.^㉔ • 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시받을 것이다.^㉔

[2658]

[2659]

카보플라틴

[2660]

유도기 동안, 카보플라틴은 지역 진료 지침에 따라 표준 항구토제를 사용하여 5 mg/mL/분(켈버트 공식 투약)의 초기 목표 AUC를 달성하기 위해 30-60분에 걸쳐 IV 주입으로 티라골루맙/위약을 완료한 후 투여된다. 코르티코스테로이드를 이용한 예비투약은 임상적으로 가능한 정도까지 최소화할 수 있다. 카보플라틴 주입 시간은 현지

치료 표준에 따라 조정한다.

- [2661] AUC 5의 카보플라틴 용량은 캘버트 공식(Calvert *et al.* (1989) *J Clin Oncol* 7:174856)을 사용하여 계산한다(Calvert *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 1989, 7:1748-56):
- [2662] *캘버트 공식:*
- [2663] 총 용량(mg) = (목표 AUC) × (사구체 여과율[GFR] + 25)
- [2664] 비교: AUC 기반 용량을 계산하기 위해 상기 캘버트 공식에서 사용된 GFR은 125 mL/분을 초과하지 않아야 한다.
- [2665] 본원에 사용된 바와 같이, GFR은 크레아티닌 청소율(CRCL)과 동등한 것으로 간주된다. 상기 CRCL 은 기관의 지침 또는 콕크로프트 및 가울트, *Nephron* 1976, 16:31-41의 방법에 따라 하기의 공식을 사용하여 계산한다:
- [2666] $CRCL = (140 - \text{연령}) \times (wt)$
- [2667] ($\times 0.85$, 여성의 경우)
- [2668] $72 \times Scr$
- [2669] 여기서: CRCL = 크레아티닌 청소율, mL/분
- [2670] 연령 = 환자의 연령
- [2671] wt = 환자의 체중, kg
- [2672] Scr = 혈청 크레아티닌, mg/dL
- [2673] 비교: 혈청 크레아티닌 수치가 비정상적으로 낮은 환자의 경우, 최소 크레아티닌 수치 0.8 mg/dL를 사용하여 GFR을 추정하거나 추정된 GFR을 125 mL/분으로 그 상한치가 제한된다.
- [2674] 환자의 GFR이 동위원소 희석 질량 분광법에 의한 혈청 크레아티닌 측정을 기반으로 추정되는 경우, 의사는 과다 투약으로 인한 잠재적 독성을 피하기 위해 원하는 노출(AUC)에 대한 카보플라틴의 용량 제한을 고려한다. 카보플라틴 라벨에 기재된 칼베트 공식을 기반으로, 최대 용량은 하기와 같이 계산할 수 있다:
- [2675] 최대 카보플라틴 용량(mg) = 목표 AUC(mg × min/분) × (GFR + 25 mL/분)
- [2676] 상기 최대 용량은 정상 신장 기능을 가진 환자에게 125 mL/분으로 그 상한치가 제한된 GFR 추정치를 기반으로 한다. 이보다 높은 GFR 추정치는 사용하지 않는다.
- [2677] 목표 AUC = 5의 경우, 최대 용량은 $5 \times (125 + 25) = 5 \times 150 = 750$ mg이다.
- [2678] 목표 AUC = 4의 경우, 최대 용량은 $4 \times (125 + 25) = 4 \times 150 = 600$ mg이다.
- [2679] *에토포시드*
- [2680] 유도기 동안, 각 주기의 제 1일에 에토포시드(100 mg/m^2)를 카보플라틴 투여 후 60분에 걸쳐 IV 주입으로 투여한다. 각 주기의 2일 및 3일에, 에토포시드(100 mg/m^2)를 60분에 걸쳐 IV 주입으로 투여한다. 예비투약은 현지 치료 표준에 따라 실시한다. 코르티코스테로이드를 이용한 예비투약은 임상적으로 가능한 정도까지 최소화할 수 있다. 에토포시드 주입 시간은 현지 치료 표준에 따라 조정할 수 있다.
- [2681] *기준선에서 뇌 전이가 없는 환자의 평가에 대한 근거(통계 분석을 위한 1차 모집단)*
- [2682] 뇌는 ES-SCLC 환자의 일반적인 전이 부위이며, 일부 연구에서는 진단 시 최대 18%의 환자에게서 뇌 전이가 있고, 진단 후 처음 2년 동안 최대 80%가 뇌 질환 관여를 가질 것으로 예상된다(Seute *et al.*, *Cancer*, 100: 801-806, 2004; Pacheco and Bunn, *Clin Lung Cancer*, 20: 148-160, 2019). 일반적으로, 면역요법과 화학요법 조합의 이점은 ES-SCLC 환자에서 나타났다. 하지만, 이러한 이점은 IMpower133 시험에서 볼 수 있듯이 기준선에서 뇌 전이가 있는 환자에서 약화될 수 있고, 여기서 뇌 전이가 없는 환자의 위험 비율(HR)이 0.68인 것과 비교하여 상기 환자 하위군의 HR은 1.07이다(Horn *et al.*, *New Engl J Med*, 379: 2220-2229, 2018).
- [2683] KEYNOTE-604는 진단 시 뇌 전이가 있는 ES-SCLC 환자가 그렇지 않은 환자와 비교하여 1차 면역요법에 더한 화학요법에 대해 전체 생존 이점이 더 적거나 전혀 없을 수 있음을 시사하는 또 다른 3상 시험이다. 실제로, 뇌 전이가 있는 환자의 OS HR은 1.32이고 뇌 전이가 없는 환자의 OS HR은 0.75이다(Rudin *et al.*, *J Clin Oncology*,

38: 2369-2379, 2020). CASPIAN 연구에서는 처음에 뇌 전이가 있는 환자에서 OS HR이 0.69라고 보고했지만, 갱신된 분석에서 HR은 0.79가 되었다. 초기 및 갱신된 보고서에서 뇌 전이가 없는 환자의 OS HR은 각각 0.74 및 0.76이었다(Paz-Ares et al., *N Engl J Med*, 379: 2040-2051, 2018; Paz-Ares et al., *Am Soc Clin Oncol* 2020, abstract 9002, 2020).

[2684] 두 환자 하위군 모두에서 연구 요법의 이점을 이해하는 것이 중요하다. 따라서, 시험 통계 계층 구조는 PP를 먼저 시험한 다음, ITT를 시험하기 위해 구현되었다.

[2685] B. 평가

[2686] 환자는 기준선에서 및 주기 1의 1일 이후 48주 동안 6주(±7일)마다 종양 평가를 받는다. 전처리 종양 조직(보관 또는 새로 수득한) 샘플은 무작위 배정 전 또는 후 4주 이내에 제출한다. 상기 표본에는 관련 병리학 보고서가 함께 동반된다. 입수 가능한 모든 종양 조직 샘플을 제출할 수 있지만, 바이오마커 분석(예컨대, PD-L1 상태, 면역 또는 SCLC 생물학과 관련된 마커, 예컨대, 추출된 DNA, RNA 또는 기타 생물학적 분자에서 NGS를 통해 식별된 T 세포 마커 또는 비유전 바이오마커)을 위해 파라핀 블록(바람직한) 또는 10개(또는 그 이상)의 연속적인 신선하고 염색되지 않은 슬라이드의 대표적인 종양 표본을 제출하는 것이 좋다. 예시적인 샘플 유형은 절제, 코어 바늘, 절제, 절개, 펀치, 검자 생검, 미세 바늘 흡인 및 세포 펠릿 표본(예컨대, 흉막 삼출액 및 세척 샘플)으로부터 제조된 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 샘플을 포함한다. 종양 조직은 전체 및 생존 가능한 종양 함량을 기반으로 하여 품질이 양호해야 한다. 탈석회화의 대상이 되는 뼈 전이의 종양 조직은 권장되지 않는다.

[2687] 48주 종양 평가를 완료한 후, 이후 9주(77일)마다 종양 평가를 실시한다. RECIST v1.1에 따라 질병 진행 이상으로 치료된 환자는 치료가 중단될 때까지 종양 평가를 받는다. RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질병 진행 이외의 이유로 치료를 중단한 환자(예컨대, 독성, 증상 악화)는 환자가 새로운 항암 요법을 시작하는지 여부와 관계없이 주기 1의 1일 후 48주 동안 6주(±7일)마다 및 그 후 9주(±7일)마다 예정된 종양 평가를 계속한다.

[2688] 혈청 샘플을 수집하여 티라골루맵 및 아테졸리주맵 약동학을 모니터링한다. 선택된 환자에서, 화학요법 약동학을 위해 혈장 샘플을 수집한다. 안전성 평가는 이상 반응의 발생률, 특성 및 중증도, 프로토콜 필수 활력 징후, 및 실험실 이상을 포함한다.

[2689] 종양 생검은 방사선 촬영 진행 시 실시한다. 예시적인 샘플 유형은 절제, 코어 바늘, 절제, 절개, 펀치, 검자 생검, 미세 바늘 흡인 및 세포 펠릿 표본(예컨대, 흉막 삼출액 및 세척 샘플)으로부터 제조된 FFPE 샘플을 포함한다. 조직에서 DNA 및/또는 RNA 추출이 실시될 수 있다.

[2690] C. 환자 보고 결과

[2691] 환자 보고 결과(PRO) 데이터는 치료 이점을 기록하고 티라골루맵 + 아테졸리주맵의 임상 프로ファイルを 보다 완전히 특성화하기 위해 수집된다. PRO 데이터는 하기의 도구들을 사용하여 수집된다: EORTC QLQ-C30, 단일 항목 EORTC IL46, PRO-CTCAE의 선택 항목, 및 EQ-5D-5L.

[2692] EORTC QLQ-C30은 환자 기능의 5가지 측면(신체적, 정서적, 역할, 인지적, 사회적), 3가지 증상 척도(피로, 메스꺼움 및 구토, 통증), 전반적인 건강/삶의 질, 6가지 단일 항목(호흡곤란, 불면증, 식욕부진, 변비, 설사, 경제적 어려움)을 평가하는 30가지 질문으로 구성된 검증되고 신뢰할 수 있는 자체 보고 방식이다(Aaronson et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 1993, 85:365-76; Fitzsimmons et al., *Eur. J. Cancer* 1999, 35:939-41). 다중 항목 척도에 대한 척도 점수를 수득할 수 있다.

[2693] EORTC QLQ-C30 모듈을 완료하는 데 약 15분이 걸린다. 또한, 단일 항목 EORTC IL46을 수집한다. 상기 검증된 단일 항목 질문은 전반적인 부작용 영향을 평가한다.

[2694] PRO-CTCAE는 환자가 보고할 수 있는 78가지 증상 치료 독성의 존재, 빈도, 중증도 및 일상 기능 방해를 특성화하는 데 사용되는 검증된 문항 은행이다(Basch et al., *J. Natl Cancer Inst.* 2014, 106:1-11; Dueck et al., *JAMA Oncol.* 2015, 1:1051-52). PROCTCAE에는 5점 리커트(Likert) 척도(빈도, 중증도 및 간섭) 또는 이분법(존재/부재)으로 평가되는 124개의 질문이 포함되어 있다. 포함된 치료 독성 용어는 관찰 가능한 구성 요소(예컨대, 각각 구토 및 메스꺼움)가 있거나 없는 주관적이거나 주관적인 구성 요소(예컨대, 발진)와 함께 주로 관찰할 수 있다. 표준 PRO-CTCAE 리콜 기간은 “지난 7 일”이다. 현재 치료에 가장 적합하다고 여겨지는 세 가지 증상들의 하위집합이 본 연구를 위해 선택되었다.

[2695] EQ-5D-5L은 환자의 건강 상태를 종합적으로 구축하는 데 사용되는 이동성, 자가 관리, 일상 활동, 통증/불편,

불안/우울에 대한 질문이 포함된 일반적인 선호도 기반 건강 효용 측정이다. EQ-5D-5L을 완료하는 데 약 2분이 걸린다. EQ-5D-5L은 경제 모델링을 위해 본 연구에서 활용될 것이다.

[2696] PRO 도구의 종이 버전은 치료 방문 중에는 자가 관리되며, 후속 방문 중에는 현장 직원이 환자에게 전화로 면접관이 관리하므로, 환자가 임상 기점으로 이동하지 않고도 데이터를 수집할 수 있다. PRO 데이터는 현장 직원이 연구 데이터베이스에 입력합니다.

[2697] 도구의 유효성을 보장하고 데이터 표준이 보건 당국의 요구 사항을 충족하도록 하기 위해, 진료소 방문 중 투여를 위해 예정된 설문지는 달리 명시되지 않는 한 질병 상태에 대한 임의의 정보를 받기 전, 환자의 답변에 편향을 줄 수 있는 비 PRO 평가를 실시하기 전, 및 연구 치료제를 투여하기 전 환자가 완전히 완료한다.

[2698] 설문지(EORTC QLQ-C30, EORTC IL46, PRO-CTCAE(선택 항목) 및 EQ-5D-5L)는 연구 약물의 투여 전 주기 1의 1일(기준선)에서 유도기 동안; 연구 약물의 투여 전 모든 연구 치료 주기에서(즉, 주기 2의 1일; 주기 3의 1일; 및 주기 4의 1일)에 완료한다. 유지기 동안, 상기 설문지는 연구 약물 투여 전 연구 치료 주기를 하나 걸러서(즉, 주기 5의 1일; 주기 7의 1일; 주기 9의 1일 등) 및 연구 치료 중단 방문 시 완료한다. 생존 추적 중, PRO는 3개월(± 30 일)에 제1 생존 추적에서 수집되고 6개월(± 30 일)에 제2 생존 추적에서 수집된다. RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행 이외의 다른 이유로 연구 치료를 중단한 환자(예컨대, 독성, 증상 악화)는 RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질병 진행, 사망, 추적 관찰 상실, 동의 철회 또는 시험 의뢰자의 연구 종료 중 먼저 발생하는 시점까지 종양 평가 방문 시마다 각각 EORTC QLQ-C30, PRO-CTCAE(선택 항목) 및 EQ-5D-5L을 완료한다. 설문지에서 모국어 사용 수 없는 환자는 모든 PRO 평가를 완료하는 것이 면제된다.

[2699] 이상 반응 보고서는 PRO 데이터에서 유래한 것이 아니다.

[2700] D. 평가변수

[2701] 시험자가 평가한 PFS(RECIST v1.1에 따라 발명자가 평가한 바와 같음) 및 PP의 OS는 본 연구의 공동 1차 평가변수이다. PP 및 ITT 모집단의 객관적 반응률, PP 및 ITT 모집단의 반응 지속 기간, ITT 모집단의 PFS 및 OS는 2차 평가변수이다.

[2702] 무진행 생존

[2703] PFS는 무작위배정 일자와 (RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 바와 같은)최초로 기록된 질병 진행 또는 사망 일자 중 먼저 발생하는 것 사이의 시간이다. 질병 진행을 경험하지 않았거나 데이터 마감일까지 사망하지 않은 환자는 최종 종양 평가 시 중도절단된다. 기준선 이후 종양 평가가 없는 환자는 무작위배정 일자에 중도절단된다.

[2704] 평가변수로서의 PFS는 종양 성장을 반영할 수 있으며, 생존 이점을 결정하기 전에 평가할 수 있다. 또한, 이러한 결정은 일반적으로 후속 요법에 의해 혼동되지 않는다. PFS의 개선이 직접적인 임상적 이익을 나타내는지 아니면 임상적 이익의 대리물을 나타내는지 여부는 입수 가능한 요법과 비교되는 새로운 치료의 효과 및 이익-위험의 규모에 따라 달라진다(U.S. Food and Drug Administration (2007) *Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*).

[2705] 시험자가 평가한 PFS의 유효성을 1차 평가변수로 보장하기 위해, 여러 가지 조치가 실시되었다: 이득-위험에 대한 강력한 평가를 가능하게 할 이득 및 연구 평가의 실질적인 목표 규모(두 치료군에서 동일한 고정된 평가 간격으로 방사선학적 질병 진행을 정의하기 위한 기존의 RECIST v1.1 기준, 및 민감도 분석을 포함하여 PFS를 평가, 정량화 및 분석하기 위한 PFS의 강력한 정의 및 전향적으로 정의된 방법).

[2706] PFS의 공동 일차 평가변수에 대한 일차 분석은 PPP에서 약 300건의 PFS 사례(400명의 환자 중 75%)가 관찰되었을 때 이루어진다. 이는 하기를 기반으로 양측 유의 수준 0.001에서 PFS에 대한 목표 HR 0.56을 검출하는 96% 분석력을 제공한다: 지수 분포를 따르는 PFS 곡선; 위약 + 아테졸리주맙 + EC 군에서 5.2개월 및 티라골루맙 + 아테졸리주맙 + EC 군에서 9.2개월의 PFS 중앙값(목표 HR 0.56에 해당); PFS의 경우 12개월 동안 중도 탈락률 5%; 및 PFS에 대한 중간 분석이 없다.

[2707] PFS에서 0.68 이상의 관찰된 HR은 치료군들 간에 통계적으로 유의한 차이에 해당한다. 즉, 0.68의 HR은 본 분석에서 최소한으로 검출할 수 있는 차이이며; 이는 위약 + 아테졸리주맙군 + CE군에서 5.2개월로부터 티라골루맙 + 아테졸리주맙 + CE군에서 7.6 개월까지의 PFS 중앙값이 2.4개월 개선된 것에 해당한다.

[2708] 카플란-마이어 방법은 각 치료군의 PFS 중앙값을 추정하는 데 사용되며 카플란-마이어 곡선은 치료군 간의 차이

를 시각적으로 설명하기 위해 작성된다. 브룩마이어와 크롤리(Brookmeyer-Crowley) 방법은 각 치료군의 PFS 중앙값에 대한 95% CI를 작성하는 데 사용된다(Brookmeyer and Crowley, *Biometrics* 1982, 38: 29-41).

[2709] 무작위 배정 후 6개월 및 1년 후 PFS 비율은 그린우드(Greenwood) 공식에서 파생된 표준 오차를 사용하여 계산된 95% CI와 함께 각 치료군에 대해 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정한다. 두 치료군 간의 PFS 비율 차이에 대한 95% CI는 정규 근사법을 사용하여 추정한다.

[2710] 전체 생존

[2711] OS는 본 연구에서 공동 1차 평가변수이다. OS는 무작위 배정 날짜와 임의의 원인으로 인한 사망 사이의 시간이다. OS의 개선은 일반적으로 진행성/절제 불가능 또는 전이성 폐암 환자에 대한 임상적 이점의 최선의 척도로 받아들여진다.

[2712] 층화된 로그-순위 분석법을 사용하여 치료군들 간 PFS 및 OS를 비교한다. PFS 및 OS에 대한 HR을 층화된 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 추정한다. HR에 95% CI가 제공된다. 계층화 요소는 IxRS(즉, ECOG 전신 활동도 및 젖산 탈수소효소(LDH))에서 무작위 배정에 사용되는 요소이다. 과도한 계층화 위험이 있는 경우 계층화 요소(들)은 계층화 분석으로부터 제거될 수 있다. IxRS 기록과 eCRF 간에 상당한 불일치가 관찰되는 경우, 전자 사례 보고 양식(eCRF)에 기록된 계층화 요소를 기반으로 한 분석도 제공될 것이다. 계층화되지 않은 분석 결과도 제공된다.

[2713] OS의 공동 일차 평가변수에 대한 최종 분석은 PP 집단에서 약 288명의 사망(400명 중 72%)이 관찰되었을 때 발생한다. 이는 하기를 기반으로 양측 유의 수준 0.049에서 OS에 대한 목표 HR 0.70을 검출하는 85% 분석력을 제공한다: 지수 분포를 따르는 OS 곡선; 위약 + 아테졸리주맙 + EC 군에서 12.3개월의 OS 중앙값 및 티라골루맙+아테졸리주맙 + EC 군에서 17.6개월(목표 HR 0.70에 해당); OS의 경우 24개월 동안 5%의 탈락률; 오브라이언-플레밍(O'Brien-Fleming) 함수의 Lan-DeMets 근사치를 기반으로 결정된 통계적 유의성에 대한 중간 경계를 사용한 정보 부분의 약 70%에서 OS에 대한 계획된 중간 분석 1개.

[2714] PP에서 OS에 대한 0.789 이상의 관찰된 HR은 치료군들 간에 통계적으로 유의한 차이에 해당한다. 즉, 0.789의 HR은 본 분석에서 최소한으로 검출할 수 있는 차이이며; 이는 위약 + 아테졸리주맙군 + EC군에서 12.3개월로부터 티라골루맙 + 아테졸리주맙 + CE군에서 15.6 개월까지의 OS 중앙값이 3.3개월 개선된 것에 해당한다.

[2715] OS에 대한 중간 분석 및 최종 분석 시기는 표 49에 요약되어 있으며, 연구대상체 발생이 추가로 가정된다.

표 49. 전체 생존 분석 시점

분석 유형	분석 시점		PP	
	FPI 시부터 개월 수	백분율 정보	사례 수 (사례 환자 비율)	분석력, % ^a
OS IA	23	70%	202 (51%)	54
OS 최종 분석	37	100%	288 (72%)	85

[2716]

[2717] FPI = 첫 환자 투여; IA = 중간 분석; PP = 치료 모집단; OS = 전체 생존

[2718] ^a 분석력은 0.049의 양측 α 를 사용하여 계산됨

[2719] OS 중간 분석은 최종 PFS 분석시에 실시된다. 카플란-마이어 방법론은 각 치료군의 OS 중앙값을 추정하는 데 사용되며 카플란-마이어 곡선은 치료군 간의 차이를 시각적으로 설명하기 위해 작성된다. 브룩마이어-크롤리 방법론은 각 치료군의 OS 중앙값에 대한 95% CI를 작성하는 데 사용된다(Brookmeyer and Crowley, *Biometrics* 1982, 38: 29-41).

[2720] 무작위 배정 후 1년 및 2년 후 OS 비율은 그린우드(Greenwood) 공식에서 파생된 표준 오차를 사용하여 계산된 95% CI와 함께 각 치료군에 대해 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정한다. 두 치료군 간의 OS 비율 차이에 대한 95% CI는 정규 근사법을 사용하여 추정한다.

[2721] 이차 유효성 평가변수

[2722] 치료 의향 모집단의 무진행 생존 및 전체 생존

[2723] PP의 OS 차이가 통계적으로 유의한 경우, 상기 기재된 공동 1차 유효성 평가변수 분석을 위한 동일한 α -할당

비율(1:49) 및 α -재활용 전략에 따라 PFS 및 OS를 ITT 모집단에서 시험한다. ITT 모집단의 PFS 및 OS는

[2724] IxRS(즉, ECOG 전신 활동도, LDH, 및 뇌 전이의 존재 또는 이력)로부터 무작위 배정에 사용된 세 가지 계층화 요소 모두가 ITT 모집단에 대한 계층화된 분석에 포함되는 점을 제외하고 상기 기재된 바와 동일한 방법을 사용하여 PP와 동시에 분석할 것이다. 과도한 계층화 위험이 있는 경우 층화 요인(들)은 층화 분석으로부터 제거될 수 있다.

[2725] *확인된 객관적 반응을*

[2726] 확인된 객관적 반응은 RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 바와 같이 4주 이상의 간격으로 2회 연속 사건에서 확인된 CR 또는 PR일 수 있다. 기준선 이후 종양 평가가 없는 환자를 포함하여 이들 기준을 충족하지 않는 환자는 무반응자로 간주된다.

[2727] 확인된 ORR은 확인된 객관적인 반응을 갖는 환자의 비율로 정의된다. 확인된 ORR에 대한 분석 모집단은 기준선에서 측정 가능한 질병이 있는 PP 및 ITT 모집단이다.

[2728] 확인된 ORR의 추정치 및 이의 95% CI는 각 치료군에 대해 클로퍼-피어슨 방법을 사용하여 계산한다. 두 치료군 간의 확인된 ORR 차이에 대한 CI는 이항 분포에 대한 정규 근사치를 사용하여 결정된다.

[2729] *반응 지속기간*

[2730] 확인된 반응의 DOR은 PP 및 ITT 모집단에서 RECIST v1.1을 사용하여 시험자가 결정한 객관적인 반응이 확인된 환자에게서 평가한다. 확인된 반응의 DOR은 확인된 객관적 반응의 최초 발생 일자로부터 RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 진행성 진행의 최초 날짜 또는 사망이 기록될 때까지 중 먼저 발생하는 것까지의 시간으로 정의된다. 분석시 질병 진행이 없었고 사망하지 않은 환자는 마지막 종양 평가일에 중도절단된다. DOR은 환자들의 무작위배정 되지 않은 하위집합(특히, 확인된 객관적 반응을 달성한 환자)에 기반하므로; 이 평가변수에 대한 공식적인 가설 검사는 실시되지 않는다. 설명의 목적으로 치료군들을 비교한다. PFS 분석에 대해 자세히 설명된 방법론은 DOR 분석에 사용된다.

[2731] *계층화 요소*

[2732] 계층화 요소는 IxRS에서 무작위 배정에 사용되는 요소이다(즉, ECOG 전신 활동도, LDH, 뇌 전이의 존재 또는 이력). 적어도 하나의 계층(즉, ECOG 전신 활동도[0 대 1], LDH[$\leq$ ULN 대 $>$ ULN], 및 IxRS에 따른 뇌 전이의 존재 또는 이력[예 대 아니오]에 걸친 계층화 요소 수준의 조합)이 10개 미만의 사건(PFS 또는 OS 사건)을 갖는 경우, 환자 수가 가장 적은 수준을 포함하는 계층화 요소(3개의 계층화 요소 중 하나: ECOG 수행 상태, LDH 및 IxRS에 따른 뇌 전이의 존재 또는 이력)는 계층화된 분석에서 제거된다. 계층화 요소의 제거는 10개 미만의 사건(PFS 또는 OS 사건)이 있는 계층이 없을 때까지 계속된다. 계층화 분석에 사용되는 최종 계층화 요소 세트는 계층화 분석이 계획된 모든 평가변수에 적용된다. IxRS 기록과 eCRF 간에 상당한 불일치가 관찰되는 경우, 전자 사례 보고 양식(eCRF)에 기록된 계층화 요소를 기반으로 한 분석도 제공된다.

[2733] **E. 적격성**

[2734] 환자는 이의 ES-SCLC에 대해 화학요법을 받은 적이 없고 하기의 적격 기준을 충족하는 경우 적격이다: 18세 이상; 시험자의 판단에 따라 연구 프로토콜을 준수하는 능력; 0 또는 1의 ECOG 전신 활동도; 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 ES-SCLC(수정된 VALG(미국보훈부페연구그룹) 병기 결정 시스템에 따름(Micke et al., *Lung Cancer* 2002, 37: 271-6)); ES-SCLC에 대한 선행 전신 치료 없음; 제한된 병기 SCLC에 대해 선행 화학방사선요법을 받은 환자는 완치 목적으로 치료를 받았어야 하며 화학요법, 흉부 방사선요법 또는 화학방사선요법의 마지막 용량/주기와 ES-SCLC 진단 사이에 최소 6개월의 무치료 간격이 있어야 함; RECIST v1.1에 정의된 측정 가능한 질병(이전에 조사된 병변은 (1) 방사선 요법 이후 해당 부위에서 질병 진행이 명백하게 기록되고, (2) 이전에 조사된 병변이 측정 가능한 질병의 유일한 부위가 아닌 경우에만 측정 가능한 질병으로 간주될 수 있음); 치료 전 종양 조직 샘플의 제출; 치료적 항응고 요법을 받는 환자의 경우: 안정적인 항응고 요법; 선별검사 시 음성 HIV 검사; 선별검사 시 음성 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 검사; 연구 치료제 개시(주기 1의 1일) 전 14일 이내에 수득한 하기의 실험실 검사 결과에 의해 정의된 적절한 혈액학적 및 말단 기관 기능: 과립구 집락 자극 인자 지원 없이 절대 호중구 수(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (1500/ μ L); 림프구 수 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ (500/ μ L); 수혈 없이 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L); 헤모글로빈 ≥ 90 g/L(9 g/dL)(환자는 상기 기준을 충족하기 위해 지역 치료 표준에 따라 수혈을 받거나 적혈구 생성 치료를 받을 수 있음); INR 또는 aPTT $\leq 1.5 \times$ ULN(치료적

항응고제, INR 또는 aPTT $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 을 받지 않는 환자의 경우); AST, ALT 및 ALP $\leq 2.5 \times \text{ULN}$, 하기의 예외를 가짐: (간 전이가 기록된 환자: AST 및/또는 ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$; 간 또는 뼈 전이가 기록된 환자: ALP $\leq 5 \times \text{ULN}$); 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (하기의 예외를 가짐: 공지된 Gilbert병 환자: 빌리루빈 $\leq 3 \times \text{ULN}$); 크레아티닌 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$; 알부민 $\geq 25 \text{ g/L}$ (2.5 g/dL).

[2735]

배제 기준은 하기를 포함한다: 증상이 있거나 활동적으로 진행 중인 CNS 전이(참고: 치료(즉, 국소 CNS 지향 요법) 또는 치료되지 않은 CNS 병변이 있는 무증상 환자는 하기의 기준이 모두 충족되는 경우 적격이다: RECIST v1.1에 따른 측정 가능한 질병이 외부에 존재해야 하고; 환자가 CNS 질환으로 인한 두개내 출혈 또는 척수 출혈의 병력이 없어야 하고; 전이가 소뇌 또는 천막상 영역으로 제한되고(즉, 중뇌, 교뇌, 수질 또는 척수로 전이되지 않음); 환자는 CNS 질환으로 인한 증상이 없고(즉, 두통, 메스꺼움, 구토, 경련, 마비 등은 없음); 환자는 CNS 질환에 대한 항경련제에 대한 지속적인 요구 사항이 없고; 환자는 CNS 질환에 대한 텍사메타손/코르티코스테로이드에 대한 지속적인 요구 사항이 없고 (이전에 치료를 받지 않은 환자는 또한 CNS 질환에 대해 텍사메타손/코르티코스테로이드를 필요로 하거나 투여 받은 이력이 없어야 함); 이전에 치료를 받은 CNS 전이가 있는 환자의 경우, CNS 지향 요법의 완료와 무작위 배정 사이에 중간 CNS 진행의 증거가 없고; 이전에 치료를 받은 적이 없는 환자의 경우, CNS 질환과 관련된 뇌 부종의 증거가 없고(예컨대, 혈관성 부종); 이전에 치료를 받은 적이 없는 환자의 경우, 선별검사 시 조영제를 사용한 뇌 자기공명영상(MRI) 스캔이 필요하며, 그 후 예약된 모든 후속 종양 평가에 선호되는 방식이고(참고: 조영제를 사용한 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔은 하기의 기준이 충족되는 경우 모든 환자에게 허용될 수 있고: 치료되지 않은 CNS 질환을 평가하기 위해 선별검사 시 뇌 MRI 및 조영제를 사용한 CT 스캔을 모두 실시해야 하고; 조영제를 사용한 CT 스캔은 조영제가 포함된 선별검사 MRI에서 확인된 병변을 안정적으로 평가하는 데 사용할 수 있고; 조영제를 사용한 CT 스캔을 사용하여 조영제가 포함된 선별검사 MRI에서 확인된 병변을 안정적으로 평가할 수 없는 경우, 이후의 모든 예정된 후속 종양 평가에서 조영제를 사용한 MRI 스캔을 사용해야 하며; 모든 종양 평가에서 동일한 방식이 사용되는 경우, 수술 및/또는 방사선으로 확정적으로 치료되지 않은 척수 압박, 또는 무작위 배정 전 1주 이상 동안 질병이 임상적으로 안정하다는 증거 없이 이전에 진단 및 치료된 척수 압박; 연수막 질환; 조절되지 않는 흉막 삼출, 심낭 삼출 또는 반복적인 배액 절차가 필요한 복수(한 달에 한 번 또는 더 자주); 유치 카테터(예컨대, PLEURX®)를 장착한 환자는 배액 빈도에 관계없이 허용되고; 조절되지 않거나 증상이 있는 고칼슘혈증(이온화 칼슘 $> 1.5 \text{ mmol/L}$, 총 혈청 칼슘 $> 12 \text{ mg/dL}$, 또는 교정된 칼슘 $> \text{ULN}$); 활동성 바이러스성, 알코올성 또는 기타 간염, 간경변, 유전성 간 질환 또는 현재 알코올 남용을 포함한 공지된 임상적으로 유의한 간 질환; 무작위 배정 전 5년 이내에 SCLC 이외의 악성 종양 - 단, 예상되는 치료 결과(예컨대, 적절하게 치료된 자궁경부의 상피내 암종, 기저 또는 편평세포 피부암, 치료 의도가 있는 외과적 수술로 치료된 국소 전립선암, 치료 의도가 있는 외과적으로 치료된 제자리 유관 유방암)로 치료된 전이 또는 사망 위험이 무시할 수 있는 수준(예컨대, 예상 5년 OS $> 90\%$)인 경우를 예외로 함; 다음 예외를 제외한 자가면역 질환 또는 면역 결핍의 활성 또는 병력: (갑상선 대체 호르몬 요법을 받고 있는 자가면역 관련 갑상선 기능 저하증의 병력이 있는 환자가 연구에 적격이고; 인슐린 요법을 받고 있는 조절된 제1형 진성 당뇨병 환자가 연구에 적격이며; 습진, 건선, 만성 단순 태선 또는 피부과적 징후만 보이는 백반증이 있는 환자(예컨대, 건선성 관절염 환자는 제외)는 하기의 조건이 모두 충족되는 경우 연구에 적격이고; 발진은 체표면적의 $< 10\%$ 를 덮고 있어야 하고; 질병은 기준선에서 잘 통제되어야 하고 저역가 국소 코르티코스테로이드만 필요하고; 지난 12개월 이내에 소랄렌에 더하여 자외선 A 방사선, 메토크세이트, 레티노이드, 생물학적 제제, 경구 칼시뉴린 억제제 또는 고역가 또는 경구 코르티코스테로이드를 필요로 하는 기저 상태의 급성 악화가 발생하지 않았고; 특발성 폐 섬유증, 조직화 폐렴(예컨대, 폐쇄성 세기관지염), 약물 유발성 폐렴 또는 특발성 폐렴의 병력, 또는 선별검사 흉부 CT 스캔에서 활동성 폐렴의 증거가 있고; 방사선 분야(섬유증)에서 방사선 폐렴의 병력이 허용되고; 활동성 EBV 감염 또는 선별검사 시 만성 활동성 EBV 감염이 공지되거나 의심되고; EBV IgG 및/또는 EBV 핵 항원(EBNA)에 양성인 환자는 EBV IgM 및/또는 EBV 중합효소 연쇄 반응(PCR)이 음성인 경우에만 적격이고; 활동성 결핵; 감염, 균혈증 또는 중증 폐렴의 합병증으로 인한 입원을 포함하지만 이에 제한되지 않는 무작위 배정 시점의 중증 감염; 무작위 배정 전 3개월 이내의 뉴욕심장협회 심장 질환(부류 II 이상), 심근 경색 또는 뇌혈관 사고, 불안정성 부정맥 또는 불안정 협심증과 같은 심각한 심혈관 질환; 공지된 관상 동맥 질환, 상기 기준을 충족하지 않는 울혈성 심부전, 또는 좌심실 박출물 $< 50\%$ 를 가진 환자는 적절한 경우 심장 전문의와 상의하여 치료 담당의의 의견에 최적화된 안정적인 의료 요법을 받아야 하고; 무작위 배정 전 28일 이내의 진단 이외의 목적을 가진 주요 수술 절차 또는 연구 과정 동안 주요 수술 절차의 필요성 예상; 이전의 동종 골수 이식 또는 고형 장기 이식; 기타 질병, 대사 기능 장애, 신체 검사 소견 또는 임상 실험실 소견에서 임상시험용 약물의 사용을 금하거나 결과 해석에 영향을 미치거나 환자를 치료 합병증의 위험이 높은 상태로 만들 수 있을 것으로 질병 또는 상태를 합리적으로 의심하는 경우; 연구 절차를 이해, 준수

및/또는 따르는 능력을 방해하는 질병 또는 상태를 가진 환자; 연구 치료제를 개시하기 전 28일 이내에 임의의 다른 임상시험용 약제를 사용한 치료; HBV 또는 HCV에 대한 항바이러스 요법을 통한 현재 치료; 무작위 배정 전 4주 이내에 독성약화 생백신을 투여하거나 연구 동안 독성약화 생백신이 필요할 것으로 예상하는 경우; 환자는 무작위 배정 전 4주 이내에, 치료 중, 및 연구 치료제의 마지막 용량 투여 후 5개월 동안 독성약화 인플루엔자 생백신(예컨대, 플루미스트®)을 투여받아서 안 되고; CD137 작용제 또는 면역 관문 차단 요법, 항 CTLA-4, 항 TIGIT, 항 PD-1 및 항 PD-L1 치료 항체를 사용한 선행 치료; 무작위 배정 전 4주 이내에 전신 면역억제제(인터페론 및 인터루킨 2(IL-2)를 포함하지만 이에 제한되지 않음) 또는 5회의 약물 제거 반감기(둘 중 더 긴 것)로의 치료; 무작위 배정 전 1주 이내에 전신 면역억제제(코르티코스테로이드, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 탈리도마이드 및 항종양 괴사 인자(항TNF) 체제를 포함하지만 이에 제한되지는 않음)로 치료하거나 기간 동안 전신 면역억제제의 필요성이 예상되는 경우, 단, 하기의 경우를 제외함: 급성, 저용량 전신 면역억제제 또는 1회 펄스 용량의 전신 면역억제제(예컨대, 조영제 알레르기를 위한 코르티코스테로이드 48시간)를 투여받은 환자는 의료 모니터 요원의 확인을 받은 후 연구에 적격이고; 미네랄 코르티코이드(예컨대, 플루드로코르티손), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 또는 천식에 대한 코르티코스테로이드, 또는 기립성 저혈압에 대한 저용량 미네랄 코르티코이드 또는 부신 기능 부전에 대한 저용량 미네랄 코르티코이드 및 코르티코스테로이드를 투여받은 환자는 연구에 적합하고; 키메라 또는 인간화 항체 또는 융합 단백질에 대한 중증 알레르기 아나필락시스 반응의 병력; 차이니스 햄스터 난소 세포 제품 또는 티라골루맵 또는 아테졸리주맵 체제의 성분에 대해 알려진 과민증; 카보플라틴 또는 에토포사이드에 대한 알레르기 반응의 병력; 연구 치료 중 또는 티라골루맵 또는 위약의 최종 투여 후 90일 이내, 아테졸리주맵의 최종 투여 후 5개월, 또는 카보플라틴 또는 에토포사이드의 최종 투여 후 6개월 동안 임신 또는 모유 수유, 또는 임신 의도; 가임 여성은 연구 치료제 개시 전 14일 이내에 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.

[2736] F. 사이토카인 방출 증후군

[2737] 티라골루맵/위약 또는 아테졸리주맵의 주기 1 투여에 대한 예비투약은 지시되지 않는다. 하지만, 티라골루맵/위약 또는 아테졸리주맵과 함께 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 경험한 환자는 후속 주입을 위해 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제(예컨대, 아세트아미노펜)로 예비투약을 받을 수 있다. CRS는 내인성 또는 주입된 T 세포 및/또는 기타 면역 작동체 세포의 활성화 또는 결합을 유발하는 임의의 면역요법의 투여 후 초생리학적 반응으로 정의된다. 증상은 진행성일 수 있고, 항상 발병 시 발열을 포함하며, 저혈압, 모세혈관 누출(저산소증) 및 말단 기관 기능 장애를 포함할 수 있다 (Lee et al., *Biol Blood Marrow Transplant*, 25(4): 625-638, 2019). CRS는 키메라 항원 수용체 T 세포 요법 및 이중특이적 T 세포 관여 항체 요법으로 잘 문서화되었지만, 아테졸리주맵을 포함하여 PD-1 또는 PD-L1을 표적으로 하는 면역 요법에서도 보고되었다(Rotz et al., *Pediatr Blood Cancer*, 64: e26642, 2017; Adashek and Feldman, *J Oncol Practice*, 15: 502-504, 2019).

[2738] 실시예 8. 이전에 치료받지 않은 진행성 비편평 비소세포 폐암을 가진 환자를 대상으로 티라골루맵과 아테졸리주맵 + 페메트렉시드 및 카보플라틴/시스플라틴 대 펌브롤리주맵 + 페메트렉시드 및 카보플라틴/시스플라틴의 병용에 관한 II상, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구

[2739] 본 실시예는 이전에 치료를 받은 적이 없는 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 비편평 비소세포폐암(NSCLC) 환자를 대상으로 펌브롤리주맵 + 페메트렉시드 및 카보플라틴/시스플라틴과 병용한 위약과 비교하여 아테졸리주맵 + 페메트렉시드 및 카보플라틴/시스플라틴과 병용한 티라골루맵의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 설계된 무작위, II상, 글로벌, 다기관, 이중 맹검 연구를 기재한다.

[2740] A. 연구 설계

[2741] 본 연구의 적격 환자에는 *EGFR* 또는 *ALK* 유전체 이상이 없는 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 비편평 NSCLC를 가지고, ECOG 전신 활동도(0 대 1)를 보이는 치료를 받지 않은 18세 이상의 남성 및 여성 환자가 포함된다.

[2742] 공지된 *EGFR* 또는 *ALK* 재배열이 있는 종양을 가진 환자들은 본

[2743] 연구에서 배제된다. *EGFR* 또는 *ALK* 돌연변이 상태가 공지되지 않은 종양을 가진 환자는 등록 전에 검사를 받아야 한다. 적격 환자는 PD-L1 발현(지역 또는 중앙 분석에 의한 중앙 비율 점수(TPS)/중앙 세포(TC) < 1% 대 1%-49% vs. ³ 50%), 지리적 지역(아시아 대 비아시아), 및 ECOG 전신 활동도(0 대 1)로 계층화되고, 하기의 치료 요법을 받기 위해 1:1로 무작위 배정된다:

[2744] A군: 아테졸리주맵 + 페메트렉시드 및 시스플라틴/카보플라틴과 병용한 티라골루맵;

- [2745] B군: 펌브롤리주맵 + 페메트렉시드 및 시스플라틴/카보플라틴과 병용한 위약.
- [2746] 카보플라틴 또는 시스플라틴의 선택은 시험자의 선택에 따른다. 카보플라틴 또는 시스플라틴의 선택은 무작위 배정 이전에 이루어지며 주기 1의 1일 후에 변경할 수 없다.
- [2747] 무작위 배정 계획은 모든 PD-L1 발현 하위군(TPS/TC < 1%, 1%-49%, 및 ³ 50%)을 적절히 대표하는 거의 동일한 수의 환자가 등록되도록 설계된다. 1차 NSCLC 환자에게서 관찰되는 PD-L1 발현의 자연스러운 분포를 반영하기 위해, 각 PD-L1 하위군에 등록된 환자의 비율은 임상시험용 벤타나(VENTANA) PD-L1(SP263) 동반 진단(CDx) 분석을 이용한 중앙 시험별로 약 80명의 환자(총 계획된 등록의 약 40%)로 제한된다. 지역 및 중앙 결과의 차이를 설명하기 위해, 중앙 결과에 의해 정의된 하위군 등록이 상한치를 초과하는 궤적에 있는 경우, 지역 PD-L1 상태를 기반으로 한 선택적 등록이 실시된다.
- [2748] A군 및 B군에 대한 유도 치료는 4회 주기 동안 21일 주기로 투여된다. 유도기 후에, 환자는 하기에 요약된 유지 요법을 계속할 것이다.
- [2749] • A군: 아테졸리주맵 + 페메트렉시드와 병용한 티라골루맵
- [2750] • B군: 펌브롤리주맵 + 페메트렉시드와 병용한 위약
- [2751] 환자들은 치료 용량 지연에 관계없이 1주기의 제 1일 후 48주 동안 기준선에서 및 6주(± 7일)마다 중앙 평가를 받는다. 48주차 중앙 평가가 완료된 후, 중앙 평가는 RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질병 진행, 동의 철회, 연구 종료, 또는 사망 중 먼저 발생하는 시점까지 용량 지연에 관계없이 그후로 9주마다(± 7일)마다 요구된다. RECIST v1.1에 따라 질병 진행 이후에도 치료받은 환자는 연구 치료가 중단될 때까지 상기 빈도로 중앙 평가를 받게 될 것이다. RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질병 진행(예컨대, 독성, 증상 악화) 이외의 이유로 치료를 중단한 환자는, 환자가 새로운 항암 치료를 시작했는지의 여부와 상관없이, 상기 환자가 연구 치료를 계속 받았다면 뒤이어 진행되었을 것과 동일한 빈도로 예정된 중앙 평가를 계속할 것이다(즉, 주기 1의 1일 후 48주 동안 6주(± 7일)마다, 및 그 후로 RECIST v1.1에 따라 방사선학적 질병 진행, 동의 철회, 연구 종료 또는 사망 중 어느 것이든 먼저 발생한 시점까지 9주(± 7일)마다).
- [2752] 환자는 치료 중, 연구 치료 중단 시, 및 연구 치료 중단 방문 시 환자 보고 결과 설문지(EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 및 EORTC IL46)를 작성하도록 요청받는다.
- [2753] 연구 방문 시 안전성 평가에는 연구의 안전성 평가에 중요하다고 간주되는 이상 반응의 발생률, 특성 및 중증도, 프로토콜-필수 활력 징후, 실험실 이상 및 기타 프로토콜 지정 검사가 포함된다.
- [2754] 연구 동안 혈청 샘플을 수집하여 티라골루맵 및 아테졸리주맵 약동학을 모니터링하고 티라골루맵 및 아테졸리주맵에 대한 항체의 존재를 검출한다.
- [2755] 탐색적 바이오마커 평가를 위해 보관 및 새로 얻은 종양 조직, 혈청, 혈장 및 혈액 샘플을 포함한 환자 샘플들 또한 수집한다.
- [2756] 연구 동안, RECIST v1.1에 따른 질병 진행 기준을 충족하고 임상적 이점의 증거를 보이는 환자는 하기의 기준을 모두 충족하는 경우 시험자의 재량에 따라 티라골루맵/위약 및 아테졸리주맵/펌브롤리주맵을 이용한 치료를 계속할 수 있다.
- [2757] • 시험자에 의해 평가된 임상적 이점의 증거
- [2758] • 질병의 명백한 진행을 나타내는 증상 및 징후의 부재(실험실 값의 악화(예컨대, 신규 또는 악화되는 고칼슘 혈증)를 포함)
- [2759] • 질병 진행에 기인할 수 있는 ECOG 전신 활동도의 감소 없음
- [2760] • 프로토콜이 허용하는 의료 개입으로 관리할 수 없는 중요한 해부학적 부위(예컨대, 연수막 질환)에서 중앙 진행의 부재
- [2761] • 환자는 RECIST v1.1에 따라 초기 방사선학적 진행 시점에 연구 치료를 계속하기 위해 다른 치료 선택사항을 연기하는 것을 인정하는 서면 동의서를 제공해야 한다.

[2762] 모든 시점에서 전체 중앙 반응에 대한 시험자 평가는 RECIST v1.1에만 기반한다. iRECIST에 따른 객관적 반응은 각 지정된 시점에서 개별 병변에 대한 시험자의 평가에 기반하여 프로그램 상에서 계산된다.

[2763] **B. 용량 및 투여**

[2764] 치료 요법은 도 18에 요약되어 있다.

[2765] 아테졸리주맙 및 펌브롤리주맙

[2766] 환자는 각 21일 주기의 제 1일에 A군에서 고정 용량 20 mL(1200 mg)의 아테졸리주맙 또는 B군에서 8 mL(200 mg)의 펌브롤리주맙을 투여 받는다. 아테졸리주맙/펌브롤리주맙의 주입은 표 50에 요약된 지침에 따라 투여된다.

■ 표 50. 아테졸리주맙, 펌브롤리주맙, 티라콜루맙, 및 위약의 1 차 및 후속 주입의 투여

제 1 주입	후속 주입
아테졸리주맙/펌브롤리주맙 주입 - 아테졸리주맙/펌브롤리주맙의 1차 주입에 대해 예비투약은 실시하지 않는다. - 상기 주입을 시작하기 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 및 체온)를 기록한다. - 아테졸리주맙/펌브롤리주맙을 60(± 15) 분에 걸쳐 주입한다.	- 환자가 이전에 임의의 아테졸리주맙/펌브롤리주맙 주입시 IRR을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 용량 투여 및 그 이후에 항히스타민제 및/또는 해열제를 예비투약할 수 있다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록한다. - 아테졸리주맙/펌브롤리주맙은 이전 주입이 IRR 없이 허용되었던

[2767]

	임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 15(□□5)분 마다 활력 징후를 기록한다.	경우 30(± 10) 분에 걸쳐 또는 환자가 이전 주입시 IRR을 경험한 경우, 60(± 15) 분에 걸쳐 주입. 환자가 이전 주입시 IRR을 경험한 경우, 또는 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 활력 징후를 기록한다.
아테졸리주맙/펌브롤리주맙 주입 후 관찰 기간	- 아테졸리주맙/펌브롤리주맙 주입 후 환자는 60분 간의 관찰 기간을 시작한다. - 아테졸리주맙/펌브롤리주맙의 주입 후 30(± 10)분에 활력 징후를 기록한다. - 환자에게 주입 후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시한다.	- 환자가 주입 관련 이상 반응 없이 이전의 아테졸리주맙/펌브롤리주맙 주입을 잘 허용하는 경우, 그 다음 및 후속 주입 이후 관찰 기간은 30분으로 단축될 수 있다. - 환자가 이전 주입에서 주입 관련 이상 반응을 경험한 경우, 관찰 기간은 60 분이다. - 임상적으로 지시된 경우, 아테졸리주맙/펌브롤리주맙의 주입 후 30(± 10)분에 활력 징후를 기록한다.

[2768]

티라골루맙/위약 주입	• 티라골루맙/위약 주입 이전에 예비 투약은 허용되지 않는다. • 상기 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 및 체온)를 기록한다. • 티라골루맙/위약은 60(±15)분에 걸쳐 주입된다. • 상기 주입 중에 15(±5)분마다 활력 징후를 기록한다.	• 환자가 이전에 임의의 티라골루맙/위약 주입 중 IRR을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 주입에 대해 항히스타민제 및/또는 해열제를 예비투약할 수 있다. • 티라골루맙/위약 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록한다. • 티라골루맙/위약은, 만약 이전 주입이 주입 관련 반응 없이 내약된 경우 30(±10)분에 걸쳐, 또는 환자가 이전 주입으로 주입 관련 반응을 경험한 경우 60(±15)분에 걸쳐 주입한다. • 임상적으로 지시된 경우, 주입 중에

[2769]

티라골루맙/위약 주입 후 관찰 기간	• 티라골루맙/위약의 주입 후, 환자는 60분간의 관찰 기간을 시작한다. • 티라골루맙/위약의 주입 후 30(±10)분에 활력 징후를 기록한다. • 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시한다.	• 환자가 주입 관련 이상반응 없이 티라골루맙/위약의 이전 주입을 내약한 경우, 관찰 기간을 30분으로 단축할 수 있다. • 환자가 이전 주입에서 주입 관련 이상 반응을 경험한 경우, 관찰 기간은 60 분이다. • 임상적으로 지시된 경우, 티라골루맙/위약의 주입 후 30(±10)분에 활력 징후를 기록한다. • 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시한다.

[2770]

[2771]

티라골루맙 및 위약

[2772]

환자는 각 21일 주기의 제 1일에 A군에서 고정 용량 10 mL(600 mg)의 티라골루맙 또는 B군에서 10 mL의 위약을 투여 받는다. 티라골루맙/위약 주입은 표 50에 요약된 지침에 따라 투여된다.

[2773]

페메트렉시드, 시스플라틴 및 카보플라틴

[2774] 표 51은 페메트렉시드, 카보플라틴 또는 시스플라틴의 치료 투여에 대한 용량 및 권장 주입 시간을 나열한다.

■ 표 51. 페메트렉시드, 카보플라틴 또는 시스플라틴에 대한 치료 요법

연구 약물	용량 및 경로	유도기(4 회 주기)	유지(PD 까지)
페메트렉시드	500 mg/m ² IV	Q3W 의 1 일에 약 10 분 동안	Q3W 의 1 일에 약 10 분 동안
카보플라틴	AUC 5 IV	Q3W 의 1 일에 약 30~60 분 동안	해당 없음
시스플라틴	75 mg/m ² IV	Q3W 의 1 일에 1~2 시간 동안	해당 없음
AUC = 농도-시간 곡선하 면적; IV = 정맥내; PD = 진행성 질병; Q3W = 3주마다.			

[2775]

[2776] 환자는 현지 치료 표준 및 제조업체의 지침에 따라 백금계 치료제에 대한 항구토제 및 IV 수분 공급을 투여 받는다. 하지만, 면역 조절 효과로 인해 임상적으로 가능한 경우 스테로이드의 예비투약이 제한된다. 또한, 페메트렉시드와 관련된 피부 발진의 경우, 임상적으로 가능할 때마다 제1선 치료로 국소 스테로이드 사용이 권장된다.

[2777] 표 52는 페메트렉시드에 대해 제안된 예비 투약을 나열한다.

■ 표 52. 페메트렉시드의 예비 투약

예비투약	용량 및 경로	시간
덱사메타손	4 mg PO	페메트렉시드 투여 전날, 당일 및 다음날 하루 2 회
염산	350-1000 µg PO	주기 1 의 1 일 이전에 적어도 5~7 일 이내에 시작해서 페메트렉시드 중단 후 3 주까지 계속해서 하루 1 회
비타민 B ₁₂	1000 µg IM	주기 1 의 1 일에 시작해서 페메트렉시드 중단 후 3 주까지 계속 Q9W
IM = 정맥내; PO = 경구; Q9W = 9 주마다.		

[2778]

[2779] 유도기 동안, 화학요법 주기는, 21일 주기 동안 적어도 하나의 백금계 화학요법 성분이 적어도 1회 투여되는 경우, 유도 화학요법의 4회 주기의 수에 포함된다. 화학요법이 제공되지 않은 주기는 총 유도 화학요법 주기의 수에 포함되지 않는다.

[2780] 용량 변경

[2781] 페메트렉시드 및 시스플라틴/카보플라틴의 용량 변경은 처방 정보 및 현지 치료 표준에 따라 독성에 대해 허용된다.

[2782] 용량 변경 지침은 하기에 제공된다. 한번 감량하면, 용량은 100%로 다시 증량할 수 없다.

[2783] 환자가 2회 용량 감량 후 임의의 혈액학적 또는 비혈액학적 3등급 또는 4등급의 독성을 경험하거나 독성으로 인해 치료가 63일 넘게 지연되는 경우 페메트렉시드 또는 시스플라틴/카보플라틴을 이용한 치료를 중단한다.

[2784] 혈액 독성

[2785] 각 주기의 시작 시, ANC는 ³ 1500/vL 이고 혈소판 수는 ³ 100,000/vL이다. 회복을 위한 충분한 시간을 허용하기 위해 치료는 최대 63일 동안 지연될 수 있다. 성장인자는 미국임상종양학회(ASCO) 및 NCCN 지침(Smith et al. 2015; NCCN 2019)에 따라 사용된다. 회복 시, 이전 주기의 최저 혈소판 및 호중구 값을 기반으로 후속 주기의 시작 시 용량 조절이 이루어진다(표 53). ANC 및 혈소판 모두에 대해 용량 조절이 필요한 경우, 환자는 더 낮은 용량을 투여받아야 한다.

표 53. 혈액학적 독성에 대한 화학요법 용량 변경

독성	용량
ANC < 500/ μ L 및 혈소판 $\geq$ 50,000/ μ L	이전 용량의 75%
혈소판 < 25,000/ μ L, ANC 와 관계없음	이전 용량의 75%
혈소판 < 50,000/ μ L + $\geq$ 2 등급의 출혈, ANC 와 관계없음	이전 용량의 50%
ANC < 1000/ μ L + $\geq$ 38.5°C 의 발열	이전 용량의 75%
이전 주기의 최저	

시험자는 이러한 합병증이 신속하고 적절하게 관리될 수 있도록 골수억제, 감염 또는 열성 호중구감소증의 초기 및 명백한 징후에 경계한다. 환자는 이러한 징후를 인지하고 가능한 한 빨리 의료 조치를 취하도록 권장된다.

혈액학적 독성으로 인해 화학요법이 보류되는 경우, 전체 혈구 수(차등 WBC 포함)는 개수가 요약된 치료 하한선에 도달할 때까지 매주 수득한다. 그런 다음, 치료가 재개된다.

빈혈에 대한 용량 감량은 권장되지 않는다. 환자는 시험자의 지침에 따라 지원된다.

비혈액학적 독성

비혈액학적 독성(표 54)의 경우, 환자의 기준선 값(또는 환자가 기준선에서 독성이 없는 경우 1 등급 이하) 이하로 회복될 때까지 치료가 최대 63일 동안 지연된다. 후속 주기 시작 시 용량 감소는 이전 주기에서 투여된 용량의 비혈액학적 독성을 기반으로 실시한다. 표 54는 비혈액학적 독성에 대한 권장 용량 변경을 제공한다.

표 54. 혈액학적 독성에 대한 화학요법 용량 변경

독성	이전 용량의 %로서 조정된 용량
설사	3 또는 4 등급 75%
메스꺼움/구토	3 또는 4 등급 75%
신경독성	2 등급 75%
	3 또는 4 등급 50% 또는 영구 중단
아미노전이효소 상승	3 등급 75%
	4 등급 중단
기타	3 또는 4 등급 75%
AUC = 농도-시간 곡선하 면적 * 시험자가 적절하다고 판단하는 경우, 카보플라틴 용량을 이전 AUC의 지정된 백분율로 조정한다. b 적절한 설사약으로 인해 발생하는 3 등급 또는 4 등급의 설사 또는 입원이 필요한 임의의 등급의 설사. c 항구토제 사용에도 불구하고.	

설사는 적절한 설사약으로 조절한다. 메스꺼움 및/또는 구토는 적절한 항구토제로 조절할 수 있다. 3 등급 또는 4 등급 신경독성의 경우, 화학요법은 개선 시 이전 용량의 50%로 재개하거나 즉시 중단한다(시험자의 임상 판단에 따름).

C. 병용 요법

병용 요법은 연구 약물 개시 7일 전부터 연구 중단 방문시까지 프로토콜 필수 치료 외에 환자가 사용한 임의의 약물(예컨대, 처방약, 일반의약품, 백신, 약초 또는 동종 요법 치료제, 영양 보조제)을 포함한다. 상기 전체 약물은 시험자에게 보고되고 기록된다.

허용된 요법

환자는 연구 기간 동안 하기의 요법을 사용하는 것이 허용된다:

• 연간 실패율이 1% 미만인 경구 피임약

• 호르몬 대체 요법

- [2800]  하기에 개략된 바와 같은 완화 방사선 요법(예컨대, 공지된 골 전이의 치료 또는 통증의 증상 완화):
- [2801] 방사선학적 질병 진행에 대한 문서화가 없는 환자의 경우, 증상 관리를 위한 지지적 치료를 최대화하고 종양 표적 병변의 평가를 방해할 방사선 요법을 피하는 것을 강력히 권장한다. 티라글루맙/위약 및 아테졸리주맙/웁브롤리주맙을 이용한 치료는 완화 방사선 요법 동안 계속될 수 있다.
- [2802]  골중 미네랄 밀도를 증가시키는 핵인자-B 리간드 표적 요법의 수용체 활성화제
- [2803]  뼈 손실의 진행을 늦추는 비스포스포네이트
- [2804]  예방적 또는 치료적 항응고 요법(예컨대, 안정된 용량의 와파린 또는 저분자량 헤파린)
- [2805]  비활성화 인플루엔자 예방 접종
- [2806]  식욕 자극제로 투여되는 메게스트롤 아세테이트
- [2807]  미네랄로코르티코이드(예컨대, 플루드로코르티손)
- [2808]  만성 폐쇄성 폐질환 또는 천식에 투여되는 흡입용 또는 저용량 코르티코스테로이드
- [2809]  기립성 저혈압에 대해 투여된 저용량 미네랄 코르티코이드 또는 부신피질 기능 부전에 대한 저용량 미네랄 코르티코이드 및 코르티코스테로이드, 페메트렉시드 및 시스플라틴 또는 카보플라틴에 대한 예비투약이 허용된다. 항히스타민제, 해열제, 및/또는 진통제의 예비투약은 시험자의 재량에 따라 제2 및 후속의 아테졸리주맙/웁브롤리주맙 및 티라글루맙/위약 주입에 대해서만 투여할 수 있다.
- [2810] 일반적으로, 시험자는 지역 표준 관행에 따라 임상적으로 지시된 주의 또는 금지된 요법으로 정의된 것
- [2811] 이외의 지지 요법으로 환자의 치료를 관리한다. 주입 관련 증상을 경험한 환자는 증상에 따라 아세트아미노펜, 이부프로펜, 디펜히드라민, 및/또는 H2 수용체 길항제(예컨대, 파모티딘, 시메티딘), 또는 지역 표준 관행에 따른 등가의 약물로 치료를 받을 수 있다. 호흡 곤란, 저혈압, 쉼썩 거림, 기관지경련, 빈맥, 산소 포화도 감소 또는 호흡 곤란으로 나타나는 중증 주입 관련 반응들은 임상적으로 지시된 바와 같은 지지 요법(예컨대, 산소 보충 및 β_2 아드레날린 작용제)으로 관리한다.
- [2812] 주의 요법
- [2813] 전신 코르티코스테로이드 및 TNF- α 억제제는 티라글루맙 및/또는 아테졸리주맙을 이용한 치료의 잠재적인 유익한 면역학적 효과를 약화시킬 수 있다. 따라서, 전신 코르티코스테로이드 또는 TNF- α 억제제를 임상적으로 투여해야 하는 상황에서는, 항히스타민제를 포함한 대안을 고려한다. 대안이 가능하지 않은 경우, 시험자의 재량에 따라 전신 코르티코스테로이드 및 TNF- α 억제제를 투여할 수 있다.
- [2814] 티라글루맙 및/또는 아테졸리주맙 요법과 관련된 특정 이상 반응을 치료하기 위해, 시험자의 재량에 따라 전신 코르티코스테로이드가 권장된다.
- [2815] 금지된 요법
- [2816] 다음과 같은 병용 요법의 사용은 하기와 같이 금지된다:
- [2817]  연구 치료제 개시 전 28일 이내 및 연구 치료 기간 동안 (프로토콜 필수 연구 치료 이외의) 임상시험 요법은 금지된다.
- [2818]  연구 치료를 시작하기 전 다양한 기간 동안, 작용제에 따라서, 및 질병 진행이 문서화되고, 특정 상황 하에 환자가 완화 방사선 요법을 제외하고 연구 치료를 중단할 때까지, 암 치료를 위한 병용 요법(화학요법, 호르몬 요법, 면역요법, 방사선 요법 및 한약 요법을 포함하지만, 이에 제한되지는 않음)을 금지한다.
- [2819]  연구 치료제 개시 전 4주 이내, 연구 치료제 중, 및 연구 치료제의 최종 용량 후 5개월 동안 독성 악화 생백신
- [2820]  연구 치료제 개시 전 및 연구 치료제 동안 4주 또는 5회의 약물 제거 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내의 전신

면역자극제(인터페론 및 IL-2를 포함하지만, 이에 제한되지는 않음) - 상기 제제는 연구 치료제와 병용 투여 시 자가면역 질환의 위험을 증가시킬 가능성이 있기 때문임

• 연구 치료제 중 전신 면역억제제(시클로포스파미드, 아자티오프린, 메토트렉세이트 및 탈리도마이드를 포함)
- 상기 제제는 연구 치료제의 유효성 및 안전성을 변경할 가능성이 있기 때문임.

D. 선정 기준

환자는 연구 참가를 위해 하기의 기준을 충족해야 한다:

• 서명한 사전 동의서

• 사전 동의서에 서명할 당시의 연령 ³ 18세

• 연구 프로토콜을 준수할 능력

• 0 또는 1의 ECOG 전신 활동도

• 조직학적 또는 세포학적으로 문서화된 국소 진행성 절제 불가능 또는

전이성 비편평 NSCLC

혼합 NSCLC 조직학의 종양이 있는 환자는 주요 조직학적 성분에 기반하여 비편평으로 분류되어야 한다. 혼합 NSCLC 및 소세포 폐암이 있는 환자는 본 연구에 적격이 아니다.

• 전이성 비편평 NSCLC에 대한 선행 전신 치료 없음

비전이성 질병에 대한 치료 목적으로 신보조, 보조 화학요법, 방사선요법 또는 화학방사선요법을 받은 환자는 화학요법 및/또는 방사선요법의 마지막 용량 투여 후 무작위 배정으로부터 적어도 12개월의 무치료 간격을 경험했어야 한다.

• 지역 보건 당국이 승인한 분석법(SP263[바람직한] 또는 SP263이 입수 가능하지 않은 경우에만 22C3)의 사용을 통한, 또는 승인된 지역 검사가 입수 가능하지 않은 경우 중앙 실험실 분석(임상시험 벤틀라[SP263] CDx 분석)을 통해 공지된 종양 PD-L1 상태

관련 병리 보고서와 함께 포르말린 고정, 파라핀 포매(FFPE) 블록(바람직한) 또는 15~20개의 비염색 연속 슬라이드에서 대표적인 종양 표본의 확인된 입수 가능성. EGFR 돌연변이 및/또는 ALK 전좌에 대한 중앙 검사가 필요한 경우, 추가로 5개의 염색되지 않은 슬라이드를 제공해야 한다.

종양 조직은 전체 및 생존 가능한 종양 함량(즉, 세포 환경 및 조직 구조가 보존된 최소 100개의 생존 가능한 종양 세포)을 기반으로 하여 품질이 양호하다. 허용되는 샘플에는 절제하여 얻은 샘플, 심부 종양 조직에 대한 코어-바늘 생검(새로 수집한 생검에 대해 최소 3개의 코어 포함) 또는 피부, 피하 또는 점막 병변에 대한 절제, 절개, 편지 또는 검자 생검, 또는 기관지내 초음파(EBUS) 코어 바늘 생검이 포함된다.

때때로 미세 바늘 흡인이라고도 하는 기관지내 초음파-경기관지 바늘 흡인(EBUS-TBNA)은, 상기에 기재된 바와 같이 조직이 품질이 양호하다면(즉, 세포 환경 및 조직 구조가 보존된 최소 100개의 생존 가능한 종양 세포), 허용 가능하다. 바늘 흡인의 경우, 18 게이지 이상의 바늘이 권장된다.

조직 구조를 보존하지 않고 세포 현탁액 및/또는 도말을 생성하지 않는 미세 바늘 흡인, 칫솔질, 흉막 삼출액의 세포 펠렛, 및 세척 샘플은 허용 가능하지 않다.

골 전이로부터의 종양 조직은 IHC에 의한 종양 PD-L1 발현에 대해 평가할 수 없으므로 허용 가능하지 않다.

보관 조직이 불충분하거나 입수 가능하지 않은 경우, 생검 부위가 안전하게 접근 가능한 경우 환자는 선별검사 시 생검을 받을 수 있다. 생검을 제공할 수 없다면, 염색되지 않은 10개 이상의 연속 슬라이드를 제공할 수 있는 경우, 의료 모니터 요원과 논의 하에 환자는 여전히 적격이 될 수 있다.

• RECIST v1.1에서 정의한 측정 가능한 질병

이전에 조사된 병변은 방사선 이후 해당 부위에서 질병 진행이 명백하게 기록되었고 이전에 조사된 병변이 측정

가능한 질병의 유일한 부위가 아닌 경우에만 측정 가능한 질병으로 간주될 수 있다.

- [2842]  기대 수명 ³ 12주
- [2843] · 연구 치료제 개시(주기 1의 1일) 전 14일 이내에 수득한, 하기와 같은 실험실 시험 결과로 정의되는 적절한 혈액학적 및 말단 장기 기능:
- [2844] - ANC ³ 1.5 × 10⁹/L (³ 1500/^vL), 과립구 집락 자극 인자 보조 없음
- [2845] - 림프구 수 ³ 0.5 × 10⁹/L(³ 500/^vL)
- [2846] - 혈소판 수 ³ 100 × 10⁹/L (³ 100,000/^vL), 수혈 없음
- [2847] - 헤모글로빈 ³ 90 g/L(³ 9 g/dL)
- [2848] 환자는 이 기준을 충족하기 위해 지역 치료 표준에 따라 수혈을 받거나 적혈구 생성 치료를 받을 수 있다.
- [2849] - AST, ALT, 및 ALT ≤ 2.5 × 정상 상한치(ULN), 하기를 예외로 함:
- [2850] 간 전이가 기록된 환자: AST 및 ALT ≤ 5 × ULN
- [2851] 문서로 기록된 간 또는 골 전이를 가진 환자: ALP ≤ 5 × ULN
- [2852] - 총 빌리루빈 ≤ 1.5 × ULN, 하기를 예외로 함:
- [2853] 공지의 Gilbert병 환자: 빌리루빈 수준 ≤ 3 × ULN
- [2854] - 크레아티닌 청소율(CrCl) ³ 40 mL/분(³ 60 mL/분, 시스플라틴에 요구됨), 콕크로프트-가울트 식(1976)을 사용하여 CrCl 결정을 위해 24시간 소변 수집에 의해 계산됨
- [2855] - 알부민 ³ 25 g/L (³ 2.5 g/dL)
- [2856] · 치료적 항응고제를 투여받지 않는 환자의 경우: INR 및 aPTT ≤ 1.5 × ULN
- [2857]  치료적 항응고 요법을 투여 받은 환자의 경우: 안정적인 항응고 요법
- [2858]  선별 검사 시 HIV 검사 음성
- [2859]  선별 검사 시 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 검사 음성
- [2860]  선별 검사 시 B형 간염 표면 항체(HBsAb) 검사 양성 또는 하기 중 하나를 동반한 선별 검사 시 HBsAb 음성:
- [2861] - 총 B형 간염 코어 항체(HBcAb) 음성
- [2862] - 총 HBcAb 검사 양성, 이후 B형 간염 바이러스(HBV) DNA 검사 음성(지역 실험실 정의에 따름)
- [2863]  선별 검사시 C형 간염 바이러스(HCV) 항체 검사 양성, 또는 선별 검사시 HCV 항체 검사 양성 후 HCV RNA 검사 음성. HCV RNA 검사는 HCV 항체 검사 양성인 환자에게만 시행된다.
- [2864]  가임 여성의 경우: 금욕 유지(이성간 성교 금지) 또는 하기에 정의된 바와 같이 피임법 사용에 대한 동의 및 난자 기증 자제에 대한 동의
- [2865] 여성은 치료 기간 동안 그리고 티라골루맵 또는 위약의 최종 용량 투여 후 90일, 아테졸리주맵 또는 켈브롤리주맵의 최종 용량 투여 후 5개월 동안, 폐메트렉시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴의 최종 용량 투여 후 6개월 동안 금욕을 유지하거나 또는 연간 실패율이 < 1%인 피임법을 사용하여야 한다. 여성은 상기 동일한 기간 동안 난자 기증을 자제해야 한다.
- [2866] 여성이 초경 이후이고, 폐경 후 상태(³ 폐경 이외의 확인된 원인 없이 계속해서 12개월 동안 무월경이 지속됨)에 도달하지 않았으며, 수술(즉, 난소, 나팔관 및/또는 자궁 제거) 또는 시험자가 결정한 다른 원인(예컨대, 뮐러관 무발생)으로 인한 영구적인 불임이 아닌 경우, 가임기인 것으로 간주된다. 가임기의 정의는 지역 지침 또는 규정에 맞게 조정될 수 있다.
- [2867] 연간 실패율이 < 1%인 피임법의 예로는 양측 난관 결찰, 남성 불임술, 배란을 억제하는 호르몬 피임약, 호르몬

방출 자궁 내 장치 및 구리 자궁 내 장치가 있다.

[2868] 성적 금욕의 신뢰성은 임상 시험 기간 및 환자가 선호하는 일상적인 생활 방식과 관련하여 평가한다.

[2869] 주기적 금욕(예컨대, 달력, 배란, 증상온, 배란 후 방법) 및 체외사정은 적절한 피임 방법이 아니다.

[2870] 연구 치료제 중단 후 임신을 원하는 여성은 카보플라틴 치료로 인한 비가역적 불임의 가능성 때문에 연구 치료를 시작하기 전에 난모세포 보존에 대한 조언을 구해야 한다.

[2871]  남성의 경우: 하기에 규정된 바와 같이, 금욕을 유지하거나(이성간 성교를 자제하거나) 또는 피임법을 이용하는 데 동의, 및 정자 기증의 자제하는 데 동의:

[2872] 임신하지 않은 가임기 여성 파트너와 함께, 수술로 인한 불임이 아닌 남성은 치료 기간 동안 그리고 티라골루맙 또는 위약의 마지막 용량 투여 후 90일 동안, 아테졸리주맙 또는 켈브롤리주맙의 마지막 용량 투여 후 4개월, 페메트렉시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴의 마지막 용량 투여 후 6개월 동안 금욕을 유지하거나, 또는 콘돔에 더하여 실패율이 연간 1% 미만인 추가적인 피임법을 사용하여 배아 및/또는 유전독성 노출을 방지한다. 남성은 상기 동일한 기간 동안 정자 기증을 삼가야 한다.

[2873] 가임기 여성 파트너와 함께, 남성은 배아 노출을 피하기 위해 치료 기간 중 및 티라골루맙 또는 위약의 최종 용량 투여 후 90일 동안, 아테졸리주맙 또는 켈브롤리주맙의 최종 용량 투여 후 4개월, 카보플라틴 및 파클리탁셀 또는 냅-파클리탁셀의 최종 용량 투여 후 6개월 동안 금욕을 유지하거나 콘돔을 사용해야 한다.

[2874] 성적 금욕의 신뢰성은 임상 시험 기간 및 환자가 선호하는 일상적인 생활 방식과 관련하여 평가한다.

[2875] 주기적 금욕(예컨대, 달력, 배란, 증상온, 배란 후 방법) 및 체외사정은 적절한 피임 방법이 아니다.

[2876] 연구 치료제 개시 후 아이를 갖기를 원하는 남성은 화학요법 페메트렉시드, 시스플라틴, 또는 카보플라틴을 이용한 치료로 인한 비가역적 불임의 가능성 때문에 연구 치료를 시작하기 전에 정자 보존에 대한 조언을 구해야 한다.

[2877] E. 배제 기준

[2878] *EGFR* 유전자 또는 *ALK* 융합 종양유전자에 돌연변이가 있는 것으로 공지된 NSCLC를 가진 경우 환자는 연구 참가에서 배제된다. *EGFR* 또는 *ALK* 상태가 공지되지 않은 비편평 NSCLC를 가진 환자는 사전 선별 검사 또는 선별 검사에서 검사를 받는다. *EGFR* 및/또는 *ALK* 상태는 국부적으로 또는 중앙 실험실에서 평가된다. 국부적으로 평가된 *EGFR* 상태는 엑손 1821에서 돌연변이를 검출하는 검증된 보건 당국 승인 시험을 사용하여 조직 또는 세포 학에서 실시한다. 중앙 *EGFR* 및/또는 *ALK* 검사를 위해 샘플을 제출하는 경우, 추가 슬라이드가 제공된다.

[2879] F. 평가

[2880] 연구 전반에 걸쳐 안전성 및 내약성에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다. 각 용량 투여 전에 독성에 대해 환자를 평가하고; 임상 평가 및 현지 실험실 검사 값이 허용 가능한 경우에만 투약을 실시한다.

[2881] 병력, 기준선 조건, 병용 약물, 및 인구 통계 데이터

[2882] 임상적으로 유의적인 질병, 수술, 암 이력(선행 암 요법 및 절차 포함) 및 폐암 돌연변이 상태(예컨대, *EGFR* 및 *ALK*), 생식 상태, 흡연 이력, 알코올 및 남용 약물 사용을 포함한 병력이 기준선에서 기록된다. 또한, 연구 치료제 개시 전 7일 이내에 환자가 사용한 모든 약물(예컨대, 처방약, 일반의약품, 백신, 약초 또는 동종 요법 치료제, 영양 보조제)가 기록된다. 각 후속 신체 검사 시, 구간 의료 기록을 수득하고 약물 및 알레르기의 모든 변화를 기록한다.

[2883] 인구학적 데이터는 연령, 성별, 및 자가 보고한 인종/민족을 포함한다.

[2884] 신체 검사

[2885] 전체 신체 검사가 선별 검사에서 실시되고 머리, 눈, 귀, 코, 및 목, 및 심혈관, 피부과, 근골격, 호흡, 위장, 비뇨생식, 및 신경계의 평가를 포함한다. 기준선에서 확인된 이상을 기록한다.

[2886] 제한된, 증상 지향적 신체 검사는 지정된 기준선 이후 방문 시 및 임상적으로 지시된 대로 실시한다. 기준선 이상으로부터의 변화를 환자의 환자 메모에 기록한다. 새로운 또는 악화된 임상적으로 유의한 이상을 기록한다.

[2887] 활력 징후

- [2888] 활력징후에는 환자가 앉은 자세에서의 호흡수, 맥박수, 수축기 및 이완기 혈압, 및 체온을 포함한다.
- [2889] 일반 병력 및 기준선 상태 eCRF에 기준선에서 관찰된 이상을 기록한다. 후속 방문에서 새로운 또는 악화된 임상적으로 유의한 이상을 기록한다.
- [2890] ECOG 전신 활동도
- [2891] 수행 상태는 기준선에서 ECOG 전신 활동도를 사용하여 측정하며 연구 전반에 걸쳐 정기적으로 평가한다.
- [2892] 종양 및 반응 평가
- [2893] 선별 검사 및 후속 종양 평가는 (사용금지되지 않는 한 IV 조영제 및 기관 표준에 따라 적절한 경우 경구 조영제를 이용한) 복부 및 가슴의 CT 스캔을 포함한다. 골반의 조영제를 이용한 CT 스캔은 선별 검사 시 그리고 임상적으로 지시된 바와 같이 또는 후속 반응 평가에서 지역 치료 표준에 따라서 요구된다. 흉부의 비조영 CT 스캔과 함께 흉부, 복부 및 골반의 조영제를 이용한 MRI 스캔은 조영제를 사용한 CT 스캔이 금기인 환자(즉, 요오드 기반 조영제 알레르기 또는 신장 청소율 장애가 있는 환자)에서 사용할 수 있다.
- [2894] 모든 환자의 CNS 전이를 평가하기 위해 선별 검사 시 머리의 조영제를 이용한 CT 스캔(조영제) 또는 MRI 스캔(CT 조영제가 금기인 경우)을 실시해야 한다. 조영제를 사용한 CT 스캔이 실시되고 뇌 전이의 존재가 불확실한 것으로 간주되는 경우, 기준선에서 CNS 전이 진단을 확인하거나 반박하기 위해 머리의 MRI 스캔이 필요하다.
- [2895] 종양 평가를 위한 CT 스캔이 양전자 방출 단층촬영(PET)/CT 스캐너에서 실시되는 경우, CT 획득은 전체 조영제 진단 CT 스캔의 표준과 일치해야 한다.
- [2896] 임상적으로 지시된 경우, 목의 뼈 스캔 및 CT 스캔과 같은 추가적인 조사도 실시되어야 한다. 시험자의 재량에 따라, RECIST v1.1에 따라 측정가능한 질환의 다른 평가 방법이 사용될 수 있다.
- [2897] 검사를 반복하는 대신, 사전 동의를 수득하기 전 그리고 주기 1의 1일의 28일 이내에 치료 표준으로 실시된 종양 평가가 사용될 수 있다. 측정가능한 및/또는 측정 불가능한 질병을 포함하여 공지된 모든 질병 부위는 선별 검사 시 기록되고 각 후속 종양 평가에서 재평가된다.
- [2898] 환자는 치료 지연에 관계없이 기준선에서 및 주기 1의 1일 이후 48주 동안 6주(± 7 일)마다 종양 평가를 받는다. 48주차 종양 평가가 완료된 후, 종양 평가는, 치료 지연과 관계없이, RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질병 진행(또는 RECIST v1.1에 따른 질병 진행 후 연구 치료를 계속하는 환자들의 경우 임상적 이점 상실), 동의 철회, 사망 또는 연구 종료 중 먼저 발생하는 시점까지 9주(± 7 일)마다 실시한다. 진행성 질병 또는 임상적 이점의 소실이 예상되는 경우 시험자의 재량에 따라 언제든지 스캔이 실시될 수 있다.
- [2899] 반응은 RECIST v1.1을 사용하여 상기 자세히 설명한 이미징 방식으로 시험자가 평가한다. 모든 시점에서 전체 종양 반응에 대한 시험자의 평가는 RECIST v1.1 만을 기초로 한다. 방문 전체에 걸쳐 내부 일관성을 보장하기 위해 가능한 경우 동일한 평가자가 평가를 실시한다. 다음 주기에 투약 전에 시험자가 결과를 검토해야 한다.
- [2900] 티라골루맷/위약 및 아테졸리주맷/팜브롤리주맷을 이용한 연구 치료제는 방사선사진 데이터, 생검 결과(가능한 경우), 및 임상 상태를 통합 평가한 후 질병 진행으로 인한 허용할 수 없는 독성 또는 증상 악화가 없는 상태에서 시험자가 평가한 바와 같이 환자들이 임상 이점을 경험하는 한 계속된다. RECIST v1.1에 따른 질병 진행 기준을 충족하는 환자는 지정된 모든 기준을 충족하고 서면 동의를 제공하는 경우 연구 치료를 계속할 수 있다.
- [2901] RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행 이외의 이유로(예컨대, 독성, 증상 악화) 치료를 중단한 환자는 RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행, 동의 철회, 사망, 또는 연구 종료 중 먼저 발생하는 시점까지 상기에 기재된 빈도로 예정된 종양 평가를 계속할 것이다. RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행 없이 새로운 항암 요법을 시작하는 환자는 RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질병 진행, 동의 철회, 사망 또는 연구 종료 중 먼저 발생하는 시점까지 상기에 기재된 빈도로 종양 계속할 것이다.
- [2902] 모든 시점에서 전체 종양 반응에 대한 시험자의 평가는 RECIST v1.1 만을 기초로 한다. 전체 종양 평가는 모든 표적 병변, 비표적 병변 및 새로운 병변에 대한 항목을 기반으로 하는 iRECIST에 따른다. iRECIST에 따른 반응 평가를 용이하게 하기 위해, 질병 진행 이후에도 연구 치료를 받는 환자의 경우 RECIST v1.1에 따른 진행 이후 종양 평가를 계속하여야 한다. 이러한 평가에는 표적 병변의 지속적인 측정, 비표적 병변의 평가(분명한 진행을 보인 비표적 병변의 추가 악화에 대한 모니터링 포함), 및 모든 후속 평가에서 새로 확인된 병변의 평가(병변이 측정 가능한 경우 측정 포함)가 포함된다.

- [2903] 심전도
- [2904] ECG는 선별 검사 시 및 임상적으로 지시된 때에 필요하다. 각 환자의 ECG는 가능한 한 동일한 장치에서 취득한다. 리드(lead) 배치는 가능한 한 일관된다. ECG 기록은 환자가 적어도 10분 동안 바로 누운 자세를 취한 후에 실시해야 한다.
- [2905] 안전 모니터링 목적을 위해, 시험자는 모든 ECG 추적을 검토한다. ECG 추적의 사본은 기관에서 환자의 영구 연구 파일의 일부로서 보관된다. 형태학적 파형 변화 또는 기타 ECG 이상을 문서화해야 한다.
- [2906] 임상 결과 평가
- [2907] PRO 기기는 치료 이점을 문서화하고 파클리탁셀/넵-파클리탁셀과 함께 티라골루맙 및 아테졸리주맙 + 카보플라틴의 임상 프로파일을 보다 충분히 특성화하기 위해 완성된다. PRO 데이터는 하기의 도구들을 사용하여 수집된다: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 및 EORTC IL46의 단일 항목.
- [2908] 설문지(EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 및 EORTC IL46)는 연구 약물 투여 전 주기 1의 1일(기준선); 그런 다음 주기 4를 통한 연구 약물의 투여 전 1일의 모든 치료 주기에서(즉, 주기 2의 1일, 주기 3의 1일, 및 주기 4의 1일) 완료된다,
- [2909] 주기 5에서, 상기 설문지는 연구 치료 중지 방문 때까지 연구 약물 투여 전 1일의 연구 치료 주기를 하나 건너서(즉, 주기 5의 1일; 주기 7의 1일; 주기 9의 1일 등) 및 연구 치료 중단 방문 시에 완료한다.
- [2910] 전체 게놈 시퀀싱 또는 전체 엑솜 시퀀싱을 위한 혈액 샘플
- [2911] 참여 기관에서, 연구 약물에 대한 반응을 예측하거나, 더 심각한 질병 상태로의 진행과 관련되거나, 연구 약물에 대한 후천적 내성과 관련되거나, 부작용 발생에 대한 민감성과 관련되거나, 개선된 이상 반응 모니터링 또는 조사를 유도하거나, 질병 생물학 및 약물 안전에 대한 지식과 이해를 향상시킬 수 있는 변이체를 WGS 또는 WES가 식별할 수 있도록 DNA 추출을 위해 혈액 샘플을 수집한다. 혈액에서 추출한 DNA를 조직에서 추출한 DNA와 비교하여 생식계열 변이체와 체세포 변이체를 구별하여 체세포 변이체를 식별할 수 있다. 샘플은 분석을 위해 하나 이상의 실험실로 보낼 수 있다.
- [2912] WGS 또는 WES를 위한 혈액 샘플의 수집 및 제출은 각 기관의 IRB/EC 및 해당하는 경우 적절한 규제 기관의 탐색적 연구 검토 및 승인에 달려 있다.
- [2913] 유전체학은 질병 병리생물학에 대한 연구원의 이해를 더욱 증진시킨다. WGS 및 WES는 각각 게놈 및 엑솜의 포괄적인 특성을 제공하며, 이 연구에서 수집된 임상 데이터와 함께, 유효성 및 안전성을 모니터링하거나 어떤 환자가 약물에 반응하거나 이상 반응이 발생할 가능성이 더 높은지 예측하기 위한 새로운 치료 접근법 또는 새로운 방법을 개발할 기회를 증가시킬 수 있다. 데이터는 이 연구의 맥락에서 분석되지만 다른 연구의 데이터와 통합하여 탐색할 수도 있다. 더 큰 데이터 세트의 가용성은 미래의 약물 개발을 지원하기 위한 중요한 바이오마커 및 경로의 식별 및 특성화에 도움이 될 것이다.
- [2914] WGS 또는 WES를 위해 수집된 혈액 샘플은 더 이상 필요하지 않거나 소진될 때까지 보관해야 한다.
- [2915] 연구용 바이오샘플 저장소용 샘플
- [2916] 연구용 바이오샘플 저장소(Research Biosample Repository)는 체액, 고형 조직 및 그 파생물(예: DNA, RNA, 단백질, 펩타이드)을 포함한 인간 생물학적 표본의 장기 보관에 사용되는 중앙 관리 시설 그룹이다. RBR 샘플의 수집, 저장 및 분석은 새로운 약제의 합리적인 설계와 진단 테스트의 개발을 용이하게 하여 향후 환자를 위한 개별화된 약물 요법을 가능하게 할 수 있다.
- [2917] RBR에 대한 샘플은 이 선택적 연구에 참여하는 데 구체적으로 동의한 환자로부터 수집된다. RBR 샘플은 다음 목표 중 하나 이상을 달성하기 위해 분석된다.
- [2918] · 유효성 또는 질병 진행에 대한 바이오마커의 연관성 연구
- [2919] · 부작용 발생을 발전시키는 민감성과 관련되거나 개선된 부작용 발생 모니터링 또는 조사로 이어질 수 있는 안전 바이오마커의 식별
- [2920] · 질병 생물학 및 약물 안전성에 대한 지식과 이해 향상
- [2921] · 약물 효과 및 약물 흡수 및 처리 과정을 포함한 약물 반응 연구

- [2922] · 바이오마커 또는 진단 분석의 개발 및 이러한 분석의 성능 특성 확립
- [2923] 샘플 수집
- [2924] 다음 샘플은 RBR에 저장되고, 티라골루맵, 아테졸리주맵, 비편평 NSCLC 또는 약물 안전성과 관련된 바이오마커에 대한 연구를 포함하되, 이에 국한되지 않는 연구 목적으로 사용된다:
- [2925] ● 연구 과정 동안 시험자의 재량에 따라 수행된 절차(예: 기관지경검사, 식도위십이지장경검사, 대장내시경검사)로부터 수득된 의학적으로 지시된 잔류 조직 샘플을 포함한, 잔류 혈액, 혈청, 혈장 및 종양 조직 샘플(현장으로 반환되는 남은 보관 조직 블록 제외) 그리고 그 파생물(예: DNA, RNA, 단백질, 펩티드)
- [2926] ● 주기 1의 1일차 투여 전, 그리고 주기 2의 15일차 및 주기 3의 1일차 투여 전 사이에 수집된 임의의 대변 샘플. 이 샘플들은 집에서 수집할 수 있다.
- [2927] 상기 샘플들은 WGS, WES 또는 기타 게놈 분석 방법을 통해 생식선 또는 체세포 변이체의 분석을 위해 하나 이상의 실험실로 보낼 수 있다. 유전체학은 질병 병리생물학에 대한 연구원의 이해를 더욱 증진시킨다. WGS 및 WES는 각각 게놈 및 엑솜의 포괄적인 특성을 제공하며, 이 연구에서 수집된 임상 데이터와 함께, 유효성 및 안전성을 모니터링하거나 어떤 환자가 약물에 반응하거나 부작용이 발생할 가능성이 더 높은지 예측하기 위한 새로운 치료 접근법 또는 새로운 방법을 개발할 기회를 증가시킬 수 있다.
- [2928] RBR 샘플에서 생성된 데이터는 이 연구의 맥락에서 분석되지만, 다른 연구의 데이터와 통합하여 탐색할 수도 있다. 더 큰 데이터 세트의 가용성은 미래의 약물 개발을 지원하기 위한 중요한 바이오마커 및 경로의 식별 및 특성화에 도움이 될 것이다.
- [2929] **G. 치료 및 환자 중단**
- [2930] 치료 중단
- [2931] 환자는 다음 중 하나를 경험하는 경우 연구 치료제를 영구적으로 중단해야 한다:
- [2932] · 개별 환자의 치료에 대한 잠재적 반응 및 상태의 증증도를 고려할 때, 시험자가 허용할 수 없는 것으로 결정한 면역-관련 이상 반응의 발생을 포함하여 연구 치료와 관련된 허용할 수 없는 독성
- [2933] · 조사관에 의해, 만약 개체가 연구 치료를 계속 제공받으면 환자의 안전이 위험해질 수 있는 것으로 결정된 임의의 의학적 상태
- [2934] · 치료 중단이 환자에게 최선의 이익이라는 조사관의 결정
- [2935] · 임신
- [2936] · -비-프로토콜 지정 항암 요법의 사용
- [2937] · RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행(연구 치료가 방사선학적 진행 그 이상으로 계속되지 않는 경우)
- [2938] · 방사선학적 질환 진행 그 이상으로 치료받은 환자의 경우, 방사선학적 및 생화학적 데이터의 통합 평가 후 시험자가 결정한 임상 이익의 상실(티라골루맵/위약 및 아테졸리주맵/렘브롤리주맵 치료가 방사선학적 질환 진행 이후에도 지속되는 경우), 국소 생검 결과(가능한 경우) 및 임상 상태(예: 증상 악화)
- [2939] 연구 치료제 중단의 주요 이유는 해당 eCRF에 문서화되어 있다. 연구 치료를 조기에 중단한 환자는 대체되지 않을 것이다.
- [2940] 환자는 연구 약물의 최종 투여 후 30일이 지나기 전에 치료 중단 방문을 위해 클리닉으로 돌아간다. 반응 평가가 진행성 질환을 나타내는 방문의 경우 치료 중단 방문으로 사용할 수 있다. 진행성 질환 또는 임상적 이익의 상실 이외의 다른 이유로 연구 치료를 중단한 환자(방사선 질환 진행 그 이상으로 치료를 계속하는 환자의 경우)는 계속해서 종양 반응 평가 및 PRO 평가를 받을 것이다.
- [2941] RECIST v1.1에 따른 연구 치료 중단 및 질병 진행 후, 전화 통화, 환자 의료 기록 및/또는 진료소 방문을 통해 생존 추적 및 새로운 항암 요법에 대한 정보가 사망할 때까지 약 3개월마다 수집된다(환자가 동의를 철회하지 않는 경우)
- [2942] **H. 분석**

- [2943] 유효성 분석
- [2944] 유효성 분석은 무작위 치료에 따라 그룹화된 환자를 대상으로 ITT 집단에서 수행된다. 두 치료 부문과 PFS HRs 간의 ORR 차이 추정치는 95% CIs와 함께 계산된다.
- [2945] 공동 일차 유효성 평가변수에 대한 가설 테스트도 ITT 집단에서 수행될 것이다.
- [2946] 질병 진행 및 객관적 반응에 대한 모든 공동 일차 분석은 RECIST v1.1을 사용한 종양 평가의 조사관 검토를 기반으로 한다.
- [2947] 일차 유효성 평가변수
- [2948] 공동 일차 유효성 평가변수는 확인된 ORR 및 PFS이다.
- [2949] 확인된 ORR은 4주 이하의 간격으로 연속 2번의 CR 또는 PR을 특징으로 하는 객관적인 반응을 달성한 환자의 비율로 정의된다.
- [2950] 객관적 반응은 치료 부문에 의해 평가되고, 기준선 이후 전체 반응 평가가 없는 환자는 무반응자로 계산된다.
- [2951] 두 부문의 ORR 차이 추정치는 95% CI와 함께 계산된다. Mantel-Haenszel 테스트는 프로토콜-정의된 계층화 요인으로 계층화된 5%의 양측 유의 수준에서 두 치료 부문 간의 ORR을 비교하는 데 사용된다.
- [2952] PFS는, 무작위배정 일자와 최초로 기록된 질병 진행 또는 사망 일자 중 먼저 발생하는 것 사이의 시간으로 정의된다. 질병 진행을 경험하지 않았거나 분석시 사망하지 않은 환자는 최종 종양 평가 시 검열된다. 기준선 이후 종양 평가가 없는 환자는 무작위배정 일자에 중도절단된다.
- [2953] 계층화된 로그-순위 분석법을 사용하여 치료 부문들 간의 PFS를 비교한다.
- [2954] PFS에 대한 HR 및 95% CI를 계층화된 Cox 비례-위험 모델을 사용하여 추정한다.
- [2955] Kaplan-Meier 방법론은 각 치료군의 PFS 중앙값을 추정하는 데 사용되며 Kaplan-Meier 곡선은 치료군의 차이를 시각적으로 설명하기 위해 작성된다.
- [2956] 이차 유효성 평가변수
- [2957] 전체 생존
- [2958] OS는 무작위배정시부터 임의의 원인으로 인한 사망시까지의 시간으로 정의된다. 데이터 차단 시점에 생존한 환자에 대한 데이터는 생존이 확인된 마지막 날짜에 삭제된다. 기준선 이후 정보가 없는 환자에 대한 데이터는 무작위배정 일자에 삭제된다. 계층화된 Cox 비례-위험 모델을 사용하여 OS HR 및 95% CI를 추정했다. Kaplan-Meier 방법론을 사용하여 각 치료 부문에 대한 OS 곡선 및 OS 중앙값을 추정했다.
- [2959] 확인된 반응 기간
- [2960] DOR은 문서화된 객관적 반응이 처음 발생한 시점부터 질병 진행 또는 여타의 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생한 것 사이의 시간으로 정의된다. DOR 분석에는 연구 치료에 대해 객관적 반응을 달성한 환자만 포함된다. DOR은 Kaplan-Meier 방법론을 사용하여 추정된다. DOR은 환자의 비무작위 하위 집합을 기반으로 결정되므로, 공식적인 가설 테스트는 수행되지 않는다.
- [2961] 환자 보고 결과
- [2962] EORTC QLQ-LC13, GHS/QoL을 사용한 기침, 호흡곤란 및 흉통 증상에 대한 TTCD와 EORTC QLQ-C30을 사용한 신체 기능에 대한 TTCD는 무작위 배정일로부터 임상적으로 의미 있는 악화가 처음 확인될 때까지의 시간으로 정의된다. 확인된 임상적으로 의미 있는 증상 악화는 최소 2회의 연속 평가 동안 유지해야 하는 증상 점수의 기준선에서 10점 이하의 점수 증가 또는 기준선에서 10점 이하의 초기 증가로 정의되며, 사망으로 이어진다. GHS/QoL 및 신체 기능에 대해 확인된 임상적으로 의미 있는 증상 악화는 GHS/QoL 또는 최소 2회의 연속 평가 동안 유지해야 하는 신체 기능 스케일 점수의 기준선에서 10점 이하의 감소 또는 10점 이하의 감소로 정의되며, 사망으로 이어진다.
- [2963] TCD의 경우, 환자에 대한 데이터는 임상 마감일에 확인된 임상적으로 의미 있는 악화를 경험하지 않은 경우 평가를 완료한 마지막 시점에 삭제된다. 기준선 또는 기준선 이후 평가가 수행되지 않은 경우, 환자는 무작위 날짜에 삭제된다.

- [2964] EORTC 스케일을 사용하는 TTCD는 PFS와 동일한 방법을 사용하여 분석된다.
- [2965] 요약 통계 및 선형-변환 점수의 기준선으로부터의 평균 변화는 EORTC 점수 매뉴얼 지침에 따른 EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, 및 EORTC IL46(부작용으로 인한 통증에 대한 항목) 설문지의 모든 항목 및 하위 스케일에 대해 보고된다.
- [2966] *안전성 분석*
- [2967] 안전성 분석에는 임의의 양의 연구 치료를 받은 모든 치료 받은 환자가 포함된다.
- [2968] 안전성 분석은 치료 부문에서 수행되며 실제 받은 치료를 기반으로 한다. 구체적으로, 환자가 티라글루맵 또는 아테졸리주맵을 임의의 양으로 투여받는 경우, 무작위로 초기 치료 배정을 받은 것과 관계없이 환자는 안전성 분석에서 부문 A에 포함된다.
- [2969] 기간, 복용량 및 복용량 강도를 포함하여 약물 노출이 요약된다. 이상 반응에 대한 축어적 설명은 MedDRA 동의어 사전 용어에 따른다.
- [2970] 모든 이상 반응에 대한 중증도는 NCI CTCAE v5.0에 따라 시험자가 등급을 매기고, CRS에 대한 중증도는 ASTCT 합의 등급 스케일에 따라 시험자가 등급을 매긴다. 모든 이상 반응은 치료 부문 및 NCI CTCAE 등급으로 요약된다. CRS는 또한 치료 부문 및 ASTCT 합의 등급으로 요약될 것이다. 또한, 연구 치료 중단 또는 중지로 이어지는 심각한 이상 반응들 및 이상 반응들이 그에 따라 요약된다. 동일한 이벤트가 여러 번 발생하면 최대 중증도에서 한 번만 계산된다. 정상 범위를 벗어난 값을 가진 실험실 데이터가 식별된다. 또한, ADA 결과를 포함하여 선택된 실험실 데이터가 치료 부문별로 요약된다. 사망 및 사망 원인들이 요약되어 있다.
- [2971] *약동학 분석*
- [2972] 약동학 샘플은 약동학 분석을 위해 그리고 이 연구의 성과를 이전 연구에서 얻은 성과와 비교하기 위해 수집한다. 티라글루맵 및 아테졸리주맵의 혈청 농도는 개별 값으로 보고되고 적절한 경우 데이터가 허용하는 대로 치료 부문 및 주기별로 요약(평균, 표준 편차, 변동 계수, 중앙값, 범위, 기하 평균 및 기하 평균 변동 계수)된다.
- [2973] 개별 및 중앙값 혈청 티라글루맵 및 아테졸리주맵 농도는 치료군 및 일별로 플롯팅된다. 티라글루맵 및 아테졸리주맵 농도 데이터는, 데이터에 의해 보증된 대로 청소율, 분포 용적 및 AUC와 같은 PK 매개변수를 유도하기 위해, 확립된 모집단 PK 모델을 사용하는 다른 연구의 데이터와 통합될 수 있다. 관련 PK 매개변수와 안전성, 유효성 또는 바이오마커 결과의 잠재적 상관관계를 조사할 수 있다.
- [2974] *면역원성 분석*
- [2975] 면역원성 분석에는 ADA 평가를 받은 환자가 포함되며, 환자는 받은 치료에 따라 분류된다. 티라글루맵과 아테졸리주맵 모두에 대한 치료-응급 ADA-양성 환자 및 ADA-음성 환자의 수와 비율은 치료 부문별로 요약되어 있다. ADA 상태와 안전성, 유효성 및 PK 평가변수 간의 관계는 기술 통계를 통해 분석 및 보고될 수 있다.
- [2976] *바이오마커 분석*
- [2977] 바이오마커 분석은 적절한 마커(예를 들어, TIGIT)와 연구 치료 유효성의 연관성을 이해하기 위해 수행할 수 있다. 이러한 유효성 결과는 IHC 및/또는 RNA 분석으로 결정하여 종양에 높은 바이오마커 발현이 있는 환자 집단에서 탐색될 수 있다. 본 연구와 관련하여 WGS 데이터의 탐색적 분석이 수행될 수 있으며 이는 질병 병리생물학에 대한 연구원의 이해를 높이고 새로운 치료 접근법의 개발을 안내하기 위해 다른 연구들의 데이터와 통합하여 탐색될 수 있다. WGS 샘플링에 대한 규제 승인을 받지 않은 기관에는 WGS가 적용되지 않는다.
- [2978] *탐색적 분석*
- [2979] 인구통계학적(예: 연령, 성별, 인종/민족) 및 기준선 예후 특성(예: 중앙 실험실 테스트, 지정학적 지역 및 ECOG에 의한 PD-L1 발현)으로 정의된 하위 그룹에서 연구 결과의 일관성을 평가하기 위해, 이들 하위 그룹에서 확인된 ORR 및 PFS의 공동 일차 유효성 평가변수를 검토한다. 확인된 ORR 및 PFS의 요약은 두 치료 부문 간의 비교를 위해 범주형 변수의 각 수준에 대해 별도로 생성된다.
- [2980] *중간 분석*
- [2981] 이 연구를 위해 누적 안전성 데이터의 주기적 분석이 계획되어 있다. PFS의 유효성 중간 분석은 ITT 집단에서

대략 86개의 PFS 사건이 관찰되었을 때 수행된다. 이는 첫 번째 환자가 무작위 배정된 후 약 19개월 후에 발생할 것으로 예상된다. ORR의 초기 분석은 약 120명의 환자가 최소 2회의 중앙 평가를 받은 경우에도 수행된다. 이는 첫 번째 환자가 무작위 배정된 후 약 14개월 후에 발생할 것으로 예상된다.

실시예 9. 이전에 치료받지 않은 국소 진행성 절제가능한 II기, IIIA기 또는 일부 IIIB기 비소세포 폐암을 가진 환자를 대상으로 백금계 화학요법을 포함하거나 포함하지 않는 신보조 및 보조 티라골루맷 + 아테졸리주맷의 안전성 및 유효성을 평가하는 II상, 공개 라벨, 다기관 연구

A. 연구 설계의 개요

G042501은 이전에 치료받지 않았거나, 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 절제가능한 II기, IIIA기 또는 일부 IIIB기(T3N2만) NSCLC를 가진 환자를 대상으로 백금계 화학요법(화학)을 포함하거나 포함하지 않는 신보조 및 보조 아테졸리주맷(아테조) + 티라골루맷(티라)의 안전성 및 유효성을 평가하는 글로벌 II상, 공개 라벨, 다기관 연구이다. 이 연구는 아테조 + 티라 또는 아테조 + 티라 + 화학을 사용한 신보조 치료가 안전하고 내약성이 있으며, 초기 단계의 절제 가능한 NSCLC 환자의 수술 결과에 임상적으로 유의한 부정적인 영향을 미치지 않는다는 개념 증명 임상 데이터를 확립하기 위해 설계되었다. 이 연구는 또한 주요 병리학적 반응(MPR)에 의해 측정된 신보조 아테조 + 티라 또는 아테조 + 티라 + 화학의 잠재적인 항종양 효과를 평가하도록 설계되었다. 이 연구는 새로운 치료 조합을 사용할 수 있게 되면 새로운 코호트를 열 수 있는 유연성을 갖도록 설계되었다.

투여된 연구 치료제는 표 55에 제공된다. 이 프로토콜에서, "연구 치료"는 이 연구의 일부로 환자에게 할당된 치료의 조합을 나타낸다(즉, 아테조 + 티라, 아테조 + 티라 + 화학, 또는 화학요법).

표 55. 투여된 연구 치료제^a

코호트 ^a	신보조 치료제 ^a	보조 치료제 ^a
A(PD-L1 높음) ^a	아테조 + 티라 ^a	아테조 + 티라 ^a
		화학 ^a
B(PD-L1 모든 진입자) ^a	아테조 + 티라 + 화학 ^a	아테조 + 티라 ^a

아테조 = 아테졸리주맷; 화학 = 백금계 화학요법; PD-L1 = 프로그램된 데스-리간드 1; 티라 = 티라골루맷.

^a 보조 치료제로서 화학요법을 투여하기 위한 시험자의 선택.

도 19는 연구 설계의 개요를 나타낸다. 환자는 PD-L1 상태에 따라 코호트에 할당되고 다음과 같이 치료를 받는다:

코호트 A(PD-L1 높음): 4주기 동안 신보조제 아테조 + 티라, 이어서 외과적 절제 및 16주기 동안 보조제 아테조 + 티라 또는 4주기 동안 보조 화학요법 중 하나.

코호트 B(PD-L1 모든 진입자): 4주기 동안 신보조제 아테조 + 티라 + 화학, 이어서 16주기 동안 외과적 절제 및 보조제 아테조 + 티라

백금계 화학요법의 선택은, 조직학 하위유형을 기반으로 하고, 개시 시점에 문서화된 시험자의 재량에 따른다. 이 연구에는 다음과 같은 백금계 화학요법 옵션이 허용된다.

● 비편평 NSCLC의 경우:

- 시스플라틴 + 페메트렉시드

- 카보플라틴 + 페메트렉시드

- 카보플라틴 + 파클리탁셀

· 편평 NSCLC의 경우:

- 시스플라틴 + 젬시타빈

- 카보플라틴 + 젬시타빈

- 카보플라틴 + 파클리탁셀

- [3001] 외과적 표본은 독립적인 중앙 병리학 실험실과 시험자의 현장 병리학 실험실에서 병리학적 반응(MPR 및 병리학 적 완전 반응(pCR))에 대해 평가된다. 또한, 탐색적 바이오마커 분석은 남은 수술 표본(일차 종양 조직 및 절개된 림프절)에 대해 수행될 수 있다.
- [3002] 수술 후 방사선 요법(PORT)은 외과적 절제(ypN2 및/또는 R1/R2) 당시 확인된 병리학적 N2 + 질환 또는 양성 종양 마진이 있는 환자에게 허용되며, 보조 아테조 + 티라 치료 전 또는 보조 백금계 화학요법 후에 투여해야 한다.
- [3003] 모든 환자는 선별검사 시 컴퓨터 단층촬영(CT) 및 양전자 방출 단층촬영(PET) 모두에 의해 그리고 신보조 치료의 주기 2 및 4 후에만 CT에 의해 흉부 및 복부의 예정된 종양 평가를 완료한다. 종양 평가는 수술 후 재발할 때까지 계속된다. 질병 추적 평가에서 질병의 재발의 증거가 나타나는 경우, 이는 병리학적으로 및/또는 스캔으로부터 명백한 방사선학적 증거에 의해 확인되어야 한다. 스캔에서 불분명한 소견이 나타나면(예를 들어, 단축에 있어서 종격동 결절 측정값 < 1.5 cm, 최장 직경에 있어서 폐 실질 병변 또는 내장 병변 측정값 < 1 cm), 생검이 수행되어야 한다. 생검은 다음 항암 요법을 시작하기 전에 수행되어야 한다. 질병 재발 확인을 위한 생검을 수행하는 경우, 남은 생검 조직은 탐색적 바이오마커 연구를 위해 제출할 것이 강력히 권장된다. 생검이 가능하지 않거나 안전하지 않은 경우, 4~8주 이내에 확인 스캔을 다시 수행해야 한다.
- [3004] 생검에서 질병 재발의 증거(예를 들어, 비악성 침윤)가 나타나지 않으면, 환자는 예정된 연구 치료, 평가 및/또는 추적관찰을 계속할 수 있다. 질병 재발이 없는 경우, 질병 추적 평가는 질병 재발, 동의 철회, 사망, 추적 관찰 상실 또는 시험의뢰자의 연구 종료 중 어느 것이든 먼저 발생하는 시점까지 계속되어야 한다.
- [3005] 모든 환자는 신보조 치료 단계(코호트) 및 보조 치료 단계에서 각 주기의 제 1일차에 안전성, 내약성 및 탐색적 평가를 받는다. 치료 중단 후, 환자의 생존 상태 및 추가 항암 치료에 대해 주기적으로 추적 관찰한다. 안전성 평가에는 연구의 안전성 평가에 중요하다고 간주되는 이상 반응의 발생률, 특성 및 중증도, 프로토콜-필수 활력 징후, 실험실 이상 및 기타 프로토콜 지정 검사가 포함된다. 시험자는 이상 반응에 대해 NCI(National Cancer Institute)의 CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) 버전 5.0(v 5.0)에 따라 등급을 매긴다.
- [3006] 보관 및 신선한 종양 및/또는 림프절 조직뿐만 아니라
- [3007] 혈청, 혈장 및 혈액을 포함하는 환자 샘플은 향후 탐색적 바이오마커 평가를 위해 수집된다. 또한, 환자에게 탐색적 미생물군집 연구를 위한 선택적 대변 수집에 동의할 기회가 제공된다.
- [3008] 구체적인 연구 목적 및 해당 평가변수를 표 56에 요약한다.

표 56. 목표 및 해당 평가변수

주요 안전 목표	해당 평가변수
- 아테조 + 티라의 안전성을 신보조 치료로 평가한 후, 아테조 + 티라 또는 화학을 보조 치료로 평가. - 아테조 + 티라 + 화학의 안전성을 신보조 치료로 평가한 후, 아테조 + 티라를 보조 치료로 평가.	- 수술 지연의 발생률 및 기간, 수술 및 수술 후 합병증의 발생률, 및/또는 연구 치료와 관련된 수술 취소 횟수. - 이상 반응의 발생률 및 중증도, NCI CTCAE v5.0에 따라 결정된 중증도. CRS의 중증도가 ASTCT CRS 합의 등급 스케일에 따라 결정됨.
1차 유효성 목표	해당 평가변수
신보조 치료로서 아테조 + 티라 또는 아테조 + 티라 + 화학의 유효성 평가.	MPR을 달성한 환자의 비율로 정의되는 MPR 비율로서, 중앙 병리학 실험실에서 평가한 원발성 종양의 외과적 절제 시점에 10%의 생존 가능한 종양으로 정의된 MPR을 포함.
2차 유효성 목표	해당 평가변수

[3009]

신보조 치료로서 아테조 + 티라 또는 아테조 + 티라 + 화학의 유효성 평가.	중앙 병리학 실험실에서 평가한 바와 같이 외과적 절제 시점에 생존 가능한 원발성 종양의 부재로 정의되는 pCR.
- 아테조 + 티라의 유효성을 신보조 치료로 평가한 후, 아테조 + 티라 또는 화학을 보조 치료로 평가. - 아테조 + 티라 + 화학의 유효성을 신보조 치료로 평가한 후, 아테조 + 티라를 보조 치료로 평가.	연구 약물의 첫 번째 투약으로부터 다음 이벤트 중 하나가 먼저 발생할 때까지의 시간으로 정의: RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 외과적 절제가 불가능한 질병 진행 또는 새로운 원발성 NSCLC의 발생을 포함한 수술 후 국소 또는 원격 질병 재발, 또는 모든 원인으로 인한 사망.
탐색적인 안전성 목표	해당 평가변수
환자의 관점에서 화학요법을 포함하거나 포함하지 않는 신보조 및 보조 치료로서의 아테조 + 티라의 안전성 평가.	- 단일 항목 EORTC IL46을 사용하여 평가된 치료 부작용으로 인한 환자의 부담 정도. - NCI PRO-CTCAE의 사용을 통해 평가된 선택된 대증 치료 독성의 존재, 발생 빈도, 중증도 및/또는 간섭.
약동학 목표	해당 평가변수
병용 투여 시 아테졸리주맙과 티라골루맙의 PK 프로파일의 특성화.	지정된 시점에서 아테졸리주맙 및 티라골루맙의 혈청 농도.
면역원성 목표	해당 평가변수
아테졸리주맙과 티라골루맙에 대한 면역 반응 평가.	- 연구 기간 동안 기준선에서 티라골루맙에 대한 ADA의 유병률 및 티라골루맙에 대한 ADA의 발생률. - 연구 기간 동안 기준선에서 아테졸리주맙에 대한 ADA의 유병률 및 아테졸리주맙에 대한 ADA의 발생률.

탐색적인 면역원성 목표	해당 평가변수
ADA의 잠재적 효과 평가	아테졸리주맙 및/또는 티라골루맙 ADA 상태와 유효성, 안전성 또는 PK 평가변수 간의 관계.
탐색적인 바이오마커 목표	해당 평가변수
아테졸리주맙 또는 티라골루맙에 대한 반응을 예측하거나(즉, 예측 바이오마커), 유효성의 조기 대리표이며, 더 심각한 질병 상태로의 진행과 관련되며(즉, 예후 바이오마커), 아테졸리주맙 또는 티라골루맙에 대한 후천적 내성에 관련하며, 이상 반응 발생에 대한 민감성과 관련되거나, 개선된 이상 반응 모니터링 또는 조사(즉, 안전성 바이오마커)로 이어질 수 있거나, 아테졸리주맙 또는 티라골루맙 활성의 증거를 제공할 수 있거나(즉, 약역학적 바이오마커), 질병 생물학 및 약물 안전에 대한 지식과 이해를 향상시키는, 바이오마커의 식별 및/또는 평가.	- 혈액, 종양 조직, 림프절 그리고 대변 및 유효성, 안전성, 및 약리학적 조치에서 상이한 바이오마커들 간의 관계. - ctDNA 수준과 변화의 임상 결과 측정에 따른 관계. - 종양 미세 환경과 주변부 내의 면역 세포의 임상 결과 측정에 따른 관계.
추가 탐색 목표	해당하는 평가변수
환자의 관점에서 화학요법을 포함하거나 포함하지 않는 신보조제 및 보조제 아테조 + 티라의 치료 평가.	EORTC QLQ C30에 의해 측정된, 환자 중심 신체 기능, 역할 기능 및 GHS/QoL의 기준선으로부터의 변화.

	EORTC QLQ LC13를 사용하여 측정된 기침, 호흡곤란 및 흉통에 대해 환자가 보고한 폐암 증상의 기준선으로부터의 변화.

ADA = 항 약물 항체; ASTCT = 미국 이식 및 세포 치료 학회; 아테조 + 티라 = 아테졸리주맙 + 티라골루맙; 아테조 + 티라 + 화학 = 아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 백금계 화학요법; CRS = 사이토카인 방출 증후군; ctDNA = 순

환 중앙 DNA; EFS = 무사건 생존; EORTC = 유럽 암 연구 및 치료 기구; GHS/QoL = 글로벌 건강 상태 및 삶의 질; IL = 아이템 목록; MPR = 주요 병리학적 반응; NCI CTCAE v5.0 = 국립 암 연구소 이상 반응에 대한 공통 용어 기준, 버전 5.0; NSCLC = 비소세포폐암; PBMC = 말초혈액 단핵세포; pCR = 병리학적 완전 반응; PK = 약동학; PRO = 환자 중심 결과; QLQ-C30 = 암에 대한 삶의 질 설문지; QLQLC13 = 삶의 질 설문지 폐암 모듈; RECIST v1.1 = 고형 종양의 반응 평가 기준, 버전 1.1.

B. 치료 배정 및 안전성 도입

환자는 선별 치료 시 치료 의도가 있는 R0 절제에 적합해야 하며 본원에 명시된 모든 적격 기준을 충족해야 한다. 이러한 연구 참여 기준을 충족하지 않는 환자는(선별 실패) 시험자의 재량에 따라 2회의 재선별 기회(참가자당 총 3회의 선별)에 대한 자격이 있을 수 있다.

종양 PD-L1 상태에 따른 치료 배정 및 안전성 도입

통보를 통해 동의를 제공한 후, 환자는 SP263 면역조직화학(IHC)(종양 세포(TC) 기반 분석)에 의한 PD-L1 상태의 종양 평가를 포함한 선별치료 절차를 거친다.

등록은 다음과 같이 단계적으로 완료되며(도 20 참조), 각 코호트에 약 41명의 환자가 등록되었다.

1. 처음에는 안전성 도입이 있다:

- 선별치료 시 PD-L1 종양 비율 점수(TPS)가 $\geq 50\%$ 인 종양이 있는 6명의 환자가 코호트 A(PD-L1 높은 코호트)에 등록된다.

- 코호트 B(PD-L1 모든 진입자 코호트)는 PD-L1 TPS가 $< 50\%$ 인 종양 환자 6명의 등록으로 시작된다.

2. 각 코호트의 안전성을 평가하고, 안전하다고 판단되는 경우:

- PD-L1 TPS가 $\geq 50\%$ 인 종양이 있는 환자를 포함하여 PD-L1 TPS가 $\geq 50\%$ 인 종양이 있는 8명의 환자가 해당 코호트에 등록될 때까지 환자는 코호트 B(PD-L1 모든 진입자)에만 등록된다.

- 나머지 코호트 B 환자는 PD-L1 TPS가 $< 50\%$ 인 종양 환자로 구성된다.

3. PD-L1 TPS가 $\geq 50\%$ 인 종양이 있는 총 8명의 환자가 코호트 B(PD-L1 모든 진입자)에 등록된 후, 코호트 A(PD-L1 높음)에 대한 등록이 재개되고, PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 을 가진 종양이 있는 모든 후속 환자가 해당 코호트에 등록된다.

안전성 도입

연구 치료와 관련된 잠재적인 수술 지연, 취소 또는 합병증을 설명하기 위해, 약 6명의 환자가 신보조 치료를 완료하고 수술을 완료하거나 수술 계획이 변경된 후, 안전성 평가를 위해 각 코호트 내 등록이 중단된다. 코호트들은 동일한 속도로 등록할 수 없으며, 각 코호트는 개별적으로, 독립적으로 평가된다.

안전성 평가는 안전성 및 수술 데이터를 기반으로 한다. 데이터 검토를 기반으로, 해당 코호트에 대한 등록을 계속하거나, 코호트를 종료하는 것이 권장된다. 안전성 도입 기간 동안, 특별한 관심의 이상 반응 또는 질병 진행 이외의 이유로 수술을 진행하지 않는 환자는 교체될 수 있다.

수술 및 보조 치료

환자는 4주기의 신보조 요법이 완료되면, 종양의 외과적 절제를 받는다. 수술에 앞서, 담당 외과의와 종양 전문의가 환자를 재평가한다.

수술 전 방문은 신보조 치료제의 마지막 투여 후 30일 이내에 이루어져야 한다: 반복 폐 기능 검사(PFT)(임상적으로 지시된 경우) 및 관련 평가는 현지 기관 관행에 따라 수행해야 한다. 주치의와 의료 종양 전문의 양자가 임상적으로 가능하다고 판단하는 경우, 수술 전 방문 후 30일 이내에

수술 절차를 수행해야 한다.

예정된 종양 평가(주기 2 및 주기 4 이후) 또는 신보조제 치료 중 어느 때라도 질병 진행이 있는 것으로 확인되고, 여전히 절제 가능하고 비전이성으로 간주되는 환자는, 모든 연구 치료 및 평가에 대해 순응하고 적격성을 유지하는 경우 수술을 진행한다.

시험자가 네 번의 신보조 치료를 모두 완료하기 전에 질병 진행 없이 환자가 수술을 진행하도록 계획하는 경우,

의학 모니터 요원과 상의해야 한다.

[3035] 질병 진행으로 인해 신보조제 치료를 조기에 중단하고 수술을 진행하지 않는 환자는 추가 임상 연구 절차에서 중단되고, 시험자가 결정한 대로 다른 치료를 계속 받는다. 이러한 환자는 생존 추적 관찰을 위한 연구 대상이다. 신보조제 요법에 반응이 있지만

[3036] 예상치 못한 의학적 문제(예: 폐색전증 또는 심근경색증)로 인해 수술을 진행할 수 없는 환자의 경우, 환자는 화학요법(코호트 A[PD-L1 높음]) 또는 아테조 티라(코호트 A 또는 B) 및 방사선 요법과 같은 프로토콜 지정 치료를 계속할 수 있다.

[3037] 외과적 절제 후, 환자는 다음 중 하나가 발생할 때까지 보조 아테조 + 티라 또는 보조 화학요법(코호트 A[PD-L1 높음]만 해당)을 계속 받는다: 16주기의 보조제 아테조 + 티라, 허용할 수 없는 독성, 질병 재발, 사망, 또는 연구 치료를 중단하기로 한 환자 및/또는 의사의 결정.

[3038] 연구 종료 및 연구 기간

[3039] 이 연구의 종료는 마지막 환자의 마지막 방문이 발생한 날짜로 정의되며, 이는 마지막 환자가 수술 후 연구 약물의 최종 투여를 받은 후 약 3년 후에 발생한다.

[3040] 첫 번째 환자의 선별검사부터 연구 종료시까지의 총 연구 기간은 약 56년일 수 있다.

[3041] C. 연구 설계에 대한 이론적 근거

[3042] 이 연구는 이전에 치료를 받은 적이 없는 국소 진행성 NSCLC 환자에 대한 신보조 치료로서 아테조 + 티라 또는 아테조 + 화학의 수술 안전성과 실행 가능성을 평가한다. 이 연구는 또한 보조제 아테조 또는 아테조 이 어 보조제 아테조 또는 보조 화학요법의 유효성, 약동학, 면역원성 및 안전성을 평가한다.

[3043] 아테졸리주맙 + 티라글루맙 용량과 일정에 대한 이론적 근거

[3044] 아테졸리주맙은 처방 정보에 요약된 대로 아테졸리주맙에 대해 승인된 용량인 1200mg Q3W(각 21일 주기의 제 1 일차에 1200mg)의 고정 용량으로 투여된다. 항종양 활성은 1 mg/kg 내지 20 mg/kg Q3W 범위의 용량에서 관찰되었다. I연구 G027381(PCD4989g)에서, 아테졸리주맙의 최대 허용 용량에 도달하지 않았으며, 모든 용량에서 용량 제한 독성(DLT)이 관찰되지 않았다. 1200 mg Q3W의 고정 용량(15 mg/kg Q3W의 평균 체중 용량에 해당)은 두 비임상 연구(Deng et al., MAbs, 8: 593-603, 2016), 이용 가능한 임상 약동학(PK), 유효성 및 안전성 데이터를 기반으로 선택되었다.

[3045] 티라글루맙은 실험군의 모든 환자에게 600 mg 고정 용량으로 각 21일 사이클의 1일차에 정맥 주사로 Q3W 투여된다. 고정 용량의 티라글루맙 600 mg IV Q3W는, 환자가 단일 제제 티라글루맙 또는 티라글루맙과 아테졸리주맙을 병용한 연구 G030103의 이용 가능한 임상 약동학, 유효성 및 안전성 데이터를 기반으로 선택되었다. 연구 G030103에서, 최대 허용 용량에 도달하지 않았으며, 티라글루맙 단독요법 또는 아테졸리주맙 1200 mg Q3W(티라글루맙 용량 범위 2-1200 mg Q3W)와 병용한 경우 DLT가 관찰되지 않았다. CD4+, CD8+ 및 NK 세포에서 말초 TIGIT 수용체의 완전한 점유는 30 mg Q3W의 티라글루맙 용량 수준에서 시작하여 관찰되었으며, 모든 더 높은 용량에서 유지되었다. 항종양 활성(방사선 사진 부분 반응(PR)으로 평가된)은 아테졸리주맙 1200 mg Q3W와 병용하여 제공될 때, 30600 mg Q3W의 용량 범위에서 티라글루맙에 대해 관찰되었다.

[3046] II상 연구 G040290에서, 아테졸리주맙 + 티라글루맙군에 등록된 모든 환자는 600 mg의 티라글루맙을 투여받았다. 이 용량에서, 티라글루맙은 내약성을 가졌으며, 아테졸리주맙 + 티라글루맙 병용은 위약과 아테졸리주맙의 병용에 비해 임상적으로 유의미한 PFS 개선 및 보다 높은 ORR을 가져왔다. 600 mg에서 관찰된 유리한 이익 감안하여, 이와 동일한 용량의 티라글루맙을 본 연구에서 사용한다.

[3047] 환자 모집단의 근거

[3048] 이 연구는 선별 진료 시 결정된 절제 가능한 II기, IIIA기 및 일부 IIIB기(T3N2만) NSCLC 환자를 등록한다. PD-L1 발현이 높은 종양(TPS ≥50%, 중앙 실험실에서 SP263에 의해 면역조직화학[IHC]에 의해 결정됨)이 있는 환자는 코호트 A(PD-L1 높음)에 등록되며, 모든 진입자(PD-L1 발현에 관계 없음)는 코호트 B(PD-L1 모든 진입자)에 등록된다.

[3049] 신보조 및 보조 화학요법은 초기 단계의 절제 가능한 NSCLC 환자에게 유의미하지만 보통의 이점을 보여주었고, 이 치료 환경에서 결과 개선에 대해 상당한 충족되지 않은 요구가 여전히 있다.

- [3050] 세포독성 화학요법에 의한 종양 세포 사멸은 면역 체계를 높은 수준의 종양 항원에 노출시킬 수 있다. PD-L1 및 TIGIT 경로를 차단하여 이 환경에서 종양 특이적 T 세포 면역을 강화하면, 표준 화학요법 단독으로 관찰된 것보다 더 깊고 더 지속적인 반응을 초래할 수 있으며(Merritt et al., J Thorac Cardiovasc Surg, 126: 1609-1617, 2003; Apetoh et al., Nat Med, 13: 1050-1059, 2007), 이는 PD-L1 발현에 관계없이 종양에서 합리적으로 발생할 수 있다.
- [3051] PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 모집단의 혜택 규모와 절제 가능한 초기 NSCLC 환자의 생존을 향상 및 재발률 감소의 필요성을 보여주는 CITScape의 강력한 데이터를 감안할 때, 이 연구는 무화학요법 옵션으로서 아테조 + 티라 조합의 유효성을 검토한다. 절제 가능한 비소세포폐암 환자를 위한 무화학요법 옵션은 환자에게 획기적인 개선이 될 것이며 환자에게 백금계 화학요법과 관련된 초기 및 후기 독성을 예방할 수 있다.
- [3052] 일차 평가변수로서 주요 병리학적 반응에 대한 근거
- [3053] 본 연구의 주요 유효성 목표는 종양 병리학 실험실 평가 주요 병리학적 반응 (MPR)으로 측정된 절제 가능한 II기, IIIA기 또는 일부 IIIB기(T3N2만) NSCLC 환자에서 아테조 + 티라 또는 아테조 + 티라 + 화학을 사용한 신보조 치료의 효능을 평가하는 것이다.
- [3054] 전체 생존(OS)은 보조 및 신보조 NSCLC 시험에서 임상적 이점을 평가하는 표준이지만, OS 판독은 특히 초기 단계 질병에서 종종 수년이 걸린다. 따라서, 의미 있는 대리 평가변수를 채택하면 새로운 치료법의 평가를 촉진하고 NSCLC 환자에게 더 빨리 새로운 치료법을 제공할 수 있다. NSCLC의 외과적 절제 후 병리학적 반응은 OS에 대한 대리 평가변수로 제안되었다(Hellmann et al., Lancet Oncol, 15: e42-50, 2014). Hellmann et al. (2014)은 미국 식품의약국(FDA)의 대리 평가변수 정의를 인용했는데, 여기서 평가변수는 "임상적 이점을 합리적으로 예측할 가능성"이 있어야 한다. 그들은 세 가지 발견을 기반으로 신보조 강제 환경에서 병리학적 반응을 사용하는 것이 이 정의를 충족한다고 주장한다: 1) 병리학적 반응은 OS와 강한 상관관계가 있다; 2) 병리학적 반응은 신보조 화학요법을 반영한다; 및 3) 병리학적 반응의 정도는 OS 이익의 정도와 상관관계가 있다.
- [3055] 대리 평가변수로 병리학적 반응을 사용하는 것은 전례가 없는 것은 아니다. 유방암에 대한 시험은 신보조 치료의 효능을 평가하기 위해 병리학적 완전 반응(pCR)을 사용했다. 그러나, 신보조 NSCLC 연구에서 pCR 비율은 다양했다. 또한, NSCLC에서 보고된 상대적으로 낮은 pCR 비율은 임상적으로 유의한 전체생존(OS) 이점으로 해석되지 않을 수 있으며, 따라서 NSCLC 시험에서 대리 생존 평가변수로서 pCR의 유용성을 제한한다. 사실, 낮은 pCR 비율(중간 비율 4%) 때문에 NSCLC에서 pCR에 대한 필연적인 생존 데이터를 보고한 시험은 거의 없다(Hellmann et al., Lancet Oncol, 15: e42-50, 2014).
- [3056] pCR 대신, Hellman et al. 은 신보조 화학요법 치료를 받는 절제 가능한 NSCLC 환자의 생존 대리용으로 10%의 잔여 생존 종양 조직으로 정의되는 MPR의 사용을 제안했다(Hellmann et al., Lancet Oncol, 15: e42-50, 2014). 이는 NSCLC에서 pCR의 희소성을 인정하면서 시험자들이 대리 생존 평가변수로서 잔여 생존 종양을 포함하여 병리학적 반응의 다른 정의를 고려한 연구를 기반으로 한다. Junker et al. (J Cancer Res Clin Oncol, 123: 469-477, 1997)은 순차적인 신보조 항암화학요법, 화학방사선요법 및 외과적 절제술을 받은 IIIA기 및 IIIB기 환자의 종양 40개에 대한 병리학적 분석을 수행했다. 이 그룹에서 잔존 종양이 $\leq 10\%$ 인 환자의 생존 기간 중간값은 36개월인 반면, 생존 가능한 종양 조직이 $>10\%$ 인 환자의 생존 기간 중간값은 14개월이었다.
- [3057] 2건의 전향적 시험에서, NSCLC에서 신보조 화학요법의 MPR 비율은 약 22%라고 보고되었다. 첫 번째 연구에서는, 신보조 화학요법(시스플라틴 + 도세탁셀)을 받은 IIIA기 질환 환자 90명 중 병리학적 반응 중간값(종양 괴사와 섬유증의 양)이 60%였으며, 병리학적 반응이 $\leq 60\%$ 인 환자의 22개월과 비교할 때 전체 생존 기간(OS) 중간값은 61개월이었다(Betticher et al., Br J Cancer, 94(8): 1099-1106, 2006). 또 다른 연구에서는 베바시주맵과 병용하여 신보조 화학요법(시스플라틴 + 도세탁셀)을 받은 50명의 환자 중 MPR을 받은 환자가 MPR을 달성하지 못한 환자(각각 61개월 대 22개월)에 비해 3년 생존율이 유의하게 더 긴 것으로 나타났다(Chaft et al., J Thorac Oncol, 8: 1084-1090, 2013). William과 동료들의 MD Anderson Cancer Center의 후향적 연구(William et al., J Thorac Oncol, 8: 222-228, 2013)는 신보조 백금계 화학요법을 받은 160명의 환자에서 MPR이 고형 종양의 임상 반응 평가 기준(RECIST) 반응보다 OS의 더 강력한 예측인자임을 보여주었다.
- [3058] 시험의뢰자는 OS의 개선 정도와의 상관관계에 근거하여 MPR을 대리 평가변수로 사용하는 데 상당한 근거가 있다고 믿는다. 현재, 1차 또는 2차 목표로서 MPR을 평가하는 화학요법 + PD-L1/PD-1 억제제 대 화학요법 단독에 대한 글로벌 III상 신보조 등록 시험이 진행 중이다. MPR을 대리 평가변수로 사용하면 임상 연구의 효과를 높이고 NSCLC 환자를 위한 새로운 치료법을 가속화할 수 있다.

- [3059] 실시예 10. G042501 연구를 위한 재료 및 방법
- [3060] II기, IIIA기 또는 일부 IIIB기(T3N2만 해당)의 약 82명의 환자가 G042501 연구에 등록되었다.
- [3061] **A. 선정 기준**
- [3062] 환자는 연구 참가 자격을 얻기 위해 아래 나열된 선정 기준을 충족해야 한다.
- [3063] • 사전 동의서에 서명할 당시의 연령 ≥ 18 세
- [3064] • 연구 프로토콜을 준수하는 능력.
- [3065] • 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 편평 또는 비-편평 조직의 II기, IIIA기 또는 일부 IIIB(T3N2만) 비소세포폐암(NSCLC). 병기는 American Joint Committee on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer NSCLC 병기 결정 시스템의 제8판에 기반해야 한다.
- [3066] - T4 원발성 비소세포폐암 환자는 크기(종양 $> 7\text{cm}$) 기준으로만 자격이 있다. 횡격막, 종격동, 심장, 대혈관, 기관, 재발성 후두신경, 식도, 척추체, 용기부 및 다른 동측엽의 개별 종양 결절이 침범된 환자는 자격이 없다.
- [3067] - 혼합 조직학(편평 및 비편평)의 NSCLC 환자에게 자격이 주어지며 주요 조직학적 구성요소(비편평 또는 편평)를 기준으로 분류되어야 한다.
- [3068] 환자는 임상 단계에 따라 선별될 수 있지만, PET 양성 N2 결절의 경우 침습성 종격동 병기(예: CT 유도 생검, 기관지 초음파, 종격경 검사)에 의한 N2 결절 침범에 대한 필수 수술 전 문서화가 필요하다. 레벨 5 및 레벨 6 노드의 수술 전 병기는 선택 사항이다.
- [3069] 연마 유리 불투명도(GGO)가 나타나지 않고, CT 스캔에서 NSCLC의 고형 또는 아고형. 아고형 병변의 경우, 종양 크기(즉, 임상 T 병기)는 GGO 성분을 제외하고 고형 성분만을 기준으로 측정해야 한다.
- [3070] • 연구 등록 전에 수술 담당 외과의 및 관련 종양 전문의에 의해 확인된 바와 같이 선별 치료 시점에 치료 의도가 있는 R0 절제에 적격.
- [3071] • 폐 용적, 폐활량 측정 및 확산 능력을 포함하여 임상적으로 지시된 경우, 계획된 절제 후 6개월 이내에 수행되고 선별 치료 시 반복되는 폐 기능 검사(PFT)에 의해 평가된 치료 목적의 외과적 절제에 적합한 적절한 폐 기능; 및 다음 기준 중 하나 이상을 충족:
- [3072] - 수술 후(ppo) 예상되는 1초 동안의 강제 호기량(FEV1) 및 일산화탄소(DL_{CO})에 대한 폐의 ppo 확산 용량 $\geq 40\%$.
- [3073] - 최대 산소 소비량(VO_{2max}) $\geq 15 \text{ mL/kg/min}$.
- [3074] o ppoFEV₁ 또는 ppoDL_{CO} 중 하나가 $< 40\%$ 이거나 폐절제술을 계획하는 경우, 심폐 운동 검사 수행, VO_{2max} $\geq 15 \text{ mL/kg/min}$.
- [3075] o 계획된 절제 6개월 이전에 PFTs를 수행했거나 이전에 수행한 적이 없는 경우, 선별 치료 기간 동안 PFTs 수행.
- [3076] 백금계 화학요법을 받을 자격. 환자에 대해 의도된 요법에서 각 개별 화학요법 치료(즉, 카보플라틴, 시스플라틴, 페메트렉시드, 파클리탁셀 또는 젬시타빈)의 처방 정보에 있는 경고 및 주의 섹션은 적격성을 결정하는 데 사용된다.
- [3077] o RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 측정 가능한 질병.
- [3078] o 종양 테스트를 통한 PD-L1 상태 및 기타 탐색적 바이오마커의 결정에 적합한 대표적인 종양 표본의 가용성.
- [3079] o 동부 종양학 협력 그룹 (ECOG) 수행 상태 0 또는 1
- [3080] o 폐암 사망 위험을 제외한 정상 기대 수명.
- [3081] o 연구 치료 시작 전 14일 이내에 수득한, 다음과 같은 실험실 결과로 정의되는 적절한 혈액 및 말단 장기 기능:

- [3082] - 절대 호중구 수(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L(1500/\mu L)$, 과립구 집락 자극 인자 0지원 없음.
- [3083] - 림프구 수 $\geq 0.5 \times 10^9/L(500/\mu L)$.
- [3084] - 수혈 없이 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/L(100,000/\mu L)$.
- [3085] - 헤모글로빈 ≥ 90 g/L (9 g/dL). 환자들은 상기 기준을 충족하기 위해 수혈이 허용되었다.
- [3086] - 아스파르테이트 트랜스아미나제(AST), 알라닌 트랜스아미나제(ALT) 및 알칼리 포스파타제(ALP) $\leq 2.5 \times$ 정상 상한(ULN).
- [3087] 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN, 다음은 예외: 공지의 길버트병 환자: 총 빌리루빈 $\leq 3 \times$ ULN.
- [3088] - 크레아티닌 청소율 45 mL/min(Cockcroft-Gault 공식을 사용하여 계산됨). 시스플라틴을 투여받는 환자: 크레아티닌 청소율 ≥ 60 mL/min.
- [3089] • 혈청 알부민 25 g/dL(2.5 g/dL)
- [3090] - 치료적 항응고제를 투여받지 않는 환자의 경우: INR 또는 aPTT $\leq 1.5 \times$ ULN
- [3091] • 치료적 항응고 요법을 받는 환자의 경우: 안정적인 항응고 요법
- [3092] • 선별 치료시 HIV 검사 음성
- [3093] • 선별 치료시 B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 검사 음성
- [3094] • 선별 치료시 B형 간염 표면 항체(HBsAb) 검사 양성 또는 다음 중 하나를 동반한 선별 치료시 HBsAb 음성:
- [3095] - 총 B형 간염 코어 항체 (HBcAb) 음성
- [3096] - 총 HBcAb 검사 양성 후 정량적 B형 간염 바이러스(HBV) DNA < 500 IU/mL. HBV DNA 검사는 HBsAg 검사 음성, HBsAb 검사 음성, 총 HBcAb 검사 양성인 환자에게만 시행된다.
- [3097] • 선별 치료 시 C형 간염 바이러스(HCV) 항체 검사 음성 또는 선별 치료 시 HCV 항체 검사 양성 후 HCV RNA 검사 음성. HCV RNA 검사는 HCV 항체 검사 양성인 환자에게만 시행된다.
- [3098] 가임 여성의 경우: 금욕 유지 (이성간 성교 금지) 또는 피임 방법 사용에 대한 동의 및 난자 기증 자체에 대한 동의.
- [3099] • 남성의 경우: 금욕을 유지하거나 (이성간 성교 금지) 또는 콘돔을 이용하는 데 동의, 그리고 정자 기증 자체에 대한 동의.
- [3100] **B. 배제 기준**
- [3101] 하기 기준 중 어느 것에 부합하는 환자는 연구 엔트리로부터 배제된다.
- [3102] • 대세포 신경내분비 암종, 육종양 암종 또는 달리 명시되지 않은 NSCLC의 조직학이 있는 NSCLC.
- [3103] • 소세포폐암(SCLC) 조직학 또는 SCLC의 구성요소가 있는 NSCLC.
- [3104] • 연구 절차를 이해하고, 따르고, 및/또는 준수하는 환자의 능력을 방해할 수 있는 질병 또는 상태.
- [3105] • 면역 요법, 화학요법 또는 방사선 요법을 포함한 모든 이전 폐암 요법.
- [3106] • 중증 근무력증, 근염, 자가면역 간염, 전신성 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 염증성 장질환, 항인지질항체 증후군, 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 및 길랭-바레 증후군을 포함하나 이에 국한되지 않는 자가면역 질환 또는 면역 결핍의 활성 또는 병력, 또는 다발성 경화증으로서 다음을 예외로함: 갑상선 대체 호르몬을 투여받고 있는 자가면역 관련 갑상선 기능 저하증의 병력이 있는 환자는 연구에 적합하다. 인슐린 요법을 받고 있는 조절된 제1형 진성 당뇨병 환자는 연구에 적합하다.

- [3107] 습진, 건선, 만성 단순 태선 또는 피부과적 징후만 있는 백반증이 있는 환자(예: 건선성 관절염 환자는 제외)는 다음 조건이 모두 충족되는 경우 연구에 적합하다:
- [3108] - 발진은 체표면적의 <10%를 차지해야 한다.
- [3109] 질병은 기준선에서 잘 제어되며, 낮은 역가의 국소 코르티코스테로이드만 필요하다.
- [3110] - 지난 12개월 이내에 소랄렌과 자외선 A 방사선, 메토틱세이트, 레티노이드, 생물학적 제제, 경구 칼시뉴린 억제제 또는 고효능 또는 경구 코르티코스테로이드를 필요로 하는 기저 상태의 급성 악화가 발생하지 않았다.
- [3111] • 특발성 폐섬유증, 폐색성 기관지염(예: 폐쇄성 세기관지염), 약물 유발성 폐렴 또는 특발성 폐렴의 병력, 또는 선별 흉부 CT 스캔에서 활동성 폐렴의 증거.
- [3112] • 활성 결핵;
- [3113] • 연구 치료 시작 전 3개월 이내에 심각한 심혈관 질환(예: New York Heart Association Class II 이상의 심장 질환, 심근경색증 또는 뇌혈관 사고), 불안정성 부정맥 또는 불안정형 협심증.
- [3114] 연구 치료 시작 전 4주 이내의 주요 수술 절차, 또는 연구 과정 중 주요 수술 절차의 필요성이 예상되는 경우.
- [3115] • 활성화 *EGFR* 돌연변이 또는 *ALK* 융합 종양 유전자가 있는 NSCLC. 비편평 NSCLC 조직학이 있는 환자의 경우: *EGFR* 및/또는 *ALK* 상태가 알려지지 않은 경우 선별 치료시 검사 필요. *ALK* 및/또는 *EGFR* 상태는 국부적으로 평가되거나 중앙 실험실 테스트를 위해 제출될 수 있다.
- [3116] • 알려진 *c-ras* 종양유전자 1(*ROS1*) 재배열. 선별 치료 시 *ROS1* 테스트는 연구에 포함될 필요 없다: 그러나 알려진 *ROS1* 재배열이 있는 환자는 제외된다.
- [3117] • 선별 치료 전 5년 이내에 NSCLC 이외의 악성 종양의 병력으로서, 적절하게 치료된 자궁경부의 상피내 암종, 비흑색종 피부 암종, 국소 전립선암, 관내 상피내 암종, 또는 I기 자궁암과 같은 전이 또는 사망 위험이 무시될 수 있는 악성 종양(예: 5년 OS 비율 90%)은 제외.
- [3118] • 감염, 균혈증 또는 중증 폐렴의 합병증으로 인한 입원을 포함하나 이에 국한되지 않는 연구 치료 시작 전 4주 이내의 중증 감염, 또는 시험자의 의견으로 환자 안전에 영향을 미칠 수 있는 활성 감염.
- [3119] • 연구 치료 시작 전 2주 이내에 치료적 경구 또는 IV 항생제에 의한 치료. (예를 들어, 요로 감염 또는 만성 폐쇄성 폐질환 악화를 예방하기 위해) 예방적 항생제를 투여받는 환자는 연구에 적격임.
- [3120] • 선행 동종 줄기 세포 이식 또는 고형 장기 이식
- [3121] • 임상시험용 약물의 사용을 금하거나, 결과 해석에 영향을 미치거나, 환자를 치료 합병증으로 인한 높은 위험에 처하게 할 수 있는 기타 질환, 대사 기능 장애, 신체 검사 소견 또는 임상 검사 소견.
- [3122] • 연구 치료 시작 전 4주 이내에 약독화 생백신으로 치료하거나, 연구 치료 중 티라골루맙의 최종 투여 후 90일 이내에 또는 아테졸리주맙의 최종 투여 후 5개월 이내에 이러한 백신이 필요할 것으로 예상되는 경우. 화학요법(즉, 카보플라틴, 시스플라틴, 페메트렉시드, 파클리탁셀 또는 젬시타빈)으로 치료를 받고 있는 환자는 생백신을 접종해서는 안된다.
- [3123] • HBV에 대한 항바이러스 요법에 의한 현재 치료.
- [3124] 선별 치료 시 양성 엡스타인-바 바이러스(EBV) 바이럴 캡시드 항원 면역글로불린 M(IgM) 테스트. 급성 감염 또는 의심되는 만성 활동성 감염을 선별하기 위해 임상적으로 지시된 대로 EBV PCR 검사를 수행해야 한다. EBV PCR 검사가 양성인 환자는 제외된다.
- [3125] • 연구 치료 시작 전 42일 이내에 임상시험 요법에 의한 치료.
- [3126] • 항-CTLA-4, 항-PD-1, 항-TIGIT 및 항-PD-L1 치료 항체를 포함한 CD137 작용제 또는 면역 관문 차단 요법을 사용한 선행 치료.

- [3127] ● 연구 치료 시작 전 4주 또는 5개의 약물 제거 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 전신 면역억제제(인터페론 및 IL-2를 포함하지만 이에 국한되지 않음)를 사용한 치료.
- [3128] ● 연구 치료 시작 전 2주 이내에 전신 면역억제제(코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린, 메토폭세이트, 탈리도마이드, 및 항-종양 괴사 인자 α -[TNF- α] 제제를 포함하나 이에 국한되지 않음)로 치료하거나, 연구 치료 동안 전신 면역억제제가 필요할 것으로 예상되는 경우로서, 하기 예외 사항은 제외:
- [3129] - 급성, 저용량 전신 면역억제제 또는 1회 펄스 용량의 전신 면역억제제(예: 조영제 알레르기를 위한 코르티코스테로이드 48시간)를 받은 환자는 연구에 적합하다.
- [3130] - 무기질 코르티코이드(예: 플루드로코르티손), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 또는 천식에 대한 코르티코스테로이드, 기립성 저혈압 또는 부신 기능 부전에 대한 저용량 코르티코이드를 투여받은 환자는 연구에 적합하다.
- [3131] ● 키메라성 또는 인간화 항체 또는 융합 단백질에 대한 중증 알러지성 및 과민성, 또는 다른 과민증 반응.
- [3132] ● 햄스터 난소 세포 제품 또는 아테졸리주맙 또는 티라골루맙 제제의 성분에 대해 알려진 과민증.
- [3133] ● 연구 동안 받을 수 있는 화학요법 요법의 구성 요소에 대해 알려진 알러지 또는 과민증.
- [3134] ● 최종 투여 후 90일 이내, 아테졸리주맙의 최종 투여 후 5개월 이내, 또는 페메트렉시드, 젬시타빈, 파클리탁셀, 카보플라틴 또는 시스플라틴의 최종 투여 후 6개월 이내, 연구 치료 중 임신 또는 수유 중이거나 임신 의도가 있는 경우. 가임 여성은 연구 치료 시작 전 14일 이내에 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.
- [3135] 가임 여성은 연구 치료 시작 전 14일 이내에 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.

[3136] **C. 치료 배정**

[3137] 본 연구는 공개 연구이다.

[3138] PD-L1 발현이 높은 환자(TPS 50%, 중앙 실험실에서 SP263 IHC에 의해 결정됨)는 코호트 A(PD-L1 높음)에 등록되는 반면 모든 신규 진입자(PD-L1 발현 수준에 관계 없음)는 코호트B(PD-L1 모든 진입자)에 등록된다. 등록은 다음과 같이 단계적으로 완료되며(도 20 참조), 각 코호트에 약 41명의 환자가 등록되었다. 등록은 다음과 같이 단계적으로 완료되며(도 20 참조), 각 코호트에 약 41명의 환자가 등록되었다.

[3139] 1. 처음에는 안전성 도입이 있다:

- [3140] - 선별치료 시 PD-L1 TPS가 $\geq 50\%$ 인 종양이 있는 6명의 환자가 코호트 A(PD-L1 높은 코호트)에 등록된다.
- [3141] - 코호트 B(PD-L1 모든 진입자 코호트)는 PD-L1 TPS가 $< 50\%$ 인 종양 환자 6명의 등록으로 시작된다.

[3142] 2. 각 코호트의 안전성을 평가하고, 안전하다고 판단되는 경우:

[3143] 2. 각 코호트의 안전성을 평가하고, 안전하다고 판단되는 경우:

- [3144] - PD-L1 TPS가 $\geq 50\%$ 인 종양이 있는 환자를 포함하여 PD-L1 TPS가 $< 50\%$ 인 종양이 있는 8명의 환자가 해당 코호트에 등록될 때까지 환자는 코호트 B(PD-L1 모든 진입자)에만 등록된다.
- [3145] - 나머지 코호트 B 환자는 PD-L1 TPS가 $< 50\%$ 인 종양 환자로 구성된다.

[3146] 3. 3. PD-L1 TPS가 $\geq 50\%$ 인 종양이 있는 총 8명의 환자가 코호트 B(PD-L1 모든 진입자)에 등록된 후, 코호트 A(PD-L1 높음)에 대한 등록이 재개되고, PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 을 가진 종양이 있는 모든 후속 환자가 해당 코호트에 등록된다.

[3147] **D. 연구 치료 용량, 투여 및 준수**

[3148] 각 연구 치료제 성분은 표 57에 명시된 용량 및 빈도로 투여된다.

표 57. 연구 치료 성분 요약

연구 치료 성분	시간
신보조제 치료 단계	
코호트 A(PD-L1 높음)	
아테졸리주맙(1200 mg IV) 티라골루맙(600 mg IV)	4 주기 동안 각 21일 주기의 제 1일 4 주기 동안 각 21일 주기의 제 1일
코호트 B(PD-L1 모든 진입자)	
아테졸리주맙(1200 mg IV) 티라골루맙(600 mg IV)	4 주기 동안 각 21일 주기의 제 1일 4주기 동안 각 21일 주기의 제 1일
카보플라틴(IV, 초기 표적 AUC 5 또는 6 mg/mL/min)	4주기 동안 각 21일 주기의 제 1일
시스플라틴(75 mg/m ² IV)	4주기 동안 각 21일 주기의 제 1일
페메트렉시드 (500 mg/m ² IV)	4주기 동안 각 21일 주기의 제 1일
젠티타빈(1000 또는 1250 mg/m ² IV) ^b	4주기 동안 각 21일 주기의 제 1일 및 8일
파클리탁셀(175 또는 200 mg/m ² IV) ^c	4주기 동안 각 21일 주기의 제 1일
보조 치료 단계	
코호트 A(PD-L1 높음)	
아테졸리주맙(1200 mg IV) 티라골루맙(600 mg IV) 또는 백금계 화학요법	16주기 동안 각 21일 주기의 제 1일 16주기 동안 각 21일 주기의 제 1일 ← 최대 4주기 동안 각 21일 주기의 제 1일
코호트 B(PD-L1 모든 진입자)	
아테졸리주맙(1200 mg IV) 티라골루맙(600 mg IV)	16주기 동안 각 21일 주기의 제 1일 16주기 동안 각 21일 주기의 제 1일

[3149]

[3150] AUC = 농도-시간 곡선 아래 영역; IV = 정맥 주사.

[3151] ^a 카보플라틴은 페메트렉시드 또는 젠티타빈 투여 후 초기 목표 AUC 5 mg/mL/분으로 투여해야 하며, 파클리탁셀 투여 후 투여 시 초기 목표 AUC 6 mg/mL/분으로 투여해야 한다.

[3152] ^b 젠티타빈은 카보플라틴 투여 전 1000 mg/m², 시스플라틴 투여 전 1250 mg/m²로 투여해야 한다.

[3153] ^c 파클리탁셀은 아시아인 인종/민족 환자의 경우 175 mg/m², 비아시아인 인종/민족 환자의 경우 200 mg/m²로 투여해야 한다.

[3154] 신보조제 치료 단계는 아테조 + 티라 또는 아테조 + 티라 + 화학의 4주기로 구성된다. 각 주기의 기간은 21일이다. 각 주기의 제 1일차에 모든 적격 환자에게 하기의 순서로 연구 약물을 주입하였다.

[3155] **코호트 A(PD-L1 높음):** (1) 아테졸리주맙, (2) 티라골루맙.

[3156] **코호트 B(PD-L1 모든 진입자):** 시험자는 조직학 하위유형 및 국소 SOC에 기초하여 나열된 요법 중 하나를 투여한다.

[3157] - (1) 아테졸리주맙, (2) 티라골루맙, (3) 파클리탁셀, (4)카보플라틴

[3158] - (1) 아테졸리주맙, (2) 티라골루맙, (3)페메트렉시드, (4)(카보플라틴 또는 시스플라틴)

[3159] - (1) 아테졸리주맙, (2) 티라골루맙, (3) 젠티타빈, (4) (카보플라틴 또는 시스플라틴)

[3160] 아테졸리주맙(1200 mg)과 티라골루맙(600 mg)은 고정 용량으로 투여된다. 환자들은 가능한 경우 등록일에 연구 치료의 첫 용량을 투여 받았다. 등록 당일 치료가 불가능한 경우, 등록 후 5일 이내에 첫 번째 접종이 이루어진다.

- [3161] 주기 1의 경우, 아테졸리주맙 및 티라골루맙의 1차 예방(항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제)을 위한 예비투약은 허용되지 않는다. 환자는 지역 SOC 및 제조업체의 지침에 따라 선택된 화학치료 백본 요법에 대해 항구토제 및 IV 수화를 받아야 한다. 그러나, 코르티코스테로이드의 면역조절 효과 때문에 코르티코스테로이드의 사전투약은 임상적으로 가능한 범위 내에서 최소화해야 한다.
- [3162] 아테조 + 티라의 보조 치료는 수술 후 14~60일 이내에 또는 마지막 PORT 치료 후 7~42일 이내에 시작된다. 보조 화학요법을 시행해야 하는 경우, 수술 후 28~72일 이내에 치료를 시작한 다음 보조 화학요법 후 21~60일 이내에 PORT(선택한 경우)를 시작한다. 수술 후 보조제 치료 동안, 주입은 다음 순서로 투여된다(환자당 하나의 요법). 코호트 A(PD-L1 높음) 요법의 선택은 각 환자에 대한 시험자의 재량에 따른다.
- [3163] **코호트 A(PD-L1 높음):** 시험자는 아래 나열된 요법 중 하나를 투여한다.
- [3164] - (1) 아테졸리주맙, (2) 티라골루맙
- [3165] - (1) 파클리탁셀, (2) 카보플라틴
- [3166] - (1) 페메트렉시드, (2) (카보플라틴 또는 시스플라틴)
- [3167] - (1) 젬시타빈, (2) (카보플라틴 또는 시스플라틴)
- [3168] **코호트 B(PD-L1 모든 진입자): (1) 아테졸리주맙, (2) 티라골루맙**
- [3169] *아테졸리주맙 및 티라골루맙*
- [3170] 아테졸리주맙은 각 21일 주기의 제 1일째에 1200 mg의 고정 용량으로 IV 주입으로 투여된다. 아테졸리주맙 용량은 고정이며 체중에 따라 달라지지 않는다. 용량 감소는 허용되지 않는다.
- [3171] 아테졸리주맙 투여 및 관찰 기간 이후, 환자는 각 21일 주기의 제 1일차에 IV 주입으로 투여되는 600 mg의 티라골루맙을 받는다. 티라골루맙 용량은 고정이며 체중에 따라 달라지지 않는다. 용량 감소는 허용되지 않는다.
- [3172] 연구 치료제의 투여는 훈련된 직원과 잠재적인 중증 반응을 관리하기에 적절한 장비 및 의약품에 즉시 접근할 수 있는 모니터링 환경에서 수행된다. 아테졸리주맙 및 티라골루맙 주입은

[3173] 표 58에 요약된 지침에 따라 투여된다.

표 58. 연구 치료 성분 요법

연구 약물	1차 주입	후속 주입
아테졸리주맙 주입	- 아테졸리주맙 주입 전 사전 투약은 허용되지 않는다. - 활력징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 및 온도)가 주입 전 60분 이내에 기록되어야 한다. - 아테졸리주맙을 60(±15)분에 걸쳐 주입한다. - 임상적으로 지시된 경우, 활력 징후가 주입하는 동안 15(±5)분마다 기록된다.	- 환자가 이전에 아테졸리주맙을 주입한 후 IRR을 경험한 경우 후속 투여를 위해 시험자의 재량에 따라 항히스타민제 및/또는 해열제를 사전 투여할 수 있다. - 활력 징후는 주입 60분 전에 기록된다. - 아테졸리주맙은 IRR 없이 이전 주입이 허용된 경우 30(±10)분에 걸쳐 주입되며 또는 이전 주입으로 환자가 IRR을 경험한 경우 60(±15)분에 걸쳐 주입된다. - 환자가 이전 주입시 IRR을 경험한 경우, 또는 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 활력 징후를 기록하여야 한다.

[3174]

아테졸리주맙 주입 후 관찰 기간	- 아테졸리주맙 주입 후, 환자는 60분의 관찰 기간을 시작한다. - 아테졸리주맙 주입 후 30(±10)분에 활력 징후를 기록하여야 한다. - 환자는 지연된 주입 후 증상의 가능성에 대해 보고받고, 그러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당 의사에게 연락하도록 지시 받는다.	- 환자가 주입-관련 이상 반응 없이 이전 아테졸리주맙 주입을 잘 허용하는 경우, 그 다음 및 후속 주입 이후 관찰 기간은 30분으로 단축될 수 있다. - 환자가 이전 주입에서 주입 관련 이상 반응을 경험한 경우, 관찰 기간은 60분이어야 한다. - 임상적으로 지시된 경우, 아테졸리주맙 주입 후 30(±10)분에 활력 징후를 기록하여야 한다.

[3175]

티라골루맙의 주입 ⁴²	• 티라골루맙 주입 전⁴² 사전 투약은 허용되지 않는다.⁴² • 활력징후(맥박, 호흡수, 혈압,⁴² 및 온도)가 주입 전 60분 이내에 기록되어야 한다.⁴² • 티라골루맙은 60 (±15) 분에 걸쳐 주입된다.⁴² • 활력 징후는 주입하는 동안 15(±5)분마다 기록된다.⁴²	• 환자가 이전에 티라골루맙을 주입하는 동안 IRR을 경험했다면,⁴² 후속 용량을 위해 시험자의 재량에 따라 항히스타민제 및/또는 해열제를 사전 투여할 수 있다.⁴² • 티라골루맙 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록하여야 한다.⁴² • 티라골루맙은⁴² 이전 주입이 주입 관련 반응 없이 허용된 경우 30(±10)분에 걸쳐 주입되고, 또는 환자가 이전 주입에 따라 주입 관련 반응을 경험한 경우, 60(±15)분에 걸쳐⁴² 주입된다.⁴² • 임상적으로 지시된 경우 활력 징후를 상기 주입 동안 기록한다.⁴²

[3176]

티라골루맙 주입 후 관찰 기간 ⁴²	• 티라골루맙 주입 후, 환자는⁴² 60분의 관찰 기간을 시작한다.⁴² • 활력 징후가⁴² 티라골루맙 주입 후 30(±10)분에 기록된다.⁴² • 환자는 지연된 주입 후 증상의 가능성에 대해 보고 받고,⁴² 그러한 증상이 발생하는 경우⁴² 연구 담당 의사에게 연락하도록⁴² 지시 받는다.⁴²	• 환자가 주입-관련 이상 반응 없이 이전의 티라골루맙 주입을 잘 받아들이면, 관찰 기간이 30분으로⁴² 단축된다.⁴² • 환자가 이전 주입에서 주입-관련 이상 반응을 경험한 경우, 관찰 기간은⁴² 60분이다.⁴² • 임상적으로 지시된 경우, 티라골루맙 주입 후 30(±10)분에 활력 징후를 기록하여야 한다.⁴² • 환자는 지연된 주입 후 증상의 가능성에 대해 보고 받고,⁴² 그러한 증상이 발생하는 경우⁴² 연구 담당 의사에게 연락하도록⁴² 지시 받는다.⁴²

[3177]

[3178] IRR= 주입 관련 반응

[3179] 아테졸리주맙 및 티라골루맙 투약 지연

[3180] 아테졸리주맙이나 티라골루맙이 영구적으로 중단되지 않는 한 다음 규칙이 적용된다:

[3181]  치료 사이클은 각 21일 주기의 제 1일차에 아테졸리주맙 및 티라골루맙 투약으로 시작한다. 관련 독성으로 인해 연구 약물 중 하나가 지연되는 경우, 아테졸리주맙과 티라골루맙의 안전성 프로파일이 유사하므로, 다른 연구 약물도 지연되는 것이 좋다.

[3182]  약물 관련 독성으로 인해 한 연구 약물의 투여가 지연되는 반면 다른 연구 약물은 계획대로 투여되는 경우, 지연되는 연구 약물은 다음 예정된 주입시 (즉, 다음 예정된 21일 주기)에 투여하는 것이 권장된다.

- [3183] *화학요법*
- [3184] 기관은 아래 정보와 현지 처방 정보를 준수해야 한다. 일반적으로, 기관은 또한 환자 체중 변화의 경우에 용량 조정을 결정하기 위해 기관 및 지역 SOC를 따라야 한다. 화학요법의 구성 요소 중 하나에서 발생하는 독성으로 인해 치료 주기가 지연되거나 중단된 경우, 두 화학요법 구성 요소를 모두 유지해야 하며, 재개되는 경우 동기화 상태를 유지하기 위해 둘 다 재개해야 한다.
- [3185] *파클리탁셀*
- [3186] 아시아인 인종/민족의 환자는 3시간에 걸쳐 175 mg/m^2 IV의 더 낮은 시작 용량의 파클리탁셀을 받는다. 독립적인 데이터 모니터링 위원회의 IMpower150 및 IMpower131 연구의 안전성 검토에서 관찰된 바에 따르면, 아시아인 인종/민족 환자에 대한 더 낮은 시작 용량의 파클리탁셀은, 비아시아 국가 환자에 비해 아시아 국가 환자의 전반적인 혈액 독성 발생률이 더 높다는 것에 기반한다. "아시아인 인종/민족"이라는 용어는 동아시아, 동남아시아 또는 남아시아에 거주하거나 조상 기원을 가진 다양한 인구를 포함하는 범민족/인종 그룹을 나타낸다. 특정 환자에 대한 이 용어의 적용은 치료하는 시험자의 재량이며, 환자의 임상적 특성과 출신 국가를 기반으로 해야 한다.
- [3187] 파클리탁셀 주사제는 주입 전에 희석해야 한다. 파클리탁셀은, 0.9% 염화나트륨 USP; 5% 포도당 주사제, USP; 5% 포도당 및 0.9% 염화나트륨 주사제, USP; 또는 링거 주사제 내의 5% 포도당에 희석하여 최종 농도 0.3 ~ 1.2 mg/mL로 만들어야 한다. 약물 투여 중 침윤 가능성에 대해 주입 부위를 면밀히 모니터링해야 한다.
- [3188] 희석하지 않은 농축액을 가소화된 폴리염화비닐(PVC) 장비 또는 주입용 용액을 준비하는 데 사용하는 장치와 접촉하는 것은 권장하지 않는다. 파클리탁셀은 0.22 μm 이하의 미세다공성 멤브레인을 갖는 인라인 필터를 통해 투여해야 한다. 짧은 입구 및 출구 PVC 튜빙을 통합한 IVEX-2® 필터와 같은 필터 장치의 사용은 비스(2-에틸헥실)프탈레이트의 상당한 침출을 초래하지 않았다.
- [3189] 기관은 환자 체중 변화 시 파클리탁셀 용량 조정을 결정하기 위해 기관의 SOC 지침을 따라야 한다. 파클리탁셀 주입의 경우, 파클리탁셀을 더 빨리(90분 이상) 주입하거나, 더 느리게(첫 주입의 경우 최대 4시간) 주입하는 제도적 정책이 있는 기관의 경우 3시간의 주입 시간에 대한 예외가 허용된다.
- [3190] *페메트렉시드*
- [3191] 기관은 페메트렉시드에 대한 표준 투여 절차를 따라야 한다. 페메트렉시드의 투여는 최소 10분에 걸쳐 IV 주입으로 투여해야 한다. 투여되는 사전 투약 용량은 처방 정보에 따라야 한다. 페메트렉시드 요법을 받을 자격이 있는 모든 환자는 페메트렉시드 투여 전 적어도 5일, 투여 당일 및 투여 후 최소 2일 동안 약물 제거 반감기가 긴 비스테로이드성 항염증제 복용을 피해야 한다.
- [3192] *젬시타빈*
- [3193] 젬시타빈은 카보플라틴 또는 시스플라틴 투여 30분 전에 IV 주입으로 투여해야 한다. 젬시타빈의 용량은 카보플라틴 전에 투여했을 때와 시스플라틴 전에 투여했을 때가 다르다는 것에 유의해야 한다(표 57). 젬시타빈은 주입 전에 희석해야 한다. 젬시타빈의
- [3194] 재구성에 권장되는 희석제는 방부제가 없는 0.9% 염화나트륨 주사제, USP이다. 젬시타빈의 투여는 현지 관행 및 처방 정보에 따라 수행되어야 한다.
- [3195] *카보플라틴*
- [3196] 카보플라틴은 파클리탁셀 또는 페메트렉시드 투여 완료 직후 15-30분에 걸쳐 IV 주입으로 투여하여 농도-시간 곡선(AUC)에서 6 mg/mL/min (칼버트 공식 용량)의 초기 목표 면적을 달성해야 하며, 지역 진료 지침에 따라 표준 구토 방지제를 사용한다.
- [3197] AUC 6 mg/mL/min 의 카보플라틴 용량은 칼버트 공식을 사용하여 계산된다
- [3198] (Calvert et al., *J Clin Oncol*, 7: 1748-1756, 1989):
- [3199] 총 용량(mg) = (목표 AUC) (사구체 여과율[GFR]+25)
- [3200] AUC 기반 투여량을 계산하기 위해 칼버트 공식에 사용된 GFR은
- [3201] 125 mL/min 을 초과하지 않아야 한다. 본 연구의 목적상 상기 GFR은 크레아티닌 청소율(CrCl)과 동등한 것으로

간주되었다. CrCl은 기관 지침에 따라 또는

[3202] Cockcroft and Gault (*Nephron*, 16: 다음 공식을 사용한 콕크로프트와 골트(*Nephron*, 16: 31-41, (1976))의 방법을 사용하여 계산한다.

[3203] $CrCl = ((140 - \text{나이}) (wt) / (72 \times Scr)) 0.85$, 여성의 경우

[3204] 여기서: CrCl = 크레아티닌 청소율(mL/min); 나이 = 환자의 나이(년); wt = 환자의 체중(kg);

[3205] Scr = 혈청 크레아티닌(mg/dL)

[3206] 혈청 크레아티닌 수치가 비정상적으로 낮은 환자의 경우, 최소 크레아티닌 수치 0.8 mg/dL를 사용하여 상기 GFR을 추정하거나, 추정된 GFR을 125 mL/min으로 그 상한치를 제한하였다. 환자의 GFR이 동위원소 회석 질량 분광법에 의한 혈청 크레아티닌 측정을 기반으로 추정되는 경우, FDA는 의사가 과다 투여로 인한 잠재적 독성을 피하기 위해 원하는 노출(AUC)에 대한 카보플라틴의 용량 제한을 고려할 것을 권장한다. 카보플라틴 라벨에 기재된 칼버트 공식을 기반으로 최대 용량은 하기와 같이 계산할 수 있다:

[3207] 최대 카보플라틴 용량(mg) = 목표 AUC (mg • min/mL) (GFR x 25 mL/min)

[3208] 상기 최대 용량은 정상 신장 기능을 가진 환자에게 125 mL/분으로 그 상한치가 제한된 GFR 추정치를 기반으로 한다. 이보다 높은 GFR 추정치는 사용하지 않는다. 목표 AUC = 6의 경우, 최대 용량은 $6 \times (125 + 25) = 900$ mg이다. 목표 AUC = 5의 경우, 최대 용량은 $5 \times (125 + 25) = 750$ mg이다. 목표 AUC = 4의 경우, 최대 용량은 $4 \times (125 + 25) = 600$ mg이다.

[3209] **시스플라틴**

[3210] 시스플라틴은 페메트렉시드 또는 젬시타빈 주입 완료 후 약 30분 후에 1-2시간에 걸쳐 또는 기관의 SOC에 따라 75 mg/m²의 용량으로 IV 주입으로 투여된다. 환자는 시스플라틴 투여 전후에 적절한 항구토 치료와 적절한 수분 공급을 받아야 한다.

[3211] **E. 수술적 치료 계획**

[3212] 초기 단계의 절제 가능한 NSCLC 경험에 있는 담당 흉부 외과 의사 선별 치료 시 환자를 평가하여 외과적 적합성과 외과적 절제에 대한 적격성을 결정한다. 환자는 선별 치료 시점에 치료 의도가 있는 R0 절제술을 받을 자격이 있어야 한다. 환자를 수술할 수 있게 하기 위해 병기하향(downstage)하려는 의도는 허용되지 않는다.

[3213] 선별 치료 시 환자는 선정 기준에 설명된 대로 폐 기능 검사(PFT)를 기반으로 수술 적합성을 확인해야 한다. ppoFEV₁ 및 ppoDL_{CO}는 다음 방법론을 사용하여 계산된다(Brunelli et al., *Chest*, 143(5 Suppl): e166S-e190S, 2013):

[3214] 관류 방법(폐 환기/관류 스캔(VQ 스캔)이 수행 되는 경우:

[3215] $ppoFEV_1$ 또는 $ppoDL_{CO} = \text{수술 전 } FEV_1 \text{ 또는 } DL_{CO} \times (1 - x)$

[3216] 여기서: x 폐에 대한 총 관류의 분율

[3217] 해부학적 방법:

[3218] $ppoFEV_1$ 또는 $ppoDL_{CO} = \text{수술 전 } FEV_1 \text{ 또는 } DL_{CO} \times (1 - (y/z))$

[3219] 여기서: y = 제거할 기능적 또는 방해받지 않는 폐 분절; z = 19, 기능적 폐 세그먼트의 총 수.

[3220] 기능적 폐 세그먼트(19)의 총 수는

[3221] 오른쪽 폐에 10개 분절(상엽에 3개, 중엽에 2개, 하엽에 5개) 및 왼쪽 폐에 9개 분절(상엽에 5개, 하엽에 4개)로 나타난다.

[3222] 환자는 신보조제 치료 완료 후 그리고 수술 전에 담당 외과 의사와 중앙 전문의에 의해 재평가된다. 혈액 검사, 응고, 심장 검사 또는 PFTs(필요한 경우), 마취 평가 및 기타 평가 절차를 포함하되 이에 국한되지 않는 수술 전 평가는 지역 SOC에 따라 수행해야 한다.

[3223] 수술 절차는 가능한 한 수술 전 방문 후 30일 이내에 수행되어야 한다. 이 기간 내에 수술을 수행할 수 없는 경

우(예: 장기간의 이상 반응으로 인해), 의료 요원과 상의해야 한다. 수술 전 방문 후 30일 이후에 수술을 계획하는 경우, 계획된 수술 전에 CT 스캔을 다시 받아야 한다.

[3224] 절제는 개방적이거나, 최소 침습적 절차(예: 개흉술, 흉골절개술, 클램셴 또는 반클램셴 절개, 비디오 보조 흉부 수술[VATS] 또는 로봇 보조 VATS)를 통해 수행해야 한다.

[3225] 원발성 종양 및 관련 림프절의 병리학적 완전 절제(R0)를 수행해야 한다. 분절 절제술, 폐엽 절제술, 이중엽 절제술 또는 폐절제술을 통한 해부학적 절제가 필요하다. 모든 절제에는 모든 해부학적 구조(예: 동맥, 기관지, 정맥)의 분할이 포함되어야 한다. 췌기 절제술은 허용되지 않는다. 앞서 언급한 해부학적 세부 사항을 제공하지 않는 분절(예: 정점 또는 상부 분절 췌기 절제술)을 포함하는 깊은 췌기 절제술은 분절 절제술로 고려되지 않는다.

[3226] 힐라르(Hilar) 및 종격동 림프절 절개 또는 샘플링은 필수이다. 우측 절제술의 경우, 최소한 4R, 7, 10R 및 11R 수준의 림프절이 포함된다.

[3227] 레벨 2R 노드를 포함하는 것을 권장한다. 좌측 절제술의 경우, 최소한 5/6, 7, 10L 및 11L 수준의 림프절이 포함된다. 수준 8 또는 9를 포함한 하엽 절제술이 권장된다.

[3228] **F. 수술 후 방사선 요법**

[3229] 수술 후 방사선 요법(PORT)은 외과적 절제 시점에 확인된 병리학적 N2+ 질환(ypN2) 또는 양성 종양 변연(R1 또는 R2)이 있는 환자에게 허용되며, 보조제 아테조 + 티라 치료 전 또는 보조 백금계 화학요법 후에 투여해야 한다.

[3230] 1.8~2 Gy 분수에서, 50~66 그레이(Gy)의 권장 선량에 대한 등각 3차원 또는 강도-변조 방사선 요법은 기관 및/또는 국제 지침에 따라 시행되어야 한다. 강력하게 권장되는 제약 조건에는 폐엽절제술 후 31%를 넘지 않는 평균 폐선량 $\leq 20\text{Gy}$ 및 V20(20Gy 이상의 방사선량을 받는 폐 용적의 백분율)이 포함되며, 폐절제술 후 평균 폐선량 8Gy 및 V20 $\leq 5\%$ 가 포함된다.

[3231] **G. 병용 요법:**

[3232] 병용 요법은 연구 약물 시작 7일 전부터 치료 중단 방문시까지 프로토콜-필수 치료 외에 환자가 사용한 모든 약물(예를 들어, 처방약, 일반의약품, 백신, 약초 또는 동종 요법 치료제, 영양 보조제)로 구성된다.

[3233] **허용된 요법**

[3234] 환자는 연구 기간 동안 하기의 요법을 사용하는 것이 허용된다:

[3235] 연간 실패율이 $<1\%$ 인 경구 피임약.

[3236] 호르몬 대체 요법

[3237] 예방적 또는 치료적 항응고 요법(예: 안정적인 용량의 와파린 또는 저분자량 헤파린).

[3238] 비활성화된 인플루엔자 예방 접종.

[3239] 식욕 자극제로 투여되는 메게스트롤 아세테이트.

[3240] 미네랄로코르티코이드(예: 플루드로코르티손).

[3241] COPD 또는 천식에 투여되는 코르티코스테로이드.

[3242] 기립성 저혈압 또는 부신피질 기능 부전에 투여되는 저용량 코르티코스테로이드.

[3243] 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사용한 예비투약은 시험자의 재량에 따라 이차 및 후속 아테졸리주맙 주입에 대해서만 투여될 수 있다.

[3244] 일반적으로, 시험자는 지역 표준 관행에 따라 임상적으로 표시된 주의 또는 금지된 요법으로 정의된 것 이외의 보조 요법으로 환자의 치료(기존 상태 포함)를 관리해야 한다.

[3245] 주입 관련 증상을 경험한 환자는 증상에 따라 아세트아미노펜, 이부프로펜, 디펜히드라민, 및/또는 H2 수용체 길항제(예컨대, 파모티딘, 시메티딘), 또는 지역 표준 관행에 따른 등가의 약물로 치료를 받을 수 있다. 호흡 곤란, 저혈압, 췌관지경련, 빈맥, 감소된 산소 포화, 또는 호흡 곤란에 의해 명시된 심각한 주입관련된 사례는 임상적으로 표시된 대로 지지 요법(예를 들면, 보충의 산소 및 $\beta 2$ -아드레날린 작용제)로 관리되어

야 한다.

[3246] 아테졸리주맙 및 티라골루맙 치료 환자에 대한 주의 요법

[3247] 코르티코스테로이드 및 TNF- α 억제제

[3248] 전신 코르티코스테로이드 및 TNF- α 억제제는 아테졸리주맙 치료의 잠재적인 유익한 면역학적 효과를 약화시킬 수 있다. 따라서, 전신 코르티코스테로이드 또는 TNF- α 억제제를 일상적으로 투여해야 하는 상황에서는 항히스타민제를 포함한 대안을 고려해야 한다. 대안이 가능하지 않은 경우, 시험자의 재량에 따라 전신 코르티코스테로이드 및 TNF- α 억제제를 투여할 수 있다.

[3249] 아테졸리주맙 및/또는 티라골루맙 요법과 관련된 특정 이상 반응의 치료를 위해 시험자의 재량에 따라 전신 코르티코스테로이드가 권장된다.

[3250] 금지된 요법

[3251] 다음과 같은 병용 요법의 사용은 하기와 같이 금지된다:

[3252] -암 치료를 위한 병용 요법(화학요법, 호르몬 요법, 면역요법, 방사선 요법 및 한약 요법을 포함하되 이에 국한되지 않음)은 보건 당국이 승인했던 실험적이었던 연구 치료를 시작하기 전 다양한 기간 동안 제제에 따라 그리고 연구 치료 동안, 질병 진행이 문서화되고 환자가 연구 치료를 중단할 때까지 금지된다.

[3253] -연구 치료 시작 전 42일 이내 및 연구 치료 중 임상시험 요법.

[3254] -약독화 생백신(예: FLUMIST)은 연구 치료 시작 전 4주 이내, 연구 치료 중, 티라골루맙의 최종 투여 후 90일 동안 및 아테졸리주맙의 최종 투여 후 5개월 동안 금지된다. 화학요법(즉, 카보플라틴, 시스플라틴,

[3255] 백신, 페메트렉시드, 파클리탁셀 또는 젠시타빈)으로 치료받는 중인 환자는 생백신을 접종하면 안된다.

[3256] -전신 면역자극제(인터페론 및 IL-2를 포함하나 이에 국한되지 않음)는 연구 치료 시작 전 및 연구 치료 동안 4주 또는 5 약물-제거 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 금지되는데, 이러한 제제는 아테졸리주맙 및 티라골루맙과 병용 투여 시 자가면역 질환의 위험을 잠재적으로 증가시킬 수 있기 때문이다.

[3257] -연구 치료 중 전신 면역억제제(사이클로포스파미드, 아자티오프린, 메토트렉세이트 및 탈리도마이드를 포함하되 이에 국한되지 않음)는 이러한 제제가 연구 치료의 유효성 및 안전성을 잠재적으로 변경할 수 있기 때문에 금지된다.

[3258] H. 연구 평가

[3259] 연구 전반에 걸쳐 안전성 및 내약성에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다. 각 투여 전에 독성에 대해 환자들을 평가해야 하며; 임상 평가 및 현지 실험실 테스트 값이 허용 가능한 경우에만 투여가 허용된다.

[3260] 모든 치료 방문은, 달리 명시되지 않는 한 예정된 날짜로부터 ± 3 일 후에 이루어져야 한다. 기간을 지정하지 않는 한, 모든 평가는 지정된 방문 당일에 수행해야 한다. 각 투여 전에 독성에 대해 환자들을 평가해야 하며; 임상 평가 및 현지 실험실 테스트 값이 허용 가능한 경우에만 투여가 허용된다. 달리 명시되지 않는 한, 연구 치료제 투여일에 예정된 평가는 투여 전에 수행되어야 한다.

[3261] 다음의 평가들은 각 주기의 제 1일차 전 4일에 수행할 수 있다:

[3262] 제한된 신체 검사

[3263] -현지 실험실 테스트

[3264] 종양 평가를 제외하고, 주기 1의 1일차 전 ≤ 4 일에 수행된 선별 치료 평가는 주기 1의 1일차에 반복할 필요가 없다.

[3265] 휴일, 주말 또는 기타 이벤트로 인해 예정된 투여가 불가능한 경우, 투여는 가장 빠른 다음 날짜로 연기될 수 있으며, 후속 투여는 21일 일정에 따라 계속된다. 치료가 3일 미만으로 연기된 경우, 환자는 원래 일정을 재개할 수 있다.

[3266] I. 종양 반응 및 질병 상태 추적 평가

[3267] 수술 후 및 보조 치료 단계 동안, 모든 환자(양 코호트)는, 1년간은 수술일로부터 4개월마다 그리고 두 번째 해에는 6개월마다 IV 조영제(간 및 부신 포함)를 이용하여 흉부 CT로 질병 상태 추적 평가를 받는다. 조영제를

사용한 CT 스캔이 금지인 경우(예: 신장 청소를 장애가 있는 환자), 흉부에 대해 비조영제 CT 스캔을 수행할 수 있다. 질병의 재발을 경험하지 않은 환자는

[3268] 수술 후 3-5년 동안 IV 조영제(간 및 부신 포함)를 사용한 흉부 CT 스캔에 의해 6개월마다 질병 상태 추적 평가를 받는다.

[3269] 질병 상태 후속 평가는 예정된 후속 평가의 허용된 기간 내에 이루어져야 한다. 질병 상태 후속 평가는 예정된 후속 평가의 허용된 기간 내에 이루어져야 한다. 질병 상태 추적 평가에 허용되는 기간은 1년차에는 ± 7 일, 2-3년차에는 ± 14 일, 그 이후에는 ± 4 주이다.

[3270] 수술 후 질병 재발은 병리학적 및/또는 명백한 방사선학적 증거에 의해 확인되어야 한다. 스캔에서 불분명한 소견이 나타나면(예를 들어, 단축에 있어서 종격동 결절 측정값 < 1.5 cm, 최장 직경에 있어서 폐 실질 병변 또는 내장 병변 측정값 < 1 cm), 생검이 수행되어야 한다. 생검이 가능하지 않거나 안전하지 않은 경우, 4~8주 이내에 확인 스캔을 다시 수행해야 한다. 확인 스캔에서 질병 재발이 확인되면, 해당 이벤트는 모호한 이벤트를 표시한 이전 확인 스캔 날짜에 문서화되어야 한다.

[3271] 생검은 다음 항암 요법을 시작하기 전에 수행되어야 한다. 생검에서 질병 재발의 증거(예를 들어, 비악성 침윤)가 나타나지 않으면, 환자는 예정된 연구 치료, 평가 및/또는 추적관찰을 계속할 수 있다.

[3272] 종양 또는 질병 상태 추적 평가는 질병 진행 또는 재발(예: 독성 때문에) 이외의 이유로 조기에 치료를 중단한 환자에 대해 지속해야 한다. 질병의 진행이나 재발이 없는 경우, 새로운 항암 요법을 시작하는지 여부에 관계 없이 모든 환자에 대해 종양 또는 질병 상태 추적 평가가, 질병 진행 또는 재발, 동의 철회, 사망, 추적 관찰 소실, 스폰서에 의한 연구 종료 중 어느 하나가 발생할 때까지 계속되어야 한다.

[3273] J. 연구 치료 중단

[3274] 환자는 다음 중 하나를 경험하는 경우 연구 치료제를 영구적으로 중단해야 한다:

[3275] 개별 환자의 치료에 대한 잠재적 반응 및 상태의 중증도를 고려할 때, 시험자가 허용할 수 없는 것으로 결정할 면역-관련 이상 반응의 발생을 포함하여 아테졸리주맵 및 티라글루맵과 관련된 허용할 수 없는 독성. 신보조 치료 단계에서 아테졸리주맵과 티라글루맵이 중단된 경우, 화학요법을 계속할 수 있다.

[3276] -연구 치료제의 다른 성분과 관련된 허용할 수 없는 독성. 신보조 치료 단계 동안 화학요법 관련 독성으로 인해 일부 또는 모든 화학요법제가 중단된 경우에도 아테조 계속 투여해야 한다.

[3277] -환자가 연구 치료를 계속할 경우, 환자의 안전을 위협할 수 있는 모든 의학적 상태.

[3278] -치료 중단이 환자에게 최선의 이익이라는 조사관 또는 스폰서의 결정.

[3279] -또 다른 비-프로토콜 지정 항암 요법의 사용.

[3280] -임신.

[3281] -신보조 치료 단계 동안 RECIST v1.1에 따른 명백한 방사선학적 질환 진행.

[3282] -보조 치료 단계 동안 질병 재발에 대한 병리학적으로 확인되거나 명백한 방사선학적 증거.

[3283] 최소 2주기의 신보조 치료를 받고 연구 치료를 조기에 중단한 환자는 대체되지 않는다. 조기 치료 중단의 이유가 특별한 관심 또는 질병 진행의 이상 반응이 아닌 경우 2주기 미만의 신보조 치료를 받은 환자를 교체할 수 있다.

[3284] 4주기를 받기 전에 비보조 연구 치료를 중단한 환자(예: 치료 불내성 또는 반응 부족으로 인해)는 외과적 절제 또는 비외과적 치료 표준 치료 조치(수술에 순응할 수 없는 경우)를 위해 치료하는 종양 전문의와 담당 외과의에 의해 평가된다. 계획된 프로토콜 지정 수술을 진행하는 환자는, 모든 수술 후 연구 치료 및 절차에 대한 자격을 유지한다.

[3285] 환자는 연구 치료의 최종 투여 후 30일이 지나기 전에 치료 중단 방문을 위해 클리닉으로 돌아간다. 질병 평가가 진행성 질병을 나타내거나 질병 재발을 확인하는 방문은 치료 중단 방문으로 사용될 수 있다. 진행성 질환 또는 재발 이외의 다른 이유로 연구 치료를 중단한 환자는 계속해서 종양 또는 질환 상태 평가를 받는다.

[3286] 실시예 11. G042501 연구에 대한 안전성 평가

[3287] **A. 안전성 계획**

[3288] 이 연구에서 환자에 대한 안전성 계획은 예상되는 작용 기전, 비임상 연구 결과, 유사한 분자에 대한 발표된 데이터, 1상 및 2상 연구에서 티라골루맵 단독 및 아테졸리주맵을 병용한 임상 경험, 및 아테졸리주맵의 임상 안전성 프로파일에 근거하고 있다..

[3289] 엄격한 선정 및 배제 기준을 사용하고 연구 기간 동안 환자를 면밀히 모니터링하는 것을 포함하고, 본 연구에 참여하는 환자의 안전을 보장하기 위한 조치를 취한다. 아테졸리주맵 및 더발루맵의 투여는 훈련된 직원과 잠재적인 중증 반응을 관리하기에 적절한 장비 및 의약품에 즉시 접근할 수 있는 모니터링 환경에서 수행된다.

[3290] **B. 이상 반응 관리**

[3291] 용량 수정

[3292] 이 연구에서 아테졸리주맵 또는 티라골루맵에 대한 용량 감소를 포함한 용량 변경은 없다.

[3293] 치료 중단

[3294] 독성 관리에 적절한 경우 연구 치료가 일시적으로 중단될 수 있다. 작용기전의 이용 가능한 특성화에 기초하여, 티라골루맵은 아테졸리주맵과 유사하지만 독립적인 이상 반응을 유발할 수 있고, 아테졸리주맵 관련 이상반응의 빈도 또는 중증도를 악화시킬 수 있거나, 아테졸리주맵과 중복되지 않는 독성을 가질 수 있다. 이러한 시나리오는 임상 환경에서 서로 구별되지 않을 수 있으므로 면역-매개 이상 반응은 일반적으로 두 연구 약물 모두에 기인한 것이어야 하며, 면역-매개 이상 반응에 대한 투약 중단 또는 치료 중단은 아테졸리주맵 및 티라골루맵에 적용되어야 한다.

[3295] 보조제 설정에서, 아테졸리주맵과 티라골루맵은 최대 12주 동안 유지될 수 있다. 어떤 이유로든 티라골루맵이 >12주 중단되면 환자는 티라골루맵 치료를 영구적으로 중단해야만 하지만, 금기가 없고 독성이 티라골루맵 및/또는 병용에 관련된 것으로 간주되는지 논의한 상태라면, 환자는 아테졸리주맵을 계속 투여할 수 있다. >12주의 보류 후 환자가 티라골루맵을 재개함으로써 임상적 이점을 얻을 가능성이 있다고 시험자가 판단한 경우 예외가 될 수 있다. 아테졸리주맵을 >12주 동안 중단하는 경우, 환자는 아테졸리주맵을 영구적으로 중단해야 한다. 그러나 시험자의 판단에 따라 환자가 >12주의 보류 후 아테졸리주맵의 임상적 이점을 얻을 가능성이 있는 경우에는 아테졸리주맵을 재개할 수 있다.

[3296] 그러나 시험자의 판단에 따라 환자가 >12주의 보류 후 아테졸리주맵의 임상적 이점을 얻을 가능성이 있는 경우에는 아테졸리주맵을 재개할 수 있다. 단일 제제 아테졸리주맵을 환자에게 계속 투여하려면, 다른 모든 연구 적격성 기준이 계속 충족되어야 한다.

[3297] 아테졸리주맵을 영구적으로 중단한 후 단일제제 티라골루맵을 계속 투여하는 것은

[3298] 허용되지 않는다.

[3299] 환자가 이상 반응 치료에 사용되는 스테로이드를 감량해야 하는 경우, 스테로이드가 중단될 때까지 또는 스테로이드가 ≥ 10 mg/일 프레드니손 용량(또는 동가 용량)으로 감소될 때까지 아테졸리주맵 및/또는 티라골루맵은 최종 투약으로부터 ≥ 12 주 이상의 추가 시간 동안 보류될 수 있고, 티라골루맵은 최종 투약으로부터 ≥ 12 주 이상의 추가 시간 동안 보류될 수 있다. 독성 이외의 이유(들)로 투여 중단이 허용될 수 있다. 두 연구 치료제가 모두 중단된 후, 환자는 안전성 및 유효성에 대해 모니터링된다. 두 연구 치료제가 모두 중단된 후, 환자는 안전성 및 유효성에 대해 모니터링된다.

[3300] **C. 안전성 매개변수 및 정의**

[3301] 안전성 사정은 심각한 부작용 및 특히 관심되는 부작용을 비롯한 부작용을 모니터링하고 기록하며, 프로토콜-특정된 안전성 실험실 사정을 수행하고, 프로토콜-특정된 활력 징후를 측정하고, 그리고 연구의 안전성 평가에 결정적인 것으로 간주되는 다른 프로토콜-특정된 검사를 수행하는 것을 포함하였다.

[3302] 이상 반응

[3303] 의약품 임상시험 관리기준에 대한 ICH 지침에 따라서, 부작용은 인과 귀인과 상관없이, 제약학적 산물이 투여된 임상적 조사 개체에서 임의의 유해한 의학적 발생이다. 이상 반응은 이런 이유로, 다음 중 어느 것일 수 있다:

[3304] -의약품에 관련된 것으로 고려되는 지의 여부와 상관없이, 의약품의 이용과 일시적으로 연관된 임의의 불리하고

의도하지 않은 징후 (비정상적인 실험실 결과 포함), 증상 또는 질환

- [3305] -임의의 새로운 질환 또는 기존 질환의 악화 (공지된 장애의 특징, 빈도 또는 중증도에서 악화)
- [3306] -기준선에서 존재하지 않았던 간헐적 의학적 상태 (예를 들면, 두통)의 재발
- [3307] -증상과 연관되거나, 또는 연구 치료 또는 병행 치료에서 변화 또는 연구 치료제로부터 중단을 야기하는, 실험실 값 또는 다른 임상 시험 (예를 들면, ECG, 엑스선)에서 임의의 악화
- [3308] -연구 치료의 배정에 앞서 일어난 것들을 비롯한, 프로토콜-강제된 개입 (예를 들면, 선별검사 침습성 절차 예컨대 생검)에 관련된 부작용
- [3309] 심각한 이상 반응
- [3310] 심각한 이상 반응은 다음 기준 중 하나를 충족하는 모든 이상 반응이다:
- [3311] -(즉, 이상 반응이 실제로 사망을 유발하거나 사망에 이르게 함).
- [3312] -생명을 위협한다(즉, 시험자의 관점에서 이상 반응은 환자를 즉각적인 사망 위험에 처하게 함). 여기에는 더 심각한 형태로 발생했거나 계속되도록 허용된 경우 사망을 초래할 수 있는 이상 반응은 포함되지 않는다.
- [3313] -환자의 입원이 필요하거나 연장된다.
- [3314] -지속적이거나 심각한 장애/무능력을 초래한다(즉, 부작용으로 인해 정상적인 생활 기능을 수행하는 환자의 능력이 실질적으로 중단됨).
- [3315] -연구 치료에 노출된 산모에게서 태어난 신생아/유아의 선천적 기형/선천적 결함이다.
- [3316] -시험자의 판단에 따른 중대한 의학적 사건이다(예: 환자를 위험에 빠뜨릴 수 있거나, 위에 나열된 결과 중 하나를 방지하기 위해 의료/외과적 개입이 필요할 수 있음).
- [3317] 용어 “중증” 및 “심각한”은 동의어가 아니다. 중증도는 이상 반응의 강도를 나타내며(예: 경증, 중등도 또는 중증으로 평가되거나 NCI CTCAE에 따라 평가됨): 반응 자체는 상대적으로 경미한 의학적 유의성(예: 더 이상의 소견이 없는 중증 두통)일 수 있다.
- [3318] 특히 관심대상이 되는 이상 반응
- [3319] 본 연구에서 특정 관심 대상의 이상 반응은 다음과 같다:
- [3320] -Hy의 법칙에 의해 정의된, 빌리루빈 상승 또는 임상 황달과 함께 ALT 또는 AST 상승을 포함하는, 잠재적인 약물-유발 간 손상 사례.
- [3321] -하기에 정의된 바와 같이 연구 치료제에 의한 감염원의 의심되는 전파:
- [3322] 병원성이든 비병원성이든 모든 유기체, 바이러스 또는 감염성 입자(예: 전염성 해면상뇌증을 전파하는 프리온 단백질)는 감염원으로 간주된다. 감염원의 전파는 의약품에 노출된 환자의 감염을 나타내는 임상 증상이나 검사실 소견에서 의심될 수 있다. 이 용어는 연구 치료제의 오염이 의심되는 경우에만 적용된다.
- [3323] -폐렴.
- [3324] -대장염.
- [3325] -내분비병증: 당뇨병, 췌장염, 부신 기능 부전, 갑상선 기능 항진증 및 뇌하수체염.
- [3326] -AST 또는 ALT 10 ULN을 포함한 간염.
- [3327] -전신성 홍반성 루푸스.
- [3328] -신경학적 장애. 길랭-바레 증후군, 근무력 증후군 또는 중증 근무력증, 수막뇌염.
- [3329] -과민증, 주입 관련 반응, 사이토카인 방출 증후군, 혈구포식성 림프조직구증가증 및 대식세포 활성화 증후군을 암시하는 반응.
- [3330] -신장증.
- [3331] -안구 독성(예: 포도막염, 망막염, 시신경염).

- [3332] -근염.
- [3333] -횡문근 용해증을 포함한 근병증.
- [3334] -2등급 심장 장애(예: 심방세동, 심근염, 심낭염).
- [3335] -혈관염.
- [3336] -자가 면역 용혈성 빈혈.
- [3337] -심한 피부 반응(예: 스티븐스-존슨 증후군, 수포성 피부염, 독성 표피 괴사).
- [3338] *이상 반응의 중증도 평가*
- [3339] NCI CTCAE(v5.0)에 대한 이상 반응 중증도 등급 스케일은 이상 반응 중증도를 평가하는 데 사용된다. CRS의 중증도를 보고할 때, NCI CTCAE v5.0과 함께 ASTCT(American Society for Transplantation and Cellular Therapy) CRS 합의 등급 스케일을 사용해야 한다.
- [3340] **실시예 12. G042501 연구에 대한 통계적 고려 사항 및 분석 계획**
- [3341] 유효성 및 안전성 분석은 각 코호트에 대해 연구 약물의 적어도 1회 용량을 받은 G042501 연구에 등록된 모든 환자에 대해 수행된다.
- [3342] *샘플 크기 결정*
- [3343] 본 연구의 일차 유효성 목표는 주요 병리학적 반응(MPR) 비율을 평가하는 것이다. 약 41명의 환자가 연구의 각 코호트에 등록된다. 약 41명의 환자가 연구의 각 코호트에 등록된다.
- [3344] 61%로 가정하면, 이 표본 크기는 양측 95% CI의 하한이 46%를 초과하는 각 코호트의 MPR 비율에 대한 점 추정에 적절한 정밀도를 제공하며, 이 비율은 이 설정에서 병용 요법에 대한 추가 조사를 보증한다. .
- [3345] *연구 수행 요약*
- [3346] 연구를 등록, 중단 또는 완료한 환자의 수가 요약된다. 조기 연구 철회 이유가 나열되고 요약된다. 등록 및 주요 프로토콜 편차는 각 치료 코호트에 대해 나열된다.
- [3347] **A. 인구통계 및 기준선 특성 요약**
- [3348] 연령 및 인종과 같은 인구 통계 정보가 표로 작성된다. 연속 매개변수에 대한 평균, 표준 편차, 범위, 범주 매개변수에 대한 백분율 및 빈도를 포함한 기술 통계가 제공된다. 전체 인구 및 각 치료 집단에 대한 요약이 제시된다. 기준 측정은, 달리 명시되지 않는 한, 환자가 연구 약물 성분의 첫 번째 용량을 받기 전에 얻은 마지막 이용 가능한 데이터이다.
- [3349] **B. 안전성 분석**
- [3350] 각 코호트에 있어서, 안전성 분석은 연구 치료제를 1회 이상 투여받은 등록된 모든 환자가 포함된다.
- [3351] 연구 치료 노출은 치료 기간, 투여량 및 투여 강도를 포함하여 요약된다.
- [3352] 수술 지연의 발생률 및 기간, 수술 및 수술 후 합병증의 발생률 및/또는 연구 치료와 관련된 수술 취소 횟수가 각 코호트에 대해 평가된다.
- [3353] 이상 반응에 대한 축어적 설명은 MedDRA 동의어 사전 용어에 따른다. 모든 이상 반응에 대한 중증도는 NCI CTCAE v5.0에 따라 시험자가 등급을 매기고, CRS에 대한 중증도는 ASTCT 합의 등급 스케일에 따라 시험자가 등급을 매긴다. 이 요약은 치료 부문에서 제공된다. 모든 이상 반응은 치료 부문 및 NCI CTCAE 등급으로 요약된다. CRS는 또한 치료 부문과 ASTCT 합의 등급으로 요약된다. 또한, 연구 치료제와 관련하여 용량 감소 또는 중단으로 이어지는 연구 치료의 취소를 야기하는 치료제-발생 이상 반응, 중증(즉, 등급 3 이상 반응), 치명적인 이상 반응(즉, 등급 5) 및 심각한 이상 반응, 그리고 특히 관심이 있는 이상 반응도 요약되어 있다. 동일한 반응이 여러 번 발생하면 최대 중증도에서 한 번 계산된다. 정상 범위를 벗어난 값을 가진 실험실 데이터가 식별된다. 또한 ADA 결과 및 활력 징후의 변화를 포함한 선택된 실험실 데이터가 치료 부문별로 요약된다. 사망 및 사망 원인들이 요약되어 있다.
- [3354] **C. 유효성 분석**

- [3355] 유효성 분석 모집단에는 연구 치료제의 최소 1회 용량을 받은 등록된 모든 환자가 포함된다.
- [3356] 일차 유효성 평가변수
- [3357] MPR 비율은 MPR을 달성한 환자의 비율로 정의되며, 유효성 분석 모집단의 각 치료 코호트에 대해 추정된다. MPR은 중앙 병리학 실험실에서 평가한 원발성 종양의 외과적 절제 시점에 $\leq 10\%$ 의 생존 가능한 종양으로 정의된다. 수술을 진행하지 않는 환자는 MPR에 대한 무반응자로 간주된다. Clopper-Pearson 방법을 사용하여 계산된 MPR 비율에 대한 양측 95% CI가 보고된다.
- [3358] 이차 유효성 평가변수
- [3359] 병리학적 완전 반응(pCR) 비율은 pCR을 달성한 환자의 비율로 정의된다. pCR은 중앙 병리학 실험실에서 평가한 바와 같이 외과적 절제 시점에 생존 가능한 원발성 종양의 부재로 정의된다. pCR 비율은 유효성 분석 모집단에 대한 각 치료 코호트에 대한 MPR 비율과 동일한 통계적 방법을 사용하여 분석된다.
- [3360] 무사건 생존(EFS)은 연구 약물의 첫 번째 투여부터 다음 사건들 중 먼저 발생한 사건까지의 시간으로 정의된다: RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 바와 같이, 수술이 불가능한 질병 진행; 국소 또는 원거리 질병 재발(새로운 원발성 NSCLC의 발생 포함); 또는 어떤 원인으로 인한 사망. 수술이 불가능한 질병 진행, 국소 또는 원격 질병 재발을 경험하지 않았거나 분석 당시 사망한 환자는
- [3361] 마지막 종양 또는 질병 추적 평가 시점에서 검열 및 삭제된다. 기준선 이후 종양 평가가 없는 환자는 연구 약물의 1차 투여 일자에 검열 및 삭제된다. EFS는 유효성 분석 모집단에 대한 각 치료 코호트에 대해 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 평가된다.
- [3362] **D. 약동학 분석**
- [3363] 샘플은 약동학 분석을 위해 그리고 이 연구의 성과를 이전 연구에서 얻은 성과와 비교하기 위해 수집된다. 아테졸리주맙 및 티라글루맙의 혈청 농도는 개별 값으로 보고되고, 적절한 경우 데이터가 허용하는 대로 코호트 및 주기별로 요약(평균, 표준 편차, 변동 계수, 중앙값, 범위, 기하 평균 및 기하 평균 변동 계수)된다.
- [3364] 아테졸리주맙 및 티라글루맙의 개별 및 중앙 혈청 농도는 코호트 및 일별로 요약된다. 아테졸리주맙 및 티라글루맙 농도 데이터는, 데이터에 의해 보증된 대로 청소율, 분포 용적 및 AUC와 같은 - PK 매개변수를 유도하기 위해, 확립된 모집단 PK 모델을 사용하는 다른 연구의 데이터와 통합될 수 있다. 관련 PK 매개변수와 안전성, 유효성 또는 바이오마커 결과의 잠재적 상관관계를 조사할 수 있다.
- [3365] **E. 면역원성 분석**
- [3366] 면역원성 분석에는 항약물 항체(ADA) 평가를 받은 환자가 포함되며, 환자는 받은 치료에 따라 분류된다. 아테졸리주맙 및 티라글루맙 모두에 대한 치료-응급 ADA-양성 환자 및 ADA-음성 환자의 수 및 비율이 코호트별로 요약된다. ADA 상태와 안전성, 유효성 및 PK 평가변수 간의 관계는 기술 통계를 통해 분석 및 보고될 수 있다.
- [3367] **F. 바이오마커 분석**
- [3368] 탐색적 바이오마커 분석은 암의 여러 병리학적, 면역학적 및 계층 특성과 이들 환자의 임상 결과 사이의 관계를 탐색하기 위해 수행된다. 이러한 분석에는 종양 미세 환경 및/또는 주변부에서 면역 세포 및 ctDNA의 특성 분석이 포함되지만, 이에 국한되지 않는다. MPR, pCR 및 EFS를 포함한 임상 효능 결과는 가능한 경우 치료 이점을 평가하기 위해 바이오마커 하위 그룹(예: PD-L1 및 TIGIT 상태를 기반으로 함)에서 분석된다.
- [3369] **실시예 13. 자궁경부암 환자를 대상으로 PD-1 축 결합 길항제와 병용한 항 TIGIT 길항제 항체의 유효성**
- [3370] 적어도 하나의 그러나 두 개 이하의 백금계 전신 요법에서 진행 또는 재발한 후, 전이성 및/또는 재발성 PD-L1-양성(종양 세포 및 종양 관련 면역 세포[TICs] $\geq 5\%$) 자궁경부암 환자에 대해 PD-1 축 결합 길항제(예를 들어, 항 PD-L1 길항제 항체(예를 들어, 아테졸리주맙))와 병용하여 항 TIGIT 길항제(예를 들어, 본원에 개시된 항 TIGIT 항체, 예를 들어, 티라글루맙)를 사용한 치료 및 아테졸리주맙 단독 요법에 의한 치료의 효능 및 안전성이 평가된다. 자격을 갖추려면, 환자는 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태가 0 또는 1이고, 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암이 있어야 한다.
- [3371] 임상 시험은 하기 상세히 설명되고 도 21에 도시된 바와 같이, 단일 단계로 구성되었다.
- [3372] 무작위배정

- [3373] 이 연구에서는, 약 160명의 환자가 등록되었고, 아테졸리주맵과 병용하는 티라골루맵 또는 아테졸리주맵 단독 요법의 두 가지 치료 부문 중 하나에 배정되었다. 무작위 배정은 각 치료 부문에 균형 잡힌 배정을 보장하기 위해 순열 블록 무작위 배정 방법을 사용하여 3:1 비율로 발생한다. 무작위 배정은 ECOG 수행 상태(0 대 1), 화학방사선 요법 또는 방사선 요법의 이전 사용(예 대 아니오), 치료 이력(지속성 대 재발성 질환)에 따라 계층화된다.
- [3374] 적격성
- [3375] 이 연구는 다음의 선정 기준에 따라 최소 연령이 18세인 여성 환자를 등록한다:
- [3376] - 전신 화학요법, 수술, 및/또는 방사선 요법으로 근치적 치료를 받을 수 없는 이전 전신 화학요법의 1-두 라인 후, 조직학적으로 확인된 재발성 또는 지속성 편평세포암종, 선편평세포암종 또는 자궁경부 선암종(신경내분비계, 투명세포, 육종 조직학은 허용되지 않음).
- [3377] 백금계 전신 화학요법의 적어도 하나의 이전 라인. 방사선 요법과 함께 제공되는 방사선 과민성 시스플라틴은 전신 화학요법의 계열로 간주되지 않는다.
- [3378] - 방사선학적으로 측정 가능한 질병
- [3379] - 0 또는 1의 동부 종양학 협력 그룹 (ECOG) 수행 상태
- [3380] - 연구 분석을 위한 자궁경부암 조직(보관 또는 신선한 생검 표본)
- [3381] - ≥ 12 주의 기대 수명
- [3382] - 적절한 혈액 및 장기 기능
- [3383] - 가임기 여성은 적절한 피임법을 기꺼이 준수해야 한다.
- [3384] 환자는 다음 기준에 따라 등록에서 제외된다:
- [3385] - 무작위 배정 전 28일 이내 및 연구 치료 중 치료 의도가 있는 임상시험 요법으로 치료
- [3386] - 모든 중추신경계(CNS) 또는 뇌 전이
- [3387] - 자가면역 질환 또는 면역 결핍의 활성 또는 병력
- [3388] - 활성 결핵;
- [3389] - 알려진 임상적으로 유의한 간 질환
- [3390] - 무작위 배정 시 시험자 판단에 따른 중증 감염
- [3391] - CD137 작용제 또는 면역 관문 차단 요법, 항 CTLA-4, 항 TIGIT, 항 PD-1 및 항 PD-L1 치료 항체를 사용한 선행 치료
- [3392] - 무작위 배정 전 4주 이내 또는 5회 약물 제거 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 전신 면역자극제로 치료
- [3393] - 무작위 배정 전 1주 이내에 전신 면역억제제를 사용한 치료 또는 연구 중 전신 면역억제제의 필요성이 예상되는 경우
- [3394] - 임신 또는 모유 영양 여성.
- [3395] - 티라골루맵 또는 아테졸리주맵 제제의 성분에 대해 알려진 과민증
- [3396] **A. 연구 치료 투여량 및 투여**
- [3397] 치료 기간 동안, 환자는 고정 용량의 아테졸리주맵 1200 mg 또는 고정 용량의 아테졸리주맵 1200 mg과 고정 용량의 티라골루맵 600 mg을 받는다. 아테졸리주맵은 1200 mg Q3W(각 21일 주기의 제 1일째에 1200 mg)의 고정 용량으로 투여된다. 아테졸리주맵과 병용하는 티라골루맵은 실험군의 모든 환자에게 600 mg 고정 용량으로 각 21일 사이클의 1일 차에 IV로 Q3W 투여된다.
- [3398] 대체 시험에서는, 투여 당일에 아테졸리주맵을 표 59에 요약된 지침에 따라 단독요법으로 투여한다. 1차 주입 이전에, 주입 시작 전 60분 이내에 환자의 활력 징후 (예를 들어, 맥박수, 호흡수, 혈압, 체온)를 기록한다. 아테졸리주맵의 첫 번째 주입은 $60(\pm 15)$ 분에 걸쳐 투여되며, 환자의 활력징후는 주입 중 매 $15(\pm 5)$ 분 및 주입

후 30(10)분에 기록된다. 첫 번째 주입 동안 주입 관련 이상 반응이 발생하지 않은 경우, 후속 주입은 30분($\pm$ 10)분에 걸쳐 투여할 수 있다. 활력 징후의 주입 전 기록은 아테졸리주맙 주입 시작 전 60분 이내에 계속 기록되었다.

표 59. 첫 번째 및 후속 아테졸리주맙 단독요법 주입의 투여

제 1 주입	후속 주입
- 아테졸리주맙 주입 이전에 사전투약은 허용되지 않는다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압 및 체온)를 측정하여야 한다. - 아테졸리주맙은 60 ($\pm$ 10) 분에 걸쳐 주입되어야 한다. - 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 15 ($\pm$ 5)분 그리고 주입 후 30 ($\pm$ 10)분 마다 활력 징후를 측정해야 한다. - 환자에게 주입 후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고, 환자는 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시받는다.	- 환자가 이전 주입 시 주입 관련 반응(IRR)을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 용량을 위해 항히스타민제 해열제 및/또는 진통제를 사전 투약할 수 있다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 측정하여야 한다. - 아테졸리주맙은 이전 주입이 IRR 없이 허용되었던 경우 30 ($\pm$ 10) 분에 걸쳐 또는 환자가 이전 주입 시 IRR 을 경험한 경우, 60 ($\pm$ 15) 분에 걸쳐 주입되어야 한다. - 환자가 이전 주입 시 IRR 을 경험한 경우, 또는 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 및 주입 후 30($\pm$ 10)분에 활력 징후를 측정하여야 한다.

[3399]

[3400]

1차 주입 이전에, 주입 시작 전 60분 이내에 환자의 활력 징후 (예를 들어, 맥박수, 호흡수, 혈압, 체온)를 기록한다. 1차 주입 이전에, 주입 시작 전 60분 이내에 환자의 활력 징후 (예를 들어, 맥박수, 호흡수, 혈압, 체온)를 기록한다. 아테졸리주맙의 첫 번째 주입은 60($\pm$ 15)분에 걸쳐 투여되며, 환자의 활력징후는 주입 중 매 15($\pm$ 5)분 및 주입 후 30($\pm$ 10)분에 기록된다. 항 TIGIT 항체(예를 들어, 본원에 개시된 항 TIGIT 항체, 예를 들어, 티라골루맙)의 첫 번째 주입은 60($\pm$ 10)분에 걸쳐 투여되는 반면 환자의 활력 징후는 주입 동안 15($\pm$ 5)분마다 기록되고 주입 후 30($\pm$ 10)분에 기록된다. 첫 번째 주입 동안 주입 관련 이상 반응이 발생하지 않은 경우, 후속 주입은 30분($\pm$ 10)분에 걸쳐 투여할 수 있다. 활력 징후의 주입 전 기록은 아테졸리주맙 주입 시작 전 60분 이내에 계속 기록되었다.

[3401]

방사선 사진 데이터, 생검 결과 및 임상 상태의 통합 평가한 후, 질병 진행으로 인한 허용할 수 없는 독성 또는 증상 악화가 없는 환자가 임상적 이점을 경험하는 한 치료를 계속할 수 있다. IRC(Independent Review Committee)에서 결정한 RECIST v1.1에 따른 모호한 질병 진행 기준을 충족하는 환자는 지정된 기준을 모두 충족하는 경우 치료를 계속할 수 있다(티라골루맙과 아테졸리주맙 병용 또는 아테졸리주맙 단독).

표 60. 아테졸리주맙의 1 차 투여 및 후속 주입

	제 1 주입	후속 주입
아테졸리주맙 주입	- 아테졸리주맙의 첫 번째 주입 이전에 사전투약은 허용되지 않는다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압 및 체온)를 기록하여야 한다. - 아테졸리주맙은 60 ($\pm$ 10) 분에 걸쳐 주입되어야 한다. - 임상적으로 지시된 경우, 활력 징후는 주입 중 15($\pm$5)분 및 주입 후 30($\pm$10)분 마다 측정되어야 한다.	- 환자가 이전에 아테졸리주맙을 주입하는 동안 IRR을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 용량을 위해 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사전 투여할 수 있다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록하여야 한다. - 아테졸리주맙은 이전 주입이 IRR 없이 허용되었던 경우 30 ($\pm$ 10) 분에 걸쳐 또는 환자가 이전 주입시 IRR을 경험한 경우, 60 ($\pm$ 15) 분에 걸쳐 주입되어야 한다. 환자가 이전 주입시 IRR을 경험한 경우, 또는 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 활력 징후를 기록하여야 한다.
아테졸리주맙 주입 후 관찰 기간	- 아테졸리주맙 주입 후, 환자는 60분 관찰 기간을 시작한다. - 아테졸리주맙 주입 후 30 ($\pm$ 10) 분에 활력 징후를 기록하여야 한다. - 환자에게 주입 후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주어야 하고, 환자는 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시받아야 한다.	- 환자가 주입-관련 이상 반응 없이 이전 아테졸리주맙 주입을 잘 허용하는 경우, 그 다음 및 후속 주입 이후 관찰 기간은 30분으로 단축될 수 있다. - 환자가 이전 주입에서 주입 관련 이상 반응을 경험한 경우, 관찰 기간은 60 분이어야 한다. - 임상적으로 지시된 경우, 아테졸리주맙 주입 후 30($\pm$ 10)분에 활력징후를 기록해야 한다.

[3402]

티라골루맙의 주입	- 티라골루맙 주입 이전에 사전투약은 허용되지 않는다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압 및 체온)를 기록하여야 한다. - 티라골루맙은 60 ($\pm$ 10) 분에 걸쳐 주입되어야 한다. - 활력 징후는 주입하는 동안 15($\pm$5)분마다 기록해야 한다.	- 환자가 이전에 티라골루맙 주입시 IRR을 경험한 경우, 시험자 재량에 따라 후속 투약 동안 항히스타민제 및/또는 해열제를 사전투약할 수 있다. - 티라골루맙 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록하여야 한다. - 티라골루맙은 이전 주입이 주입 관련 반응 없이 허용되었던 경우 30($\pm$10)분에 걸쳐 주입해야 하며, 환자가 이전 주입에서 주입 관련 반응을 경험한 경우 60($\pm$15)분에 걸쳐 주입해야 한다. - 임상적으로 지시된 경우, 활력 징후를 아테졸리주맙 주입 동안 기록해야 한다.

[3403]

티라골루맙 주입 후 관찰 기간	• 티라골루맙 주입 후, 환자는 60분 관찰 기간을 시작한다. • 티라골루맙은 30($\pm$10)분에 걸쳐 주입되어야 한다. • 환자에게 주입후 증상 지면 가능성에 관하여 알려주고, 환자는 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시받을 것이다.	• 환자가 이전 주입에서 주입 관련 이상 반응을 경험한 경우, 관찰 기간은 60 분이어야 한다. 임상적으로 지시된 경우, 티라골루맙 주입 후 30($\pm$10) 분에 활력 징후를 기록하여야 한다. • 환자에게 주입후 증상 지면 가능성에 관하여 알려주고, 환자는 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시받을 것이다.

[3404]

[3405]

B. 병용 요법

[3406]

특정 병용 요법이 허용되었다. 병용 요법에는 연구 치료 시작 7일 전부터 치료 중단 방문시까지 프로토콜-필수 연구 치료 외에 환자가 사용한 모든 약물(예를 들어, 경구 피임약, 호르몬 대체 요법, 처방약, 일반의약품, 백신, 약초 또는 동종 요법 치료제, 영양 보조제)이 포함된다. 환자는 연구 기간 동안 다음과 같은 병용 요법을 사용하는 것이 허용된다.

[3407]

전신 코르티코스테로이드 및 TNF- α 억제제는 아테졸리주맙 치료의 잠재적인 유익한 면역학적 효과를 약화시킬 수 있다. 따라서, 전신 코르티코스테로이드 또는 TNF- α 억제제를 일상적으로 투여해야 하는 상황에서는 항히스타민제를 포함한 대안을 고려해야 한다. 대안이 가능하지 않은 경우, 전신 코르티코스테로이드 및 TNF- α 억제제를 시험자의 재량에 따라 투여할 수 있다.

[3408]

항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사용한 예비투약은 시험자의 재량에 따라 이차 및 후속 연구 주입에 대해서만 투여될 수 있다.

[3409]

C. 유효성 평가변수

[3410]

아테졸리주맙 단독 요법과 비교하여 티라골루맙과 아테졸리주맙 병용 요법의 유효성을 평가하기 위해, 4주 이상의 간격(RECIST v1.1에 따라 조사관에 의해 결정됨)으로 2회 연속 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 경험한 환자의 백분율로 정의된 객관적 반응률(ORR)을 1차 평가변수로서 측정하였다. 1차 유효성 분석은 모든 환자가 등록되고, ORR 평가를 위한 추적 관찰에 남아 있는 환자들 사이에서 최소 약 6개월의 추적 관찰이 달성되면 수행된다. 1차 분석에서, ORR 평가가 누락된 환자는 반응을 달성하지 못한 것으로 간주된다. 비율에 대한 1-샘플 z-분석은 아테졸리주맙군과 티라골루맙 병용요법의 ORR을 과거 기준과 비교하는 데 사용된다. ORR의 추정치와 95% CI(Clopper-Pearson; Clopper and Pearson 1934)은 각 치료 부문에 대해 계산된다. 병용군에서 ORR의 95% CI의 하한값(표 61) 및 단독요법군에서 관찰된 ORR(표 62)은 기준점을 제외해야 할 것으로 예상된다.

[3411]

표 61. 14.6%의 기준점에 대한 아테졸리주맙군과 티라골루맙 병용요법의 ORR 을 비교한 전체 통계적 분석력

	아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙의 진정한 기본 ORR				
참조 ORR	25%	30%	32.5%	35%	40%
14.6% a (MDO = 21%)	85%	98%	100%	100%	100%

[3412]

MDO = 최소 검출 가능 관찰; ORR = 전체 응답률.

[3413]

a 자원: Chung et al. 2019.

[3414]

b MDO는 최종 분석에서 통계적 유의성을 나타내는 가장 작게 관찰된 ORR로 정의된다.

[3415]

표 62. ORR 에 대한 최종 분석에서 기준점보다 큰 아테졸리주맙 단독요법군에서 관찰된 ORR 의 확률

	아테졸리주맙 단독요법의 진정한 기저 ORR			
참조 ORR	5%	10%	15%	20%
14.6% a	1%	21%	57%	84%

[3416] ORR = 전체 응답률.

[3417] 이 연구의 2차 유효성 목표는 반응 지속 기간(DOR), 질병 통제율(DCR), 최상의 임상 반응(BCR), 무진행 생존(PFS), 및 전체 생존(OS)을 기반으로 아테졸리주맙과 아테졸리주맙 병용 티라골루맙 및 아테졸리주맙 단독 요법의 유효성을 평가하는 것이다. DOR은 RECIST v1.1에 따라 IRC에서 결정한 바와 같이, 객관적인 반응을 보인 환자에 대해 문서화된 객관적 반응(CR 또는 PR)이 처음 발생한 날부터 질병 진행 날짜 또는 모든 원인으로 인한 사망 날짜(둘 중 먼저 발생하는 날짜)까지의 시간으로 정의된다. DCR은 RECIST v1.1에 따라 IRC에서 결정한 바와 같이, CR, PR 또는 SD가 있는 환자의 비율로 정의된다. BCR은 시험자가 결정한 바와 같이, CR, PR 또는 SD가 있는 환자의 비율로 정의된다. 무진행생존(PFS)은 RECIST v1.1에 따라 IRC에서 결정한 바와 같이, 무작위 배정부부터 질병 진행 또는 모든 원인으로 인한 사망(둘 중 먼저 발생하는 것)이 처음 발생하기까지의 시간으로 정의된다. OS는 무작위배정시부터 임의의 원인으로 인한 사망시까지의 시간으로 정의된다.

[3418] 추가 탐색적 유효성 평가변수는 RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 바와 같이, 질병 통제(≥6주 동안 SD 또는 CR 또는 PR로 정의)를 추가로 포함할 수 있다.

[3419] 아테졸리주맙 단독 요법과 비교하여 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙의 안전성 및 내약성을 평가하기 위해, 이상 반응(AE)의 발생률, 특성 및 중증도(예: 국립 암 연구소(National Cancer Institute) 이상 반응에 대한 공통 용어 기준 버전 5.0(NCI)에 따라 등급이 매겨진 AE CTCAE v5.0))가 측정된다(NCI CTCAE에 구체적으로 나열되지 않은 이상 반응은 표 63에 따라 측정됨). 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 중증도는 미국 이식 세포 치료 학회 CRS 합의 등급 스케일에 따라 결정된다. 또한, 아테졸리주맙 단독 요법과 비교하여 티라골루맙과 아테졸리주맙을 병용 투여하는 동안 및 투여 후 기준선으로부터의 활력 징후, 신체 소견 및 임상 실험실 결과의 임상적으로 유의한 변화도 측정된다.

표 63. NCI CTCAE 에 구체적으로 나열되지 않은 이상 반응에 대한 이상 반응 중증도 등급 스케일^a

등급 ^b	중증도 ^a
1 ^b	경증; 무증상 또는 경미한 증상; 임상 또는 진단 관찰만 해당; 또는 처치 불필요 ^c
2 ^b	중등도; 최소, 국부 또는 비침습적 처치 필요; 또는 일상 생활에서 면령에 적합한 도구 활동을 제한 ^d
3 ^b	중증 또는 의학적으로 유의하지만 즉시 생명을 위협하지는 않음; 입원 또는 입원 연장 필요; 장애; 또는 일상 생활의 셀프 케어 활동 제한 ^d
4 ^b	생명을 위협하는 결과 또는 응급 처치 필요 ^c
5 ^b	이상 반응 관련 사망 ^c

[3420]

[3421] ^a 일상 생활의 도구적 활동은 식사 준비, 식료품이나 옷 쇼핑, 전화 사용, 돈 관리 등을 의미한다.

[3422] ^b 일상 생활의 자가 관리 활동의 예로는 침대에 누워 있지 않은 환자가 수행하는 목욕, 옷 입기 및 옷 벗기기, 스스로 식사하기, 화장실 사용하기, 약물 복용 등이 있다.

[3423] **결과 측정 기간**

[3424] 1차 결과 측정 기간인 객관적 반응률(ORR)은 질병 진행 날짜 또는 모든 원인으로 인한 사망 날짜 중 먼저 발생한 날짜(최대 36개월)까지 문서화된 객관적 반응의 첫 번째 발생이 될 것이다. 2차 결과 측정 기간은 표 64에서 확인할 수 있다.

표 64. 2 차 결과 측정 기간

결과 측정	기간
이상 반응이 있는 참가자들의 백분율	최대 36 개월
반응 지속기간(DOR)	질병 진행 날짜 또는 모든 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생한 날짜까지 문서화된 객관적 반응이 처음 발생한 경우(최대 36 개월)
질병 통제율(DCR)	질병 진행 날짜 또는 모든 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생한 날짜까지 문서화된 제어 날짜가 처음 발생한 경우(최대 36 개월)
최상의 임상 반응(BCR) 비율	질병 진행 날짜 또는 모든 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생한 날짜까지 문서화된 임상적 반응이 처음 발생한 경우(최대 36 개월)
무진행 생존(PFS)	무작위배정시부터 질병 진행의 첫 발생 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 먼저 일어나는 시점까지 시간(최대 36 개월)
6 개월 PFS 비율	6 개월
전체 생존(OS)	무작위배정시부터 임의의 원인으로 인한 사망시까지 시간(최대 36 개월)
6 개월 및 12 개월에서의 전체 생존율(OS)	6 개월, 12 개월
티라골루맷의 최소 혈청 농도(C _{min})	주기 1의 1 일째에 투여 전 및 투여 후(각 주기는 21 일), 및 주기 2, 3, 4, 8, 12 및 16의 1 일째에 투여 전 및 치료 중단(TD) 방문 시(최대 36 개월)

티라골루맷의 최대 혈청 농도(C _{max})	주기 1(각 주기는 21 일)의 1 일째에 투여 전 및 투여 후 및 주기 2, 3, 4, 8, 12 및 16의 1 일째에 투여 전 및 치료 중단(TD) 방문 시(최대 36 개월)
아테졸리주맷의 C _{min}	주기 1(각 주기는 21 일)의 1 일째에 투여 전 및 투여 후 및 주기 2, 3, 4, 8, 12 및 16의 1 일째에 투여 전 및 치료 중단(TD) 방문 시(최대 36 개월)

아테졸리주맷의 C _{max}	주기 1(각 주기는 21 일)의 1 일째에 투여 전 및 투여 후 및 주기 2, 3, 4, 8, 12 및 16의 1 일째에 투여 전 및 치료 중단(TD) 방문 시(최대 36 개월)
티라골루맷에 대한 항약물 항체(ADA)를 가진 참가자의 비율	주기 1, 2, 3, 4, 8, 12 및 16(각 주기는 21 일)의 1 일째에 투여 전 및 치료 중단(TD) 방문 시(최대 36 개월)
아테졸리주맷에 대한 ADA 가 있는 참가자의 비율	주기 1, 2, 3, 4, 8, 12 및 16(각 주기는 21 일)의 1 일째에 투여 전 및 치료 중단(TD) 방문 시(최대 36 개월)

바이오마커

본 무작위 연구의 모든 환자에 대한 탐색적 바이오마커 평가를 위해, 보관 종양 조직, 뿐만 아니라 혈청, 혈장, 전혈 및 대변을 포함한 환자 샘플을 수집한다. PD-L1 상태를 평가하는 것 외에도, 내성, 질병 진행 및 티라골루맷 및/또는 아테졸리주맷의 임상적 이점과 관련된 바이오마커를 분석한다. 예를 들어, 티라골루맷 및/또는 아테졸리주맷의 임상적 이점 및 안전성과 관련된 잠재적 예측 및 예후 바이오마커가 분석된다.

기준선에서 수집된 종양 조직 및 혈액 샘플 (및 시험자가 임상적으로 가능한 것으로 간주하는 경우 질병 진행 시점에 수집된 종양 조직)로 전체 엑솜 시퀀싱(WES) 및/또는 차세대 시퀀싱(NGS)하여 연구 치료제에 대한 반응

을 예측할 수 있는, 더 중증 질병 상태로의 진행과 관련되는, 연구 치료제에 대한 후천적 내성과 관련되는, 이상 반응 발병에 대한 민감성과 관련되는, 또는 질병 생물학에 대한 지식 및 이해를 증가시킬 수 있는 체세포 돌연변이를 식별할 수 있다.

[3431] 바이오마커는, 종양 조직 상의 PD-L1 및/또는 TIGIT 발현, 종양 조직 및/또는 혈액 내 순환 종양 DNA로부터의 생식계열 및 체세포 돌연변이(돌연변이 로드, MSI, 및 MMR 결함을 포함하지만 이에 국한되지 않음), WGS 및/또는 NGS를 통한 식별, 유전자 분석(예: CD274) 또는 종양 면역생물학과 관련된 유전자 서명, 예를 들어 $T_{effector}$ 유전자, PD-L1, TIGIT, HPV 변형, 림프구 하위집단, T 세포-수용체 레퍼토리, T-세포 및 NK-세포 활성화와 관련된 사이토카인, 및 혈장 유래 사이토카인을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[3432] PD-L1/PD-1 경로가 1차 환자 집단에서 ORR, PFS, DOR 및/또는 OS에 미치는 영향을 평가하기 위해, 유효성, 안전성, PK, 면역원성 및 환자 중심 결과 (PRO)에 대한 종양 조직 및/또는 혈액에서 단백질, RNA, DNA, 종양 돌연변이 부담, 및 기타 탐색적 바이오마커 간의 관계를 평가할 수 있다. 추가로, 일차 집단에서 ORR, PFS, DOR 및/또는 OS에 대한 TIGIT 경로의 효과를 평가하기 위해, 단백질 및/또는 RNA 발현으로 정의되는, 종양에 TIGIT 발현이 있는 환자 집단에서 ORR, DOR, PFS 및 OS를 평가할 수 있다.

[3433] 탐색적 바이오마커 분석은 이러한 마커(예를 들어, TIGIT IHC 상태)와 연구 치료 효능의 연관성을 이해하기 위해 수행할 수 있다. 이러한 유효성 결과는 IHC 및/또는 RNA 분석으로 결정하여 종양에 높은 TIGIT 발현이 있는 환자 집단에서 탐색될 수 있다. 본 연구와 관련하여 WGS 데이터의 탐색적 분석이 수행될 수 있으며 이는 질병 병리생물학에 대한 연구원의 이해를 높이고 새로운 치료 접근법의 개발을 안내하기 위해 다른 연구들의 데이터와 통합하여 탐색될 수 있다.

[3434] 면역원성 분석

[3435] 티라골루맵 및 아테졸리주맵에 대한 면역 반응을 평가하기 위해, 치료-응급 항 약물 항체(ADA)의 발생률과 안전성, 유효성 및 약동학(PK)에 대한 잠재적 영향을 평가한다.

[3436] 2019년 12월, 연구 G030103의 Ia상 부분에서 티라골루맵에 대한 치료 응급 항 약물 항체(ADA)가 검출되지 않았다. 연구 G030103의 Ib상 부분에서, 평가 가능한 환자 154명 중 3명(1.9%)이 티라골루맵에 대한 치료 응급 ADA에 대해 양성이었다. 2019년 10월, 연구 G040290에서 평가된 환자 66명 중 1명(1.5%)이 티라골루맵에 대한 치료 응급 ADA에 대해 양성이었다. 2019년 10월, 연구 G040290에서 평가된 환자 66명 중 1명(1.5%)이 티라골루맵에 대한 치료 응급 ADA에 대해 양성이었다고 환자는 한 시점에서만 양성이었다.

[3437] F. 약동학 분석

[3438] 아테졸리주맵과 병용하여 투여할 때 티라골루맵의 약동학을 특성화하기 위해, 티라골루맵의 혈청 농도는 상이한 시점의 피험자로부터 결정된다. 또한, 아테졸리주맵을 티라골루맵과 병용하여 투여하거나 단독 요법으로 투여할 때, 아테졸리주맵의 약동학을 특성화하기 위해 연구 중 상이한 시점에서 대상체로부터 아테졸리주맵의 혈장 농도를 수득한다.

[3439] 실시예 14. 삼중 음성 유방암 환자를 대상으로 아테졸리주맵 및 화학요법과 병용한 티라골루맵의 안전성, 유효성 및 약동학에 관한 Ib상, 공개 라벨, 다중 코호트 연구

[3440] 본 실시예는 조기 삼중 음성 유방암(eTNBC) 환자에서 아테졸리주맵 및 화학요법과 병용되는 티라골루맵의 안전성, 유효성 및 약동학을 평가하기 위해 설계된 Ib상, 공개 라벨, 다중 코호트 연구를 설명한다. 본 연구는 하기의 코호트로 구성된다:

[3441] ● 코호트 B는 수술에 적절한 임상적으로 평가된 T2-4d TNBC를 가진 환자(PD-L1 모든 진입자 집단)를 등록한다. 환자는 다음 두 치료군 중 하나에 1:1 비율로 무작위 배정된다:

[3442] - A군: 아테졸리주맵과 병용되는 티라골루맵, 독소루비신, 및 시클로포스파미드로 이어지는, 티라골루맵과 병용되는 아테졸리주맵, 넵-파클리탁셀, 및 카보플라틴(티라골루맵 및 아테졸리주맵 + nab-pac-carbo-AC로 지칭됨)

[3443] - B군: 아테졸리주맵과 병용되는 티라골루맵, 독소루비신 및 시클로포스파미드로 이어지는, 티라골루맵과 병용되는 아테졸리주맵, 넵-파클리탁셀(티라골루맵 및 아테졸리주맵 + nab-pac-AC로 지칭됨)

[3444] 추가로, AC 및 G-CSF(예: 필그라스티프 또는 페그필그라스티프) 또는 GM-CSF가 코호트 B의 환자에게 넵-파클리탁셀 후 배경 치료로 투여된다.

- [3445] 본 연구는 초기에 임상적으로 평가된 T2-4d TNBC로 수술하기 적절한 환자에서, AC로 이어지는, 아테졸리주맙과 병용되는 신보조제 티라골루맙, 넵-파클리탁셀, 및 카보플라틴 또는 AC로 이어지는, 아테졸리주맙과 병용되는 신보조제 티라골루맙, 넵-파클리탁셀의 안전성 및 내약성, 예비 유효성 및 약동학을 평가할 수 있도록 설계되었다.
- [3446] **A. 연구 설계**
- [3447] 이러한 Ib상, 다중 코호트, 공개 라벨, 다중 센터, 글로벌 연구는 초기에 임상적으로 평가된 T2-4d TNBC(PD-L1 모든 진입자 집단)로 수술하기 적절한 환자에서, 독소루비신 및 사이클로포스파미드(AC)로 이어지는, 아테졸리주맙과 병용되는 신보조제 티라골루맙 및 카보플라틴 또는 AC로 이어지는, 아테졸리주맙과 병용되는 신보조제 티라골루맙, 넵-파클리탁셀의 안전성 및 내약성, 예비 유효성 및 약동학을 조사할 수 있도록 설계되었다. 도 22는 코호트 B에 대한 연구 설계를 예시한다.
- [3448] 동의하고 적격성을 갖춘 환자는 다음 두 치료군 중 하나에 1:1 비율로 무작위 배정된다:
- [3449] • A군(최대 약 20명의 환자): 티라골루맙(420 mg) 및 아테졸리주맙(840 mg)이, 4 주기 동안 IV 주입 QW로 투여되는 넵-파클리탁셀(125 mg/m^2) 및 IV 주입 Q3W로 투여되는 카보플라틴(농도-시간 곡선 아래 영역[AUC]: 5 mg/mL/min)과 병용하여 IV 주입 Q2W로 투여되고, 이어서, 과립구 집락 자극 인자(G-CSF; 예를 들어, 필그라스티드 또는 그필그라스티드) 또는 과립구 대식세포 집락 자극 인자(GM-CSF) 지원과 함께 4회 용량으로 IV 주입 Q2W로 투여되는 독소루비신(60 mg/m^2) 및 사이클로포스파미드(600 mg/m^2)와 병용되는 티라골루맙(420 mg) 및 아테졸리주맙(840 mg)이 투여된다.
- [3450] • B군(최대 약 20명의 환자): 티라골루맙(420 mg) 및 아테졸리주맙(840 mg)은 12주 동안 IV 주입 QW에 의해 투여되는 넵-파클리탁셀(125 mg/m^2)과 병용하여 IV 주입 Q2W에 의해 투여되고, 이어서, 티라골루맙(420 mg) 및 아테졸리주맙(840 mg)이, G-CSF(예: 필그라스티드 또는 페그필그라스티드) 또는 GM-CSF 지원과 함께 4회 용량으로 IV 주입 Q2W로 투여되는 독소루비신(60 mg/m^2) 및 사이클로포스파미드(600 mg/m^2)와 병용하여 투여된다.
- [3451] 탐색적 평가변수(병리학적 완전 반응(pCR): 유방 및 림프절의 침습성 종양 근절(ypT0/is ypN0))은 신보조 요법 및 수술 완료 후 현지 검토에 의해 설정된다. 수술은 신보조 요법의 최종 투여 후 14일 이내에 수행되어야 하고, 늦어도 6주 이후에는 수행되어야 한다. 혈소판 수는 수술 전에 확인해야 하며, $\geq 75,000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ 이어야 한다.
- [3452] 수술 후 환자 관리에는 임상적으로 지시된 대로 방사선 요법이 포함될 수 있으며, pCR에 도달하지 못한 환자 관리에는 현재 표준 치료 지침을 따라야 한다.
- [3453] 신체 검사 또는 기준선에서의 방사선 영상 촬영에 의해 평가된 임상적으로 양성인 겨드랑이 결절이 있는 환자는 무작위 배정 전에 미세-바늘 흡인 또는 코어-바늘 생검을 받는 것이 권장되고, 액와 림프절 절제술(ALND) 또는 최소 감시 림프절 생검(SLNB)이 최종 수술 시에 수행되는 것이 권장된다. 기준선 미세-바늘 흡인 또는 코어-바늘 생검의 결과는 결절 병기 결정에 사용되어(국제 암 통제 연합/미국 공동 위원회[UICC/AJCC], 8판에 따른 해부학적 병기 그룹에 따름), 생검 결과가 양성인 환자는 림프절 양성(N1-N3c)으로 병기결정해야 하는 반면, 생검 결과가 음성이거나 모호한 환자는 다른 임상 측정과 상관없이 림프절 음성(N0)으로 병기결정해야 한다.
- [3454] 기준선에서 임상적으로 또는 미세-바늘 생검 또는 코어-바늘 생검으로 입증된 음성 겨드랑이 결절이 있는 환자의 경우, 신보조 요법 완료 후 겨드랑이 수술 관리에는 SLNB 또는 ALND가 포함될 수 있다. SLNB가 수행되는 경우, 하나 이상의 림프절(최소 2~3개)을 제거하고 감시 림프절에 양성 거대 전이가 있는 모든 환자는 양성 림프절 수에 관계없이 ALND를 받아야 한다.
- [3455] 환자는 연구 동안 예정된 간격으로 임상 및 방사선 종양 평가를 모두 받는다.
- [3456] 종양 미세 환경에서 약물 조합의 작용 기전 및 가능한 내성 기전을 평가하기 위해, 종양 조직은 주기 2의 1일차에 투여 전에 수집될 수 있다.
- [3457] 종양 조직은 시험자가 평가하고 문서화한 대로, 그리고 질병 진행의 첫 번째 증거가 있을 때(새로운 항암 치료를 시작하기 전) 임상적으로 가능하지 않은 경우를 제외하고는 생검에 의해 수집된다. 샘플은 아테졸리주맙과 병용하는 티라골루맙의 내성 또는 질병 진행 및 임상적 이점과 관련된 종양 조직 바이오마커의 분석을 가능하게

하기 위해 사용된다.

B. 용량 및 투여

치료 요법은 도 22에 요약되어 있다.

아테졸리주맙, 티라골루맙, 및 화학요법의 예정된 주입일에는, 아테졸리주맙 및 티라골루맙을 주입한 후 화학요법을 투여한다.

아테졸리주맙(840 mg)을 주입한 후, 환자는 티라골루맙 420 mg을 투여 받는다.

아테졸리주맙, 티라골루맙, 및 화학요법의 투여는 훈련된 직원과 잠재적인 중증 반응들을 관리하기에 적절한 장비 및 의약품에 즉시 접근할 수 있는 모니터링 환경에서 실시한다.

약물 준비, 보관 및 투여에 대한 자세한 지침은 약국 매뉴얼을 참조한다.

티라골루맙과 아테졸리주맙

코호트 B에서, 환자들은 840 mg 고정 용량의 아테졸리주맙을 각 28일 주기의 제 1일 및 15일 차에 IV 주입 Q2W로 투여받으며, 그 후 420 mg 고정 용량의 티라골루맙을 환자들에게 각 28일 주기의 제 1일 및 15일 차에 IV 주입 Q2W로 투여된다(도 22 참조). 티라골루맙 및 아테졸리주맙 용량은 고정이며, 체중에 따라 달라지지 않는다. 티라골루맙 및 아테졸리주맙 주입(관찰 기간을 포함)은 표 65에 요약된 지침에 따라 투여된다.

표 65. 제 1 및 후속 티라골루맙 주입 및 아테졸리주맙 주입의 투여

	제 1 주입	후속 주입
아테졸리주맙 주입	- 아테졸리주맙 주입 이전에 사전투약은 허용되지 않는다. - 상기 주입 전 60 분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 및 체온)를 기록한다. - 아테졸리주맙을 60(±15)분에 걸쳐 주입한다.	- 환자가 이전 주입과 관련된 주입 관련 반응을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 용량을 위해 항히스타민제 및/또는 해열제의 사전 투약을 실시할 수 있다. - 주입 전 60 분 이내에 활력 징후를 기록한다.

	- 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 15(±5)분 그리고 주입 후 30 (±10)분마다 활력 징후를 기록해야 한다. - 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당자에게 연락하도록 지시한다.	- 아테졸리주맙은 이전 주입이 주입 관련 반응 없이 허용되었던 경우 30 (±10)분에 걸쳐 주입하거나, 또는 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우, 60 (±15)분에 걸쳐 주입한다. - 환자가 이전 주입으로 주입 관련 반응을 경험했거나 임상적으로 지시된 경우, 활력 징후는 주입 중 및 주입 후 30(±10)분에 측정해야 한다.
아테졸리주맙 주입 후 관찰 기간	- 아테졸리주맙 주입 후, 환자는 티라골루맙의 주입 전에 60 분 간의 관찰 기간을 시작한다. - 아테졸리주맙 주입 후 30(±10)분에 활력 징후를 기록한다.	- 환자가 주입 관련 이상 반응 없이 이전 아테졸리주맙 주입을 잘 허용하는 경우, 티라골루맙의 주입 전에 관찰 기간은 30 분으로 단축될 수 있다. - 환자가 이전 주입에서 주입 관련 이상 반응을 경험한 경우, 관찰 기간은 60 분이어야 한다. - 임상적으로 지시된 경우, 아테졸리주맙 주입 후 15(±10)분에 활력 징후를 기록하여야 한다.

티라골루말의 주입	• 티라골루말 주입 이전에 예비 투약은 허용하지 않는다. • 상기 주입 전 60 분 이내에 팔력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 및 체온)를 기록한다. • 티라골루말을 60(±10)분에 걸쳐 주입한다. • 주입 동안 15(±5)분 그리고 주입 후 30(±10)분 마다 팔력 징후를 기록한다.	• 환자가 임의의 이전 티라골루말의 주입 중에 주입 관련 반응을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 용량을 위해 항히스타민제 및/또는 해열제의 사전 투약을 실시할 수 있다. • 티라골루말의 주입 전 60 분 이내에 팔력 징후를 기록하여야 한다. • 티라골루말은 이전 주입이 주입 관련 반응 없이 내약성이었던 경우 30(±10)분에 걸쳐 주입하거나, 또는 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우, 60(±10)분에 걸쳐 주입하여야 한다. • 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 팔력 징후를 기록하여야 한다.

[3468]

티라골루말 주입 후 관찰 기간	• 티라골루말 주입 후, 환자는 이후의 화학요법 주입 전에 60 분간의 관찰 기간을 시작한다. • 티라골루말 주입 후 30(±10)분에 팔력 징후를 기록하여야 한다. • 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당자에게 연락하도록 지시받는다.	• 환자가 주입 관련 이상 반응 없이 이전 티라골루말 주입을 잘 허용하는 경우, 이후의 화학요법 주입 전에 관찰 기간은 30 분으로 단축될 수 있다. • 임상적으로 지시된 경우, 티라골루말 주입 후 15(±10)분에 팔력 징후를 기록하여야 한다. • 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당자에게 연락하도록 지시받는다.

[3469]

[3470] 냅-파클리탁셀

[3471] 냅-파클리탁셀은 30분에 걸쳐 IV 주입으로 환자에게 투여된다.

[3472] 냅-파클리탁셀은 아테졸리주맙 및 티라골루말 후에 투여해야 한다. 냅-파클리탁셀의 용량은 12주 동안 IV 주입 QW에 의해 환자에게 투여되는 125 mg/m²이다. 냅-파클리탁셀의 용량은 매 7일보다 더 자주 투여해서는 안 된다.

[3473] 기관은 환자 체중 변화의 경우에 냅-파클리탁셀의 용량 조정을 결정하기 위해 기관의 관리 표준을 따라야 한다. 주입 부위는 연구 약물 투여 중 침윤 가능성으로 인해 면밀히 모니터링해야 한다.

[3474] 냅-파클리탁셀의 준비 및 투여에 대한 자세한 내용은 현지 처방 정보를 참조한다.

[3475] 카보플라틴

[3476] 카보플라틴은 4회 용량에 대해 3주마다 5mg/mL/min의 AUC를 목표로 15-60분에 걸쳐 단기 IV 주입에 의해 nab-파클리탁셀 투여 완료 후 투여된다.

[3477] 카보플라틴 과다 복용에 대한 공지된 해독제는 없다. 필요한 경우, 환자는 골수 억제 및 신장, 간 및 청각 기능 장애와 관련된 지지 치료가 필요할 수 있다. 최대 1600 mg/m²의 용량은 설사 및 탈모증의 발병과 함께 극도로 통증을 느끼는 환자와 관련이 있었다. 권장량을 초과하는 양의 카보플라틴을 사용하는 것은 시력 상실과도 관련이 있었다. 자세한 내용은 카보플라틴에 대한 현지 처방 정보를 참조한다.

- [3478] 시클로포스파미드
- [3479] 시클로포스파미드는 3-5분에 걸쳐 IV 볼루스로 또는 현지 주의 기준에 따른 IV 주입으로 제공되어야 한다. AC는 아테졸리주맙과 티라골루맙 이후에 투여해야 한다. 사이클로포스파미드의 용량은 $600\text{mg}/\text{m}^2$ 로 정맥내 투여한다. 독성에 대한 용량 지연 및 용량 감소는 허용된다. 시클로포스파미드는 G-CSF 또는 GM-CSF 지원과 함께 4회 용량(용량 밀도 AC) 동안 Q2W로 투여된다. 비교: 경구 시클로포스파미드는 허용되지 않는다.
- [3480] 화학요법 유도된 메스꺼움 및 구토 예방 및 치료는 임상적으로 지시된 대로 시행되어야 한다. 전신성 코르티코스테로이드는 아테졸리주맙 및 티라골루맙 치료의 잠재적인 유익한 면역학적 효과를 약화시킬 수 있으므로, 임상적으로 가능하다면 대체 약제를 고려해야 한다.
- [3481] 사이클로포스파미드의 조제 및 투여에 관한 세부 사항은 지역 처방 정보를 참조한다.
- [3482] 독소루비신
- [3483] 독소루비신은 현지 주의 기준에 따라, 3-5분에 걸쳐 IV 볼루스로 투여하거나 15-30분에 걸쳐 IV 주입으로 투여해야 한다. AC는 아테졸리주맙과 티라골루맙 이후에 투여해야 한다. IV 주입에 의해 환자에게 투여되는 독소루비신의 용량은 $60\text{ mg}/\text{m}^2$ 이다. 독성에 대한 용량 지연 및 감소는 허용된다. 독소루비신은 G-CSF 또는 GM-CSF 지원과 함께 4회 용량(용량 밀도 AC) 동안 Q2W로 투여된다.
- [3484] 독소루비신의 조제 및 투여에 관한 세부 사항은 지역 처방 정보를 참조한다
- [3485] 사전 투약 및 지지 요법
- [3486] 일반적으로, 화학요법 지지 요법은 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology; ASCO), 유럽암연구및치료기구(European Organization for Research and Treatment of Cancer; EORTC) 또는 ESMO 지침 또는 현지 주의 기준에 따라 투여되어야 한다.
- [3487] 화학요법 유도된 메스꺼움 및 구토 예방 및 치료는 임상적으로 지시된 대로 시행되어야 한다. 전신 코르티코스테로이드는 아테졸리주맙 및 티라골루맙 치료의 잠재적인 유익한 면역학적 효과를 약화시킬 수 있으므로, 임상적으로 가능하다면 프로토콜에 제공된 지침 외에는 대체 약제를 고려해야 한다.
- [3488] 예방적 G-CSF 또는 GM-CSF는 지역 정책에 따라 혈액학적 독성의 위험을 완화하기 위해 사용될 수 있으며 화학요법의 AC 부분 중에 요구된다. G-CSF 또는 GM-CSF를 사용한 호중구감소증 치료는 현지 정책에 따라 허용된다.
- [3489] 용량 변경
- [3490] 본 연구에서 아테졸리주맙 또는 티라골루맙에 대한 용량 변경은 없다. 넵-파클리탁셀의 관리(즉, 용량 조절 및 치료 중단 규칙)는 표 25를 참조한다. 카보플라틴, 독소루비신 또는 시클로포스파미드 관련 독성의 관리에 관한 지침(즉, 용량 조절 및 치료 중단 규칙)은 각 제제에 대한 해당 지역 처방 정보를 참조한다.
- [3491] **C. 병용 요법**
- [3492] 병용 요법은 연구 약물 개시 7일 전부터 치료 중단 방문시까지 프로토콜 필수 치료 외에 환자가 사용한 임의의 약물(예컨대, 처방약, 일반의약품, 백신, 약초 또는 동종 요법 치료제, 영양 보조제)을 포함한다.
- [3493] 허용된 요법
- [3494] 환자는 연구 기간 동안 하기의 요법을 사용하는 것이 허용된다:
- [3495] ● 연간 실패율이 1% 미만인 경구 피임약
- [3496] ● 호르몬 대체 요법
- [3497] ● 예방적 또는 치료적 항응고 요법(예컨대, 안정적인 용량의 와파린 또는 저분자량 헤파린)
- [3498] ● 비활성화 인플루엔자 예방 접종
- [3499] ● 식욕 자극제로 투여되는 메게스트롤 아세테이트

- [3500]  미네랄로코르티코이드(예컨대, 플루드로코르티손)
- [3501]  만성 폐쇄성 폐질환 또는 천식에 투여되는 코르티코스테로이드
- [3502]  기립성 저혈압 또는 부신피질 기능부전에 투여된 저용량 코르티코스테로이드
- [3503]  골격성 사건의 예방을 위한 비스포스포네이트
- [3504]  하기에 개략된 바와 같은 완화 방사선 요법(예컨대, 금지된 골 전이의 치료 또는 통증의 증상 완화):
- [3505] 완화 방사선 요법은 중앙 표적 병변의 평가를 방해하지 않는 한 허용한다(예컨대, 조사할 병변이 측정 가능한 질병의 유일한 부위가 아니어야 함). 티라골루맙 및 아테졸리주맙을 이용한 치료는 완화 방사선 요법 동안 계속될 수 있다. 냅-파클리탁셀을 이용한 치료는 기관의 치료의 표준에 따라 중단되어야 한다.
- [3506]  화학요법(nab-파클리탁셀)을 받는 환자에게 허용되고 화학요법의 AC 부분 중에 요구되는 G-CSF(예: 필그라스팀 또는 페그필그라스팀) 또는 GM-CSF 치료
- [3507] 1차 예방은 ASCO, EORTC 또는 ESMO 지침에 따라 또는 지역 표준 관행에 따라 환자, 즉, ≥ 60 세 이상 및/또는 동반 질환이 있는 환자에게 투여되어야 한다(Smith et al. 2006; Crawford et al. 2010; Aapro et al. 2011).
- [3508] 매주 nab-파클리탁셀을 투여받는 환자에 있어서 지속형(폐결핵) G-CSF 형태의 사용을 뒷받침하는 증거는 제한되며, 시험자들은 기존의 G-CSF 제형을 우선적으로 고려해야 한다.
- [3509] 항히스타민제, 해열제, 및/또는 진통제의 예비투약은 시험자의 재량에 따라 두 번째 및 이후의 아테졸리주맙 및 티라골루맙 주입에 대해서만 투여할 수 있다.
- [3510] 주의 요법
- [3511] 전신 코르티코스테로이드 및 TNF- α 억제제는 아테졸리주맙을 이용한 치료의 잠재적인 유익한 면역학적 효과를 약화시킬 수 있다. 따라서, 전신 코르티코스테로이드 또는 TNF- α 억제제를 일상적으로 투여해야 하는 상황에서는, 항히스타민제를 포함한 대안을 고려해야 한다. 대안이 가능하지 않은 경우, 시험자의 재량에 따라 전신 코르티코스테로이드 및 TNF- α 억제제를 투여할 수 있다.
- [3512] 아테졸리주맙 요법과 관련된 특정 이상 반응을 치료하기 위해, 시험자의 재량에 따라 전신 코르티코스테로이드가 권장된다.
- [3513] 금지된 요법
- [3514] 다음과 같은 병용 요법의 사용은 하기와 같이 금지된다:
- [3515]  보건 기관의 승인을 받았거나 임상시험 단계에 있는지 여부와 상관없이, 연구 치료를 시작하기 전 다양한 기간 동안, 작용제에 따라서, 및 질병 진행이 문서화되고 환자가 완화 방사선 요법을 제외하고 연구 치료를 중단할 때까지, 암 치료를 위한 병용 요법(화학요법, 호르몬 요법, 면역요법, 방사선 요법 및 한약 요법을 포함하지만, 이에 제한되지는 않음)
- [3516]  연구 치료 시작 전 및 연구 치료 동안 28일 이내의 임상시험 요법
- [3517]  연구 치료 시작 전 4주 이내, 아테졸리주맙 치료 중, 및 연구 치료의 최종 용량 후 5개월 동안 독성 약화 생백신(예컨대, 플루미스트(FLUMIST)[®])
- [3518]  연구 치료제 개시 전 및 연구 치료제 동안 4주 또는 5회의 약물 제거 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내의 전신 면역자극제(인터페론 및 IL-2를 포함하지만, 이에 제한되지는 않음) - 상기 제제는 아테졸리주맙 및 티라골루맙과 병용 투여 시 자가면역 질환의 위험을 증가시킬 가능성이 있기 때문임.
- [3519]  연구 치료 중 전신 면역억제제(아자티오프린, 메토트렉세이트 및 탈리도마이드를 포함) - 상기 제제는 아테졸리주맙 및 티라골루맙의 유효성 및 안전성을 변경할 가능성이 있기 때문임.
- [3520] 카보플라틴 화학요법 관련 추가 제한

- [3521] • 황열병 백신의 병용은 금지되며, 다른 약독화 생백신과의 접종은 피해야 한다.
- [3522] • 사균되거나 비활성화된 백신을 투여할 수 있다; 다만, 상기 백신에 대한 반응은 감소될 수 있다.
- [3523] • 페니토인 또는 포스페니토인의 병용은 경련의 악화, 독성 증강의 위험 또는 세포독성 약물의 효능 상실의 위험이 있으므로 권장되지 않는다.
- [3524] • 하기 제제들의 병용은 주의하여 접근해야 한다: 사이클로스포린, 신독성 또는 이독성 약물(예: 아미노글리코사이드, 반코마이신, 카프레오마이신 및 루프 이뇨제를 포함한 이뇨제[증가, 악화 또는 누적된 독성의 위험]).
- [3525] • 동시(함께 또는 ≤ 7 일 간격으로 제공) 방사선 요법은 피해야 한다.
- [3526] **D. 선정 기준**
- [3527] 환자는 연구 등록을 위해 하기의 일반 기준에 부합해야 한다:
- [3528] • 서명한 사전 동의서
- [3529] • 사전 동의서에 서명할 당시의 연령 ≥ 18 세의 여성 및 남성
- [3530] • 연구 프로토콜을 준수할 능력
- [3531] • ECOG 성능 상태 0 또는 1(부록 5 참조)
- [3532] • 하기의 연구실에서 정의하는 적절한 혈액 및 말단 기관의 기능
- [3533] 연구 치료 시작 전 14일 이내에 얻은 결과들(1일차
- [3534] 사이클 1):
- [3535] - ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ($1500/vL$). 단, G-CSF 지원 없이 2주 이내, 그리고 다음 이전에:
- [3536] 사이클 1 중 1일차
- [3537] - 림프구 수 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ($\geq 500//vL$)
- [3538] - 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/L$ ($\geq 100,000/vL$) -
- [3539] 주기 1의 1일 전 2주 내에 수혈 없음
- [3540] - 헤모글로빈 $\geq 90 g/L$ ($\geq 9 g/dL$)
- [3541] 상기 기준을 충족하기 위해 환자는 수혈을 받거나 적혈구 생성 치료를
- [3542] 받을 수 있다.
- [3543] - AST, ALT, 및 ALP $\leq 2.5 \times$ 정상 상한치(ULN)
- [3544] - 혈청 빌리루빈 $\leq 1.5 \times U$, 하기의 경우는 제외함:
- [3545] 혈청 빌리루빈 수치가 $\leq 3 \times 1ULN$ 인 것으로 공지된 길버트 병 환자가 등록할 수 있다.
- [3546] - INR 및 aPTT $1.5 ULN$
- [3547] 이는 치료적 항응고를 받지 않은 환자에게만 적용되었고; 항응고 치료를 받은 환자는 안정된 용량을 사용해야 한다.
- [3548] - 크레아티닌 청소율 $\geq 30 mL/분$ (코크로프트-가울트 공식을 사용하여 계산)
- [3549] - 혈청 알부민 $\geq 25 g/L$ ($\geq 2.5 g/dL$)

- [3550] · 선별 검사시 HIV 검사 음성
- [3551] · 선별 검사 시 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 검사 음성
- [3552] · 선별 검사시 B형 간염 표면 항체(HBsAb) 검사 양성, 또는
- [3553] 하기의 경우 중 하나를 동반한 선별 검사시 HBsAb 음성
- [3554] - 총 B형 간염 코어 항체(HBcAb) 음성
- [3555] - 총 HBcAb 검사 양성 후 정량적 B형 간염 바이러스(HBV) DNA
- [3556] < 500 IU/mL
- [3557] HBV DNA 검사는 HBsAg 검사 음성, HBsAb 검사 음성, 총 HBcAb 검사 양성인 환자에게만 실시한다.
- [3558] · 선별 검사시 C형 간염 바이러스(HCV) 항체 검사 음성, 또는 선별 검사시 HCV 항체 검사 양성 후 HCV RNA 검사 음성.
- [3559] HCV RNA 검사는 HCV 항체 검사 양성인 환자에게만 시행된다.
- [3560] · 가임 여성의 경우: 금욕 유지(이성간 성교 금지) 또는 하기에 정의된 바와 같이 피임 방법 사용에 대한 동의 및 난자 기증 자제에 대한 동의
- [3561] 여성은 치료 기간 동안 및 아테졸리주맙의 최종 투여 후 적어도 5개월, 티라골루맙의 최종 투여 후 90일, 넵-파클리탁셀의 최종 투여 후 1개월, 카보플라틴 또는 독소루비신의 최종 투여 후 6개월, 또는 시클로포스파미드의 최종 투여 후 12개월 중 더 늦은 날짜까지 금욕을 유지하거나 연 < 1%의 실패율을 갖는 피임 방법을 사용해야 한다. 여성은 상기 동일한 기간 동안 난자 기증을 자제해야 한다.
- [3562] 여성은 만약 비월경이고, 폐경후 상태(폐경 이외에 확인된 원인이 없는 (³ 12개월 연속 무월경)에 도달하지 못하였고, 외과적 불임 수술(난소 및/또는 자궁의 제거)을 받지 않았다면 임신 가능성이 있는 것으로 간주한다.
- [3563] 지속적으로 정확하게 사용했을 때 매년 < 1%의 실패율을 보이는 피임법의 예는 배란 억제와 관련된 복합(에스트로겐 및 프로게스테론 함유) 호르몬 피임, 배란 억제와 관련된 프로게스테론 단독 호르몬 피임, 양측 난관 폐쇄; 남성 불임; 자궁 내 장치; 자궁내
- [3564] 호르몬 방출 시스템; 및 성적 금욕을 포함한다.
- [3565] 성적 금욕의 신뢰성은 임상 연구의 지속기간 및 환자의 바람직한 및 일반 생활방식에 관련하여 평가해야 한다.
- [3566] 주기적 금욕(예컨대, 달력, 배란, 증상체온, 또는 배란후 방법) 및 회수는 피임의 허용가능한 방법이 아니다.
- [3567] 연구 치료 중단 후 임신을 원하는 여성은 화학요법 치료로 인한 비가역적 불임의 가능성 때문에 연구 치료를 시작하기 전에 난모세포 보존에 대한 조언을 구해야 한다.
- [3568] · 남성의 경우: 하기에 규정된 바와 같이, 금욕을 유지하거나(이성간 성교를 자제하거나) 또는 피임법을 이용하는 데 동의, 및 정자 기증의 자제하는 데 동의:
- [3569] 가임기 여성 파트너 또는 임신한 여성 파트너와 함께, 치료 기간 동안 및 티라골루맙의 최종 투여 후 90일 동안, 또는 넵-파클리탁셀, 카보플라틴, 독소루비신, 또는 시클로포스파미드의 최종 투여 후 6개월 중 더 늦은 날짜까지, 남성은 금욕을 유지하거나, 또는 실패율이 연간 < 1%인 추가적인 피임법을 사용해야 한다. 남성은 상기 동일한 기간 동안 정자 기증을 삼가야 한다.
- [3570] 성적 금욕의 신뢰성은 임상 시험 기간 및 환자가 선호하는 일상적인 생활 방식과 관련하여 평가되어야 한다.
- [3571] 주기적 금욕(예컨대, 달력, 배란, 증상체온, 또는 배란후 방법) 및 회수는 피임의 허용가능한 방법이 아니다.
- [3572] 연구 치료 개시 후 아이를 갖기를 원하는 남성은 화학요법 치료로 인한 비가역적 불임의 가능성 때문에 연구 치료를 시작하기 전에 정자 보존에 대한 조언을 구해야 한다.
- [3573] · 폐경 후가 아닌 여성(비치료 유발 무월경 ³ 12개월) 또는 불임 시술을 받은 여성의 경우, 연구 치료제 개시 전 14일 이내에 음성 혈청 임신 검사 결과가 필요하다.
- [3574] · 예정된 방문, 치료 계획, 실험실 검사, 및 기타 연구 절차를 준수하려는 의지 및 능력

- [3575] 환자는 다음과 같은 암 관련 자격 기준을 충족해야 한다.
- [3576] · 조직학적으로 문서화된 TNBC(국부 테스트에 의해 평가된 음성 HER2, ER 및 PR 상태)
- [3577] HER2 음성은 지역 실험실 평가에 의해 하기 중 하나로 정의된다(Wolff et al. 2018):
- [3578] ISH 비증폭(HER2 대 CEP17 비율 <2.0 또는 단일 프로브 평균 HER2 유전자 카피 수 <4 신호/세포 또는 IHC 0 또는 IHC 1 HER 및 PgR 음성은 IHC 분석에서 호르몬 수용체를 발현하는 세포들의 <1%로 정의된다.
- [3579] 다초점 종양(원발성 종양과 동일한 사분면에 국한된 하나 이상의 개별 종양)을 갖는 환자는, 하나 이상의 초점이 샘플링되고, 국소적으로 확인되고, TNBC로 문서화되는 경우 자격이 있다.
- [3580] 다심성 종양(하나 이상의 개별 사분면을 포함하는 다중 종양)을 갖는 환자는, 모든 개별 병변이 샘플링되고, 국소적으로 확인되고, TNBC로 문서화되는 경우 자격이 있다.
- [3581] · 파라핀 블록(선호) 또는 최소 20개의 염색되지 않은 슬라이드에서 대표적인 FFPE 종양 조직 표본의 종양 테스트를 통해 문서화된 확인된 종양 PD-L1 평가
- [3582] 종양 조직은 전체 및 생존 가능한 종양 함량을 기반으로 하여 품질이 우수해야 하며, 등록 전에 벤타나(SP142) PD-L1 IHC 분석을 사용하여 결정된 바와 같이 PD-L1 발현에 대해 평가해야 하며, 양성 종양 실험실에서 측정된 임의의 강도의 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포가 차지하는 종양 면적의 $\geq 1\%$ 로 정의된다. 종양 조직이 PD-L1 발현에 대해 평가할 수 없는 환자는 적격이 아니다.
- [3583] 여러 개의 종양 표본이 제출된 경우 환자는 PD-L1에 대해 평가할 수 있는 표본이 하나 이상 있다면 자격이 있을 수 있다. 허용되는 샘플에는 심부 종양 조직에 대한 코어-바늘 생검(최소 3개 코어) 또는, 피부, 피하 또는 점막 병변에 대한 절제, 절개, 펀치 또는 검자 생검이 포함된다.
- [3584] 파라핀 블록의 FFPE 종양 표본이 바람직하다.
- [3585] 미세 바늘 흡입, 칫솔질, 흉막 삼출액의 세포 펠렛, 골 전이, 및 세척 샘플은 허용하지 않는다.
- [3586] · 적어도 하나의 방사선 또는 임상 측정에서 >2cm의 원발성 유방 종양 크기
- [3587] · 발표 시 단계: cT2-cT4, cN0-cN3 및 cM0
- [3588] · 신보조제 치료 완료 후 적절한 수술 관리(예: 액와 림프절 수술 및 부분적 또는 전체적 유방 절제술 포함)를 받기로 한 환자의 동의
- [3589] · 심초음파(ECHO) 또는 다중 게이트 획득(MUGA) 스캔에서 측정된 기준선 좌심실 구혈률(LVEF) $\geq 53\%$
- [3590] **E. 배제 기준**
- [3591] 하기의 기준 중 임의의 것에 부합하는 환자는 연구 등록으로부터 배제한다:
- [3592] -연구 치료 중, 티라골루맵 치료 후 90일 이내, 아테졸리주맵 치료 후 5개월 이내, 넵-파클리탁셀, 카보플라틴 또는 독소루비신 치료 후 6개월 이내, 또는 시클로포스파미드 치료 후 12개월 이내 중 더 늦은 날짜까지 임신 또는 수유 중인 경우
- [3593] 가임 여성은 연구 치료 시작 전 14일 이내에 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.
- [3594] -유의미한 간 질환(예컨대, 간경변, 조절되지 않는 주요 발작 장애, 또는 상대정맥 증후군)을 포함하여 프로토콜 준수 또는 결과 해석에 영향을 미칠 수 있는 유의미한 조절되지 않는 동시 질병의 증거
- [3595] - 상당한 심혈관 질환, 예컨대 뉴욕 심장 협회 심장 질환(부류 II 이상), 연구 치료제 개시 전 3개월 이내 심근경색증, 불안정 부정맥, 또는 불안정 협심증
- [3596] LVEF가 53%로 공지된 환자는 배제한다.
- [3597] 상기 기준을 충족하지 않는 것으로 공지된 관상동맥 질환 또는 울혈성 심부전 환자.
- [3598] -감염 합병증, 세균혈증 또는 중증 폐렴으로 인한 입원을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 연구 치료제 개시 전 4주 이내의 중증 감염
- [3599] -연구 치료제 개시 전 2주 이내에 경구 또는 IV 항생제를 이용한 치료

- [3600] 정기적인 항생제 예방(예컨대, 만성 폐쇄성 폐질환 악화 방지 또는 발치를 위해)을 받고 있는 환자가 적격이다.
- [3601] -연구 치료제 개시 전 28일 이내의 주요 수술 또는 진단 이외의 연구 동안 주요 수술 절차의 필요성 예상되는 경우
- [3602] 중심 정맥 접근 카테터(예컨대, 포트 또는 이와 유사한 것)의 배치는 주요 수술 절차로 간주되지 않으므로 허용한다.
- [3603] - 키메라성 또는 인간화 항체 또는 융합 단백질에 중증 알러지성, 과민성, 또는 다른 과민증 반응의 병력
- [3604] -CHO 세포 또는 티라글루탐 또는 아테줄리주탐 제제의 임의의 성분에서 생성된 생물의약품에 대한 알려진 과민성 또는 알레르기
- [3605] -중증 근무력증, 근염, 자가면역 간염, 전신성 홍반 루푸스, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 항인지질 증후군과 관련된 혈관 혈전증, 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 길랭-바레 증후군, 다발성 경화증, 혈관염 또는 사구체신염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 자가면역 질환의 활성 또는 병력
- [3606] 안정적인 용량의 갑상선 대체 호르몬에 대한 자가면역 매개 갑상선기능저하증의 병력이 있는 환자는 본 연구에 적격일 수 있다.
- [3607] 안정적인 인슐린 투약 요법으로 제1형 당뇨병이 조절된 환자는 본 연구에 적격이다.
- [3608] 습진, 건선, 만성 단순 태선 또는 피부과 증상만 있는 백반증(예컨대, 건선성 관절염 없음)이 있는 환자는 하기의 조건을 충족하는 경우 허용한다:
- [3609] - 발진이 체표면적의 <10%를 차지함
- [3610] - 질병이 기준선에서 잘 통제되고 낮은 역가의 국소 스테로이드만 필요함
- [3611] - 지난 12개월 이내에 소랄렌에 더하여 자외선 A 방사선, 메토틱렉세이트, 레티노이드, 생물학적 제제, 경구 칼시뉴린 억제제, 또는 고효능 또는 경구 코르티코스테로이드를 필요로 하는 기저 상태의 급성 악화가 발생하지 않았음
- [3612] -선행 동종이계 줄기 세포 이식 또는 고행 장기 이식
- [3613] -특발성 폐 섬유증(폐렴을 포함), 약물 유발 폐렴, 조직성 폐렴(즉, 폐쇄성 세기관지염, 잠복성 조직성 폐렴)의 병력, 또는 선행 검사시 흉부 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔에서 활동성 폐렴의 증거
- [3614] 방사선 분야에서 방사선 폐렴(섬유증) 병력은 허용됨
- [3615] -선행 검사시 EBV 바이러스 캡시드 항원(VCA) IgM 검사 양성
- [3616] EBV 중합효소연쇄반응(PCR) 검사는 활동성 감염 또는 의심되는 만성 활동성 감염을 선별하기 위해 임상적으로 지시된 대로 실시해야 한다.
- [3617] EBV PCR 검사가 양성인 환자는 제외한다.
- [3618] 활동성 결핵
- [3619] -연구 치료제의 개시 전 4주 이내에 독성 약화 생백신을 투여 또는 연구 중에 독성 약화 생백신이 필요할 것으로 예상되는 경우
- [3620] 환자는 연구 치료제의 개시 전 28일 이내에, 치료 동안, 또는 연구 치료제의 최종 용량 투여 후 5개월 이내에 독성 약화 생백신(예컨대, 플루미스트®)을 제공받지 않는 데에 동의해야 한다.
- [3621] -항 PD-1 또는 항 PD-L1 치료 항체를 제외하고 항 CTLA-4를 포함한 CD137 작용제 또는 면역 관문 차단 요법을 이용한 선행 치료
- [3622] -연구 치료제 개시 전 4주 이내 또는 약물의 5회 약물 제거 반감기(둘 중 더 늦은 날짜) 이내에 전신 면역자극제(인터페론 또는 IL-2를 포함하지만 이에 제한되지는 않음)를 이용한 치료
- [3623] -연구 치료제 개시 전 2주 이내에 전신 면역억제제(프레드니손,
- [3624] 텍사메타손, 아자티오프린, 메토틱렉세이트, 탈리도마이드 및 항종양 괴사 인자[항 TNF] 제제를 포함하지만 이

에 제한되지는 않음)를 이용한 치료, 또는 연구 중 전신 면역억제제가 필요할 것으로 예상되는 경우

- [3625] 급성, 저용량, 전신 면역억제제(예컨대, 메스꺼움으로 텍사메타손 1회 용량)를 받은 환자는 본 연구에 등록할 수 있다.
- [3626] 만성 폐쇄성 폐질환에 흡입 코르티코스테로이드, 기립성 저혈압 환자에 미네랄 코르티코이드(예컨대, 플루드로코르티손), 부신피질 기능 부전에 저용량 보조 코르티코스테로이드를 사용할 수 있다.
- [3627] -침윤성 유방암의 병력
- [3628] -IV 기(전이성) 유방암
- [3629] -유방암의 치료 및 예방을 위한 사전 전신 요법
- [3630] -모든 악성 종양에 대한 안트라사이클린, 백금 또는 탁산을 이용한 이전의 요법
- [3631] 비교: 비-다형성 LCIS(치료를 받지 않았거나 수술로 치료)가 있는 환자는 자격이 있다.
- [3632] -동시성, 양측 침윤성 유방암
- [3633] -원발성 종양 및/또는 액와 림프절의 이전의 절개 및/또는 절제 생검
- [3634] -신보조제 요법 시작 전 액와 림프절 절단
- [3635] -적절하게 치료된 자궁경부의 상피암종, 비흑색종 피부암종, 국소 전립선암 또는 I기 자궁암과 같은 전이 또는 사망의 무시가 가능한 위험(예: 5년 전체생존(OS) >90%)이 있는 경우는 제외한, 선별검사 전 5년 이내에 다른 악성 종양의 병력
- [3636] -연구 치료 시작 전 12개월 이내에 뇌혈관 사고의 병력
- [3637] -NCI CTCAE v5.0 3등급 증상성 울혈성 심부전 또는 뉴욕심장협회 클래스 II 이상의 심장 질환의 병력
- [3638] - NCI CTCAE v5.0 3등급 증상성 울혈성 심부전 또는 뉴욕심장협회 클래스 II 이상의 심장 질환의 병력
- [3639] - 항협심증 약제를 필요로 하는 협심증, 적절한 약제에 의해 통제되지 않는 심각한 심장 부정맥, 중증 전도 이상, 또는 임상적으로 유의미한 판막증.
- [3640] - 고위험 통제되지 않는 부정맥(즉, 안정 시 심박수가 100회/분인 심방 빈맥, 유의한 심실 미부정맥[심실 빈맥], 고급 방실[AV] 차단[2도 방실 차단 유형 2[Mobitz 2], 또는 3도 AV 차단])
- [3641] - 좌심실 기능장애, 부정맥 또는 심장허혈과 관련된 유의미한 증상(Grade -2)
- [3642] - 연구 치료 시작 전 12개월 이내에 심근경색증
- [3643] - 통제되지 않는 고혈압(수축기 혈압 >180 mmHg 및/또는 확장기 혈압 >100 mmHg)
- [3644] - ECG에 대한 경벽 경색의 증거
- [3645] - 산소 요법에 대한 요구 사항
- [3646] -nab-파클리탁셀, 사이클로포스파미드, 독소루비신 또는 카보플라틴 제형의 성분에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증
- [3647] -G-CSF 또는 GM-CSF 제형에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증

[3648] **F. 분석**

[3649] **안전성 분석**

[3650] 티라골루맙 및 아테졸리주맙+nab-pac+AC에 대한 아테졸리주맙+nab-pac-carbo+AC의 안전성 프로파일을 평가하기 위해 환자를 코호트 B의 두 군 중 하나에 1:1 비율로 무작위 배정한다. 1차 안전성 종단에 대한 공식적인 통계적 비교는 수행되지 않으며 안전성 분석은 서술적이다. 따라서, 공신력 계산은 수행되지 않았다. 샘플 크기는 티라골루맙 및 아테졸리주맙+nab-pac-AC에 대해 아테졸리주맙 + nab-pac-carbo-AC의 내약성을 평가하기 위한 서술적 안전성 분석을 제공하기에 충분한 것으로 간주된다. 계획된 샘플 크기를 통해, 각 치료 부문과 두 조합된 부문에 걸쳐 허용 가능한 확률을 갖는 $\geq 10\%$ 의 실제 발생률로 이상 반응을 관찰할 수 있다(표 66 참조).

표 66. 실제 발생을 감안한 경우에 이상 반응을 관찰할 기회

	환자당 하나 이상의 반응을 경험할 실제 확률	연구 중 하나 이상의 반응을 관찰할 기회
코호트 B의 티라골루맷 및 아데졸리주맷 + nab-pac-carbo-AC 치료 부문 이내(n = 20)	0.1	0.64151
코호트 B의 티라골루맷 및 아데졸리주맷 + nab-pac-carbo-AC 치료 부문 이내(n = 20)	0.1	0.64151
코호트 B에서 결합된 치료 부문(n = 40)	0.1	0.8715

[3651]

[3652]

안전성 평가에는 연구의 안전성 평가에 중요하다고 간주되는 이상 반응의 발생률, 특성 및 중증도, 프로토콜-필수 활력 징후, 실험실 이상 및 기타 프로토콜 지정 검사가 포함된다. 이상 반응은 NCI CTCAE v5.0에 따라 등급화된다.

[3653]

안전성은 ADA에 의해 측정된 이상 반응, 실험실 시험 결과의 변화, 활력 징후의 변화, 연구 치료제 노출, 면역원성의 요약물 통해 평가하고 치료군에서 제시된다.

[3654]

유해 반응에 대한 축어적 설명은 MedDRA 용어에 대응된다.

[3655]

치료 응급 반응(연구 치료제의 제1 용량 또는 이후에 발생하는 반응으로 정의됨)은 시험자가 평가한 연구 약물과의 관계에 상관없이 MedDRA 용어, 적절한 MedDRA 수준 및 NCI CTCAE v5.0 등급으로 요약된다. 각 환자에 대해 동일한 이상 반응이 여러 번 발생하는 경우 보고된 최대 중증도가 요약에 사용된다.

[3656]

하기와 치료 관련 이상 반응은 별도로 요약된다: 연구 약물 중단으로 이어지는 이상 반응, 용량 감소 또는 중단으로 이어지는 이상 반응, 등급 3의 이상 반응, 등급 5의 이상 반응, 심각한 이상 반응, 및 특별한 관심의 이상 반응.

[3657]

모든 사망 및 사망 원인이 요약되어 있다.

[3658]

관련 실험실 값은 적절한 경우 식별된 NCI CTCAE 등급 3 및 등급 4 값과 함께 시점별로 요약된다. NCI CTCAE 등급 변화를 치료 군 별로 표로 작성한다.

[3659]

노출, 이상반응, 실험실 및 활력징후 데이터 분석

[3660]

안전성은 연구 치료제에 대한 노출, 이상 반응, 실험실 시험 결과의 변화, 및 활력 징후 및 ECG의 변화에

[3661]

대한 요약물 통해 평가한다.

[3662]

연구 치료제 노출(예컨대, 치료 기간, 투여 받은 총 용량, 및 주기 및 용량 변경의 횟수)은 기술적 통계와 함께 요약된다.

[3663]

이상 반응의 축어적 용어는 MedDRA의 유의어 용어에 대응되며, 이상 반응의 중증도는 NCI CTCAE v5.0에 따라 등급이 매겨진다. 모든 이상 반응, 중증 이상 반응, 사망으로 이어지는 이상 반응, 특별한 관심의 이상 반응, 및 연구 치료제의 제1 용량 투여 시 또는 그 이후에 발생하는 연구 치료 중단으로 이어지는 이상 반응(즉, 치료 관련 이상 반응)이 매핑된 용어, 적절한 유의어 수준 및 중증도 등급에 따라 요약된다. 가변적인 중증도를 가진 반응의 경우, 해당 요약에서 가장 높은 등급이 사용된다. 사망 및 사망 원인이 요약되어 있다.

[3664]

관련 실험실, 활력징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 맥박 산소 측정, 및 체온) 및 ECG 데이터가 시간별로 표시되며, 적절한 경우 등급으로 식별된다. 또한, 선택된 실험실 시험의 변화표는 기준선 및 기준선 이후 최대 중증도 등급을 요약하는 데 사용한다. 활력 징후 및 ECG의 변화가 요약되어 있다.

[3665]

유효성 분석

[3666]

유효성 분석은 ITT 접근법을 사용하며, 여기서 환자가 어떠한 할당된 연구 약물을 받는지 여부에 관계없이 모든 등록된 환자는 분석에 포함되며, 코호트 B의 환자는 1:1 비율로 무작위 배정된 치료에 따라 그룹화된다. ITT 모집단의 하위 집합을 기반으로 한 분석도 실시할 수 있다. 가설 분석은 달리 명시되지 않는 한 양측이다.

- [3667] 코호트 B에 대한 탐색적 유효성 목표는 하기의 종점에 기초하여 티라글루맵 및 아테졸리주맵 + nab-pac-AC에 대한 티라글루맵 및 아테졸리주맵 + nab-pac-carbo-AC의 유효성을 조사하는 것이다.
- [3668] -유방 및 림프절 모두에서 종양의 근절로 정의되는, pCR(ypT0/is ypN0)
- [3669] 이러한 유효성 종점은 신보조제 요법 및 수술의 완료 후에 설정된다. pCR 평가가 누락된 환자는 pCR을 달성하지 않은 것으로 간주된다.
- [3670] -무작위 배정부터 임의의 원인으로 인한 문서화된 질병 재발, 진행 또는 사망까지의 시간으로 정의되는, EFS
- [3671] 분석 시점에 사건이 없는 환자는 사건 없이 생존한 것으로 마지막에 알려진 일자에 중도절단된다.
- [3672] 기준선 정보가 없는 환자는 무작위배정 일자에 중도절단된다.
- [3673] -무작위 배정에서부터 임의의 원인으로 인한 사망일까지의 시간으로 정의되는 OS
- [3674] 분석시 사망한 것으로 보고되지 않은 환자는 마지막으로 생존이 확인된 일자에 중도절단된다. 기준선 이후 정보가 없는 환자는 무작위배정 일자에 중도절단된다.
- [3675] **약동학 분석**
- [3676] PK 분석을 위해 샘플을 수집하고 본 연구의 노출을 이전 연구에서 수득한 노출과 비교한다. 티라글루맵 및 아테졸리주맵의 혈청 농도 및 넵-파클리탁셀, 카보플라틴, 독소루비신 및 시클로포스파미드의 혈장 농도는 개별 값으로 보고하고, 적절하고 데이터가 허용하는 한 치료군 및 주기별로 요약(평균, 표준 편차, 변동 계수, 중앙값, 범위, 기하 평균, 및 기하 평균 변동 계수)할 수 있다.
- [3677] 개별 및 중앙값 혈청 티라글루맵 및 아테졸리주맵 농도는 치료군 및 일별로 플롯팅된다. 티라글루맵 및 아테졸리주맵 농도 데이터는 데이터에 의해 보장되는 바와 같이 청소율, 분포 용적, 및 AUC와 같은 PK 매개변수를 도출하기 위해 확립된 모집단 PK 모델을 사용하는 다른 연구로부터의 데이터와 통합할 수 있다. 용량, 안전성, 유효성 또는 바이오마커 결과와 관련된 PK 매개변수의 잠재적 상관관계를 조사할 수 있다.
- [3678] **면역원성 분석**
- [3679] 면역원성 분석에는 ADA 평가를 받은 환자, 받은 치료에 따라 그룹화된 환자를 포함한다. 치료 및 추적 기간 동안 치료 응급 ADA 양성 환자 및 ADA 음성 환자의 수 및 비율은 치료군별로 요약한다.
- [3680] ADA 상태와, 안전성, 유효성, 및 PK 평가변수 간의 관계는 기술 통계를 통해 분석 및 보고할 수 있다.
- [3681] **바이오마커 분석**
- [3682] 탐색적 바이오마커에 대한 공식적인 통계 분석은 실시되지 않지만, 데이터는 본 연구의 맥락에서 그리고 다른 연구의 데이터와 통합하여 분석될 수 있다.
- [3683] **실시예 15. 두경부의 재발성/전이성 PD-L1 양성 편평세포암을 가진 환자를 대상으로 1차 치료로서의 아테졸리주맵 + 티라글루맵 및 아테졸리주맵 + 위약에 관한 II상, 무작위, 이중 맹검 연구**
- [3684] 본 실시예는 두경부의 재발성/전이성 PD-L1 양성 편평 세포암(SCCHN)에서 1차(1L) 치료로서 아테졸리주맵 + 티라글루맵 및 아테졸리주맵 플러스 위약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 설계된 II상, 무작위, 이중 맹검, 글로벌 연구를 설명한다. 연구는 하기의 부분으로 구성된다:
- [3685] 부분 A: 환자들은 각 21일 주기의 제 1일차에 IV 주입으로 3주마다(Q3W) 투여된 1200 mg 고정 용량의 아테졸리주맵을 받으며, 이후 600 mg 고정 용량의 티라글루맵이 환자들에게 각 21일 사이클의 1일차에 IV 주입으로 Q3W 투여된다.
- [3686] 부분 B: 환자들은 1200 mg 고정 용량의 아테졸리주맵을 각 21일 주기의 제 1일차에 IV 주입으로 Q3W 투여받으며, 이후 위약이 각 21일 주기의 제 1일차에 IV 주입으로 Q3W 투여된다.
- [3687] **A. 연구 설계**
- [3688] 이러한 II상, 무작위, 이중 맹검, 글로벌 연구는 재발성/전이성 PD-L1 양성 SCCHN에서 1L 치료로서 아테졸리주맵 플러스 티라글루맵 및 아테졸리주맵 플러스 위약의 유효성과 안전성을 평가하도록 설계되었다. 적격 환자는 치유 의도 및/또는 전이성 PD-L1 양성 SCCHN(종양 관련 면역 세포(TIC) $\geq 5\%$)을 갖는 국소 요법에 적합하지 않은 재발성 질환이 있고 재발성/전이성 질환에 대해 이전에 전신 요법을 받은 적이 없는 동부협력종양학회(ECOG)

수행 상태가 0 또는 1인 ≥ 18 세의 남성 및 여성 환자이다.

- [3689] 선별검사 동안, 잠재적으로 적절한 각 환자로부의 종양 표본은 연구용 VENTANA PD-L1(SP263) 동반 진단(CDx) 분석을 사용하여 중앙 실험실에서 평가한 대로 PD-L1 발현에 대해 전향적으로 테스트된다. 중앙에서 평가된 TIC $\geq 5\%$ 인 PD-L1 양성인 환자만 적격성을 갖는다. PD-L1 발현은 TIC가 5%-19%로 PD-L1이 낮고 TIC가 $\geq 20\%$ 로 PD-L1이 높은 것으로 정의된다.
- [3690] 적격 환자는 구인두암에 대한 인유두종바이러스(HPV) 상태(HPV 양성 구인두암: 예 대 아니오) 및 PD-L1 상태 (PD-L1: 낮음 대 높음)로 계층화된다. 각 PD-L1 하위 그룹(PD-L1 낮음[TIC 5%-19%] 및 PD-L1 높음[TIC $\geq 20\%$])에 대한 등록은 총 계획 등록의 약 55%로 제한된다(즉, 약 66명의 환자).
- [3691] 적격 환자는 2:1 비율로 무작위 배정되어 아테졸리주맙 + 티라골루맙(부분 A) 또는 아테졸리주맙 + 위약(부분 B)을 받는다.
- [3692] 부분 A: 환자들은 각 21일 주기의 제 1일차에 IV 주입으로 3주마다(Q3W) 투여된 1200 mg 고정 용량의 아테졸리주맙을 받으며, 이후 600 mg 고정 용량의 티라골루맙이 환자들에게 각 21일 사이클의 1일차에 IV 주입으로 Q3W 투여된다.
- [3693] 부분 B: 환자들은 1200 mg 고정 용량의 아테졸리주맙을 각 21일 주기의 제 1일차에 IV 주입으로 Q3W 투여받으며, 이후 위약이 각 21일 주기의 제 1일차에 IV 주입으로 Q3W 투여된다.
- [3694] 환자는 기준선에서, 주기 1의 1일차 이후 처음 30주 동안은 6주마다(± 7 일), 30주차 종양 평가 완료 후 9주마다(± 7 일) 종양 평가를 받는다. 종양 평가는 RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행 또는 RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행 후 연구 치료를 계속하는 환자에 대한 임상적 이익 상실, 동의 철회, 사망 또는 스폰서에 의한 연구 종료 중 먼저 발생하는 때까지의 치료 지연에 관계없이 일정에 따라 계속된다. 진행성 질병 또는 임상적 이익의 손실이 의심되면 시험자의 재량에 따라 언제든지 스캔을 수행해야 한다.
- [3695] RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행이 없는 상태에서 (임상 저하 또는 독성을 포함하되 이에 국한되지 않는 이유로) 연구 치료를 중단한 환자는 예정된 종양 평가를 RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행, 동의 철회, 사망 또는 스폰서에 의한 연구 종료 중 먼저 발생하는 때까지 전술한 빈도로 계속한다. RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행이 없는 경우, 환자가 새로운 항암 요법을 시작하는지 여부에 관계없이 종양 평가를 계속해야 한다. 단일 시점에서의 객관적인 반응은 RECIST v1.1에 따라 시험자가 판단한다.
- [3696] 혈청 샘플을 수집하여 아테졸리주맙 및 티라골루맙 PK를 모니터링하고 아테졸리주맙 및 티라골루맙에 대한 항체의 존재를 검출한다. 보관 및 새로 얻은 종양 조직, 혈장 및 혈액 샘플을 포함한 환자 샘플들을 탐색적 바이오마커 평가를 위해 수집한다.
- [3697] 안전성 평가에는 연구의 안전성 평가에 중요한 것으로 간주되는 이상 반응의 발생률, 특성 및 증정도 및 기타 프로토콜별 테스트(예: 실험실 이상)가 포함된다.
- [3698] 연구 치료 중단 이후 생존 추적 정보는 사망, 추적 실패 또는 시험의뢰자에 의한 연구 종료 중 먼저 발생하는 때까지 약 3개월마다 전화 통화, 환자 의료 기록 및/또는 진료소 방문을 통해 수집된다. 환자가 생존 추적 조사에서 철회를 요청하지 않는 한 모든 환자는 생존 및 새로운 항암 요법 정보를 위해 주기적으로 연락해야 한다(이러한 요청은 원본 문서에 문서화되고 시험자가 서명해야 한다). 환자가 생존 추적 조사를 철회하는 경우 연구 직원은 공개 정보 출처(예: 카운티 기록)를 사용하여 생존 상태에 대한 정보를 얻을 수 있다.
- [3699] 방사선사진 데이터, 생검 결과(가능한 경우), 및 임상 상태를 통합 평가한 후 질병 진행으로 인한 허용 불가능성 독성 또는 증상 악화가 없는 상태에서 시험자가 평가하여 환자들이 임상 이익을 경험하는 한 치료는 계속될 수 있다. RECIST v1.1에 따른 질병 진행 기준을 충족하지만 계속해서 임상적 이익을 갖는 환자는 설명된 기준을 모두 충족하고 서면 동의를 제공하는 경우 치료를 계속할 수 있다(아테졸리주맙 + 티라골루맙 또는 아테졸리주맙 + 위약).
- [3700] **B. 용량 및 투여**
- [3701] 치료 요법은 도 23에 요약되어 있다.
- [3702] **아테졸리주맙**
- [3703] 모든 환자는 각 21일 주기의 제 1일째에 IV 주입으로 1200mg의 아테졸리주맙을 투여받는다. 아테졸리주맙 용량

은 고정이며 체중에 따라 달라지지 않는다. 아테졸리주맙 주입은 표 67에 요약된 지침에 따라 투여된다.

표 67. 제 1 및 이후의 아테졸리주맙 주입 투여

	사이클 1, 1 일차 주입	후속 사이클의 1 일차 주입
아테졸리주맙 주입	- 아테졸리주맙 주입 이전에 예비 투약은 허용하지 않는다. - 상기 주입 전 60 분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 및 체온)를 기록한다. - 아테졸리주맙을 60(±15)분에 걸쳐 주입한다.	- 환자가 이전에 아테졸리주맙 주입시 주입-관련 반응을 경험한 경우에는 시험자 재량에 따라 후속 투약을 위해 항히스타민제 및/또는 해열제를 사전투약할 수 있다. - 주입 전 60 분 이내에 활력 징후를 기록해야 한다.

	임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 15(±5)분 마다 활력 징후를 기록한다.	- 아테졸리주맙은 이전 주입이 주입 관련 반응 없이 내약성이었던 경우 30(±10)분에 걸쳐 주입하거나, 또는 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우, 60(±15)분에 걸쳐 주입한다. - 환자가 이전 주입시 주입-관련 반응을 경험한 경우 또는 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 활력 징후가 기록된다.
아테졸리주맙 주입 후 관찰 기간	- 아테졸리주맙 주입 후, 환자는 60 분 간의 관찰 기간을 시작한다. - 아테졸리주맙 주입 후 30(±10)분에 활력 징후를 기록한다. - 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시받는다.	- 환자가 주입-관련 이상 반응 없이 이전 아테졸리주맙 주입을 잘 허용하는 경우, 그 다음 및 후속 주입 이후 관찰 기간은 30 분으로 단축될 수 있다. - 환자가 이전 주입에서 주입 관련 이상 반응을 경험한 경우, 관찰 기간은 60 분이다. - 임상적으로 지시된 경우, 아테졸리주맙의 주입 후 30(10)분에 활력 징후를 기록한다.

티라골루맙 및 위약

아테졸리주맙 투여 및 관찰 기간 이후(표 67 참조), 환자는 각 21일 주기의 제 1일에 IV 주입으로 600 mg 티라골루맙/위약을 투여 받는다. 티라골루맙/위약 용량은 고정이며 체중에 따라 달라지지 않는다. 티라골루맙/위약 주입은 표 68에 요약된 지침에 따라 투여된다.

표 68. 티라골루맙/위약의 1 차 투여 및 후속 주입

	사이클 1, 1 일차 주입	후속 사이클의 1 일 주입
티라골루맙/위약의 주입	• 티라골루맙/위약 주입 이전에 사전투약은 허용되지 않는다. • 상기 주입 전 60 분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 및 체온)를 기록한다. • 티라골루맙/위약은 60 ($\pm$15)분에 걸쳐 주입된다. • 주입 중에 15($\pm$5)분 마다 활력 징후가 기록된다.	• 환자가 이전에 티라골루맙/위약 주입시 주입-관련 반응을 경험한 경우에는 시험자 재량에 따라 후속 투약을 위해 항히스타민제 및/또는 해열제를 사전투약할 수 있다. • 활력 징후는 티라골루맙/위약 주입 전 60 분 이내에 기록된다. • 티라골루맙/위약은 이전 주입이 주입-관련 반응 없이 허용되었던 경우

		30($\pm$ 10)분에 걸쳐, 또는 환자가 이전 주입시 주입-관련 반응을 경험한 경우 60($\pm$ 15)분에 걸쳐 주입된다. • 임상적으로 지시된 경우 활력 징후를 주입 동안 기록한다.
티라골루맙/위약 주입 후 관찰 기간	• 티라골루맙/위약 주입 후, 환자는 60 분 관찰 기간을 시작한다. • 활력 징후는 티라골루맙/위약 주입 후 30($\pm$10)분에 기록된다. • 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당자에게 연락하도록 지시받는다.	• 환자가 주입-관련 이상 반응 없이 이전의 티라골루맙/위약 주입을 용인하는 경우, 그 다음 및 후속 주입 이후 관찰 기간은 30 분으로 단축될 수 있다. • 환자가 이전 주입에서 주입-관련 이상 반응을 경험한 경우, 관찰 기간은 60 분이다. • 임상적으로 지시된 경우, 티라골루맙/위약 주입 후 30($\pm$10)분에 활력 징후가 기록된다. • 환자는 주입후 지연된 증상 가능성에 관하여 고지받고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당자에게 연락하도록 지시받는다.

아테졸리주맙 및 티라골루맙/위약

아테졸리주맙이나 티라골루맙/위약이 영구적으로 중단되지 않는 한 다음 규칙이 적용된다:

-치료 사이클은 각 21일 사이클의 1일차에 아테졸리주맙 및 티라골루맙/위약 투약으로 시작한다. 약물 관련 독성으로 인해 연구 약물 중 하나가 지연되면, 아테졸리주맙과 티라골루맙에 대한 안전성 프로파일이 유사하기 때문에 그 외 다른 연구 약물도 지연되는 것이 권장된다; 그러나 시험자의 재량에 따라 적절하다고 판단되는 경우 그 외 다른 연구 약물을 투여하면서 사이클이 시작될 수 있다.

-약물 관련 독성으로 인해 한 연구 약물의 투여가 지연되는 반면 다른 연구 약물은 계획대로 투여되는 경우, 지연되는 연구 약물은 다음 예정된 주입시(즉, 다음 예정된 21일 사이클)에 투여되는 것이 권장된다.

용량 변경

본 연구에서 아테졸리주맙 또는 티라골루맙/위약에 대해, 용량 감소를 포함한, 용량 조절은 없다.

- [3716] **C. 병용 요법**
- [3717] 병용 요법은 연구 치료 시작 7일 전부터 치료 중단 방문시까지 프로토콜-필수 치료 외에 환자가 사용한 모든 약물(예를 들어, 처방약, 일반의약품, 백신, 약초 또는 동종 요법 치료제, 영양 보조제)로 구성된다.
- [3718] **허용된 요법**
- [3719] 환자는 연구 기간 동안 하기의 요법을 사용하는 것이 허용된다:
- [3720] -예방적 또는 치료적 항응고 요법(예컨대, 안정된 용량의 와파린 또는 저분자량 헤파린)
- [3721] -비활성화 인플루엔자 예방 접종
- [3722] -식욕 자극제로 투여되는 메게스트롤 아세테이트
- [3723] -미네랄로코르티코이드(예컨대, 플루드로코르티손)
- [3724] -COPD 또는 천식용으로 투여되는 흡입 또는 저용량 코르티코스테로이드
- [3725] -기립성 저혈압 또는 부신피질 기능부전에 투여된 저용량 코르티코스테로이드
- [3726] -하기에 개략된 바와 같은 완화 방사선 요법(예컨대, 공지된 골 전이의 치료 또는 통증의 증상 완화):
- [3727] RECIST v1.1에 따라 방사선학적 질병 진행에 대한 문서가 없는 환자의 경우, 증상 관리를 위한 지지 치료를 최대화하고 중앙 표적 병변의 평가를 방해하는 방사선 요법을 회피하는 것이 강력히 권장된다.
- [3728] 완화 방사선 요법 중에는 아테졸리주맙 및 티라골루맙/위약으로 치료를 계속할 수 있다.
- [3729] 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사용한 예비약물은, 시험자의 재량에 따라, 2번째 이후의 아테졸리주맙 및 티라골루맙/위약 주입에 대해서만 투여될 수 있다.
- [3730] 일반적으로, 시험자는 지역 표준 관행에 따라, 임상적으로 표시된 주의 또는 금지된 요법으로 정의된 것 이외의 보조 요법으로 환자의 치료(기존 상태 포함)를 관리해야 한다. 주입 관련 증상을 경험한 환자는 증상에 따라 아세트아미노펜, 이부프로펜, 디펜히드라민, 및/또는 H₂ 수용체 길항제(예컨대, 파모티딘, 시메티딘), 또는 지역 표준 관행에 따른 등가의 약물로 치료를 받을 수 있다. 호흡곤란, 저혈압, 뻣뻣거림, 기관지경련, 빈맥, 감소된 산소 포화, 또는 호흡 곤란에 의해 명시된 심각한 주입-관련된 사례는 임상적으로 표시된 대로 지지 요법(예를 들면, 보충의 산소 및 2-아드레날린 작용제)로 관리되어야 한다.
- [3731] **주의 요법**
- [3732] 전신 코르티코스테로이드 및 TNF- α 억제제는 아테졸리주맙 및/또는 티라골루맙 치료의 잠재적인 유익한 면역학적 효과를 약화시킬 수 있다. 따라서, 전신 코르티코스테로이드 또는 TNF- α 억제제를 일상적으로 투여하는 상황에서는 항히스타민제를 포함한 대안을 고려해야 한다. 대안이 가능하지 않은 경우, 시험자의 재량에 따라 전신 코르티코스테로이드 및 TNF- α 억제제를 투여할 수 있다.
- [3733] 아테졸리주맙 및/또는 티라골루맙 요법과 관련된 경우의 특정 이상 반응의 치료를 위해서는, 시험자의 재량에 따라, 전신 코르티코스테로이드가 권장된다.
- [3734] **금지된 요법**
- [3735] 다음과 같은 병용 요법의 사용은 하기와 같이 금지된다:
- [3736] 보건 당국이 승인했던 실험적이든, 암 치료에 의도된 병용 요법(수술, 화학요법, 호르몬 요법, 면역 요법, 방사선 요법 및 약초 요법을 포함하지만 이에 한정되지 않음)은, 연구 치료를 시작하기 전 다양한 기간 동안, 제제에 따라, 그리고 연구 치료 동안, 질병 진행이 문서화되고 환자가 완화적 방사선 요법 및 특정 환경에서의 국부 요법을 제외한 연구 치료를 중단할 때까지 금지된다.
- [3737] 연구 치료 개시 전 28일 이내 및 연구 치료 중에 임상시험 요법은 금지된다.
- [3738] -약독화 생 백신(예: 플루미스트[®])은 연구 치료 시작 전 4주 이내, 연구 치료 중, 아테졸리주맙의 최종 투여 후 5개월 및 티라골루맙/위약의 최종 투여 후 90일 동안 금지된다.
- [3739] -전신 면역자극제(인터페론 및 IL-2 포함하지만, 이에 제한되지 않음)는, 이들 제제가 연구 치료와 병용하여 제공되면 자가면역 질환의 위험을 잠재적으로 증가시킬 수 있으므로 연구 치료 시작 전 및 연구 치료 동안 4주 또

는 5회의 약물 제거 반감기(둘 중 더 긴 경우) 이내에는 금지된다.

- [3740] -전신 면역억제제(시클로포스파미드, 아자티오프린, 메토트렉세이트 및 탈리도마이드를 포함하지만 이에 국한되지 않음)는, 이들 제제가 연구 치료의 유효성 및 안전성을 잠재적으로 변경할 수 있으므로 연구 치료 중에는 금지된다.
- [3741] **D. 선정 기준**
- [3742] 환자는 연구 참가를 위해 하기의 기준을 충족해야 한다:
- [3743] -서명한 사전 동의서
- [3744] -사전 동의서에 서명할 당시의 연령 $\leq$ 18세
- [3745] -연구 프로토콜을 준수할 능력
- [3746] -조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 재발성/전이성 SCCHN(구인두, 구강, 후두 또는 하인두를 포함하며, 국소 요법으로 치료할 수 없는 것으로 간주됨)
- [3747] 어떠한 조직학이든 비인두 또는 이하선에 원발성 부위의 종양을 갖는 환자는 자격이 없다.
- [3748] -p16 면역조직화학(IHC), 제자리 교잡 또는 중합효소 사슬 기반 분석에 의해 국소적으로 판단된 구인두암에 대한 HPV 상태 테스트로부터 공지된 결과
- [3749] 비교: 구강암, 후두암, 하인두암에 대한 HPV 검사는 필요하지 않다.
- [3750] -전이성 및/또는 재발성 SCCHN에 대한 이전의 전신 요법 없음
- [3751] 국소 진행성 질환에 대한 다중 모드 치료(예: 동시 화학방사선)의 일부로 제공된 전신 요법을 받았고 전신 요법의 마지막 용량이 무작위화 전 6개월이었던 환자는 허용된다.
- [3752] -Measurable disease per RECIST v1.1
- [3753] 이전에 방사선 조사된 병변은 방사선 조사 이후 해당 부위에서 진행성 질환이 명백하게 기록된 경우에만 측정 가능한 질환으로 간주할 수 있다.
- [3754] -이전에 얻은 보관 종양 조직 또는 사전 선별/선별시 생검에서 얻은 조직 내의, 연구용 VENTANA PD-L1(SP263) CDx 분석에 의해 판단되고 대표적인 종양 조직 표본의 종양 테스트를 통해 문서화된 TIC 5%의 종양 PD-L1 발현. 약 66명의 환자(총 계획 등록의 55%)가 PD-L1 하위 그룹(PD-L1 낮음(TIC 5%-19%) 및 PD-L1 높음(TIC $\geq$ 20%))에 등록된 후, 해당 PD-L1 하위 그룹에서의 추가적인 환자는 등록되지 않는다.
- [3755] 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 블록(선호) 또는 관련 병리 보고서와 함께 염색되지 않은 것 절단된 연속 섹션을 함유하는 최소 20개의 슬라이드에서의 대표적인 종양 표본의 확인된 가용성. 15-19개의 슬라이드만 사용할 수 있다면 Medical Monitor 확인을 받은 후에 환자는 여전히 연구에 적격일 수 있다.
- [3756] 보관 종양 조직을 사용할 수 없거나 필요 검사에 부적합한 것으로 판단되는 경우 종양 조직은 사전 선별/선별시 수행된 생검으로부터 얻어야 한다. 환자의 보관 조직 검사 결과가 적격 기준을 충족하지 않는 경우 생검은 사전 선별/선별시에 수행할 수도 있다.
- [3757] -0 또는 1의 ECOG 전신 활동도
- [3758] -기대 수명 $\geq$ 12주
- [3759] -무작위화 전 14일 이내에 얻은, 다음과 같은 실험실 결과로 정의되는 적절한 혈액 및 말단 장기 기능:
- [3760] - ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ($1500/\mu L$), 과립구 집락 자극 인자 보조 없음
- [3761] - 림프구 수 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ($500/\mu L$)
- [3762] - 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/L$ ($100,000/\mu L$), 수혈 없음
- [3763] - 헤모글로빈 ≥ 90 g/L (9 g/dL)
- [3764] 환자는 이 기준을 충족하기 위해 지역 SOC에 따라 수혈을 받거나 적혈구 생성 치료를 받을 수 있다.

- [3765] - AST, ALT, 및 ALP $\leq 2.5 \times$ 정상의 상한 (ULN), 다음은 예외임:
- [3766] 간 전이가 기록된 환자: AST 및 ALT $\leq 5 \times$ ULN
- [3767] 문서로 기록된 간 또는 골 전이를 가진 환자: ALP $\leq 5 \times$ ULN
- [3768] - 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN, 하기를 예외로 함:
- [3769] 공지의 길버트병 환자: 총 빌리루빈 $\leq 3 \times$ ULN
- [3770] - 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ ULN
- [3771] - 알부민 ≥ 25 g/L (2.5 g/dL)
- [3772] - 치료적 항응고제를 투여받지 않는 환자의 경우: INR 및 aPTT $\leq 1.5 \times$ ULN
- [3773] -치료적 항응고 요법을 투여 받은 환자의 경우: 안정적인 항응제
- [3774] -선별 검사시 HIV 검사 음성
- [3775] -선별 검사시 B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 검사 음성
- [3776] -선별검사 시 B형 간염 표면 항체(HBsAb) 검사 양성 또는 하기 중 하나를 동반한 선별검사 시 HBsAb 음성:
- [3777] - 총 B형 간염 코어 항체(HBcAb) 음성
- [3778] - 총 HBcAb 검사 양성 후 정량적 B형 간염 바이러스(HBV) DNA < 500 IU/mL
- [3779] HBV DNA 검사는 HBsAg 검사 음성, HBsAb 검사 음성, 총 HBcAb 검사 양성인 환자에게만 실시해야 한다.
- [3780] -선별 검사시 C형 간염 바이러스(HCV) 항체 검사 음성, 또는 선별 검사시 HCV 항체 검사 양성 후 HCV RNA 검사 음성.
- [3781] HCV RNA 검사는 HCV 항체 검사 양성인 환자에게만 실시해야 한다.
- [3782] -가임기 여성의 경우: 하기에 정의된 바와 같은 금욕 유지 (이성간 성교 금지) 또는 피임 사용에 동의:
- [3783] 여성은 치료 기간 동안, 아테졸리주맙의 최종 투여 후 5개월 동안 및 티라골루맙/위약의 최종 투여 후 90일 동안 금욕을 유지하거나 또는 연간 실패율이 1% 미만인 피임법을 사용하여야 한다.
- [3784] 여성이 초경 이후이고, 폐경 후 상태(폐경 이외의 확인된 원인 없이 계속해서 12개월 동안 무월경이 지속됨)에 도달하지 않았으며, 수술(즉, 난소, 나팔관 및/또는 자궁 제거) 또는 시험자가 결정한 다른 원인(예컨대, 뮐러관 무발생)으로 인한 영구적인 불임이 아닌 경우, 가임기인 것으로 간주된다. 가임기의 정의는 지역 지침 또는 규정에 맞게 조정될 수 있다.
- [3785] 연간 실패율이 $< 1\%$ 인 피임법의 예로는 양측 난관 결찰, 남성 불임술, 배란을 억제하는 호르몬 피임약, 호르몬 방출 자궁 내 장치 및 구리 자궁 내 장치가 있다.
- [3786] 성적 금욕의 신뢰성은 임상 시험 기간 및 환자가 선호하는 일상적인 생활 방식과 관련하여 평가되어야 한다. 주기적 금욕 (예를 들어, 달력, 배란, 증상은, 배란 후 방법) 및 체외사정은 적절한 피임 방법이 아니다. 로컬 가이드라인 또는 규정에 따라 필요한 경우 로컬에서 인정하는 적절한 피임법과 금욕의 신뢰성에 대한 정보가 로컬 사전 동의서에 설명되어 있다.
- [3787] -남성의 경우: 하기에 정의된 바와 같은 금욕 유지 (이성간 성교 금지) 또는 콘돔 사용에 대한 동의 및 정자 기증 자제에 대한 동의:
- [3788] 가임기 여성 파트너 또는 임신한 여성 파트너와 함께 남성은 배아 노출을 피하기 위해 티라골루맙/위약 치료 동안 및 티라골루맙/위약 최종 투여 후 90일 동안 금욕을 유지하거나 콘돔을 사용해야 한다. 남성은 상기 동일한 기간 동안 정자 기증을 삼가야 한다.
- [3789] 성적 금욕의 신뢰성은 임상 시험 기간 및 환자가 선호하는 일상적인 생활 방식과 관련하여 평가되어야 한다. 주기적 금욕 (예를 들어, 달력, 배란, 증상은, 배란 후 방법) 및 체외사정은 적절한 약물 노출 방지 방법이 아니다. 로컬 가이드라인 또는 규정에 따라 필요한 경우 금욕의 신뢰성에 대한 정보가 로컬 사전 동의서에 설명되어 있다.

[3790] **E. 배제 기준**

- [3791] 하기의 기준 중 임의의 것에 부합하는 환자는 연구 등록으로부터 배제한다:
- [3792] -치료 의도를 갖는 국소 치료에 적합한 질병
- [3793] -국소 진행성 SCCHN에 대한 근치적 전신 치료의 마지막 투여 후 6개월 이내의 진행성 또는 재발성 질환
- [3794] -수술 또는 이전의 기타 요법과 관련된 ≤ 2 등급 미해결 독성
- [3795] -2등급 탈모증 또는 신경병증이 있는 환자는 허용된다.
- [3796] 대수술을 받은 환자는 중재술과 관련된 합병증으로부터의 회복을 포함하여 충분히 회복되었어야 한다.
- [3797] 연구 약물 치료로 악화되지 않을 것으로 예상되고 관리되는 비가역적 독성을 갖는 환자는 Medical Monitor와 상의 후에 포함될 수 있다.
- [3798] -증상이 있거나 치료되지 않았거나 활발히 진행 중인 중추신경계(CNS) 전이
- [3799] 치료된 CNS 병변이 있는 무증상 환자는 다음 기준이 모두 충족되는 경우 자격이 있다:
- [3800] - RECIST v1.1에 따라 측정가능한 질병은 CNS 외부에 있어야 한다.
- [3801] - 환자는 두개내 출혈 또는 척수 출혈의 병력이 없다.
- [3802] - 환자는 무작위화 전 7일 이내에 정위 방사선 요법, 무작위화 전 14일 이내에 전뇌 방사선 요법, 또는 무작위화 전 28일 이내에 신경외과적 절제술을 받지 않았다.
- [3803] - 환자는 CNS 질환에 대한 요법으로서 코르티코스테로이드에 대한 지속적인 요구 사항이 없다. 안정적인 용량의 항경련제 요법이 허용된다.
- [3804] -연수막 질환의 병력
- [3805] -통제되지 않는 종양 관련 통증
- [3806] 통증 약제를 필요로 하는 환자는 연구 엔트리에서 안정된 섭생 중에 있어야 한다.
- [3807] 고식적 방사선요법으로 치료할 수 있는 증상이 있는 병변(예를 들어, 골 전이 또는 신경 충돌 유발 전이)은 등록 전에 치료해야 한다.
- [3808] 환자는 방사선의 영향에서 회복되어야 함. 환자는 방사선의 영향에서 회복되어야 함.
- [3809] 추가 성장시 기능적 결함이나 난치성 통증을 유발할 가능성이 있는 무증상 전이성 병변 (예를 들어, 현재 척수 압박과 관련이 없는 경막외 전이)은 등록 전에 적절한 경우 국소 치료를 고려해야 함.
- [3810] -통제되지 않거나 증상이 있는 고칼슘혈증
- [3811] -중증 근무력증, 근염, 자가면역 간염, 전신성 홍반 루푸스, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 항인지질항체증후군, 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 길랭-바레 증후군, 또는 하기의 예외를 갖는 다발성 경화증을 포함하나 이에 국한되지 않는 자가면역 질환 또는 면역 결핍의 활성 또는 병력:
- [3812] 자가면역 관련 갑상선기능저하증의 병력이 있고 갑상선 대체 호르몬을 투여받고 있는 환자는 본 연구에 적격이다.
- [3813] 인슐린 요법을 받고 있는 조절된 제1형 진성 당뇨병 환자는 연구에 적격이다.
- [3814] 습진, 건선, 만성 단순 태선 또는 피부과적 징후만 있는 백반증의 환자(예: 건선성 관절염 환자는 제외)는 다음 조건이 모두 충족되는 경우 본 연구에 적격이다.
- [3815] - 발진이 체표면적의 $<10\%$ 를 차지함
- [3816] - 질병이 기준선에서 잘 통제되고 낮은 역가의 국소 스테로이드만 필요함
- [3817] - 지난 12개월 이내에 소랄렌에 더하여 자외선 A 방사선, 메토틱렉세이트, 레티노이드, 생물학적 제제, 경구 칼시뉴린 억제제, 또는 고효능 또는 경구 코르티코스테로이드를 필요로 하는 기저 상태의 급성 악화가 발생하지 않았음

- [3818] -특발성 폐섬유증, 기질화 폐렴(예: 폐쇄성 세기관지염), 약물 유발성 폐렴 또는 간질성 폐렴의 병력, 또는 선별 흉부 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔 상의 활동성 폐렴의 증거
- [3819] 방사선 분야에서 방사선 폐렴(섬유증) 병력은 허용됨
- [3820] -활동성 결핵
- [3821] 연구 치료 시작 전 3개월 이내에 유의미한 심혈관 질환(예: 뉴욕심장협회 클래스 II 이상의 심장 질환, 심근경색증 또는 뇌혈관 사고), 불안정성 부정맥 또는 불안정형 협심증
- [3822] -연구 치료 시작 전 4주 이내에 진단을 제외한 주요 수술 절차, 연구 동안 주요 수술 절차에 대한 계획되거나 예상된 필요
- [3823] -적절하게 치료된 자궁경부의 상피암증, 비흑색종 피부암증, 국소 전립선암 또는 I기 자궁암과 같은, 전이 또는 사망의 무시가 가능한 위험(예: 5년 OS 비율 90%)을 갖는 악성 종양을 제외한, 무작위화 전 5년 이내에 SCCHN 이외의 추가적인 악성 종양의 병력
- [3824] -감염, 세균혈증 또는 중증 폐렴의 합병증으로 인한 입원을 포함하나 이에 국한되지 않는 연구 치료 시작 전 4주 이내의 중증 감염
- [3825] -연구 치료 시작 전 2주 이내에 치료적 경구 또는 IV 항생제 치료
- [3826] 예방적 항생제를 투여받는 환자(예를 들어, 요로 감염 또는 만성 폐쇄성 폐질환 악화의 예방)는 본 연구에 적격이다.
- [3827] -선행 동종이계 줄기 세포 이식 또는 고행 장기 이식
- [3828] -연구용 약물의 사용을 금하거나, 결과 해석에 영향을 미칠 수 있거나 환자를 치료 합병증으로 인한 고위험에 빠뜨릴 수 있는 기타 질병, 대사 기능장애, 신체 검사 소견 또는 임상 실험실 소견
- [3829] -연구 치료 시작 전 4주 이내의 약독화 생백신 치료, 또는 연구 치료 중에, 아테졸리주맙의 최종 투여 후 5개월 이내, 또는 티라골루맙/위약의 최종 투여 후 90일 이내에 이러한 백신의 필요성에 대한 예상.
- [3830] -HBV 또는 HCV에 대한 항바이러스 요법의 현재 치료
- [3831] -선별검사시 Epstein-Barr 바이러스(EBV) 바이러스 캡시드 항원(VCA) IgM 검사 양성
- [3832] EEBV 중합효소연쇄반응(PCR) 검사는 급성 감염 또는 의심되는 만성 활성 감염을 선별하기 위해 임상적으로 지시된 대로 수행되어야 한다. EBV PCR 검사가 양성인 환자는 제외한다.
- [3833] -연구 치료 시작 전 28주 이내에 임상시험 요법으로 치료
- [3834] -항 CTLA-4, 항 TIGIT, 항 PD-L1 및 항 PD-1 치료 항체를 포함한 CD137 작용제 또는 면역 관문 차단 요법을 이용한 이전의 치료
- [3835] -연구 치료 시작 전 4주 이내 또는 5회 약물 제거 반감기(둘 중 더 긴 기간) 이내에 전신 면역자극제(인터페론 또는 인터류킨 2[IL-2]를 포함하나 이에 국한되지 않음)를 사용한 치료
- [3836] -연구 치료 시작 전 2주 이내에 전신 면역억제제(코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 탈리도마이드 및 항 TNF- 제제를 포함하나 이에 제한되지 않음)을 사용한 치료, 또는 연구 치료 동안 전신 면역억제제의 필요성에 대한 예상으로서, 다음 예외를 제외:
- [3837] - 급성, 저용량 전신 면역억제제 또는 1회 펄스 용량의 전신 면역억제제(예: 조영제 알레르기용 코르티코스테로이드 48시간)를 투여받은 환자는 Medical Monitor 확인을 얻은 후에 본 연구에 자격이 있다.
- [3838] - 무기질 코르티코이드(예: 플루드로코르티손), 만성 폐쇄성 폐질환 또는 천식용 흡입 또는 저용량 전신 코르티코스테로이드, 기립성 저혈압 또는 부신 기능 부전용 저용량 코르티코스테로이드를 투여받은 환자는 본 연구에 자격이 있다.
- [3839] -키메라 또는 인간화 항체 또는 융합 단백질에 대한 심각한 알레르기 아나필락시스 반응의 병력
- [3840] 중국 햄스터 난소 세포 생성물에 대해 또는 아테졸리주맙 또는 티라골루맙 제형의 성분에 대해 알려진 과민증
- [3841] -연구 치료 중, 아테졸리주맙의 최종 투여 후 5개월 이내, 또는 티라골루맙/위약의 최종 투여 후 90일 이내의

임신 또는 모유 수유 또는 임신 의도.

[3842] 가임 여성은 연구 치료 시작 전 14일 이내에 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.

[3843] **F. 평가**

[3844] 연구 전반에 걸쳐 안전성 및 내약성에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다. 각 용량 투여 전에 독성에 대해 환자를 평가하고; 임상 평가 및 현지 실험실 검사 값이 허용 가능한 경우에만 투약을 실시한다.

[3845] *병력, 기준선 조건, 병용 약물, 및 인구 통계 데이터*

[3846] 임상적으로 유의미한 질병, 수술, 암 이력(이전의 암 요법 및 시술 포함), 생식 상태, 흡연 이력, 알코올 및 약물의 남용을 포함한 병력이 기준선에 기록된다. 또한, 연구 치료제 개시 전 7일 이내에 환자가 사용한 모든 약물(예컨대, 처방약, 일반의약품, 백신, 약초 또는 동종 요법 치료제, 영양 보조제)가 기록된다. 각 후속 신체 검사 시, 구간 의료 기록을 수득하고 약물 및 알레르기의 모든 변화를 기록한다.

[3847] 인구학적 데이터는 연령, 성별, 및 자가 보고한 인종/민족을 포함한다.

[3848] *ECOG 전신 활동도*

[3849] 성능 상태는 ECOG 성능 상태 척도를 사용하여 측정된다.

[3850] *신체 검사*

[3851] 완전한 신체 검사는 선별시 수행되어야 하며, 머리, 눈, 귀, 코, 및 목, 및 심혈관, 피부, 근골격, 호흡, 위장, 비뇨생식, 및 신경 시스템의 평가를 포함해야 한다. 기준선에서 확인된 어떠한 비정상이든지 기록되어야 한다.

[3852] 제한된, 증상 지향적 신체 검사는 특정 기준선 이후 방문 시 임상적으로 지시된 대로 수행되어야 한다. 기준선 비정상으로부터 변화는 환자 노트에 기록되어야 한다. 신규한 또는 악화된 임상적으로 유의미한 비정상은 유해 사례로서 기록되어야 한다.

[3853] *신체 검사*

[3854] 활력 징후에는 호흡수, 맥박수, 수축기 및 이완기 혈압, 및 체온의 측정이 포함된다. 기준선에서 관찰된 이상 및 후속 방문에서 새로 또는 악화된 임상적으로 유의한 이상이 기록된다.

[3855] *종양 및 반응 평가*

[3856] 선별 평가 및 후속 종양 평가에는 흉부 및 복부의 CT 스캔(구강 또는 IV 조영제 사용) 및 CT 스캔(구강 또는 IV 조영제 사용) 또는 머리와 목(두개골에서 쇄골 기저부)의 자기공명영상(MRI)(조영제 사용)을 포함하여야 한다. 골반의 조영제를 사용한 CT 스캔은 임상적으로 지시된 대로 또는 선별검사 및 후속 반응 평가 시 현지 SOC에 따라 수행해야 한다. 조영제를 사용한 CT 스캔이 금지된다면(예: 신장 청소율 장애가 있는 환자의 경우), 흉부의 비조영제 CT 스캔을 수행할 수 있고 머리와 목, 복부 및 골반의 조영제를 사용한 MRI 스캔(해당되는 경우)을 수행해야 한다. 기준선 및 후속 반응 평가에서 임상적으로 지시된 경우 뼈 스캔과 같은 추가 조사도 수행해야 한다.

[3857] 뇌에 대한 조영제를 사용한 CT 스캔 또는 조영제를 사용한 MRI 스캔(조영제를 사용한 CT가 금기인 경우)은 선별 검사 및 후속 반응 평가에서 CNS 전이를 평가하기 위해 임상적으로 지시된 대로 수행해야 한다. 조영제를 사용한 CT 스캔이 수행되고 뇌 전이의 존재가 모호한 것으로 간주되는 경우, 기준선에서 CNS 전이의 진단을 확인하거나 반박하기 위해 머리에 대한 MRI 스캔이 요구된다. 활성 또는 치료되지 않은 CNS 전이가 있는 환자는 본 연구에 적합하지 않다. 선별검사시 방사선 조사된 뇌 전이의 병력이 있는 환자는 임상적으로 지시되지 않는 한 후속 반응 평가에서 뇌 스캔을 받을 필요가 없다.

[3858] 종양 평가를 위한 CT 스캔이 양전자 방출 단층촬영(PET)/CT 스캐너에서 수행되는 경우 CT 획득은 전체 조영제 진단 CT 스캔의 표준과 일치해야 한다.

[3859] 사전 동의를 얻기 전에 SOC로 수행된 종양 평가는, 스캔이 진단 품질이고 무작위 배정 후 28일 이내에 수행되는 조건으로, 검사를 반복하는 대신에 사용할 수 있다.

[3860] 선별검사시 사용된 동일한 방사선 촬영 방식(예: 조영제를 사용한 CT 스캔) 및 절차(예: CT 스캔에 대한 동일한 조영제 프로토콜)는 모든 후속 종양 평가에 사용되어야 한다. 측정가능한 및/또는 측정 불가능한 질병을 포함하여 공지된 모든 질병 부위는 선별 검사 시 기록되고 각 후속 종양 평가에서 재평가된다.

- [3861] 환자는 기준선에서, 주기 1의 1일차 이후 처음 30주 동안은 6주마다(± 7 일), 30주차 종양 평가 완료 후 9주마다(± 7 일) 종양 평가를 받는다. 종양 평가는 RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행 또는 RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행 후 연구 치료를 계속하는 환자에 대한 임상적 이익 상실, 동의 철회, 사망 또는 스폰서에 의한 연구 종료 중 먼저 발생하는 때까지의 치료 지연에 관계없이 일정에 따라 계속된다. 또한, 진행성 질병 또는 임상적 이익의 손실이 의심되면 시험자의 재량에 따라 언제든지 스캔을 수행해야 한다.
- [3862] RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행이 없는 상태에서 연구 치료를 중단한 환자(임상 저하 또는 독성을 포함하되 이에 국한되지 않음)는 새로운 항암 요법의 시작 여부에 관계없이 전술한 일정에 따라 종양 반응 평가를 계속한다. 종양 평가는 RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행, 동의 철회, 사망 또는 시험의뢰자에 의한 연구 종료 중 먼저 발생하는 시점까지 계속된다. 응답은 RECIST v1.1을 사용하여 자세히 전술한 영상기법에 대해 시험자에 의해 평가된다. 모든 시점에서 전체 종양 반응에 대한 시험자의 평가는 RECIST v1.1만을 기반으로 하여야 한다. 평가는 방문을 통해 내부 일관성을 확보하는 것이 가능하다면 동일한 평가자에 의해 수행되어야 한다.
- [3863] 모든 시점에서 전체 종양 반응에 대한 시험자의 평가는 RECIST v1.1 만을 기초로 한다. 질병 진행 이후에도 연구 치료를 받는 환자의 경우 RECIST v1.1에 따른 진행 이후 종양 평가를 계속하여야 한다. 여기에는 표적 병변의 지속적인 측정, 비표적 병변의 평가, 모든 후속 평가에서 새로 식별된 병변의 평가가 포함된다.
- [3864] 실험실, 바이오마커, 및 다른 생물학적 샘플
- [3865] 하기의 실험실 시험용 샘플들은 분석을 위해 연구 장소의 지역 실험실로 보내진다:
- [3866] o 혈액학적: 백혈구 수, 적혈구 수, 헤모글로빈, 헤마토크릿, 혈소판 수 및 감별 수 (호중구, 호산구, 호염기구, 단핵구 및 림프구).
- [3867] o 화학 패널(혈청 또는 혈장): 중탄산염 또는 총 이산화탄소(해당 지역의 SOC로 고려되는 경우), 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 염화물, 포도당, BUN 또는 요소, 크레아티닌, 총 단백질, 알부민, 인산염, 칼슘, 총 빌리루빈, ALP, ALT, AST 및 LDH.
- [3868] o 응집: INR 및 aPTT
- [3869] o 갑상선 기능 검사: 갑상선 자극 호르몬, 유리 트리아이오도티로닌(T3)(또는 유리 T3가 실시되지 않은 부위의 경우 총 T3), 및 유리 티록신(T4로도 공지됨)
- [3870] - 다음을 포함하는 EBV 혈청학
- [3871] o EBV VCA IgM
- [3872] o EBV VCA IgG 또는 Epstein-Barr 바이러스 핵 항원(EBNA) IgG
- [3873] o 임상적으로 지시된 경우: EBV PCR
- [3874] o HIV 혈청학
- [3875] - 다음으로 구성된 HBV 혈청학:
- [3876] o 모든 환자에 대한 HBsAg, HBsAb 및 총 HBcAb
- [3877] o HBsAg 및 HBsAb 검사가 음성이고 총 HBcAb 검사가 양성인 환자의 HBV DNA
- [3878] 선별검사시 정량적 HBV DNA가 양성인 환자(적격 기준에 따라 $\geq 500\text{IU/mL}$ 이어야 함)는 활동 일정에 요약된 대로 추가적인 HBV DNA 검사를 받는다.
- [3879] o HCV 혈청학: HCV 항체 및 (HCV 항체 검사가 양성인 경우) HCV RNA
- [3880] o 구인두와 관련된 SCCN 환자의 경우: p16 IHC, 제자리 교잡 또는 PCR 기반 분석에 의해 결정된 종양 조직의 HPV 상태
- [3881] o
- [3882] 임신 검사.
- [3883] 가임기 여성은 모두 스크리닝시 혈청 임신 검사를 받는다. 연구 치료 동안 소변 임신 테스트는 각각의 주기의

제 1일차에 수행된다. 소변 임신 검사는 치료 중단 방문 시에도 수행된다. 소변 임신 검사가 양성이면 혈청 임신 검사로 확인해야 한다.

- [3884] 여성이 초경 이후이고, 폐경 후 상태(폐경 이외의 확인된 원인 없이 계속해서 12개월 동안 무월경이 지속됨)에 도달하지 않았으며, 수술(즉, 난소, 나팔관 및/또는 자궁 제거) 또는 시험자가 결정한 다른 원인(예컨대, 뱀장어 관 무발생)으로 인한 영구적인 불임이 아닌 경우, 가임기인 것으로 간주된다.
- [3885] o 소변 검사(pH, 비중, 포도당, 단백질, 케톤 및 혈액); 계량봉 허용
- [3886] 하기의 샘플들은 분석을 위해 하나 또는 여러 중앙 실험실이나 시험의뢰자 또는 피지명인에게 보낸다:
- [3887] o 자가항체 분석을 위한 혈청 샘플: 항핵항체, 항이중나선 DNA, 순환 항호중구 세포질 항체, 및 핵주위 항호중구 세포질 항체
- [3888] o C-반응성 단백질에 대한 혈청 샘플
- [3889] o 검증된 분석을 통한 아테졸리주맙 및 티라골루맙 PK 분석을 위한 혈청 샘플
- [3890] o 검증된 분석을 통한 아테졸리주맙 및 티라골루맙에 대한 ADA 평가를 위한 혈청 샘플
- [3891] o 바이오마커에 대한 예비 연구를 위한 혈액 및 혈장 샘플
- [3892] 혈액 샘플은 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 기타 유도체(예: RNA, DNA 등)를 얻기 위해 처리될 수 있다.
- [3893] o PD-L1 발현의 판단 및 바이오마커에 대한 탐색 연구를 위한 기준선에서 얻은 보관 또는 새로 수집된 종양 조직 샘플
- [3894] 파라핀 블록(선호)의 대표적인 FFPE 종양 표본 또는 염색되지 않은 것 절단된 연속 섹션을 포함하는 최소 20개의 슬라이드를 연구 등록 전에 관련 병리학 보고서와 함께 제출해야 한다. 15-19개의 슬라이드만 입수 가능한 경우, 의료 모니터의 승인을 받은 후에도 환자는 여전히 해당 연구에 적격일 수 있다.
- [3895] 종양 조직은 전체 및 생존 가능한 종양 함량을 기반으로 하여 품질이 양호해야 한다.
- [3896] 샘플은 바늘 게이지 또는 검색 방법에 관계없이 세포 맥락 및 조직 구조를 보존하는 최소 50개의 생존 가능한 TC를 함유하여야 한다.
- [3897] 절제(resection), 코어-바늘 생검(최소 3개의 코어이고, 단일 파라핀 블록에 내장) 또는 절제, 절개, 펀치 또는 겸자 생검을 통해 수집된 샘플은 허용된다. 미세 바늘 흡인(조직 구조를 보존하지 않고 세포 현탁액 및/또는 도말을 생성하지 않는 샘플로 정의됨), 칫솔질, 흉막 삼출액의 세포 펠렛, 및 세척 샘플은 허용하지 않는다. 석회화가 제거된 뼈 전이로부터의 종양 조직은 허용하지 않는다.
- [3898] 보관 종양 조직을 사용할 수 없거나 필요 검사에 부적합하다고 판단되면 치료 전 종양 생검이 요건된다. 환자의 보관 조직 검사 결과가 적격 기준을 충족하지 않는 경우 치료 전 종양 생검을 수행할 수도 있다.
- [3899] 바이오마커에 대한 예비 연구를 위해, 임상적으로 가능하다고 판단되는 경우, 진행 시점에 얻은 종양 조직 샘플
- [3900] 진행 시점의 생검은 진행 후 40일 이내에 또는 다음 항암 요법 이전 중 더 빠른 시점에 수행해야 한다.
- [3901] 절제, 코어-바늘 생검(최소 3개의 코어 선호), 또는 절제, 절개, 펀치 또는 겸자 생검을 통해 수집된 샘플이 바람직하다.
- [3902] NGS는 Foundation Medicine에 의해 수행될 수 있다. Foundation Medicine에 의해 수행되는 경우, 시험자는 Foundation Medicine의 웹 포털을 통해 NGS 보고서를 얻을 수 있다. 현지 법률에서 허용하는 경우, 환자가 달리 선택하지 않는 한, 시험자는 환자와 결과를 공유하고 논의할 수 있다. NGS 보고서는 연구 목적으로 생성되며 향후 치료 결정을 안내할 목적으로 제공되지 않는다. 테스트 기준을 충족하지 않는 샘플에 대해서는 결과가 제공되지 않는다.
- [3903] 탐색적 바이오마커 연구에는 종양 유전자 변경, HPV 상태 또는 종양 면역생물학 관련 유전자 서명, PD-L1, TIGIT, 림프구 하위집단 및 T 세포 수용체 레퍼토리가 포함될 수 있지만 이에 국한되지 않는다. 연구는 DNA, 무세포 DNA 또는 RNA의 추출; 돌연변이 및 기타 종양 특이적 게놈 변이체 분석; 및 포괄적인 유전자 패널의 NGS 사용을 통한 게놈 프로파일링과 관련될 수 있다. 혈액에서 추출한 DNA는 조직에서 추출한 DNA와 비교하여, 생식계열 변이체와 체세포 변이체를 구별함으로써 체세포 변이체를 식별할 수 있다. NGS 방법에는 조직 및 혈액

샘플의 WGS 또는 WES가 포함될 수 있지만 혈액 샘플의 WGS 또는 WES는 참여 기관은에서만 수행된다.

- [3904] 샘플링 절차, 보관 조건 및 배송 지침은 실험실 설명서를 참조한다.
- [3905] 환자가 선택적인 예비 연구를 위해 자신의 남은 샘플을 저장하는 것에 대해 구체적인 동의를 하지 않는 한, 생물학적 샘플은 다음 예외를 제외하고 최종 임상 연구 보고서가 완성되는 시점까지 파기된다:
- [3906] · PK 또는 면역원성 분석을 위해 수집된 혈청 샘플은 추가 면역원성 특성화 및 PK 또는 면역원성 분석 개발 및 검증에 필요할 수 있다; 따라서 이러한 샘플은 최종 임상 연구 보고서가 완료된 후 5년 이내에 폐기된다.
- [3907] · 바이오마커 연구를 위해 수집된 혈액, 혈장 및 PBMC 샘플은 최종 임상 연구 보고서가 완료된 후 5년 이내에 파기된다. 단, WGS 또는 WES를 거치는 조직 샘플은 예외로 하며 더 이상 필요하지 않거나 소진될 때까지 보관된다. 다만, 보관 기간은 IRB/EC가 승인한 사전 동의 양식 및 적용가능한 법률(예: 보건 당국 요구 사항)을 따른다.
- [3908] · 등록된 환자의 경우, 요청 시 또는 최종 임상 연구 보고서 후 18개월 이내 중 먼저 발생하는 시점에 나머지 보관 조직 블록은 기관으로 반환된다. 등록되지 않은 환자의 경우, 남아 있는 보관 조직 블록은 적격성 판단 후 6주 이내에 기관으로 반환된다.
- [3909] 환자가 연구에서 철회하는 경우, 환자가 샘플의 폐기를 특별히 요청하거나 현지 법률이 샘플의 폐기를 요구하지 않는 한, 철회 날짜 이전에 수집된 샘플은 계속 분석될 수 있다. 다만, 철회 전에 샘플을 테스트한 경우 해당 테스트로부터의 결과는 전체 연구 데이터의 일부로 남는다.
- [3910] 탐색적 바이오마커 분석의 복잡성과 탐색적 특성을 감안할 때, 이러한 분석에서 도출된 데이터는 법에서 요구하지 않는 한 일반적으로 연구 시험자 또는 환자에게 제공되지 않는다(질병 진행 시 얻은 생검에만 적용되는 Foundation Medicine의 보고서는 제외). 수행된 연구의 집계 결과는 연구 데이터 출판에 대한 효과적인 후원 정책에 따라 제공 가능하다.
- [3911] 심전도
- [3912] ECG는 선별검사시 그리고 연구 중 다른 시점에서 임상적으로 지시된 대로 요구된다. 각 환자에 대한 ECG는 가능한 동일한 기계에서 얻어야 한다. 리드 배치는 가능한 일관되어야 한다. ECG 기록은 환자가 적어도 10분 동안 바로 누운 자세를 취한 후에 실시해야 한다.
- [3913] 안전 모니터링 목적을 위해, 시험자는 모든 ECG 추적을 검토하고 서명하고 날짜를 기입해야 한다. ECG 추적의 사본은 기관에서 환자의 영구 연구 파일의 일부로서 보관된다. 모든 형태학적 파형 변화 또는 기타 ECG 이상은 eCRF에 문서화해야 한다.
- [3914] 임상 결과 평가
- [3915] PRO 기구는 아테졸리주맙 + 티라골루맙 및 아테졸리주맙 + 위약의 임상 프로파일을 더 온전히 특성화하도록 완성된다. 또한, PRO 기구를 통해 아테졸리주맙+티라골루맙 및 아테졸리주맙+위약에 대한 각 환자의 직접적인 경험을 갈무리할 수 있다.
- [3916] PRO 데이터는 하기의 기구들을 사용하여 수집된다:
- [3917] • PROMIS[®] 아이탬 बैं크 v2.0-신체 기능-간편 양식 10b
- [3918] • PROMIS[®] 아이탬 बैं크 v1.0-피로도-간편 양식 4a
- [3919] • PROMIS[®] 아이탬 बैं크 v1.1-통증 간섭-간편 양식 4a
- [3920] • PROMIS[®] 숫자 등급 척도 v1.0-통증 강도 1a
- [3921] 대한 환자의 전체적 인상(PGI-S)
- [3922] • 변화와 그 중요성에 대한 환자의 전체적 인상(PGI-CI)
- [3923] • 가장 중요한 증상(MIS)

- [3924]  PRO-CTCAE
- [3925] PRO 질문지(즉, PROMIS[®], PGI-S/PGI-CI, MIS 및 PRO-CTCAE)는 치료 중 및 치료 중단 방문시 완료된다.
- [3926] 임상 결과 평가를 위한 데이터 수집 방법
- [3927] 아테졸리주맵 + 티라글루맵 및 아테졸리주맵 + 위약의 임상 프로필을 특성화하도록 사용되는 PRO 기구는 연구 중 특정 시점에 클리닉에서 자가투여되거나 면접관에 의해 (적절한 경우) 투여된다. PROMIS[®], PGI-S/PGI-CI, MIS 및 PRO-CTCAE 설문지를 사용하여 얻은 PRO 데이터.
- [3928] 클리닉에서, 기구는 달리 명시되지 않는 한 환자가 질병 상태에 대한 정보를 받기 전, 비-PRO 평가를 수행하기 전, 연구 치료제를 투여하기 전에 투입된다.
- [3929] 클리닉 방문 중에 투여 예정된 적절한 지역 언어로 번역된 종이 PRO 설문지는 평가 편향을 가능한 방지하기 위해 다른 연구 평가 이전 및 연구 치료의 투여 전에 클리닉 방문 시작 시 연구 현장에서 환자가 작성해야 한다. 환자는 현장 스태프가 제공한 종이 버전의 설문지를 완료한다. 면접관 평가는 허용되지만 스스로 측정을 완료할 수 없는 환자의 경우에는 진료소 스태프에 의해서만 수행될 수 있다.
- [3930] 연구 직원은 환자가 연구 현장을 떠나기 전에 완전성을 위해 모든 설문지를 검토해야 한다.
- [3931] 클리닉 방문 중, PRO 기구는 하기의 개요와 같이 관리되어야 한다:
- [3932]  기구를 투입하기 전에 환자의 건강 상태를 논의해서는 안 된다.
- [3933]  기관은 시험의뢰자가 제공한 각 기구의 공식 버전을 관리해야 한다. 기구는 프로토콜로부터 복사되어서는 안 된다.
- [3934]  기관은 환자가 기구를 완료할 수 있는 충분한 시간을 허용해야 하며, 주기 1 및 2의 1일차에는 15분으로 예정되고 각 후속 주기에는 10분 미만으로 예정된다.
- [3935]  기관은 산만함과 방해가 최소화된 조용한 장소에서 기구를 관리해야 한다.
- [3936]  환자는 최선의 능력을 다해 질문에 답하도록 지시 받아야 한다; 정답도 오답도 존재하지 않는다.
- [3937]  현장 직원은 질문을 해석하거나 설명해서는 안 되지만 요청시 질문을 그대로 읽을 수 있다.
- [3938]  환자는 기구를 완성할 때 다른 사람(예: 가족 또는 친구)의 조언이나 도움을 받아서는 안 된다.
- [3939]  현장 직원은 완성된 모든 도구를 검토하여야 하며 적절한 위치에 명확하게 표시되지 않은 응답을 수정하도록 환자에게 요청해야 한다. 응답이 누락된 경우 현장 직원은 환자에게 해당 항목을 완성하도록 요청하거나 해당 항목을 의도적으로 비워 두었는지 확인해야 한다. 응답이 누락된 경우 현장 직원은 환자에게 해당 항목을 완성하도록 요청하거나 해당 항목을 의도적으로 비워 두었는지 확인해야 한다.
- [3940] 임상 결과 평가 도구에 대한 설명
- [3941] PROMIS[®] 아이템 बैं크 v2.0-신체 기능-간편 양식 10b
- [3942] PROMIS[®] 아이템 बैं크 v2.0-신체 기능-간편 양식 10b는, 일상 생활의 도구적 활동뿐만 아니라, 상지(손놀림), 하지(걷기 또는 이동성) 및 중앙 부위(목, 등)의 기능을 포함한 신체 활동의 자가 보고 능력을 측정하도록 설계된 10개의 질문으로 구성된다. 모든 질문은 1-5점 척도로 채점되며, 5점은 환자의 가장 높은 기능 능력에 해당하고 1점은 환자의 가장 낮은 기능 능력에 해당한다. 리콜 기간은 7일이다.
- [3943] PROMIS[®] 아이템 बैं크 v1.0-피로도-간편 양식 4a
- [3944] PROMIS[®] 아이템 बैं크 v1.0-피로도-간편 양식 4a는 자가 보고된 피로 증상의 범위와 환자의 일상 활동 수행 능력을 평가하도록 설계된 4개 항목으로 구성된다. 설문지의 항목은 환자가 지난 7일 동안 경험한 피로의 정도를 묻는다. 항목은 1-5점 척도로 되어 있으며, 5점은 환자가 경험한 가장 높은 피로도에 해당하고, 1점은 환자가

경험한 가장 낮은 피로도에 해당한다. 리콜 기간은 7일이다.

[3945] *PROMIS[®] 아이템 बैं크 v1.1-통증 간섭-간편 양식 4a*

[3946] PROMIS[®] 아이템 बैं크 v1.1-통증 간섭-간편 양식 4a는 환자 인생의 관련 측면에 대한 통증의 결과/간섭을 평가하도록 설계된 자가 보고 척도의 4개 질문으로 구성된다. 모든 질문은 1-5점 척도로 채점되며, 5점은 환자가 경험하는 가장 높은 통증 간섭 수준에 해당하고, 1점은 가장 낮은 통증 간섭 수준에 해당한다. 리콜 기간은 7일이다.

[3947] *PROMIS[®] 숫자 등급 척도-v1.0-통증 강도 1a*

[3948] PROMIS[®] 숫자 등급 척도-v1.0-통증 강도 1a는 환자의 평균 통증 수준을 평가하도록 설계된 자가 보고 척도의 1개 질문으로 구성된다.

[3949] 질문은 1-10 척도로 채점되며, 10점은 "상상가능한 최악의 통증"에 해당하고, 1점은 "통증 없음"에 해당한다. 리콜 기간은 7일이다.

[3950] *중증도에 대한 환자의 전체적 인상(PGI-S)*

[3951] 중증도에 대한 환자의 전체적 인상(PGI-S)은 지난 7일 동안의 전반적인 상태의 중증도에 대한 환자의 인상을 평가하도록 사용되는 단일 항목, 자가 보고 척도이다. PGI-S는 5점 응답 척도를 사용하며 5점은 "매우 심함"에 해당하고 1점은 "없음"에 해당한다(도입자 Guy et al. 1976).

[3952] *변화와 그 중요성에 대한 환자의 전체적 인상(PGI-CI)*

[3953] 환자의 변화에 대한 전체적인 인상은 본 연구를 시작할 때와 비교하여 환자 상태의 변화에 관한 환자의 인상을 평가하도록 사용되는 단일 항목의 자가 보고 측정이다. 이는 7점 응답 척도를 사용하며, 7점은 "매우 나쁨"에 해당하고 1점은 "매우 개선됨"에 해당한다(도입자 Guy et al. 1976). 변화에 대한 환자의 전체적 인상과 관련한 후속 질문에서, 환자는 경험한 변화가 자신에게 중요한지 여부를 표시하도록 요청받되, 응답 선택지는 "예" 또는 "아니오"이다. 또는 환자가 어떠한 경험을 하지 않았다면 "해당 없음"이다.

[3954] *가장 중요한 증상(MIS)*

[3955] 가장 중요한 증상이라는 설문지의 목적은 지난 7일 동안 환자에게 가장 문제가 된 증상을 식별하는 것이다. MIS는 질병 및/또는 치료와 관련된 여러 증상이 추가된, 워싱턴 대학 삶의 질 설문지 척도 2.0 이상의 중요도 등급 척도를 기반으로 한다(Rogers et al. 2002). 환자들은 지난 주에 가장 골치 아픈 증상을 4개까지 선택하도록 요청받는다.

[3956] *PRO-CTCAE*

[3957] PRO-CTCAE는 환자가 보고할 수 있는 78가지 증상 치료 독성의 존재, 발생 빈도, 중증도 및/또는 일상 기능 방해 정도를 특성화하는 데 사용되는 검증된 문항 은행이다(Basch et al. 2014; Dueck et al. 2015). PRO-CTCAE에는 이분법적으로(존재 vs. 부재 결정용) 또는 5점 척도(발생 빈도, 중증도 및 일상 기능 방해 결정용)로 평가되는 124개의 설문지 항목이 포함되어 있다. 치료 독성은 다음과 같이 나타낼 수 있다: 관찰가능한 징후(예를 들어, 구토) 또는 관찰할 수 없는 증상

[3958] (예를 들어, 메스꺼움). 표준 PRO-CTCAE 리콜 기간은 지난 7일이다.

[3959] 현재 치료에 가장 적합하다고 여겨지는 11가지 증상들의 하위세트가 본 연구를 위해 선택되었다. 증상은 하기의 이전 연구들을 기반으로 선택되었다: 아테졸리주맙 + 티라글루맙을 사용(Rodriguez-Abreu et al. 2020), 환자 및 임상가가 보고한 면역요법과 관련된 증상 치료 독성(Hansen et al. 2020), 두경부암에서 측정해야 할 증상에 대한 권장 사항(Cella et al. 2011; Chera et al. 2014)

[3960] *전체 게놈 서열 또는 전체 엑솜 서열을 위한 혈액 샘플*

[3961] 참여 현장에서, DNA 추출을 위해 혈액 샘플을 수집하여, 연구 약물에 대한 반응이 예측되는, 더 심각한 질병 상태로의 진행과 관련 있는 중앙에서 특이적으로 발생한 변이체를 WGS 또는 WES가 식별할 수 있도록 한다. 혈액에서 추출한 DNA는 조직에서 추출한 DNA와 비교하여, 생식계열 변이체와 체세포 변이체를 구별함으로써 체세포 변이체를 식별할 수 있다. 샘플은 분석을 위해 하나 이상의 실험실로 보낼 수 있다.

- [3962] WGS 또는 WES를 위한 혈액 샘플의 수집 및 제출은 각 기관의 IRB/EC 및, 해당되는 경우, 적절한 규제 기관에 의한 예비 연구의 검토 및 승인에 달려 있다. 기관이 WGS 또는 WES에 대한 승인을 부여받지 않은 경우 프로토콜의 이러한 섹션은 해당 기관에 적용되지 않는다.
- [3963] 유전체학은 연구원에게 질병 병리생물학에 대한 정보를 점점 더 많이 제공하고 있다. WGS 및 WES는 각각 게놈 및 엑솜의 종합적인 특성화를 제공하며, 본 연구에서 수집된 임상 데이터를 통해, 유효성 및 안전성을 모니터링하거나 어떤 환자가 약물에 반응하거나 부작용이 발현할 가능성이 더 있는지 예측하기 위한 새로운 치료 접근법 또는 새로운 방법을 개발할 기회를 증가시킬 수 있다. 데이터는 본 연구의 맥락에서 분석되지만 다른 연구의 데이터와 통합하여 탐색될 수도 있다. 더 큰 데이터 세트의 가용성은 미래의 약물 개발을 지원하기 위한 중요한 바이오마커 및 경로의 식별 및 특성화에 도움이 된다.
- [3964] 샘플링 절차, 보관 조건 및 배송 지침은 실험실 설명서를 참조한다.
- [3965] WGS 또는 WES를 위해 수집된 혈액 샘플은 더 이상 필요하지 않거나 소진될 때까지 보관해야 한다. 다만, 보관 기간은 IRB/EC가 승인한 사전 동의 양식 및 적용가능한 법률(예: 보건 당국 요구 사항)을 따른다.
- [3966] 연구용 바이오샘플 저장소를 위한 샘플
- [3967] 연구용 바이오샘플 저장소(RBR)는 혈액, 고형 조직 및 그 파생물(예: DNA, RNA, 단백질, 펩타이드)을 포함한 인간 생물학적 표본의 장기 보관에 사용되는 중앙 관리 시설 그룹이다. RBR 샘플의 수집, 저장 및 분석은 새로운 약제의 합리적인 설계와 진단 테스트의 개발을 용이하게 하여 향후 환자를 위한 개별화된 약물 요법을 가능하게 할 수 있다.
- [3968] RBR에 대한 샘플은 이러한 선택적 연구에 참여하는 것에 특정한 동의를 제공한 환자로부터 수집된다. RBR 샘플은 다음 목표 중 하나 이상을 달성하기 위해 분석된다:
- [3969] · 유효성 또는 질병 진행과 바이오마커의 연관성 연구
- [3970] · 부작용 발현에 대한 민감성과 관련되거나 개선된 부작용 모니터링 또는 조사로 이어질 수 있는 안전성 바이오마커 식별
- [3971] · 질병 생물학 및 약물 안전성에 대한 지식과 이해 증진
- [3972] · 약물 효과 및 약물 흡수 및 처리 과정을 포함한 약물 반응 연구
- [3973] · 바이오마커 또는 진단 분석의 개발 및 이러한 분석의 성능 특성 확립
- [3974] 샘플 수집
- [3975] 하기의 샘플은 RBR에 저장되며, 아테졸리주맙, 티라골루맙, 두경부암 또는 약물 안전성과 관련된 바이오마커에 대한 연구를 포함하되 이에 국한되지 않는 연구 목적으로 사용된다.
- [3976] · 잔류 혈액, 혈장, PBMC 및 중앙 조직 샘플(현장으로 반환되는 나머지 보관 조직 블록 제외) 및 의학적으로 지시되어 연구 과정 동안 시험자의 재량에 따라 수행된 절차(예: 기관지경검사, 식도위십이지장경검사, 대장내시경 검사)로부터의 잔류 조직 샘플을 포함한 상기 샘플의 파생물(예: DNA, RNA, 단백질, 펩티드)
- [3977] · 연구 중 언제든지 수집된 DNA 추출을 위한 선택적 혈액 샘플
- [3978] · 사이클 1, 1일째의 투여 전에 그리고 사이클 2, 15일째와 사이클 3, 1일째 투여 전 사이에 수집된 선택적 대변 샘플 이들 샘플은 집에서 수집될 수 있다.
- [3979] 상기 샘플은 WGS, WES 또는 기타 게놈 분석 방법을 통한 전체 메타게놈 시퀀싱, 미생물 배양, 생식계열 또는 체세포 변이체를 통한 미생물 군집 분석을 위해 하나 이상의 실험실로 보낼 수 있다. 유전체학은 연구원에게 질병 병리생물학에 대한 정보를 점점 더 많이 제공하고 있다. WGS 및 WES는 각각 게놈 및 엑솜의 종합적인 특성화를 제공하며, 본 연구에서 수집된 임상 데이터를 통해, 유효성 및 안전성을 모니터링하거나 어떤 환자가 약물에 반응하거나 부작용이 발현할 가능성이 더 있는지 예측하기 위한 새로운 치료 접근법 또는 새로운 방법을 개발할 기회를 증가시킬 수 있다.
- [3980] RBR로부터 생성된 데이터는 본 연구의 맥락에서 분석되지만 다른 연구의 데이터와 통합하여 탐색될 수도 있다. 더 큰 데이터 세트의 가용성은 미래의 약물 개발을 지원하기 위한 중요한 바이오마커 및 경로의 식별 및 특성화에 도움이 된다.

- [3981] RBR 샘플은 더 이상 필요하지 않거나 소진될 때까지 보관해야 한다. 다만, RBR 보관 기간은 IRB/EC가 승인한 사전 동의 양식 및 적용가능한 법률(예: 보건 당국 요구 사항)을 따른다.
- [3982] **G. 치료 및 환자 중단**
- [3983] 치료 중단
- [3984] 환자는 다음 중 하나를 경험하는 경우에는 연구 치료제를 영구적으로 중단해야 한다:
- [3985] · 치료에 대한 개별 환자의 잠재적 반응 및 사건의 중증도를 고려할 때 시험자가 허용할 수 없는 것으로 판단한 면역 매개 부작용의 발현을 포함하여 연구 치료와 관련된 용인 불가능한 독성
- [3986] · 환자가 연구 치료를 계속할 경우 환자의 안전을 위협할 수 있는 모든 의학적 상태
- [3987] · 치료 중단이 환자에게 최선의 이익이라는 조사관 또는 시험의뢰자의 판단
- [3988] · 또 다른 비-프로토콜 항암 요법의 사용
- [3989] · 임신
- [3990] · RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행
- [3991] 예외: 방사선학적 진행을 넘어서는 치료에 대해 요약된 모든 기준을 충족하는 경우에는 환자는 진행성 질환에 대한 RECIST v1.1 기준이 충족된 후에 연구 치료를 계속하는 것이 허용된다.
- [3992] · RECIST v1.1에 따라 방사선학적 진행을 넘어서는 치료받은 환자의 경우: 방사선학적 데이터, 생검 결과(가능한 경우) 및 임상 상태의 통합 평가 후에 시험자가 판단한 임상 이익의 손실
- [3993] 연구 치료제 중단에 주된 이유는 적절한 eCRF에 문서화되어야 한다. 연구 치료를 조기에 중단한 환자는 대체되지 않는다.
- [3994] 환자는 연구 치료의 마지막 투여 후 ≤30일에 치료 중단 방문을 위해 클리닉으로 복귀한다. 반응 평가가 질병 진행을 나타내는 방문은 치료 중단 방문으로 사용될 수 있으며, 이 경우 치료 중단 방문과 관련된 모든 평가는 그 시점에 수행되어야 한다.
- [3995] 환자가 연구 치료제와 관련된 것으로 간주되는 이상 반응(특별 관심 이상반응 포함)으로 인해 연구 치료를 중단하고 해당 반응이 연구 치료제의 마지막 투여 후 30일 동안 지속되는 경우, 해당 반응이 사건이 안정되거나 되돌릴 수 없게 되었다는 시험자의 해결 또는 판단 시까지 해당 반응을 추적해야 한다.
- [3996] 추적 평가
- [3997] 종양 평가
- [3998] RECIST v.1.1에 따라 방사선학적 질병 진행이 없는 상태에서 연구 치료를 중단하는 환자(임상 감소 또는 독성을 포함하되 이에 국한되지 않음)는, 환자가 새로운 항암 치료를 시작하는지 여부와 상관없이, RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행, 동의 철회, 사망 또는 시험의뢰자에 의한 연구 종료 중 먼저 발생하는 때까지 활동 일정에 요약된 대로 종양 반응 평가를 계속 받아야 한다. 진행성 질병이 의심되는 경우 시험자의 재량에 따라 언제든지 스캔을 수행해야 한다.
- [3999] 생존 및 후속 요법
- [4000] 치료 중단 후, (환자가 생존 추적에 대한 동의를 철회하거나 시험의뢰자가 연구를 종료하지 않는 한) 환자가 사망할 때까지 약 3개월마다 전화, 환자 진료기록 및/또는 클리닉 방문을 통해 생존 추적 및 새로운 항암 요법에 대한 정보를 수집한다.
- [4001] 후속 항암 요법에 대한 정보에는 전신 요법(예: 화학요법, 표적 요법, 면역 요법), 수술(예: 국소 및/또는 전이성 질환의 절제) 및 방사선 시술(예: 종양 병변에 대한 방사선 요법)이 포함된다.
- [4002] 환자 중단
- [4003] 환자는 이유를 불문하고 언제든지 연구를 자발적으로 철회할 권리가 있다. 또한, 시험자는 언제든지 연구에서 환자를 철회할 권리가 있다.
- [4004] 환자가 해당 연구를 중단하는 이유에는 다음이 포함될 수 있지만 이에 국한되지는 않는다:

- [4005] • 환자의 동의 철회
- [4006] • 연구 종료 또는 현장 폐쇄
- [4007] • 추적 상실
- [4008] • 시험자 또는 시험의뢰자에 의해 판단에 따라, 프로토콜 요구사항을 준수하지 않는 것으로 정의되는 환자의 비 준수
- [4009] 환자가 연구를 중단한 이유를 얻기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 연구 중단의 주요 이유는 적절한 eCRF에 문서화되어야 한다. 환자가 연구로부터의 철회를 요청(즉, 모든 생존 추적 조사에서 철회를 요청)하는 경우, 상기 요청은 원본 문서에 문서화하고 시험자가 서명해야 한다. 연구에서 철회한 환자(즉, 생존 추적)는 대체되지 않는다.
- [4010] 환자가 연구에서 철회하는 경우(즉, 생존 추적), 연구 직원은 공개 정보 출처(예: 카운티 기록)를 사용하여 생존 상태에 대한 정보를 얻을 수 있다.
- [4011] **H. 분석**
- [4012] 유효성 분석
- [4013] 일차 유효성 평가변수
- [4014] 1차 유효성 평가변수는 확인된 ORR이다. 확인된 객관적 반응은 RECIST v1.1에 따라 시험자가 판단하여, 4주 간격으로 2회 연속 CR 또는 PR 발생으로 정의된다. 기준선 이후 중앙 평가가 없는 환자를 포함하여 이러한 기준들을 충족하지 않는 환자는 무반응자로 간주된다. 확인된 ORR은 확인된 객관적인 반응을 갖는 환자의 비율로 정의된다.
- [4015] 모든 환자가 등록되고 ORR 평가를 위해 추적 관찰 중인 환자들 사이에서 최소 약 5개월의 추적 관찰이 달성되면 1차 유효성 분석이 이루어진다.
- [4016] 1차 유효성 분석 모집단은 할당된 치료에 따라 그룹화된 모든 무작위 환자로 구성된다. ORR의 추정치와 95% CI는 각 치료군에 대해 Cloper-Pearson 방법을 사용하여 계산된다.
- [4017] 이차 유효성 평가변수
- [4018] 반응 지속기간
- [4019] DOR은 RECIST v1.1에 따라 시험자가 판단하여 확인된 객관적 반응을 달성한 환자에서 평가된다. DOR은 확인된 객관적 반응의 최초 발생 일자로부터 RECIST v1.1에 따라 시험자가 판단한 최초 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망 일자(둘 중 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의된다. 분석시 질환진행이 없었고 사망하지 않은 환자는 해당 마지막 중앙 평가일에 중도절단된다. 카플란-마이어 방법론을 사용하여 각 치료 부문의 DOR 중앙값을 추정하고 카플란-마이어 곡선을 생성한다. Brookmeyer-Crowley 방법론은 각 치료군의 DOR 중앙값에 대한 95% CI를 구성하는 데 사용된다.
- [4020] 6개월 무진행 생존율을 포함한 무진행 생존
- [4021] PFS는, 무작위배정 일자와 RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한, 최초로 기록된 질병 진행 또는 사망 일자(둘 중 먼저 발생하는 것) 사이의 시간으로 정의된다. 질병 진행을 경험하지 않았거나 데이터 마감일까지 사망하지 않은 환자는 최종 중앙 평가 시 중도절단된다. 기준선 이후 중앙 평가가 없는 환자는 무작위배정 일자에 중도절단된다.
- [4022] 카플란-마이어 방법론을 사용하여 각 치료 부문의 PFS 중앙값을 추정하고 카플란-마이어 곡선을 생성한다. Brookmeyer-Crowley 방법론은 각 치료군의 PFS 중앙값에 대한 95% CI를 구성하는 데 사용된다. 무작위 배정 후 6개월의 PFS 비율은 그린우드 공식에서 도출된 표준 오차를 사용하여 계산된 95% CI와 함께 각 치료 부문에 대해 Kaplan-Meier 방법론을 사용하여 추정된다.
- [4023] 6개월 및 12개월의 전체 생존율을 포함한 전체 생존율
- [4024] OS는 무작위화 날짜와 임의의 원인으로 인한 사망 사이의 시간으로 정의된다. 데이터 마감일까지 사망한 것으

로 보고되지 않은 환자에 대한 데이터는 마지막으로 생존이 확인된 날짜에 중도절단된다. 기준선 이후 정보가 없는 환자에 대한 데이터는 무작위화 날짜에 중도절단된다. 6개월 및 12개월에서의 OS 및 OS 비율은 PFS에 대해 설명한 것과 동일한 방법을 사용하여 분석된다.

[4025] 환자 보고 결과

[4026] PROMIS

[4027] 아이템 बैंक v2.0-신체 기능-숫 품 10b를 사용한 신체 기능에 대한 TTCD는 무작위화 날짜부터 임상적으로 의미 있는 악화가 처음 확인된 시점까지의 시간으로 정의된다. 확인된 신체 기능의 임상적으로 의미 있는 악화는 최소 2회의 연속 평가 동안 유지되어야 하는 기준선으로부터의 임상적으로 의미 있는 감소 또는 기준선을 초과한 초기 임상적으로 의미 있는 증가 후 사망으로 정의된다. T-점수 변화 > 4점은 신체 기능 하위척도 점수에 대해 임상적으로 의미 있는 것으로 간주된다.

[4028] TTCD는 ITT 모집단에서 평가된다. 임상 마감일에 확인된 임상적으로 의미 있는 악화를 경험하지 않은 환자는 평가를 완료한 마지막 시간에 중도절단된다. 기준선 또는 기준선 이후 평가가 수행되지 않은 경우 환자는 무작위화 날짜에 중도절단된다. PROMIS 척도를 사용하는 TTCD는 PFS와 동일한 방법을 사용하여 분석된다.

[4029] PROMIS[®] 척도(통증, 피로 및 신체 기능)의 탐색적 분석은, 요약 통계 및 PROMIS 통증, PROMIS 피로 및 PROMIS 신체 기능 설문지의 사용에 의해 보고되고 PROMIS 채점 매뉴얼에 따라 계산된 ITT 모집단에서의 기준선으로부터의 평균 변화를 포함한다.

[4030] 개수 및 비율을 포함한 요약 통계는 PGI-CI, PGI-S 및 가장 중요한 증상에 대해 제시되며 탐색적이다.

[4031] PRO-CTCAE의 분석은 본질적으로 탐색적이고 주로 서술적이며, 본 연구 중 질병 및 증상 치료 독성의 패턴을 특성화하는 데 중점을 둔다. 이러한 탐색적 분석의 결과는 다른 안전성 분석과 별도로 제시된다. PRO-CTCAE 데이터는 데이터 처리에 대한 현재의 NCI 권장 사항에 따라 항목 수준에서 분석된다. 각 치료 부문에 대해 "빈도", "중증도", "간섭" 및 "존재" 범주별로 증상을 보고하는 환자의 수(백분율)가 각 평가에서 보고된다.

[4032] 또한, 증상의 빈도를 증상의 중증도와 교차 도표화하여 증상이 발생했을 때의 영향을 탐색한다. 치료 부문에서 연구 중에 "심각한" 또는 "매우 심각한" 증상의 중증도를 보고한 환자의 백분율에 대한 요약 표도 제공된다.

[4033] 안전성 분석

[4034] 안전성 분석 모집단은 아테졸리주맙 또는 티라골루맙/위약을 1회 이상 투여받은 모든 무작위 환자로 구성된다.

[4035] 안전성 분석은 치료 부문에서 수행되며 실제 받은 치료를 기반으로 한다. 구체적으로, 환자가 임의의 양의 티라골루맙을 투여받는 경우, 무작위 배정 시 초기 치료 할당과 상관없이 환자는 안전성 분석에서 아테졸리주맙 + 티라골루맙 군에 포함된다.

[4036] 기간, 복용량 및 복용량 강도를 포함하여 약물 노출이 요약된다.

[4037] 부작용에 대한 축어적 설명은 MedDRA 동의어 용어에 매핑되고 NCI CTCAE v5.0에 따라 등급이 매겨지며 CRS에 대한 중증도 또한 ASTCT 합의 등급 척도에 따라 시험자가 등급을 매긴다. 모든 유해 사례는 치료 부문 및 NCI CTCAE 등급으로 요약된다. 또한 CRS는 치료 부문 및 ASTCT 합의 등급별로 요약된다. 또한, 중대한 이상반응, 면역매개 이상반응 및 연구 치료제 중단 또는 방해를 초래하는 이상반응이 이에 따라 요약된다. 동일한 이벤트의 다중 발생은 최대 중증도에서 한 번 계산된다.

[4038] 모든 사망 및 사망 원인이 치료 부문별로 요약되어 있다.

[4039] 정상 범위를 벗어난 값을 가진 실험실 데이터가 식별된다. 추가적으로, ADA 결과를 포함하여 선택된 실험실 데이터가 요약된다.

[4040] 약동학 분석

[4041] 본 연구에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 PK 샘플이 수집된다. 티라골루맙 및 아테졸리주맙 혈청 농도 데이터(최소 혈청 농도 및 최대 혈청 농도)가 표로 작성되고 요약된다.

[4042] 기술 통계에는, 적절한 경우, 평균, 중앙값, 범위 및 표준 편차가 포함된다.

[4043] 추가적 PK 분석은 데이터의 가용성에 따라, 적절하게, 수행된다.

[4044] 면역원성 분석

[4045] 면역원성 분석에는 ADA 평가를 받은 환자가 포함되며 환자는 받은 치료에 따라 분류된다. 치료-응급 ADA-양성 환자 및 ADA-음성 환자의 수 및 비율은 치료 부문별로 요약된다.

[4046] ADA 상태와, 안전성, 유효성, 및 PK 평가변수 간의 관계는 기술 통계를 통해 분석 및 보고할 수 있다.

[4047] 바이오마커 분석

[4048] 바이오마커 분석은 설명적이다. 기술 통계는 유효성 종점에 대한 바이오마커 하위 그룹들 및 이들의 관계를 요약하는 데 사용되며; 데이터는 본 연구의 맥락에서 그리고 다른 연구의 데이터와 통합하여 분석될 수 있다.

[4049] 중간 분석

[4050] 약 60명의 환자가 등록되고 약 5개월 이상 추적 관찰할 기회가 있는 경우, 유효성 중간 분석이 계획되고 IMC에 의해 검토된다.

[4051] 실시예 16. 근육 침윤성 방광암(MIBC)을 가진 환자를 대상으로 다중 면역요법 기반 치료 및 병용의 유효성과 안전성을 평가하는 Ib/II상, 공개 라벨, 다기관, 무작위 포괄적 연구

[4052] 근육 침윤성 방광암(MIBC) 진단으로부터 방광 절제술까지의 시간은 일반적으로 4-8주이며, 재발률 및 OS를 개선하기 위한 신보조제 요법을 제공할 수 있는 기회가 환자에게 제공된다. 신보조제 화학요법의 이점은 방광 절제술과 단독 비교하여 신보조제 화학요법으로 치료받은 환자의 전체 생존(OS)이 5% 증가하여 보통 정도이다(Vale et al., *Eur Urol*, 48: 202-205, 2005). 병리학적 완전 반응(pCR)을 달성한 환자는 신보조제의 시스플라틴 기반 화학요법을 받았을 때 가장 큰 이점을 얻었으며 5년 추적 조사에서 80-90%가 생존했다; 그러나 환자의 최대 50%가 수술시 잔류 고위험 질환(pT2 이상)을 가질 수 있으며, 5년 생존율은 50% 미만이다(Rosenblatt et al., *Eur Urol*, 61: 1229-1238, 2011; Bhindi et al., *Eur Urol*, 72: 660-664, 2017). 따라서, pCR은 MIBC에 대한 신보조제 요법에서 유효성 및 생존 증가에 대한 대리 마커가 될 수 있다.

[4053] W039613은 시스플라틴 부적격 MIBC를 갖 환자에서 다중 면역요법 기반 치료 및 조합의 유효성과 안전성을 평가하는 Ib/II상, 개방표지, 다중심, 무작위화 포괄 연구이다. 본 연구는 새로운 치료법이 사용 가능하면 새로운 치료법을 개설하거나, 최소 임상 활성 또는 허용불가능한 독성을 나타내는 기존 치료 부문을 폐쇄하거나, 환자 모집단을 수정할 수 있는 유연성을 갖도록 설계된다(예: 이전의 항암 치료 또는 바이오마커 상태 관련). 환자는 대조군(아테졸리주맙(아테조)) 또는 티라골루맙과 조합된 아테졸리주맙(아테조 + 티라)으로 구성된 실험군에 무작위로 할당된다(도 24 및 표 69).

표 69. 치료 요법^a

■		환자의 수 ^c	
■MIBC 코호트 ^a	치료 ^a	예비 단계 ^b	확장 단계 ^b
코호트 1 ^c PD-L1 ⁺	아테조(대조군)	변수 ^c	변수 ^c
	아테조 + 티라	30 ^c	25 ^c
코호트 2 ^c PD-L1 ⁻	아테조(대조군)	변수 ^c	변수 ^c
	아테조 + 티라	30 ^c	25 ^c

[4054]

[4055] 아테조: 아테졸리주맙; MIBC: 근육 침윤성 방광암; 티라: 티라골루맙. ^a시험의뢰자는 주어진 치료 부문 내에서 등록을 연기하거나 중단하기로 결정할 수 있다. 따라서 모든 실험 부문이 등록을 위해 동시에 개설되지 않을 수 있다. ^b예비 단계 동안 실험 부문에서 임상 활동이 관찰되면, 확장 단계 동안 약 25명의 추가 환자가 해당 부문에 등록된다. ^c무작위화 비율은 무작위화를 위해 개설되는 실험 부문의 수에 따라 다르며(예: 예비 단계로부터의 결과 분석이 보류되면서 부문이 추가되거나 부문에 무작위 배정이 중단되는 경우), 통계 부문에 배정될 가능성은 35%를 넘지 않는다는 조건을 따른다.

아테졸리주맵과 티라골루맵에 대한 표적 및 제안된 작용기전 분류는 표 70에 요약되어 있다.

표 70. 아테졸리주맵과 티라골루맵에 대한 표적 및 제안된 작용기전 분류

표적(들)	제안된 작용기전 분류
아테졸리주맵	면역 관문 억제제
티라골루맵	TIGIT 길항제는, T-세포 및 NK-세포 종양 사멸 활성화 및 효과를 개선한다

PD-L1 = 프로그램된 사멸 리간드 1; Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 TIGIT = T-세포 면역수용체

구체적인 연구 목적 및 해당 평가변수를 표 71에 요약한다.

표 71. 목표 및 평가변수

1차 유효성 목표	해당 평가변수
MIBC에 대해 수술 전후 치료를 받은 환자의 치료의 유효성을 평가	완전 결제된 표본의 간류 침윤성 암이 없는 환자의 비율로 정의되는 pCR
2차 유효성 목표	해당 평가변수
MIBC에 대해 수술 전후 치료를 받은 환자의 치료의 유효성을 평가	- 특정 시점(예: 12, 18, 24개월)에서의 RFS로 정의되는 랜드마크 RFS - 특정 시점(예: 12, 18, 24개월)에서의 EFS로 정의되는 랜드마크 EFS - 특정 시점(예: 12, 18, 24개월)에서의 OS로 정의되는 랜드마크 OS
탐색적 유효성 목표	해당 평가변수
MIBC에 대해 수술 전후 치료를 받은 환자의 치료의 유효성을 평가	- 수술 후 제1 주기의 제1일차부터 질병의 최초 문서화된 재발 또는 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의되는 RFS - 무작위 배정부타 하기의 사건(둘 중 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의되는 EFS: RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 바와 같이 수술이 불가능한 질병 진행; 국소 또는 원거리 질병 재발; 또는 임의의 원인으로 인한 사망 - 무작위 배정에서부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의되는 OS - 방광 절제술 시 ≤ pT1pN0에 도달하는 환자의 비율로 정의되는 병리학적 하향 병기 비율
안전성 목적	해당 평가변수
하기의 안전성 평가 치료받는 환자의 치료 MIBC에 대한 수술 전후로	NCI CTCAE v4.0에 따라 결정된 증증도를 갖는, 이상 반응 및 실험실 이상의 발생, 특정 및 증증도
탐색적 약동학적 목적	해당 평가변수
MIBC에 대해 수술 전후 치료를 받는 환자에게 투여되는 약물의 PK 프로파일을 특성화	각 약물의 혈장 또는 혈청 농도(적절한 경우) 지정된 시점에

다음 사이의 잠재적 관계를 평가: 약물 ⁴ 노출 및 치료의 유효성과 안전성 ⁴	• 각 약물에 대한 혈장 또는 혈청 농도 또는 PK 매개변수(적절한 경우, 이용 가능한 데이터를 기반으로 함)와 유효성 평가변수 간의 관계⁴ • 각 약물에 대한 혈장 또는 혈청 농도 또는 PK 매개변수(적절한 경우, 이용 가능한 데이터를 기반으로 함)와 안전성 평가변수 간의 관계⁴
탐색적 면역원성 ⁴ 목적 ⁴	해당 평가변수 ⁴
MIBC에 대해 수술 전후 치료를 받는 환자에게 투여되는 약물에 대한 면역 반응을 평가 ⁴	ADA 형성이 측정되는 약물의 경우: ⁴ 하기에 대한 연구 기간 동안 ADA의 존재: ⁴ 기준선에서 ADA의 존재 ⁴
MIBC에 대해 수술 전후 치료를 받은 환자에서 ADA의 잠재적 효과를 평가 ⁴	ADA 형성이 측정되는 약물의 경우: ⁴ ADA 상태와 유효성, 안전성 또는 PK 평가변수 간의 관계 ⁴
탐색적 바이오마커 ⁴ 목적 ⁴	해당 평가변수 ⁴
하기의 바이오마커를 식별하기 위해: 연구 치료에 대한 반응을 예측하고(즉, 예측적 ⁴ 바이오마커), 더 심각한 질병 상태로의 진행과 관련이 있고(즉, 예후 바이오마커), 연구 치료에 대한 내성과 관련되고, ⁴	혈액 및 종양 조직에서의 바이오마커와, 유효성, 안전성, PK, 면역원성, 또는 다른 바이오마커 평가변수 간의 관계 ⁴

[4061]

이상 반응 발현에 대한 민감성과 관련이 있고(즉, 안전성 바이오마커)이 발생할 가능성과 관련이 있으며, 연구 치료 활동의 증거를 제공할 수 있거나(즉, 약력학 ⁴ 바이오마커), 또는 ⁴ 질병생물학의 지식과 이해를 증가시킬 수 있는 마커 ⁴	

[4062]

[4063]

ADA = 항 약물 항체; CR = 완전한 반응; DOR = 반응 기간; EFS = 증상 없는

[4064]

생존; iRECIST = 면역 RECIST; MIBC = 근육 침윤성 방광암; NCI CTCAE v4.0 = 국립 암 연구소의 유해 사례에 대한 공통 용어 기준, 버전 4.0; OS = 전체 생존; PK = 약동학; RFS = 무재발 생존.

[4065]

단일 시점에서의 객관적 반응은 RECIST v1.1을 이용하여 시험자가 결정한다. iRECIST에 따른 전체 반응은 시험자가 평가한 개별 병변 데이터를 기반으로 시험의뢰자가 프로그래밍 방식으로 계산한다.

[4066]

약 150-350명의 환자가 등록되며, MIBC 코호트 1(PD-L1+)과 MIBC 코호트 2(PD-L1-) 사이에서 나뉜다. 실험 부문 내 등록은 하기 2단계로 이루어진다: 예비 단계, 이후의 확장 단계. 모든 치료 군은 예비 단계에서 MIBC 코호트 1(PD-L1+) 및 MIBC 코호트 2(PD-L1-)에 대해 동일하다. 환자는 VENTANA PD-L1(SP142) 분석을 사용하여 방광 종양의 경요도 절제술(TURBT) 샘플에 대한 중앙 집중식 PD-L1 테스트 후 MIBC 코호트 1(PD-L1+) 또는 MIBC 코호트 2(PD-L1-)에 할당된다. PD-L1 면역 세포(IC) 점수가 2 또는 3(IC2/3)로서, 중앙 세포, 관련 중앙 내 및 인접 중앙 주위 기질이 차지하는 중앙 면적의 5% 이상을 덮는 중앙 침윤 면역 세포에서 모든 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재에 해당하는 환자는 MIBC 코호트 1(PD-L1+)에 할당된다. IC 점수가 0 또는 1(IC0/1, 중앙 세포가 차지하는 중앙 면적의 ≤5%를 덮는 중앙 침윤 면역 세포에서 모든 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재에 해당함, 관련 중앙 내 및 인접 중앙 주위 기질)인 환자는 MIBC 코호트 2(PD-L1-)에 할당된다.

[4067]

예비 단계에서, 최대 30명의 환자가 아테조 + 티라 군에 등록되고 약 15명의 환자가 각 MIBC PD-L1 코호트에 대해 다른 모든 군에 등록된다. 예비 단계 중에 실험 부문에서 임상 활동이 관찰되면, 확장 단계 중에 약 25명의 추가 환자가 해당 부문에 등록된다.

[4068]

시험의뢰자는 주어진 치료 부문 내에서 등록을 연기하거나 중단하기로 결정할 수 있다. 임상 활동이 불충분하거나 독성이 허용되지 않는 실험군은 확장되지 않는다. 추가 하위 그룹 분석을 가능하게 하기 위해서는, 잠재적인 예측 바이오마커를 포함하는, 인구통계학적 및 기준선 특성과 관련하여 치료군 간의 균형을 보장하도록 추가 환자를 등록할 수 있다.

[4069]

무작위 비율은 사용 가능한 실험 부문의 수에 따라 다르며(예: 예비 단계의 결과 분석이 보류되는 동안 부문이 추가되거나 부문 등록이 일시 중단된 경우), 통제 부문에 배정될 가능성은 35%를 넘지 않는다는 조건을 따른다. 무작위 배정은 부문별 제외 기준을 고려한다. 환자는 하기의 경우에 특정 부문에 대해 자격이 있다:

- [4070] 해당 부문에 대해 설명된 제외 기준 중 하나라도 충족하는 경우.
- [4071] 아테졸리주맵 대조군 및 실험군에 속한 환자는 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이점의 손실이 있을 때까지 치료되며, 이는
- [4072] 방사선 사진 및 생화학적 데이터, 국소 생검 결과(가능한 경우) 및 임상 상태(예: 질병에 따른 통증과 같은 증상 악화)의 통합 평가 후 시험자가 결정에 따른다. 환자는 수술 후 최대 1년의 치료를 받은 후 2년의 3개월 추적 평가를 받는다.
- [4073] **A. 평가 및 모니터링**
- [4074] 모든 환자는 연구 전반에 걸쳐 이상 반응에 대해 면밀히 모니터링되며, 이상 반응은 국립 암 연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어 기준, 버전 4.0(NCI CTCAE v4.0)에 따라 등급이 매겨진다. 환자는 처음 54주 동안은 9주마다(주기 1의 1일째에 시작), 그 후로는 12주마다 중앙 평가를 받는다. 반응은 하기에 의해 평가된다:
- [4075] RECIST v1.1을 사용하는 시험자(Eisenhauer et al., Eur J Cancer, 45: 228-247, 2009)). 임상 활동이 실험 부문에서 입증된 경우, 시험의뢰자는 중앙 판독 시설의 평가를 위해
- [4076] 해당 군에 대한 중앙 평가 스캔을 제출하도록 요청할 수 있다.
- [4077] 기준선 중앙 조직 샘플은 모든 환자로부터, 바람직하게는 연구 시작 시에 수행된 생검에 의해 수집된다. 시험자가 생검을 실행할 수 없다고 간주하는 경우, 보관 중앙 조직을 제출할 수 있다. 중앙 조직은 시험자에 의해 결정된 바와 같이(시험자가 임상적으로 가능한 것으로 간주하는 경우) 허용 불가능한 독성 또는 임상적 이점의 손실로 인해 1단계를 중단한 환자로부터도 수집된다. 이러한 샘플 뿐만 아니라 연구 중에 수집된 혈액 샘플도 바이오마커 연구에 활용된다.
- [4078] 아테졸리주맵 및 기타 치료제의 약동학(PK) 특성 및/또는 면역원성을 특성화하기 위해, 연구 치료제 투여 전 및 동안 다양한 시점에서 혈액 샘플을 수득한다.
- [4079] **B. 연구 종료 및 연구 기간**
- [4080] 연구 종료일은 전화 또는 현장 방문에 의한 생존 추적 방문을 포함하여 두 단계 모두에서 마지막 환자가 마지막 방문을 완료한 날짜로 정의된다.
- [4081] 제1 환자의 스크리닝부터 연구 종료까지의 총 연구 기간은 약 3~5년이다.
- [4082] **C. 연구 설계에 대한 이론적 근거**
- [4083] 연구 근거 및 유익성-위험 평가
- [4084] 본 연구는 시스플라틴 부적격 MIBC 환자에서 초기 신호를 식별하고 개념 증명 임상 데이터를 확립함으로써 암 면역 요법(CIT) 조합의 발전을 가속화하도록 설계되었다.
- [4085] 백금계 신보조제 화학요법은 OS 개선과 관련이 있지만 소수의 환자에게만 적합하다. 시스플라틴 부적격 MIBC 환자에 대한 상대적으로 제한된 치료 선택지와 추가로 국소 진행성 또는 전이성 UC에 대한 치료와 관련된 불량한 예후 및 잠재적 독성을 감안할 때, 이러한 모집단은 치료 선택지가 필요하고 따라서 새로운 치료 후보의 시험에 적합한 것으로 간주된다. 현재 널리 퍼져 있는 CIT 접근 방식은 PD-L1(프로그램된 사멸 리간드 1)/PD-1(프로그램된 사멸-1)과 같은 T-세포 억제 인자를 표적으로 하여 면역 회피 메커니즘을 우회하고 항종양 반응을 활성화하는 것이다.
- [4086] CIT는 여러 진행성 악성 종양에서 관찰된 유의미한 생존 이점과 함께 명백한 임상 유효성을 입증했으며, PD-1/PD-L1 체크포인트 차단은 UC 환자에서 pCR 및 지속적인 반응을 생성할 수 있다는 증거가 있다(Powles et al., Nat Med, 25: 1706-1714, 2019; Necchi et al., Int J Clin Oncol, 36: 3353-3360, 2018). 이러한 표적이 다양한 암 적응증에 대해 놀라운 임상적 치료 성공을 가져왔지만, 진행 중인 연구는 효과적인 항종양 면역 반응의 생성을 위해서는 일련의 단계적 이벤트가 필요하다는 것을 나타낸다(Chen and Mellman, Immunity, 39: 1-10, 2013). 각 이벤트는 효과적인 반응에 중요하며, 각각은 여러 종양 면역 회피 메커니즘에도 민감하다. 따라서, 암면역 확산과 CIT 분야의 발전을 위해서는, 효과적인 항암 면역 반응의 부재 또는 회피에 영향을 미치는 다양한 요인을 식별하고 우회할 필요성이 중요하게 된다. 상이한 면역 회피 기전 또는 신규한 2세대 CPI를 표적으로 하는 약제와 아테졸리주맵의 조합은 해당 모집단에서 반응률을 증가시키고 질병 재발률을 추가로 감소시킬 수 있다.

- [4087] MIBC 환자의 잠재적 위험은 연구 치료와 관련된 이상반응과 관련이 있다. 대부분의 국가에서 환자는 요로상피암 진단과 수술 사이에 평균 4-8주를 대기한다. 수술 전 치료가 포함된 본 시도에 참여하는 것이 참가자의 수술 지연과 관련있는 것으로 예상되지 않는다. 게다가, 아테졸리주맙은 ABACUS 연구에서 수술성에 영향을 미치거나 수술과 관련된 위험을 증가시키지 않았다(Powles et al., *Nat Med*, 25: 1706-1714, 2019).
- [4088] 근육 침윤성 방광암에서 수술 전후 치료에 대한 근거
- [4089] 신보조제 요법 및 수술 후 유지 요법의 치료적 기여는 공지되어 있지 않다. W039613 연구는 치료 효능을 평가하고 순차적인 환자 조직에 대한 광범위한 바이오마커 분석을 수행하도록 설계된다.
- [4090] IMVigor010은 MIBC 환자가 외과적 절제 및 림프절 절제술 후 보조 요법으로 아테졸리주맙 대 관찰을 받도록 한 III상으로서 무작위화한 연구에 해당한다. 본 연구는 치료 의향이 있는 모집단에서 아테졸리주맙 보조 요법으로 무병 생존 이익을 보이는 해당 1차 평가변수를 충족하지 못했지만, T3 및 T4 환자의 하위 그룹 분석 및 비임상 데이터(Liu et al., *Cancer Discov*, 6: 1382-1399, 2016; Pai et al., *Immunity*, 50: 477-492, 2019; Hussain et al., *J Clin Oncol*, 38(15 Suppl.): 5000, 2020)는, 면역 요법은 체크포인트 면역 요법이 효과적이기 위해 환자에게 잔여 또는 활성 질환이 있어야 할 수 있음을 시사한다.
- [4091] **D.시스플라틴 기반 화학요법에 부적격한 근육 침윤성 방광암 환자의 면역 요법에 대한 증거**
- [4092] MIBC 환자의 약 50%는 시스플라틴 기반 신보조제 화학요법을 받을 자격이 없으며 현재 이러한 환자에게 권장되는 수술 전후 전신 치료는 존재하지 않는다; 양측 골반 림프절 절제술을 동반한 방광 절제술이 치료의 표준이다. 또한, 신보조제 화학요법을 받을 자격이 있는 MIBC 환자의 절반 미만이 개인 선호도 또는 기타 동반 질환으로 인해 이를 받게 된다. 따라서 MIBC 환자의 결과를 개선하려면 새로운 요법이 필요하다.
- [4093] mUC에 대한 화학요법이 진행된 모든 환자 및 백금계 화학요법에 부적격하거나 종양이 PD-L1+인 경우 시스플라틴 기반 화학요법에 부적격한 1L mUC 환자에 대해, PD-1/PD-L1 체크포인트 면역요법이 승인된다. MIBC 환자에서 PD-1/PD-L1 체크포인트 신보조제 면역요법의 안전성과 유효성을 조사한 가장 큰 연구는 ABACUS 및 PURE-01 연구이다(Powles et al., *Nat Med*, 25: 1706-1714, 2019; Necchi et al., *Int J Clin Oncol*, 36: 3353-3360, 2018).
- [4094] **E.1차 평가변수로서의 병리학적 완전 관해에 대한 근거**
- [4095] 병리학적 완전 관해(pCR) 및 병리학적 단계하향(탐색 평가변수)은 지속적인 관해가 없는 생존과의 연관성으로 인해 본 설정에서 활성의 대리 마커로 검증되었다(Rosenblatt et al., *Eur Urol*, 61: 1229-1238, 2011; Bhindi et al., *Eur Urol*, 72: 660-664, 2017).
- [4096] 증가된 기준선 CD8 T 세포 침윤 및 PD-L1+ 질환은 신보조제 설정에서 면역 요법으로 pCR의 가능성을 증가시키는 것으로 나타났다(Powles et al., *Nat Med*, 25: 1706-1714, 2019).
- [4097] **F.아테졸리주맙을 대조제로서 사용하는 근거**
- [4098] 시스플라틴 기반 신보조제 화학요법이 거부되거나 부적격한 MIBC 환자에 대해 외과적 절제 전후에 전신 요법을 제공하기 위한 치료 표준은 존재하지 않는다.
- [4099] ABACUS 및 PURE-01 연구를 통해 PD-1/PD-L1 체크포인트 면역요법은 MIBC 환자에서 활동적이고 안전하며, 반응률은 시스플라틴 기반 화학요법에서 역사적으로 관찰된 것과 유사한 것으로 나타났기 때문에, 아테졸리주맙이 대조제로 선택됐다. ABACUS 및 PURE-01 데이터에 의하면, mUC에 비해 MIBC가 일반적으로 더 염증이 있고 따라서 PD-1/PD-L1 체크포인트 면역요법의 이점을 얻을 가능성이 더 높는데, 이는 IMVigor211 및 KN-045 연구에서 PD-L1 발현이 mUC 치료를 받은 환자의 25% 및 28.5%에서만 관찰되었기 때문이다.
- [4100] 면역 요법 조합을 평가하는 무작위 연구를 통해 시스플라틴 기반 화학요법에 부적격한 MIBC 환자에 대한 안전하고 효과적인 치료법을 식별할 수 있으며, 또한 동시에 암 생물학에 대한 이해를 크게 높이고 모든 MIBC 환자를 위한 새로운 시도 및 치료법을 설계할 때의 반복 능력을 향상시킬 수 있다. 본 연구는 적절한 임상 안전성이 입증된 면역요법 조합을 사용하는 가능한 미래의 군 및 코호트가 포함될 수도 있다.
- [4101] **G. 별도의 PD-L1+ 및 PD-L1- 코호트에 대한 근거**
- [4102] 2L mUC 및 시스플라틴 기반 화학요법을 받을 자격이 없는 PD-L1+ mUC 환자에 대해 PD-1/PD-L1 차단은 FDA의 승인을 받았지만 MIBC 환자에는 적용되지 않는다. ABACUS 연구에서 pCR 이익은 PD-L1-(24.5%, n = 12/49) 질환

보다 아테졸리주맙 치료된 PD-L1+(37.1%, n = 13/35) 환자에서 더 높았지만 PD-L1-질병의 일부 환자는 여전히 아테졸리주맙 또는 면역요법 조합으로부터 이익을 받을 수 있다. 연구 설계를 통해 시험의뢰자는 이러한 환자 하위 집합에서 아테졸리주맙 및 기타 면역요법 조합의 유효성을 별도로 평가할 수 있고 다른 코호트에서의 조사에 영향을 미치지 않으면서 이익의 증거가 없는 각 코호트의 군에 등록을 마감할 수 있다.

[4103] **H. 근육 침윤성 방광암 코호트의 ctDNA에 있어서의 수술 전후 치료의 영향에 대한 조사의 근거**

[4104] 시간 경과에 따른 순환 종양 DNA(ctDNA) 농도의 변화는 질병 재발을 감지하도록 사용될 가능성을 갖는다(Moding et al., *Nat Cancer*, 1: 176-183, 2020). 암세포에서 말초혈액으로 흘러내린 ctDNA는 비침습적으로 수집되어 종양 특이 돌연변이의 존재 여부를 테스트할 수 있다. UC의 몇 가지 특성은 ctDNA 검사를 사용하여 질병 재발을 예측하기 위한 강력한 후보에 해당한다.

[4105] • UC는 높은 체세포 돌연변이율을 나타낸다; 따라서 매우 적은 수의 유전자 또는 표적 영역이 질병 특성을 예측하는 데 매우 유익할 수 있다(Todenhofer et al., *Bladder Cancer*, 4: 1929, 2018).

[4106] • UC에서 전이성 재발은 원래 종양과 돌연변이 분석에서 크게 다르지 않은 클론 기원을 갖는 것으로 관찰되었다(Thomsen et al., *Sci Rep*, 7: 11702, 2017).

[4107] • UC에서 쌍을 이루는 종양에 대한 분석을 통해 소수의 서브클론을 확인하여, 최종 치료 후 종방향 ctDNA 테스트의 예후적 잠재력을 강화했다(Lamy et al., *Cancer Res*, 76: 5894, 2016; Nodentoft et al., *Cell Rep*, 7: 1649-1663, 2014).

[4108] • 신보조제 화학요법을 받고 방광 절제술을 받은 MIBC 환자 68명으로부터 종방향으로 채취한 샘플에 대해 Natera Signatera ctDNA 분석을 사용하여 분석을 수행했다. 상기 분석은 방광 절제술 후 임의의 시점에서 샘플이 ctDNA 양성인 환자의 전체 재발률이 76%인 반면 방광 절제술 후 ctDNA 음성을 유지한 환자의 경우 0%(21개월 중앙값 추적 관찰)를 보였다(Christiansen et al. *J Clin Oncol*. 37(18): 1547-1557, 2019).

[4109] 이러한 데이터는 긴급 치료 선택지에 대한 충족되지 않은 요구가 높은 MIBC 환자의 바이오마커 선택된 하위 모집단을 나타낸다. 그러나, 현재로서는 다음에 관한 데이터가 존재하지 않는다: 1) 요로상피암 환자의 방광 절제술 전후 ctDNA에 대한 신보조제 면역 요법의 영향; 2) 신보조제 면역요법으로 치료받은 환자에서 유지 면역요법이 방광 절제술 후 요로상피암의 재발을 예방하는 데 도움이 될 수 있는 경우; 3) 유지 면역 요법이 질병 재발 위험을 감소시키는 경우로서,

[4110] 신보조제 면역요법으로 치료받은 환자가 방광 절제술 후 측정 가능한 ctDNA를 가지고 있는 경우.

[4111] 본 연구의 일환으로 ctDNA는 아테졸리주맙 및 아테졸리주맙 + 티라글루맙으로 치료받은 모든 PD-L1+ MIBC 환자에서 4가지 시점에서 후향적으로 측정된다. 1) 주기 1의 1일차 전; 2) 방광 절제술 전; 3) 방광 절제술 후 4-6주; 및 4) 방광 절제술 후 6개월. 무사건 생존(EFS) 및 OS와 이러한 시점에서의 ctDNA 결과 사이의 연관성이 조사된다. 이러한 결과를 통해, 체크포인트 면역 요법을 받는 환자에서 신보조제의 영향과

[4112] 유지 요법의 가치에 대한 향후 연구 설계를 알게 된다. 이러한 조사 결과를 기다리는 동안 연구의 다른 부문에서 이러한 시점에 조사된 ctDNA 및 다른 부문에서 관찰된 임상 활성.

[4113] 본 설계 및 ctDNA의 사용을 통해 하기의 것들을 평가할 수 있다: 1) ctDNA 및 병리학적 반응에 대한 신보조제 요법의 영향; 2) 신보조제 면역요법 후 잔여 ctDNA에 대한 수술의 영향; 및 3) 유지 면역요법이 수술 후 MIBC 환자에서 ctDNA 및 질병 재발의 위험을 감소시키는지 여부.

[4114] **실시예 17. W039613 연구를 위한 재료 및 방법**

[4115] **A. 선정 기준**

[4116] 환자는 하기의 기준을 모두 충족해야 한다:

[4117] • 연령 ≥ 18세.

[4118] • 조사관의 판단으로, 연구 프로토콜을 준수하는 능력

[4119] • 0 또는 1의 ECOG 전신 활동도

- [4120] ● 신보조제 시스플라틴 기반 화학요법을 거부하거나 신보조제 시스플라틴 기반 요법이 적절하지 않은 환자. 본 연구에 대한 시스플라틴 부적격은 크레아티닌 청소율 $< 60\text{mL/min}$ 및/또는 등급 ≥ 2 청력 손실 및/또는 등급 ≥ 2 신경병증으로 정의된다.
- [4121] ● 적합하고 계획된 방광 절제술.
- [4122] ● 조직학적으로 문서화된 MIBC(pT2-4, N0, M0)로서, TCC 또는 방광의 요로상피 세포 암종이라고도 한다.
- [4123] ○ TURBT 후 잔류 질환(외과적 소견, 방광경검사/내시경검사 또는 방사선학적 존재).
- [4124] ○ 혼합 조직을 가진 환자는 지배적인 이행 세포 패턴을 가져야 한다.
- [4125] ● 중앙 테스트를 통해 PD-L1 및 추가 바이오마커 상태를 결정하는 데 적합한 TURBT 표본의 가용성.
- [4126] ○ TURBT 표본은 관련 병리 보고서와 함께 제출해야 한다. 중앙 조직은 2가지 상이한 방법으로 처리된다(즉, 별도의 바이오마커 분석을 위해 파라핀 고정 조직과 신선한 조직이 필요). 방광 또는 상부 요로의 중앙 조직은 전체 및 생존 가능한 중앙 함량을 기준으로 품질이 좋아야 하며, 국소 병리학 검토에 의해 확인된 바와 같이 중앙의 근육 침습성 성분(즉, T2 이상)을 함유해야 한다.
- [4127] ○ MIBC 과정에서 상이한 시간에 수행된 절차로부터 추가 조직 샘플(예: 이전 TURBT의 샘플)이 있는 환자는 중앙 테스트를 위해 이러한 샘플도 제출하도록 요청될 수 있다(필수는 아님).
- [4128] ● CT 또는 MRI에 의한 N0 또는 M0 질환(등록 후 4주 이내).
- [4129] ● 연구 치료 시작 전 14일 이내에 획득한 하기와 같은 실험실 결과로 정의되는 적절한 혈액 및 말단 장기 기능:
- [4130] - G-CSF 지원 없이 절대 호중구 수(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ($1500/\mu\text{L}$)
- [4131] - 백혈구(WBC) 수 $\geq 2.5 \times 10^9/\text{L}$ ($2500/\mu\text{L}$)
- [4132] - 림프구 수 $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ($500/\mu\text{L}$)
- [4133] - 수혈 없이 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ($100,000/\mu\text{L}$)
- [4134] - 헤모글로빈 $\geq 90 \text{ g/L}$ (9.0 g/dL)
- [4135] 환자는 수혈될 수 있다; 그러나 적격 여부에 대한 검사실 검사를 받은 후 2주 이내에는 수혈이 허용되지 않는다.
- [4136] 에리스로포이에틴 생성이 낮은 단발성 신장 또는 만성 신장 질환이 있는 환자는 에리트로포이에틴 자극제를 사용할 수 있다.
- [4137] - AST, ALT 및 알칼리성 인산분해효소(ALP) $\leq 2.5 \times$ 정상 상한(ULN)
- [4138] - 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN, 다음 예외:
- [4139] 알려진 Gilbert병 환자: 빌리루빈 수준 $\leq 3 \times$ ULN
- [4140] - 알부민 $\geq 25 \text{ g/L}$ (2.5 g/dL)
- [4141] - 크레아티닌 청소율 $\geq 30\text{mL/min}$ (Cockcroft-Gault 공식을 사용하여 계산)
- [4142] - 치료적 항응고제를 투여받지 않는 환자의 경우:
- [4143] 부분 트롬보플라스틴 시간(PTT) 또는 aPTT $\leq 1.5 \times$ ULN
- [4144] 프로트롬빈 시간(PT) 또는 국제 표준화 비율(INR) $\leq 1.5 \times$ ULN
- [4145] ● 스크리닝시 HIV 검사 음성
- [4146] ○ 이전에 양성 HIV 검사 결과가 없는 환자는 지역 규정에 따라 허용되지 않는 한 선별시 HIV 검사를 받게 된다.

- [4147] ● 선별검사시 총 B형 간염 코어 항체(HBcAb) 검사 음성, 또는 선별검사시 총 HBcAb 검사 양성 후 정량적 B형 간염 바이러스(HBV) DNA < 선별검사시 500IU/mL
- [4148] ● 선별 검사시 C형 간염 바이러스(HCV) 항체 검사 음성, 또는 선별 검사시 HCV 항체 검사 양성 후 HCV RNA 검사 음성.
- [4149] ● 가임 여성의 경우: 금욕 유지(이성간 성교 금지) 또는 피임 방법 사용에 대한 동의 및 난자 기증 자체에 대한 동의
- [4150] ● 남성의 경우: 금욕을 유지하기로 동의(이성간 성교 금지) 또는 피임법 사용에 대한 동의 및 정자 기증을 자체에 대한 동의.
- [4151] **B.배제 기준**
- [4152] 하기의 기준 중 임의의 것에 부합하는 환자는 연구 등록으로부터 배제한다: 제외 기준의 이벤트 등급은 NCI CTCAE v4.0을 기반으로 한다.
- [4153] ● 연구 치료를 시작하기 전에 전신 면역억제제(CTLA-4, 인터페론 및 인터루킨 2를 표적으로 하는 약제를 포함하나 이에 제한되지 않음)를 사용한 사전 치료
- [4154] ● 대조군에 대해서만 적격
- [4155] ● 이전의 동종 줄기 세포 또는 고형 장기 이식
- [4156] ● 연구 치료 시작 전 2주 이내에 전신 면역억제제(코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 탈리도마이드 및 항종양괴사인자- α 제제를 포함하나 이에 제한되지 않음)을 사용한 치료, 또는 연구 치료 동안 전신 면역억제제의 필요성에 대한 예상으로서, 다음 예외를 제외:
- [4157] 급성, 저용량, 전신 면역억제제 또는 1회 펄스 용량의 전신 면역억제제(예: 조영제 알레르기용 코르티코스테로이드 48시간)를 투여받은 환자는 본 연구에 자격이 있다.
- [4158] 무기질 코르티코이드(예: 플루드로코르티손), 만성 폐쇄성 폐질환 또는 천식용 코르티코스테로이드, 기립성 저혈압 또는 부신 기능 부전용 저용량 코르티코스테로이드를 투여받은 환자는 본 연구에 자격이 있다.
- [4159] ● 연구 치료 시작 전 4주 이내에 약독화 생백신으로 치료, 또는 아테졸리주맙 치료 중 또는 아테졸리주맙의 마지막 투여 후 5개월 이내에 이러한 백신의 필요성에 대한 예상.
- [4160] ● 통제되지 않는 중양 관련 통증. 통증 약제를 필요로 하는 환자는 연구 엔트리에서 안정된 섭생 중에 있어야 한다.
- [4161] ● 중증 근무력증, 근염, 자가면역 간염, 전신성 홍반 루푸스, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 항인지질항체 증후군, 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 길랭-바레 증후군, 또는 하기의 예외를 갖는 다발성 경화증을 포함하나 이에 국한되지 않는 자가면역 질환 또는 면역 결핍의 활성 또는 병력:
- [4162] 자가면역 관련 갑상선기능저하증의 병력이 있고 갑상선 대체 호르몬을 투여받고 있는 환자는 본 연구에 적격이다.
- [4163] 안정적인 인슐린 요법을 받고 있는 조절된 제1형 진성 당뇨병 환자는 본 연구에 적격이다.
- [4164] 습진, 건선, 만성 단순 태선 또는 피부과적 징후만 있는 백반증의 환자(예: 건선성 관절염 환자는 제외)는 다음 조건이 모두 충족되는 경우 본 연구에 적격이다.
- [4165] - 발진은 체표면적의 <10%를 차지해야 한다.
- [4166] - 질병은 기준선에서 잘 제어되며 저효능 국소 코르티코스테로이드만 필요로 한다.
- [4167] - 지난 12개월 이내에 소랄렌에 더하여 자외선 A 방사선, 메토트렉세이트, 레티노이드, 생물학적 제제, 경구 칼시뉴린 억제제, 또는 고효능 또는 경구 코르티코스테로이드를 필요로 하는 기저 상태의 급성 악화가 발생하지

않았음

- [4168] ● 특발성 폐섬유증, 기질화 폐렴(예: 폐쇄성 세기관지염), 약물 유발성 폐렴 또는 간질성 폐렴의 병력, 또는 선별 흉부 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔 상의 활동성 폐렴의 증거.
- [4169] ● 적절하게 치료된 자궁경부의 상피암종, 비흑색종 피부암종, 국소 전립선암 또는 I기 자궁암과 같은, 전이 또는 사망의 무시가 가능한 위험(예: 5년 OS 비율 90%)을 갖는 악성 종양을 제외한, 선별검사 전 2년 이내에 UC 이외의 악성 종양의 병력. PSA 재발 없이 치료 목적으로 치료된 국소 전립선암(병기 $\leq$ pT2c, 글리슨 점수 $\leq$ 7, 전립선암 진단 시 전립선 특이 항원(PSA) $\leq$ 20ng/mL로 정의됨) 환자는 자격이 있다. 치료 경험이 없고 적극적인 감시를 받고 있는 기존의 저위험 전립선암(병기 cT1/T2a, 글리슨 점수 $\leq$ 6, PSA $\leq$ 10ng/mL로 정의됨) 환자는 자격이 있다.
- [4170] ● 활동성 결핵(TB)(즉, TB의 징후와 증상이 있음).
- [4171] ● 감염, 균혈증 또는 중증 폐렴의 합병증으로 인한 입원을 포함하나 이에 국한되지 않는 연구 치료 시작 전 4주 이내의 중증 감염, 또는 시험자의 의견상 환자 안전에 영향을 미칠 수 있는 활성 감염.
- [4172] ● 연구 치료 시작 전 2주 이내에 치료적 경구 또는 IV 항생제 치료. 예방적 항생제를 투여받는 환자(예를 들어, 요로 감염 또는 만성 폐쇄성 폐질환 악화의 예방)는 본 연구에 적격이다.
- [4173] ● 뉴욕심장학회 심장병(Class III 이상), 무작위 배정 전 3개월 이내의 심근경색 또는 뇌혈관 사고, 불안정성 부정맥 또는 불안정형 협심증과 같은 중대한 심혈관 질환.
- [4174] ● 통제되지 않는 고혈압 (수축기 혈압 > 140 mmHg 및/또는 확장기 혈압 > 95 mmHg으로 정의됨). 이러한 매개 변수를 달성하기 위한 항고혈압 요법이 허용된다.
- [4175] ● 연구 치료 시작 전 28일 이내에 등급 ≥ 3 의 출혈 또는 출혈 사건.
- [4176] ● 연구 치료 시작 전 4주 이내에 진단을 위한 것 이외의 주요 외과적 절차, 또는 연구 동안 방광 절제술 또는 신장 요관 절제술 이외의 주요 외과적 절차가 필요할 것으로 예상. 중심 정맥 접근 카테터(예: 포트 또는 이와 유사한 것)의 배치는 주요 수술 절차로 간주되지 않으므로 허용된다.
- [4177] ● 연구용 약물의 사용을 금하거나, 결과 해석에 영향을 미칠 수 있고, 연구에 참여하는 환자의 능력을 저하시키고, 또는 환자를 치료 합병증으로 인한 고위험에 빠뜨릴 수 있는 기타 질병, 대사 기능장애, 신체 검사 소견 또는 임상 실험실 소견.
- [4178] ● 키메라 또는 인간화 항체 또는 융합 단백질에 대한 심각한 알레르기 반응의 병력.
- [4179] ● 중국 햄스터 난소 세포 생성물 또는 재조합 인간 항체에 대한 알려진 과민증.
- [4180] ● 연구 약물 또는 그 부형제(히스티딘, 트레할로스 이수화물 및 폴리소르베이트 20 포함)에 대해 알려진 불내성 또는 과민증.
- [4181] ● 사전 투약에 필요한 약물(아세트아미노펜, 라니티딘, 디펜히드라민 및 메틸프레드니솔론)에 대한 알려진 불내성.
- [4182] ● 연구 기간 동안 임신 또는 수유 중이거나 임신 의도. 가임 여성은 연구 치료 시작 전 14일 이내에 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.
- [4183] 아테졸리주맙 + 티라글루맙 군에 대한 추가 제외 기준
- [4184] 다음 기준 중 어느 하나에 부합하는 환자는 아테졸리주맙 + 티라글루맙 군으로부터 제외된다:
- [4185] ● 선별검사 시 활동성 엡스타인-바 바이러스(EBV) 감염 또는 공지되거나 의심되는 만성 활동성 EBV 감염
- [4186] 선별검사 시 EBV 바이러스 캡시드 항원(VCA) IgM 검사가 양성인 환자는 이 군으로부터 제외된다. EBV 중합효소

연쇄반응(PCR) 검사는 활동성 감염 또는 의심되는 만성 활동성 감염을 선별하기 위해 임상적으로 지시된 대로 실시해야 한다. EBV PCR 검사가 양성인 환자는 이 군으로부터 제외된다.

C. 허용된 요법

환자는 연구 기간 동안 하기의 요법을 사용하는 것이 허용된다:

- 경구 피임약

- 호르몬 대체 요법

- 예방적 또는 치료적 항응고 요법(예컨대, 안정적인 용량의 와파린 또는 안정적인 용량의 저분자량 헤파린)

- 제도적 기준에 따라 투여되는 예방적 항생제 또는 항바이러스제

- 비활성화 인플루엔자 예방 접종

- 식욕 자극제로 투여되는 메게스트롤 아세테이트

- 미네랄로코르티코이드(예컨대, 플루드로코르티손)

- 만성 폐쇄성 폐질환 또는 천식에 투여되는 코르티코스테로이드

- 기립성 저혈압 또는 부신피질 기능부전에 투여된 저용량 코르티코스테로이드

- 전립선 암에 대한 성선자극호르몬 방출 호르몬 또는 길항제를 이용한 호르몬 요법

- 하기에 개략된 바와 같은 완화 방사선 요법(예컨대, 공지된 골 전이의 치료 또는 통증의 증상 완화):

2 사이클의 치료 후, 종양 표적 병변의 평가를 방해하지 않는 한 고식적 방사선요법이 허용된다(예컨대, 조사할 병변이 측정 가능한 질병의 유일한 부위가 아니어야 함). 아테졸리주맵 치료는 고식적 방사선요법 동안 계속될 수 있다.

- 하기 요약된 국소 요법(예컨대, 수술, 정위 방사선 수술, 방사선요법, 고주파 절제):

3개 이하의 병변을 조절하기 위해 국소 요법이 필요한 혼합 반응을 경험하는 환자는 의학 모니터 요원의 승인을 받은 후에도 여전히 연구 치료를 계속하기에 적격일 수 있다. 표적 병변에 대한 국소 요법을 받는 환자는 더 이상 방사선학적 반응에 대해 평가할 수 없지만

진행에 대해서는 계속 평가할 수 있다.

항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사용한 사전 투약은 시험자의 재량에 따라 2차 및 후속 아테졸리주맵 주입에 대해서만 투여될 수 있다.

주입 관련 증상을 경험한 환자는 증상에 따라 아세트아미노펜, 이부프로펜, 디펜히드라민, 및/또는 H₂ 수용체 길항제(예컨대, 파모티딘, 시메티딘), 또는 지역 표준 관행에 따른 등가의 약물로 치료를 받을 수 있다. 호흡 곤란, 저혈압, 쉼쉼 거림, 기관지경련, 빈맥, 산소 포화도 감소 또는 호흡 곤란으로 나타나는 중증 주입 관련 반응들은 임상적으로 지시된 바와 같은 보조 요법(예컨대, 보조 산소 및 β_2 아드레날린 작용제)으로 관리해야 한다.

D. 아테졸리주맵 군의 재료 및 방법

아테졸리주맵은 승인된 용량(TECENTRIQ® U.S. Package Insert; TECENTRIQ® SmPC)인 3주마다 1200 mg 고정 용량(Q3W)(각 21일 사이클의 1일차에 1200 mg)으로 투여된다(표 72). 항종양 활성은 1 내지 20 mg/kg Q3W 범위의 용량에 걸쳐 관찰되었다. 연구 PCD4989g에서, 아테졸리주맵의 최대 내약성 용량은 도달되지 않았으며, 어떤 용량에서도 용량 제한 독성이 관찰되지 않았다. 1200 mg Q3W의 고정 용량(15 mg/kg Q3W의 평균 체중 기반 용량에 해당)은 비임상 연구(Deng et al., *MAbs*, 8: 593-603, 2016)와 이용 가능한 임상 약동학, 유효성 및 안전성 데이터를 기반으로 선택되었다.

[4208] 아테졸리주맙 대조군 환자는 방사선 사진 및 생화학적 데이터, 국소 생검 결과(가능한 경우) 및 임상 상태(예컨대, 질병에 따른 통증과 같은 증상 악화)의 통합 평가 후 시험자가 결정한 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이점의 상실이 있을 때까지 치료를 받는다. 치료 배정 후 7일 이내에 치료를 개시해야 한다. 환자는 사이클 3 이후에 수술을 받는다; 사이클 4의 치료는 수술 후 4주 내지 6주에 다시 개시되어야 한다.

표 72. 아테졸리주맙 군의 치료 요법

사이클 길이	투여량, 경로 및 요법
21일	각 사이클의 1일차에 IV로 아테졸리주맙 1200 mg

[4209]

[4210] 아테졸리주맙의 투여는 훈련된 직원과 잠재적인 심각한 반응들을 관리하기에 적절한 장비 및 의약품에 즉시 접근할 수 있는 모니터링 설정에서 수행된다.

[4211] 아테졸리주맙 주입은 표 73에 요약된 지침에 따라 투여된다.

표 73. 1차 및 후속 아테졸리주맙 주입의 투여

1차 주입	후속 주입
- 아테졸리주맙 주입 이전에 사전 투약은 허용되지 않는다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 맥박 산소 측정, 혈압 및 체온)를 기록하여야 한다. - 아테졸리주맙은 60(±15)분에 걸쳐 주입되어야 한다. - 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 15(±5)분 그리고 주입 후 30(±10)분 마다 활력 징후를 기록해야 한다. - 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시해야 한다.	- 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 투여에 대해 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사전 투약할 수 있다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록하여야 한다. - 아테졸리주맙은 이전 주입이 주입 관련 반응 없이 허용되었던 경우 30(±10)분에 걸쳐, 또는 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우 60(±15)분에 걸쳐 주입되어야 한다. - 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험했거나 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 그리고 주입 후 30(±10)분 마다 활력 징후를 기록해야 한다.

[4212]

[4213] D.D. 아테졸리주맙 + 티라골루맙 암의 재료 및 방법

[4214] 아테졸리주맙은 전술한 바와 같이 투여된다(표 73 참조).

[4215] 티라골루맙은 600 mg 고정 용량으로 IV로 Q3W(각 21일 사이클의 1일차에 600 mg) 투여된다. 600 mg 고정 용량으로 IV로 Q3W는 단일 제제 티라골루맙 또는 티라골루맙과 병용한 아테졸리주맙을 이용한 결합된 Ia상/Ib상 연구 G030103의 이용 가능한 임상 PK, 유효성 및 안전성 데이터를 기반으로 선택되었다. 단일 제제로서 티라골루맙을 사용한 연구의 Ia상 부분에서, MTD에 도달하지 못했으며, 용량 증량에서 DLT가 관찰되지 않았다. 임상

[4216] 마감일 현재, 티라골루맙에 대한 항약물 항체(ADA)는 모든 용량 수준에 걸쳐 Ia상 또는 Ib상 부분에서 드물었다. 400 mg에서 시작하는 티라골루맙 용량에서, 연구의 Ia상 부분에서 장기간 안정한 질병이 환자에게서 관찰되었다. 티라골루맙과 병용한 아테졸리주맙을 이용한 연구의 Ib상 부분에서, MTD에 도달하지 못했다. 방사선학적 부분 반응에 의해 측정된 항종양 활성은 1200 mg의 아테졸리주맙과 병용한 30 mg에서 시작하여 최대 600 mg 범위의 티라골루맙 용량에 걸쳐 관찰되었다.

[4217] 아테졸리주맙 + 티라골루맙 군 환자는 방사선 사진 및 생화학적 데이터, 국소 생검 결과(가능한 경우) 및 임상 상태(예컨대, 질병에 따른 통증과 같은 증상 악화)의 통합 평가 후 시험자가 결정한 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이점의 상실이 있을 때까지 표 74에 요약된 치료를 받는다. 환자는 사이클 3 이후에 수술을 받는다; 사이클 4의 치료는 수술 후 4주 내지 6주에 다시 개시된다.

표 74. 아테졸리주맙 + 티라골루맙 군의 치료 요법

주기 길이	투여량, 경로 및 요법(투여 순서로 나열된 약물)
21일	- 각 사이클의 1일차에 IV로 아테졸리주맙 1200 mg - 각 사이클의 1일차에 IV로 티라골루맙 600 mg

[4218]

[4219] 티라골루맙은 표 75에 기재된 바와 같이 각 21일 사이클의 1일차에 600 mg 고정 용량으로 IV 주입에 의해 투여

되며, 주입 후 관찰 기간을 갖는다. 티라골루맵의 투여는 훈련된 직원과 잠재적인 심각한 반응들을 관리하기에 적절한 장비 및 의약품에 즉시 접근할 수 있는 모니터링 설정에서 수행된다.

표 75. 1 차 및 후속 티라골루맵 주입의 투여

1차 주입	후속 주입
• 티라골루맵 주입 이전에 사전 투약은 허용되지 않는다. • 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 맥박 산소 측정, 혈압 및 체온)를 기록하여야 한다. • 티라골루맵은 60(±10)분에 걸쳐 주입되어야 한다. • 티라골루맵 주입 후, 환자는 60분 관찰 기간을 시작한다. • 주입 동안 15(±5)분 그리고 주입 후 30(±10)분 마다 활력 징후를 기록해야 한다. • 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시해야 한다.	• 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 투여에 대해 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사전 투약할 수 있다. • 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록하여야 한다. • 티라골루맵은 이전 주입이 주입 관련 반응 없이 허용되었던 경우 30(±10)분에 걸쳐, 또는 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우 60(±10)분에 걸쳐 주입되어야 한다. • 환자가 주입 관련 이상 반응 없이 이전의 티라골루맵 주입을 잘 허용하면 관찰 기간이 30분으로 단축된다. • 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험했거나 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 그리고 주입 후 15(±10)분 마다 활력 징후를 기록해야 한다.

실시예 18. W039613 연구에 대한 안전성 평가

A. 안전 매개변수 및 정의

안전성 평가는 심각한 이상 반응 및 특정 관심 대상의 이상 반응을 포함한 이상 반응의 모니터링 및 기록, 프로토콜-특정된 안전 실험실 평가의 수행, 프로토콜-특정된 활력 징후의 측정 및 연구의 안전성 평가에 중요하다고 간주되는 기타 프로토콜-특정된 검사의 수행으로 구성된다.

B. 이상 사례

의약품 임상시험 관리기준에 대한 국제의약품규제조화위원회(ICH) 지침에 따르면, 이상 반응은 인과 귀인과 상관없이, 제약학적 산물이 투여된 임상적 조사 개체에서의 임의의 유해한 의학적 발생이다. 따라서 이상 반응은

다음 중 어느 하나일 수 있다:

- 의약품에 관련된 것으로 간주되는지 여부와 상관없이, 의약품의 이용과 일시적으로 연관된 임의의 불리하고 의도하지 않은 징후(비정상적인 실험실 결과 포함), 증상 또는 질병.

- 임의의 새로운 질병 또는 기존 질병의 악화(공지된 장애의 특징, 빈도 또는 중증도에서 악화).

- 기준선에서 존재하지 않았던 간헐적 의학적 상태(예컨대, 두통)의 재발.

- 증상과 연관되거나, 또는 연구 치료 또는 병행 치료에서 변화 또는 연구 약물로부터 중단을 야기하는, 실험실 값 또는 다른 임상 시험(예컨대, ECG, 엑스선)에서 임의의 악화.

- 연구 치료의 배정에 앞서 일어난 것들을 비롯한, 프로토콜-강제된 개입(예컨대, 생검과 같은 선별 침습성 절차)에 관련된 이상 반응.

심각한 이상 반응

심각한 이상 반응은 다음의 기준 중 어느 하나를 충족하는 임의의 이상 반응이다:

- 치명적이다(즉, 이상 반응이 실제로 사망을 유발하거나 사망에 이르게 함).

- 생명을 위협한다(즉, 시험자의 관점에서 이상 반응이 환자를 즉각적인 사망 위험에 처하게 함). 이는 더 중

증의 형태로 발생했거나 계속되도록 허용된 경우 사망을 초래할 수 있는 임의의 이상 반응을 포함하지 않는다.

- [4236]
 - 입원 환자로서 입원이 필요하거나 연장된다.
- [4237]
 - 지속적이거나 유의한 장애/정상 생활 불능 상태를 초래한다(즉, 이상 반응으로 인해 정상적인 생활 기능을 수행하는 환자의 능력이 실질적으로 중단됨).
- [4238]
 - 연구 치료에 노출된 산모에게서 태어난 신생아/유아의 선천적 기형/선천적 결함이다.
- [4239]
 - 시험자의 판단에 따른 유의한 의학적 사건이다(예컨대, 환자를 위태롭게 할 수 있거나 상기에 나열된 결과 중 하나를 방지하기 위해 의료/외과적 개입이 필요할 수 있음).
- [4240] 용어 “중증” 및 “심각한”은 동의어가 아니다. 중증도는 이상 반응의 강도를 나타낸다(예컨대, 경증, 중등증 또는 중증으로 평가되거나 NCI CTCAE에 따라 평가됨; 이상 반응 자체는 비교적 경미한 의학적 유의성(예컨대, 추가 소견이 없는 중증 두통)을 가질 수 있다).
- [4241] 특정 관심 대상의 이상 반응
- [4242] 아테졸리주맙 + 티라글루맙 군에 대한 특정 관심 대상의 이상 반응은 다음과 같다:
- [4243]
 - Hy의 법칙에 의해 정의된, 빌리루빈 상승 또는 임상 황달과 함께 ALT 또는 AST 상승을 포함하는, 잠재적인 약물-유발 간 손상 사례.
- [4244]
 - 하기에 정의된, 연구 치료에 의한 것으로 의심되는 감염원의 전파:
- [4245] 임의의 병원성 또는 비병원성 유기체, 바이러스 또는 감염성 입자(예컨대, 전염성 해면상뇌증을 전파하는 프리온 단백질)가 감염원으로 간주된다. 감염원의 전파는 의약품에 노출된 환자의 감염을 나타내는 임상 증상 또는 실험실 소견으로부터 의심될 수 있다. 이 용어는 연구 치료의 오염이 의심되는 경우에만 적용된다.
- [4246]
 - 폐렴
- [4247]
 - 대장염
- [4248]
 - 내분비병증: 당뇨병, 췌장염, 부신 기능 부전 및 뇌하수체염.
- [4249]
 - AST 또는 ALT를 포함한 간염 > 10 x 정상 상한.
- [4250]
 - 전신성 홍반성 루푸스.
- [4251]
 - 신경학적 장애: 길랭-바레 증후군, 근무력 증후군 또는 중증 근무력증, 수막뇌염.
- [4252]
 - 과민증, IRR, 사이토카인 방출 증후군, 인플루엔자 유사 질환, HLH 및 MAS를 암시하는 사건.
- [4253]
 - 신장증
- [4254]
 - 안구 독성(예컨대, 포도막염, 망막염 및 시신경염).
- [4255]
 - 근염
- [4256]
 - 횡문근융해증을 포함한 근병증.
- [4257]
 - ≥ 2등급 심장 장애(예컨대, 심방세동, 심근염, 심낭염).
- [4258]
 - 혈관염
- [4259]
 - 자가 면역 용혈성 빈혈.
- [4260]
 - 중증 피부 반응(예컨대, 스티븐스-존슨 증후군, 수포성 피부염 또는 독성 표피 괴사).

[4261] **실시예 19. W039613 연구에 대한 통계적 고려 사항 및 분석 계획**

[4262] W039613 연구는 연구 중단을 통해 수집된 환자 데이터를 기반으로 분석된다. 달리 명시되지 않는 경우, 유효성 분석은 배정된 치료 요법에 대해 각 약물의 적어도 1회 용량이 투여된 모든 환자로 정의되는 유효성 평가 가능한 집단에 기반하며, 안전성 분석은 연구 치료를 받는 모든 환자로 정의되는 안전성 평가 가능한 집단에 기반한다.

[4263] 분석 결과는 환자가 실제로 받는 치료로 요약된다. 데이터는 샘플 크기에 따라 설명되고 요약된다. 연속 변수는 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값 및 최대값을 사용하여 요약된다. 범주형 변수는 개수 및 백분율을 사용하여 요약된다. 목록은 표본 크기가 작은 경우 표 대신 사용된다.

[4264] **A. 샘플 크기의 결정**

[4265] W039613 연구는 가설 분석을 위해 명백한 분석력 및 제1종 오류를 고려하도록 설계되지

[4266] 않았다. 대신, 상기 연구는 시스플라틴 부적격 MIBC 환자에게 투여시 면역요법 기반 치료 조합에 대한 예비 유효성, 안전성 및 PK 데이터를 얻기 위해 설계되었다. 약 150명 내지 350명의 환자가 연구 기간 동안 대조군 및 실험군에 무작위로 배정된다.

[4267] **B. 유효성 분석**

[4268] **일차 유효성 평가변수**

[4269] 일차 유효성 평가변수는 병리학적 완전 반응(pCR)으로, 완전 절제된 표본의 잔류 침습성 암이 존재하지 않는 환자의 비율로 정의된다. pCR 비율은 90% 신뢰 구간으로 각 군에 대해 계산된다. 또한, 실험군(들)과 대조군 사이의 pCR 차이가 90% 신뢰 구간으로 계산된다. 신뢰 구간은 표본 크기에 따라 직접 확률법 또는 왈드(Wald) 방법으로 추정된다. 반응 평가가 누락되거나 존재하지 않는 환자는 무반응자로 분류된다.

[4270] **이차 유효성 평가변수**

[4271] 이차 유효성 평가변수는 각각 특정 시점(예컨대, 12, 18, 24개월)에서의 랜드마크 무재발 생존(RFS), 랜드마크 무사건 생존(EFS) 및 랜드마크 전체 생존(OS)이다. 이러한 평가변수는 아래에 기재된다. 랜드마크 RFS 비율, 랜드마크 EFS 비율 및 랜드마크 OS 비율은 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법을 사용하여 각 연구군에 대해 추정되며, 90% CI는 그린우드(Greenwood) 공식을 사용하여 계산된다.

[4272] **탐색적 유효성 평가변수**

[4273] 탐색적 유효성 평가변수는 RFS, EFS, OS 및 병리학적 하향병기 비율이다.

[4274] 무재발 생존(RFS)은 수술 후 첫 번째 사이클의 1일차로부터 처음으로 보고된 질병의 재발 또는 임의의 원인으로 인한 사망시까지의 시간으로 정의된다. 질병의 재발 또는 사망이 보고되지 않은 환자의 경우 RFS는 수술 후 마지막 중앙 평가 당일에 중도절단된다.

[4275] 무사건 생존(EFS)은 무작위 배정시부터 다음 사건(하기 중 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의된다: 시험자에 의해 평가된, 수술을 불가능하게 하는 질병 진행; 국소 또는 원격 질병 재발; 또는 임의의 원인으로 인한 사망. 이러한 사건을 경험하지 않은 환자는 마지막 중앙 후 중앙 평가 시점에 중도절단된다.

[4276] 전체 생존(OS)은 무작위 배정시부터 임의의 원인으로 인한 사망시까지의 시간으로 정의된다. 사망하지 않은

[4277] 환자에 대한 데이터는 생존한 것으로 알려진 마지막 날짜에서 중도절단된다.

[4278] 병리학적 하향병기율은 방광 절제술 시 $\leq$ pT1pN0에 도달한 환자의 비율로 정의된다.

[4279] 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법은 각 연구군의 RFS, EFS 및 OS 중앙값을 추정하는 데 사용된다. 브룩마이어(Brookmeyer) 및 크라우리(Crowley) 방법은 각 연구군의 RFS, EFS 및 OS 중앙값에 대한 90% CI를 작성하는 데 사용된다.

[4280] **C. 안전성 분석**

[4281] 축어적 이상 반응 용어는 규제 활동을 위한 의학 사전(Medical Dictionary for Regulatory Activities)의 시소러스 용어에 매핑되며, 이상 반응 중증도는 NCI CTCAE v4.0에 따라 등급이 나뉜다.

[4282] 안전성은 이상 반응의 요약, 실험실 검사 결과의 변화, 활력 징후 및 ECG의 변화, 및 연구 약물에 대한 노출을

통해 평가된다. 병용 치료에 대한 노출 및 안전성 추적 기간은 각 병기 내 치료군별로 요약된다.

[4283] 치료 개시 후 발생하는 치료 관련 이상 반응이 요약되어 있다. 각 환자에 대해, 각 이상 반응에 대해 보고된 최대 증증도는 증증도 등급별 요약에 사용된다. 모든 치료 유발 이상 반응, 심각한 이상 반응, 연구 치료의 중단을 초래하는 이상 반응, ≥ 3 등급 이상 반응, 사망 및 사망 원인이

[4284] 매핑된 용어, 적절한 시소러스 수준 및 NCI CTCAE 증증도 등급으로 나열 및 요약된다.

[4285] 관련 실험실, 활력징후(맥박수, 호흡수, 혈압, 맥박 산소 측정, 및 체온) 및 ECG 데이터가 시간별로 표시되며, 적절한 경우 등급으로 식별된다. 추가적으로, 선택된 실험실 시험 결과의 교대표를 사용하여 기준선 및 기준선 이후 최대 증증도 등급을 요약한다. 활력 징후의 변화가 요약된다.

[4286] **D. 약동학 분석**

[4287] 아테졸리주맙(적어도 1회 용량의 아테졸리주맙을 투여받는 환자) 및 아테졸리주맙과 병용하여 투여되는 약물(적어도 1회 용량의 약물을 투여받는 환자)의 PK 분석을 위해 최소 샘플을 수집한다. 다양한 연구 약물의 혈청 또는 혈장 농도는 개별 값으로 보고되고, 적절한 경우 데이터가 허용하는 한 치료군별 및 사이클 및 날짜별로 요약된다(평균, 표준 편차, 변동 계수, 중앙값, 범위, 기하 평균 및 기하 평균 변동 계수). 다양한 연구 약물의 혈청 또는 혈장 농도의 개별 및 중앙값은 치료군별 및 사이클 및 날짜별로 표시된다. 복합 약물에 대한 PK 데이터는 내부 및 공개된 이전 연구로부터 입수 가능한 과거 데이터와 비교할 수 있다. 농도 데이터는 간격, 분포 용적, 곡선 아래 면적과 같은 PK 매개변수를 도출하기 위해 확립된 집단 PK 모델을 사용하는 다른 연구의 데이터와 통합될 수 있다.

[4288] PK 매개변수와 안전성, 유효성, PK 및 바이오마커 평가변수 간의 관계는 기술 통계를 통해 분석 및 보고될 수 있다.

[4289] **E. 면역원성 분석**

[4290] 면역원성은 아테졸리주맙 및 기타 연구 치료에 대해 적절하게 평가된다. 면역원성 분석은 적어도 1회의 항약물 항체(ADA) 평가를 받은 모든 환자를 포함한다. 환자는 받은 치료에 따라, 또는 연구 중단 전에 치료를 받지 않은 경우 할당된 치료에 따라 그룹화된다.

[4291] 아테졸리주맙의 경우, 기준선(기준선 유병률)에서 및 약물 투여 이후(기준선 이후 발생율)에서 ADA-양성 환자 및 ADA-음성 환자의 수 및 비율을 치료 그룹별로 요약한다. 기준선 이후 발생율을 결정할 때, 환자가 기준선에서 ADA 음성이거나 데이터가 누락되었지만 연구 약물 노출 후 ADA 반응이 발생하는 경우(치료 유도 ADA 반응), 또는 기준선에서 ADA 양성이고 하나 이상의 기준선 이후 샘플의 역가가 기준선 샘플의 역가보다 0.60-역가 단위 이상 큰 경우(치료 강화 ADA 반응), 환자는 ADA 양성으로 간주된다. 환자가 기준선에서 ADA 음성이거나 데이터가 누락되었고 기준선 이후의 모든 샘플들이 음성인 경우, 또는 기준선에서 ADA 양성이지만 역가가 기준선 샘플의 역가보다 0.60-역가 단위 이상 큰 기준선 이후 샘플들을 가지지 않는 경우(치료에 영향받지 않음), 환자는 ADA 음성으로 간주된다.

[4292] ADA가 검사되는 다른 연구 치료의 경우, 해당 약물에 대한 이전 연구에서 확립된 표준 방법에 따라 양성 결정된다.

[4293] ADA 상태와 안전성, 유효성, PK 및 바이오마커 평가변수 간의 관계는

[4294] 기술 통계를 통해 분석 및 보고될 수 있다.

[4295] **F. 바이오마커 분석**

[4296] 탐색적 바이오마커 분석은 유효성, 안전성, PK, 면역원성 및 기타 바이오마커 평가변수를 고려하여 연구 약물에 대한 반응과 이러한 바이오마커의 연관성을 이해하기 위한 노력의 일환으로 수행된다.

[4297] **G. 중간 분석**

[4298] 중간 분석은 연구 기간 동안 수행되며, 가장 빠른 중간 분석은 적어도 하나의 실험군이 예비 단계에서 등록을 완료하고 환자가 수술 후 pCR 평가를 완료한 경우 수행된다. 시험의뢰자가 적절하다고 판단하는 경우 추가 중간 분석을 수행할 수 있다. 사후 확률은 대조군과 비교한 실험군에서의 임상 활동성의 중간 분석을 기반으로 추가 등록을 안내하는 데 사용될 수 있다. 중간 분석에서 실험군의 활동성이 대조군의 활동성보다 높다고 시사되는 경우, 각 MIBC 코호트에 대해 실험군(확장 단계)에 25명의 추가 환자가 더 등록될 수 있다. 1b상 임상 시

험의 확장 및 종료에 대한 최종 결정은 전반적인 유익성-위해성 균형과, 새로운 외부 정보뿐만 아니라 시간-대-사건 평가변수 및 안전성 데이터를 비롯한 데이터 전체를 고려하여 이루어진다.

실시예 20. 전이성 요로상피세포 암종(mUC)을 가진 환자를 대상으로 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 Ib/II상, 공개 라벨, 다기관, 무작위 포괄적 연구

W039613은 백금 함유 요법 동안 또는 이후에 진행된 국소 진행성 또는 전이성 UC 환자에서 아테졸리주맙과 병용한 티라골루맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 Ib/II상, 라벨 공개, 다기관, 무작위 우산형 연구이다. 이 연구는 새로운 치료법이 나오면 새로운 치료군을 개방하거나, 최소한의 임상 활동성 또는 허용할 수 없는 독성을 나타내는 기존 치료군을 폐쇄하거나, 환자 집단을 수정할 수 있는 유연성을 갖도록 설계되었다(예컨대, 이전 항암 치료 또는 바이오마커 상태와 관련하여). 적격 환자는 처음에 여러 치료군 중 하나에 배정된다(도 25 참조). 병기 1 동안 임상적 이점의 상실 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 환자는 병기 2에서 다른 치료 요법으로 치료를 계속하기에 적격일 수 있다(도 25 참조).

A. 병기 1

병기 1 동안, 환자는 대조군(아테졸리주맙[아테조]) 또는 티라골루맙과 병용한 아테졸리주맙으로 구성된 실험군(아테조+티라)에 무작위로 배정된다(도 25 및 표 76 참조).

표 76. 병기 1 치료 요법^a

	환자 수 ^c	
치료 ^a	예비 단계 ^b	확장 단계 ^b
아테조(대조군) ^c	변수 ^c	변수 ^c
아테조 + 티라 ^c	15 ^c	25 ^c

아테조 = 아테졸리주맙; 티라 = 티라골루맙. ^a시험의뢰자는 주어진 치료군 내에서 등록을 연기하거나 보류하기로 결정할 수 있다. 따라서, 모든 실험군이 동시에 등록을 위해 개방되지 않을 수 있다.

^b예비 단계 동안 실험군에서 임상 활동성이 관찰되면, 확장 단계 동안 약 25명의 추가 환자가 해당 군에 등록된다. ^c무작위 배정 비율은 무작위 배정을 위해 개방되어 있는 실험군의 수에 따라 달라지며(예컨대, 군이 추가되거나

군의 무작위 배정이 보류되는 경우, 예비 단계의 결과 분석이 보류됨), 대조군에 배정될 가능성은 35%를 넘지 않는다.

표 77. 시험용 의약품의 표적 및 제안된 작용기전 분류^a

실험 IMP ^a	표적(들) ^a	제안된 작용기전 분류 ^a
아테졸리주맙 ^a	PD-L1 ^a	면역 관문 억제제 ^a
티라골루맙 ^a	TIGIT ^a	TIGIT 길항제는 T 세포 및 NK 세포 종양 살해 활성의 활성화 및 효과를 향상시킨다 ^a

PD-L1 프로그램된 사멸 리간드 1; Ig 및 ITIM 도메인이 있는 TIGIT T 세포 면역수용체.

실험군 내 등록은 예비 단계에 이어 확장 단계의 두 단계로 진행된다. 약 15명의 환자가 예비 단계에서 등록된다. 예비 단계 동안 실험군에서 임상 활동이 관찰되면, 확장 단계 동안 약 25명의 추가 환자가 해당 군에 등록될 수 있다.

시험의뢰자는 주어진 치료군 내에서 등록을 연기하거나 보류하기로 결정할 수 있다. 임상 활동성이 불충분하거나 허용할 수 없는 독성이 있는 실험군은 확장되지 않는다. 추가적인 하위군 분석을 가능하게 하기 위해, 잠재적인 예측적 바이오마커를 포함한 인구 통계학적 및 기준선 특성과 관련하여 치료군 간의 균형을 보장하기 위해 추가 환자를 등록할 수 있다. 프로토콜을 수정하여 연구 중에 새로운 실험군을 추가할 수 있다.

환자는 병기 2 치료군을 제외하고 치료군에 무작위로 배정된다. 또한, 무작위 배정 비율은 이용 가능한 실험군의 수에 따라서 달라지며(예컨대, 군이 추가되거나 군의 등록이 보류되는 경우, 예비 단계의 결과 분석이 보류됨), 대조군에 배정될 가능성은 35%를 넘지 않는다. 무작위 배정에는 군별 제외 기준이 고려된다. 환자가 특정

군에 대해

- [4312] 요약된 제외 기준 중 어느 하나라도 충족하는 경우, 환자는 해당 군에 대해 부적격이다(아래 참조).
- [4313] 아테졸리주맵 대조군 및 실험군 환자는 방사선 사진 및 생화학적 데이터, 국소 생검 결과(가능한 경우) 및 임상 상태(예컨대, 질병에 따른 통증과 같은 증상 악화)의 통합 평가 후 시험자가 결정한 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이점의 상실이 있을 때까지 치료를 받는다. 암 면역요법(CIT)(예컨대, 아테졸리주맵)을 사용한 T 세포 반응(가성 진행이라고 명명함) 설정에서 면역 세포 침윤으로 인한 종양 부담의 초기 증가 가능성으로 인해, 고형 종양의 반응 평가 기준, 버전 1.1(RECIST v1.1)에 따른 방사선학적 진행은 실제 질병 진행을 나타내지 않을 수 있다. 허용할 수 없는 독성이 없는 경우,
- [4314] CIT 약물로 치료를 받는 동안 RECIST v1.1에 따른 질병 진행 기준을 충족하는 환자는 다음 기준을 모두 충족하는 경우 연구 치료를 계속할 수 있다:
- [4315] • 사용 가능한 모든 데이터를 검토한 후 시험자가 결정한 임상적 이점의 증거.
- [4316] • 질병의 명백한 진행을 나타내는 증상 및 징후(새로운 또는 악화되는 고칼슘혈증과 같은 실험실 값을 포함함)의 부재.
- [4317] • 질병 진행에 기인할 수 있는 ECOG PS 감소의 부재.
- [4318] • 프로토콜이 허용하는 의료적 개입으로 관리할 수 없는 중요한 해부학적 부위(예컨대, 연수막 질환)에서 종양 진행의 부재.
- [4319] **B. 병기 2**
- [4320] 병기 1 동안, 시험자가 결정한 임상적 이점의 상실 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 환자는 적격 기준을 충족하는 경우 병기 2 동안 다른 치료 조합을 받기에 적격일 수 있다(도 25 참조). 하나 이상의 치료군에 적격한 병기 2의 환자에 대해 시험자가 치료군을 배정한다.
- [4321] 병기 2 치료는 환자가 임상적 이점의 상실 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 3개월 이내에 시작되어야 하며, 시험자가 결정한 임상적 이점의 상실 또는 허용할 수 없는 독성이 있을 때까지 계속된다. 환자는 가능한 빨리 병기 2 치료를 시작하도록 권장된다.
- [4322] 시험의뢰자는 적절한 경우 안전성 데이터, 예비 유효성 데이터 및 지원 정보(예컨대, 바이오마커 연구 데이터)의 검토를 기반으로 병기 2 치료군의 등록을 보류하거나 중단하기로 결정할 수 있다.
- [4323] **C. 연구 설계에 대한 이론적 근거**
- [4324] 환자 집단 및 아테졸리주맵 대조군에 대한 이론적 근거
- [4325] 이 연구는 백금 함유 요법 동안 또는 이후에 진행된 국소 진행성 또는 전이성 UC 환자를 등록한다.
- [4326] 아테졸리주맵(Tecentriq)은 백금 함유 요법, 비소세포암, 소세포암, 삼중 음성 유방암, 간세포암 및 흑색종 동안 또는 이후에 진행된 환자의 UC 치료에 승인되었다. 이전의 백금 함유 요법에 따라 진행된 UC 환자의 2차 치료에 대한 승인은 진행 중인 II상 연구 G029293(IMvigor210)의 코호트 2의 데이터를 기반으로 했으며, 이후
- [4327] IMvigor210과 III상 연구 G029294(IMvigor211)의 결과를 기반으로 유럽에서 동일한 적응증에 대한 완전한 승인이 이루어졌다. IMvigor210 코호트 2에서, 2017년 7월 12일 현재 310명의 환자가 등록되었으며, 완전 반응(CR) 비율 7% 중 ORR이 16%(95% CI: 13, 21)이고 반응 기간(DOR) 중앙값은 24.8개월(95% CI: 13.8, 30.4)인 것으로 관찰되었다. 안전성 평가에 따르면, 환자의 8%는 치료 중단으로 이어진 이상 반응이 있었고, 환자의 16%는
- [4328] 치료와 관련된 3등급 또는 4등급 이상 반응을 경험했으며, 가장 흔한 이상 반응은 피로, 설사, 가려움증이었다. 면역 매개 이상 반응은 전체 환자의 12%에서 발생했으며, 환자의 7%는 3등급 또는 4등급 면역 매개 이상 반응을 경험했다(3등급 또는 4등급 발진[1%], ALT 증가[2%], 혈액 빌리루빈 증가[2%], 횡문근융해증[1%]). IMvigor211에서는 2017년 3월 13일 현재 치료 목적(ITT) 집단에서 OS 중앙값이 8.6개월, ORR이 13.4%(10.5, 16.9), 그리고 DOR 중앙값이 21.7개월인 것으로 관찰되었다.
- [4329] 단일 제제 관문 억제제의 가능성에도 불구하고, 상대적으로 적은 비율의 환자만이 이점을 경험하므로, 면역요법 조합의 필요성이 강조된다. 아테졸리주맵의 이점을 보다 많은 수술이 불가능한 국소 진행성 및 전이성 UC 환자

집단으로 확대하기 위해, 이 연구의 여러 조합 짝은 다양한 기전을 통해 면역 체계를 자극할 것으로 예상된다.

[4330] 병기 2의 이론적 근거

[4331] 면역요법의 출현은 30년 만에 처음으로 mUC의 진정한 발전을 이루어냈다. 이러한 발전에도 불구하고, 더 많은 비율의 환자에게 이점을 확대하려면 실질적으로 더 많은 작업이 필요하다. 면역요법을 발전시키는 능력의 핵심은 근본적인 종양 면역 환경과 치료 순서가 반응에 어떻게 영향을 미치는지를 더 잘 이해하는 것에 있을 것이다.

[4332] 이 연구의 병기 2 부분을 통해 일부 환자는 질병 진행 후 후속 CIT 조합을 진행하여 CIT 요법에 반응하지 않거나 진행하는 환자의 면역 탈출 기전에 대한 과학적 이해를 높일 수 있다. 병기 2에 등록할 수 있는 환자의 능력에 중요한 것은 면역 환경과 병기 1 치료 동안 발생할 수 있는 모든 변화를 평가할 수 있도록 생검을 받을 수 있는 능력이다. 병기 2에 참여하면 환자와 제공자는 기존의 화학요법을 통해 얻을 수 없는 지속적인 반응과 개선된 독성 프로파일의 잠재력을 가진 치료 옵션에 접근할 수 있다. 병기 2 치료는 다른 잠재적으로 더 표준적인 옵션을 제공하는 치료를 배제한다; 따라서, 환자는 병기 2에 등록함으로써 생존 이점이 있을 수 있는 요법을 포기하게 된다는 사실이 병기 2 동의 과정에서 통지된다.

[4333] 병기 2에서 아테조 + EV 및 아테조 + SG 군의 이론적 근거

[4334] 환자는 임상적 이점이 상실된 후 아테조 +EV 또는 아테조 +SG로 병기 2 치료를 받을 기회가 주어질 수 있다.

[4335] 이전에 CPI 치료를 받은, 단일 제제 엔포르투맵 베도틴을 투여받은 환자에서 보고된 강력한 치료 반응으로 인해, 아테조 + EV의 조합이 병기 2에 선택되었다. 특히, 엔포르투맵 베도틴의 I상 임상 시험에서, 권장 II상 엔포르투맵 베도틴 용량으로 치료받은 전이성 방광 환자 17명 중 8명(47%; 95% CI: 23, 72.2)이 PR을 획득했다(Petrylak et al., *J Clin Oncol*, 35(15 Suppl): 106, 2017). 이러한 발견은 엔포르투맵 베도틴이 CPI 이후 공간에서 이점을 제공할 수 있음을 시사한다. 엔포르투맵 베도틴에 아테졸리주맵을 추가하면 반응 지속성을 개선할 잠재력이 있다. 또한, 미세소관 교란 요법은 면역원성 세포 사멸을 유도하고 항종양 면역 반응을 개시할 잠재력이 있다.

[4336] 백금계 요법 및 관문 억제제 요법을 진행한, 단일 제제 사시투주맵 고비테칸을 투여받은 mUC 환자에서 관찰된 강력한 치료 반응으로 인해, 아테조 +SG의 조합이 병기 2에 선택되었다. 특히, II상 TROPHY-U-01 연구에서, 사시투주맵 고비테칸은 간 전이 환자에서 25.0%의 ORR을 비롯하여 35명의 환자에서 29%의 ORR을 나타냈다(Tagawa et al., *J Clin Oncol*, 37(7 Suppl): 3199-3212, 2019). 이러한 발견은 사시투주맵 고비테칸이 CPI 이후 공간에서 이점을 제공할 수 있음을 시사한다. 화학요법 및 면역요법 후 진행된 환자에서 아테졸리주맵과 사시투주맵 고비테칸의 병용은, 아테졸리주맵이 사시투주맵 고비테칸의 항종양 활성에 의해 매개되는 염증으로부터 유도된 항종양 면역 반응을 강화할 수 있게 함으로써 시너지를 제공할 수 있다.

[4337] 초기 방사선학적 진행 이후 면역요법 기반 치료의 이론적 근거

[4338] 면역 치료제 연구에서, CR, 부분 반응(PR) 및 안정적인 질병은 각각 종양 부담의 명백한 증가에 대한 방사선학적 증거 이후에 발생하는 것으로 나타났다. T 세포 반응의 설정에서 면역 세포 침윤에 의해 야기된 이러한 종양 부담의 초기 증가는 가성 진행으로 명명되었다(Hales et al., *Ann Oncol*, 21: 1944-1951, 2010).

[4339] 연구 PCD4989g에서, 종양 성장의 증거와 그에 따른 반응이 여러 종양 유형에서 관찰되었다. 또한, 방사선학적 진행의 증거가 있는 일부 반응 환자에서, 새로운 병변의 생검 또는 기존 병변의 새로운 성장 부위에는 면역 세포가 있고 생존 가능한 암세포가 없는 것으로 나타났다. 가성 진행 후 반응의 가능성으로 인해, 이 연구에서 면역요법 기반 치료군에 무작위로 배정된 환자는 유익성-위해성 비율이 시험자에 의해 유리한 것으로 판단되는 경우 RECIST v1.1에 따른 명백한 방사선학적 진행 이후에

[4340] 병용 치료를 계속할 수 있다. 방사선 사진 및 생화학적 데이터, 국소 생검 결과(가능한 경우) 및 임상 상태의 통합 평가 후 시험자가 결정한 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이점의 상실이 있을 경우 환자는 치료를 중단해야 한다.

[4341] 구체적인 연구 목적 및 해당 평가변수를 표 78 및 표 79에 요약한다.

표 78. 병기 1의 목적 및 해당 평가변수

1차 유효성 목표	해당 평가변수
병기 1 동안 면역요법 기반 치료 조합의 유효성을 평가한다.	RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 병기 1 동안 ≥ 4 주 간격으로 연속 2회에 걸쳐 CR 또는 PR을 보인 환자의 비율로 정의되는 객관적 반응을
2차 유효성 목표	해당 평가변수
병기 1 동안 면역요법 기반 치료 조합의 유효성을 평가한다.	무작위 배정시부터 RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 병기 1에서 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망(둘 중 먼저 발생하는 것)의 최초 발생시까지의 시간으로 정의되는 무작위 배정 후 PFS.

[4342]

	무작위 배정시부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의되는 무작위 배정 후 OS. 해당 시점에서 임의의 원인으로 인한 사망을 경험하지 않은 환자의 비율로 정의되는 특정 시점(예컨대, 12개월)에서의 OS 비율. 병기 1 동안 보고된 객관적 반응의 최초 발생시부터 RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망(둘 중 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의되는 DOR. RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 ≥ 18주 동안의 안정적인 질병 또는 CR 또는 PR로 정의되는 질병 통제.
탐색적 유효성 목표	해당 평가변수
병기 1 동안 면역요법 기반 치료 조합의 유효성을 평가한다.	iRECIST에 따라 시험자가 결정하는 객관적 반응. iRECIST에 따라 시험자가 결정하는 무작위 배정 후 PFS. • iRECIST에 따라 시험자가 결정하는 DOR. • iRECIST에 따라 시험자가 결정하는 질병 통제.
안전성 목적	해당 평가변수
병기 1 동안 면역요법 기반 치료 조합의 유효성을 평가한다.	이상 반응의 발생률, 특성 및 중증도, 및 실험실 이상, 여기서 중증도는 NCI CTCAE v4.0에 따라 결정됨. 활력 징후에서 기준선으로부터의 변화. 표적화된 임상 실험실 검사 결과에서 기준선으로부터 변화.

[4343]

탐색적 약동학적 목적	해당 평가변수
병기 1 동안 면역요법 기반 치료 조합의 일부로서 투여되는 약물의 PK 프로필을 특성화한다.	지정된 시점에서의 각 약물의 혈장 또는 혈청 농도(적절한 경우).
병기 1 동안의 약물 노출과 면역요법 기반 치료 조합의 유효성 및 안전성 사이의 잠재적 관계를 평가한다.	각 약물에 대한 혈장 또는 혈청 농도 또는 PK 매개변수(적절한 경우, 이용 가능한 데이터를 기반으로 함)와 유효성 평가변수 간의 관계. 각 약물에 대한 혈장 또는 혈청 농도 또는 PK 매개변수(적절한 경우, 이용 가능한 데이터를 기반으로 함)와 안전성 평가변수 간의 관계.
탐색적 면역원성 목적	해당 평가변수
병기 1 동안 면역요법 기반 치료 조합의 일부로서 투여되는 약물에 대한 면역 반응을 평가한다.	ADA 형성이 측정되는 약물의 경우: 기준선에서의 ADA의 존재에 대한 연구 기간 동안의 ADA의 존재.
병기 1 동안 ADA의 잠재적 효과를 평가한다.	ADA 형성이 측정되는 약물의 경우: ADA 상태와 유효성, 안전성 또는 PK 평가변수 간의 관계.
탐색적 바이오마커 목적	해당 평가변수

[4344]

연구 치료에 대한 반응을 예측하는 바이오마커(즉, 예측적 바이오마커), 더 중증의 질병 상태로의 진행과 연관되는 바이오마커(즉, 예후적 바이오마커), 연구 치료에 대한 내성과 연관되는 바이오마커, 이상 반응 발생에 대한 민감성과 연관되는 바이오마커(즉, 안전성 바이오마커), 연구 치료 활성의 증거를 제공할 수 있는 바이오마커(즉, 약력학적 바이오마커), 또는 질병 생물학에 대한 지식과 이해를 높일 수 있는 바이오마커를 병기 1동안 식별한다.	혈액 및 종양 조직의 바이오마커와 유효성, 안전성, PK, 면역원성 또는 기타 바이오마커 평가변수 간의 관계.

[4345]

[4346]

ADA = 항약물 항체; CR = 완전 반응; DOR = 반응 기간; iRECIST = 면역 RECIST; NCI CTCAE v4.0 = 미국 국립 암연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어 기준, 버전 4.0; OS = 전체 생존; PFS = 무진행 생존; PK = 약동학; PR = 부분 반응; RECIST v1.1 = 고형 종양의 반응 평가 기준, 버전 1.1.

표 79. 병기 2의 목적 및 해당 평가변수

탐색적 유효성 목표	해당 평가변수
병기 2 동안 면역요법 기반 치료 조합의 유효성을 평가한다.	RECIST v1.1 및 iRECIST에 따라 시험자가 결정한 병기 2 동안 □4주 간격으로 연속 2회에 걸쳐 CR 또는 PR을 보인 환자의 비율로 정의되는 객관적 반응을. 병기 2의 개시로부터 RECIST v1.1 및 iRECIST에 따라 시험자가 결정한 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망 (둘 중 먼저 발생하는 것)의 최초 발생시까지의 시간으로 정의되는 병기 2 개시 후 PFS. 병기 2 동안 보고된 객관적 반응의 최초 발생시부터 RECIST v1.1 및 iRECIST에 따라 시험자가 결정한 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망 (둘 중 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의되는 DOR. RECIST v1.1 및 iRECIST에 따라 시험자가 결정한 □18주 동안의 안정적인 질병, 또는 CR 또는 PR로 정의되는 질병 통제.
안전성 목적	해당 평가변수
병기 2 동안 면역요법 기반 치료 조합의 안전성을 평가한다.	이상 반응의 발생률, 특성 및 중증도, 및 실험실 이상, 여기서 중증도는 NCI CTCAE v4.0에 따라 결정됨. 표적화된 활력 징후에서 기준선으로부터 변화. 표적화된 임상 실험실 검사 결과에서 기준선으로부터 변화.

[4347]

약동학 목표	해당 평가변수
병기 2 동안 면역요법 기반 치료 조합의 일부로서 투여되는 약물의 PK 프로필을 특성화한다.	지정된 시점에서의 각 약물의 혈장 또는 혈청 농도(적절한 경우).
면역원성 목표	해당 평가변수

[4348]

병기 2 동안 면역요법 기반 치료 조합의 일부로서 투여되는 약물에 대한 면역 반응을 평가한다.	ADA 형성이 측정되는 약물의 경우: 기준선에서의 ADA의 존재에 대한 연구 기간 동안의 ADA의 존재.
탐색적 면역원성 목적	해당 평가변수
병기 2 동안 ADA의 잠재적 효과를 평가한다.	ADA 형성이 측정되는 약물의 경우: ADA 상태와 유효성, 안전성 또는 PK 평가변수 간의 관계.
탐색적 바이오마커 목적	해당 평가변수
연구 치료에 대한 반응을 예측하는 바이오마커(즉, 예측적 바이오마커), 더 중증의 질병 상태로의 진행과 연관되는 바이오마커(즉, 예후적 바이오마커), 연구 치료에 대한 내성과 연관되는 바이오마커, 이상 반응 발생에 대한 민감성과 연관되는 바이오마커(즉, 안전성 바이오마커), 연구 치료 활성의 증거를 제공할 수 있는 바이오마커(즉, 약력학적 바이오마커), 또는 질병 생물학에 대한 지식과 이해를 높일 수 있는 바이오마커를 병기 2 동안 식별한다.	혈액 및 종양 조직의 바이오마커와 유효성, 안전성, PK, 면역원성 또는 기타 바이오마커 평가변수 간의 관계.

[4349]

[4350]

ADA = 항약물 항체; CR = 완전 반응; DOR = 반응 기간; iRECIST = 면역 RECIST; NCI CTCAE v4.0 = 미국 국립 암연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어 기준, 버전 4.0; OS = 전체 생존; PFS = 무진행 생존; PK = 약동학; PR = 부분 반응; RECIST v1.1 = 고형 종양의 반응 평가 기준, 버전 1.1.

[4351]

D. 평가 및 모니터링

[4352]

모든 환자는 연구 전반에 걸쳐 이상 반응에 대해 면밀히 모니터링되며, 이상 반응은 국립 암 연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어 기준, 버전 4.0(NCI CTCAE v4.0)에 따라 등급이 매겨진다. 환자는 처음 54주 동안은 9주마다(사이클 1의 1일차에 시작함) 종양 평가를 받고, 그 후로는 12주마다 종양 평가를 받는다. 반응은

[4353]

시험자가 RECIST v1.1(Eisenhauer et al., Eur J Cancer, 45: 228-247, 2009))을 사용하여 평가한다. 실험군에서 임상 활동성이 나타나면, 시험의뢰자는 종양 판독 시설의 평가를 위해 해당 군에 대한 종양 평가 스캔을

[4354]

제출하도록 요청할 수 있다.

[4355]

기준선 종양 조직 샘플은 바람직하게는 연구 시작 시 실시한 생검을 통해 모든 환자로부터 수집한다. 시험자가 생검을 시행할 수 없다고 판단하는 경우, 보관 종양 조직을 제출할 수 있다. 또한, (시험자가 임상적으로 가능하다고 판단하는 경우) 종양 조직은 시험자에 의해 결정된 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이점의 상실로 인해 병기 1을 중단한 환자로부터 수집된다. 이 샘플과 연구 기간 동안 수집된 혈액 샘플은 바이오마커 연구에 활용된다.

[4356]

아테졸리주맙 및 기타 치료제의 약동학(PK) 특성 및/또는 면역원성을 특성화하기 위해, 연구 치료의 투여 이전 및 동안의 다양한 시점에서 혈액 샘플을 획득한다.

[4357]

E. 연구 종료 및 연구 기간

[4358]

연구 종료는 전화 또는 현장 방문에 의해 수행되는 생존 추적 방문을 포함하여 두 병기 모두에서 마지막 환자 마지막 방문을 완료한 날짜로 정의된다.

[4359]

제1 환자의 스크리닝부터 연구 종료까지의 총 연구 기간은 약 3~5년이다.

[4360]

실시예 21. W039613 mUC 연구를 위한 재료 및 방법

[4361]

A. 병기 1의 포함 기준

[4362]

환자는 병기 1에 대한 자격을 갖추기 위해 아래에 요약된 기준을 모두 충족해야 한다.

[4363]

· 사전 동의서에 서명할 당시의 연령 18세 이상

[4364]

· 시험자가 결정한 기대 수명 $\geq$ 3개월.

[4365]

· 조직학적으로 보고된 국소 진행성(T4b, 임의의 N; 또는 임의의 T, N2-N3) 또는 전이성 UC(M1, 병기 IV)(신우, 요관, 방광 및 요도를 포함하는 요로의 TCC 또는 요로상피 세포 암종이라고도 명명함). 혼합 조직을 가진 환자

는 지배적인 이행 세포 패턴을 가져야 한다. 국소 진행성 방광암은 골반 측벽 또는 인접한 내장의 침윤(임상 병기 T4b) 또는 부피가 큰

- [4366] 결절 전이(N2-N3)를 기준으로 수술이 불가능해야 한다.
- [4367] · 중앙 검사를 통한 PD-L1 및/또는 추가 바이오마커 상태의 결정에 적합한 대표적인 중앙 표본의 가용성. 기준 선 중앙 조직 샘플은 바람직하게는 연구 시작 시 실시한 생검을 통해 모든 환자로부터 수집한다.
- [4368] 파라핀 블록의 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 중앙 표본(바람직함) 또는 염색되지 않은 갓 절단된 연속 절편을 포함하는 적어도 16개의 슬라이드를 관련 병리 보고서와 함께 제출해야 한다. 10-15개의 슬라이드만 사용할 수 있는 경우, 환자는 여전히 연구에 대해 적격일 수 있다. 중앙 조직은 전체 및 생존 가능한 중앙 함량을 기반으로 하여 품질이 양호해야 한다.
- [4369] 미세 바늘 흡입, 칫솔질, 흉막 삼출액의 세포 펠렛, 골 전이, 및 세척 샘플은 허용하지 않는다. 코어-바늘 생검 표본의 경우, 평가를 위해 최소 3개의 코어를 제출해야 한다. 사용 가능한 코어가 3개 미만인 환자는 여전히 적격일 수 있다. TURBT 표본은 국소 병리학적 검토에 의해 확인된 방광 중앙의 근육 침습성 성분(즉, T2 이상)을 포함해야 한다. TURBT 표본에 근육 침습성 성분이 포함되어 있지 않은 경우, 방광 절제술/신장 절제술 또는 전이성 확산 시 획득한 표본(즉, 전이성 병변의 표본)이 무작위 배정 이전에 요구된다.
- [4370] · 수술 불가능, 국소 진행성 또는 전이성 UC 또는 질병 재발에 대한 1개 이하의 백금 함유 요법(예컨대, GC, MVAC, CarboGem)을 통한 치료 동안 또는 이후의 질병 진행. 요법은 적어도 2 사이클의 백금 함유 요법을 받는
- [4371] 환자로 정의된다. 이전에 보조/신보조 화학요법을 받고 백금 함유 보조/신보조 요법으로 치료 후 12개월 이내에 진행한 환자는 2라인 환자로 간주된다. 환자는 진행성 또는 전이성 UC에 대해 이전에 2개 이하의 치료 요법(필요한 백금계 요법 포함)을 받았을 수 있다. 환자는 모든 이전 요법(들) 동안 또는 이후에 질병 진행을 나타내야 한다. 화학방사선 요법 이후 질병 진행이 있는 환자는 이전 방사선요법 포트 외부에서 진행을 나타내야 한다.
- [4372] **B. 병기 1 및 병기 2의 포함 기준**
- [4373] 환자는 병기 1 또는 병기 2에 대한 자격을 갖추기 위해 아래에 요약된 기준을 모두 충족해야 한다.
- [4374] ● 시험자의 판단으로, 연구 프로토콜을 준수하는 능력.
- [4375] ● 0 또는 1의 ECOG PS.
- [4376] ● RECIST v1.1에 따른 측정 가능한 질병(적어도 하나의 표적 병변) 이전에 방사선 조사된 병변은 방사선 조사 이후 해당 부위에서 진행성 질병이 명백하게 보고된 경우에만 측정 가능한 질병으로 간주될 수 있다.
- [4377] ● 다음 실험실 검사 결과에 의해 정의되는, 연구 치료 개시 전
- [4378] 14일 이내에 획득한 적절한 혈액 및 종말 기관 기능:
- [4379] - ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L(1500/\mu L)$, 과립구 집락 자극 인자(G-CSF) 지원 없음.
- [4380] - WBC 수 $\geq 2.5 \times 10^9/L(2500/\mu L)$.
- [4381] - 림프구 수 $\geq 0.5 \times 10^9/L(500/\mu L)$.
- [4382] - 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/L(100,000/\mu L)$, 수혈 없음.
- [4383] - 헤모글로빈 $\geq 90 \text{ g/L}(9.0 \text{ g/dL})$.
- [4384] 환자는 수혈을 받을 수 있다; 그러나, 수혈은 적격성에 대한 선별 실험실 검사 후 2주 이내에 허용되지 않는다.
- [4385] 에리트로포이에틴 생성이 낮은 단발성 신장 또는 만성 신장 질환이 있는 환자는 에리트로포이에틴 자극제를 사용할 수 있다.
- [4386] - AST, ALT, 및 알칼리성 인산분해효소(ALP) $\leq 2.5 \times$ 정상 상한치(ULN), 다음은 예외임:

- [4387] 간 전이가 보고된 환자: AST 및/또는 ALT $\leq 5 \times$ ULN
- [4388] 문서로 기록된 간 또는 골 전이를 가진 환자: ALP $\leq 5 \times$ ULN.
- [4389] - 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN, 다음은 예외임:
- [4390] 공지의 Gilbert병 환자: 빌리루빈 수준 $\leq 3 \times$ ULN.
- [4391] - 알부민 ≥ 25 g/L(2.5 g/dL).
- [4392] - 크레아티닌 청소율 ≥ 30 mL/분(콕크로프트-골트(Cockcroft-Gault) 공식을 사용하여 계산됨).
- [4393] - 치료적 항응고제를 투여받지 않는 환자의 경우:
- [4394] PTT 또는 aPTT $\leq 1.5 \times$ ULN
- [4395] PT 또는 INR $< 1.5 \times$ ULN.
- [4396] • 치료적 항응고제를 투여받는 환자의 경우: 연구 치료 개시 전 14일 동안 안정적인 항응고 요법.
- [4397] • 선별검사 시 HIV 검사 음성. 이전에 HIV 검사 결과가 양성이었던 적이 없는 환자는 현지 규정에 따라 허용되지 않는 한 선별검사 시 HIV 검사를 받는다.
- [4398] • 선별검사 시 총 B형 간염 코어 항체(HBcAb) 검사 음성, 또는 선별검사 시 총 HBcAb 검사 양성 후 정량적 B형 간염 바이러스(HBV) DNA < 500 IU/mL. HBV DNA 검사는 HBcAb 검사가 양성인 환자에게만 시행된다. HCV RNA 검사는 HCV 항체 검사가 양성인 환자에게만 시행된다.
- [4399] • 선별 검사시 C형 간염 바이러스(HCV) 항체 검사 음성, 또는 선별 검사시 HCV 항체 검사 양성 후 HCV RNA 검사 음성. HCV RNA 검사는 HCV 항체 검사 양성인 환자에게만 시행된다.
- [4400] • 가임 여성의 경우: 금욕 유지(이성간 성교 금지) 또는 피임 방법 사용에 대한 동의 및 난자 기증 자체에 대한 동의
- [4401] • 남성의 경우: 금욕을 유지하기로 동의(이성간 성교 금지) 또는 피임법 사용에 대한 동의 및 정자 기증을 자체에 대한 동의.
- [4402] **C. 병기 2의 선정 기준**
- [4403] 환자는 병기 2에 대한 자격을 갖추기 위해 다음 기준을 모두 충족해야 한다:
- [4404] · 아테졸리주맙 대조군 환자: 대조군 치료를 받는 동안 시험자가 결정한 임상적 이점의 상실 후 3개월 이내에 병기 2 치료를 개시할 수 있는 능력.
- [4405] · 병기 1 동안 실험군에 속한 환자: 병기 1 치료를 받는 동안 시험자가 결정한 아테졸리주맙과 관련이 없는 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이점의 상실을 경험한 후 3개월 이내에 병기 2 치료를 개시할 수 있는 능력.
- [4406] · 병기 1 중단 시 수행된 생검에서 채취된 종양 표본의 가용성.
- [4407] **D. 배제 기준**
- [4408] 다음 기준 중 어느 하나에 부합하는 환자는 병기 1 및 병기 2 동안 등록에서 제외된다. 제외 기준의 사건 등급은 NCI CTCAE v4.0을 기반으로 한다.
- [4409] **병기 1의 제외 기준**
- [4410] 다음 기준 중 어느 하나에 부합하는 환자는 병기 1로부터 제외된다:
- [4411] T 세포 공동 자극 요법 또는 항-TLA-4, 항-PD-1 및 항-PD-L1 치료 항체를 포함하는 CPI를 사용한 이전 치료.
- [4412] 폴리(아데노신 디포스페이트[ADP]-리보스) 폴리머라제(PARP) 억제제, 벡틴-4 표적화제, 신호 조절 단백질 α -표적화제, TIGIT 표적화제, Trop-2 표적화제, FAP 지시 요법, 4-1BB(CD137) 지시 요법 또는 토포이소머라제 1 억제제를 사용한 치료를 포함하는 프로토콜 지정 연구 치료 중 어느 하나를 통한 이전 치료.

- [4413] ● 연구 치료 개시 전 28일 이내의 임상시험 요법에 의한 치료.
- [4414] ● 연구 치료 개시 전 3주 이내의 화학요법 또는 호르몬 요법을 포함한 임의의 승인된 항암 요법; 다음 예외가 허용됨:
 - [4415] - 골 전이 또는 연조직 병변에 대한 완화 방사선요법은 기준선 영상화 >14일 전에 완료해야 한다.
 - [4416] - 호르몬 대체 요법 또는 경구 피임약
- [4417] ● 대조군에만 적격
- [4418] 병기 1 및 병기 2의 제외 기준
- [4419] 다음 기준 중 어느 하나에 부합하는 환자는 병기 1 및
- [4420] 병기 2로부터 제외된다:
- [4421] ● 선행 동종이계 줄기 세포 이식 또는 고행 장기 이식.
- [4422] ● 연구 치료 개시 전 4주 또는 약물 반감기의 5배(둘 중 더 긴 것) 이내의 전신 면역자극제(인터페론 및 인터루킨 2를 포함하나 이에 한정되지 않음)를 사용한 치료.
- [4423] ● 연구 치료 개시 전 2주 이내의 전신 면역억제 약물(코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 탈리도마이드 및 항종양 괴사 인자- α 제를 포함하나 이에 한정되지 않음)을 사용한 치료, 또는 연구 치료 동안 전신 면역억제제의 필요성에 대한 예상, 다음은 예외임:
 - [4424] 급성 저용량 전신 면역억제 약물 또는 1회 펄스 용량의 전신 면역억제 약물(예컨대, 조영제 알레르기에 대한 코르티코스테로이드 48시간)을 투여받은 환자는 연구에 적격이다.
 - [4425] 무기질 코르티코이드(예컨대, 플루드로코르티손), 만성 폐쇄성 폐질환 또는 천식에 대한 코르티코스테로이드, 또는 기립성 저혈압 또는 부신피질 기능부전에 대한 저용량 코르티코스테로이드를 투여받은 환자는 연구에 적격이다.
- [4426] ● 연구 치료 개시 전 4주 이내의 약독화 생백신을 사용한 치료, 또는 아테졸리주맙 치료 동안 또는 아테졸리주맙의 마지막 투여 후 5개월 이내의 이러한 백신의 필요성에 대한 예상.
- [4427] ● 조절되지 않는 흉막 삼출, 심낭 삼출, 또는 반복적인 배액 절차가 필요한 복수(매월 1회 또는 더 자주). 유치 카테터(예컨대, PLEURX)의 사용이 허용된다.
- [4428] ● 통제되지 않는 중양 관련 통증. 통증 약제를 필요로 하는 환자는 연구 엔트리에서 안정된 섭생 중에 있어야 한다. 완화 방사선 요법으로 치료할 수 있는 증상이 있는 병변(예컨대, 골 전이 또는 신경 충격을 유발하는 전이)은 등록 전에 치료해야 한다. 환자는 방사선의 영향에서 회복되어야 함. 환자는 방사선의 영향에서 회복되어야 함. 추가 성장지 기능적 결함이나 난치성 통증을 유발할 가능성이 있는 무증상 전이성 병변(예컨대, 현재 척수 압박과 관련이 없는 경막외 전이)은
 - [4429] 등록 전에 적절한 경우 국소 치료를 고려해야 한다.
- [4430] ● 조절되지 않거나 증상이 있는 고칼슘혈증(이온화 칼슘 >1.5 mmol/L, 칼슘 >12 mg/dL 또는 교정된 혈청 칼슘 $>ULN$).
- [4431] ● 증상이 있거나 치료되지 않았거나 활발히 진행중인 CNS 전이. 치료된 CNS 병변이 있는 무증상 환자는 다음 기준이 모두 충족되는 경우 적격이다:
 - [4432] - RECIST v1.1에 따라 측정 가능한 질병은 CNS 외부에 있어야 한다.
 - [4433] - 환자는 두개내 출혈 또는 척수 출혈의 병력이 없다.
 - [4434] - 환자는 연구 치료 개시 전 7일 이내에 정위 방사선요법, 연구 치료 개시 전 14일 이내에 전뇌 방사선요법, 또는 연구 치료 개시 전 28일 이내에 신경외과적 절제술을 받지 않았다.

- [4435] - 환자는 CNS 질환에 대한 요법으로서 지속적인 코르티코스테로이드 필요성이 없다. 안정적인 용량의 항경련제 요법이 허용된다.
- [4436] • 연수막 질환의 병력.
- [4437] • 중증 근무력증, 근염, 자가면역 간염, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 염증성 장질환, 항인지질항체 증후군, 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 길랭-바레 증후군 또는 다발성 경화증을 포함하나 이에 한정되지 않는 자가 면역 질환 또는 면역 결핍의 활성화 또는 병력, 다음은 예외임:
- [4438] 자가면역 관련 갑상선 기능저하증의 병력이 있고 갑상선 대체 호르몬을 투여받고 있는 환자는 연구에 적격이다. 안정적인 인슐린 요법을 받고 있는 조절된 제1형 당뇨병 환자는 연구에 적격이다. 습진, 건선, 만성 단순 태선 또는 피부과적 징후만 있는 백반증이 있는 환자(예컨대, 건선성 관절염 환자는 제외됨)는 다음 조건이 모두 충족되는 경우 연구에 적격이다:
- [4439] - 발진은 체표면적의 10%를 차지해야 한다.
- [4440] - 질병은 기준선에서 잘 조절되며, 저역가 국소 코르티코스테로이드만 필요하다.
- [4441] - 지난 12개월 이내에 소랄렌 + 자외선 A 방사선, 메토틱렉세이트, 레티노이드, 생물학적 제제, 경구 칼시뉴린 억제제, 또는 고역가 또는 경구 코르티코스테로이드를 필요로 하는 기저 조건의 급성 악화가 발생하지 않았다.
- [4442] • 특발성 폐섬유증, 폐색성 기관지염(예컨대, 폐색성 세기관지염), 약물 유발성 폐렴 또는 특발성 폐렴의 병력, 또는 선별 흉부 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔에서의 활동성 폐렴의 증거. 방사선 분야에서 방사선 폐렴 (섬유증) 병력은 허용됨
- [4443] • 적절하게 치료된 자궁경부의 상피내암종, 비흑색종 피부암종, 국소 전립선암, 관상피내암종, 또는 병기 I 자궁암과 같은 무시할 수 있는 전이 또는 사망의 위험(예컨대, 5년 전체 생존[OS] 비율 >90%)이 있는 악성 종양을 제외한, 선별검사 이전 2년 이내의 UC 이외의 악성 종양의 병력. 전립선 특이적 항원(PSA) 재발 없이 치료 목적으로 치료된 국소 전립선암(병기 $\leq$ pT2c, 글리슨(Gleason) 점수 $\leq$ 7 및 전립선암 진단 시 PSA $\leq$ 20 ng/mL로 정의됨) 환자는 적격이다. 치료 경험이 없고 능동 감시를 받고 있는 기존의 저위험 전립선암(병기 cT1/T2a, 글리슨 점수 $\leq$ 6 및 PSA $\leq$ 10 ng/mL로 정의됨)이 있는 환자는 적격이다.
- [4444] • 활동성 결핵(TB)(즉, TB의 징후와 증상이 있음).
- [4445] • 감염 합병증, 세균혈증 또는 중증 폐렴으로 인한 입원을 포함하나 이에 한정되지 않는 연구 치료 개시 전 4주 이내의 중증 감염, 또는 시험자의 의견에서 환자의 안전에 영향을 미칠 수 있는 임의의 활성화 감염.
- [4446] • 연구 치료 개시 전 2주 이내의 치료적 경구 또는 IV 항생제를 사용한 치료.
- [4447] (예컨대, 요로 감염 또는 만성 폐쇄성 폐질환 악화를 예방하기 위해) 예방적 항생제를 투여받는 환자는 연구에 적격이다.
- [4448] • 뉴욕심장학회 심장 질환(III군 이상), 심근경색증 또는 뇌혈관 장애와 같은 무작위 배정 전 3개월 이내의 유의한 심혈관 질환, 불안정 부정맥 또는 불안정 협심증.
- [4449] • 조절되지 않는 고혈압(수축기 혈압 > 140 mmHg 및/또는 확장기 혈압 > 95 mmHg으로 정의됨) 이러한 매개변수를 달성하기 위한 항고혈압 요법이 허용된다.
- [4450] • 연구 치료 개시 전 28일 이내의 3등급 출혈 또는 출혈 사건.
- [4451] • 연구 치료 개시 전 4주 이내의 진단 이외의 주요 외과적 절차, 또는 연구 기간 동안 주요 외과적 절차의 필요성에 대한 예상. 중심 정맥 접근 카테터(예컨대, 포트 또는 이와 유사한 것)의 배치는 주요 수술 절차로 간주되지 않으므로 허용된다.
- [4452] • 임의의 등급의 탈모증 및 $\leq$ 2등급 말초 신경병증을 제외한 $\leq$ 1등급 이상으로 개선되지 않은 이전 항암 요법의 이상 반응.

- [4453] * 임상시험용 약물의 사용을 금하거나, 결과 해석에 영향을 미칠 수 있거나, 연구에 참여하는 환자의 능력을 손상시키거나, 또는 치료 합병증으로 인해 환자를 높은 위험에 처하게 할 수 있는 임의의 기타 질병, 대사 기능 장애, 신체 검사 소견 또는 임상 검사 소견.
- [4454] * 키메라 또는 인간화 항체 또는 융합 단백질에 대한 중증 알레르기 반응의 병력.
- [4455] * 중국 햄스터 난소 세포 제품 또는 재조합 인간 항체에 대한 공지된 과민증.
- [4456] * 부형제(히스티딘, 트레할로스 이수화물 및 폴리소르베이트 20을 포함함)의 연구 약물 중 어느 하나에 대한 공지된 불내성 또는 과민증.
- [4457] * 사전 투약에 필요한 약물(아세트아미노펜, 라니티딘, 디펜히드라민 및 메틸프레드니솔론) 중 어느 하나에 대한 공지된 불내성.
- [4458] * 병기 2 진입 환자: 병기 1 동안 아테졸리주맙을 허용할 능력이 없음.
- [4459] * 연구 기간 동안 임신 또는 수유 중이거나 임신할 의사가 있는 경우. 가임 여성은 연구 치료 시작 전 14일 이내에 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.
- [4460] * 병기 2 진입 환자: 동의 시점에 1등급 이상 또는 기준으로 해결되지 않은 면역요법 관련 이상 반응, 다음은 예외임: 보충 요법으로 적절하게 관리되는 진행 중인 내분비 사건이 있는 환자는 적격이다.
- [4461] *병기 1 동안 아테조+티라 군에 대한 추가적인 제외 기준*
- [4462] 다음 기준 중 어느 하나를 충족하는 환자는 병기 1 동안 아테조+티라 군에서 제외된다.
- [4463] * 선별검사 시 활동성 EBV 감염 및 공지되거나 의심되는 만성 활동성 EBV 감염. 선별검사 시 EBV 바이러스 캡시드 항원 IgM 검사가 양성인 환자는 이 군으로부터 제외된다. 활동성 감염 또는 의심되는 만성 활동성 감염을 선별하기 위해 임상적으로 지시된 대로 EBV 중합효소연쇄반응(PCR) 검사를 수행한다. EBV PCR 검사가 양성인 환자는 이 군으로부터 제외된다.
- [4464] **E. 허용된 요법**
- [4465] 환자는 연구 기간 동안 하기의 요법을 사용하는 것이 허용된다:
- [4466] * 경구 피임약
- [4467] * 호르몬 대체 요법
- [4468] * 예방적 또는 치료적 항응고 요법(예컨대, 안정적인 용량의 와파린 또는 안정적인 용량의 저분자량 헤파린)
- [4469] * 제도적 기준에 따라 투여되는 예방적 항생제 또는 항바이러스제
- [4470] * 비활성화 인플루엔자 예방 접종
- [4471] * 식욕 자극제로 투여되는 메게스트롤 아세테이트
- [4472] * 미네랄로코르티코이드(예컨대, 플루드로코르티손)
- [4473] * 만성 폐쇄성 폐질환 또는 천식에 투여되는 코르티코스테로이드
- [4474] * 기립성 저혈압 또는 부신피질 기능부전에 투여된 저용량 코르티코스테로이드
- [4475] * 전립선 암에 대한 성선자극호르몬 방출 호르몬 또는 길항제를 이용한 호르몬 요법
- [4476] * 하기에 개략된 바와 같은 완화 방사선 요법(예컨대, 공지된 골 전이의 치료 또는 통증의 증상 완화):
- [4477] 2 사이클의 치료 후, 종양 표적 병변의 평가를 방해하지 않는 한 고식적 방사선요법이 허용된다(예컨대, 조사할

병변이 측정 가능한 질병의 유일한 부위가 아니어야 함). 아테졸리주맙 치료는 고식적 방사선요법 동안 계속될 수 있다.

● 하기 요약된 국소 요법(예컨대, 수술, 정위 방사선 수술, 방사선요법, 고주파 절제):

3개 이하의 병변을 조절하기 위해 국소 요법이 필요한 혼합 반응을 경험하는 환자는 의학 모니터 요원의 승인을 받은 후에도 여전히 연구 치료를 계속하기에 적격일 수 있다. 표적 병변에 대한 국소 요법을 받는 환자는 더 이상 방사선학적 반응에 대해 평가할 수 없지만

진행에 대해서는 계속 평가할 수 있다.

항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사용한 사전 투약은 시험자의 재량에 따라 2차 및 후속 아테졸리주맙 주입에 대해서만 투여될 수 있다.

주입 관련 증상을 경험한 환자는 증상에 따라 아세트아미노펜, 이부프로펜, 디펜히드라민, 및/또는 H₂ 수용체 길항제(예컨대, 파모티딘, 시메티딘), 또는 지역 표준 관행에 따른 등가의 약물로 치료를 받을 수 있다. 호흡 곤란, 저혈압, 쉼쉼 거림, 기관지경련, 빈맥, 산소 포화도 감소 또는 호흡 곤란으로 나타나는 중증 주입 관련 반응들은 임상적으로 지시된 바와 같은 보조 요법(예컨대, 보조 산소 및 β_2 아드레날린 작용제)으로 관리해야 한다.

D. 아테졸리주맙 군의 재료 및 방법

아테졸리주맙은 승인된 용량(TECENTRIQ® U.S. Package Insert; TECENTRIQ® SmPC)인 3주마다 1200 mg 고정 용량(Q3W)(각 21일 사이클의 1일차에 1200 mg)으로 투여된다(표 80). 항종양 활성은 1 내지 20 mg/kg Q3W 범위의 용량에 걸쳐 관찰되었다. 연구 PCD4989g에서, 아테졸리주맙의 최대 내약성 용량은 도달되지 않았으며, 어떤 용량에서도 용량 제한 독성이 관찰되지 않았다. 1200 mg Q3W의 고정 용량(15 mg/kg Q3W의 평균 체중 기반 용량에 해당)은 비임상 연구(Deng et al., MAbs, 8: 593-603, 2016)와 이용 가능한 임상 약동학, 유효성 및 안전성 데이터를 기반으로 선택되었다.

아테졸리주맙 대조군 환자는 방사선 사진 및 생화학적 데이터, 국소 생검 결과(가능한 경우) 및 임상 상태(예컨대, 질병에 따른 통증과 같은 증상 악화)의 통합 평가 후 시험자가 결정한 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이점의 상실이 있을 때까지 치료를 받는다. 치료 배정 후 7일 이내에 치료를 개시해야 한다. 환자는 사이클 3 이후에 수술을 받는다; 사이클 4의 치료는 수술 후 4주 내지 6주에 다시 개시되어야 한다.

■ 표 80. 아테졸리주맙 군의 치료 요법

사이클 길이	투여량, 경로 및 요법
21일	각 사이클의 1일차에 IV로 아테졸리주맙 1200 mg

아테졸리주맙의 투여는 훈련된 직원과 잠재적인 심각한 반응들을 관리하기에 적절한 장비 및 의약품에 즉시 접근할 수 있는 모니터링 설정에서 수행된다.

[4488] 아테졸리주맙 주입은 표 81에 요약된 지침에 따라 투여된다.

표 81. 1차 및 후속 아테졸리주맙 주입의 투여

1차 주입	후속 주입
- 아테졸리주맙 주입 이전에 사전 투약은 허용되지 않는다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 맥박 산소 측정, 혈압 및 체온)를 기록하여야 한다. - 아테졸리주맙은 60(±15)분에 걸쳐 주입되어야 한다. - 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 15(±5)분 그리고 주입 후 30(±10)분 마다 활력 징후를 기록해야 한다. - 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시해야 한다.	- 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 투여에 대해 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사전 투약할 수 있다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록하여야 한다. - 아테졸리주맙은 이전 주입이 주입 관련 반응 없이 허용되었던 경우 30(±10)분에 걸쳐, 또는 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우 60(±15)분에 걸쳐 주입되어야 한다. - 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험했거나 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 그리고 주입 후 30(±10)분 마다 활력 징후를 기록해야 한다.

[4489]

F. 아테졸리주맙 + 티라골루맙 군의 재료 및 방법

[4490]

[4491] 아테졸리주맙은 전술한 바와 같이 투여된다(표 81 참조).

[4492]

티라골루맙은 600 mg 고정 용량으로 IV로 Q3W(각 21일 사이클의 1일차에 600 mg) 투여된다. 600 mg 고정 용량으로 IV로 Q3W는 단일 제제 티라골루맙 또는 티라골루맙과 병용한 아테졸리주맙을 이용한 결합된 Ia상/Ib상 연구 G030103의 이용 가능한 임상 PK, 유효성 및 안전성 데이터를 기반으로 선택되었다. 단일 제제로서 티라골루맙을 사용한 연구의 Ia상 부분에서, MTD에 도달하지 못했으며, 용량 증량에서 DLT가 관찰되지 않았다. 임상

[4493]

마감일 현재, 티라골루맙에 대한 항약물 항체(ADA)는 모든 용량 수준에 걸쳐 Ia상 또는 Ib상 부분에서 드물었다. 400 mg에서 시작하는 티라골루맙 용량에서, 연구의 Ia상 부분에서 장기간 안정한 질병이 환자에게서

[4494]

관찰되었다. 티라골루맙과 병용한 아테졸리주맙을 이용한 연구의 Ib상 부분에서, MTD에 도달하지 못했다. 방사선학적 부분 반응에 의해 측정된 항종양 활성은 1200 mg의 아테졸리주맙과 병용한 30 mg에서 시작하여 최대 600 mg 범위의 티라골루맙 용량에 걸쳐 관찰되었다.

[4495]

아테졸리주맙 + 티라골루맙 군 환자는 방사선 사진 및 생화학적 데이터, 국소 생검 결과(가능한 경우) 및 임상 상태(예컨대, 질병에 따른 통증과 같은 증상 악화)의 통합 평가 후 시험자가 결정한 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이점의 상실이 있을 때까지 표 82에 요약된 치료를 받는다. 환자는 사이클 3 이후에 수술을 받는다; 사이클 4의 치료는 수술 후 4주 내지 6주에 다시 개시된다.

표 82. 아테졸리주맙 + 티라골루맙 군의 치료 요법

사이클 길이	투여량, 경로 및 요법(투여 순서로 나열된 약물)
21일	- 각 사이클의 1일차에 IV로 아테졸리주맙 1200 mg - 각 사이클의 1일차에 IV로 티라골루맙 600 mg

[4496]

[4497] 티라골루맙은 표 83에 기재된 바와 같이 각 21일 사이클의 1일차에 600 mg 고정 용량으로 IV 주입에 의해 투여되며, 주입 후 관찰 기간을 갖는다. 티라골루맙의 투여는 훈련된 직원과 잠재적인 심각한 반응들을 관리하기에 적절한 장비 및 의약품에 즉시 접근할 수 있는 모니터링 설정에서 수행된다.

표 83. 1차 및 후속 티라골루맙 주입의 투여

1차 주입	후속 주입
•티라골루맙 주입 이전에 사전 투약은 허용되지 않는다. •주입 전 60분 이내에 팔력 징후(맥박수, 호흡수, 맥박 산소 측정, 혈압 및 체온)를 기록하여야 한다. •티라골루맙은 60(±10)분에 걸쳐 주입되어야 한다. •티라골루맙 주입 후, 환자는 60분 관찰 기간을 시작한다. •주입 동안 15(±5)분 그리고 주입 후 30(±10)분마다 팔력 징후를 기록해야 한다. •환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시해야 한다.	•환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 투여에 대해 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사전 투약할 수 있다. •주입 전 60분 이내에 팔력 징후를 기록하여야 한다. •티라골루맙은 이전 주입이 주입 관련 반응 없이 허용되었던 경우 30(±10)분에 걸쳐, 또는 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우 60(±10)분에 걸쳐 주입되어야 한다. •환자가 주입 관련 이상 반응 없이 이전의 티라골루맙 주입을 잘 허용하면 관찰 기간이 30분으로 단축된다. •환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험했거나 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 그리고 주입 후 15(±10)분마다 팔력 징후를 기록해야 한다.

[4498]

[4499]

W039613 mUC 연구에 대한 안전성 평가를 실시예 18에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[4500]

실시예 22. W039613 mUC 연구에 대한 통계적 고려 사항 및 분석 계획

[4501]

W039613 분석은 연구 중단을 통해 수집한 환자 데이터를 기반으로 한다. 달리 명시되지 않는 경우, 유효성 분석은 배정된 치료 요법에 대해 각 약물의 적어도 1회 용량이 투여된 모든 환자로 정의되는 유효성 평가 가능한 집단에 기반하며, 안전성 분석은 연구 치료를 받는 모든 환자로 정의되는 안전성 평가 가능한 집단에 기반한다.

[4502]

분석 결과는 환자가 실제로 받는 치료와 해당되는 경우 병기(병기 1 또는 병기 2)별로 요약된다. 데이터는 샘플 크기에 따라 설명되고 요약된다. 연속 변수는 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값 및 최대값을 사용하여 요약된다. 범주형 변수는 개수 및 백분율을 사용하여 요약된다. 목록은 표본 크기가 작은 경우 표 대신 사용된다.

[4503]

A. 샘플 크기의 결정

[4504]

W039613 연구는 가설 분석을 위해 명백한 분석력 및 제1종 오류를 고려하도록 설계되지

[4505]

않았다 대신, 상기 연구는 백금 함유 요법 동안 또는 이후에 진행된 국소 진행성 또는 전이성 UC 환자에게 투여 시 면역요법 기반 치료 조합에 대한 예비 유효성, 안전성 및 PK 데이터를 얻기 위해 설계되었다. 약 160명 내지 385명의 환자가 연구 기간 동안 대조군 및 실험군에 무작위로 배정된다.

[4506]

B. 유효성 분석

[4507]

일차 유효성 평가변수

[4508]

일차 유효성 평가변수는 RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정하고 상기와 같이 정의되는 병기 1 동안의 객관적 반응률(ORR)이다(표 78 참조). 반응 평가가 누락되거나 존재하지 않는 환자는 무반응자로 분류된다.

[4509]

CR 또는 PR을 보인 환자의 비율로 정의되는 ORR은 90% CI(클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 직접 확률법)로 각 군에 대해 계산된다. 또한, 실험군과 대조군 사이의 ORR 차이가 90% CI로 계산된다. CI는 표본 크기에 따라 직접 확률법 또는 월드(Wald) 방법으로 추정된다.

[4510]

이차 유효성 평가변수

[4511]

이차 유효성 평가변수는 상기에서 정의된 바와 같은 병기 1 동안의 무진행 생존(PFS), OS, 특정 시점(예컨대, 12개월)에서의 OS, DOR, 및 질병 통제이다(표 78 참조). PFS, DOR 및 질병 통제는 RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한다.

[4512]

DOR은 CR 또는 PR을 보인 유효성 평가 가능한 환자에 대해 도출된다.

[4513]

연구 단계에서 기록된 질병 진행 또는 사망이 없는 환자의 경우, PFS 및 DOR은 마지막 종양 평가 당일에 검열

및 삭제된다. OS 분석 시점에서 계속 살아 있는 환자는 생존이 공지된 마지막 날짜에 중도 절단된다.

[4514] 카플란-마이어 방법은 브룩마이어 및 크라우리 방법을 사용하여 구성된 90% CI로 PFS, OS 및 DOR의 중앙값을 추정하는 데 사용된다. 또한, 특정 시점에서의 OS 비율이 분산의 그린우드 추정치에 기반하여 계산된 90% CI로 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정된다.

[4515] 18주 동안의 안정적인 질병, PR 또는 CR을 보인 환자의 비율로 정의되는 질병 통제율은 클로퍼-피어슨 직접 확률법을 사용하여 추정된 90% CI로 각 치료군에 대해 계산된다

[4516] 탐색적 유효성 평가변수

[4517] 탐색적 유효성 평가변수는 iRECIST에 따라 시험자가 결정한 병기 1 동안의 ORR, PFS, DOR 및 질병 통제; 및 RECIST v1.1 및 iRECIST에 따라 시험자가 결정한 병기 2 동안의 객관적 반응, PFS, DOR 및 질병 통제이다. ORR, PFS, DOR 및 질병 통제는 전술한 동일한 방법을 사용하여 분석된다 DOR은 CR 또는 PR을 보인 유효성 평가 가능한 환자에 대해 도출된다.

[4518] **C. 중간 분석**

[4519] 중간 분석은 연구 기간 동안 수행되며, 가장 빠른 중간 분석은 적어도 하나의 실험군이 병기 1 예비 단계에서 등록을 완료하고 환자를 최소 9주 동안 추적한 경우 수행된다. 적절하다고 판단되는 경우 추가 중간 분석을 수행할 수 있다. 사후 확률은 대조군과 비교한 실험군에서의 임상 활동성의 중간 분석을 기반으로 추가 등록을 안내하는 데 사용될 수 있다. 중간 분석에서 실험군의 활동성이 대조군의 활동성보다 높다고 시사되는 경우, 실험군(확장 단계)에 25명의 추가 환자가 더 등록될 수 있다. 이러한

[4520] 1b상 임상 시험의 확장 및 종료에 대한 최종 결정은 전반적인 유익성-위해성 균형과, 새로운 외부 정보뿐만 아니라 시간-대-사건 평가변수 및 안전성 데이터를 비롯한 데이터 전체를 고려하여 이루어진다.

[4521] 또한, 분석은 약 15명의 환자가 병기 2 치료군에 등록되고 최소 9주 동안 추적된 후에 수행된다. 병기 2 치료군에서 임상 활동성이 관찰되지 않으면, 해당 군의 추가 등록이 중단된다.

[4522] **D. 기타 분석**

[4523] 안전성 분석, 약동학 분석, 면역원성 분석 및 바이오마커 분석을 실시예 19에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[4524] 실시예 23. 국소 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 환자를 대상으로 면역요법 기반 치료 조합의 유효성과 안전성을 평가하는 Ib/II상, 공개 라벨, 다기관, 무작위, 포괄적 연구

[4525] **A. 연구 설계의 개요**

[4526] Y039609는 식도암 환자에서 면역요법 기반 치료 조합의 유효성, 안전성 및 약동학을 평가하는 Ib/II상, 라벨 공개, 다기관, 무작위 우산형 연구이다. 이 연구는 식도암 환자에게 투여시 면역요법 기반 치료 조합에 대한 예비 유효성, 안전성 및 PK 데이터를 얻기 위해 설계되었다. 또한, 이 연구는 새로운 치료법이 나오면 새로운 치료군을 개방하거나, 최소한의 임상 활동성 또는 허용할 수 없는 독성을 나타내는 기존 치료군을 폐쇄하거나, 환자 집단을 수정할 수 있는 유연성을 갖도록 설계되었다(예컨대, 이전 항암 치료 또는 바이오마커 상태와 관련하여).

[4527] 이전에 질병에 대한 전신 치료를 받은 적이 없는 식도암 환자가 이 연구에 등록된다. 적격 환자는 3개의 치료군 중 하나에 무작위 배정된다. 병기 1 동안 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 대조군의 환자는 병기 2에서 다른 치료 요법으로 치료를 계속하기에 적격일 수 있다.

[4528] 병기 1 치료

[4529] 병기 1 동안, 식도암 환자는 화학요법 대조군(시스플라틴 + 5-FU) 또는 2개의 실험군 중 하나에 무작위로 배정된다: 티라골루맙 및 화학요법과 병용한 아테졸리주맙(아테조 + 티라골루맙 + 시스플라틴 + 5-FU), 또는 화학요법과 병용한 아테졸리주맙(아테조 + 시스플라틴 + 5-FU). 병기 1의 치료 요법에 대한 세부사항은 표 84에 제공된다. 병기 1의 치료 요법에 대한 세부사항은 표 84에 제공된다.

표 84. 코호트 1 치료 투약법.

	연구 치료	환자 수(무작위 배정) ^a	
		예비 단계	확장 단계 ^c
1L 식도암 ^b	아테조 + 티라 +시스플라틴+5-FU	40	25
	아테조 +시스플라틴 +5-FU	40	25
	시스플라틴 +5-FU	변수	

[4530]

[4531]

1L = 1라인; 5-FU = 5-플루오로우라실; 아테조 + 아테졸리주맙; 티라 + 티라글루맙. A 무작위 배정 ^a 무작위 배정 비율은 등록을 위해 개방되어 있는 실험군의 수에 따라 달라지며(예컨대, 군이 추가되거나 군의 등록이 보류되는 경우, 예비 단계의 결과 분석이 보류됨), 주어진 시간에 35% 이하의 환자가 대조군에 무작위로 배정된다. 무작위 배정 비율은 유망한 임상 활동성을 나타낸 실험군의 등록을 증가시키기 위해 변경될 수 있다. ^b 시험의뢰자는 주어진 치료군 내에서 등록을 연기하거나 보류하기로 결정할 수 있다. 최소 임상 활동성 또는 허용할 수 없는 독성이 있는 실험군은

[4532]

확장되지 않는다. ^c 예비 단계 동안 실험군에서 임상 활동성이 관찰되면,

[4533]

확장 단계 동안 약 25명의 추가 환자가 해당 군에 등록된다.

[4534]

병기 1의 구체적인 연구 목적 및 해당 평가변수를 표 85에 요약한다.

표 85. 병기 1의 목적 및 해당 평가변수

목적	해당 평가변수(들)
1차 유효성 목표:	
• 병기 1 동안 모든 군에서 면역요법 기반 치료 조합의 유효성을 평가한다	• RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 병기 1 동안 $\geq$ 4주 간격으로 연속 2회에 걸친 완전 반응 또는 부분 반응으로 정의되는 객관적 반응
2차 유효성 목표:	
• 병기 1 동안 모든 군에서 면역요법 기반 치료 조합의 유효성을 평가한다	• 무작위 배정 후 PFS, RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정대로 무작위 배정 시점부터 질병 진행의 첫 발생 또는 임의의 원인으로 인한 사망에 이르기까지의 시간(중 먼저 발생한 시간)으로 정의됨. • 무작위 배정 이후 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의되는 무작위 배정 후 OS • 특정 시점(예컨대, 6개월 및 12개월)에서의 OS • 병기 1에서 보고된 객관적 반응의 최초 발생시부터 RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망(둘 중 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의되는 DOR • RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한 $\geq$ 16주 동안의 안정적인 질병 또는 완전 또는 부분 반응으로 정의되는 질병 통제 • IHC에 의한 TIGIT 양성 종양 환자의 객관적 반응 • IHC에 의한 PD-L1 IC/TC 양성 종양 환자의 객관적 반응
탐색적 유효성 목표:	
• 병기 1 동안 모든 실험군에서 면역요법 기반 치료 조합의 유효성을 평가한다	• iRECIST에 따라 시험자가 결정하는 객관적 반응 • iRECIST에 따라 시험자가 결정하는 무작위 배정 후 PFS • iRECIST에 따라 시험자가 결정하는 DOR • iRECIST에 따라 시험자가 결정하는 질병 통제

[4535]

안전성 목적:	
• 병기 1 동안 모든 군에서 면역요법 기반 치료 조합의 안전성을 평가한다	- 국립암연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어 기준, 버전 4.0에 따라 결정된 중증도와 함께 이상 반응 및 실험실 이상의 발생률, 특성 및 중증도 - 활력 징후 및 ECG 매개변수의 기준선으로부터의 변화 - 표적화된 임상 실험실 검사 결과에서 기준선으로부터의 변화
약동학적 목표:	
• 병기 1 동안 면역요법 기반 치료 조합의 일부로서 투여되는 약물의 PK 프로필을 특성화한다	• 지정된 시점에서 각 약물의 혈장 또는 혈청 농도(적절한 경우)
탐색적 약동학적 목적:	
• 병기 1 동안의 약물 노출과 면역요법 기반 치료 조합의 유효성 및 안전성 사이의 잠재적 관계를 평가한다	- 각 약물에 대한 혈장 또는 혈청 농도 또는 PK 매개변수(입수 가능한 데이터를 기반으로 적절한 경우) 및 유효성 평가변수 간의 관계 - 각 약물에 대한 혈장 또는 혈청 농도 또는 PK 매개변수(입수 가능한 데이터를 기반으로 적절한 경우) 및 유효성 평가변수 간의 관계
면역원성 목표:	
• 병기 1 동안 면역요법 기반 치료 조합의 일부로서 투여되는 약물에 대한 면역 반응을 평가한다	• 각 약물에 대한 혈장 또는 혈청 농도 또는 PK 매개변수(적절한 경우 이용 가능한 데이터를 기반으로 함)와 안전성 평가변수 간의 관계
면역원성 목적:	
• 병기 1 동안 면역요법 기반 치료 조합의 일부로서 투여되는 약물에 대한 면역 반응을 평가한다	• ADA 형성이 측정되는 약물의 경우, 기준선에서의 ADA의 존재에 대한 연구 기간 동안의 ADA의 존재

탐색적 바이오마커의 목적:	
연구 치료에 대한 반응을 예측하는 바이오마커(즉, 예측적 바이오마커), 더 중증의 질병 상태로의 진행과 연관되는 바이오마커(즉, 예후적 바이오마커), 연구 치료에 대한 내성과 연관되는 바이오마커, 이상 반응 발생에 대한 민감성과 연관되는 바이오마커(즉, 안전성 바이오마커), 연구 치료 활성의 증거를 제공할 수 있는 바이오마커(즉, 약력학적 바이오마커), 또는 질병 생물학에 대한 지식과 이해를 높일 수 있는 바이오마커를 병기 1 동안 식별한다	혈액 및 종양 조직에서의 바이오마커와 유효성, 안전성, PK, 면역원성, 또는 다른 바이오마커 평가변수 간의 관계

ADA = 항약물 항체; DOR = 반응 기간; IC = 면역 세포; IHC = 면역조직화학; iRECIST = 면역 기반 치료제를 위한 수정 RECIST v1.1; PFS = 무진행 생존; PK = 약동학; RECIST v1.1 = 고형 종양의 반응 평가 기준, 버전 1.1; TC = 종양 세포; TIGIT = Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체

비고: 한 시점에서의 전체 반응은 RECIST v1.1을 사용하여 시험자가 평가한다.

2개의 실험군의 등록은 예비 단계와 이후 확장 단계의

두 단계로 진행된다.

약 100명 내지 165명의 환자가 병기 1 동안 등록된다. 최대 약 40명의 환자가 예비 단계 동안 2개의 실험군에 등록되어 TIGIT 및 PD-L1 발현이 높은 충분한 수의 환자를 확보하여 이 하위집단 내에서 이점 및 위험 평가를 용이하도록 한다. 예비 단계 동안 실험군에서 임상 활동이 관찰되면, 확장 단계 동안 약 25명의 추가 환자가 해당 군에 등록될 수 있다. 시험의뢰자는 주어진 치료군 내에서 등록을 연기하거나 보류하기로 결정할 수 있다.

최소 임상 활동성 또는 허용할 수 없는 독성이 있는 실험군은 확장되지 않는다. 프로토콜을 수정하여 연구 중에 새로운 실험군을 추가할 수 있다.

병기 1의 환자는 치료군에 무작위로 배정되고, 무작위 배정 비율은 이용 가능한 실험군의 수에 따라서 달라지며 (예컨대, 군이 추가되거나 군의 등록이 보류되는 경우, 예비 단계의 결과 분석이 보류됨), 대조군에 배정될 가능성은 35%를 넘지 않는다. 무작위 배정 비율은 유망한 임상 활동성을 나타낸 실험군의 등록을 증가시키기 위

해 변경될 수 있다. 무작위 배정에는 군별 제외 기준이 고려된다. 환자가 특정군에 대해 요약된 제외 기준 중 어느 하나라도 충족하는 경우, 환자는 해당 군에 대해 부적격이다.

[4545] 대조군의 환자는 허용할 수 없는 독성 또는 RECIST v1.1에 따른 질병 진행이 있을 때까지 치료를 받는다. 대조군의 환자는 방사선 사진 및 생화학적 데이터, 국소 생검 결과(가능한 경우) 및 임상 상태(예컨대, 질병에 따른 통증과 같은 증상 악화)의 통합 평가 후 시험자가 결정한 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이점의 상실이 있을 때까지 치료를 받는다. 암 면역요법(CIT)(예컨대, 아테졸리주맙)을 사용한 T 세포 반응(가성 진행이라고 명명함) 설정에서 면역 세포 침윤으로 인한 종양 부담의 초기 증가 가능성으로 인해, RECIST v1.1에 따른 방사선학적 진행은 실제 질병 진행을 나타내지 않을 수 있다. 허용할 수 없는 독성이 없는 경우, CIT 약물로 치료를 받는 동안 RECIST v1.1에 따른 질병 진행 기준을 충족하는 환자는 다음 기준을 모두 충족하는 경우 연구 치료를 계속할 수 있다:

[4546] - 사용 가능한 모든 데이터를 검토한 후 시험자가 결정한 임상적 이점의 증거.

[4547] - 질병의 명백한 진행을 나타내는 증상 및 징후(새로운 또는 악화되는 고칼슘혈증과 같은 실험실 값을 포함함)의 부재.

[4548] - 질병 진행에 기인할 수 있는 ECOG 전신 활동도 감소의 부재.

[4549] - 프로토콜이 허용하는 의료적 개입으로 관리할 수 없는 중요한 해부학적 부위(예컨대, 연수막 질환)에서 종양 진행의 부재.

[4550] - 초기 질병 진행 시점에 연구 치료를 계속하기 위해 다른 치료 옵션을 연기하는 것을 인정하는 환자의 서면 동의.

[4551] *병기 2 치료*

[4552] RECIST v1.1에 따른 질병 진행을 경험한 대조군의 환자는 적격 기준을 충족하고 병기 2 군이 등록을 위해 개방되어 있는 경우 병기 2 동안 다른 치료 조합을 받는 옵션을 제공받는다. 병기 2 치료 요법은 아테졸리주맙 + 티라골루맙이다.

[4553] 허용할 수 없는 독성을 경험한 대조군의 환자는 의학 모니터 요원의 승인을 받은 후 병기 2 치료에 대해 적격일 수 있다. 병기 2 치료는 환자가 RECIST v1.1에 따른 질병 진행 또는 병기 1에서 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 3개월 이내에 시작되어야 하며, 시험자가 결정한 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이점의 상실이 있을 때까지 계속된다.

[4554] 병기 2의 구체적인 연구 목적 및 해당 평가변수를 표 86에 요약한다.

표 86. 병기 2의 목적 및 해당 평가변수

목적	해당 평가변수(들)
탐색적 유효성 목표: 병기 2 동안 환자에서 면역요법 기반 치료 조합의 유효성을 평가한다	- RECIST v1.1 및 iRECIST에 따라 시험자가 결정한 병기 2 동안 ≥ 4주 간격으로 연속 2회에 걸친 완전 반응 또는 부분 반응으로 정의되는 객관적 반응 - 병기 2 개시 시부터 RECIST v1.1 및 iRECIST에 따라 시험자가 결정한 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망(둘 중 먼저 발생하는 것)의 최초 발생시까지의 시간으로 정의되는 병기 2 개시 후 PFS - 병기 2 동안 보고된 객관적 반응의 최초 발생시부터 RECIST v1.1 및 iRECIST에 따라 시험자가 결정한 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망(둘 중 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의되는 DOR - RECIST v1.1 및 iRECIST에 따라 시험자가 결정한 ≥ 16주 동안의 안정적인 질병 또는 완전 또는 부분 반응으로 정의되는 질병 통제
안전성 목표: 병기 2 동안 면역요법 기반 치료 조합의 안전성을 평가한다	- 국립 암 연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어 기준, 버전 4.0에 따라 결정된 중증도와 함께 이상 반응 및 실험실 이상의 발생률, 특성 및 중증도 - 활력 징후 및 ECG 매개변수의 기준선으로부터의 변화 - 표적 임상 실험실 검사 결과에서 기준선으로부터 변화
약동학적 목표: 병기 2 동안 면역요법 기반 치료 조합의 일부로서 투여되는 약물의 PK 프로파일을 특성화한다	지정된 시점에서의 각 약물의 혈장 또는 혈청 농도
탐색적 약동학적 목적: 병기 2 동안의 약물 노출과 면역요법 기반 치료 조합의 유효성 및 안전성 사이의 잠재적 관계를 평가한다	- 각 약물에 대한 혈장 또는 혈청 농도 또는 PK 매개변수(입수 가능한 데이터를 기반으로 적절할 경우) 및 유효성 평가변수 간의 관계 - 각 약물에 대한 혈장 또는 혈청 농도 또는 PK 매개변수(입수 가능한 데이터를 기반으로 적절할 경우) 및 유효성 평가변수 간의 관계
면역원성 목표:	

[4555]

병기 2 동안 면역요법 기반 치료 조합의 일부로서 투여되는 약물에 대한 면역 반응을 평가한다	ADA 형성이 측정되는 약물의 경우, 기준선에서의 ADA의 존재에 대한 연구 기간 동안의 ADA의 존재
탐색적 면역원성 목적: 병기 2 동안 ADA의 잠재적 효과를 평가한다	ADA 형성이 측정되는 약물의 경우, ADA 상쇄와 유효성, 안전성 또는 PK 평가변수 간의 관계
탐색적 바이오마커의 목적: 연구 치료에 대한 반응을 예측하는 바이오마커(즉, 예측적 바이오마커), 더 중증의 질병 상태로의 진행과 연관되는 바이오마커(즉, 예후적 바이오마커), 연구 치료에 대한 내성과 연관되는 바이오마커, 이상 반응 발생에 대한 민감성과 연관되는 바이오마커(즉, 안전성 바이오마커), 연구 치료 활성의 증거를 제공할 수 있는 바이오마커(즉, 약력학적 바이오마커), 또는 질병 생물학에 대한 지식과 이해를 높일 수 있는 바이오마커를 병기 2 동안 식별한다	혈액 및 종양 조직에서의 바이오마커와, 유효성, 안전성, PK, 면역원성, 또는 다른 바이오마커 평가변수 간의 관계

[4556]

[4557] ADA = 항약물 항체; DOR = 반응 기간; iRECIST = 면역 기반 치료제를 위한 수정 RECIST v1.1; OS = 전체 생존; PFS = 무진행 생존; PK = 약동학; RECIST v1.1 = 고형 종양의 반응 평가 기준, 버전 1.1.

[4558] 비고: 한 시점에서의 전체 반응은 RECIST v1.1을 사용하여 시험자가 평가한다.

[4559] 병기 2 치료는 환자가 RECIST v1.1에 따른 질병 진행 또는 병기 1에서 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 3개월

이내에 시작되어야 하며, 시험자가 결정한 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이점의 상실이 있을 때까지 계속된다. 그러나, 환자는 가능한 빨리 병기 2 치료를 시작하도록 권장된다.

[4560] 또한, 시험의뢰는 적절한 경우 안전성 데이터, 예비 유효성 데이터 및 지원 정보(예컨대, 바이오마커 연구 데이터)의 검토를 기반으로 병기 2 치료군의 등록을 중단하기로 결정할 수 있다.

[4561] B. 연구 종료 및 연구 기간

[4562] 연구 종료는 전화 또는 현장 방문에 의해 수행되는 생존 추적 방문을 포함하여 마지막 환자가 마지막 방문을 완료한 날짜로 정의된다.

[4563] 첫 번째 환자의 선별검사 시부터 연구 종료시까지의 총 연구 기간은 약 3년 내지 6년이다.

[4564] C. 연구 설계 및 환자 집단의 이론적 근거

[4565] 이 연구는 식도암 환자에서 초기 신호를 식별하고 개념 입증 임상 데이터를 확립함으로써 암 면역요법(CIT) 조합의 개발을 가속화하도록 설계되었다.

[4566] CIT는 여러 진행성 악성 종양에 걸쳐 관찰된 유의한 생존 이점과 함께 놀라운 성공을 나타냈다. 현재, 널리 퍼져 있는 CIT 접근 방식은 CTLA-4 및 PD-L1/PD-1과 같은 T 세포 공동 억제 표면 수용체를 식별하고 표적화하여 면역 회피 기전을 우회하고 항종양 반응을 활성화하는 것이다. 이러한 표적이 다양한 암 적응증에 대해 놀라운 임상적 치료 성공을 거두었지만, 진행 중인 연구는 지속적인 항종양 면역 반응의 생성에 필요한 일련의 단계적 사건을 나타낸다(Chen and Mellman, *Immunity*, 39: 1-10, 2013). 각 사건은 효과적인 반응을 위해 중요하며, 각각 여러 종양 면역 회피 기전에 대해 취약하다. 따라서, 종양 면역 회피와 관련된 다양한 요인의 식별 및 우회의 필요성은 항종양 면역 반응을 전파하고 CIT 분야를 발전시키기 위해 매우 중요하며, 이는 조합 요법을 통해 이루어질 가능성이 가장 높다.

[4567] 식도암은 5년 생존율이 전이성 질병 설정에서 5%, 국소 진행성 질병 설정에서 24%로, 높은 의학적 요구가 충족되지 않은 질병이다. 진행성 또는 전이성 식도암 환자에 대한 치료 옵션은 제한적이며, 전체 생존 이점이 최소인 불량한 예후를 보인다. 따라서, 이 환자 집단에 대해 더 효과적이고 더 양호한 내약성 치료에 대한 지속적인 요구가 있다.

[4568] 실시예 24. Y039609 연구를 위한 재료 및 방법

[4569] 이 설정에서 이전에 전신 요법을 받은 적이 없는 식도암 환자 약 100명 내지 165명을 Y039609 연구 기간 동안 대조군과 실험군으로 무작위 배정한다.

[4570] A. 병기 1의 포함 기준

[4571] 환자는 병기 1에 대한 자격을 갖추기 위해 아래에 요약된 다음 기준을 모두 충족해야 한다.

[4572] 사전 동의서에 서명할 당시의 연령 $\geq$ 18세.

[4573] • 0 또는 1의 ECOG 전신 활동도

[4574] • 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 국소 진행성 또는 전이성 질환의 편평세포암종 또는 식도선암종의 진단.

[4575] 전이성 식도암의 최종 진단은 임상 및 방사선 사진 데이터의 맥락 내에서 조직병리학적 데이터를 평가하여 이루어진다.

[4576] • 식도암에 대한 이전의 전신 치료 없음, 다음은 예외임:

[4577] - 국소 진행성 설정에서 화학요법으로 치료받은 환자의 경우: 화학요법의 마지막 투여로부터 6개월 후 전이 발생.

[4578] • 선암종 환자의 경우: 질병의 초기 진단 시 이전에 수집 및 평가된 종양 조직에서 ISH 음성으로 보고된 HER2 발현의 부재.

[4579] - HER2 음성 상태는 ISH 비증폭(CEP17에 대한 HER2의 비율 < 2.0 , 또는 단일 프로브 평균 HER2 유전자 복사 수 < 4 신호/세포) IHC 0 또는 IHC 1+을 기준으로 결정된다(하나 이상의 검사 결과가 이용 가능하고 모든 결과가 포함 기준 정의를 충족하지는 않는 경우, 모든 결과는 환자의 적격성을 확립하기 위해 의학 모니터링 요원과 논의

해야 한다).

- [4580]  시험자가 결정한 기대 수명 ≥ 3 개월.
- [4581]  크레아티닌 청소율(CrCl) ≥ 50 mL/분(코크로프트-골트 공식을 사용하여 계산됨).
- [4582]  IHC에 의한 PD-L1 및 TIGIT 수준 및/또는 후향적 중앙 검사를 통한 추가 바이오마커 상태의 결정에 적합한 대표적인 종양 표본의 가용성.
- [4583] - 기준선 종양 조직 샘플은 모든 환자로부터, 바람직하게는 연구 시작 시에 수행된 생검에 의해 수집된다. 시험자가 생검을 실행할 수 없다고 판단하는 경우, 보관 종양 조직이 등록 전 6개월 이내에 수행된 생검에서 얻은 조직이고 환자가 생검 시점 이후로 어떠한 항암 요법도 받지 않았다면, 보관 종양 조직을 의학 모니터 요원의 승인 후에 제출할 수 있다.
- [4584] - 파라핀 블록의 FFPE 종양 표본(바람직함) 또는 염색되지 않은 갓 절단된 연속 절편을 포함하는 적어도 16개의 슬라이드를 관련 병리 보고서와 함께 제출해야 한다. 10 내지 15개의 슬라이드만 사용할 수 있는 경우, 의학 모니터 요원의 승인 이후, 환자는 여전히 연구에 대해 적격일 수 있다.
- [4585] **B. 병기 1 및 병기 2의 포함 기준**
- [4586] 환자는 병기 1 및 병기 2에 대한 자격을 갖추기 위해 아래에 요약된 다음 기준을 모두 충족해야 한다.
- [4587]  서명한 사전 동의서
- [4588]  시험자의 판단으로, 연구 프로토콜을 준수하는 능력.
- [4589]  RECIST v1.1에 따라 측정 가능한 질병. 이전에 방사선 조사된 병변은 방사선 조사 이후 해당 부위에서 진행성 질환이 명백하게 기록된 경우에만 측정 가능한 질환으로 간주할 수 있다.
- [4590]  다음 실험실 검사 결과에 의해 정의되는, 연구 치료 개시 전 14일 이내에 획득한 적절한 혈액 및 종말 기관 기능:
- [4591] - ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L(1500/\mu L)$, 과립구 집락 자극 인자 지원 없음.
- [4592] - 림프구 수 $\geq 0.5 \times 10^9/L(500/\mu L)$.
- [4593] - 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/L(100,000/\mu L)$, 수혈 없음.
- [4594] - 헤모글로빈 ≥ 90 g/L(9 g/dL). 환자는 이 기준을 충족하기 위해 수혈을 받을 수 있다.
- [4595] - AST, ALT, 및 알칼리성 인산분해효소(ALP) $\leq 2.5 \times$ 정상 상한치(ULN), 다음은 예외임:
- [4596] 간 전이가 기록된 환자: AST 및 ALT $\leq 5 \times$ ULN.
- [4597] 문서로 기록된 간 또는 골 전이를 가진 환자: ALP $\leq 5 \times$ ULN.
- [4598] - 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN, 다음은 예외임:
- [4599] 공지의 Gilbert병 환자: 빌리루빈 수준 $\leq 3 \times$ ULN.
- [4600] - 알부민 ≥ 25 g/L(2.5 g/dL).
- [4601] - 치료적 항응고제를 투여받지 않는 환자의 경우: INR 또는 aPTT $\leq 1.5 \times$ ULN.
- [4602] - 치료적 항응고제를 투여받는 환자의 경우: 안정적인 항응고 요법.
- [4603]  선별검사 시 HIV 검사 음성, 다음은 예외임: 선별검사 시 HIV 검사가 양성인 환자는 항레트로바이러스 요법에 안정적이고, CD4 수 $\geq 200/\mu L$ 이며, 바이러스 부하를 감지할 수 없는 경우 적격이다.
- [4604]  선별검사 시 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 검사 음성.

- [4605] • 선별검사 시 총 B형 간염 코어 항체(HBcAb) 검사 음성, 또는 선별검사 시 총 HBcAb 검사 양성 후 정량적 B형 간염 바이러스(HBV) DNA < 500 IU/mL. HBV DNA 검사는 HBcAb 검사가 양성인 환자에게만 시행된다.
- [4606] • 선별검사 시 C형 간염 바이러스(HCV) 항체 검사 음성, 또는 선별검사 시 HCV 항체 검사 양성 후 HCV RNA 검사 음성. HCV RNA 검사는 HCV 항체 검사 양성인 환자에게만 시행된다.
- [4607] • 임신 가능성이 있는 여성의 경우: 금욕 유지(이성간 성교 자제) 또는 피임법 사용에 대한 동의 및 난자 기증 자제에 대한 동의.
- [4608] • 남성의 경우: 금욕 유지(이성간 성교 자제) 또는 피임법 사용에 대한 동의 및 정자 기증 자제에 대한 동의.
- [4609] **C. 병기 2의 포함 기준**
- [4610] 환자는 병기 2에 대한 자격을 갖추기 위해 아래에 요약된 다음 기준을 모두 충족해야 한다.
- [4611] • 0, 1 또는 2의 ECOG 전신 활동도
- [4612] • 병기 1 동안 대조군에 무작위로 배정된 환자: 대조 치료를 받는 동안, 병기 2로의 진입에 대한 의학 모니터 요원의 승인을 얻은 경우, 허용할 수 없는 독성 또는 RECIST v1.1에 따른 질병 진행을 경험한 후 3개월 이내에 병기 2 치료를 개시할 수 있는 능력.
- [4613] • 크레아티닌 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 또는 CrCl ≥ 30 mL/분(콕크로프트-골트(Cockcroft-Gault) 공식을 사용하여 계산 됨).
- [4614] • 허용할 수 없는 독성 또는 RECIST v1.1에 따른 질병 진행으로 인해 병기 1 중단 시 수행된 생검에서 채취된 중앙 표본(임상적으로 실현 가능한 것으로 간주되는 경우)의 가용성.
- [4615] **D. 배제 기준**
- [4616] 다음 기준 중 어느 하나에 부합하는 환자는 병기 1 및 병기 2 동안 등록에서 제외된다.
- [4617] **병기 1의 제외 기준**
- [4618] 다음 기준 중 어느 하나에 부합하는 환자는 병기 1로부터 제외된다:
- [4619] • 프로토콜 지정 연구 치료 중 어느 하나를 통한 이전 치료.
- [4620] • 공지된 청력 장애가 있는 환자.
- [4621] • NCI CTCAE v4.0 기준에 의해 정의된 ≥ 2 등급 말초 신경병증.
- [4622] • 공지된 디히드로피리미딘 탈수소효소 결핍증, 또는 환자를 5-FU 독성에 취약하게 하는 티미딜레이트 합성효소 유전자 다형성.
- [4623] **병기 1 및 병기 2의 제외 기준**
- [4624] 다음 기준 중 어느 하나에 부합하는 환자는 병기 1 및 병기 2로부터 제외된다:
- [4625] • 내시경 초음파에 의한 식도 누공 또는 T4 분류의 이전 병력 또는 관련 증상과 같은, 임상 평가 또는 영상화에 의한 높은 식도 누공 발생 위험.
- [4626] • 증상이 있거나, 치료되지 않았거나, 활발히 진행 중인 중추신경계(CNS) 전이. 치료된 CNS 병변이 있는 무증상 환자는 다음 기준이 모두 충족되는 경우 적격이다:
- [4627] - RECIST v1.1에 따라 측정 가능한 질병은 CNS 외부에 있어야 한다.
- [4628] - 환자는 두개내 출혈 또는 척수 출혈의 병력이 없다.
- [4629] - 환자는 연구 치료 개시 전 7일 이내에 정위 방사선요법, 연구 치료 개시 전 14일 이내에 전뇌 방사선요법, 또는 연구 치료 개시 전 28일 이내에 신경외과적 절제술을 받지 않았다.
- [4630] - 상기 환자는 CNS 질병에 대한 요법으로서 지속적인 코르티코스테로이드를 필요로 하지 않는다. 안정적인 용량

의 항경련제 요법이 허용된다.

- [4631] - 전이가 소뇌 또는 천막 상부 영역으로 한정된다(즉, 중뇌, 교뇌, 수질 또는 척수로 전이되지 않음).
- [4632] - CNS 지시 요법의 완료와 연구 치료 개시 사이에 중간 진행의 증거가 없다.
- [4633] - 선별검사 시 새롭게 발견된 CNS 전이가 있는 무증상 환자는 선별 뇌 스캔을 반복할 필요 없이 방사선 치료 또는 수술을 받은 후 연구에 대해 적격이다.
- [4634] • 선별검사 시 활동성 EBV 감염 및 공지되거나 의심되는 만성 활동성 EBV 감염. EBV IgG 및/또는 엡스타인-바 핵항원(EBNA)에 양성인 환자는 EBV IgM 및/또는 EBV PCR이 음성인 경우에만 적격이다.
- [4635] • 연수막 질환의 병력.
- [4636] • 통제되지 않는 중양 관련 통증. 통증 약제를 필요로 하는 환자는 연구 엔트리에서 안정된 섭생 중에 있어야 한다. 고식적 방사선요법으로 처리할 수 있는 증상이 있는 병변(예컨대, 골 전이 또는 신경 충돌을 유발하는 전이)은 등록 전에 치료해야 한다. 환자는 방사선의 영향에서 회복되어야 한다. 환자는 방사선의 영향에서 회복되어야 함. 추가 성장지 기능적 결함이나 난치성 통증을 유발할 가능성이 있는 무증상 전이성 병변(예를 들어, 현재 척수 압박과 관련이 없는 경막외 전이)은 등록 전에 적절한 경우 국소 치료를 고려해야 함.
- [4637] • 조절되지 않는 흉막 삼출, 심낭 삼출, 또는 반복적인 배액 절차가 필요한 복수(매월 1회 또는 더 자주). 유지 카테터(예컨대, PLEURX®)를 사용하는 환자는 허용된다.
- [4638] • 조절되지 않거나 증상이 있는 고칼슘혈증(이온화 칼슘 > 1.5 mmol/L, 칼슘 > 12 mg/dL 또는 교정된 칼슘 > ULN).
- [4639] • 중증 근무력증, 근염, 자가면역 간염, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 염증성 장질환, 항인지질항체 증후군, 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 길랭-바레 증후군 또는 다발성 경화증을 포함하나 이에 한정되지 않는 자가 면역 질환 또는 면역 결핍의 활성 또는 병력, 다음은 예외임:
자가면역 관련 갑상선 기능저하증의 병력이 있고 갑상선 대체 호르몬을 투여받고 있는 환자는 연구에 적격이다.
- [4640] 안정적인 인슐린 요법을 받고 있는 조절된 제1형 당뇨병 환자는 연구에 적격이다.
- [4641] 습진, 건선, 만성 단순 태선 또는 피부과적 징후만 있는 백반증이 있는 환자(예컨대, 건선성 관절염 환자는 제외됨)는 다음 조건이 모두 충족되는 경우 연구에 적격이다:
- [4642] - 발진은 체표면적의 < 10%를 차지해야 한다.
- [4643] - 질병은 기준선에서 잘 조절되며, 저역가 국소 코르티코스테로이드만 필요하다.
- [4644] - 지난 12개월 이내에 소랄렌 + 자외선 A 방사선, 메토틱세이트, 레티노이드, 생물학적 제제, 경구 칼시뉴린 억제제, 또는 고역가 또는 경구 코르티코스테로이드를 필요로 하는 기저 조건의 급성 악화가 발생하지 않았다.
- [4645] • 특발성 폐섬유증, 폐색성 기관지염(예컨대, 폐쇄성 세기관지염), 약물 유발성 폐렴 또는 특발성 폐렴의 병력, 또는 선별 흉부 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔에서의 활동성 폐렴의 증거. 방사선 분야에서 방사선 폐렴(섬유증) 병력은 허용됨
- [4646] • 활동성 결핵.
- [4647] • 연구 치료 개시 전 3개월 이내의 유의한 심혈관 질환(예컨대, II군 이상의 뉴욕심장학회 심장 질환, 심근경색증 또는 뇌혈관 장애), 불안정 부정맥 또는 불안정 협심증.
- [4648] • 연구 치료 개시 전 4주 이내의 진단 이외의 주요 외과적 절차, 또는 연구 기간 동안 주요 외과적 절차의 필요성에 대한 예상.
- [4649] • 적절하게 치료된 자궁경부의 상피내암종, 비흑색종 피부암종, 국소 전립선암, 관상피내암종, 또는 병기 I 자궁암과 같은 무시할 수 있는 전이 또는 사망의 위험(예컨대, 5년 OS 비율 > 90%)이 있는 악성 종양을 제외한, 선별검사 이전 2년 이내의 식도암 이외의 악성 종양의 병력.

- [4651]  감염 합병증, 세균혈증 또는 중증 폐렴으로 인한 입원을 포함하나 이에 한정되지 않는 연구 치료 개시 전 4주 이내의 중증 감염.
- [4652]  연구 치료 개시 전 2주 이내의 치료적 경구 또는 IV 항생제를 사용한 치료.
- [4653]  (예컨대, 요로 감염 또는 만성 폐쇄성 폐질환 악화를 예방하기 위해) 예방적 항생제를 투여받는 환자는 연구에 적격이다.
- [4654]  선행 동종이계 줄기 세포 이식 또는 고향 장기 이식.
- [4655]  임상시험용 약물의 사용을 금하거나, 결과 해석에 영향을 미칠 수 있거나, 또는 치료 합병증으로 인해 환자를 높은 위험에 처하게 할 수 있는 임의의 기타 질병, 대사 기능 장애, 신체 검사 소견 또는 임상 검사 소견.
- [4656]  연구 치료 개시 전 4주 이내의 약독화 생백신을 사용한 치료, 또는 아테졸리주맙 치료 동안 또는 아테졸리주맙의 마지막 투여 후 5개월 이내의 이러한 백신의 필요성에 대한 예상.
- [4657]  HBV에 대한 항바이러스 요법을 사용한 현재 치료.
- [4658]  연구 약물 또는 그 부형제 중 어느 하나에 대한 공지된 알레르기 또는 과민증.
- [4659]  연구 치료 개시 전 28일 이내의 임상시험 요법에 의한 치료.
- [4660]  항 CTLA-4, 항 PD-1, 항 PD-L1 및 항 TIGIT 치료 항체를 비롯한 CD137 작용제 또는 면역 관문 차단 요법을 사용한 이전 치료.
- [4661]  연구 치료 개시 전 4주 또는 약물 제거 반감기의 5배(둘 중 더 긴 것) 이내의 전신 면역자극제(인터페론 및 인터루킨 2[IL-2])를 포함하나 이에 한정되지 않음)를 사용한 치료.
- [4662]  연구 치료 개시 전 2주 이내의 전신 면역억제 약물(코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 탈리도마이드 및 항 TNF- α 제제를 포함하나 이에 한정되지 않음)을 사용한 치료, 또는 연구 치료 동안 전신 면역억제제의 필요성에 대한 예상, 다음은 예외임:
- [4663]  - 급성 저용량 전신 면역억제 약물 또는 1회 펄스 용량의 전신 면역억제 약물(예컨대, 조영제 알레르기에 대한 코르티코스테로이드 48시간)을 투여받은 환자는 의학 모니터 요원의 승인을 받은 후 연구에 적격이다.
- [4664]  - 무기질 코르티코이드(예컨대, 플루드로코르티손), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 또는 천식에 대한 코르티코스테로이드, 또는 기립성 저혈압 또는 부신피질 기능부전에 대한 저용량 코르티코스테로이드를 투여받은 환자는 연구에 적격이다.
- [4665]  키메라 또는 인간화 항체 또는 융합 단백질에 대한 중증 알레르기 아나필락시스 반응의 병력.
- [4666]  중국 햄스터 난소 세포 제품 또는 아테졸리주맙 및 티라골루맙 제제의 임의의 성분에 대한 공지된 과민증.
- [4667]  · 연구 치료 동안, 또는 아테졸리주맙의 최종 투여 후 5개월 이내 및 티라골루맙의 최종 투여 후 5개월 이내에 임신 또는 수유 중이거나, 임신할 의사가 있는 경우. 가임 여성은 연구 치료 시작 전 14일 이내에 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.
- [4668] **E. 허용된 요법**
- [4669] 환자는 연구 기간 동안 하기의 요법을 사용하는 것이 허용된다:
- [4670]  경구 피임약
- [4671]  호르몬 대체 요법
- [4672]  예방적 또는 치료적 항응고 요법(예컨대, 안정적인 용량의 와파린 또는 저분자량 헤파린)

- [4673] ● 비활성화 인플루엔자 예방 접종
- [4674] ● 식욕 자극제로 투여되는 메게스트롤 아세테이트
- [4675] ● 미네랄로코르티코이드(예컨대, 플루드로코르티손)
- [4676] ● 만성 폐쇄성 폐질환 또는 천식에 투여되는 코르티코스테로이드
- [4677] ● 기립성 저혈압 또는 부신피질 기능부전에 투여된 저용량 코르티코스테로이드
- [4678] ● 하기에 개략된 바와 같은 완화 방사선 요법(예컨대, 공지된 골 전이의 치료 또는 통증의 증상 완화):
- [4679] 완화 방사선 요법은 종양 표적 병변의 평가를 방해하지 않는 한 허용한다(예컨대, 조사할 병변이 측정 가능한 질병의 유일한 부위가 아니어야 함). 아테졸리주맙 치료는 고식적 방사선요법 동안 계속될 수 있다.
- [4680] · 하기 요약된 국소 요법(예컨대, 수술, 정위 방사선 수술, 방사선요법, 고주파 절제):
- [4681] 3개 이하의 병변을 조절하기 위해 국소 요법이 필요한 혼합 반응을 경험하는 환자는 의학 모니터 요원의 승인을 받은 후에도 여전히 연구 치료를 계속하기에 적격일 수 있다. 표적 병변에 대한 국소 요법을 받는 환자는 더 이상 방사선학적 반응에 대해 평가할 수 없지만
- [4682] 진행에 대해서는 계속 평가할 수 있다.
- [4683] 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사용한 사전 투약은 시험자의 재량에 따라 2차 및 후속 아테졸리주맙 주입에 대해서만 투여될 수 있다.
- [4684] 주입 관련 증상을 경험한 환자는 증상에 따라 아세트아미노펜, 이부프로펜, 디펜히드라민, 및/또는 H₂ 수용체 길항제(예컨대, 파모티딘, 시메티딘), 또는 지역 표준 관행에 따른 등가의 약물로 치료를 받을 수 있다. 호흡 곤란, 저혈압, 쉼쉼 거림, 기관지경련, 빈맥, 산소 포화도 감소 또는 호흡 곤란으로 나타나는 중증 주입 관련 반응들은 임상적으로 지시된 바와 같은 보조 요법(예컨대, 보조 산소 및 β_2 아드레날린 작용제)으로 관리해야 한다.
- [4685] **F. 용량 및 투여**
- [4686] 하기 치료군 환자는 방사선 사진 및 생화학적 데이터, 국소 생검 결과(가능한 경우) 및 임상 상태(예컨대, 질병에 따른 통증과 같은 증상 악화)의 통합 평가 후 시험자가 결정한 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이점의 상실이 있을 때까지 요약된 치료를 받는다.
- [4687] 아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 시스플라틴 + 5-플루오라실 군
- [4688] 아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 시스플라틴 + 5-FU 군의 환자는 표 87에 요약된 치료를 받는다.

표 87. 아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 시스플라틴 + 5-FU 군의 치료 요법^a

주기 길이 ^a	투여량, 경로 및 요법 ^a 약물(투여 순서로 나열됨) ^a
21일 ^a	● 각 사이클의 1일 차에 IV 주입으로 아테졸리주맙 1200 mg^a ● 각 사이클의 1일 차에 IV 주입으로 티라골루맙 600 mg^a ● 각 사이클의 1일 차에 IV 주입으로 시스플라틴 80 mg/m² ^{a, b} ● 각 사이클의 1일 내지 5일 차에 IV 주입(지속적)으로 5-FU 800 mg/m²/24시간^a

- [4689]
- [4690] 5-FU = 5-플루오로우라실; ^a 시스플라틴 치료는 6회 투여 후에 제한된다. ^b 시스플라틴 및 5-FU의 주입 시간은 현지 표준 관행에 따라 조정할 수 있다.
- [4691] 아테졸리주맙 + 시스플라틴 + 5-플루오라실 군

[4692] 아테졸리주맙 + 시스플라틴 + 5-FU 군의 환자는 표 88에 요약된 치료를 받는다.

표 88. 아테졸리주맙 + 시스플라틴 + 5-FU 군의 치료 요법

주기 길이	투여량, 경로 및 요법 (투여 순서로 나열됨)
21일	- 각 사이클의 1일차에 IV 주입으로 아테졸리주맙 1200 mg - 각 사이클의 1일차에 IV 주입으로 시스플라틴 80 mg/m² a, b - 각 사이클의 1일 내지 5일차에 IV 주입(지속적)으로 5-FU 800 mg/m²/24시간

[4693]

[4694] 5-FU = 5-플루오로우라실; ^a 시스플라틴 치료는 6회 투여 후에 제한된다. ^b 시스플라틴 및 5-FU의 주입 시간은 현지 표준 관행에 따라 조정할 수 있다.

[4695]

대조군(시스플라틴 + 5-FU)

[4696]

시스플라틴은 처음 6회의 21일 사이클 중 1일차에 80 mg/m²의 용량으로 120분에 걸쳐 IV 주입에 의해 투여된다. 5-FU는 각 21일 사이클의 1일차에 시작하여 800 mg/m²/24시간의 용량으로 1일 내지 5일(120시간)차에 걸쳐 연속적인 IV 주입에 의해 투여된다. 시스플라틴 치료는 허용할 수 없는 독성이 발생하거나 환자가 임의의 이유로 연구 치료를 중단하지 않는 한 총 6 사이클 동안 지속된다. 시스플라틴 + 5-FU 대조군의 환자는 허용할 수 없는 독성 또는 RECIST v1.1에 따른 질병 진행이 있을 때까지 치료를 받는다.

[4697]

대조군에 대한 병기 2 치료(아테졸리주맙 + 티라골루맙)

[4698]

아테졸리주맙 + 티라골루맙 군의 환자는 표 89에 요약된 치료를 받는다.

표 89. 아테졸리주맙 + 티라골루맙 군의 치료 요법

주기 길이	투여량, 경로 및 요법 (투여 순서로 나열됨)
21일	- 각 사이클의 1일차에 IV 주입으로 아테졸리주맙 1200 mg - 각 사이클의 1일차에 IV 주입으로 티라골루맙 600 mg

[4699]

[4700]

RECIST v1.1에 따른 질병 진행을 경험한 환자는 적격 기준을 충족하고 병기 2 군이 등록을 위해 개방되어 있는 경우 연구의 병기 2 동안 다른 치료 조합을 받는 옵션을 제공받는다.

[4701]

또한, 허용할 수 없는 독성을 경험한 환자는 적격 기준을 충족하고 의학 모니터 요원의 승인을 받은 후 병기 2 동안 치료를 받기에 적격일 수 있다. 병기 2 치료는 환자가 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 3개월 이내에 시작되어야 한다. 병기 2 치료 개시(즉, 사이클 1의 1일차) 전 28일 이내에 종양 평가를 수행하는 경우, 병기 1동안 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성의 발생시 또는 발생 이전에 수행된 종양 평가는 병기 2의 기준선 평가의 역할을 할 수 있다. 병기 2 치료는 시험자가 결정한 허용할 수 없는 독성 또는 임상적 이점의 상실이 있을 때까지 지속된다.

[4702] 아테졸리주맙 주입은 표 90에 요약된 지침에 따라 투여된다.

표 90. 1차 및 후속 아테졸리주맙 주입의 투여

1차 주입	후속 주입
- 아테졸리주맙 주입 이전에 사전투약은 허용되지 않는다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 맥박 산소 측정, 혈압 및 체온)를 기록하여야 한다. - 아테졸리주맙은 60(±15)분에 걸쳐 주입되어야 한다. - 아테졸리주맙 주입 후, 환자는 30분 관찰 기간을 시작한다. - 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 15(±5)분 그리고 주입 후 30(±10)분 마다 활력 징후를 기록해야 한다. - 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시해야 한다.	- 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 투여에 대해 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사전 투약할 수 있다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록하여야 한다. - 아테졸리주맙은 이전 주입이 주입 관련 반응 없이 허용되었던 경우 30(±10)분에 걸쳐, 또는 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우 60(±15)분에 걸쳐 주입되어야 한다. - 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험했거나 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 그리고 주입 후 30(±10)분 마다 활력 징후를 기록해야 한다.

[4703]

[4704] 티라골루맙 주입은 표 91에 요약된 지침에 따라 투여된다.

표 91. 1차 및 후속 티라골루맙 주입의 투여

1차 주입	후속 주입
- 티라골루맙 주입 이전에 사전 투약은 허용되지 않는다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 맥박 산소 측정, 혈압 및 체온)를 기록하여야 한다. - 티라골루맙은 60(±10)분에 걸쳐 주입되어야 한다. - 티라골루맙 주입 후, 환자는 60분 관찰 기간을 시작한다. - 주입 동안 15(±5)분 그리고 주입 후 30(±10)분 마다 활력 징후를 기록해야 한다. - 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주고 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당의에게 연락하도록 지시해야 한다.	- 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 투여에 대해 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사전 투약할 수 있다. - 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록하여야 한다. - 티라골루맙은 이전 주입이 주입 관련 반응 없이 허용되었던 경우 30(±10)분에 걸쳐, 또는 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험한 경우 60(±10)분에 걸쳐 주입되어야 한다. - 환자가 주입 관련 이상 반응 없이 이전의 티라골루맙 주입을 잘 허용하면 관찰 기간이 30분으로 단축된다. - 환자가 이전 주입시 주입 관련 반응을 경험했거나 임상적으로 지시된 경우, 주입 동안 그리고 주입 후 15(±10)분 마다 활력 징후를 기록해야 한다.

[4705]

[4706] G. 안전성 평가 단계

[4707] 아테졸리주맙 + 티라골루맙 + 시스플라틴 + 5-FU 군에서 잠재적인 중복 독성을 설명하기 위해, 안전성 평가를 위해 약 6명의 환자가 등록된 후 등록이 보류된다. 안전성 평가는 적어도 1회 용량의 치료(즉, 주어진 조합에 대해 각 제제의 1회 용량)를 받고 적어도 1회의 전체 치료 사이클 동안 안전성 추적을 완료한 최소 6명의 환자로부터 획득한 안전성 데이터를 기반으로 한다. 조합이 충분히 안전한 것으로 판단되면, 등록이 상기 군에서 재개된다.

[4708] H. 평가 및 모니터링

[4709] 모든 환자는 연구 전반에 걸쳐 이상 반응에 대해 면밀히 모니터링되며, 이상 반응은 국립 암 연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어 기준, 버전 4.0(NCI CTCAE v4.0)에 따라 등급이 매겨진다. 환자는 처음 12개월 동안은 6주마다(사이클 1의 1일차에 시작함) 중앙 평가를 받고, 그 후로는 6주 또는 12주마다 중앙 평가를 받는다. 반

응은 RECIST v1.1을 사용하여 시험자가 평가한다(Eisenhauer et al., *Eur J Cancer*, 45: 228-247, 2009). 면역 기반 치료제를 위한 수정 RECIST v1.1(iRECIST)에 대한 반응은 시험자가 평가한 개별 병변 데이터를 기반으로 시험의뢰자가 프로그래밍 방식으로 결정한다(Seymour et al., *Lancet Oncol*, 18: e143-152, 2017). 실험군에서 임상 활동성이 나타나면, 시험의뢰자는 중앙 판독 시설의 평가를 위해 해당 군에 대한 중앙 평가 스캔을 제출하도록 요청할 수 있다.

- [4710] 기준선 중앙 조직 샘플은 바람직하게는 연구 시작 시 실시한 생검을 통해 모든 환자로부터 수집한다. 시험자가 생검을 시행할 수 없다고 판단하는 경우, 보관 중앙 조직을 제출할 수 있다. 또한, 시험자가 임상적으로 가능하다고 판단하는 경우, 중앙 조직은 시험자에 의해 결정된 허용할 수 없는 독성, RECIST v1.1에 따른 질병 진행(대조군) 또는 임상적 이점의 상실(실험군)로 인해 병기 1을 중단한 환자로부터 수집된다. 확장 단계에서 실험군에 등록된 환자의 경우, 치료 중 조직 샘플이 동일한 CIT 조합으로 치료된 최소 15명의 환자로부터 이미 수집되고 측정 가능하다고 판단되지 않는 한, 1 단계 치료의 개시 후 4주에 치료 중 중앙 조직 샘플을 수집한다(임상적으로 가능한 것으로 판단된 경우). 이 샘플과 연구 기간 동안 수집된 혈액 샘플은 바이오마커 연구에 활용된다.
- [4711] 아테졸리주맙 및 기타 치료제의 약동학(PK) 특성 및/또는 면역원성을 특성화하기 위해, 연구 치료의 투여 이전 및 동안의 다양한 시점에서 혈액 샘플을 획득한다.
- [4712] 중앙 및 반응 평가
- [4713] 환자는 방사선학적 질환 진행 후 치료를 계속하는 환자의 경우를 제외하고 RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질환 진행 전까지 용량 지연에 관계없이 치료 개시 후 처음 12개월 동안은 6주(± 1 주)마다, 그 이후에는 12주(± 2 주)마다 기준선에서 중앙 평가를 받는다; 이러한 환자는 시험자에 의해 결정된 임상적 이점이 상실될 때까지 8주(± 1 주)마다 중앙 평가를 받는다.
- [4714] 따라서, 프로토콜 지정되지 않은 새로운 항암 요법을 시작하더라도, 질병의 진행이나 임상적 이점 상실 이외의 이유로 치료를 중단한 환자에 대해서는 일정에 따라 중앙 평가를 계속한다. 진행성 질환이 의심되는 경우, 시험자의 재량에 따라 중앙 평가를 언제든지 반복할 수 있다.
- [4715] 병기 2에 대한 기준선 중앙 평가는 병기 2 치료 개시 전(즉, 사이클 1의 1일차) 28일 이내에 수행해야 한다. 병기 2에 대해 적절한 환자의 경우, 병기 2 치료 개시 전 28일 이내에 중앙 평가를 수행하면, 병기 1 동안 허용할 수 없는 독성 또는 RECIST v1.1에 따른 질병(대조군) 또는 임상적 이점의 상실(실험군)의 발생시 또는 발생 이전에 수행된 중앙 평가는 병기 2의 기준선 평가의 역할을 할 수 있다.
- [4716] 모든 측정 가능하고 평가 가능한 병변은 선별검사 시 평가되고 보고되어야 한다(병기 1 및 병기 2 모두). 방사선 요법이나 수술로 치료된 뇌 전이는 측정 가능하거나 평가할 수 있는 것으로 간주되지 않지만, 전이성 질환 부위로 보고된다. 사전 동의를 받기 이전 및 연구 치료 개시 전 28일 이내에 표준 치료로서 수행된 중앙 평가는 선별검사 시 반복할 필요가 없다.
- [4717] 선별 평가에는 CT 스캔(구강 및/또는 IV 조영제 사용) 또는 흉부, 복부 및 골반의 자기공명영상(MRI) 스캔이 포함되어야 한다. 흉부의 나선형 CT 스캔을 획득할 수 있으나, 필수 사항은 아니다. 조영제를 사용한 CT 스캔이 금지되는 경우(즉, 조영제 알레르기 또는 신장 청소 장애가 있는 환자의 경우), 흉부의 비조영 CT 스캔을 수행할 수 있으며, 복부와 골반의 MRI 스캔(가능한 경우, IV 조영제 사용)을 수행해야 한다. 또한, 임상적으로 지시된 경우, 목의 뼈 스캔 및 CT 스캔을 수행해야 한다. 시험자의 재량에 따라 RECIST v1.1에 따라 측정가능한 질병을 평가하는 다른 방법이 사용될 수 있다.
- [4718] 중앙 평가를 위한 CT 스캔이 양전자 방출 단층촬영/CT 스캐너에서 수행되는 경우, CT 획득은 전체 조영 진단 CT 스캔의 표준과 일치해야 한다.
- [4719] 기준선에서 식별된 모든 측정 가능 및/또는 평가 가능한 병변은 후속 중앙 평가에서 재평가되어야 한다. 방사선 요법이나 수술로 치료된, 기준선에서 식별된 뇌 전이는 뇌에 질병 진행이 의심되는 경우(즉, 환자가 증상을 보이는 경우)가 아니면 측정 가능하거나 평가할 수 있는 것으로 간주되지 않는다. 따라서, 임상적으로 지시되지 않는 한 후속 두부 CT 스캔은 필요하지 않다. 선별검사 시 질병 부위를 평가하는 데 사용된 동일한 방사선 사진 절차는 후속 중앙 평가에 사용되어야 한다(예컨대, CT 스캔을 위한 동일한 조영제 프로토콜). iRECIST에 따른 반응 평가를 용이하게 하기 위해, 질병 진행 이후에도 치료를 받는 환자의 경우 RECIST v1.1에 따른 질병 진행 이후 중앙 평가를 계속하여야 한다. 이러한 평가에는 표적 병변의 지속적인 측정, 비표적 병변의 평가(분명한 진행을 보인 비표적 병변의 추가 악화에 대한 모니터링 포함), 및 모든 후속 평가에서 새로 확인된 병변의

평가(병변이 측정 가능한 경우 측정 포함)가 포함된다. 한 시점에서의 전체 반응은 RECIST v1.1을 사용하여 시험자가 평가한다.

[4720] *바이오마커 평가*

[4721] 탐색적 바이오마커 연구에는 종양 분자 아형 및 종양 면역생물학과 관련된 유전자 또는 유전자 서명, PD-L1, 림프구 하위집단, T 세포 수용체 레퍼토리, T 세포 활성화와 관련된 사이토카인, 또는 IC의 밀도, 국소화 및 활성화 상태 및 그 하위집합의 분석이 포함될 수 있으나 이에 한정되지 않으며, DNA 또는 RNA 추출, 체세포 돌연변이 분석, 차세대 시퀀싱(NGS) 사용(전체 엑솜 시퀀싱(WES) 포함)이 포함될 수 있다.

[4722] 바이오마커 평가를 위한 혈액 샘플은 연구 기간 동안 기준선에서 수집된다. 혈액 내 바이오마커의 변화는 특정 치료 조합의 생물학적 활성의 증거를 제공할 수 있다. 혈액 내 대리 바이오마커(예컨대, 종양 부하 마커, 사이토카인, 케모카인, IC 하위집단, 유전자 발현 및 순환 종양 DNA)와 약물 용량, 유효성 및 안전성 평가변수 간의 상관관계를 통해, 어떤 환자가 특정 치료 조합으로부터 이점을 획득할 가능성이 더 높은지 예측할 수 있는 미래 치료를 정의하는 데 도움이 되는 혈액 기반 바이오마커를 개발할 수 있다.

[4723] 기준선 종양 조직 샘플은 바람직하게는 연구 시작 시 실시한 생검을 통해 모든 환자로부터 수집한다. 기준선에서 수집된 종양 조직 샘플은 PD-L1 및 TIGIT 발현의 결정 및 바이오마커에 대한 탐색 연구에 사용된다. 시험자가 임상적으로 가능하다고 판단하는 경우, 종양 조직은 시험자에 의해 결정된 허용할 수 없는 독성, RECIST v1.1에 따른 질병 진행 또는 임상적 이점의 상실로 인해 병기 1 동안 중단한 환자로부터 수집되어, 내성, 질병 진행 및 연구 치료의 임상적 이점과 관련된 종양 조직 바이오마커의 분석을 할 수 있다.

[4724] 시험자가 임상적으로 가능하다고 판단하는 경우, 동일한 CIT 조합으로 치료된 최소 15명의 환자로부터 치료 종양 조직 샘플이 이미 수집되고 평가 가능한 것으로 결정되지 않는 한, 확장 단계 동안 실험군에 등록된 환자는 병기 1 치료 개시 후 4주(±7일)에 치료 중 생검을 받는다. CIT 조합(면역 탈출 포함)을 사용한 치료 동안 발생하는 잠재적인 생물학적 변화를 더 잘 이해하거나, 약력학적 효과의 증거를 제공하거나, 또는 가정된 작용 기전을 확인하기 위한 노력의 일환으로 치료 중 조직 샘플이 수집된다.

[4725] 종양 샘플은 종양 침윤 IC, PD-L1, TIGIT 및 CD8과 같은 바이오마커에 대해 평가된다. 종양 침윤 IC의 개수 및 기능적 상태의 변화를 비롯한 각 군 내 치료에 대한 종양 미세 환경의 평가를 통해, 상정된 작용 기전을 검증하고 특정 치료 조합에 대한 적절한 용량 및 노출이 달성되었는지 확인할 수 있다.

[4726] 종양 조직 및 혈액 샘플은 WES를 포함한 NGS를 사용하여 분석되어, 연구 약물에 대한 반응을 예측하거나, 더 중증의 질병 상태로의 진행과 연관되거나, 연구 약물에 대한 획득 내성과 연관되거나, 이상 반응 발생에 대한 민감성과 연관되거나, 또는 질병 생물학에 대한 지식과 이해를 높일 수 있는 체세포 돌연변이를 식별할 수 있다.

[4727] **실시예 25. Y039609 연구에 대한 통계적 고려 사항 및 분석 계획**

[4728] 최종 연구 분석은 연구 중단을 통해 수집한 환자 데이터를 기반으로 한다. 달리 명시되지 않은 경우, 유효성 분석은 할당된 치료 요법에 대해 각 약물의 적어도 1회 용량을 투여받는 모든 환자로 정의되는 유효성 평가 가능 모집단을 기초로 하고, 안전성 분석은 임의의 양의 연구 치료제를 투여 받은 모든 환자로 정의되는 안전성 평가 가능 모집단을 기초로 한다.

[4729] 또한, 결과는 병기 2 치료가 가능할 때마다 병기(병기 1 또는 병기 2)별로 요약된다. 또한, 결과는 병기 2 치료가 가능할 때마다 병기(병기 1 또는 병기 2)별로 요약된다. 데이터는 샘플 크기에 따라 설명되고 요약된다. 연속 변수는 평균, 표준 편차, 중앙값, 및 범위를 사용하여 요약된다. 범주형 변수는 개수 및 백분율을 사용하여 요약된다. 표본 크기가 작은 경우에는 표 대신 목록을 사용한다.

[4730] 병기 2 유효성 및 안전성 분석을 위해 새로운 기준선 값이 설정된다. 종양 반응의 평가를 위해, 새로운 기준선 종양 평가가 수립된다. 다른 평가변수(예컨대, 활력 징후 또는 실험실 검사 결과의 기준선으로부터의 변화)의 경우, 병기 2 동안 환자의 첫 번째 투여 이전의 누락되지 않은 마지막 값이 새로운 기준선의 역할을 한다.

[4731] *샘플 크기의 결정*

[4732] 이 연구는 가설 분석을 위해 명백한 분석력 및 제1종 오류를 고려하도록 설계되지 않았다. 대신, 이 연구는 식도암 환자에게 투여시 면역요법 기반 치료 조합에 대한 예비 유효성, 안전성 및 PK 데이터를 얻기 위해 설계되었다.

[4733] 상기 연구는 이 설정에서 이전에 전신 요법을 받은 적이 없는 식도암 환자를 등록한다. 약 100명 내지 165명의

환자가 연구 기간 동안 대조군 및 실험군에 무작위로 배정된다.

G. 유효성 분석

유효성 평가 가능한 집단은 배정된 치료 요법에 대해 각 약물의 적어도 1회 용량을 투여받은 모든 환자로 정의된다. 유효성 평가변수는 실제 치료군별로 요약된다.

일차 유효성 평가변수

일차 유효성 평가변수는 객관적 반응을 보인 환자의 비율로 정의되는 RECIST v1.1을 기반으로 한 병기 1 동안의 객관적 반응률(ORR)이다. 객관적 반응은 RECIST v1.1을 사용하여 시험자가 결정한 ≥ 4 주 간격으로 연속 2회에 걸친 완전 반응 또는 부분 반응으로 정의된다. 기준선 이후 종양 평가가 없는 환자를 포함하여 이 기준을 충족하지 않는 환자는 무반응자로 간주된다. ORR과 그 95% CI(클로퍼-피어슨 방법)가 요약된다. ORR에 대한 분석 집단은 유효성 평가 가능한 집단이다.

이차 유효성 평가변수

이차 유효성 평가변수는 표 77에 정의된 PFS, OS, 특정 시점(예컨대, 6개월 및 12개월)에서의 OS, 반응 기간(DOR), 병기 1 동안 질병 통제, TIGIT 양성 종양 환자의 객관적 반응 및 PD-L1 양성 종양 환자의 객관적 반응이다. PFS, DOR 및 질병 통제는 RECIST v1.1에 따라 시험자가 결정한다.

DOR은 확인된 완전 또는 부분 반응을 보인 유효성 평가 가능한 환자에 대해 도출된다. 연구 단계에서 기록된 질병 진행 또는 사망이 없는 환자의 경우, PFS 및 DOR은 마지막 종양 평가 당일에 검열 및 삭제된다. OS 분석 시점에서 계속 살아 있는 환자는 생존이 공지된 마지막 날짜에 중도 절단된다.

카플란-마이어 방법은 브룩마이어 및 크라우리 방법을 사용하여 구성된 90% 신뢰 구간(CI)으로 PFS, OS 및 DOR의 중앙값을 추정하는 데 사용된다. 또한, 특정 시점에서의 OS 비율이 분산의 그린우드 추정치에 기반하여 계산된 90% CI로 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정된다.

≥ 16 주 동안의 안정적인 질병, 부분 반응 또는 완전 반응을 보인 환자의 비율로 정의되는 질병 통제율은 클로퍼-피어슨 직접 확률법을 사용하여 추정된 90% CI로 각 치료군에 대해 계산된다.

탐색적 유효성 평가변수

탐색적 유효성 평가변수는 iRECIST에 따라 시험자가 결정한 병기 1 동안의 객관적 반응, PFS, DOR 및 질병 통제, 및 RECIST v1.1 및 iRECIST에 따라 시험자가 결정한 병기 2 동안의 객관적 반응, PFS, DOR 및 질병 통제이다.

H. 안전성 분석

안전성 분석에는 연구 치료의 임의의 구성 요소의 적어도 1회 용량을 투여받은 모든 환자가 포함된다. 연구 치료에 대한 노출은 전반적으로 그리고 각 병기 내에서 실제 치료군별로 요약된다.

이상 반응의 축적적 용어는 규제 활동을 위한 의학 사전(Medical Dictionary for Regulatory Activities)의 의학 용어에 대응되며, 이상 반응의 증증도는 NCI CTCAE v4.0에 따라 등급이 매겨진다.

안전성은 이상 반응에 대한 요약, 실험실 검사 결과의 변화, 활력 징후 및 ECG의 변화, 연구 약물에 대한 노출을 통해 평가한다. 병용 치료에 대한 노출 및 안전성 추적 기간은 각 단계 내 치료군 별로 요약되어 있다.

치료 개시 후 발생하는 치료 관련 이상 반응이 요약되어 있다. 각 환자에 대해, 각 이상 반응에 대해 보고된 최대 증증도는 증증도 등급별 요약에 사용된다. 모든 치료 유발 이상 반응, 심각한 이상 반응, 연구 치료의 중단을 초래하는 이상 반응, ≥ 3 등급 이상 반응, 사망 및 사망 원인이 매핑된 용어, 적절한 시소러스 수준 및 NCI CTCAE 증증도 등급으로 나열 및 요약된다.

관련 실험실, 활력 징후(맥박수, 호흡수, 맥박 산소 측정, 혈압 및 체온) 및 ECG 데이터가 시간별로 표시되며, 적절한 경우 등급이 식별된다. 또한, 선택된 실험실 시험의 변화표(shift table)는 기준선 및 기준선 이후 최대 증증도 등급을 요약하는 데 사용한다. 활력 징후 및 ECG의 변화가 요약되어 있다.

I. 약동학 분석

아테졸리주맵(적어도 1회 용량의 아테졸리주맵을 투여받는 환자) 및 아테졸리주맵과 병용하여 투여되는 특정 약물(적어도 1회 용량의 약물을 투여받는 환자)의 PK 분석을 위해 최소 샘플을 수집한다. 다양한 연구 약물의 혈

청 또는 혈장 농도는 개별 값으로 보고되고, 적절한 경우 데이터가 허용하는 한 치료군별 및 사이클 및 날짜별로 요약된다(평균, 표준 편차, 변동 계수, 중앙값, 범위, 기하 평균 및 기하 평균 변동 계수). 다양한 연구 약물의 혈청 또는 혈장 농도의 개별 및 중앙값은 치료군별, 사이클별 및 날짜별로 표시된다. 복합 약물에 대한 PK 데이터는 내부 및 공개된 이전 연구로부터 입수 가능한 과거 데이터와 비교할 수 있다. 아테졸리주맙농도 데이터는 간격, 분포 용적, 농도-시간 곡선 아래 면적과 같은 PK 매개변수를 도출하기 위해 확립된 집단 PK 모델을 사용하는 다른 연구의 데이터와 통합될 수 있다.

[4753] J. 면역원성 분석

[4754] 면역원성은 아테졸리주맙 및 기타 연구 치료에 대해 적절하게 평가된다. 아테졸리주맙의 면역원성 분석은 적어도 1회의 항약물 항체(ADA) 평가를 받은 모든 환자를 포함한다. 환자는 받은 치료에 따라, 또는 연구 중단 전에 치료를 받지 않은 경우 할당된 치료에 따라 그룹화된다. 아테졸리주맙의 경우, 기준선(기준선 유병률)에서 및 기준선 이후(기준선 이후 발생률)에서 ADA-양성 환자 및 ADA-음성 환자의 수 및 비율을 치료군별로 요약한다. ADA가 시험되는 다른 연구 치료제의 경우, ADA 양성은 이러한 약물의 이전 연구에 대해 설정된 표준 방법에 따라 결정한다. ADA 상태와 안전성, 유효성, PK 및 바이오마커 평가변수 간의 관계는 기술 통계를 사용하여 분석 및 보고될 수 있다.

[4755] K. 바이오마커 분석

[4756] 탐색적 바이오마커 분석은 작용 및 안전성 평가변수를 고려하여 연구 약물에 대한 반응과 이러한 바이오마커의 연관성을 이해하기 위한 노력의 일환으로 수행된다.

[4757] L. 중간 분석

[4758] 중간 분석은 연구 과정에 걸쳐 수행되며, 가장 빠른(병기 1) 중간 분석은 적어도 하나의 실험군이 예비 단계에서 등록을 완료하고 환자를 최소 6주 동안 추적한 경우 수행된다. 사후 확률은 대조군과 비교한 실험군에서의 임상 활동성의 중간 분석을 기반으로 치료군에 추가 등록을 안내하는 데 사용될 수 있다. 중간 분석에서 실험군의 활동성이 대조군의 활동성보다 높다고 시사되는 경우, 실험군에 25명의 추가 환자가 등록될 수 있다. 또한, 분석은 약 15명의 환자가 병기 2 치료군에 등록되고 최소 6주 동안 추적된 후에 수행된다. 병기 2 치료군에서 임상 활동성이 관찰되지 않으면, 해당 군의 추가 등록이 중단된다.

[4759] 실시예 26. 티라골루맙 + 아테졸리주맙 치료에 대한 예측적 바이오마커로서의 PD-L1

[4760] Ib상 연구(G030103; NCT02794571)에서, 티라골루맙은 단일 요법으로, 그리고 여러 고형 종양 유형에서 아테졸리주맙과 병용되어 양호한 내약성을 나타냈다. 1L NSCLC의 무작위 II상 CITYSCAPE 연구(NCT03563716)에서, 치료 목적(ITT) 집단에서 티라골루맙 + 아테졸리주맙 대 위약 + 아테졸리주맙의 ORR 및 PFS가 임상적으로 의미있는 개선을 나타냈다. PD-L1 종양 비율 점수(TPS) $\geq 50\%$ 하위그룹은 더 큰 개선을 나타냈다(PharmDx 22C3 IHC 분석을 사용하여 평가됨; 2019년 12월 데이터 절단; 추적 조사 중앙값 10.9개월).

[4761] 티라골루맙 + 아테졸리주맙 치료에 대한 예측적 바이오마커로서의 PD-L1의 가치는 상이한 PD-L1 분석에서 일관된 것으로 밝혀졌다. IHC는 pharmDx 22C3 분석(ITT 집단) 및 유럽 적합성(Conformité Européenne) 체외 진단(CE-IVDO VENTANA SP263 IHC 분석(바이오마커 평가 가능한 집단)을 사용하여 이용 가능한 모든 환자 샘플에 대한 PD-L1 단백질 발현을 평가하기 위해 수행되었다; PD-L1 발현 수준은 각 분석에 대해 확립된 알고리즘을 사용하여 점수를 매겼다. BEP 및 ITT 집단의 기준선 특성은 서로 유사했다(표 92).

표 92. 1차 및 후속 티라골루맙 주입의 투여

n, (%)	ITT (N=135)	BEP (SP263)* (n=113)
연령 < 65 세	56 (41%)	49 (43%)
남성	87 (64%)	75 (66%)
백인	82 (61%)	70 (62%)
아시아인	41 (30%)	32 (28%)
ECOG PS 0	39 (29%)	29 (26%)
흡연 이력 없음	14 (10%)	13 (12%)
비편평 조직구조	80 (59%)	65 (58%)
PD-L1 TPS $\geq$ 50%	58 (43%)	50 (44%)
PD-L1 TPS 1-49%	77 (57%)	63 (56%)
PD-L1 SP263 TC $\geq$ 50%	45 (33%)	45 (40%)
PD-L1 SP263 TC <50%	68 (50%)	68 (60%)
PD-L1 SP263 TC 누락	22 (16%)	-
TIGIT IHC $\geq$ 5%	49 (36%)	43 (38%)
TIGIT IHC <5%	56 (41%)	54 (48%)
TIGIT IHC 누락	30 (22%)	16 (14%)

*모든 환자가 SP263 IHC 분석으로 검사할 수 있는 이용 가능한 조직 샘플을 갖고 있지는 않았다.

PD-L1 하위그룹의 유병률은 2개의 IHC 분석 간에 비등했다(도 26). PD-L1 22C3 분석의 경우, 높은 TPS는 TPS $\geq$ 50%로 분류되었다; 낮은 TPS는 TPS 1 내지 49%로 분류되었다. SP263 IHC 분석의 경우, 높은 TC는 TC $\geq$ 50%로 분류되었다; 낮은 TC는 TC 1 내지 49%로 분류되었다. 티라골루맙 + 아테졸리주맙 대 아테졸리주맙 단독 요법의 비등한 ORR 및 PFS 개선이 SP263에 의해 정의된 PD-L1 양성(TC $\geq$ 1%) 하위그룹(PFS HR 0.56, 95% CI: 0.34-0.92)과 22C3에 의해 정의된 PD-L1-양성(TPS $\geq$ 1%) 하위그룹의 사이에서 나타났다(도 27a, 도 27b, 도 28a 및 도 28b). 또한, 티라골루맙 + 아테졸리주맙 대 아테졸리주맙 단독 요법의 비등한 ORR 및 PFS 개선이 SP263에 의해 정의된 고-PD-L1(TC $\geq$ 50%) 하위그룹(PFS HR 0.23, 95% CI: 0.10-0.53)과 22C3에 의해 정의된 고-PD-L1(TPS $\geq$ 50%) 하위그룹의 사이에서 나타났다 (도 29A, 29B, 30A 및 30B).

22C3 또는 SP263 IHC에 의해 평가되는 고 PD-L1 발현은 티라골루맙 + 아테졸리주맙 병용 요법에 대한 중요한 예측적 바이오마커일 수 있다.

VII. 기타 구현예들

본원에 기재된 기술의 일부 구현예들은 구현예 세트 A, B 및 C의 번호가 부여된 구현예들 중 어느 하나에 따라 정의할 수 있다.

구현예 세트 A:

1. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

2. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

3. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량

의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

4. 구현예 2 또는 구현예 3에 있어서,

하나 이상의 화학요법제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

5. 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 한 구현예에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 IgG 부류 항체, 특히 IgG1 하위부류 항체인, 방법.

6. 구현예 1 내지 구현예 5 중 어느 한 구현예에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 추가변 영역들(HVR):

(a) SNSAAWN(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 서열;

(b) KTYIRFKWYSDYAVSVKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 서열;

(c) ESTTYDLLAGPFDY(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 서열;

(d) KSSQTVLYSSNNKKYLA(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1 서열;

(e) WASTRES(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 서열; 및

(f) QQYYSTPFT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 서열을 포함하는, 방법.

7. 구현예 1 내지 구현예 6 중 어느 한 구현예에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역들(FR):

(a) DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1;

(b) WYQQKPGQPPNLLIY(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2;

(c) GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3 서열; 및

(d) FGPGTKVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4, 그리고

하기의 중쇄 가변 영역 FR들:

(a) X1이 E 또는 Q인, XIVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1;

(b) WIRQSPSRGLEWLG(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2;

(c) RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및

(d) WGQGTILVTVSS(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4를 더 포함하는, 방법.

8. 구현예 1 내지 구현예 7 중 어느 한 구현예에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:

(a) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인;

(b) 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는

(c) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 방법.

9. 구현예 1 내지 구현예 8 중 어느 한 구현예에 있어서,

상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라콜루맙인, 방법.

10. 구현예 1 내지 구현예 9 중 어느 한 구현예에 있어서,

상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제 또는 PD-1 결합 길항제인, 방법.

- [4807] 11. 구현예 1 내지 구현예 10 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4808] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체인, 방법.
- [4809] 12. 구현예 1 내지 구현예 11 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4810] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 항 PD-L1 길항제 항체인, 방법.
- [4811] 13. 구현예 12에 있어서,
- [4812] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맙, MDX-1105, 더발루맙, 아벨루맙, SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맙, TQB2450, ZKAB001, LP-002, CX-072, IMC-001, KL-A167, APL-502, 코시벨리맙, 로다폴리맙, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, RC98, PDL-GEX, KD036, KY1003, YBL-007, 또는 HS-636인, 방법.
- [4813] 14. 구현예 1 내지 구현예 13 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4814] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙인, 방법.
- [4815] 15. 구현예 1 내지 구현예 11 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4816] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 항 PD-1 길항제 항체인, 방법.
- [4817] 16. 구현예 15에 있어서,
- [4818] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, MEDI-0680, 스파르탈리주맙, 세미폴리맙, BGB-108, 프롤 폴리맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리맙, 도스탈리맙, 레티판리맙, 사산리맙, 펜폴리맙, CS1003, HLX10, SCT-I10A, 짐베렐리맙, 발스틸리맙, 제놀립주맙, BI 754091, 세트렐리맙, YBL-006, BAT1306, HX008, 부디갈리맙, AMG 404, CX-188, JTX-4014, 609A, Sym021, LZM009, F520, SG001, AM0001, ENUM 244C8, ENUM 388D4, STI-1110, AK-103, 또는 hAb21인, 방법.
- [4819] 17. 구현예 2 내지 구현예 16 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4820] 유효량의 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [4821] 18. 구현예 1 또는 구현예 17에 있어서,
- [4822] 상기 비백금계 화학요법제는 토포이소머라제 II 억제제인, 방법.
- [4823] 19. 구현예 18에 있어서,
- [4824] 상기 토포이소머라제 II 억제제는 에토포시드, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미복산트론, 암사크린, 엘립티신, 아우린트리카르복실산, 또는 HU-331, 특히 에토포시드인, 방법.
- [4825] 20. 구현예 18 또는 구현예 19에 있어서,
- [4826] 상기 토포이소머라제 II 억제제는 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.
- [4827] 21. 구현예 17 내지 구현예 20 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4828] 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴, 특히 카보플라틴인, 방법.
- [4829] 22. 구현예 17 내지 구현예 21 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4830] 상기 백금계 화학요법제는 투여 당일에 AUC = 5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는, 방법.
- [4831] 23. 구현예 1 내지 구현예 22 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4832] 유도기 및 유지기를 포함한 투약 요법을 포함하는, 방법.
- [4833] 24. 구현예 23에 있어서,
- [4834] 상기 유도기는 4회의 초기 투약 주기를 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제가 4회의 초기 투약 주기의 각각에서 투여되는, 방법.
- [4835] 25. 구현예 23 또는 구현예 24에 있어서,

- [4836] 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제 및/또는 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 방법.
- [4837] 26. 구현예 1 내지 구현예 25 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4838] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 이용하지 않는 치료와 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)을 연장하는, 방법.
- [4839] 27. 구현예 1 내지 구현예 26 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4840] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 이용하지 않는 치료와 비교하여 상기 대상체의 전체 생존을 연장하는, 방법.
- [4841] 28. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4842] 상기 암은 폐암인, 방법.
- [4843] 29. 구현예 28에 있어서,
- [4844] 상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC), 특히 확장기 SCLC(ES-SCLC)인, 방법.
- [4845] 30. 구현예 28에 있어서,
- [4846] 상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC), 특히 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC(IIIB기 NSCLC)인, 방법.
- [4847] 31. 구현예 28에 있어서,
- [4848] 상기 폐암은 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC인, 방법.
- [4849] 32. 구현예 28에 있어서,
- [4850] 상기 폐암은 절제 가능한 폐암인, 방법.
- [4851] 33. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4852] 상기 암은 자궁경부암인, 방법.
- [4853] 34. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4854] 상기 암은 초기 삼중음성 유방암(eTNBC)인, 방법.
- [4855] 35. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4856] 상기 암은 두경부암인, 방법.
- [4857] 36. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4858] 상기 암은 간암, 특히 간세포 암종(HCC)인, 방법.
- [4859] 37. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4860] 상기 암은 방광암인, 방법.
- [4861] 38. 구현예 37에 있어서,
- [4862] 상기 암은 요로상피세포 암종(UC), 특히 전이성 요로상피세포 암종(mUC)인, 방법.
- [4863] 39. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4864] 상기 암은 췌장암, 특히 췌장 관세포암(PDAC)인, 방법.
- [4865] 40. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4866] 상기 암은 식도암, 특히 진행성 또는 전이성 식도암인, 방법.
- [4867] 41. 구현예 1 내지 구현예 40 중 어느 한 구현예의 방법에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위해 PD-1 측 결합 길항제와 병용으로 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는, 키트.
- [4868] 42. 구현예 41에 있어서,

- [4869] 하나 이상의 화학요법제를 포함하는, 키트.
- [4870] 43. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [4871] 상기 방법은 구현예 1 내지 구현예 40 중 어느 한 구현예에 따르는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 항 PD-1 축 결합 길항제.
- [4872] 44. 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 약제의 제조에서 PD-1 축 결합 길항제와 병용되는 항 TIGIT 길항제 항체의 사용으로서,
- [4873] 상기 치료는 구현예 1 내지 구현예 40 중 어느 한 구현예의 방법에 따르는, 사용.
- [4874] 45. 구현예 44에 있어서,
- [4875] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 별도의 제형으로 제공되는, 사용.
- [4876] 46. 구현예 44에 있어서,
- [4877] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 단일의 제형으로 제공되는, 사용.
- [4878] 47. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [4879] 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [4880] 48. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [4881] 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 20 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [4882] 49. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [4883] 2주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 20 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [4884] 50. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [4885] 2주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [4886] 51. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [4887] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 6주마다 약 100 mg 내지 약 1000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [4888] 52. 구현예 47 내지 구현예 51 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4889] 하나 이상의 화학요법제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [4890] 53. 구현예 52에 있어서,
- [4891] 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [4892] 54. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [4893] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [4894] 55. 구현예 53 또는 구현예 54에 있어서,

- [4895] 유도기 및 유지기를 포함하는, 방법.
- [4896] 56. 구현예 55에 있어서,
- [4897] 상기 유도기 및 유지기는 각각 1회 이상의 투약 주기를 포함하는, 방법.
- [4898] 57. 구현예 55 또는 구현예 56에 있어서,
- [4899] 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 방법.
- [4900] 58. 구현예 55 내지 구현예 57 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4901] 상기 유지기는 상기 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 방법.
- [4902] 59. 구현예 58에 있어서,
- [4903] 상기 유지기는 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는, 방법.
- [4904] 60. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [4905] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 항 PD-1 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펌브롤리주맙인, 방법.
- [4906] 61. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [4907] 티라골루맙 및 펌브롤리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 펌브롤리주맙은 6주마다 약 100 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [4908] 62. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [4909] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및 2주 투약/1주 휴약의 3주마다 1일 2회 경구로 약 10 mg/m² 내지 약 10000 mg/m² 용량의 항대사물질의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [4910] 63. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [4911] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 젠시타빈, 및 넵-파클리탁셀의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [4912] 64. 구현예 52에 있어서,
- [4913] 상기 하나 이상의 화학요법제는 젠시타빈 및 넵-파클리탁셀인, 방법.
- [4914] 65. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [4915] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및 3주마다 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg 용량의 VEGF 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [4916] 66. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [4917] 유도기 및 유지기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [4918] (a) 상기 유도기는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고
- [4919] (b) 상기 유지기는 3주마다 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 3주마다 상기 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 방법.

- [4920] 67. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [4921] 유도기 및 유지기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [4922] (a) 상기 유도기는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고
- [4923] (b) 상기 유지기는 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제 또는 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 방법.
- [4924] 68. 구현예 56 내지 구현예 59, 구현예 66 및 구현예 67 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4925] 상기 유도기는 4 내지 6회의 투약 주기를 포함하는, 방법.
- [4926] 69. 구현예 53 내지 구현예 59 및 구현예 66 내지 구현예 68 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4927] (a) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드이고;
- [4928] (a) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 파클리탁셀이거나; 또는
- [4929] (c) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 에토포시드인, 방법.
- [4930] 70. 구현예 47 내지 구현예 69 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4931] 상기 암은 고형 종양인, 방법.
- [4932] 71. 구현예 47 내지 구현예 70 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4933] 상기 암은 국소 진행성 또는 전이성인, 방법.
- [4934] 72. 구현예 47 내지 구현예 71 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4935] 상기 암은 폐암, 췌장암, 자궁경부암, 유방암, 두경부암, 간암, 방광암, 식도암, 위암, 결장직장암, 신장암, 신장암, 흑색종, 또는 난소암인, 방법.
- [4936] 73. 구현예 72에 있어서,
- [4937] 상기 암은 폐암인, 방법.
- [4938] 74. 구현예 73에 있어서,
- [4939] 상기 폐암은 NSCLC, 특히 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC인, 방법.
- [4940] 75. 구현예 74에 있어서,
- [4941] 상기 NSCLC는 IIIB기 NSCLC인, 방법.
- [4942] 76. 구현예 73 내지 구현예 75 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4943] 상기 폐암은 재발성 또는 전이성 NSCLC인, 방법.
- [4944] 77. 구현예 76에 있어서,
- [4945] 상기 NSCLC는 3기 NSCLC인, 방법.
- [4946] 78. 구현예 77에 있어서,
- [4947] 상기 대상체는 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는, 방법.
- [4948] 79. 구현예 73에 있어서,
- [4949] 상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC)인, 방법.
- [4950] 80. 폐암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [4951] 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회

이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)을 연장시키는, 방법.

- [4952] 81. 폐암을 가진 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [4953] 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 약 8.2개월 내지 약 9.2개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 방법.
- [4954] 82. 구현예 80 또는 구현예 81에 있어서,
- [4955] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 전체 생존(OS)을 연장시키는, 방법.
- [4956] 83. 구현예 80 내지 구현예 82 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4957] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 2.4개월 만큼 연장시키는, 방법.
- [4958] 84. 구현예 83에 있어서,
- [4959] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 3개월 내지 약 4개월 만큼 연장시키는, 방법.
- [4960] 85. 폐암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [4961] 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 OS를 연장시키는, 방법.
- [4962] 86. 폐암을 가진 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [4963] 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 약 15.3개월 내지 약 17.6개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 방법.
- [4964] 87. 구현예 82 내지 구현예 86 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4965] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 3.3개월 만큼 연장시키는, 방법.
- [4966] 88. 구현예 82 내지 구현예 86 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4967] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 3개월 내지 약 5.3개월 만큼 연장시키는, 방법.
- [4968] 89. 구현예 80 내지 구현예 88 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4969] 상기 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제는 4회의 초기 투약 주기의 각각에서 투여되는, 방법.
- [4970] 90. 구현예 80 내지 구현예 89 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4971] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 제4 초기 투약 주기 이후에 1회 이상의 추가 주기로 더 투여되는, 방법.
- [4972] 91. 구현예 90에 있어서,

- [4973] 상기 백금계 화학요법제 및 상기 토포이소머라제 II 억제제가 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각각으로부터 생략되는, 방법.
- [4974] 92. 구현예 80 내지 구현예 91 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4975] 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 토포이소머라제 II 억제제는 에토포시드인, 방법.
- [4976] 93. 구현예 80 내지 구현예 92 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4977] 상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC)인, 방법.
- [4978] 94. 구현예 93에 있어서,
- [4979] 상기 SCLC는 확장 병기의 SCLC(ES-SCLC)인, 방법.
- [4980] 95. 구현예 94에 있어서,
- [4981] 상기 대상체 또는 대상체들은 ES-SCLC에 대한 치료 경험이 없는, 방법.
- [4982] 96. 구현예 80 내지 구현예 95 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4983] 상기 대상체 또는 대상체들은 뇌 전이의 존재 또는 병력이 없는, 방법.
- [4984] 97. 구현예 80 내지 구현예 96 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4985] 상기 폐암은 PD-L1 발현에 대해 선택되지 않는, 방법.
- [4986] 98. 구현예 80 내지 구현예 96 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4987] 상기 폐암은 PD-L1 발현에 대해 선택되는, 방법.
- [4988] 99. 구현예 98에 있어서,
- [4989] 상기 폐암은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 의해 PD-L1 발현에 대해 선택되는, 방법.
- [4990] 100. 구현예 80 내지 구현예 99 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4991] 상기 폐암은 전이성인, 방법.
- [4992] 101. 구현예 100에 있어서,
- [4993] 상기 폐암은 뇌, 간, 림프절, 및/또는 부신으로 전이된, 방법.
- [4994] 102. 구현예 100 또는 구현예 101에 있어서,
- [4995] 상기 폐암은 뇌로 전이되지 않는, 방법.
- [4996] 103. 구현예 100 내지 구현예 102 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4997] 상기 치료는 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 유발하는, 방법.
- [4998] 104. 구현예 80 내지 구현예 103 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [4999] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5000] 105. 구현예 80 내지 구현예 104 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5001] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5002] 106. 구현예 80 내지 구현예 105 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5003] 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제는 순차적으로 투여되는, 방법.
- [5004] 107. 구현예 106에 있어서,
- [5005] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체보다 먼저 투여되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 상기

백금계 화학요법제보다 먼저 투여되며, 상기 백금제는 상기 토포이소머라제 II 억제제보다 먼저 투여되는, 방법.

- [5006] 108. 구현예 80 내지 구현예 107 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5007] 상기 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제는 정맥내 투여되는, 방법.
- [5008] 109. 구현예 80 내지 구현예 108 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5009] 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제는 피하 투여되는, 방법.
- [5010] 110. SCLC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5011] 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 투약 주기의 제 1일에 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 각 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일의 각각에 100 mg/m^2 용량의 에토포시드의 1회 이상의 21일 투약 주기를 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 아테졸리주맙, 카보플라틴, 및 에토포시드를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 PFS 및/또는 OS를 연장시키는, 방법.
- [5012] 111. SCLC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5013] 각 투약 주기의 제 1일에 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 투약 주기의 제 1일에 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 각 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일의 각각에 100 mg/m^2 용량의 에토포시드의 1회 이상의 21일 투약 주기를 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 아테졸리주맙, 카보플라틴, 및 에토포시드를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 PFS 및/또는 OS를 연장시키는, 방법.
- [5014] 112. 구현예 110 또는 구현예 111에 있어서,
- [5015] 각 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 추가적인 21일 투약 주기를 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 카보플라틴 및 에토포시드는 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각각으로부터 생략되는, 방법.
- [5016] 113. ES-SCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5017] 4회의 초기 투약 주기에 이어서 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [5018] (a) 상기 4회의 초기 투약 주기는 각 초기 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 각 초기 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 초기 투약 주기의 제 1일에 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 각 초기 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일의 각각에 100 mg/m^2 용량의 에토포시드를 투여하는 단계를 포함하고; 그리고
- [5019] (b) 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기는 각각의 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 각각의 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙을 투여하는 단계를 포함하고,
- [5020] 여기서 상기 4회의 초기 투약 주기 및 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기는 각각의 21일 투약 주기이고, 여기서 상기 치료는 상기 티라골루맙 없이 아테졸리주맙, 카보플라틴, 및 에토포시드를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS 및/또는 OS를 연장시키는, 방법.
- [5021] 114. 암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5022] 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제인 제1 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제인 제2 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

- [5023] 115. 구현예 114에 있어서,
- [5024] 상기 폐암은 PD-L1 발현에 대해 평가되지 않는, 방법.
- [5025] 116. 구현예 114 또는 구현예 115에 있어서,
- [5026] 상기 대상체 또는 대상체들은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 이상인 것으로 결정되지 않는, 방법.
- [5027] 117. 구현예 116에 있어서,
- [5028] 상기 대상체 또는 대상체들은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 미만인 것으로 결정되지 않는, 방법.
- [5029] 118. 구현예 116 또는 구현예 117에 있어서,
- [5030] 상기 PD-L1 양성 종양 세포 분획은 항 PD-L1 항체를 사용한 양성 염색에 의해 결정되고, 여기서 상기 항 PD-L1 항체는 SP263 또는 22C3인, 방법.
- [5031] 119. 구현예 114 내지 구현예 118 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5032] 상기 대상체 또는 대상체들은 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 또는 역형성 림프종 키나제(ALK) 게놈 종양 이상을 갖지 않는, 방법.
- [5033] 120. 구현예 114 내지 구현예 119항 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5034] 상기 대상체 또는 대상체들은 상기 폐암에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법.
- [5035] 121. 구현예 114 내지 구현예 120 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5036] 상기 폐암은 국소 진행성 폐암인, 방법.
- [5037] 122. 구현예 114 내지 구현예 121 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5038] 상기 폐암은 NSCLC, 특히 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC인, 방법.
- [5039] 123. 구현예 122에 있어서,
- [5040] 상기 비편평 NSCLC는 IV기 비편평 NSCLC인, 방법.
- [5041] 124. 구현예 114 내지 구현예 123 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5042] 상기 투약 요법은 4회의 투약 주기를 포함한 유도기를 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 비백금계 화학요법제는 상기 유도기의 각 투약 주기의 제 1일에 투여되는, 방법.
- [5043] 125. 구현예 124에 있어서,
- [5044] 상기 투약 요법은 상기 유도기 이후에 유지기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 상기 비백금계 화학요법제는 상기 유지기의 각 투약 주기의 제 1일에 투여되는, 방법.
- [5045] 126. 구현예 125에 있어서,
- [5046] 상기 유지기의 1회 이상의 투약 주기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 방법.
- [5047] 127. 구현예 114 내지 구현예 126 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5048] 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드인, 방법.
- [5049] 128. 진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5050] 티라골루맙, 아테졸리주맙, 카보플라틴 또는 시스플라틴, 및 페메트렉시드에 대한 4회의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 티라골루맙은 3주마다 약 600 mg 용량으로 투여되고, 상기 아테졸리주맙은 3주마다 약 1200 mg의 용량으로 투여되고, 상기 카보플라틴은 3주마다 AUC = 5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되거나, 또는 상기 시스플라틴은 3주마다 75 mg/m²의 용량으로 투여되며, 상기 페메트렉시드는 4회의 21일 투약 주기의 각각의 1일에 3주마다 약 500 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.

- [5051] 129. 진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5052] 상기 대상체 또는 대상체 집단에:
- [5053] (i) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 3주마다 AUC = 5mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드에 대한 4회의 유도기 투약 주기; 및
- [5054] (ii) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드의 1회 이상의 유지기 투약 주기를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 유지기의 1회 이상의 21일 투약 주기는 상기 카보플라틴의 투여를 포함하지 않고,
- [5055] 여기서 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 진행성 비편평 NSCLC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법.
- [5056] 130. 진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5057] 상기 대상체에게:
- [5058] (i) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 3주마다 AUC = 5mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드에 대한 4회의 유도기 투약 주기; 및
- [5059] (ii) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드의 1회 이상의 유지기 투약 주기를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 유지기의 1회 이상의 21일 투약 주기는 상기 카보플라틴의 투여를 포함하지 않고,
- [5060] 여기서 상기 대상체는 진행성 비편평 NSCLC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법.
- [5061] 131. 진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5062] 티라골루맙, 아테졸리주맙, 카보플라틴 또는 시스플라틴, 및 페메트렉시드에 대한 4회의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 티라골루맙은 3주마다 약 600 mg 용량으로 투여되고, 상기 아테졸리주맙은 3주마다 약 1200 mg의 용량으로 투여되고, 상기 시스플라틴은 75 mg/m²의 용량으로 투여되며, 상기 페메트렉시드는 4회의 21일 투약 주기의 각각의 1일에 3주마다 약 500 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5063] 132. 구현예 114 내지 구현예 131 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5064] 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 3.5개월 또는 약 4.7개월 만큼 연장시키는, 방법.
- [5065] 133. 구현예 114 내지 구현예 132 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5066] 상기 치료는 약 12.5개월 내지 약 14.7개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 방법.
- [5067] 134. 구현예 114 내지 구현예 133 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5068] 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 5.5개월 또는 약 8.0개월 만큼 연장시키는, 방법.
- [5069] 135. 구현예 114 내지 구현예 134 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5070] 상기 치료는 약 27.5개월 내지 약 32.0개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 방법.
- [5071] 136. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5072] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5073] 137. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5074] 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

- [5075] 138. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5076] 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5077] 139. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5078] 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5079] 140. 구현예 138 또는 구현예 139에 있어서,
- [5080] 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5081] 141. 구현예 140에 있어서,
- [5082] 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5083] 142. 구현예 138 내지 구현예 141 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5084] 상기 폐암은 절제 가능한 폐암인, 방법.
- [5085] 143. 구현예 136 내지 구현예 142 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5086] 상기 폐암은 초기 폐암인, 방법.
- [5087] 144. 구현예 136 내지 구현예 143 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5088] 상기 폐암은 II기, 2A기, 또는 IIIB기 폐암인, 방법.
- [5089] 145. 구현예 136 내지 구현예 144 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5090] 상기 폐암은 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 또는 역형성 림프종 키나제(ALK) 게놈 종양 이상을 갖지 않는, 방법.
- [5091] 146. 구현예 136 내지 구현예 145 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5092] 상기 대상체는 치료 목적으로 R0 절제술에 적격인, 방법.
- [5093] 147. 구현예 136 내지 구현예 146 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5094] 상기 대상체는 폐암에 대해 선행 요법을 받은 적이 없는, 방법.
- [5095] 148. 구현예 147에 있어서,
- [5096] 상기 선행 요법은 면역요법, 화학요법, 또는 방사선요법인, 방법.
- [5097] 149. 구현예 136 내지 구현예 148 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5098] 상기 대상체는 백금계 화학요법에 적격인, 방법.
- [5099] 150. 구현예 136 내지 구현예 149 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5100] 상기 제1 투약 주기는 수술 전에 개시되는, 방법.
- [5101] 151. 구현예 150에 있어서,
- [5102] 적어도 1, 2, 3, 또는 4회의 투약 주기는 상기 수술 전에 완료되는, 방법.
- [5103] 152. 구현예 150 또는 구현예 151에 있어서,

- [5104] 4회의 투약 주기는 상기 수술 전에 완료되는, 방법.
- [5105] 153. 구현예 136 내지 구현예 152 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5106] 적어도 1회의 투약 주기는 수술 후에 개시되는, 방법.
- [5107] 154. 구현예 153에 있어서,
- [5108] 16회의 투약 주기는 상기 수술 후에 완료되는, 방법.
- [5109] 155. 구현예 150 내지 구현예 154 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5110] 상기 수술은 분엽 절제술, 폐엽 절제술, 양엽 절제술, 또는 폐절제술인, 방법.
- [5111] 156. 구현예 136 내지 구현예 155 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5112] 방사선 요법을 더 포함하는, 방법.
- [5113] 157. 구현예 156에 있어서,
- [5114] 상기 방사선 요법은 수술 후 방사선 요법인, 방법.
- [5115] 158. 구현예 136 내지 구현예 157 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5116] 하나 이상의 화학요법제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [5117] 159. 구현예 158에 있어서,
- [5118] 상기 하나 이상의 화학요법제는 수술 후 투여되는, 방법.
- [5119] 160. 구현예 159에 있어서,
- [5120] 상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 수술 후 4회 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [5121] 161. 구현예 158 내지 구현예 160 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5122] 상기 하나 이상의 화학요법제는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제인, 방법.
- [5123] 162. 구현예 161에 있어서:
- [5124] (a) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드이고;
- [5125] (b) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 켄시타빈이고;
- [5126] (c) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 파클리탁셀이고;
- [5127] (d) 상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드이거나; 또는
- [5128] (e) 상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 켄시타빈인, 방법.
- [5129] 163. 구현예 136 내지 구현예 162 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5130] 상기 치료는 기준 MPR 비율과 비교하여 주요 병리학적 반응율(MPR)의 증가를 유발하는, 방법.
- [5131] 164. 구현예 163에 있어서,
- [5132] 상기 기준 MPR 비율은:
- [5133] (a) 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하지 않는 PD-1 축 결합 길항제; 및/또는
- [5134] (b) 시스플라틴 및 도세탁셀 또는 시스플라틴, 도세탁셀, 및 베바시주맙을 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 MPR 비율인, 방법.
- [5135] 165. 구현예 136 내지 구현예 164 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5136] 상기 치료는 병리학적 완전 반응(pCR) 및/또는 기준 pCR 비율과 비교하여 pCR 비율의 증가를 유발하는, 방법.
- [5137] 166. 구현예 165에 있어서,
- [5138] 상기 기준 pCR 비율은:

- [5139] (a) 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하지 않는 PD-1 축 결합 길항제; 및/또는
- [5140] (b) 시스플라틴 및 도세탁셀 또는 시스플라틴, 도세탁셀, 및 베바시주맙을 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 pCR 비율인, 방법.
- [5141] 167. 구현예 136 내지 구현예 166 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5142] 상기 치료는 기준 EFS 시간과 비교하여 무사건 생존(EFS)의 증가를 유발하는, 방법.
- [5143] 168. 구현예 167에 있어서,
- [5144] 상기 기준 EFS 시간은:
- [5145] (a) 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하지 않는 PD-1 축 결합 길항제; 및/또는
- [5146] (b) 시스플라틴 및 도세탁셀 또는 시스플라틴, 도세탁셀, 및 베바시주맙을 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 EFS 시간인, 방법.
- [5147] 169. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5148] 3주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5149] 170. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5150] 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5151] 171. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5152] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5153] 172. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5154] 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제를 신보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5155] 173. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5156] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및: (a) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금계 화학요법제; 또는 (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제; 및 (b) (i) 3주마다 약 500 mg/m² 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 항대사물질; 또는 (ii) 3주마다 약 100 mg/m², 약 175 mg/m², 또는 약 200 mg/m² 용량의 탁산의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5157] 174. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5158] 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 상기 대상체에게: (a) 3주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체; (b) 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제; (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의; 또는 (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제; 및 (d) 비백금계 화학요법제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 비백금계 화학요법제는: (i) 3주마다 약 500 mg/m² 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 항대사물질; 또는 (ii) 3주마다 약 100 mg/m², 약 175

mg/m², 또는 약 200 mg/m² 용량의 탁산이며; 여기서 상기 치료는 신보조 치료인, 방법.

- [5159] 175. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5160] 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및:
- [5161] (a)
- [5162] (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 또는
- [5163] (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴; 및
- [5164] (b)
- [5165] (i) 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈; 또는
- [5166] (ii) 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5167] 176. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5168] 티라골루맙, 아테졸리주맙, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 상기 대상체에게: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙; (b) 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙; (c) 비백금계 화학요법제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 백금계 화학요법제는: (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 또는 (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴; 및 (d) 비백금계 화학요법제이고, 여기서 상기 비백금계 화학요법제는: (i) 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈; 또는 (ii) 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀이고; 여기서 상기 치료는 신보조 치료인, 방법.
- [5169] 177. 비편평 NSCLC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5170] 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (a) 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 아테졸리주맙을 신보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; (b) 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙을 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5171] 178. 비편평 NSCLC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5172] 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (I) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고 상기 대상체에게: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙; (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙; 및 (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드; (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는 (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉스를 투여하는 단계를 포함하고; (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5173] 179. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5174] 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (I) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고 상기 대상체에게: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙; (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙; 및 (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈; (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는 (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈을 투여하는 단계를 포함하고; (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3

주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙을 보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[5175] 180. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

[5176] 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

[5177] (I) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고 상기 대상체에게:

[5178] (a) 3주마다 약 1200 mg 용량의 티라골루맙;

[5179] (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙; 및

[5180] (c)

[5181] (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈;

[5182] (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는

[5183] (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈을 투여하는 단계를 포함하고; 그리고

[5184] (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 아테졸리주맙을 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[5185] 181. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

[5186] 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

(I) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고 상기 대상체에게: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙; (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙; 및 (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈; (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는 (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈을 투여하는 단계를 포함하고; (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙을 보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[5187] 182. 절제 가능한 편평 NSCLC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

[5188] 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

(I) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고 상기 대상체에게: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙; (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙; 및 (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈; (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는 (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈을 투여하는 단계를 포함하고; (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙을 보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[5189] 183. 구현예 136 내지 구현예 182 중 어느 한 구현예에 있어서,

[5190] 항 PD-L1 항체 SP263으로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 방법.

[5191] 184. 구현예 183에 있어서,

[5192] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 이상인, 방법.

[5193] 185. 구현예 73, 구현예 114 내지 구현예 121, 및 구현예 136 내지 구현예 184 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [5194] 상기 폐암은 NSCLC인, 방법.
- [5195] 186. 구현예 185에 있어서,
- [5196] 상기 NSCLC는 편평 NSCLC인, 방법.
- [5197] 187. 구현예 185에 있어서,
- [5198] 상기 NSCLC는 비편평 NSCLC인, 방법.
- [5199] 188. 구현예 72에 있어서,
- [5200] 상기 암은 자궁경부암인, 방법.
- [5201] 189. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5202] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5203] 190. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5204] 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5205] 191. 자궁경부암을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법으로서:
- [5206] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플로부터 종양 세포 상의 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [5207] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg의 용량으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5208] 192. 구현예 189 내지 구현예 191 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5209] 상기 자궁경부암은 편평세포 암종, 선편평세포 암종, 또는 선암종인, 방법.
- [5210] 193. 구현예 189 내지 구현예 191 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5211] 상기 자궁경부암은 IVB기, 전이성, 재발성, 또는 지속성인, 방법.
- [5212] 194. 구현예 189 내지 구현예 193 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5213] 상기 자궁경부암은 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암인, 방법.
- [5214] 195. 구현예 189 내지 구현예 194 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5215] 상기 대상체 또는 대상체들은 적어도 한 라인의 선행 요법을 받은, 방법.
- [5216] 196. 구현예 189 내지 구현예 195 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5217] 상기 대상체 또는 대상체들은 두 라인의 선행 요법을 받은, 방법.
- [5218] 197. 구현예 189 내지 구현예 196 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5219] 상기 대상체 또는 대상체들은 2라인 초과 선행 요법을 받은, 방법.
- [5220] 198. 구현예 189 내지 구현예 194 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5221] 상기 대상체 또는 대상체들은 선행 요법을 받은 적이 없는, 방법.
- [5222] 199. 구현예 195 내지 구현예 198 중 어느 한 항에 있어서,

- [5223] 상기 선행 요법은 화학요법, 수술, 및/또는 방사선요법인, 방법.
- [5224] 200. 구현예 189 및 구현예 192 내지 구현예 199 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5225] 상기 치료는 임상 반응을 유발하는, 방법.
- [5226] 201. 구현예 200에 있어서,
- [5227] 상기 임상 반응은 기준 ORR과 비교하여 대상체 집단의 객관적 반응률(ORR)의 증가인, 방법.
- [5228] 202. 구현예 201에 있어서,
- [5229] 상기 기준 ORR은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 중앙값 ORR인, 방법.
- [5230] 203. 구현예 200에 있어서,
- [5231] 상기 기준 ORR은 적어도 약 14.6% 내지 약 26%인, 방법.
- [5232] 204. 구현예 200에 있어서,
- [5233] 상기 임상 반응은 CR 또는 PR인, 방법.
- [5234] 205. 구현예 200 내지 구현예 204 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5235] 상기 임상 반응은 기준 PFS 시간과 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)의 증가, 기준 DOR 시간과 비교하여 상기 대상체의 반응 지속 기간(DOR)의 증가, 또는 기준 OS 시간과 비교하여 상기 대상체의 전체 생존(OS)의 증가인, 방법.
- [5236] 206. 구현예 205에 있어서:
- [5237] (a) 상기 기준 PFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 시간 중앙값이고;
- [5238] (b) 상기 기준 DOR 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 DOR 시간 중앙값이거나; 또는
- [5239] (c) 상기 기준 OS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 시간 중앙값인, 방법.
- [5240] 207. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5241] 3주마다 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5242] 208. 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자궁경부암을 가진 대상체를 확인하는 방법으로서:
- [5243] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [5244] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [5245] (c) 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 상기 대상체를 식별하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5246] 209. 자궁경부암을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법으로서:
- [5247] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플로부터 종양 세포 상의 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [5248] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

- [5249] 210. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5250] 3주마다 약 600 mg 용량의 티라글루맷 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5251] 211. 자궁경부암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서:
- [5252] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [5253] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [5254] (c) 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 티라글루맷 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 상기 대상체를 식별하는 단계; 및
- [5255] (d) 식별된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5256] 212. 자궁경부암을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법으로서:
- [5257] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플로부터 종양 세포 상의 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [5258] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 티라글루맷 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5259] 213. 전이성 및/또는 재발성 양성 자궁경부암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서:
- [5260] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [5261] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [5262] (c) 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 티라글루맷 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 상기 대상체를 식별하는 단계; 및
- [5263] (d) 식별된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5264] 214. 전이성 및/또는 재발성 자궁경부암을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법으로서:
- [5265] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플로부터 종양 세포 상의 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [5266] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 티라글루맷 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5267] 215. 구현예 189 내지 구현예 214 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5268] 상기 대상체는 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현에 기초한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 식별되는, 방법.
- [5269] 216. 구현예 189 내지 구현예 215 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5270] PD-L1 발현 수준은 항 PD-L1 항체 SP263을 사용하여 검출되는, 방법.
- [5271] 217. 구현예 189 내지 구현예 216 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5272] 상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 대상체로부터의 샘플에서 종양 관련 면역 세포(TIC)가 5% 이상인, 방법.
- [5273] 218. 구현예 189 내지 구현예 215 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [5274] PD-L1 발현 수준은 항 PD-L1 항체 22C3을 사용하여 검출되는, 방법.
- [5275] 219. 구현예 189 내지 구현예 216 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5276] 상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 대상체로부터의 샘플에서 복합 양성 점수(CPS)가 1 이상인, 방법.
- [5277] 220. 구현예 72에 있어서, 상기 암은 유방암인, 방법.
- [5278] 221. 유방암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5279] 4주마다 약 840 mg 용량의 티라글루맷, 4주마다 약 1680 mg 용량의 아테졸리주맷, 및 3주 투약/1주 휴약의 약 100 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5280] 222. 구현예 220 또는 구현예 221에 있어서,
- [5281] 상기 유방암은 삼중 음성 유방암(TNBC)인, 방법.
- [5282] 223. 구현예 222에 있어서,
- [5283] 상기 TNBC는 절제 가능한 국소 진행성 또는 전이성 TNBC인, 방법.
- [5284] 224. 구현예 220 내지 구현예 223 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5285] 상기 대상체는 전이성 유방암에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법.
- [5286] 225. 구현예 220 내지 구현예 224 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5287] 상기 치료는 적어도 약 53% 내지 약 67.5%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 방법.
- [5288] 226. 구현예 222 내지 구현예 225 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5289] 상기 치료는 약 25.0개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 방법.
- [5290] 227. 초기 삼중 음성 유방암(eTNBC)을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5291] 2주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 20 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 측 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5292] 228. 구현예 227에 있어서,
- [5293] 하나 이상의 화학요법제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [5294] 229. 구현예 228에 있어서,
- [5295] 상기 하나 이상의 화학요법제는 백금계 화학요법제, 탁산, 토포이소머라제 II 억제제, 또는 알킬화제인, 방법.
- [5296] 230. 구현예 227에 있어서,
- [5297] (a) 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 측 결합 길항제, 및 탁산 또는 탁산 및 백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기; 및 (b) 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 측 결합 길항제, 토포이소머라제 II 억제제, 알킬화제, 및 과립구 집락 자극 인자(G-CSF) 또는 과립구-대식세포 집락 자극 인자(GM-CSF)의 1회 이상의 투약 주기를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [5298] 231. 구현예 229 또는 구현예 230에 있어서,
- [5299] 상기 알킬화제는 시클로포스파미드인, 방법.
- [5300] 232. 구현예 231에 있어서,
- [5301] 상기 시클로포스파미드는 약 600 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5302] 233. 구현예 227 내지 구현예 229, 구현예 231 및 구현예 232 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5303] G-CSF 또는 GM-CSF를 상기 대상체에게 더 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5304] 234. 구현예 230 또는 구현예 233에 있어서,

- [5305] 상기 G-CSF는 페그필그라스티프 또는 필그라스티프인, 방법.
- [5306] 235. 구현예 234에 있어서,
- [5307] 상기 G-CSF는 페그필그라스티프인, 방법.
- [5308] 236. 구현예 235에 있어서,
- [5309] 상기 페그필그라스티프는 약 6 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5310] 237. 구현예 228, 구현예 229, 및 구현예 231 내지 구현예 236 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5311] 상기 하나 이상의 화학요법제 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF의 하나 이상의 후속 용량을 상기 대상체에게 더 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5312] 238. 구현예 228, 구현예 229, 및 구현예 231 내지 구현예 237 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5313] 상기 하나 이상의 화학요법제 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF는 각각 매주마다 1회, 2주마다 1회, 또는 3주마다 1회 투여되는, 방법.
- [5314] 239. 구현예 229 내지 구현예 238 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5315] 상기 백금계 화학요법제는 3주마다 투여되고, 상기 타산은 매주 투여되고, 상기 토포이소머라제 II 억제제는 2주마다 투여되고, 상기 알킬화제는 2주마다 투여되며, 상기 G-CSF 또는 GM-CSF는 2주마다 투여되는, 방법.
- [5316] 240. 구현예 229 내지 구현예 239 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5317] 상기 타산 또는 상기 타산 및 상기 백금계 화학요법제는 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 투여되는, 방법.
- [5318] 241. 구현예 229 내지 구현예 240 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5319] 상기 토포이소머라제 II 억제제, 상기 알킬화제, 및 상기 G-CSF 또는 GM-CSF는 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 투여되는, 방법.
- [5320] 242. 구현예 227 내지 구현예 241 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5321] 상기 투약 요법의 총 기간은 19주인, 방법.
- [5322] 243. 구현예 227 내지 구현예 242 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5323] 신보조 치료인, 방법.
- [5324] 244. 구현예 227 내지 구현예 243 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5325] 상기 투약 요법 후에 수술이 실시되는, 방법.
- [5326] 245. 구현예 244에 있어서,
- [5327] 상기 수술은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 실시되는, 방법.
- [5328] 246. 구현예 244 또는 구현예 245에 있어서,
- [5329] 상기 수술은 유방절제술을 포함하는, 방법.
- [5330] 247. 구현예 244 내지 구현예 246 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5331] 상기 수술은 액와 림프절 수술을 포함하는, 방법.
- [5332] 248. 구현예 229 내지 구현예 247 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5333] 상기 토포이소머라제 II 억제제는 독소루비신인, 방법.
- [5334] 249. 구현예 229 내지 구현예 247 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5335] 상기 타산은 넵-파클리탁셀이고, 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이며, 상기 토포이소머라제 II 억제제는 독소루비신인, 방법.
- [5336] 250. 구현예 248 또는 구현예 249에 있어서,

- [5337] 독소루비신은 약 60 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5338] 251. eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5339] 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및:
- [5340] (a)
- [5341] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금제; 및
- [5342] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는
- [5343] (b)
- [5344] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산; 및
- [5345] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,
- [5346] 여기서 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 방법.
- [5347] 252. eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5348] 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제, 및:
- [5349] (a)
- [5350] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금제; 및
- [5351] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는
- [5352] (b)
- [5353] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산; 및
- [5354] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,
- [5355] 여기서 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 방법.
- [5356] 253. eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5357] 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 PD-L1 길항제 항체, 및:
- [5358] (a)
- [5359] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금제; 및
- [5360] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는
- [5361] (b)
- [5362] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산; 및
- [5363] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다

약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,

[5364] 여기서 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 방법.

[5365] 254. eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

[5366] 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 PD-L1 길항제 항체, 및:

[5367] (a)

[5368] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 탁산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금제; 및

[5369] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는

[5370] (b)

[5371] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 탁산; 및

[5372] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,

[5373] 여기서 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 방법.

[5374] 255. eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

[5375] 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및:

[5376] (a)

[5377] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 탁산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금제; 및

[5378] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는

[5379] (b)

[5380] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 탁산; 및

[5381] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,

[5382] 여기서 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 방법.

[5383] 256. eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,

[5384] 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및:

[5385] (a)

[5386] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 및

[5387] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는

[5388] (b)

- [5389] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀; 및
- [5390] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,
- [5391] 여기서 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 방법.
- [5392] 257. eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5393] 2주마다 약 420 mg 용량의 티라골루맙, 2주마다 약 840 mg 용량의 아테졸리주맙, 및:
- [5394] (a)
- [5395] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 및
- [5396] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는
- [5397] (b)
- [5398] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀; 및
- [5399] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,
- [5400] 여기서 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 방법.
- [5401] 258. 구현예 220 내지 구현예 257 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5402] 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 항 PD-L1 항체 SP142로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정되는, 방법.
- [5403] 259. 구현예 258에 있어서,
- [5404] 상기 종양 샘플에서 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율은 1% 이상인, 방법.
- [5405] 260. 구현예 227 내지 구현예 259 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5406] 상기 eTNBC는 T2-4d TNBC로 제시되는, 방법.
- [5407] 261. 구현예 227 내지 구현예 260 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5408] 상기 eTNBC는 cT2-cT4, cN0-cN3, 및 cM0 TNBC로 제시되는, 방법.
- [5409] 262. 구현예 227 내지 구현예 261 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5410] 상기 대상체는 이전에 eTNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 방법.
- [5411] 263. 구현예 227 내지 구현예 262 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5412] 상기 치료는 병리학적 완전 반응(pCR)을 유발하는, 방법.
- [5413] 264. 구현예 227 내지 구현예 263 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5414] 상기 치료는 전체 생존(OS) 또는 무사건 생존(EFS)의 증가를 유발하는, 방법.
- [5415] 265. 구현예 72에 있어서,
- [5416] 상기 암은 두경부암인, 방법.
- [5417] 266. 구현예 265에 있어서,
- [5418] 상기 두경부암은 상기 두경부의 편평세포 암종(SCCHN)인, 방법.
- [5419] 267. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

- [5420] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5421] 268. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5422] 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5423] 269. SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법으로서:
- [5424] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [5425] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체 또는 대상체 집단에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5426] 270. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5427] 3주마다 약 600 mg 용량의 티라글루맷 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맷의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5428] 271. 구현예 267 내지 구현예 270 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5429] 상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되는, 방법.
- [5430] 272. 구현예 266 내지 구현예 271 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5431] 상기 SSCHN은 인간 유두종 바이러스(HPV) 양성인, 방법.
- [5432] 273. 구현예 266 내지 구현예 272 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5433] 상기 SSCHN은 HPV 음성인, 방법.
- [5434] 274. 구현예 272 또는 구현예 273항에 있어서,
- [5435] HPV 상태는 p16 IHC, 조직내(in situ) 혼성화, 또는 PCR에 의해 결정되는, 방법.
- [5436] 275. 구현예 266 내지 구현예 274 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5437] 상기 SCCHN은 재발성 및/또는 전이성 SCCHN인, 방법.
- [5438] 276. 구현예 265 내지 구현예 275 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5439] 상기 대상체 또는 대상체들은 선행 요법을 받은 적이 없는, 방법.
- [5440] 277. 구현예 276에 있어서,
- [5441] 상기 선행 요법은 재발성 및/또는 전이성 질환에 대한 선행 전신 요법인, 방법.
- [5442] 278. 구현예 265 내지 구현예 268 및 구현예 270 내지 구현예 277 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5443] 상기 치료는 CR 또는 PR을 유발하는, 방법.
- [5444] 279. 구현예 265 내지 구현예 268 및 구현예 270 내지 구현예 277 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5445] 상기 치료는 기준 ORR과 비교하여 상기 대상체 집단의 객관적 반응률(ORR)의 증가를 유발하는, 방법.
- [5446] 280. 구현예 279에 있어서,
- [5447] 상기 기준 ORR은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 중앙값 ORR인, 방법.
- [5448] 281. 구현예 279 또는 구현예 280에 있어서,

- [5449] 상기 기준 ORR은 적어도 약 19% 내지 약 36%인, 방법.
- [5450] 282. 구현예 265 내지 구현예 268 및 구현예 270 내지 구현예 281 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5451] 상기 치료는 기준 PFS 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 무진행 생존(PFS)의 증가, 기준 DOR 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 반응 지속 기간(DOR)의 증가, 또는 기준 OS 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 전체 생존(OS)의 증가를 유발하는, 방법.
- [5452] 283. 구현예 282에 있어서:
- [5453] (a) 상기 기준 PFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 시간 중앙값이고;
- [5454] (b) 상기 기준 DOR 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 DOR 시간 중앙값이거나; 또는
- [5455] (c) 상기 기준 OS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 시간 중앙값인, 방법.
- [5456] 284. 구현예 282에 있어서,
- [5457] 상기 기준 DOR 시간은 적어도 약 6.7개월 내지 약 23.4개월인, 방법.
- [5458] 285. 구현예 282에 있어서,
- [5459] 상기 기준 OS 시간은 적어도 약 11.6개월 내지 약 14.9개월인, 방법.
- [5460] 286. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5461] 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5462] 287. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5463] 3주마다 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5464] 288. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5465] 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5466] 289. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5467] 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5468] 290. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [5469] 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5470] 291. SCCHN을 가진 대상체의 치료 방법으로서:
- [5471] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [5472] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [5473] (c) 상기 대상체를 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 식별하는 단계; 및
- [5474] (d) PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 식별된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

- [5475] 292. SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서:
- [5476] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [5477] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [5478] (c) 상기 대상체를 3주마다 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 식별하는 단계; 및
- [5479] (d) PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 식별된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5480] 293. SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서:
- [5481] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [5482] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [5483] (c) 상기 대상체를 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 식별하는 단계; 및
- [5484] (d) PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 식별된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5485] 294. SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서:
- [5486] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [5487] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [5488] (c) 상기 대상체를 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 식별하는 단계; 및
- [5489] (d) PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 식별된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5490] 295. SCCHN을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법으로서:
- [5491] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [5492] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5493] 296. SCCHN을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법으로서:
- [5494] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [5495] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5496] 297. SCCHN을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법으로서:
- [5497] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [5498] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

- [5499] 298. SCCHN을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법으로서:
- [5500] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [5501] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5502] 299. 구현예 267 내지 구현예 298 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5503] 상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 항 PD-L1 항체 SP263으로 염색하는 단계를 포함하는 면역조직화학적 (IHC) 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준인, 방법.
- [5504] 300. 구현예 299에 있어서,
- [5505] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기의 종양 샘플에서:
- [5506] (a) 5% 이상;
- [5507] (b) 5% 이상 및 20% 미만; 또는
- [5508] (c) 20% 이상의 종양 관련 면역 세포(TIC)인, 방법.
- [5509] 301. 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 SCCHN을 가진 대상체를 확인하는 방법으로서,
- [5510] 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하고, 여기서 TIC가 5% 이상인 PD-L1의 단백질 발현 수준은 상기 대상체를 상기 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로서 확인하는, 방법.
- [5511] 302. 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 SCCHN을 가진 대상체를 확인하는 방법으로서,
- [5512] 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하고, 여기서 TIC가 5% 이상이고 20% 미만인 PD-L1의 단백질 발현 수준은 상기 대상체를 상기 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로서 확인하는, 방법.
- [5513] 303. 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 SCCHN을 가진 대상체를 확인하는 방법으로서,
- [5514] 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하고, 여기서 TIC가 20% 이상인 PD-L1의 단백질 발현 수준은 상기 대상체를 상기 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로서 식별하는, 방법.
- [5515] 304. 구현예 301 내지 구현예 303 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5516] 상기 대상체는 상기 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로 확인되고 상기 방법은 상기 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [5517] 305. 구현예 301 내지 구현예 304 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5518] 상기 TIC는 벤타나 SP263 IHC 분석을 사용하여 결정되는, 방법.
- [5519] 306. 구현예 267 내지 구현예 305 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5520] 상기 대상체 또는 대상체 집단은 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현에 기초한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 확인되는, 방법.
- [5521] 307. 구현예 72에 있어서,

- [5522] 상기 암은 간암인, 방법.
- [5523] 308. 구현예 307에 있어서,
- [5524] 상기 간암은 간세포 암종(HCC)인, 방법.
- [5525] 309. 간세포 암종(HCC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5526] 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체 집단은 HCC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법.
- [5527] 310. 구현예 309에 있어서,
- [5528] VEGF 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [5529] 311. HCC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5530] 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 및 VEGF 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5531] 312. 구현예 310 및 구현예 311에 있어서,
- [5532] 상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5533] 313. 구현예 309 내지 구현예 312 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5534] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5535] 314. 구현예 313에 있어서,
- [5536] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 800 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5537] 315. 구현예 309 내지 구현예 314 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5538] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 600 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5539] 316. 구현예 309 내지 구현예 315 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5540] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5541] 317. 구현예 309 내지 구현예 316 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5542] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5543] 318. 구현예 310 또는 구현예 311에 있어서,
- [5544] 상기 VEGF 길항제는 2주마다 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5545] 319. 구현예 318에 있어서,
- [5546] 상기 VEGF 길항제는 2주마다 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5547] 320. 구현예 319에 있어서,
- [5548] 상기 VEGF 길항제는 2주마다 약 5 mg/kg, 약 7.5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5549] 321. 구현예 309 내지 구현예 311 및 구현예 318 내지 구현예 320 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5550] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 2주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5551] 322. 구현예 309 내지 구현예 311 및 구현예 318 내지 구현예 321 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 2주마다 약 20 mg 내지 약 1600 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5552] 323. 구현예 309 내지 구현예 311에 있어서,
- [5553] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5554] 324. 구현예 309 내지 구현예 311 및 구현예 323 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [5555] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5556] 325. 구현예 309 내지 구현예 311, 구현예 323, 및 구현예 324 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5557] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 4주마다 약 1400 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5558] 326. 구현예 309 내지 구현예 325 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5559] 상기 HCC는 국소 진행성 또는 전이성 HCC인, 방법.
- [5560] 327. 구현예 309 내지 구현예 326 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5561] 상기 HCC는 절제 불가능한 HCC인, 방법.
- [5562] 328. 구현예 309 내지 구현예 327 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5563] 상기 대상체 또는 대상체들은 적절한 간 기능을 갖는 것으로 결정되는, 방법.
- [5564] 329. 구현예 328에 있어서,
- [5565] 상기 적절한 간 기능은 차일드-피(Child-Pugh) 분류 A로 특징지어지는, 방법.
- [5566] 330. 구현예 309 내지 구현예 329 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5567] 상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 HCC 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되는, 방법.
- [5568] 331. 구현예 309 내지 구현예 330 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5569] 상기 대상체 또는 대상체 집단에 적어도 4회의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5570] 332. 구현예 331에 있어서,
- [5571] 상기 대상체 또는 대상체 집단에 적어도 16회의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5572] 333. HCC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5573] 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주마다 약 15 mg/kg 용량의 베바시주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5574] 334. 구현예 311 내지 구현예 333 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5575] 상기 대상체 또는 대상체들은 HCC에 대해 선행 전신 치료를 받은 적이 없는, 방법.
- [5576] 335. 구현예 309 내지 구현예 334 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5577] 상기 치료는 적어도 약 5.6개월 내지 적어도 약 6.83개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 방법.
- [5578] 336. 구현예 72에 있어서,
- [5579] 상기 암은 방광암인, 방법.
- [5580] 337. 구현예 336에 있어서,
- [5581] 상기 방광암은 근육 침윤성 방광암(MIBC)인, 방법.
- [5582] 338. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5583] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 백금계 화학요법제를 이용한 치료에 부적격한, 방법.
- [5584] 339. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5585] 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 백금계 화학요법제를 이용한 치료에 부적격한, 방법.

- [5586] 340. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5587] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 방법.
- [5588] 341. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5589] 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 방법.
- [5590] 342. 구현예 338 내지 구현예 341 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5591] 상기 대상체 또는 대상체들은 크레아티닌 청소율이 60 mL/분 미만인, 방법.
- [5592] 343. 구현예 338 내지 구현예 342 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5593] 상기 대상체 또는 대상체들은 2등급 이상의 청력 상실을 갖는, 방법.
- [5594] 344. 구현예 338 내지 구현예 343 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5595] 상기 대상체 또는 대상체들은 2등급 이상의 신경병증을 갖는, 방법.
- [5596] 345. 구현예 338 내지 구현예 344 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5597] 상기 대상체 또는 대상체들은 백금계 화학요법제를 이용한 치료를 거부한, 방법.
- [5598] 346. 구현예 338 또는 구현예 342 내지 구현예 345 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5599] 상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴인, 방법.
- [5600] 347. 구현예 338 내지 구현예 346 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5601] 상기 MIBC는 외과 수술이 가능한, 방법.
- [5602] 348. 구현예 347에 있어서,
- [5603] 수술을 더 포함하는, 방법.
- [5604] 349. 구현예 348에 있어서,
- [5605] 적어도 1회의 투약 주기는 상기 수술 전에 개시되는, 방법.
- [5606] 350. 구현예 348 또는 구현예 349에 있어서,
- [5607] 적어도 1, 2, 또는 3회의 투약 주기는 상기 수술 전에 완료되는, 방법.
- [5608] 351. 구현예 348 내지 구현예 350 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5609] 적어도 1회의 투약 주기는 상기 수술 후 4주 내지 6주 사이에 개시되는, 방법.
- [5610] 352. 구현예 351에 있어서,
- [5611] 1 내지 17회의 투약 주기는 상기 수술 후에 완료되는, 방법.
- [5612] 353. 구현예 348 내지 구현예 352 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5613] 상기 수술은 방광 절제술 및/또는 림프절 절제술인, 방법.
- [5614] 354. 구현예 338 내지 구현예 353 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5615] 상기 치료는 병리학적 완전 반응(pCR)을 유발하는, 방법.
- [5616] 355. 구현예 338 내지 구현예 354 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5617] 상기 치료는 기준 RFS 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체들의 무재발 생존(RFS)의 증가, 기준 EFS 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체들의 무사건 생존(EFS)의 증가, 또는 기준 OS 시간과 비교하여 상기 대상

체 또는 대상체들의 OS의 증가를 유발하는, 방법.

- [5618] 356. 구현예 355에 있어서:
- [5619] (a) 상기 기준 RFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 RFS 시간 중앙값이고;
- [5620] (b) 상기 기준 EFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 EFS 시간 중앙값이거나; 또는
- [5621] (c) 상기 기준 OS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 시간 중앙값인, 방법.
- [5622] 357. 구현예 338 내지 구현예 356 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5623] 상기 치료는 병리학적 병기하향(downstaging)을 유발하는, 방법.
- [5624] 358. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5625] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 시스플라틴 부적격인, 방법.
- [5626] 359. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5627] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 방법.
- [5628] 360. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5629] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 시스플라틴 부적격인, 방법.
- [5630] 361. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5631] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 방법.
- [5632] 362. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5633] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라글루탐 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 시스플라틴 부적격인, 방법.
- [5634] 363. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5635] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라글루탐 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 방법.
- [5636] 364. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5637] 3주마다 약 600 mg 용량의 티라글루탐 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체들은 시스플라틴 부적격인, 방법.
- [5638] 365. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5639] 3주마다 약 600 mg 용량의 티라글루탐 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 방법.

- [5640] 366. 구현예 338 내지 구현예 365 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5641] 상기 치료는 적어도 약 13.4% 내지 약 15%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 방법.
- [5642] 367. 구현예 338 내지 구현예 366 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5643] 상기 치료는 적어도 약 7.9개월 내지 약 8.6개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 방법.
- [5644] 368. 구현예 338 내지 구현예 367 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5645] 항 PD-L1 항체 SP142로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 방법.
- [5646] 369. 구현예 368에 있어서,
- [5647] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율이 5% 이상인 PD-L1 양성 종양 세포 분획인, 방법.
- [5648] 370. 구현예 336에 있어서,
- [5649] 상기 방광암은 요로상피세포 암종 (UC)인, 방법.
- [5650] 371. 구현예 370에 있어서,
- [5651] 상기 UC는 전이성 요로상피세포 암종(mUC)인, 방법.
- [5652] 372. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5653] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5654] 373. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5655] 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5656] 374. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5657] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 선행 암 면역요법을 받은 적이 없는, 방법.
- [5658] 375. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5659] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 2차 치료인, 방법.
- [5660] 376. 구현예 372, 구현예 372, 및 구현예 375 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5661] 상기 대상체 또는 대상체들은 선행 요법을 받은 적이 없는, 방법.
- [5662] 377. 구현예 372 내지 구현예 374 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5663] 상기 치료는 2차 치료인, 방법.
- [5664] 378. 구현예 372 내지 구현예 377 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5665] 상기 mUC는 백금 함유 요법 중에 또는 이후에 진행하는, 방법.
- [5666] 379. 구현예 372 내지 구현예 378 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5667] 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단이 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상체 또는 대상체들에게 제2 투약 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

- [5668] 380. 구현예 379에 있어서,
- [5669] 상기 제2 투약 요법은 PD-1 축 결합 길항제 및 항체-약물 접합체(ADC)의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는, 방법.
- [5670] 381. 구현예 380에 있어서,
- [5671] 상기 ADC는 (a) 엔포르투맵 베도틴 또는 (b) 사시투주맵 고비테칸인, 방법.
- [5672] 382. 구현예 381에 있어서,
- [5673] (a) 엔포르투맵 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량으로 투여되거나, 또는 (b) 사시투주맵 고비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량으로 투여되는, 방법.
- [5674] 383. 구현예 381 또는 구현예 382에 있어서,
- [5675] (a) 엔포르투맵 베도틴은 각 21일 주기의 제 1일 및 8일에 1.25 mg/kg의 용량으로 투여되거나, 또는 (b) 사시투주맵 고비테칸은 각 21일 주기의 제 1일 및 8일에 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5676] 384. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5677] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5678] 385. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5679] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라글루맵 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5680] 386. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5681] 3주마다 약 600 mg 용량의 티라글루맵 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맵의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5682] 387. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5683] 제1 투약 요법에 이어서 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [5684] (a) 상기 제1 투약 요법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고
- [5685] (b) 상기 제2 투약 요법은 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, (i) 엔포르투맵 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량으로 투여되거나, 또는 (ii) 사시투주맵 고비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 상기 제2 투약 요법은 상기 대상체 또는 대상체 집단이 상기 제1 투약 요법 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여되는, 방법.
- [5686] 388. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5687] 제1 투약 요법에 이어서 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [5688] (a) 상기 제1 투약 요법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고
- [5689] (b) 상기 제2 투약 요법은 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, (i) 엔포르투맵 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량으로 투여되거나, 또는 (ii) 사시투주맵 고비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 상기 제2 투약 요법은 상기 대상체가 상기 제1 투약 요법 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상체에 투여되는, 방법.
- [5690] 389. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

- [5691] 제1 투약 요법에 이어서 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [5692] (a) 상기 제1 투약 요법은 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고
- [5693] (b) 상기 제2 투약 요법은 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, (i) 엔포르투맙 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량으로 투여되거나, 또는 (ii) 사시투주맙 고비테 칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 상기 제2 투약 요법은 상기 대상체가 상기 제1 투약 요법 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상체에 투여되는, 방법.
- [5694] 390. 구현예 372 내지 구현예 389 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5695] 상기 치료는 적어도 약 13.4% 내지 적어도 약 31%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 방법.
- [5696] 391. 구현예 372 내지 구현예 390 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5697] 상기 치료는 약 7.9개월 내지 약 16.3개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 방법.
- [5698] 392. 구현예 72에 있어서,
- [5699] 상기 암은 췌장암인, 방법.
- [5700] 393. 췌장암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5701] 각 28일의 투약 주기의 제 1일 및 15일에 약 420 mg 용량의 티라골루맙, 각 28일의 투약 주기의 제 1일 및 15일에 약 840 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 28일의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 약 1000 mg/m² 용량의 켄시 타빈, 및 각 28일의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀의 1회 이상의 28 일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5702] 394. 구현예 392 또는 구현예 393에 있어서,
- [5703] 상기 췌장암은 췌장관 선암(PDAC)인, 방법.
- [5704] 395. 구현예 394에 있어서,
- [5705] 상기 PDAC는 전이성 PDAC인, 방법.
- [5706] 396. 구현예 392 내지 구현예 395 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5707] 상기 대상체 또는 대상체들은 전이성 PDAC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법.
- [5708] 397. 구현예 392 내지 구현예 396 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5709] 상기 치료는 적어도 약 41.7% 내지 약 46.7%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 방법.
- [5710] 398. 구현예 392 내지 구현예 397 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5711] 상기 치료는 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제가 없는 켄시타빈 및 넵-파클리탁셀을 포함한 치료와 비교하여 적어도 약 20%의 ORR의 증가를 유발하는, 방법.
- [5712] 399. 구현예 392 내지 구현예 398 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5713] 상기 치료는 적어도 약 5.5개월 내지 약 7개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 방법.
- [5714] 400. 구현예 392 내지 구현예 399 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5715] 상기 치료는 적어도 약 8.5개월 내지 약 10.6개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 방법.
- [5716] 401. 구현예 72에 있어서,
- [5717] 상기 암은 식도암인, 방법.
- [5718] 402. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5719] 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

- [5720] 403. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5721] 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5722] 404. 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5723] 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 이전에 치료를 받은, 방법.
- [5724] 405. 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5725] 각 투약 주기의 제 1일에 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 이전에 치료를 받은, 방법.
- [5726] 406. 구현예 402 또는 구현예 403에 있어서,
- [5727] 상기 대상체 또는 대상체들은 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 이전에 치료를 받은, 방법.
- [5728] 407. 구현예 404 또는 구현예 406에 있어서,
- [5729] 상기 대상체 또는 대상체들은 상기 선행 치료 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한, 방법.
- [5730] 408. 구현예 402 또는 구현예 403에 있어서,
- [5731] 상기 21일 투약 주기는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제를 더 포함하는, 방법.
- [5732] 409. 구현예 408에 있어서,
- [5733] 상기 백금계 화학요법제는 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 방법.
- [5734] 410. 구현예 404 내지 구현예 409 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5735] 상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴인, 방법.
- [5736] 411. 구현예 410에 있어서,
- [5737] 시스플라틴은 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5738] 412. 구현예 404 내지 구현예 411 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5739] 상기 비백금계 화학요법제는 항대사물질인, 방법.
- [5740] 413. 구현예 412에 있어서,
- [5741] 상기 항대사물질은 5-플루오로우라실인, 방법.
- [5742] 414. 구현예 413에 있어서,
- [5743] 5-플루오로우라실은 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 800 mg/m²/24시간의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5744] 415. 구현예 404 내지 구현예 414 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5745] 상기 식도암은 진행성 또는 전이성 식도암인, 방법.
- [5746] 416. 구현예 402, 구현예 403, 구현예 408, 및 구현예 409 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5747] 상기 대상체 또는 대상체들은 전이성 식도암에 대해 선행 치료를 받은 적이 없는, 방법.
- [5748] 417. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,
- [5749] 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 각 투약 주기의 제 1일에 약

80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제, 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 800 mg/m²/24시간 용량의 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 백금계 화학요법제는 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 방법.

[5750] 418. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

[5751] 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 시스플라틴, 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 800 mg/m²/24시간 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 방법.

[5752] 419. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

[5753] 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 시스플라틴, 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 800 mg/m²/24시간 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 방법.

[5754] 420. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

[5755] 제1 투약 요법 및 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

[5756] (a) 상기 제1 투약 요법은 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 백금계 화학요법제는 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되고; 그리고

[5757] (b) 상기 제2 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는, 방법.

[5758] 421. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

[5759] 제1 투약 요법 및 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

[5760] (a) 상기 제1 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 800 mg/m²/24시간 용량의 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 백금계 화학요법제는 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되고; 그리고

[5761] (b) 상기 제2 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는, 방법.

[5762] 422. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법으로서,

[5763] 제1 투약 요법 및 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:

[5764] (a) 상기 제1 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 800 mg/m²/24시간 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되고; 그리고

[5765] (b) 상기 제2 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는, 방법.

[5766] 423. 구현예 402 내지 구현예 422 중 어느 한 구현예에 있어서,

[5767] 상기 치료는 적어도 약 14%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 방법.

[5768] 424. 구현예 47 내지 구현예 423 어느 한 구현예에 있어서,

[5769] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 추가변 영역들(HVR):

- [5770] SNSAAWN(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 서열;
- [5771] KTYRFRKWDYAVSVKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 서열;
- [5772] ESTTYDLLAGPFYD(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 서열;
- [5773] KSSQTVLYSSNNKKYLA(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1 서열;
- [5774] WASTRES(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 서열; 및
- [5775] QQYYSTPFT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 서열을 포함하는, 방법.
- [5776] 425. 구현예 424에 있어서,
- [5777] 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역들(FR):
- [5778] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1;
- [5779] WYQKPGQPPNLLIY(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2;
- [5780] GVPDRFSGSGSGTDFLTISLQAEDVAVYYC(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및
- [5781] FGPGTKVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4를 더 포함하는, 방법.
- [5782] 426. 구현예 424에 있어서,
- [5783] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FR:
- [5784] (a) X1이 E 또는 Q인, X1VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1;
- [5785] WIRQSPSRGLEWLG(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2;
- [5786] RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및
- [5787] WGQGLTVTVSS(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4를 더 포함하는, 방법.
- [5788] 427. 구현예 426에 있어서,
- [5789] X1은 E인, 방법.
- [5790] 428. 구현예 426에 있어서,
- [5791] X1은 Q인, 방법.
- [5792] 429. 구현예 424 내지 구현예 428 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5793] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:
- [5794] (a) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인;
- [5795] (b) 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는
- [5796] (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함하는, 방법.
- [5797] 430. 구현예 424 내지 구현예 429 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5798] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:
- [5799] (a) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및
- [5800] (b) 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 방법.
- [5801] 431. 구현예 424 내지 구현예 427, 구현예 429, 및 구현예 430 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5802] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:
- [5803] (a) 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및

- [5804] (b) 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 방법.
- [5805] 432. 구현예 424 내지 구현예 427 및 구현예 429 내지 구현예 431 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5806] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:
- [5807] (a) 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및
- [5808] (b) 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.
- [5809] 433. 구현예 424 내지 구현예 432 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5810] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 단일클론 항체인, 방법.
- [5811] 434. 구현예 424 내지 구현예 433 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5812] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 인간 항체인, 방법.
- [5813] 435. 구현예 424 내지 구현예 434 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5814] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 전장 항체인, 방법.
- [5815] 436. 구현예 424 내지 구현예 427 및 구현예 429 내지 구현예 436 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5816] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라글루탐인, 방법.
- [5817] 437. 구현예 47 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 174, 구현예 188 내지 구현예 209, 구현예 227 내지 구현예 253, 구현예 255, 구현예 265 내지 구현예 269, 구현예 286 내지 구현예 288, 구현예 291, 구현예 292, 구현예 295, 구현예 296, 구현예 301 내지 구현예 332, 구현예 336 내지 구현예 361, 구현예 370 내지 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 401 내지 구현예 418, 구현예 420, 구현예 421, 및 구현예 424 내지 구현예 436 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5818] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라글루탐, 비보스톨리탐, 에티길리탐, EOS084448, SGN-TGT 또는 TJ-T6인, 방법.
- [5819] 438. 구현예 437에 있어서,
- [5820] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 원형 Fc 매개 작동체 기능을 갖는, 방법.
- [5821] 439. 구현예 437 또는 구현예 438에 있어서,
- [5822] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 강화된 Fc 매개 작동체 기능을 갖는, 방법.
- [5823] 440. 구현예 437 내지 구현예 439 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5824] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 SGN-TGT인, 방법.
- [5825] 441. 구현예 47 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 174, 구현예 188 내지 구현예 209, 구현예 227 내지 구현예 253, 구현예 255, 구현예 265 내지 구현예 269, 구현예 286 내지 구현예 288, 구현예 291, 구현예 292, 구현예 295, 구현예 296, 구현예 301 내지 구현예 332, 구현예 336 내지 구현예 361, 구현예 370 내지 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 401 내지 구현예 418, 구현예 420, 및 구현예 421 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5826] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 돔바날리탐, BMS-986207, ASP8374 또는 COM902인, 방법.
- [5827] 442. 구현예 424 내지 구현예 431, 및 구현예 441 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5828] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 Fc 매개 작동체 기능을 갖지 않는, 방법.
- [5829] 443. 구현예 47 내지 구현예 442 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5830] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 IgG 부류 항체인, 방법.
- [5831] 444. 구현예 443에 있어서,
- [5832] 상기 IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체인, 방법.
- [5833] 445. 구현예 444에 있어서,

- [5834] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라글루맵, 비보스톨리맵, 에티글리맵, EOS084448, SGN-TGT, TJ-T6, BGB-A1217, AB308, 돔바날리맵 또는 BMS-986207인, 방법.
- [5835] 446. 구현예 47 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 174, 구현예 188 내지 구현예 209, 구현예 227 내지 구현예 253, 구현예 255, 구현예 265 내지 구현예 269, 구현예 286 내지 구현예 288, 구현예 291, 구현예 292, 구현예 295, 구현예 296, 구현예 301 내지 구현예 332, 구현예 336 내지 구현예 361, 구현예 370 내지 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 401 내지 구현예 418, 구현예 420, 및 구현예 421에 있어서,
- [5836] 상기 IgG 부류 항체는 IgG4 하위부류 항체인, 방법.
- [5837] 447. 구현예 446에 있어서,
- [5838] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 ASP8374 또는 COM902인, 방법.
- [5839] 448. 구현예 424 내지 구현예 434 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5840] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 Fab, 비스-Fab, Fab' , Fab' -SH, Fv, 단일 사슬 가변 단편(scFv), 및 (Fab')2 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 TIGIT에 결합하는 항체 단편인, 방법.
- [5841] 449. 구현예 424 내지 구현예 448 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5842] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 단일특이적 항체인, 방법.
- [5843] 450. 구현예 424 내지 구현예 448 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5844] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 다중특이적 항체인, 방법.
- [5845] 451. 구현예 450에 있어서,
- [5846] 상기 다중특이적 항체는 이중특이적 항체인, 방법.
- [5847] 452. 구현예 424 내지 구현예 451 중 어느 한 구현예에 있어서
- [5848] PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제, PD-1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [5849] 453. 구현예 452에 있어서,
- [5850] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제인, 방법.
- [5851] 454. 구현예 453에 있어서,
- [5852] 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 이의 리간드 결합 짝들 중 하나 이상에 결합하는 것을 억제하는, 방법.
- [5853] 455. 구현예 454에 있어서,
- [5854] 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 PD-1, B7-1, 또는 PD-1 및 B7-1 둘 모두에 결합하는 것을 억제하는, 방법.
- [5855] 456. 구현예 453 내지 구현예 455 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5856] 상기 PD-L1 결합 길항제는 항 PD-L1 길항제 항체인, 방법.
- [5857] 457. 구현예 456에 있어서,
- [5858] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맵, MDX-1105, 더발루맵, 아벨루맵, SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맵, TQB2450, ZKAB001, LP-002, CX-072, IMC-001, KL-A167, APL-502, 코시벨리맵, 로다폴리맵, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, RC98, PDL-GEX, KD036, KY1003, YBL-007, 또는 HS-636인, 방법.
- [5859] 458. 구현예 457에 있어서,
- [5860] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맵인, 방법.
- [5861] 459. 구현예 456에 있어서,
- [5862] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의 HVR:

- [5863] GFTFSDSWIH(서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 서열;
- [5864] AWISPYGGSTYYADSVKG(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 서열;
- [5865] RHWPGGFDY(서열번호 22)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 서열;
- [5866] RASQDVSTAVA(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1 서열;
- [5867] SASFLYS(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [5868] QQYLYHPAT(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.
- [5869] 460. 구현예 459에 있어서,
- [5870] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의:
 - [5871] (a) 서열번호 26의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인;
 - [5872] (b) 서열번호 27의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는
 - [5873] (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함하는, 방법.
- [5874] 461. 구현예 460에 있어서,
- [5875] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의:
 - [5876] (a) 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및
 - [5877] (b) 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 방법.
- [5878] 462. 구현예 461에 있어서,
- [5879] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의:
 - [5880] (a) 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및
 - [5881] (b) 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.
- [5882] 463. 구현예 459 내지 구현예 462 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5883] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 단일클론 항체인, 방법.
- [5884] 464. 구현예 459 내지 구현예 463 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5885] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 인간화 항체인, 방법.
- [5886] 465. 구현예 463 또는 구현예 464에 있어서,
- [5887] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 전장 항체인, 방법.
- [5888] 466. 구현예 459 내지 구현예 464 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5889] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 Fab, Fab' , Fab' -SH, Fv, scFv, 및 (Fab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 PD-L1에 결합하는 항체 단편인, 방법.
- [5890] 467. 구현예 459 내지 구현예 465 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5891] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 IgG 부류 항체인, 방법.
- [5892] 468. 구현예 467에 있어서,
- [5893] 상기 IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체인, 방법.
- [5894] 469. 구현예 452에 있어서,
- [5895] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제인, 방법.

- [5896] 470. 구현예 469에 있어서,
- [5897] 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-L1이 이의 리간드 결합 짝들 중 하나 이상에 결합하는 것을 억제하는, 방법.
- [5898] 471. 구현예 470에 있어서,
- [5899] 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-L1이 PD-L1, PD-L2, 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 모두에 결합하는 것을 억제하는, 방법.
- [5900] 472. 구현예 469 내지 구현예 471 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5901] 상기 PD-1 결합 길항제는 항 PD-1 길항제 항체인, 방법.
- [5902] 473. 구현예 472에 있어서,
- [5903] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, MEDI-0680, 스파르탈리주맙, 세미폴리맙, BGB-108, 프롤골리맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리맙, 도스탈리맙, 레티판리맙, 사산리맙, 펜폴리맙, CS1003, HLX10, SCT-I10A, 짐베렐리맙, 발스틸리맙, 제놀림주맙, BI 754091, 세트렐리맙, YBL-006, BAT1306, HX008, 부디갈리맙, AMG 404, CX-188, JTX-4014, 609A, Sym021, LZM009, F520, SG001, AM0001, ENUM 244C8, ENUM 388D4, STI-1110, AK-103, 또는 hAb21인, 방법.
- [5904] 474. 구현예 469 내지 구현예 471 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5905] 상기 PD-1 결합 길항제는 Fc 융합 단백질을, 방법.
- [5906] 475. 구현예 474에 있어서,
- [5907] 상기 Fc 융합 단백질은 AMP-224인, 방법.
- [5908] 476. 구현예 80 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 및 구현예 309 내지 구현예 312 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5909] 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5910] 477. 구현예 51, 구현예 54, 구현예 60, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65 내지 구현예 67, 구현예 80 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 140, 구현예 169 내지 구현예 174, 구현예 189, 구현예 191, 구현예 267, 구현예 269, 구현예 286, 구현예 288, 구현예 291, 구현예 295, 구현예 301, 구현예 302, 구현예 303, 구현예 313, 구현예 315, 구현예 338, 구현예 340, 구현예 358 내지 구현예 361, 구현예 372, 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 402 내지 구현예 404, 구현예 417, 구현예 420, 구현예 421, 및 구현예 476 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5911] 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 3주마다 약 600 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5912] 478. 구현예 51, 구현예 54, 구현예 60, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65 내지 구현예 67, 구현예 80 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 140, 구현예 169 내지 구현예 174, 구현예 189, 구현예 191, 구현예 267, 구현예 269, 구현예 286, 구현예 288, 구현예 291, 구현예 295, 구현예 301, 구현예 302, 구현예 303, 구현예 309, 구현예 313, 구현예 315, 구현예 338, 구현예 340, 구현예 358 내지 구현예 361, 구현예 372, 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 402 내지 구현예 404, 구현예 417, 구현예 420, 구현예 421, 및 구현예 476 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5913] 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량으로 상기 대상체 또는 대상체의 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 하기의 체중으로서:
- [5914] (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 300 mg의 용량으로 투여되고;
- [5915] (b) 15 kg 초과 및 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 400 mg의 용량으로 투여되거나; 또는
- [5916] (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 600 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [5917] 479. 구현예 47, 구현예 48, 구현예 77, 구현예 78, 구현예 82, 및 구현예 83 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [5918] 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5919] 480. 구현예 47, 구현예 48, 구현예 59, 구현예 67, 구현예 323, 및 구현예 479 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5920] 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 4주마다 약 840 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5921] 481. 구현예 49, 구현예 50, 및 구현예 104 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5922] 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5923] 482. 구현예 49, 구현예 50, 구현예 227, 구현예 251 내지 구현예 253, 구현예 255, 및 구현예 481 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5924] 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 2주마다 약 420 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5925] 483. 구현예 47 내지 구현예 482 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5926] 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 용량은 고정 용량인, 방법.
- [5927] 484. 구현예 54, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65 내지 구현예 67, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 27 내지 구현예 2698 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5928] 상기 PD-1 축 결합 길항제를 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5929] 485. 구현예 54, 구현예 60, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65 내지 구현예 67, 구현예 80 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 140, 구현예 169 내지 구현예 172, 구현예 189, 구현예 191, 구현예 267, 구현예 269, 구현예 286, 구현예 288, 구현예 291, 구현예 295, 구현예 301 내지 구현예 303, 구현예 309, 구현예 311, 구현예 313, 구현예 315, 구현예 338, 구현예 340, 구현예 358 내지 구현예 361, 구현예 372 내지 구현예 375, 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 402 내지 구현예 405, 구현예 417, 구현예 420, 구현예 421, 및 구현예 484 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5930] 상기 PD-1 축 결합 길항제를 3주마다 약 1200 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5931] 486. 구현예 47, 구현예 50, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 324 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5932] 상기 방법은 PD-1 축 결합 길항제를 4주마다 약 1400 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5933] 487. 구현예 47, 구현예 50, 구현예 59, 구현예 67, 구현예 324, 및 구현예 479 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5934] 상기 PD-1 축 결합 길항제를 4주마다 약 1680 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5935] 488. 구현예 48, 구현예 49, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 481에 있어서,
- [5936] 상기 PD-1 축 결합 길항제를 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5937] 489. 구현예 48, 구현예 49, 구현예 80 내지 구현예 109, 구현예 227, 구현예 251 내지 구현예 253, 및 구현예 481 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5938] 상기 PD-1 축 결합 길항제를 2주마다 약 840 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5939] 490. 구현예 47 내지 구현예 489 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5940] 상기 PD-1 축 결합 길항제의 용량은 고정 용량인, 방법.
- [5941] 491. 구현예 60 또는 구현예 61에 있어서,
- [5942] 캄브롤리주맙을 3주마다 약 200 mg 또는 6주마다 400 mg의 고정 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5943] 492. 구현예 54, 구현예 60, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 191 중

어느 한 구현예에 있어서,

- [5944] 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 길이는 21일인, 방법.
- [5945] 493. 구현예 47, 구현예 59, 구현예 67, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 309 내지 구현예 311 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5946] 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 길이는 28일인, 방법.
- [5947] 494. 구현예 49, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 309 내지 구현예 311 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5948] 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 길이는 14일인, 방법.
- [5949] 495. 구현예 47 내지 구현예 494 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5950] 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 1일에 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5951] 496. 구현예 47 내지 구현예 495 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5952] 상기 PD-1 축 결합 길항제를 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 1일에 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5953] 497. 구현예 321 또는 구현예 493에 있어서,
- [5954] 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 15일에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5955] 498. 구현예 322 또는 구현예 493에 있어서,
- [5956] 상기 PD-1 축 결합 길항제를 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 15일에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5957] 499. 구현예 47 내지 구현예 498 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5958] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 전에 상기 PD-1 축 결합 길항제를 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 전에 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5959] 500. 구현예 499에 있어서,
- [5960] 상기 PD-1 축 결합 길항제 또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 제1 관찰 기간을 포함하는, 방법.
- [5961] 501. 구현예 500에 있어서,
- [5962] 상기 1차 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이인, 방법.
- [5963] 502. 구현예 500 또는 구현예 501에 있어서,
- [5964] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제의 투여 후 제2 관찰 기간을 포함하는, 방법.
- [5965] 503. 구현예 502에 있어서,
- [5966] 상기 제2 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이인, 방법.
- [5967] 504. 구현예 47 내지 구현예 503 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5968] 상기 항 TIGIT 길항제 항체와 동시에 상기 PD-1 축 결합 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5969] 505. 구현예 47 내지 구현예 504 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5970] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5971] 506. 구현예 505에 있어서,
- [5972] 상기 PD-1 축 결합 길항제를 30 ± 10 분 및/또는 60 ± 10 분에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체

집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

- [5973] 507. 구현예 505 또는 구현예 506에 있어서,
- [5974] 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 30 ± 10 분 및/또는 60 ± 10 분에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [5975] 508. 구현예 47 내지 구현예 114 및 구현예 116 내지 구현예 507 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5976] 상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 종양 샘플의 PD-L1 발현 수준이 결정되는, 방법.
- [5977] 509. 구현예 508에 있어서,
- [5978] 상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되는, 방법.
- [5979] 510. 구현예 509에 있어서,
- [5980] 상기 PD-L1의 검출가능한 발현 수준은 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준인, 방법.
- [5981] 511. 구현예 510에 있어서,
- [5982] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 염색에 적합한 항 PD-L1 항체로 염색하는 단계를 포함하는 면역조직화학적(IHC) 분석에 의해 결정되는, 방법.
- [5983] 512. 구현예 511에 있어서,
- [5984] 염색에 적합한 상기 항 PD-L1 항체는 상기 항 PD-L1 항체 SP263, SP142, 22C3 또는 28-8인, 방법.
- [5985] 513. 구현예 511 또는 구현예 512에 있어서,
- [5986] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 벤타나(Ventana) SP263 IHC 분석, 팜(pharm)Dx 22C3 IHC 분석, 벤타나 SP142 IHC 분석, 또는 팜Dx 28-8 IHC 분석을 사용하여 결정되는, 방법.
- [5987] 514. 구현예 47 내지 구현예 109, 구현예 188, 구현예 220 내지 구현예 265, 및 구현예 307 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5988] 항 PD-L1 항체 SP263으로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 방법.
- [5989] 515. 구현예 47 내지 구현예 220, 구현예 265 내지 구현예 338, 및 구현예 370 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5990] 항 PD-L1 항체 SP142로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 방법.
- [5991] 516. 구현예 47 내지 구현예 113, 구현예 136 내지 구현예 187 및 구현예 220 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5992] 항 PD-L1 항체 22C3으로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 방법.
- [5993] 517. 구현예 47 내지 구현예 114 및 구현예 116 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [5994] 항 PD-L1 항체 28-8로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 방법.
- [5995] 518. 구현예 514에 있어서,
- [5996] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 종양 관련 면역 세포(TIC)가 5% 이상인, 방법.
- [5997] 519. 구현예 514에 있어서,
- [5998] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 5% 이상 및 20% 미만인, 방법.

- [5999] 520. 구현예 514에 있어서,
- [6000] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 10% 이상인, 방법.
- [6001] 521. 구현예 514에 있어서,
- [6002] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 20% 이상인, 방법.
- [6003] 522. 구현예 514에 있어서,
- [6004] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 10% 이상 및 50% 미만인, 방법.
- [6005] 523. 구현예 514에 있어서,
- [6006] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 50% 이상인, 방법.
- [6007] 524. 구현예 514, 구현예 516, 및 구현예 517 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6008] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 1% 이상인, 방법.
- [6009] 525. 구현예 514, 구현예 516, 및 구현예 517 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6010] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 30% 이상인, 방법.
- [6011] 526. 구현예 514, 구현예 516, 및 구현예 517 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6012] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 1% 이상 및 50% 미만인, 방법.
- [6013] 527. 구현예 514, 구현예 516, 및 구현예 517 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6014] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 이상인, 방법.
- [6015] 528. 구현예 515에 있어서,
- [6016] 상기 PD-L1 양성 종양 세포 분획은 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율인, 방법.
- [6017] 529. 구현예 515에 있어서,
- [6018] PD-L1 발현 종양 침윤성 IC가 차지하는 종양 면적의 비율은 1% 이상인, 방법.
- [6019] 530. 구현예 515에 있어서,
- [6020] PD-L1 발현 종양 침윤성 IC가 차지하는 종양 면적의 비율은 5% 이상인, 방법.
- [6021] 531. 구현예 516에 있어서,
- [6022] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 복합 양성 점수(CPS)가 1 이상인, 방법.
- [6023] 532. 구현예 516에 있어서,
- [6024] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 CPS가 10 이상인, 방법.
- [6025] 533. 구현예 516에 있어서,
- [6026] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 CPS가 20 이상인, 방법.
- [6027] 534. 구현예 528 내지 구현예 530 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6028] 상기 IHC 분석은 벤타나 SP142 IHC 분석인, 방법.
- [6029] 535. 구현예 509에 있어서,
- [6030] 상기 PD-L1의 검출가능한 발현 수준은 PD-L1의 검출 가능한 핵산 발현 수준인, 방법.
- [6031] 536. 구현예 535에 있어서,
- [6032] PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로레

이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH 또는 이들의 조합에 의해 결정되는, 방법.

- [6033] 537. 구현예 47 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6034] 상기 치료는 기준 OS 시간과 비교하여 상기 대상체의 전체 생존(OS)의 증가 및/또는 기준 PFS 시간과 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)의 증가를 유발하는, 방법.
- [6035] 538. 구현예 537에 있어서:
- [6036] (a) 상기 기준 OS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료 또는 항 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 시간 중앙값이고; 그리고/또는
- [6037] (b) 상기 기준 PFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료 또는 항 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 시간 중앙값인, 방법.
- [6038] 539. 구현예 52, 구현예 158, 및 구현예 228 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6039] 상기 하나 이상의 화학요법제는 하나 이상의 백금계 화학요법제 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제인, 방법.
- [6040] 540. 구현예 539에 있어서,
- [6041] 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴인, 방법.
- [6042] 541. 구현예 69, 구현예 92, 구현예 127, 구현예 131, 구현예 249, 및 구현예 540에 있어서,
- [6043] 상기 카보플라틴은 AUC = 5 mg/ml/분 또는 AUC = 6 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는, 방법.
- [6044] 542. 구현예 69, 구현예 127, 구현예 162, 구현예 164, 구현예 166, 구현예 168, 및 구현예 540에 있어서,
- [6045] 상기 시스플라틴은 약 75 mg/m² 또는 80 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.
- [6046] 543. 구현예 539 내지 구현예 542 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6047] 상기 하나 이상의 비백금계 화학요법제는 항대사물질, 탁산, 또는 토포이소머라제 II 억제제인, 방법.
- [6048] 544. 구현예 62, 구현예 173, 구현예 174, 및 구현예 543에 있어서,
- [6049] 상기 항대사물질은 페메트렉시드, 젬시타빈, 카페시타빈, 또는 5-플루오로우라실인, 방법.
- [6050] 545. 구현예 69, 구현예 127, 구현예 162, 및 구현예 544 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6051] 상기 페메트렉시드는 약 500 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.
- [6052] 546. 구현예 63, 구현예 64, 구현예 162, 구현예 398, 및 구현예 544 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6053] 상기 젬시타빈은 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.
- [6054] 547. 구현예 544에 있어서,
- [6055] 상기 항대사물질은 카페시타빈인, 방법.
- [6056] 548. 구현예 544 또는 구현예 547에 있어서,
- [6057] 상기 카페시타빈은 약 1250 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.
- [6058] 549. 구현예 173, 구현예 174, 구현예 229, 구현예 230, 구현예 239, 구현예 240, 및 구현예 543 내지 구현예 548 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6059] 상기 탁산은 파클리탁셀 또는 냅-파클리탁셀인, 방법.
- [6060] 550. 구현예 69, 구현예 162, 및 구현예 549 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6061] 상기 파클리탁셀은 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.
- [6062] 551. 구현예 63, 구현예 64, 구현예 249, 구현예 398, 및 구현예 549 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6063] 상기 냅-파클리탁셀은 약 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.

- [6064] 552. 구현예 80 내지 구현예 91, 구현예 229, 구현예 230, 구현예 239, 구현예 241, 구현예 251 내지 구현예 255, 및 구현예 543항 내지 구현예 551 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6065] 상기 토포이소머라제 II 억제제는 에토포시드, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미톡산트론, 암사크린, 엘립티신, 아우린트리카르복실산, 또는 HU-331인, 방법.
- [6066] 553. 구현예 69, 구현예 92, 및 구현예 552 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6067] 상기 에토포시드는 약 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.
- [6068] 554. 구현예 543 내지 구현예 553 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6069] 상기 하나 이상의 화학요법제는 각각 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 3주마다 2회, 4주마다 1회, 4주마다 2회, 또는 4주마다 3회 투여되는, 방법.
- [6070] 555. 구현예 543 내지 구현예 554 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6071] 상기 하나 이상의 화학요법제는 1회 이상의 투약 주기의 제 1일에 투여되는, 방법.
- [6072] 556. 구현예 544 내지 구현예 555 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6073] 상기 챔시타빈은 4주마다 3회 투여되는, 방법.
- [6074] 557. 구현예 544 내지 구현예 556항 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6075] 상기 챔시타빈은 1회 이상의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및/또는 15일에 투여되는, 방법.
- [6076] 558. 구현예 544 내지 구현예 557 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6077] 상기 카페시타빈은 2주 동안 매일 투여되는, 방법.
- [6078] 559. 구현예 544 내지 구현예 558 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6079] 상기 카페시타빈은 1회 이상의 투약 주기의 제 1일 내지 14일에 투여되는, 방법.
- [6080] 560. 구현예 549 내지 구현예 559 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6081] 상기 넵-파클리탁셀은 4주마다 3회 투여되는, 방법.
- [6082] 561. 구현예 549 내지 구현예 560 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6083] 상기 넵-파클리탁셀은 1회 이상의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 투여되는, 방법.
- [6084] 562. 구현예 552 내지 구현예 561 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6085] 상기 에토포시드는 3주마다 1일 내지 3일에 투여되는, 방법.
- [6086] 563. 구현예 552 내지 구현예 562 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6087] 상기 에토포시드는 1회 이상의 투약 주기의 제 1일 내지 3일에 투여되는, 방법.
- [6088] 564. 구현예 543 내지 구현예 563 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6089] 상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이전에 투여되는, 방법.
- [6090] 565. 구현예 543 내지 구현예 564 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6091] 상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이후에 투여되는, 방법.
- [6092] 566. 구현예 543 내지 구현예 565 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6093] 상기 하나 이상의 화학요법제는 정맥내 또는 경구로 투여되는, 방법.
- [6094] 567. 구현예 65, 구현예 310, 및 구현예 311 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6095] 상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

- [6096] 568. 구현예 312 또는 구현예 567에 있어서,
- [6097] 상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [6098] 569. 구현예 318 및 구현예 568에 있어서,
- [6099] 상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 15 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [6100] 570. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 구현예 318 내지 구현예 320, 및 구현예 567 내지 구현예 569 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6101] 상기 VEGF 길항제는 항 VEGF 항체인, 방법.
- [6102] 571. 구현예 570에 있어서,
- [6103] 상기 항 VEGF 항체는 베바시주맙의 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는, 방법.
- [6104] 572. 구현예 570 또는 구현예 571에 있어서,
- [6105] 상기 항 VEGF 항체는 베바시주맙인, 방법.
- [6106] 573. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 및 구현예 318 내지 구현예 320 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6107] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라글루맙이고, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙이며, 상기 VEGF 길항제는 베바시주맙인, 방법.
- [6108] 574. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 구현예 318 내지 구현예 320, 및 구현예 567 내지 구현예 573 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6109] 1회 이상의 투약 주기의 제 1일에 상기 VEGF 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [6110] 575. 구현예 318 내지 구현예 320 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6111] 1회 이상의 투약 주기의 15일에 상기 VEGF 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [6112] 576. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 구현예 318 내지 구현예 320, 및 구현예 567 내지 구현예 575 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6113] 상기 VEGF 길항제는 정맥내 투여되는, 방법.
- [6114] 577. 구현예 576에 있어서,
- [6115] 상기 VEGF 길항제는 90 ± 15분에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.
- [6116] 578. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 구현예 318 내지 구현예 320, 및 구현예 567 내지 구현예 577 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6117] 상기 VEGF 길항제 이전에 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이전에 상기 VEGF 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [6118] 579. 구현예 578에 있어서,
- [6119] 상기 PD-1 축 결합 길항제 투여 후 제1 관찰 기간, 상기 VEGF 길항제 투여 후 제2 관찰 기간, 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 후 제3 관찰 기간을 포함하는, 방법.
- [6120] 580. 구현예 579에 있어서,
- [6121] 상기 제1 관찰 기간, 상기 제2 관찰 기간, 및 상기 제3 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 120분의 길이인, 방법.
- [6122] 581. 구현예 113, 구현예 128, 구현예 129 내지 구현예 131, 구현예 175 내지 구현예 182, 구현예 210 내지 구현예 214, 구현예 221, 구현예 256, 구현예 257, 구현예 270, 구현예 289, 구현예 290, 구현예 293, 구현예 294, 구현예 297, 구현예 298, 구현예 333, 구현예 362 내지 구현예 365, 구현예 385, 구현예 386, 구현예 389, 구현예 393, 구현예 419, 및 구현예 422 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6123] 티라글루맙 및 아테졸리주맙은 투여 이전에 IV 백(bag)에 결합되는, 방법.

- [6124] 582. 구현예 47 내지 구현예 581 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.
- [6125] 583. 구현예 47 내지 구현예 190, 구현예 192 내지 구현예 208, 구현예 210 내지 구현예 211, 구현예 213, 구현예 215 내지 구현예 268, 구현예 270 내지 구현예 294, 및 구현예 299 내지 구현예 582 중 어느 한 구현예의 방법에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는, 키트.
- [6126] 584. 구현예 47 내지 구현예 190, 구현예 192 내지 구현예 208, 구현예 210 내지 구현예 211, 구현예 213, 구현예 215 내지 구현예 268, 구현예 270 내지 구현예 294, 및 구현예 299 내지 구현예 582 중 어느 한 구현예의 방법에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위해 항 TIGIT 길항제 항체와 병용으로 사용하기 위한 PD-1 축 결합 길항제를 포함하는, 키트.
- [6127] 585. 구현예 584에 있어서,
- [6128] 항 TIGIT 길항제 항체를 더 포함하는, 키트.
- [6129] 586. 구현예 583 내지 구현예 585 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6130] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라골루맙인, 방법.
- [6131] 587. 구현예 583 내지 구현예 586 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6132] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙인, 방법.
- [6133] 588. 구현예 47 내지 구현예 190, 구현예 192 내지 구현예 208, 구현예 210 내지 구현예 211, 구현예 213, 구현예 215 내지 구현예 268, 구현예 270 내지 구현예 294, 및 구현예 299 내지 구현예 582 중 어느 한 구현예의 방법에 따라 암을 가진 대상체를 치료하기 위해 PD-1 축 결합 길항제와 병용으로 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하는, 키트.
- [6134] 589. 구현예 588에 있어서,
- [6135] PD-1 축 결합 길항제를 더 포함하는, 키트.
- [6136] 590. 구현예 588 또는 구현예 589에 있어서,
- [6137] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙인, 키트.
- [6138] 591. 구현예 588 내지 구현예 590 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6139] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라골루맙인, 방법.
- [6140] 592. 구현예 583 내지 구현예 591 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6141] 하나 이상의 화학요법제를 더 포함하는, 키트.
- [6142] 593. 구현예 592에 있어서,
- [6143] 상기 하나 이상의 화학요법제는 하나 이상의 백금계 화학요법제 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제인, 키트.
- [6144] 594. 구현예 593에 있어서,
- [6145] 상기 하나 이상의 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴인, 키트.
- [6146] 595. 구현예 593 또는 구현예 594에 있어서,
- [6147] 상기 하나 이상의 비백금계 화학요법제는 항대사물질, 탁산, 또는 토포이소머라제 II 억제제인, 키트.
- [6148] 596. 구현예 595에 있어서,
- [6149] 상기 항대사물질은 페메트렉시드, 젬시타빈, 카페시타빈, 또는 5-플루오로우라실인, 키트.
- [6150] 597. 구현예 595 또는 구현예 596에 있어서,
- [6151] 상기 탁산은 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀인, 키트.
- [6152] 598. 구현예 595 내지 구현예 597 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [6153] 상기 토포이소머라제 II 억제제는 에토포시드, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미톡산트론, 암사크린, 엘립티신, 아우린트리카르복실산, 또는 HU-331인, 키트.
- [6154] 599. 구현예 583 내지 구현예 598 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6155] VEGF 길항제를 더 포함하는, 키트.
- [6156] 600. 구현예 599에 있어서,
- [6157] 상기 VEGF 길항제는 항 VEGF 항체인, 키트.
- [6158] 601. 구현예 600에 있어서,
- [6159] 상기 항 VEGF 항체는 베바시주맙인, 키트.
- [6160] 602. 암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6161] 상기 방법은 구현예 47 내지 구현예 190, 구현예 192 내지 구현예 208, 구현예 210 내지 구현예 211, 구현예 213, 구현예 215 내지 구현예 268, 구현예 270 내지 구현예 294, 및 구현예 299 내지 구현예 582 중 어느 한 구현예에 따르는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 항 PD-1 축 결합 길항제.
- [6162] 603. 암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하기 위한 약제의 제조에서 PD-1 축 결합 길항제와 병용되는 항 TIGIT 길항제 항체의 사용으로서,
- [6163] 구현예 47 내지 구현예 190, 구현예 192 내지 구현예 208, 구현예 210 내지 구현예 211, 구현예 213, 구현예 215 내지 구현예 268, 구현예 270 내지 구현예 294, 및 구현예 299 내지 구현예 582 중 어느 한 구현예의 방법에 따르는, 사용.
- [6164] 604. 구현예 603에 있어서,
- [6165] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 별도의 제형으로 제공되는, 사용.
- [6166] 605. 구현예 603에 있어서,
- [6167] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 단일의 제형으로 제공되는, 사용.
- [6168] **구현예 세트 B:**
- [6169] 1. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6170] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 여기서 상기 치료는 3주마다 백금계 화학요법제 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 사용을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6171] 2. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6172] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고 상기 PD-1 축 결합 길항제는 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6173] 3. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6174] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고 상기 PD-1 축 결합 길항제는 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6175] 4. 구현예 2 또는 구현예 3에 있어서,
- [6176] 상기 치료는 하나 이상의 화학요법제의 사용을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결

합 길항제.

- [6177] 5. 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6178] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 IgG 부류 항체, 특히 IgG1 하위부류 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6179] 6. 구현예 1 내지 구현예 5 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6180] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 초가변 영역들(HVR):
- [6181] (a) SNSAAWN(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 서열;
- [6182] (b) KTYRFRKWSYDYAVSVKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 서열;
- [6183] (c) ESTTYDLLAGPFYD(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 서열;
- [6184] (d) KSSQTVLYSSNNKKYLA(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1 서열;
- [6185] (e) WASTRES(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 서열; 및
- [6186] (f) QQYYSTPFT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 서열을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6187] 7. 구현예 1 내지 구현예 6 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6188] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역들(FR):
- [6189] (a) DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1;
- [6190] (b) WYQQKPGQPPNLLIY(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2;
- [6191] (c) GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및
- [6192] (d) FGPGTKVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4, 및
- [6193] 하기의 중쇄 가변 영역 FR들:
- [6194] (a) X1이 E 또는 Q인, X1VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1;
- [6195] (b) WIRQSPSRGLEWLG(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2;
- [6196] (c) RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및
- [6197] (d) WGQGLTVTVSS(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4를 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6198] 8. 구현예 1 내지 구현예 7 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6199] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:
- [6200] (a) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인;
- [6201] (b) 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는
- [6202] (c) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6203] 9. 구현예 1 내지 구현예 8 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6204] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라골루맙인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6205] 10. 구현예 1 내지 구현예 9 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6206] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제 또는 PD-1 결합 길항제인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [6207] 11. 구현예 1 내지 구현예 10 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6208] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6209] 12. 구현예 1 내지 구현예 11 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6210] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 항 PD-L1 길항제 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6211] 13. 구현예 12에 있어서,
- [6212] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맙, MDX-1105, 더발루맙, 아벨루맙, SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맙, TQB2450, ZKAB001, LP-002, CX-072, IMC-001, KL-A167, APL-502, 코시벨리맙, 로다폴리맙, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, RC98, PDL-GEX, KD036, KY1003, YBL-007, 또는 HS-636인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6213] 14. 구현예 1 내지 구현예 13 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6214] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6215] 15. 구현예 1 내지 구현예 11 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6216] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 항 PD-1 길항제 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6217] 16. 구현예 15에 있어서,
- [6218] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, MEDI-0680, 스파르탈리주맙, 세미폴리맙, BGB-108, 프롤골리맙, 캄렐리주맙, 신텔리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리맙, 도스탈리맙, 레티판리맙, 사산리맙, 펜폴리맙, CS1003, HLX10, SCT-I10A, 짐베렐리맙, 발스틸리맙, 제놀림주맙, BI 754091, 세트렐리맙, YBL-006, BAT1306, HX008, 부디갈리맙, AMG 404, CX-188, JTX-4014, 609A, Sym021, LZM009, F520, SG001, AM0001, ENUM 244C8, ENUM 388D4, STI-1110, AK-103, 또는 hAb21인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6219] 17. 구현예 2 내지 구현예 16 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6220] 상기 치료는 유효량의 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제의 사용을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6221] 18. 구현예 1 또는 구현예 17에 있어서,
- [6222] 상기 비백금계 화학요법제는 토포이소머라제 II 억제제인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6223] 19. 구현예 18에 있어서,
- [6224] 상기 토포이소머라제 II 억제제는 에토포시드, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미톡산트론, 암사크린, 엘립티신, 아우린트리카르복실산, 또는 HU-331, 특히 에토포시드인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6225] 20. 구현예 18 또는 구현예 19에 있어서,
- [6226] 상기 토포이소머라제 II 억제제는 100 mg/m² 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6227] 21. 구현예 17 내지 구현예 20 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6228] 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴, 특히 카보플라틴인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6229] 22. 구현예 17 내지 구현예 21 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6230] 상기 백금계 화학요법제는 투여 당일에 AUC = 5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [6231] 23. 구현예 1 내지 구현예 22 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6232] 상기 방법은 유도기 및 유지기를 포함한 투약 요법을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6233] 24. 구현예 23에 있어서,
- [6234] 상기 유도기는 4회의 초기 투약 주기를 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제가 4회의 초기 투약 주기의 각각에서 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6235] 25. 구현예 23 또는 구현예 24에 있어서,
- [6236] 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제 및/또는 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6237] 26. 구현예 1 내지 구현예 25 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6238] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 이용하지 않는 치료와 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)을 연장하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6239] 27. 구현예 1 내지 구현예 26 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6240] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 이용하지 않는 치료와 비교하여 상기 대상체의 전체 생존을 연장하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6241] 28. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6242] 상기 암은 폐암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6243] 29. 구현예 1 내지 구현예 28 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6244] 상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC), 특히 확장기 SCLC(ES-SCLC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6245] 30. 구현예 28에 있어서,
- [6246] 상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC), 특히 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC(IIIB기 NSCLC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6247] 31. 구현예 28에 있어서,
- [6248] 상기 폐암은 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6249] 32. 구현예 28에 있어서,
- [6250] 상기 폐암은 절제 가능한 폐암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6251] 33. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6252] 상기 암은 자궁경부암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6253] 34. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6254] 상기 암은 초기 삼중음성 유방암(eTNBC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6255] 35. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6256] 상기 암은 두경부암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6257] 36. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6258] 상기 암은 간암, 특히 간세포 암종(HCC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6259] 37. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [6260] 상기 암은 방광암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6261] 38. 구현예 37에 있어서,
- [6262] 상기 암은 요로상피세포 암종(UC), 특히 전이성 요로상피세포 암종(mUC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6263] 39. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6264] 상기 암은 췌장암, 특히 췌장 관세포암(PDAC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6265] 40. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6266] 상기 암은 식도암, 특히 진행성 또는 전이성 식도암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6267] 41. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6268] 상기 방법은 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6269] 42. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6270] 상기 방법은 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6271] 43. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6272] 상기 방법은 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6273] 44. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서:
- [6274] (a) 상기 방법은 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; (b) 상기 방법은 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하거나; 또는 (c) 상기 방법은 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6275] 45. 구현예 44에 있어서,
- [6276] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 별도의 제형으로 제공되는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6277] 46. 구현예 44에 있어서,
- [6278] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 단일의 제형으로 제공되는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6279] 47. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6280] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합

길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고 상기 PD-1 축 결합 길항제는 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[6281] 48. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,

[6282] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고 상기 PD-1 축 결합 길항제는 2주마다 약 20 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[6283] 49. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,

[6284] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 2주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고 상기 PD-1 축 결합 길항제는 2주마다 약 20 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[6285] 50. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,

[6286] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 2주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고 상기 PD-1 축 결합 길항제는 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[6287] 51. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,

[6288] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고 상기 PD-1 축 결합 길항제는 6주마다 약 100 mg 내지 약 1000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[6289] 52. 구현예 47 내지 구현예 51 중 어느 한 구현예에 있어서,

[6290] 상기 치료는 하나 이상의 화학요법제의 사용을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[6291] 53. 구현예 52에 있어서,

[6292] 상기 치료는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제의 사용을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[6293] 54. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,

[6294] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[6295] 55. 구현예 53 또는 구현예 54에 있어서,

[6296] 상기 방법은 유도기 및 유지기를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[6297] 56. 구현예 55에 있어서,

[6298] 상기 유도기 및 유지기는 각각 1회 이상의 투약 주기를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[6299] 57. 구현예 55 또는 구현예 56에 있어서,

[6300] 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축

결합 길항제.

- [6301] 58. 구현예 55 내지 구현예 57 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6302] 상기 유지기는 상기 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6303] 59. 구현예 58에 있어서,
- [6304] 상기 유지기는 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6305] 60. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6306] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고 항 PD-1 길항제 항체는 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펌브롤리주맙인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6307] 61. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 펌브롤리주맙으로서,
- [6308] 상기 치료는 티라골루맙 및 펌브롤리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 티라골루맙 및 펌브롤리주맙의 사용을 포함하고, 여기서 상기 펌브롤리주맙은 6주마다 약 100 mg 내지 약 1000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 방법.
- [6309] 62. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6310] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및 2주 투약/1주 휴약의 3주마다 1일 2회 경구로 약 10 mg/m² 내지 약 10000 mg/m² 용량의 항대사물질의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6311] 63. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6312] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량, 젠시타빈, 및 넵-파클리탁셀의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6313] 64. 구현예 52에 있어서,
- [6314] 상기 하나 이상의 화학요법제는 젠시타빈 및 넵-파클리탁셀인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6315] 65. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6316] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및 3주마다 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg의 용량의 VEGF 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6317] 66. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6318] 상기 치료는 유도기 및 유지기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서:
- [6319] (a) 상기 유도기는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계

화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고

- [6320] (b) 상기 유지기는 3주마다 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 3주마다 상기 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6321] 67. 암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6322] 상기 치료는 유도기 및 유지기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서:
- [6323] (a) 상기 유도기는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고
- [6324] (b) 상기 유지기는 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제 또는 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6325] 68. 구현예 56 내지 구현예 59, 구현예 66, 및 구현예 67 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6326] 상기 유도기는 4회 내지 6회의 투약 주기를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6327] 69. 구현예 53 내지 구현예 59 및 구현예 66 내지 구현예 68 중 어느 한 구현예에 있어서:
- [6328] (a) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드이고;
- [6329] (a) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 파클리탁셀이거나; 또는
- [6330] (c) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 에토포시드인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6331] 70. 구현예 47 내지 구현예 69 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6332] 상기 암은 고형 종양인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6333] 71. 구현예 47 내지 구현예 70 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6334] 상기 암은 국소 진행성 또는 전이성인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6335] 72. 구현예 47 내지 구현예 71 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6336] 상기 암은 폐암, 췌장암, 자궁경부암, 유방암, 두경부암, 간암, 방광암, 식도암, 위암, 결장직장암, 신장암, 신장암, 흑색종, 또는 난소암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6337] 73. 구현예 72에 있어서,
- [6338] 상기 암은 폐암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6339] 74. 구현예 73에 있어서,
- [6340] 상기 폐암은 NSCLC, 특히 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6341] 75. 구현예 74에 있어서,
- [6342] 상기 NSCLC는 IIIB기 NSCLC인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6343] 76. 구현예 73 내지 구현예 75 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6344] 상기 폐암인 재발성 또는 전이성 NSCLC인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6345] 77. 구현예 76에 있어서,

- [6346] 상기 NSCLC는 IV기 NSCLC인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6347] 78. 구현예 77에 있어서,
- [6348] 상기 대상체는 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6349] 79. 구현예 73에 있어서,
- [6350] 상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6351] 80. 폐암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6352] 상기 치료는 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)을 연장시키는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6353] 81. 폐암을 가진 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6354] 상기 치료는 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 치료는 약 8.2개월 내지 약 9.2개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6355] 82. 구현예 80 또는 구현예 81에 있어서,
- [6356] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 전체 생존(OS)을 연장시키는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6357] 83. 구현예 80 내지 구현예 82 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6358] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 2.4개월 만큼 연장시키는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6359] 84. 구현예 83에 있어서,
- [6360] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 3개월 내지 약 4개월 만큼 연장시키는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6361] 85. 폐암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6362] 상기 치료는 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 OS를 연장시키는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6363] 86. 폐암을 가진 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6364] 상기 치료는 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 치료는 약 15.3개월 내지 약 17.6개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 사용을 위한 항

TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [6365] 87. 구현예 82 내지 구현예 86 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6366] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 3.3개월 만큼 연장시키는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6367] 88. 구현예 82 내지 구현예 86 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6368] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 3개월 내지 약 5.3개월 만큼 연장시키는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6369] 89. 구현예 80 내지 구현예 88 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6370] 상기 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제는 4회의 초기 투약 주기의 각각에서 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6371] 90. 구현예 80 내지 구현예 89 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6372] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 제4 초기 투약 주기 이후에 1회 이상의 추가 주기로 더 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6373] 91. 구현예 90에 있어서,
- [6374] 상기 백금계 화학요법제 및 상기 토포이소머라제 II 억제제가 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각각으로부터 생략되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6375] 92. 구현예 80 내지 구현예 91 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6376] 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 토포이소머라제 II 억제제는 에토포시드인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6377] 93. 구현예 80 내지 구현예 92 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6378] 상기 폐암은 소세포 폐암 (SCLC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6379] 94. 구현예 93에 있어서,
- [6380] 상기 SCLC는 확장 병기의 SCLC(ES-SCLC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6381] 95. 구현예 94에 있어서,
- [6382] 상기 대상체 또는 대상체들은 ES-SCLC에 대한 치료 경험이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6383] 96. 구현예 80 내지 구현예 95 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6384] 상기 대상체 또는 대상체들은 뇌 전이의 존재 또는 병력이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6385] 97. 구현예 80 내지 구현예 96 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6386] 상기 폐암은 PD-L1 발현에 대해 선택되지 않는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6387] 98. 구현예 80 내지 구현예 96 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6388] 상기 폐암은 PD-L1 발현에 대해 선택되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6389] 99. 구현예 98에 있어서,
- [6390] 상기 폐암은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 의해 PD-L1 발현에 대해 선택되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6391] 100. 구현예 80 내지 구현예 99 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [6392] 상기 폐암은 전이성인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6393] 101. 구현예 100에 있어서,
- [6394] 상기 폐암은 뇌, 간, 림프절, 및/또는 부신으로 전이된, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6395] 102. 구현예 100 또는 구현예 101에 있어서,
- [6396] 상기 폐암은 뇌로 전이되지 않는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6397] 103. 구현예 100 내지 구현예 102 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6398] 상기 치료는 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6399] 104. 구현예 80 내지 구현예 103 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6400] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6401] 105. 구현예 80 내지 구현예 104 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6402] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6403] 106. 구현예 80 내지 구현예 105 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6404] 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 포토이소머라제 II 억제제는 순차적으로 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6405] 107. 구현예 106에 있어서,
- [6406] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체보다 먼저 투여되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 상기 백금계 화학요법제보다 먼저 투여되며, 상기 백금제는 상기 토포이소머라제 II 억제제보다 먼저 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6407] 108. 구현예 80 내지 구현예 107 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6408] 상기 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제는 정맥내 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6409] 109. 구현예 80 내지 구현예 108 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6410] 상기 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제 중 하나 이상은 정맥내 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6411] 110. SCLC를 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙으로서,
- [6412] 상기 치료는 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 투약 주기의 제 1일에 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 각 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일의 각각에 100 mg/m² 용량의 에토포시드의 1회 이상의 21일 투약 주기에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 아테졸리주맙, 카보플라틴, 및 에토포시드를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 PFS 및/또는 OS를 연장시키는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6413] 111. SCLC를 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙으로서,
- [6414] 상기 치료는 각 투약 주기의 제 1일에 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 투약 주기의 제 1일에 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 각 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일의 각각에 100 mg/m² 용량의 에토포시드의 1회 이상의 21일 투약 주기에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합

길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 아테졸리주맙, 카보플라틴, 및 에토포시드를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 PFS 및/또는 OS를 연장시키는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [6415] 112. 구현예 110 또는 구현예 111에 있어서,
- [6416] 상기 치료는 각 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 추가적인 21일 투약 주기를 더 포함하고, 카보플라틴 및 에토포시드는 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각각으로부터 생략되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6417] 113. ES-SCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6418] 상기 치료는 4회의 초기 투약 주기에 이어서 1회 이상의 추가적인 투약 주기에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고:
- [6419] (a) 상기 4회의 초기 투약 주기는 각 초기 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙, 각 초기 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙, 각 초기 투약 주기의 제 1일에 AUC = 5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 각 초기 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일의 각각에 100 mg/m² 용량의 에토포시드를 포함하고; 그리고
- [6420] (b) 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기는 각각의 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙 및 각각의 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙을 포함하고,
- [6421] 여기서 상기 4회의 초기 투약 주기 및 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기는 각각의 21일 투약 주기이고, 여기서 상기 치료는 상기 티라골루맙 없이 아테졸리주맙, 카보플라틴, 및 에토포시드를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS 및/또는 OS를 연장시키는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6422] 114. 폐암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6423] 상기 치료는 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제인 제1 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제인 제2 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6424] 115. 구현예 114에 있어서,
- [6425] 상기 폐암은 PD-L1 발현에 대해 평가되지 않는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6426] 116. 구현예 114 또는 구현예 115에 있어서,
- [6427] 상기 대상체 또는 대상체들은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 이상인 것으로 결정되지 않는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6428] 117. 구현예 116에 있어서,
- [6429] 상기 대상체 또는 대상체들은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 미만인 것으로 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6430] 118. 구현예 116 또는 구현예 117에 있어서,
- [6431] 상기 PD-L1 양성 종양 세포 분획은 항 PD-L1 항체를 사용한 양성 염색에 의해 결정되고, 여기서 상기 항 PD-L1 항체는 SP263 또는 22C3인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6432] 119. 구현예 114 내지 구현예 118 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6433] 상기 대상체 또는 대상체들은 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 또는 역형성 림프종 키나제(ALK) 게놈 종양 이상을 갖지 않는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6434] 120. 구현예 114 내지 구현예 119 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [6435] 상기 대상체 또는 대상체들은 상기 폐암에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6436] 121. 구현예 114 내지 구현예 120 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6437] 상기 폐암은 국소 진행성 폐암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6438] 122. 구현예 114 내지 구현예 121 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6439] 상기 폐암은 NSCLC, 특히 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6440] 123. 구현예 122에 있어서,
- [6441] 상기 비편평 NSCLC는 IV기 비편평 NSCLC인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6442] 124. 구현예 114 내지 구현예 123 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6443] 상기 투약 요법은 4회의 투약 주기를 포함한 유도기를 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 비백금계 화학요법제는 상기 유도기의 각 투약 주기의 제 1일에 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6444] 125. 구현예 124에 있어서,
- [6445] 상기 투약 요법은 상기 유도기 이후에 유지기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 상기 비백금계 화학요법제는 상기 유지기의 각 투약 주기의 제 1일에 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6446] 126. 구현예 125에 있어서,
- [6447] 상기 유지기의 1회 이상의 투약 주기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6448] 127. 구현예 114 내지 구현예 126 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6449] 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6450] 128. 진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6451] 상기 치료는 티라골루맙, 아테졸리주맙, 카보플라틴 또는 시스플라틴, 및 페메트렉시드에 대한 4회의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 티라골루맙은 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 아테졸리주맙은 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 카보플라틴은 3주마다 AUC = 5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되거나, 또는 상기 시스플라틴은 3주마다 75 mg/m² 용량의 투여를 위해 제형화되며, 상기 페메트렉시드는 4회의 21일 투약 주기의 각각의 1일에 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 투여를 위해 제형화되는, 티라골루맙 및 아테졸리주맙
- [6452] 129. 진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6453] 상기 치료는:
- [6454] (i) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 3주마다 AUC = 5mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드에 대한 4회의 유도기 투약 주기; 및
- [6455] (ii) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드의 1회 이상의 유지기 투약 주기에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 유지기의 1회 이상의 21일 투약 주기는 상기 카보플라틴의 투여를 포함하지 않고,

- [6456] 여기서 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 진행성 비편평 NSCLC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법.
- [6457] 130. 진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6458] 상기 치료는:
- [6459] (i) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 3주마다 AUC = 5mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드에 대한 4회의 유도기 투약 주기; 및
- [6460] (ii) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드의 1회 이상의 유지기 투약 주기에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 유지기의 1회 이상의 21일 투약 주기는 상기 카보플라틴의 투여를 포함하지 않고,
- [6461] 여기서 상기 대상체는 진행성 비편평 NSCLC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 방법.
- [6462] 131. 진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6463] 상기 치료는 티라골루맙, 아테졸리주맙, 카보플라틴 또는 시스플라틴, 및 페메트렉시드에 대한 4회의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 티라골루맙은 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 아테졸리주맙은 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 시스플라틴은 75 mg/m² 용량의 투여를 위해 제형화되며, 상기 페메트렉시드는 4회의 21일 투약 주기의 각각의 1일에 약 500 mg/m² 용량의 투여를 위해 제형화되는, 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6464] 132. 구현예 114 내지 구현예 131 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6465] 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 3.5개월 또는 약 4.7개월 만큼 연장시키는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6466] 133. 구현예 114 내지 구현예 132 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6467] 상기 치료는 약 12.5개월 내지 약 14.7개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6468] 134. 구현예 114 내지 구현예 133 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6469] 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 5.5개월 또는 약 8.0개월 만큼 연장시키는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6470] 135. 구현예 114 내지 구현예 134 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6471] 상기 치료는 약 27.5개월 내지 약 32.0개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6472] 136. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6473] 상기 치료는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6474] 137. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6475] 상기 치료는 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

제.

- [6476] 138. 폐암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6477] 상기 치료는 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기의 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6478] 139. 폐암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6479] 상기 치료는 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기의 적어도 1회는 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6480] 140. 구현예 138 또는 구현예 139에 있어서,
- [6481] 상기 투약 주기의 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6482] 141. 구현예 140에 있어서,
- [6483] 상기 투약 주기의 적어도 1회는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6484] 142. 구현예 138 내지 구현예 141 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6485] 상기 폐암은 절제 가능한 폐암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6486] 143. 구현예 136 내지 구현예 142 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6487] 상기 폐암은 초기 폐암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6488] 144. 구현예 136 내지 구현예 143 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6489] 상기 폐암은 II기, IIIA기, 또는 IIIB기 폐암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6490] 145. 구현예 136 내지 구현예 144 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6491] 상기 폐암은 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 또는 역형성 림프종 키나제(ALK) 게놈 종양 이상을 갖지 않는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6492] 146. 구현예 136 내지 구현예 145 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6493] 상기 대상체는 치료 목적으로 R0 절제술에 적격인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6494] 147. 구현예 136 내지 구현예 146 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6495] 상기 대상체는 폐암에 대해 선행 요법을 받은 적이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6496] 148. 구현예 147에 있어서,
- [6497] 상기 선행 요법은 면역요법, 화학요법, 또는 방사선요법인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6498] 149. 구현예 136 내지 구현예 148 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6499] 상기 대상체는 백금계 화학요법에 적격인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [6500] 150. 구현예 136 내지 구현예 149 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6501] 상기 제1 투약 주기는 수술 전에 개시되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6502] 151. 구현예 150에 있어서,
- [6503] 적어도 1, 2, 3, 또는 4회의 투약 주기는 상기 수술 전에 완료되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6504] 152. 구현예 150 또는 구현예 151에 있어서,
- [6505] 4회의 투약 주기는 상기 수술 전에 완료되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6506] 153. 구현예 136 내지 구현예 152 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6507] 적어도 1회의 투약 주기는 수술 후에 개시되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6508] 154. 구현예 153에 있어서,
- [6509] 16회의 투약 주기는 상기 수술 후에 완료되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6510] 155. 구현예 150 내지 구현예 154 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6511] 상기 수술은 분엽 절제술, 폐엽 절제술, 양엽 절제술, 또는 폐절제술인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6512] 156. 구현예 136 내지 구현예 155 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6513] 상기 방법은 방사선 요법을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6514] 157. 구현예 156에 있어서,
- [6515] 상기 방사선 요법은 수술 후 방사선 요법인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6516] 158. 구현예 136 내지 구현예 157 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6517] 상기 치료는 하나 이상의 화학요법제의 사용을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6518] 159. 구현예 158에 있어서,
- [6519] 상기 하나 이상의 화학요법제는 수술 후 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6520] 160. 구현예 159에 있어서,
- [6521] 상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 수술 후 4회 투약 주기로 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6522] 161. 구현예 158 내지 구현예 160 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6523] 상기 하나 이상의 화학요법제는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6524] 162. 구현예 161에 있어서,
- [6525] (a) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드이고;
- [6526] (b) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 젠시타빈이고;
- [6527] (c) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 파클리탁셀이고;
- [6528] (d) 상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드이거나; 또는
- [6529] (e) 상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 젠시타빈인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6530] 163. 구현예 136 내지 구현예 162 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6531] 상기 치료는 기준 MPR 비율과 비교하여 주요 병리학적 반응율(MPR)의 증가를 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT

길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [6532] 164. 구현예 163에 있어서,
- [6533] 상기 기준 MPR 비율은:
- [6534] (a) 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하지 않는 PD-1 축 결합 길항제; 및/또는
- [6535] (b) 시스플라틴 및 도세탁셀 또는 시스플라틴, 도세탁셀, 및 베바시주맙을 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 MPR 비율인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6536] 165. 구현예 136 내지 구현예 164 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6537] 상기 치료는 병리학적 완전 반응(pCR) 및/또는 기준 pCR 비율과 비교하여 pCR 비율의 증가를 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6538] 166. 구현예 165에 있어서,
- [6539] 상기 기준 pCR 비율은:
- [6540] (a) 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하지 않는 PD-1 축 결합 길항제; 및/또는
- [6541] (b) 시스플라틴 및 도세탁셀 또는 시스플라틴, 도세탁셀, 및 베바시주맙을 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 pCR 비율인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6542] 167. 구현예 136 내지 구현예 166 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6543] 상기 치료는 기준 EFS 시간과 비교하여 무사건 생존(EFS)의 증가를 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6544] 168. 구현예 167에 있어서,
- [6545] 상기 기준 EFS 시간은:
- [6546] (a) 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하지 않는 PD-1 축 결합 길항제; 및/또는
- [6547] (b) 시스플라틴 및 도세탁셀 또는 시스플라틴, 도세탁셀, 및 베바시주맙을 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 EFS 시간인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6548] 169. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6549] 상기 치료는 3주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6550] 170. 폐암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6551] 상기 치료는 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기의 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6552] 171. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6553] 상기 치료는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6554] 172. 폐암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6555] 상기 치료는 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제의 1회

이상의 투약 주기에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기의 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제를 신보조 치료로서 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [6556] 173. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6557] 상기 치료는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및: (a) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금계 화학요법제; 또는 (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제; 및 (b) (i) 3주마다 약 500 mg/m² 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 항대사물질; 또는 (ii) 3주마다 약 100 mg/m², 약 175 mg/m², 또는 약 200 mg/m² 용량의 타산의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6558] 174. 폐암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6559] 상기 치료는 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는: (a) 3주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체; (b) 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제; (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의; 또는 (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제; 및 (d) 비백금계 화학요법제를 포함하고, 여기서 상기 비백금계 화학요법제는: (i) 3주마다 약 500 mg/m² 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 항대사물질; 또는 (ii) 3주마다 약 100 mg/m², 약 175 mg/m², 또는 약 200 mg/m² 용량의 타산이며; 여기서 상기 치료는 신보조 치료인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6560] 175. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6561] 상기 치료는 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및:
- [6562] (a)
- [6563] (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 또는
- [6564] (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴; 및
- [6565] (b)
- [6566] (i) 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈; 또는
- [6567] (ii) 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙
- [6568] 176. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6569] 상기 치료는 티라골루맙, 아테졸리주맙, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙; (b) 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙; (c) 비백금계 화학요법제를 포함하고, 여기서 상기 백금계 화학요법제는: (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 또는 (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴; 및 (d) 비백금계 화학요법제이고, 여기서 상기 비백금계 화학요법제는: (i) 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈; 또는 (ii) 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀이고; 여기서 상기 치료는 신보조 치료인, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.

- [6570] 177. 비편평 NSCLC를 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6571] 상기 치료는 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서: (a) 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙을 신보조 치료로서 포함하고; (b) 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙을 보조 치료로서 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6572] 178. 비편평 NSCLC를 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 항체 및 아테졸리주맙으로서,
- [6573] 상기 치료는 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서: (I) 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙; (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙; 및 (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드; (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는 (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드이고; (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙을 보조 치료로서 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6574] 179. 폐암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6575] 상기 치료는 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서: (I) 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙; (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙; 및 (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈; (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는 (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈을 포함하고; (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙을 보조 치료로서 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6576] 180. 폐암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6577] 상기 치료는 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서:
- [6578] (I) 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고:
- [6579] (a) 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙;
- [6580] (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙; 및
- [6581] (c)
- [6582] (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈;
- [6583] (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는
- [6584] (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈을 포함하고; 그리고
- [6585] (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙을 보조 치료로서 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.

- [6586] 181. 폐암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6587] 상기 치료는 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서: (I) 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙; (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙; 및 (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈; (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는 (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈을 포함하고; (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙을 보조 치료로서 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6588] 182. 절제 가능한 편평 NSCLC를 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6589] 상기 치료는 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서: (I) 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙; (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙; 및 (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈; (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는 (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈을 포함하고; (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙을 보조 치료로서 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6590] 183. 구현예 136 내지 구현예 182 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6591] 항 PD-L1 항체 SP263으로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6592] 184. 구현예 183에 있어서,
- [6593] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6594] 185. 구현예 73, 구현예 114 내지 구현예 121, 및 구현예 136 내지 구현예 184 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6595] 상기 폐암은 NSCLC인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6596] 186. 구현예 185에 있어서,
- [6597] 상기 NSCLC는 편평 NSCLC인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6598] 187. 구현예 185에 있어서,
- [6599] 상기 NSCLC는 비편평 NSCLC인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6600] 188. 구현예 72에 있어서,
- [6601] 상기 암은 자궁경부암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6602] 189. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [6603] 상기 치료는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [6604] 190. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [6605] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg의 용량인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6606] 191. 자궁경부암을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6607] 상기 방법은:
- [6608] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플로부터 종양 세포 상의 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [6609] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6610] 192. 구현예 189 내지 구현예 191 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6611] 상기 자궁경부암은 편평세포 암종, 선편평세포 암종, 또는 선암종인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6612] 193. 구현예 189 내지 구현예 191 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6613] 상기 자궁경부암은 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6614] 194. 구현예 189 내지 구현예 193 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6615] 상기 자궁경부암은 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6616] 195. 구현예 189 내지 구현예 194 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6617] 상기 대상체 또는 대상체들은 적어군 한 라인의 선행 요법을 받은, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6618] 196. 구현예 189 내지 구현예 195 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6619] 상기 대상체 또는 대상체들은 두 라인의 선행 요법을 받은, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6620] 197. 구현예 189 내지 구현예 196 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6621] 상기 대상체 또는 대상체들은 2라인 초과인 선행 요법을 받은, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6622] 198. 구현예 189 내지 구현예 194 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6623] 상기 대상체 또는 대상체들은 선행 요법을 받은 적이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6624] 199. 구현예 195 내지 구현예 198 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6625] 상기 선행 요법은 화학요법, 수술, 및/또는 방사선요법인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6626] 200. 구현예 189 및 구현예 192 내지 구현예 199 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6627] 상기 치료는 임상 반응을 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [6628] 201. 구현예 200에 있어서,
- [6629] 상기 임상 반응은 기준 ORR과 비교하여 대상체 집단의 객관적 반응률(ORR)의 증가인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6630] 202. 구현예 201에 있어서,
- [6631] 상기 기준 ORR은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 중앙값 ORR인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6632] 203. 구현예 200에 있어서,
- [6633] 상기 기준 ORR은 적어도 약 14.6% 내지 약 26%인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6634] 204. 구현예 200에 있어서,
- [6635] 상기 임상 반응은 CR 또는 PR인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6636] 205. 구현예 200 내지 구현예 204 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6637] 상기 임상 반응은 기준 PFS 시간과 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)의 증가, 기준 DOR 시간과 비교하여 상기 대상체의 반응 지속 기간(DOR)의 증가, 또는 기준 OS 시간과 비교하여 상기 대상체의 전체 생존(OS)의 증가인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6638] 206. 구현예 205에 있어서,
- [6639] (a) 상기 기준 PFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 시간 중앙값이고;
- [6640] (b) 상기 기준 DOR 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 DOR 시간 중앙값이거나; 또는
- [6641] (c) 상기 기준 OS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 시간 중앙값인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6642] 207. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙으로서,
- [6643] 상기 치료는 3주마다 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙.
- [6644] 208. 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자궁경부암을 가진 대상체를 확인하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙으로서,
- [6645] 상기 방법은:
- [6646] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [6647] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [6648] (c) 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 상기 대상체를 확인하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙.
- [6649] 209. 자궁경부암을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙으로서,
- [6650] 상기 방법은:
- [6651] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플로부터 종양 세포

상의 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및

- [6652] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙.
- [6653] 210. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6654] 상기 치료는 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6655] 211. 자궁경부암을 가진 대상체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6656] 상기 방법은:
- [6657] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [6658] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [6659] (c) 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 상기 대상체를 확인하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6660] (d) 식별된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [6661] 212. 자궁경부암을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6662] 상기 방법은:
- [6663] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플로부터 종양 세포 상의 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [6664] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6665] 213. 전이성 및/또는 재발성 자궁경부암을 가진 대상체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6666] 상기 방법은:
- [6667] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [6668] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [6669] (c) 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 상기 대상체를 확인하는 단계; 및
- [6670] (d) 확인된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6671] 214. 전이성 및/또는 재발성 자궁경부암을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6672] 상기 방법은:

- [6673] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플로부터 종양 세포 상의 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [6674] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6675] 215. 구현예 189 내지 구현예 214 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6676] 상기 대상체는 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현에 기초한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 확인되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6677] 216. 구현예 189 내지 구현예 215 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6678] PD-L1 발현 수준은 항 PD-L1 항체 SP263을 사용하여 검출되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6679] 217. 구현예 189 내지 구현예 216 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6680] 상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 대상체로부터의 샘플에서 종양 관련 면역 세포(TIC)가 5% 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6681] 218. 구현예 189 내지 구현예 215 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6682] PD-L1 발현 수준은 항 PD-L1 항체 22C3을 사용하여 검출되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6683] 219. 구현예 189 내지 구현예 216 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6684] 상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 대상체로부터의 샘플에서 복합 양성 점수(CPS)가 1 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6685] 220. 구현예 72에 있어서,
- [6686] 상기 암은 유방암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6687] 221. 유방암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6688] 상기 치료는 4주마다 약 840 mg 용량의 티라골루맙, 4주마다 약 1680 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주 투약/1주 휴약의 약 100 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6689] 222. 구현예 220 또는 구현예 221에 있어서,
- [6690] 상기 유방암은 삼중 음성 유방암(TNBC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6691] 223. 구현예 222에 있어서,
- [6692] 상기 TNBC는 절제 가능한 국소 진행성 또는 전이성 TNBC인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6693] 224. 구현예 220 내지 구현예 223 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6694] 상기 대상체는 전이성 유방암에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6695] 225. 구현예 220 내지 구현예 224 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6696] 상기 치료는 적어도 약 53% 내지 약 67.5%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6697] 226. 구현예 222 내지 구현예 225 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [6698] 상기 치료는 약 25.0개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6699] 227. 초기 삼중 음성 유방암(eTNBC)을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6700] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 2주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고 상기 PD-1 축 결합 길항제는 2주마다 약 20 mg 내지 약 1600 mg 용량이 되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6701] 228. 구현예 227에 있어서,
- [6702] 상기 치료는 하나 이상의 화학요법제의 사용을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6703] 229. 구현예 228에 있어서,
- [6704] 상기 하나 이상의 화학요법제는 백금계 화학요법제, 타산, 토포이소머라제 II 억제제, 또는 알킬화제인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6705] 230. 구현예 227에 있어서,
- [6706] 상기 방법은 (a) 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 타산 또는 타산 및 백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기; 및 (b) 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 토포이소머라제 II 억제제, 알킬화제, 및 과립구 집락 자극 인자(G-CSF) 또는 과립구-대식세포 집락 자극 인자(GM-CSF)의 1회 이상의 투약 주기를 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6707] 231. 구현예 229 또는 구현예 230에 있어서,
- [6708] 상기 알킬화제는 시클로포스파미드인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6709] 232. 구현예 231에 있어서,
- [6710] 상기 시클로포스파미드는 약 600 mg/m² 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6711] 233. 구현예 227 내지 구현예 229, 구현예 231, 및 구현예 232 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6712] 상기 치료는 G-CSF 또는 GM-CSF의 사용을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6713] 234. 구현예 230 또는 구현예 233에 있어서,
- [6714] 상기 G-CSF는 페그필그라스티프 또는 필그라스티프인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6715] 235. 구현예 234에 있어서,
- [6716] 상기 G-CSF는 페그필그라스티프인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6717] 236. 구현예 235에 있어서,
- [6718] 상기 페그필그라스티프는 약 6 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6719] 237. 구현예 228, 구현예 229, 및 구현예 231 내지 구현예 236 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6720] 상기 치료는 상기 하나 이상의 화학요법제 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF의 하나 이상의 후속 용량의 사용을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6721] 238. 구현예 228, 구현예 229, 및 구현예 231 내지 구현예 237 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6722] 상기 하나 이상의 화학요법제 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF는 각각 매주마다 1회, 2주마다 1회, 또는 3주마다 1회 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [6723] 239. 구현예 229 내지 구현예 238 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6724] 상기 백금계 화학요법제는 3주마다 투여되고, 상기 타산은 매주 투여되고, 상기 토포이소머라제 II 억제제는 2주마다 투여되고, 상기 알킬화제는 2주마다 투여되며, 상기 G-CSF 또는 GM-CSF는 2주마다 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6725] 240. 구현예 229 내지 구현예 239 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6726] 상기 타산 또는 상기 타산 및 상기 백금계 화학요법제는 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6727] 241. 구현예 229 내지 구현예 240 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6728] 상기 토포이소머라제 II 억제제, 상기 알킬화제, 및 상기 G-CSF 또는 GM-CSF는 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6729] 242. 구현예 227 내지 구현예 241 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6730] 상기 투약 요법의 총 기간은 19주인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6731] 243. 구현예 227 내지 구현예 242 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6732] 상기 방법은 신보조 치료인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6733] 244. 구현예 227 내지 구현예 243 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6734] 상기 투약 요법 후에 수술이 실시되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6735] 245. 구현예 244에 있어서,
- [6736] 상기 수술은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 실시되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6737] 246. 구현예 244 또는 구현예 245에 있어서,
- [6738] 상기 수술은 유방절제술을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6739] 247. 구현예 244 내지 구현예 246 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6740] 상기 수술은 액와 림프절 수술을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6741] 248. 구현예 229 내지 구현예 247 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6742] 상기 토포이소머라제 II 억제제는 독소루비신인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6743] 249. 구현예 229 내지 구현예 247 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6744] 상기 타산은 냄-파클리탁셀이고, 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이며, 상기 토포이소머라제 II 억제제는 독소루비신인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6745] 250. 구현예 248 또는 구현예 249에 있어서,
- [6746] 상기 독소루비신은 약 60 mg/m² 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6747] 251. eTNBC를 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6748] 상기 치료는 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및:
- [6749] (a)
- [6750] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금계; 및
- [6751] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는

- [6752] (b)
- [6753] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산; 및
- [6754] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고,
- [6755] 여기서 상기 방법은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6756] 252. eTNBC를 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6757] 상기 치료는 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제, 및:
- [6758] (a)
- [6759] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금제; 및
- [6760] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는
- [6761] (b)
- [6762] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산; 및
- [6763] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고,
- [6764] 여기서 상기 방법은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6765] 253. eTNBC를 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 항 PD-L1 길항제 항체로서,
- [6766] 상기 치료는 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량 투여를 위해 제형화된 항 PD-L1 길항제 항체, 및:
- [6767] (a)
- [6768] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금제; 및
- [6769] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는
- [6770] (b)
- [6771] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산; 및
- [6772] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 항 PD-L1 길항제 항체의 사용을 포함하고,
- [6773] 여기서 상기 방법은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 항 PD-L1 길항제 항체.
- [6774] 254. eTNBC를 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라글루맷 및 항 PD-L1 길항제 항체로서,
- [6775] 상기 치료는 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 티라글루맷, 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량 투여를 위해 제형화된 항 PD-L1 길항제 항체, 및:

- [6776] (a)
- [6777] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 탁산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금제; 및
- [6778] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는
- [6779] (b)
- [6780] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 탁산; 및
- [6781] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 항 PD-L1 길항제 항체의 사용을 포함하고,
- [6782] 여기서 상기 방법은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 항 PD-L1 길항제 항체.
- [6783] 255. eTNBC를 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙으로서,
- [6784] 상기 치료는 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및:
- [6785] (a)
- [6786] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 탁산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금제; 및
- [6787] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는
- [6788] (b)
- [6789] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 탁산; 및
- [6790] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고,
- [6791] 여기서 상기 방법은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙.
- [6792] 256. eTNBC를 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6793] 상기 치료는 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및:
- [6794] (a)
- [6795] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 및
- [6796] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는
- [6797] (b)
- [6798] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀; 및
- [6799] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고,
- [6800] 여기서 상기 방법은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 사용을 위한

티라글루맙 및 아테졸리주맙.

- [6801] 257. eTNBC를 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라글루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6802] 상기 치료는 2주마다 약 420 mg 용량의 티라글루맙, 2주마다 약 840 mg 용량의 아테졸리주맙, 및:
- [6803] (a)
- [6804] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 및
- [6805] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는
- [6806] (b)
- [6807] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀; 및
- [6808] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고,
- [6809] 여기서 상기 방법은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 사용을 위한 티라글루맙 및 아테졸리주맙.
- [6810] 258. 구현예 220 내지 구현예 257 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6811] 항 PD-L1 항체 SP142로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6812] 259. 구현예 258에 있어서,
- [6813] 상기 종양 샘플에서 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율은 1% 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6814] 260. 구현예 227 내지 구현예 259 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6815] 상기 eTNBC는 T2-4d TNBC로 제시되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6816] 261. 구현예 227 내지 구현예 260 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6817] 상기 eTNBC는 cT2-cT4, cN0-cN3, 및 cM0 TNBC로 제시되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6818] 262. 구현예 227 내지 구현예 261 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6819] 상기 대상체는 eTNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6820] 263. 구현예 227 내지 구현예 262 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6821] 상기 치료는 병리학적 완전 반응(pCR)을 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6822] 264. 구현예 227 내지 구현예 263 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6823] 상기 치료는 전체 생존(OS) 또는 무사건 생존(EFS)의 증가를 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6824] 265. 구현예 72에 있어서,
- [6825] 상기 암은 두경부암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6826] 266. 구현예 265에 있어서,
- [6827] 상기 두경부암은 상기 두경부의 편평세포 암종(SCCHN)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합

길항제.

- [6828] 267. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [6829] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6830] 268. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [6831] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 항 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6832] 269. SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6833] 상기 방법은:
- [6834] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [6835] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체 또는 대상체 집단에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6836] 270. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맷 및 아테졸리주맷으로서,
- [6837] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 티라골루맷 및 아테졸리주맷의 사용을 포함하고, 여기서 티라골루맷은 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 아테졸리주맷은 3주마다 1200 mg의 용량인, 사용을 위한 티라골루맷 및 아테졸리주맷.
- [6838] 271. 구현예 267 내지 구현예 270 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6839] 상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6840] 272. 구현예 266 내지 구현예 271 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6841] 상기 SCCHN은 인간 유두종 바이러스(HPV) 양성인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6842] 273. 구현예 266 내지 구현예 272 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6843] 상기 SCCHN은 HPV 음성인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6844] 274. 구현예 272 또는 구현예 273에 있어서,
- [6845] HPV 상태는 p16 IHC, 조직내(in situ) 혼성화, 또는 PCR에 의해 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6846] 275. 구현예 266 내지 구현예 274 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6847] 상기 SCCHN은 재발성 및/또는 전이성 SCCHN인, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6848] 276. 구현예 265 내지 구현예 275 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6849] 상기 대상체 또는 대상체들은 선행 요법을 받은 적이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합

길항제.

- [6850] 277. 구현예 276에 있어서,
- [6851] 상기 선행 요법은 재발성 및/또는 전이성 질환에 대한 선행 전신 요법인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6852] 278. 구현예 265 내지 구현예 268 및 구현예 270 내지 구현예 277 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6853] 상기 치료는 CR 또는 PR을 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6854] 279. 구현예 265 내지 구현예 268 및 구현예 270 내지 구현예 277 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6855] 상기 치료는 기준 ORR과 비교하여 상기 대상체 집단의 객관적 반응률(ORR)의 증가를 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6856] 280. 구현예 279에 있어서,
- [6857] 상기 기준 ORR은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 중앙값 ORR인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6858] 281. 구현예 279 또는 구현예 280에 있어서,
- [6859] 상기 기준 ORR은 적어도 약 19% 내지 약 36%인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6860] 282. 구현예 265 내지 구현예 268 및 구현예 270 내지 구현예 281 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6861] 상기 치료는 기준 PFS 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 무진행 생존(PFS)의 증가, 기준 DOR 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 반응 지속 기간(DOR)의 증가, 또는 기준 OS 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 전체 생존(OS)의 증가를 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6862] 283. 구현예 282에 있어서,
- [6863] (a) 상기 기준 PFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 시간 중앙값이고;
- [6864] (b) 상기 기준 DOR 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 DOR 시간 중앙값이거나; 또는
- [6865] (c) 상기 기준 OS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 시간 중앙값인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6866] 284. 구현예 282에 있어서,
- [6867] 상기 기준 DOR 시간은 적어도 약 6.7개월 내지 약 23.4개월인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6868] 285. 구현예 282에 있어서,
- [6869] 상기 기준 OS 시간은 적어도 약 11.6개월 내지 약 14.9개월인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6870] 286. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6871] 상기 치료는 매 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6872] 287. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6873] 상기 치료는 매 3주마다 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항

제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [6874] 288. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6875] 상기 치료는 매 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6876] 289. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6877] 상기 치료는 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6878] 290. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6879] 상기 치료는 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6880] 291. SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6881] 상기 방법은:
- [6882] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [6883] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [6884] (c) 상기 대상체를 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 확인하는 단계; 및
- [6885] (d) PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 확인된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6886] 292. SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6887] 상기 방법은:
- [6888] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [6889] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [6890] (c) 상기 대상체를 3주마다 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 확인하는 단계; 및
- [6891] (d) PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 확인된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6892] 293. SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6893] 상기 방법은:

- [6894] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [6895] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [6896] (c) 상기 대상체를 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라글루맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 확인하는 단계; 및
- [6897] (d) PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 확인된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 티라글루맙 및 아테졸리주맙.
- [6898] 294. SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라글루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6899] 상기 방법은:
- [6900] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [6901] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [6902] (c) 상기 대상체를 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 600 mg 용량의 티라글루맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 확인하는 단계; 및
- [6903] (d) PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 확인된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 티라글루맙 및 아테졸리주맙.
- [6904] 295. SCCHN을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6905] 상기 방법은:
- [6906] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [6907] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6908] 296. SCCHN을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6909] 상기 방법은:
- [6910] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [6911] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6912] 297. SCCHN을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법에서 사용하기 위한 티라글루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6913] 상기 방법은:
- [6914] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [6915] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라글루맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 티라글루맙 및 아테졸리주맙.

- [6916] 298. SCCHN을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6917] 상기 방법은:
- [6918] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [6919] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6920] 299. 구현예 267 내지 구현예 298 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6921] 상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 항 PD-L1 항체 SP263으로 염색하는 단계를 포함하는 면역조직화학적 (IHC) 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6922] 300. 구현예 299에 있어서,
- [6923] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기의 종양 샘플에서:
- [6924] (a) 5% 이상;
- [6925] (b) 5% 이상 및 20% 미만; 또는
- [6926] (c) 20% 이상의 종양 관련 면역 세포(TIC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6927] 301. 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 SCCHN을 가진 대상체를 확인하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6928] 상기 방법은 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하고, 여기서 TIC가 5% 이상인 PD-L1의 단백질 발현 수준은 상기 대상체를 상기 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로서 확인하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6929] 302. 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 SCCHN을 가진 대상체를 확인하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6930] 상기 방법은 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하고, 여기서 TIC가 5% 이상 20% 미만인 PD-L1의 단백질 발현 수준은 상기 대상체를 상기 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로서 확인하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6931] 303. 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 SCCHN을 가진 대상체를 확인하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6932] 상기 방법은 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하고, 여기서 TIC가 20% 이상인 PD-L1의 단백질 발현 수준은 상기 대상체를 상기 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로서 확인하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6933] 304. 구현예 301 내지 구현예 303 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6934] 상기 대상체는 상기 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로 확인되고 상기 방법은 상기 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [6935] 305. 구현예 301 내지 구현예 304 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6936] 상기 TIC는 벤타나 SP263 IHC 분석을 사용하여 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6937] 306. 구현예 267 내지 구현예 305 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6938] 상기 대상체 또는 대상체 집단은 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현에 기초한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 확인되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6939] 307. 구현예 72에 있어서,
- [6940] 상기 암은 간암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6941] 308. 구현예 307에 있어서,
- [6942] 상기 간암은 간세포 암종(HCC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6943] 309. 간세포 암종(HCC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6944] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 투여를 위해 제형화되고 상기 PD-1 축 결합 길항제이며, 여기서 상기 대상체 또는 대상체 집단은 HCC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6945] 310. 구현예 309에 있어서,
- [6946] 상기 치료는 VEGF 길항제의 사용을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6947] 311. HCC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [6948] 상기 치료는 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 및 VEGF 길항제의 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6949] 312. 구현예 310 및 구현예 311에 있어서,
- [6950] 상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6951] 313. 구현예 309 내지 구현예 312 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6952] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6953] 314. 구현예 313에 있어서,
- [6954] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 800 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6955] 315. 구현예 309 내지 구현예 314 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6956] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6957] 316. 구현예 309 내지 구현예 315 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6958] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6959] 317. 구현예 309 내지 구현예 316 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6960] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한

항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [6961] 318. 구현예 310 또는 구현예 311에 있어서,
- [6962] 상기 VEGF 길항제는 2주마다 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6963] 319. 구현예 318에 있어서,
- [6964] 상기 VEGF 길항제는 2주마다 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6965] 320. 구현예 319에 있어서,
- [6966] 상기 VEGF 길항제는 2주마다 약 5 mg/kg, 약 7.5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6967] 321. 구현예 309 내지 구현예 311 및 구현예 318 내지 구현예 320 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6968] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 2주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6969] 322. 구현예 309 내지 구현예 311 및 구현예 318 내지 구현예 321 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6970] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 2주마다 약 20 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6971] 323. 구현예 309 내지 구현예 311에 있어서,
- [6972] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6973] 324. 구현예 309 내지 구현예 311 및 구현예 323 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6974] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6975] 325. 구현예 309 내지 구현예 311, 구현예 323, 및 구현예 324 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6976] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 4주마다 약 1400 mg 내지 약 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6977] 326. 구현예 309 내지 구현예 325 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6978] 상기 HCC는 국소 진행성 또는 전이성 HCC인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6979] 327. 구현예 309 내지 구현예 326 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6980] 상기 HCC는 절제 불가능한 HCC인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6981] 328. 구현예 309 내지 구현예 327 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6982] 상기 대상체 또는 대상체들은 적절한 간 기능을 갖는 것으로 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6983] 329. 구현예 328에 있어서,
- [6984] 상기 적절한 간 기능은 차일드-퍼(Child-Pugh) 분류 A로 특징지어지는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6985] 330. 구현예 309 내지 구현예 329 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6986] 상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 HCC 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6987] 331. 구현예 309 내지 구현예 330 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [6988] 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단에 적어도 4회의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함하는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6989] 332. 구현예 331에 있어서,
- [6990] 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단에 적어도 16회의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함하는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6991] 333. HCC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [6992] 상기 치료는 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주마다 약 15 mg/kg 용량의 베바시주맙의 1회 이상의 투약 주기로 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [6993] 334. 구현예 311 내지 구현예 333 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6994] 상기 대상체 또는 대상체들은 HCC에 대해 선행 전신 치료를 받은 적이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6995] 335. 구현예 309 내지 구현예 334 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [6996] 상기 치료는 적어도 약 5.6개월 내지 적어도 약 6.83개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6997] 336. 구현예 72에 있어서,
- [6998] 상기 암은 방광암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [6999] 337. 구현예 336에 있어서,
- [7000] 상기 방광암은 근육 침윤성 방광암(MIBC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7001] 338. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7002] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되며, 여기서 상기 대상체는 백금계 화학요법제를 이용한 치료에 부적격한, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7003] 339. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7004] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 투여를 위해 제형화되며, 여기서 상기 대상체는 백금계 화학요법제를 이용한 치료에 부적격한, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7005] 340. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7006] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되며, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7007] 341. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,

- [7008] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 투약을 위해 제형화되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량이며, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7009] 342. 구현예 338 내지 구현예 341 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7010] 상기 대상체 또는 대상체들은 크레아티닌 청소율이 60 mL/분 미만인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7011] 343. 구현예 338 내지 구현예 342 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7012] 상기 대상체 또는 대상체들은 2등급 이상의 청력 상실을 갖는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7013] 344. 구현예 338 내지 구현예 343 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7014] 상기 대상체 또는 대상체들은 2등급 이상의 신경병증을 갖는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7015] 345. 구현예 338 내지 구현예 344 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7016] 상기 대상체 또는 대상체들은 백금계 화학요법제를 이용한 치료를 거부한, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7017] 346. 구현예 338 또는 구현예 342 내지 구현예 345 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7018] 상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7019] 347. 구현예 338 내지 구현예 346 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7020] 상기 MIBC는 외과 수술이 가능한, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7021] 348. 구현예 347에 있어서,
- [7022] 상기 방법은 수술을 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7023] 349. 구현예 348에 있어서,
- [7024] 적어도 1회의 투약 주기는 상기 수술 전에 개시되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7025] 350. 구현예 348 또는 구현예 349에 있어서,
- [7026] 적어도 1, 2, 또는 3회의 투약 주기는 상기 수술 전에 완료되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7027] 351. 구현예 348 내지 구현예 350 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7028] 적어도 1회의 투약 주기는 상기 수술 후 4주 내지 6주 사이에 개시되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7029] 352. 구현예 351에 있어서,
- [7030] 1 내지 17회의 투약 주기는 상기 수술 후에 완료되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7031] 353. 구현예 348 내지 구현예 352 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7032] 상기 수술은 방광 절제술 및/또는 림프절 절제술인, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7033] 354. 구현예 338 내지 구현예 353 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7034] 상기 치료는 병리학적 완전 반응(pCR)을 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7035] 355. 구현예 338 내지 구현예 354 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [7036] 상기 치료는 기준 RFS 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체들의 무재발 생존(RFS)의 증가, 기준 EFS 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체들의 무사건 생존(EFS)의 증가, 또는 기준 OS 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체들의 OS의 증가를 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7037] 356. 구현예 355에 있어서,
- [7038] (a) 상기 기준 RFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 RFS 시간 중앙값이고;
- [7039] (b) 상기 기준 EFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 EFS 시간 중앙값이거나; 또는
- [7040] (c) 상기 기준 OS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 시간 중앙값인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7041] 357. 구현예 338 내지 구현예 356 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7042] 상기 치료는 병리학적 병기하향(downstaging)을 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7043] 358. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7044] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되며, 여기서 상기 대상체는 시스플라틴 부적격인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7045] 359. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7046] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되며, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7047] 360. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7048] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 PD-L1 결합 길항제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되며, 여기서 상기 대상체는 시스플라틴 부적격인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7049] 361. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7050] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 상기 PD-L1 결합 길항제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되며, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7051] 362. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라글루맷 및 아테졸리주맷으로서,
- [7052] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 티라글루맷 및 아테졸리주맷의 사용을 포함하고, 여기서 티라글루맷은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 아테졸리주맷은 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되며, 여기서 상기 대상체는 시스플라틴 부적격인, 사용을 위한 티라글루맷 및 아테졸리주맷.

- [7053] 363. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [7054] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용을 포함하고, 여기서 티라골루맙은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 아테졸리주맙은 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되며, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [7055] 364. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [7056] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용을 포함하고, 여기서 티라골루맙은 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 아테졸리주맙은 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되며, 여기서 상기 대상체 또는 대상체들은 시스플라틴 부적격인, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [7057] 365. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [7058] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용을 포함하고, 여기서 티라골루맙은 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 아테졸리주맙은 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화되며, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [7059] 366. 구현예 338 내지 구현예 365 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7060] 상기 치료는 적어도 약 13.4% 내지 약 15%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7061] 367. 구현예 338 내지 구현예 366 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7062] 상기 치료는 적어도 약 7.9개월 내지 약 8.6개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7063] 368. 구현예 338 내지 구현예 367 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7064] 항 PD-L1 항체 SP142로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7065] 369. 구현예 368에 있어서,
- [7066] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 발현 중앙 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 중앙 면적의 비율이 5% 이상인 PD-L1 양성 중앙 세포 분획인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7067] 370. 구현예 336에 있어서,
- [7068] 상기 방광암은 요로상피세포 암종(UC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7069] 371. 구현예 370에 있어서,
- [7070] 상기 UC는 전이성 요로상피세포 암종(mUC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7071] 372. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7072] 상기 치료는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7073] 373. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7074] 상기 치료는 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상

기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [7075] 374. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7076] 상기 치료는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 대상체는 선행 암 면역 요법을 받은 적이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7077] 375. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7078] 상기 치료는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 치료는 2차 치료인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7079] 376. 구현예 372, 구현예 372, 및 구현예 375 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7080] 상기 대상체 또는 대상체들은 선행 암 면역요법을 받은 적이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7081] 377. 구현예 372 내지 구현예 374 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7082] 상기 치료는 2차 치료인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7083] 378. 구현예 372 내지 구현예 377 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7084] 상기 mUC는 백금 함유 요법 중에 또는 이후에 진행하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7085] 379. 구현예 372 내지 구현예 378 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7086] 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단이 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상체 또는 대상체들에게 제2 투약 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7087] 380. 구현예 379에 있어서,
- [7088] 상기 제2 투약 요법은 상기 PD-1 축 결합 길항제 및 항체-약물 접합체(ADC)의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7089] 381. 구현예 380에 있어서,
- [7090] 상기 ADC는 (a) 엔포르투맵 베도틴 또는 (b) 사시투주맵 고비테칸인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7091] 382. 구현예 381에 있어서,
- [7092] (a) 엔포르투맵 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되거나, 또는 (b) 사시투주맵 고비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7093] 383. 구현예 381 또는 구현예 382에 있어서,
- [7094] (a) 엔포르투맵 베도틴은 각 21일 주기의 제 1일 및 8일에 1.25 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되거나, 또는 (b) 사시투주맵 고비테칸은 각 21일 주기의 제 1일 및 8일에 10 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7095] 384. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,

- [7096] 상기 치료는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7097] 385. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [7098] 상기 치료는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [7099] 386. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [7100] 상기 치료는 1회 이상의 투약 주기로 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용을 포함하고, 여기서 티라골루맙은 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 아테졸리주맙은 3주마다 1200 mg의 용량인, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [7101] 387. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7102] 상기 치료는 제1 투약 요법에 이어서 제2 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서:
- [7103] (a) 상기 제1 투약 요법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고
- [7104] (b) 상기 제2 투약 요법은 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, (i) 엔포르투맙 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되거나, 또는 (ii) 사시투주맙 고비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 여기서 상기 제2 투약 요법은 상기 대상체 또는 대상체 집단이 상기 제1 투약 요법 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7105] 388. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7106] 상기 치료는 제1 투약 요법에 이어서 제2 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서:
- [7107] (a) 상기 제1 투약 요법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고
- [7108] (b) 상기 제2 투약 요법은 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, (i) 엔포르투맙 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되거나, 또는 (ii) 사시투주맙 고비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 여기서 상기 제2 투약 요법은 상기 대상체가 상기 제1 투약 요법 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상체에게 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7109] 389. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [7110] 상기 치료는 제1 투약 요법에 이어서 제2 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서:
- [7111] (a) 상기 제1 투약 요법은 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고

- [7112] (b) 상기 제2 투약 요법은 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, (i) 엔포르투맙 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되거나, 또는 (ii) 사시 투주맙 고비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되고, 여기서 상기 제2 투약 요법은 상기 대상체가 상기 제1 투약 요법 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상 체에게 투여되는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [7113] 390. 구현예 372 내지 구현예 389 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7114] 상기 치료는 적어도 약 13.4% 내지 적어도 약 31%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7115] 391. 구현예 372 내지 구현예 390 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7116] 상기 치료는 약 7.9개월 내지 약 16.3개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7117] 392. 구현예 72에 있어서,
- [7118] 상기 암은 췌장암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7119] 393. 췌장암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙 으로서,
- [7120] 상기 치료는 각 28일의 투약 주기의 제 1일 및 15일에 약 420 mg 용량의 티라골루맙, 각 28일의 투약 주기의 제 1일 및 15일에 약 840 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 28일의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈, 및 각 28일의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀의 1회 이상의 28일 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용 을 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [7121] 394. 구현예 392 또는 구현예 393에 있어서,
- [7122] 상기 췌장암은 췌장관 선암(PDAC)인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7123] 395. 구현예 394에 있어서,
- [7124] 상기 PDAC는 전이성 PDAC인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7125] 396. 구현예 392 내지 구현예 395 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7126] 상기 대상체 또는 대상체들은 전이성 PDAC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길 항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7127] 397. 구현예 392 내지 구현예 396 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7128] 상기 치료는 적어도 약 41.7% 내지 약 46.7%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항 체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7129] 398. 구현예 392 내지 구현예 397 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7130] 상기 치료는 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제가 없이 젬시타빈 및 넵-파클리탁셀을 포함한 치료와 비교하여 적어도 약 20%의 ORR의 증가를 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7131] 399. 구현예 392 내지 구현예 398 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7132] 상기 치료는 적어도 약 5.5개월 내지 약 7개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7133] 400. 구현예 392 내지 구현예 399 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7134] 상기 치료는 적어도 약 8.5개월 내지 약 10.6개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7135] 401. 구현예 72에 있어서,

- [7136] 상기 암은 식도암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7137] 402. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7138] 상기 치료는 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7139] 403. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7140] 상기 치료는 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7141] 404. 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7142] 상기 치료는 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 대상체는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 이전에 치료를 받은, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7143] 405. 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7144] 상기 치료는 각 투약 주기의 제 1일에 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 대상체는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 이전에 치료를 받은, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7145] 406. 구현예 402 또는 구현예 403에 있어서,
- [7146] 상기 대상체 또는 대상체들은 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 이전에 치료를 받은, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7147] 407. 구현예 404 내지 구현예 406 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7148] 상기 대상체 또는 대상체들은 상기 선행 치료 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7149] 408. 구현예 402 또는 구현예 403에 있어서,
- [7150] 상기 21일 투약 주기는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제를 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7151] 409. 구현예 408에 있어서,
- [7152] 상기 백금계 화학요법제는 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7153] 410. 구현예 404 내지 구현예 409 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7154] 상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7155] 411. 구현예 410에 있어서,

- [7156] 시스플라틴은 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7157] 412. 구현예 404 내지 구현예 411 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7158] 상기 비백금계 화학요법제는 항대사물질인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7159] 413. 구현예 412에 있어서,
- [7160] 상기 항대사물질은 5-플루오로우라실인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7161] 414. 구현예 413에 있어서,
- [7162] 5-플루오로우라실은 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 800mg/m²/24시간 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7163] 415. 구현예 404 내지 구현예 414 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7164] 상기 식도암은 진행성 또는 전이성 식도암인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7165] 416. 구현예 402, 구현예 403, 구현예 408, 및 구현예 409 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7166] 상기 대상체 또는 대상체들은 전이성 식도암에 대해 선행 치료를 받은 적이 없는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7167] 417. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7168] 상기 치료는 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제, 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 800 mg/m²/24시간 용량의 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 상기 백금계 화학요법제는 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7169] 418. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7170] 상기 치료는 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체, 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 시스플라틴, 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 800 mg/m²/24시간 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7171] 419. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [7172] 상기 치료는 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 시스플라틴, 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 800 mg/m²/24시간 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [7173] 420. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7174] 상기 치료는 제1 투약 요법 및 제2 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서:
- [7175] (a) 상기 제1 투약 요법은 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 21일 투약 주기를

포함하고, 여기서 상기 백금계 화학요법제는 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되고; 그리고

- [7176] (b) 상기 제2 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7177] 421. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제로서,
- [7178] 상기 치료는 제1 투약 요법 및 제2 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서:
- [7179] (a) 상기 제1 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 800 mg/m²/24시간 용량의 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 백금계 화학요법제는 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되고; 그리고
- [7180] (b) 상기 제2 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7181] 422. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단의 치료 방법에서 사용하기 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로서,
- [7182] 상기 치료는 제1 투약 요법 및 제2 투약 요법에서 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제의 사용을 포함하고, 여기서:
- [7183] (a) 상기 제1 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 800 mg/m²/24시간 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되고; 그리고
- [7184] (b) 상기 제2 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는, 사용을 위한 티라골루맙 및 아테졸리주맙.
- [7185] 423. 구현예 402 내지 구현예 422 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7186] 상기 치료는 적어도 약 14%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7187] 424. 구현예 47 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7188] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 추가변 영역들(HVR):
- [7189] SNSAAWN(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 서열;
- [7190] KTYRFRKWDYAVSVKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 서열;
- [7191] ESTTYDLLAGPFYD(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 서열;
- [7192] KSSQTVLYSSNNKKYLA(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1 서열;
- [7193] WASTRES(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 서열; 및
- [7194] QQYYSTPFT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 서열을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7195] 425. 구현예 424에 있어서,
- [7196] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역들(FR):
- [7197] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1;
- [7198] WYQQKPGQPNNLLIY(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2;

- [7199] GVPDRFSGSGSGTDFLTISLQAEDVAVYYC(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및
- [7200] FGPGTKVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4를 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7201] 426. 구현예 424에 있어서,
- [7202] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FR:
- [7203] (a) X1이 E 또는 Q인, X1VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1;
- [7204] WIRQSPSRGLEWLG(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2;
- [7205] RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및
- [7206] WGQGTLLTVSS(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4를 더 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7207] 427. 구현예 426에 있어서,
- [7208] X1은 E인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7209] 428. 구현예 426에 있어서,
- [7210] X1은 Q인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7211] 429. 구현예 424 내지 구현예 428 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7212] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:
- [7213] (a) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인;
- [7214] (b) 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는
- [7215] (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7216] 430. 구현예 424 내지 구현예 429 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7217] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:
- [7218] (a) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및
- [7219] (b) 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7220] 431. 구현예 424 내지 구현예 427, 구현예 429, 및 구현예 430 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7221] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:
- [7222] (a) 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및
- [7223] (b) 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7224] 432. 구현예 424 내지 구현예 427 및 구현예 429 내지 구현예 431 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7225] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:
- [7226] (a) 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및
- [7227] (b) 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7228] 433. 구현예 424 내지 구현예 432 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [7229] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 단일클론 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7230] 434. 구현예 424 내지 구현예 433 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7231] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 인간 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7232] 435. 구현예 424 내지 구현예 434 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7233] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 전장 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7234] 436. 구현예 424 내지 구현예 427 및 구현예 429 내지 구현예 436 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7235] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라글루탐인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7236] 437. 구현예 47 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 174, 구현예 188 내지 구현예 209, 구현예 227 내지 구현예 253, 구현예 255, 구현예 265 내지 구현예 269, 구현예 286 내지 구현예 288, 구현예 291, 구현예 292, 구현예 295, 구현예 296, 구현예 301 내지 구현예 332, 구현예 336 내지 구현예 361, 구현예 370 내지 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 401 내지 구현예 418, 구현예 420, 구현예 421, 및 구현예 424 내지 구현예 436 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7237] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라글루탐, 비보스톨리맵, 에티글리맵, EOS084448, SGN-TGT 또는 TJ-T6인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7238] 438. 구현예 437에 있어서,
- [7239] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 원형 Fc 매개 작동체 기능을 갖는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7240] 439. 구현예 437 또는 구현예 438에 있어서,
- [7241] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 향상된 Fc 매개 작동체 기능을 갖는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7242] 440. 구현예 437 내지 구현예 439 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7243] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 SGN-TGT인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7244] 441. 구현예 47 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 174, 구현예 188 내지 구현예 209, 구현예 227 내지 구현예 253, 구현예 255, 구현예 265 내지 구현예 269, 구현예 286 내지 구현예 288, 구현예 291, 구현예 292, 구현예 295, 구현예 296, 구현예 301 내지 구현예 332, 구현예 336 내지 구현예 361, 구현예 370 내지 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 401 내지 구현예 418, 구현예 420, 및 구현예 421 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7245] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 돘바날리맵, BMS-986207, ASP8374 또는 COM902인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제..
- [7246] 442. 구현예 424 내지 구현예 431 및 구현예 441 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7247] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 Fc 매개 작동체 기능을 갖지 않는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7248] 443. 구현예 47 내지 구현예 442 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7249] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 IgG 부류 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7250] 444. 구현예 443에 있어서,
- [7251] 상기 IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7252] 445. 구현예 444에 있어서,
- [7253] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라글루탐, 비보스톨리맵, 에티글리맵, EOS084448, SGN-TGT, TJ-T6, BGB-A1217, AB308, 돘바날리맵, 또는 BMS-986207인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7254] 446. 구현예 47 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 174, 구현예 188 내지

구현예 209, 구현예 227 내지 구현예 253, 구현예 255, 구현예 265 내지 구현예 269, 구현예 286 내지 구현예 288, 구현예 291, 구현예 292, 구현예 295, 구현예 296, 구현예 301 내지 구현예 332, 구현예 336 내지 구현예 361, 구현예 370 내지 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 401 내지 구현예 418, 구현예 420, 및 구현예 421 중 어느 한 구현예에 있어서,

[7255] 상기 IgG 부류 항체는 IgG4 하위부류 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[7256] 447. 구현예 446에 있어서,

[7257] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 ASP8374 또는 COM902인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[7258] 448. 구현예 424 내지 구현예 434 중 어느 한 구현예에 있어서,

[7259] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 Fab, bis-Fab, Fab', Fab' -SH, Fv, 단일 사슬 가변 단편(scFv), 및 (Fab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 TIGIT에 결합하는 항체 단편인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[7260] 449. 구현예 424 내지 구현예 448 중 어느 한 구현예에 있어서,

[7261] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 단일특이적 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[7262] 450. 구현예 424 내지 구현예 448 중 어느 한 구현예에 있어서,

[7263] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 다중특이적 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[7264] 451. 구현예 450에 있어서,

[7265] 상기 다중특이적 항체는 이중특이적 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[7266] 452. 구현예 424 내지 구현예 451 중 어느 한 구현예에 있어서

[7267] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제, PD-1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[7268] 453. 구현예 452에 있어서,

[7269] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[7270] 454. 구현예 453에 있어서,

[7271] 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 이의 리간드 결합 짝들 중 하나 이상에 결합하는 것을 억제하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[7272] 455. 구현예 454에 있어서,

[7273] 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 PD-1, B7-1, 또는 PD-1 및 B7-1 둘 모두에 결합하는 것을 억제하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[7274] 456. 구현예 453 내지 구현예 455 중 어느 한 구현예에 있어서,

[7275] 상기 PD-L1 결합 길항제는 항 PD-L1 길항제 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[7276] 457. 구현예 456에 있어서,

[7277] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맙, MDX-1105, 더발루맙, 아벨루맙, SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맙, TQB2450, ZKAB001, LP-002, CX-072, IMC-001, KL-A167, APL-502, 코시벨리맙, 로다폴리맙, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, RC98, PDL-GEX, KD036, KY1003, YBL-007, 또는 HS-636인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[7278] 458. 구현예 457에 있어서,

[7279] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맙인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

[7280] 459. 구현예 456에 있어서,

- [7281] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의 HVR들:
- [7282] GFTFSDSWIH(서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 서열;
- [7283] AWISPYGGSTYYADSVKG(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 서열;
- [7284] RHWPGGFDY(서열번호 22)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 서열;
- [7285] RASQDVSTAVA(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1 서열;
- [7286] SASFLYS(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [7287] QQYLYHPAT(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7288] 460. 구현예 459에 있어서,
- [7289] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의:
- [7290] (a) 서열번호 26의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인;
- [7291] (b) 서열번호 27의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는
- [7292] (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7293] 461. 구현예 460에 있어서,
- [7294] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의:
- [7295] (a) 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및
- [7296] (b) 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7297] 462. 구현예 461에 있어서,
- [7298] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의:
- [7299] (a) 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및
- [7300] (b) 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7301] 463. 구현예 459 내지 구현예 462 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7302] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 단일클론 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7303] 464. 구현예 459 내지 구현예 463 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7304] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 인간화 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7305] 465. 구현예 463 또는 구현예 464에 있어서,
- [7306] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 전장 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7307] 466. 구현예 459 내지 구현예 464 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7308] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 Fab, Fab' , Fab' -SH, Fv, scFv, 및 (Fab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 PD-L1에 결합하는 항체 단편인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7309] 467. 구현예 459 내지 구현예 465 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7310] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 IgG 부류 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7311] 468. 구현예 467에 있어서,

- [7312] 상기 IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7313] 469. 구현예 452에 있어서,
- [7314] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7315] 470. 구현예 469에 있어서,
- [7316] 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-1이 이의 리간드 결합 짝들 중 하나 이상에 결합하는 것을 억제하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7317] 471. 구현예 470에 있어서,
- [7318] 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-L1이 PD-L1, PD-L2, 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 모두에 결합하는 것을 억제하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7319] 472. 구현예 469 내지 구현예 471 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7320] 상기 PD-1 결합 길항제는 항 PD-1 길항제 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7321] 473. 구현예 472에 있어서,
- [7322] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, MEDI-0680, 스파르탈리주맙, 세미폴리맙, BGB-108, 프롤골리맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리맙, 도스탈리맙, 레티판리맙, 사산리맙, 펜폴리맙, CS1003, HLX10, SCT-I10A, 짐베렐리맙, 발스틸리맙, 제놀립주맙, BI 754091, 세트렐리맙, YBL-006, BAT1306, HX008, 부디갈리맙, AMG 404, CX-188, JTX-4014, 609A, Sym021, LZM009, F520, SG001, AMO001, ENUM 244C8, ENUM 388D4, STI-1110, AK-103, 또는 hAb21인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7323] 474. 구현예 469 내지 구현예 471 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7324] 상기 PD-1 결합 길항제는 Fc 융합 단백질인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7325] 475. 구현예 474에 있어서,
- [7326] 상기 Fc 융합 단백질은 AMP-224인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7327] 476. 구현예 80 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127 및 구현예 309 내지 구현예 312중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7328] 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7329] 477. 구현예 51, 구현예 54, 구현예 60, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65 내지 구현예 67, 구현예 80 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 140, 구현예 169 내지 구현예 174, 구현예 189, 구현예 191, 구현예 267, 구현예 269, 구현예 286, 구현예 288, 구현예 291, 구현예 295, 구현예 301, 구현예 302, 구현예 303, 구현예 313, 구현예 315, 구현예 338, 구현예 340, 구현예 358 내지 구현예 361, 구현예 372, 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 402 내지 구현예 404, 구현예 417, 구현예 420, 구현예 421, 및 구현예 476 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7330] 상기 방법은 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위한 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7331] 478. 구현예 51, 구현예 54, 구현예 60, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65 내지 구현예 67, 구현예 80 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 140, 구현예 169 내지 구현예 174, 구현예 189, 구현예 191, 구현예 267, 구현예 269, 구현예 286, 구현예 288, 구현예 291, 구현예 295, 구현예 301, 구현예 302, 구현예 303, 구현예 309, 구현예 313, 구현예 315, 구현예 338, 구현예 340, 구현예 358 내지 구현예 361, 구현예 372, 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 402 내지 구현예 404, 구현예 417, 구현예 420, 구현예 421, 및 구현예 476 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7332] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량으로 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 하기의 체중으로서:

- [7333] (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 300 mg 용량의 투여를 위해 제형화되고;
- [7334] (b) 15 kg 초과 및 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 400 mg 용량의 투여를 위해 제형화되거나; 또는
- [7335] (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7336] 479. 구현예 47, 구현예 48, 구현예 77, 구현예 78, 구현예 82, 및 구현예 83 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7337] 상기 방법은 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7338] 480. 구현예 47, 구현예 48, 구현예 59, 구현예 67, 구현예 323, 및 구현예 479 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7339] 상기 방법은 4주마다 약 840 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7340] 481. 구현예 49, 구현예 50, 및 구현예 104 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7341] 상기 방법은 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7342] 482. 구현예 49, 구현예 50, 구현예 227, 구현예 251 내지 구현예 253, 구현예 255, 및 구현예 481 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7343] 상기 방법은 2주마다 약 420 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7344] 483. 구현예 47 내지 구현예 482 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7345] 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 용량은 고정 용량인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7346] 484. 구현예 54, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65 내지 구현예 67, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 27 내지 구현예 2698 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7347] 상기 방법은 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 Pd-1축 결합 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7348] 485. 구현예 54, 구현예 60, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65 내지 구현예 67, 구현예 80 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 140, 구현예 169 내지 구현예 172, 구현예 189, 구현예 191, 구현예 267, 구현예 269, 구현예 286, 구현예 288, 구현예 291, 구현예 295, 구현예 301 내지 구현예 303, 구현예 309, 구현예 311, 구현예 313, 구현예 315, 구현예 338, 구현예 340, 구현예 358 내지 구현예 361, 구현예 372 내지 구현예 375, 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 402 내지 구현예 405, 구현예 417, 구현예 420, 구현예 421, 및 구현예 484 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7349] 상기 방법은 3주마다 약 1200 mg 용량의 투여를 위한 제형화된 PD-1 축 결합 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7350] 486. 구현예 47, 구현예 50, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 324 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7351] 상기 방법은 4주마다 약 1400 mg 내지 약 2000 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1축 결합 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7352] 487. 구현예 47, 구현예 50, 구현예 59, 구현예 67, 구현예 324, 및 구현예 479 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7353] 상기 방법은 4주마다 약 1680 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 PD-1 축 결합 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [7354] 488. 구현예 48, 구현예 49, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 481 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7355] 상기 방법은 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 PD-1측 결합 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제.
- [7356] 489. 구현예 48, 구현예 49, 구현예 80 내지 구현예 109, 구현예 227, 구현예 251 내지 구현예 253, 및 구현예 481 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7357] 상기 방법은 2주마다 약 840 mg 용량의 투여를 위해 제형화된 항 PD-1 측 결합 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제.
- [7358] 490. 구현예 47 내지 구현예 489 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7359] 상기 PD-1 측 결합 길항제의 용량은 고정 용량인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제.
- [7360] 491. 구현예 60 또는 구현예 61에 있어서,
- [7361] 상기 방법은 펩트올리주맙을 3주마다 약 200 mg 또는 6주마다 400 mg의 고정 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제.
- [7362] 492. 구현예 54, 구현예 60, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 191 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7363] 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 길이는 21일인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제.
- [7364] 493. 구현예 47, 구현예 59, 구현예 67, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 309 내지 구현예 311 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7365] 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 길이는 28일인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제.
- [7366] 494. 구현예 49, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 309 내지 구현예 311 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7367] 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 길이는 14일인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제.
- [7368] 495. 구현예 47 내지 구현예 494 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7369] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 1일에 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제.
- [7370] 496. 구현예 47 내지 구현예 495 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7371] 상기 방법은 상기 PD-1 측 결합 길항제를 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 1일에 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제.
- [7372] 497. 구현예 321 또는 구현예 493에 있어서,
- [7373] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 15일에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제.
- [7374] 498. 구현예 321 또는 구현예 493에 있어서,
- [7375] 상기 방법은 상기 PD-1 측 결합 길항제를 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 15일에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제.
- [7376] 499. 구현예 47 내지 구현예 498 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7377] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체 전에 상기 PD-1 측 결합 길항제를 또는 상기 PD-1 측 결합 길항제 전에 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 측 결합 길항제.

- [7378] 500. 구현예 499에 있어서,
- [7379] 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제 또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 제1 관찰 기간을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7380] 501. 구현예 500에 있어서,
- [7381] 상기 제1 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7382] 502. 구현예 500 또는 구현예 501에 있어서,
- [7383] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제의 투여 후 제2 관찰 기간을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7384] 503. 구현예 502에 있어서,
- [7385] 상기 제2 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7386] 504. 구현예 47 내지 구현예 503 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7387] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체와 동시에 상기 PD-1 축 결합 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7388] 505. 구현예 47 내지 구현예 504 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7389] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7390] 506. 구현예 505에 있어서,
- [7391] 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제를 30 ± 10 분 및/또는 60 ± 10 분에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7392] 507. 구현예 505 또는 구현예 506에 있어서,
- [7393] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 30 ± 10 분 및/또는 60 ± 10 분에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7394] 508. 구현예 47 내지 구현예 114 및 구현예 116 내지 구현예 507 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7395] 상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 종양 샘플의 PD-L1 발현 수준이 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7396] 509. 구현예 508에 있어서,
- [7397] 상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7398] 510. 구현예 509에 있어서,
- [7399] 상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7400] 511. 구현예 510에 있어서,
- [7401] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 염색에 적합한 항 PD-L1 항체로 염색하는 단계를 포함하는 면역조직화학적(IHC) 분석에 의해 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7402] 512. 구현예 511에 있어서,
- [7403] 염색에 적합한 상기 항 PD-L1 항체는 상기 항 PD-L1 항체 SP263, SP142, 22C3 또는 28-8인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [7404] 513. 구현예 511 또는 구현예 512에 있어서,
- [7405] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 벤타나(Ventana) SP263 IHC 분석, 팜(pharm)Dx 22C3 IHC 분석, 벤타나 SP142 IHC 분석, 또는 팜Dx 28-8 IHC 분석을 사용하여 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7406] 514. 구현예 47 내지 구현예 109, 구현예 188, 구현예 220 내지 구현예 265, 및 구현예 307 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7407] 항 PD-L1 항체 SP263으로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7408] 515. 구현예 47 내지 구현예 220, 구현예 265 내지 구현예 338, 및 구현예 370 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7409] 항 PD-L1 항체 SP142로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7410] 516. 구현예 47 내지 구현예 113, 구현예 136 내지 구현예 187, 및 구현예 220 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7411] 항 PD-L1 항체 22C3으로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7412] 517. 구현예 47 내지 구현예 114 및 구현예 116 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7413] 항 PD-L1 항체 28-8로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7414] 518. 구현예 514에 있어서,
- [7415] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 종양 관련 면역 세포(TIC)가 5% 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7416] 519. 구현예 514에 있어서,
- [7417] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 5% 이상 및 20% 미만인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7418] 520. 구현예 514에 있어서,
- [7419] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 10% 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7420] 521. 구현예 514에 있어서,
- [7421] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 20% 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7422] 522. 구현예 514에 있어서,
- [7423] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 10% 이상 및 50% 미만인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7424] 523. 구현예 514에 있어서,
- [7425] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 50% 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7426] 524. 구현예 514, 구현예 516, 및 구현예 517 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7427] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 1% 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [7428] 525. 구현예 514, 구현예 516, 및 구현예 517 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7429] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 30% 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7430] 526. 구현예 514, 구현예 516, 및 구현예 517 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7431] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 1% 이상 50% 미만인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7432] 527. 구현예 514, 구현예 516, 및 구현예 517 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7433] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7434] 528. 구현예 515에 있어서,
- [7435] 상기 PD-L1 양성 종양 세포 분획은 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7436] 529. 구현예 515에 있어서,
- [7437] PD-L1 발현 종양 침윤성 IC가 차지하는 종양 면적의 비율은 1% 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7438] 530. 구현예 515에 있어서,
- [7439] PD-L1 발현 종양 침윤성 IC가 차지하는 종양 면적의 비율은 5% 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7440] 531. 구현예 516에 있어서,
- [7441] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 복합 양성 점수(CPS)가 1 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7442] 532. 구현예 516에 있어서,
- [7443] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 CPS가 10 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7444] 533. 구현예 516에 있어서,
- [7445] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 CPS가 20 이상인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7446] 534. 구현예 528 내지 구현예 530 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7447] 상기 IHC 분석은 벤탐나 SP142 IHC 분석인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7448] 535. 구현예 509에 있어서,
- [7449] 상기 PD-L1의 검출가능한 발현 수준은 PD-L1의 검출 가능한 핵산 발현 수준인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7450] 536. 구현예 535에 있어서,
- [7451] 상기 PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로 어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH 또는 이들의 조합에 의해 결정된, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7452] 537. 구현예 47 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7453] 상기 치료는 기준 OS 시간과 비교하여 상기 대상체의 전체 생존(OS)의 증가 및/또는 기준 PFS 시간과 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)의 증가를 유발하는, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [7454] 538. 구현예 537에 있어서,
- [7455] (a) 상기 기준 OS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료 또는 항 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 시간 중앙값이고; 그리고/또는
- [7456] (b) 상기 기준 PFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료 또는 항 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 시간 중앙값인, 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7457] 539. 구현예 52, 구현예 158, 및 구현예 228 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7458] 상기 하나 이상의 화학요법제는 하나 이상의 백금계 화학요법제 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7459] 540. 구현예 539에 있어서,
- [7460] 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7461] 541. 구현예 69, 구현예 92, 구현예 127, 구현예 131, 구현예 249, 및 구현예 540에 있어서,
- [7462] 상기 카보플라틴은 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 또는 $AUC = 6 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7463] 542. 구현예 69, 구현예 127, 구현예 162, 구현예 164, 구현예 166, 구현예 168, 및 구현예 540에 있어서,
- [7464] 상기 시스플라틴은 약 75 mg/m^2 또는 80 mg/m^2 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7465] 543. 구현예 539 내지 구현예 542 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7466] 상기 하나 이상의 비백금계 화학요법제는 항대사물질, 탁산, 또는 토포이소머라제 II 억제제인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7467] 544. 구현예 62, 구현예 173, 구현예 174, 및 구현예 543 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7468] 상기 항대사물질은 페메트렉시드, 젬시타빈, 카페시타빈, 또는 5-플루오로우라실인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7469] 545. 구현예 69, 구현예 127, 구현예 162, 및 구현예 544 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7470] 상기 페메트렉시드는 약 500 mg/m^2 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7471] 546. 구현예 63, 구현예 64, 구현예 162, 구현예 398, 및 구현예 544 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7472] 상기 젬시타빈은 약 1000 mg/m^2 또는 약 1250 mg/m^2 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7473] 547. 구현예 544에 있어서,
- [7474] 상기 항대사물질은 카페시타빈인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7475] 548. 구현예 544 또는 구현예 547에 있어서,
- [7476] 상기 카페시타빈은 약 1250 mg/m^2 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7477] 549. 구현예 173, 구현예 174, 구현예 229, 구현예 230, 구현예 239, 구현예 240, 및 구현예 543 내지 구현예 548 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7478] 상기 탁산은 파클리탁셀 또는 넵-파클리탁셀인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7479] 550. 구현예 69, 구현예 162, 및 구현예 549 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7480] 상기 파클리탁셀은 약 175 mg/m^2 또는 약 200 mg/m^2 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길

항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [7481] 551. 구현예 63, 구현예 64, 구현예 249, 구현예 398, 및 구현예 549 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7482] 상기 냅-파클리탁셀은 약 100 mg/m² 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7483] 552. 구현예 80 내지 구현예 91, 구현예 229, 구현예 230, 구현예 239, 구현예 241, 구현예 251 내지 구현예 255, 및 구현예 543항 내지 구현예 551 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7484] 상기 토포이소머라제 II 억제제는 에토포시드, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미톡산트론, 암사크린, 엘립티신, 아우린트리카르복실산, 또는 HU-331인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7485] 553. 구현예 69, 구현예 92, 및 구현예 552 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7486] 상기 에토포시드는 약 100 mg/m² 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7487] 554. 구현예 543 내지 구현예 553 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7488] 상기 하나 이상의 화학요법제는 각각 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 3주마다 2회, 4주마다 1회, 4주마다 2회, 또는 4주마다 3회 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7489] 555. 구현예 543 내지 구현예 554 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7490] 상기 하나 이상의 화학요법제는 1회 이상의 투약 주기의 제 1일에 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7491] 556. 구현예 544 내지 구현예 555 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7492] 상기 켄시타빈은 4주마다 3회 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7493] 557. 구현예 544 내지 구현예 556 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7494] 상기 켄시타빈은 1회 이상의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및/또는 15일에 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7495] 558. 구현예 544 내지 구현예 557 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7496] 상기 카페시타빈은 2주 동안 매일 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7497] 559. 구현예 544 내지 구현예 558 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7498] 상기 카페시타빈은 1회 이상의 투약 주기의 제 1일 내지 14일에 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7499] 560. 구현예 549 내지 구현예 559 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7500] 상기 냅-파클리탁셀은 4주마다 3회 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7501] 561. 구현예 549 내지 구현예 560 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7502] 상기 냅-파클리탁셀은 1회 이상의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7503] 562. 구현예 552 내지 구현예 561 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7504] 상기 에토포시드는 3주마다 1일 내지 3일에 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7505] 563. 구현예 552 내지 구현예 562 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7506] 상기 에토포시드는 1회 이상의 투약 주기의 제 1일 내지 3일에 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7507] 564. 구현예 543 내지 구현예 563 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [7508] 상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이전에 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7509] 565. 구현예 543 내지 구현예 564 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7510] 상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이후에 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7511] 566. 구현예 543 내지 구현예 565 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7512] 상기 하나 이상의 화학요법제는 정맥내 또는 경구로 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7513] 567. 구현예 65, 구현예 310, 및 구현예 311 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7514] 상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7515] 568. 구현예 312 또는 구현예 567에 있어서,
- [7516] 상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7517] 569. 구현예 318 또는 구현예 568에 있어서,
- [7518] 상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 15 mg/kg 용량의 투여를 위해 제형화되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7519] 570. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 구현예 318 내지 구현예 320, 및 구현예 567 내지 구현예 569중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7520] 상기 VEGF 길항제는 항 VEGF 항체인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7521] 571. 구현예 570에 있어서,
- [7522] 상기 항 VEGF 항체는 베바시주맙의 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7523] 572. 구현예 570 또는 구현예 571에 있어서,
- [7524] 상기 항 VEGF 항체는 베바시주맙인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7525] 573. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 및 구현예 318 내지 구현예 320 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7526] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라골루맙이고, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙이며, 상기 VEGF 길항제는 베바시주맙인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7527] 574. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 구현예 318 내지 구현예 320, 및 구현예 567 내지 구현예 573 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7528] 상기 방법은 1회 이상의 투약 주기의 제 1일에 상기 VEGF 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7529] 575. 구현예 318 내지 구현예 320 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7530] 상기 방법은 1회 이상의 투약 주기의 15일에 상기 VEGF 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7531] 576. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 구현예 318 내지 구현예 320, 및 구현예 567 내지 구현예 575 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7532] 상기 VEGF 길항제는 정맥내 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7533] 577. 구현예 576에 있어서,
- [7534] 상기 VEGF 길항제는 90 ± 15분에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체에게 투여되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항

제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.

- [7535] 578. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 구현예 318 내지 구현예 320, 및 구현예 567 내지 구현예 577 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7536] 상기 방법은 상기 VEGF 길항제 이전에 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이전에 상기 VEGF 길항제를 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7537] 579. 구현예 578에 있어서,
- [7538] 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제 투여 후 제1 관찰 기간, 상기 VEGF 길항제 투여 후 제2 관찰 기간, 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 후 제3 관찰 기간을 포함하는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7539] 580. 구현예 579에 있어서,
- [7540] 상기 제1 관찰 기간, 상기 제2 관찰 기간, 및 상기 제3 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 120분의 길이인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7541] 581. 구현예 113, 구현예 128, 구현예 129 내지 구현예 131, 구현예 175 내지 구현예 182, 구현예 210 내지 구현예 214, 구현예 221, 구현예 256, 구현예 257, 구현예 270, 구현예 289, 구현예 290, 구현예 293, 구현예 294, 구현예 297, 구현예 298, 구현예 333, 구현예 362 내지 구현예 365, 구현예 385, 구현예 386, 구현예 389, 구현예 393, 구현예 419, 및 구현예 422 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7542] 티라골루맷 및 아테졸리주맷은 투여 이전에 IV 백(bag)에 결합되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7543] 582. 구현예 47 내지 구현예 581 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7544] 상기 대상체는 인간인, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7545] 583. 구현예 47 내지 구현예 582 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7546] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 별도의 제형으로 제공되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7547] 584. 구현예 47 내지 구현예 582 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7548] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 단일의 제형으로 제공되는, 사용을 위한 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제.
- [7549] **구현예 세트 C:**
- [7550] 1. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7551] 상기 방법은 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7552] 2. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7553] 상기 방법은 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7554] 3. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7555] 상기 방법은 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는

단계를 포함하는, 사용.

- [7556] 4. 구현예 2 또는 구현예 3에 있어서,
- [7557] 상기 방법은 하나 이상의 화학요법제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 사용.
- [7558] 5. 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7559] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 IgG 부류 항체, 특히 IgG1 하위부류 항체인, 사용.
- [7560] 6. 구현예 1 내지 구현예 5 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7561] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 추가변 영역들(HVR):
- [7562] (a) SNSAAWN(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 서열;
- [7563] (b) KTYRFRKWDYAVSVKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 서열;
- [7564] (c) ESTTYDLLAGPFDY(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 서열;
- [7565] (d) KSSQTVLYSSNNKKYLA(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1 서열;
- [7566] (e) WASTRES(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 서열; 및
- [7567] (f) QQYSTPFT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 사용.
- [7568] 7. 구현예 1 내지 구현예 6 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7569] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역들(FR):
- [7570] (a) DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1;
- [7571] (b) WYQQKPGQPPNLLIY(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2;
- [7572] (c) GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYC(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및
- [7573] (d) FGPGTKVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4, 및
- [7574] 하기의 중쇄 가변 영역 FR들:
- [7575] (a) X1이 E 또는 Q인, X1VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1;
- [7576] (b) WIRQSPSRGLEWLG(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2;
- [7577] (c) RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및
- [7578] (d) WGQGLTVTVSS(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4를 더 포함하는, 사용.
- [7579] 8. 구현예 1 내지 구현예 7 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7580] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는:
- [7581] (a) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인;
- [7582] (b) 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는
- [7583] (c) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 사용.
- [7584] 9. 구현예 1 내지 구현예 8 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7585] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라글루탐인, 사용.
- [7586] 10. 구현예 1 내지 구현예 9 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7587] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제 또는 PD-1 결합 길항제인, 사용.
- [7588] 11. 구현예 1 내지 구현예 10 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [7589] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 항 PD-L1 길항제 항체 또는 항 PD-1 길항제 항체인, 사용.
- [7590] 12. 구현예 1 내지 구현예 11 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7591] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 항 PD-L1 길항제 항체인, 사용.
- [7592] 13. 구현예 12에 있어서,
- [7593] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맙, MDX-1105, 더발루맙, 아벨루맙, SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맙, TQB2450, ZKAB001, LP-002, CX-072, IMC-001, KL-A167, APL-502, 코시벨리맙, 로다폴리맙, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, RC98, PDL-GEX, KD036, KY1003, YBL-007, 또는 HS-636인, 사용.
- [7594] 14. 구현예 1 내지 구현예 13 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7595] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙인, 사용.
- [7596] 15. 구현예 1 내지 구현예 11 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7597] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 항 PD-1 길항제 항체인, 사용.
- [7598] 16. 구현예 15에 있어서,
- [7599] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, MEDI-0680, 스파르탈리주맙, 세미폴리맙, BGB-108, 프롤 콜리맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리맙, 도스탈리맙, 레티판리맙, 사산리맙, 펜폴리맙, CS1003, HLX10, SCT-I10A, 짐베렐리맙, 발스틸리맙, 제놀립주맙, BI 754091, 세트렐리맙, YBL-006, BAT1306, HX008, 부디갈리맙, AMG 404, CX-188, JTX-4014, 609A, Sym021, LZM009, F520, SG001, AM0001, ENUM 244C8, ENUM 388D4, STI-1110, AK-103, 또는 hAb21인, 사용.
- [7600] 17. 구현예 2 내지 구현예 16 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7601] 상기 방법은 유효량의 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [7602] 18. 구현예 1 또는 구현예 17에 있어서,
- [7603] 상기 비백금계 화학요법제는 토포이소머라제 II 억제제인, 사용.
- [7604] 19. 구현예 18에 있어서,
- [7605] 상기 토포이소머라제 II 억제제는 에토포시드, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미복산트론, 암사크린, 엘립티신, 아우린트리카르복실산, 또는 HU-331, 특히 에토포시드인, 사용.
- [7606] 20. 구현예 18 또는 구현예 19에 있어서,
- [7607] 상기 토포이소머라제 II 억제제는 100 mg/m² 용량으로 투여되는, 사용.
- [7608] 21. 구현예 17 내지 구현예 20 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7609] 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴, 특히 카보플라틴인, 사용.
- [7610] 22. 구현예 17 내지 구현예 21 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7611] 상기 백금계 화학요법제는 투여 당일에 AUC = 5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는, 사용.
- [7612] 23. 구현예 1 내지 구현예 22 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7613] 상기 방법은 유도기 및 유지기를 포함한 투약 요법을 포함하는, 방법.
- [7614] 24. 구현예 23에 있어서,
- [7615] 상기 유도기는 4회의 초기 투약 주기를 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제가 4회의 초기 투약 주기의 각각에서 투여되는, 사용.
- [7616] 25. 구현예 23 또는 구현예 24에 있어서,
- [7617] 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제 및/또는 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 사용.

- [7618] 26. 구현예 1 내지 구현예 25 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7619] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 이용하지 않는 치료와 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)을 연장하는, 사용.
- [7620] 27. 구현예 1 내지 구현예 26 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7621] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 이용하지 않는 치료와 비교하여 상기 대상체의 전체 생존을 연장하는, 사용.
- [7622] 28. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7623] 상기 암은 폐암인, 사용.
- [7624] 29. 구현예 28에 있어서,
- [7625] 상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC), 특히 확장기 SCLC(ES-SCLC)인, 사용.
- [7626] 30. 구현예 28에 있어서,
- [7627] 상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC), 특히 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC(IIIB기 NSCLC)인, 사용.
- [7628] 31. 구현예 28에 있어서,
- [7629] 상기 폐암은 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC인, 사용.
- [7630] 32. 구현예 28에 있어서,
- [7631] 상기 폐암은 절제 가능한 폐암인, 사용.
- [7632] 33. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7633] 상기 암은 자궁경부암인, 사용.
- [7634] 34. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7635] 상기 암은 초기 삼중음성 유방암(eTNBC)인, 사용.
- [7636] 35. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7637] 상기 암은 두경부암인, 사용.
- [7638] 36. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7639] 상기 암은 간암, 특히 간세포 암종(HCC)인, 사용.
- [7640] 37. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7641] 상기 암은 방광암인, 사용.
- [7642] 38. 구현예 37에 있어서,
- [7643] 상기 암은 요로상피세포 암종(UC), 특히 전이성 요로상피세포 암종(mUC)인, 사용.
- [7644] 39. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7645] 상기 암은 췌장암, 특히 췌장 관세포암(PDAC)인, 사용.
- [7646] 40. 구현예 1 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7647] 상기 암은 식도암, 특히 진행성 또는 전이성 식도암인, 사용.
- [7648] 41. 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 약제의 제조에서 PD-1 축 결합 길항제와 병용한 항 TIGIT 길항제 항체의 사용으로서,
- [7649] 상기 방법은 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.

- [7650] 42. 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 약제의 제조에서 PD-1 축 결합 길항제와 병용한 항 TIGIT 길항제 항체의 사용으로서,
- [7651] 상기 방법은 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7652] 43. 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 약제의 제조에서 PD-1 축 결합 길항제와 병용한 항 TIGIT 길항제 항체의 사용으로서,
- [7653] 상기 방법은 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7654] 44. 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체와 병용한 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7655] (a) 상기 방법은 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; (b) 상기 방법은 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 1400 mg 내지 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하거나; 또는 (c) 상기 방법은 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7656] 45. 구현예 44에 있어서,
- [7657] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 별도의 제형으로 제공되는, 사용.
- [7658] 46. 구현예 44에 있어서,
- [7659] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 단일의 제형으로 제공되는, 사용.
- [7660] 47. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7661] 상기 방법은 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7662] 48. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7663] 상기 방법은 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 2주마다 약 20 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7664] 49. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7665] 상기 방법은 2주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 2주마다 약 20 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7666] 50. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7667] 상기 방법은 2주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는

단계를 포함하는, 사용.

- [7668] 51. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7669] 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 6주마다 약 100 mg 내지 약 1000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7670] 52. 구현예 47 내지 구현예 51 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7671] 상기 방법은 하나 이상의 화학요법제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 사용.
- [7672] 53. 구현예 52에 있어서,
- [7673] 상기 방법은 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7674] 54. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7675] 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7676] 55. 구현예 53 또는 구현예 54에 있어서,
- [7677] 상기 방법은 유도기 및 유지기를 포함하는, 사용.
- [7678] 56. 구현예 55에 있어서,
- [7679] 상기 유도기 및 유지기는 각각 1회 이상의 투약 주기를 포함하는, 사용.
- [7680] 57. 구현예 55 또는 구현예 56에 있어서,
- [7681] 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 사용.
- [7682] 58. 구현예 55 내지 구현예 57 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7683] 상기 유지기는 상기 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 사용.
- [7684] 59. 구현예 58에 있어서,
- [7685] 상기 유지기는 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는, 사용.
- [7686] 60. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7687] 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 항 PD-1 길항제 항체는 펙트롤리주맙인, 사용.
- [7688] 61. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7689] 상기 방법은 티라골루맙 및 펙트롤리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 펙트롤리주맙은 6주마다 약 100 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [7690] 62. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7691] 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및 2주 투약/1주 휴약의 3주마다 1일 2회 경구로 약 10 mg/m² 내지 약 10000 mg/m² 용량의 항대사물질의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함

하는, 사용.

- [7692] 63. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7693] 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 켄시타빈, 및 냅-파클리탁셀의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7694] 64. 구현예 52에 있어서,
- [7695] 상기 하나 이상의 화학요법제는 켄시타빈 및 냅-파클리탁셀인, 사용.
- [7696] 65. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7697] 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및 3주마다 약 1 mg/kg 내지 약 35 mg/kg의 용량의 VEGF 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7698] 66. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7699] 상기 방법은 유도기 및 유지기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [7700] (a) 상기 유도기는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고
- [7701] (b) 상기 유지기는 3주마다 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 3주마다 상기 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 사용.
- [7702] 67. 암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7703] 상기 방법은 유도기 및 유지기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [7704] (a) 상기 유도기는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 3주마다 백금계 화학요법제, 및 3주마다 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고
- [7705] (b) 상기 유지기는 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 상기 백금계 화학요법제 또는 비백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 사용.
- [7706] 68. 구현예 56 내지 구현예 59, 구현예 66 및 구현예 67 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7707] 상기 유도기는 4 내지 6회의 투약 주기를 포함하는, 사용.
- [7708] 69. 구현예 53 내지 구현예 59 및 구현예 66 내지 구현예 68 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7709] (a) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드이고;
- [7710] (a) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 파클리탁셀이거나; 또는
- [7711] (c) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 에토포시드인, 사용.
- [7712] 70. 구현예 47 내지 구현예 69 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7713] 상기 암은 고형 종양인, 사용.
- [7714] 71. 구현예 47 내지 구현예 70 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [7715] 상기 암은 국소 진행성 또는 전이성인, 사용.
- [7716] 72. 구현예 47 내지 구현예 71 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7717] 상기 암은 폐암, 췌장암, 자궁경부암, 유방암, 두경부암, 간암, 방광암, 식도암, 위암, 결장직장암, 신장암, 신장암, 흑색종, 또는 난소암인, 사용.
- [7718] 73. 구현예 72에 있어서,
- [7719] 상기 암은 폐암인, 사용.
- [7720] 74. 구현예 73에 있어서,
- [7721] 상기 폐암은 NSCLC, 특히 국소 진행성 절제 불가능한 NSCLC인, 사용.
- [7722] 75. 구현예 74에 있어서,
- [7723] 상기 NSCLC는 IIIB기 NSCLC인, 사용.
- [7724] 76. 구현예 73 내지 구현예 75 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7725] 상기 폐암은 재발성 또는 전이성 NSCLC인, 사용.
- [7726] 77. 구현예 76에 있어서,
- [7727] 상기 NSCLC는 IV기 NSCLC인, 사용.
- [7728] 78. 구현예 77에 있어서,
- [7729] 상기 대상체는 IV기 NSCLC에 대해 이전에 치료를 받은 적이 없는, 사용.
- [7730] 79. 구현예 73에 있어서,
- [7731] 상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC)인, 사용.
- [7732] 80. 폐암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7733] 상기 방법은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)을 연장시키는, 사용.
- [7734] 81. 폐암을 가진 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7735] 상기 방법은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 치료는 약 8.2개월 내지 약 9.2개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 사용.
- [7736] 82. 구현예 80 또는 구현예 81에 있어서,
- [7737] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 전체 생존(OS)을 연장시키는, 사용.
- [7738] 83. 구현예 80 내지 구현예 82 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7739] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 2.4개월 만큼 연장시키는, 사용.
- [7740] 84. 구현예 83에 있어서,
- [7741] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 3개월 내지 약 4개월 만큼

연장시키는, 사용.

- [7742] 85. 폐암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7743] 상기 방법은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 OS를 연장시키는, 사용.
- [7744] 86. 폐암을 가진 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7745] 상기 방법은 유효량의 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 치료는 약 15.3개월 내지 약 17.6개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 사용.
- [7746] 87. 구현예 82 내지 구현예 86 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7747] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 3.3개월 만큼 연장시키는, 사용.
- [7748] 88. 구현예 82 내지 구현예 86 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7749] 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 3개월 내지 약 5.3개월 만큼 연장시키는, 사용.
- [7750] 89. 구현예 80 내지 구현예 88 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7751] 상기 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 토포이소머라제 II 억제제는 4회의 초기 투약 주기의 각각에서 투여되는, 사용.
- [7752] 90. 구현예 80 내지 구현예 89 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7753] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 제4 초기 투약 주기 이후에 1회 이상의 추가 주기로 더 투여되는, 사용.
- [7754] 91. 구현예 90에 있어서,
- [7755] 상기 백금계 화학요법제 및 상기 토포이소머라제 II 억제제가 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각각으로부터 생략되는, 사용.
- [7756] 92. 구현예 80 내지 구현예 91 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7757] 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 토포이소머라제 II 억제제는 에토포시드인, 사용.
- [7758] 93. 구현예 80 내지 구현예 92 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7759] 상기 폐암은 소세포 폐암(SCLC)인, 사용.
- [7760] 94. 구현예 93에 있어서,
- [7761] 상기 SCLC는 확장 병기의 SCLC(ES-SCLC)인, 사용.
- [7762] 95. 구현예 94에 있어서,
- [7763] 상기 대상체 또는 대상체들은 ES-SCLC에 대한 치료 경험이 없는, 사용.
- [7764] 96. 구현예 80 내지 구현예 95 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7765] 상기 대상체 또는 대상체들은 뇌 전이의 존재 또는 병력이 없는, 사용.
- [7766] 97. 구현예 80 내지 구현예 96 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [7767] 상기 폐암은 PD-L1 발현에 대해 선택되지 않는, 사용.
- [7768] 98. 구현예 80 내지 구현예 96 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7769] 상기 폐암은 PD-L1 발현에 대해 선택되는, 사용.
- [7770] 99. 구현예 98에 있어서,
- [7771] 상기 폐암은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 의해 PD-L1 발현에 대해 선택되는, 사용.
- [7772] 100. 구현예 80 내지 구현예 99 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7773] 상기 폐암은 전이성인, 사용.
- [7774] 101. 구현예 100에 있어서,
- [7775] 상기 폐암은 뇌, 간, 림프절, 및/또는 부신으로 전이된, 사용.
- [7776] 102. 구현예 100 또는 구현예 101에 있어서,
- [7777] 상기 폐암은 뇌로 전이되지 않는, 사용.
- [7778] 103. 구현예 100 내지 구현예 102 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7779] 상기 치료는 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 유발하는, 사용.
- [7780] 104. 구현예 80 내지 구현예 103 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7781] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [7782] 105. 구현예 80 내지 구현예 104 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7783] 상기 PD-1 측 결합 길항제는 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [7784] 106. 구현예 80 내지 구현예 105 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7785] 상기 PD-1 측 결합 길항제, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제는 순차적으로 투여되는, 사용.
- [7786] 107. 구현예 106에 있어서,
- [7787] 상기 PD-1 측 결합 길항제는 상기 항 TIGIT 길항제 항체보다 먼저 투여되고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 상기 백금계 화학요법제보다 먼저 투여되며, 상기 백금제는 상기 토포이소머라제 II 억제제보다 먼저 투여되는, 사용.
- [7788] 108. 구현예 80 내지 구현예 107 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7789] 상기 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 측 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제는 정맥내 투여되는, 사용.
- [7790] 109. 구현예 80 내지 구현예 108 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7791] 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 측 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 토포이소머라제 II 억제제는 피하 투여되는, 사용.
- [7792] 110. SCLC를 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [7793] 상기 방법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 투약 주기의 제 1일에 AUC = 5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 각 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일의 각각에 100 mg/m² 용량의 에토포시드의 1회 이상의 21일 투약 주기를 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 아테졸리주맙, 카보플라틴, 및 에토포시드를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의

PFS 및/또는 OS를 연장시키는, 사용.

- [7794] 111. SCLC를 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [7795] 각 투약 주기의 제 1일에 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 투약 주기의 제 1일에 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 각 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일의 각각에 100 mg/m^2 용량의 에토포시드의 1회 이상의 21일 투약 주기를 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 없이 아테졸리주맙, 카보플라틴, 및 에토포시드를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체의 PFS 및/또는 OS를 연장시키는, 방법.
- [7796] 112. 구현예 110 또는 구현예 111에 있어서,
- [7797] 각 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 추가적인 21일 투약 주기를 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 카보플라틴 및 에토포시드는 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기의 각각으로부터 생략되는, 사용.
- [7798] 113. ES-SCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 티라글루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [7799] 상기 방법은 4회의 초기 투약 주기에 이어서 1회 이상의 추가적인 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [7800] (a) 상기 4회의 초기 투약 주기는 각 초기 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라글루맙, 각 초기 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 초기 투약 주기의 제 1일에 $AUC = 5 \text{ mg/ml/분}$ 을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 각 초기 투약 주기의 제 1일, 2일, 및 3일의 각각에 100 mg/m^2 용량의 에토포시드를 투여하는 단계를 포함하고; 그리고
- [7801] (b) 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기는 각각의 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라글루맙 및 각각의 추가적인 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙을 투여하는 단계를 포함하고,
- [7802] 여기서 상기 4회의 초기 투약 주기 및 상기 1회 이상의 추가적인 투약 주기는 각각의 21일 투약 주기이고, 여기서 상기 치료는 상기 티라글루맙 없이 아테졸리주맙, 카보플라틴, 및 에토포시드를 이용한 치료와 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS 및/또는 OS를 연장시키는, 사용.
- [7803] 114. 폐암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7804] 상기 방법은 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제인 제1 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제인 제2 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7805] 115. 구현예 114에 있어서,
- [7806] 상기 폐암은 PD-L1 발현에 대해 평가되지 않는, 사용.
- [7807] 116. 구현예 114 또는 구현예 115에 있어서,
- [7808] 상기 대상체 또는 대상체들은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 이상인 것으로 결정되지 않는, 사용.
- [7809] 117. 구현예 116에 있어서,
- [7810] 상기 대상체 또는 대상체들은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 미만인 것으로 결정되지 않는, 사용.
- [7811] 118. 구현예 116 또는 구현예 117에 있어서,
- [7812] 상기 PD-L1 양성 종양 세포 분획은 항 PD-L1 항체를 사용한 양성 염색에 의해 결정되고, 여기서 상기 항 PD-L1 항체는 SP263 또는 22C3인, 사용.
- [7813] 119. 구현예 114 내지 구현예 118 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [7814] 상기 대상체 또는 대상체들은 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 또는 역형성 림프종 키나제(ALK) 계놈 종양 이상을 갖지 않는, 사용.
- [7815] 120. 구현예 114 내지 구현예 119항 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7816] 상기 대상체 또는 대상체들은 상기 폐암에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 사용.
- [7817] 121. 구현예 114 내지 구현예 120 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7818] 상기 폐암은 국소 진행성 폐암인, 사용.
- [7819] 122. 구현예 114 내지 구현예 121 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7820] 상기 폐암은 NSCLC, 특히 국소 진행성 절제 불가능한 또는 전이성 비편평 NSCLC인, 사용.
- [7821] 123. 구현예 122에 있어서,
- [7822] 상기 비편평 NSCLC는 IV기 비편평 NSCLC인, 사용.
- [7823] 124. 구현예 114 내지 구현예 123 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7824] 상기 투약 요법은 4회의 투약 주기를 포함한 유도기를 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 상기 백금계 화학요법제, 및 상기 비백금계 화학요법제는 상기 유도기의 각 투약 주기의 제 1일에 투여되는, 사용.
- [7825] 125. 구현예 124에 있어서,
- [7826] 상기 투약 요법은 상기 유도기 이후에 유지기를 포함하고, 여기서 상기 유지기는 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 상기 비백금계 화학요법제는 상기 유지기의 각 투약 주기의 제 1일에 투여되는, 사용.
- [7827] 126. 구현예 125에 있어서,
- [7828] 상기 유지기의 1회 이상의 투약 주기는 상기 백금계 화학요법제의 투여를 포함하지 않는, 사용.
- [7829] 127. 구현예 114 내지 구현예 126 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7830] 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드인, 사용.
- [7831] 128. 진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [7832] 상기 방법은 티라골루맙, 아테졸리주맙, 카보플라틴 또는 시스플라틴, 및 페메트렉시드에 대한 4회의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 티라골루맙은 3주마다 약 600 mg 용량으로 투여되고, 상기 아테졸리주맙은 3주마다 약 1200 mg의 용량으로 투여되고, 상기 카보플라틴은 3주마다 AUC = 5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되거나, 또는 상기 시스플라틴은 3주마다 75 mg/m²의 용량으로 투여되며, 상기 페메트렉시드는 4회의 21일 투약 주기의 각각의 1일에 3주마다 약 500 mg/m²의 용량으로 투여되는, 사용.
- [7833] 129. 진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [7834] 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단에:
- [7835] (i) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 3주마다 AUC = 5mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드에 대한 4회의 유도기 투약 주기; 및
- [7836] (ii) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드의 1회 이상의 유지기 투약 주기를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 유지기의 1회 이상의 21일 투약 주기는 상기 카보플라틴의 투여를 포함하지 않고,
- [7837] 여기서 상기 대상체 또는 대상체의 집단은 진행성 비편평 NSCLC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 사용.

- [7838] 130. 진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [7839] 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단에:
- [7840] (i) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 3주마다 AUC = 5mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량의 카보플라틴, 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드에 대한 4회의 유도기 투약 주기; 및
- [7841] (ii) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드의 1회 이상의 유지기 투약 주기를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 유지기의 1회 이상의 21일 투약 주기는 상기 카보플라틴의 투여를 포함하지 않고,
- [7842] 여기서 상기 대상체는 진행성 비편평 NSCLC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 사용.
- [7843] 131. 진행성 비편평 NSCLC를 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [7844] 상기 방법은 티라골루맙, 아테졸리주맙, 카보플라틴 또는 시스플라틴, 및 페메트렉시드에 대한 4회의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 티라골루맙은 3주마다 약 600 mg 용량으로 투여되고, 상기 아테졸리주맙은 3주마다 약 1200 mg의 용량으로 투여되고, 상기 시스플라틴은 75 mg/m²의 용량으로 투여되며, 상기 페메트렉시드는 4회의 21일 투약 주기의 각각의 1일에 3주마다 약 500 mg/m²의 용량으로 투여되는, 사용.
- [7845] 132. 구현예 114 내지 구현예 131 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7846] 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 PFS를 적어도 약 3.5개월 또는 약 4.7개월 만큼 연장시키는, 사용.
- [7847] 133. 구현예 114 내지 구현예 132 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7848] 상기 치료는 약 12.5개월 내지 약 14.7개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 사용.
- [7849] 134. 구현예 114 내지 구현예 133 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7850] 상기 치료는 상기 대상체 또는 대상체 집단의 OS를 적어도 약 5.5개월 또는 약 8.0개월 만큼 연장시키는, 사용.
- [7851] 135. 구현예 114 내지 구현예 134 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7852] 상기 치료는 약 27.5개월 내지 약 32.0개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 사용.
- [7853] 136. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7854] 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7855] 137. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7856] 상기 방법은 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7857] 138. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7858] 상기 방법은 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 사용.

- [7859] 139. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7860] 상기 방법은 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7861] 140. 구현예 138 또는 구현예 139에 있어서,
- [7862] 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7863] 141. 구현예 140에 있어서,
- [7864] 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 500 mg 내지 약 700 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7865] 142. 구현예 138 내지 구현예 141 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7866] 상기 폐암은 절제 가능한 폐암인, 사용.
- [7867] 143. 구현예 136 내지 구현예 142 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7868] 상기 폐암은 초기 폐암인, 사용.
- [7869] 144. 구현예 136 내지 구현예 143 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7870] 상기 폐암은 II기, IIIA기, 또는 IIIB기 폐암인, 사용.
- [7871] 145. 구현예 136 내지 구현예 144 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7872] 상기 폐암은 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 또는 역형성 림프종 키나제(ALK) 게놈 종양 이상을 갖지 않는, 사용.
- [7873] 146. 구현예 136 내지 구현예 145 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7874] 상기 대상체는 치료 목적으로 R0 절제술에 적합한, 사용.
- [7875] 147. 구현예 136 내지 구현예 146 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7876] 상기 대상체는 폐암에 대해 선행 요법을 받은 적이 없는, 사용.
- [7877] 148. 구현예 147에 있어서,
- [7878] 상기 선행 요법은 면역요법, 화학요법, 또는 방사선요법인, 사용.
- [7879] 149. 구현예 136 내지 구현예 148 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7880] 상기 대상체는 백금계 화학요법에 적합한, 사용.
- [7881] 150. 구현예 136 내지 구현예 149 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7882] 상기 제1 투약 주기는 수술 전에 개시되는, 사용.
- [7883] 151. 구현예 150에 있어서,
- [7884] 적어도 1, 2, 3, 또는 4회의 투약 주기는 상기 수술 전에 완료되는, 사용.
- [7885] 152. 구현예 150 또는 구현예 151에 있어서,
- [7886] 4회의 투약 주기는 상기 수술 전에 완료되는, 사용.
- [7887] 153. 구현예 136 내지 구현예 152 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7888] 적어도 1회의 투약 주기는 수술 후에 개시되는, 사용.

- [7889] 154. 구현예 153에 있어서,
- [7890] 16회의 투약 주기는 상기 수술 후에 완료되는, 사용.
- [7891] 155. 구현예 150 내지 구현예 154 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7892] 상기 수술은 분엽 절제술, 폐엽 절제술, 양엽 절제술, 또는 폐절제술인, 사용.
- [7893] 156. 구현예 136 내지 구현예 155 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7894] 상기 방법은 방사선 요법을 더 포함하는, 사용.
- [7895] 157. 구현예 156에 있어서,
- [7896] 상기 방사선 요법은 수술 후 방사선 요법인, 사용.
- [7897] 158. 구현예 136 내지 구현예 157 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7898] 상기 방법은 하나 이상의 화학요법제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 사용.
- [7899] 159. 구현예 158에 있어서,
- [7900] 상기 하나 이상의 화학요법제는 수술 후 투여되는, 사용.
- [7901] 160. 구현예 159에 있어서,
- [7902] 상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 수술 후 4회 투약 주기로 투여되는, 사용.
- [7903] 161. 구현예 158 내지 구현예 160 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7904] 상기 하나 이상의 화학요법제는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제인, 사용.
- [7905] 162. 구현예 161에 있어서:
- [7906] (a) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드이고;
- [7907] (b) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 켄시타빈이고;
- [7908] (c) 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 파클리탁셀이고;
- [7909] (d) 상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 페메트렉시드이거나; 또는
- [7910] (e) 상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴이고 상기 비백금계 화학요법제는 켄시타빈인, 사용.
- [7911] 163. 구현예 136 내지 구현예 162 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7912] 상기 치료는 기준 MPR 비율과 비교하여 주요 병리학적 반응율(MPR)의 증가를 유발하는, 사용.
- [7913] 164. 구현예 163에 있어서,
- [7914] 상기 기준 MPR 비율은:
- [7915] (a) 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하지 않는 PD-1 축 결합 길항제; 및/또는
- [7916] (b) 시스플라틴 및 도세탁셀 또는 시스플라틴, 도세탁셀, 및 베바시주맙을 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 MPR 비율인, 사용.
- [7917] 165. 구현예 136 내지 구현예 164 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7918] 상기 치료는 병리학적 완전 반응(pCR) 및/또는 기준 pCR 비율과 비교하여 pCR 비율의 증가를 유발하는, 사용.
- [7919] 166. 구현예 165에 있어서,
- [7920] 상기 기준 pCR 비율은:
- [7921] (a) 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하지 않는 PD-1 축 결합 길항제; 및/또는
- [7922] (b) 시스플라틴 및 도세탁셀 또는 시스플라틴, 도세탁셀, 및 베바시주맙을 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 pCR 비율인, 방법.

- [7923] 167. 구현예 136 내지 구현예 166 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7924] 상기 치료는 기준 EFS 시간과 비교하여 무사건 생존(EFS)의 증가를 유발하는, 사용.
- [7925] 168. 구현예 167에 있어서,
- [7926] 상기 기준 EFS 시간은:
- [7927] (a) 항 TIGIT 길항제 항체를 포함하지 않는 PD-1 축 결합 길항제; 및/또는
- [7928] (b) 시스플라틴 및 도세탁셀 또는 시스플라틴, 도세탁셀, 및 베바시주맙을 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 EFS 시간인, 사용.
- [7929] 169. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7930] 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7931] 170. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7932] 상기 방법은 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 신보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7933] 171. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7934] 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7935] 172. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7936] 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제를 신보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7937] 173. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7938] 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및: (a) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금계 화학요법제; 또는 (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제; 및 (b) (i) 3주마다 약 500 mg/m² 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 항대사 물질; 또는 (ii) 3주마다 약 100 mg/m², 약 175 mg/m², 또는 약 200 mg/m² 용량의 타산의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7939] 174. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7940] 상기 방법은 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 상기 대상체에게: (a) 3주마다 약 30 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체; (b) 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제; (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하

도록 표적화된 용량의; 또는 (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제; 및 (d) 비백금계 화학요법제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 비백금계 화학요법제는: (i) 3주마다 약 500 mg/m² 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 항대사물질; 또는 (ii) 3주마다 약 100 mg/m², 약 175 mg/m², 또는 약 200 mg/m² 용량의 타산이며; 여기서 상기 치료는 신보조 치료인, 사용.

- [7941] 175. 절제 가능한 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [7942] 상기 방법은 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및:
- [7943] (a)
- [7944] (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 또는
- [7945] (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴; 및
- [7946] (b)
- [7947] (i) 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈; 또는
- [7948] (ii) 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7949] 176. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [7950] 상기 방법은 티라골루맙, 아테졸리주맙, 백금계 화학요법제, 및 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 상기 대상체에게: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙; (b) 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙; (c) 비백금계 화학요법제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 백금계 화학요법제는: (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC 또는 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 또는 (ii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴; 및 (d) 비백금계 화학요법제이고, 여기서 상기 비백금계 화학요법제는: (i) 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈; 또는 (ii) 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀이고; 여기서 상기 치료는 신보조 치료인, 사용.
- [7951] 177. 비편평 NSCLC를 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [7952] 상기 방법은 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (a) 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 아테졸리주맙을 신보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; (b) 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙을 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7953] 178. 비편평 NSCLC를 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [7954] 상기 방법은 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (I) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고, 상기 대상체에게: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙; (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙; 및 (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉시드; (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는 (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 3주마다 약 500 mg/m² 용량의 페메트렉스를 투여하는 단계를 포함하고; (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제를 보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7955] 179. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의

사용으로서,

- [7956] 상기 방법은 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (I) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고, 상기 대상체에게: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙; (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙; 및 (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈; (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는 (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈을 투여하는 단계를 포함하고; (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙을 보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7957] 180. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [7958] 상기 방법은 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [7959] (I) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고, 상기 대상체에게:
- [7960] (a) 3주마다 약 1200 mg 용량의 티라골루맙;
- [7961] (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙; 및
- [7962] (c)
- [7963] (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈;
- [7964] (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는
- [7965] (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 또는 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈을 투여하는 단계를 포함하고; 그리고
- [7966] (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 아테졸리주맙을 보조 치료로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7967] 181. 폐암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [7968] 상기 방법은 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (I) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고, 상기 대상체에게: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙; (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙; 및 (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈; (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는 (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈을 투여하는 단계를 포함하고; (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙을 보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7969] 182. 절제 가능한 편평 NSCLC를 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [7970] 상기 방법은 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서: (I) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 신보조 치료이고, 상기 대상체에게: (a) 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙; (b) 신보조 치료로서 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙; 및 (c) (i) 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1000 mg/m² 용량의 젬시타빈; (ii) 3주마다 6 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴 및 3주마다 약 175

mg/m² 또는 약 200 mg/m² 용량의 파클리탁셀; 또는 (iii) 3주마다 약 75 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 각 투약 주기의 제 1일 및 8일에 약 1250 mg/m² 용량의 젬시타빈을 투여하는 단계를 포함하고; (II) 상기 투약 주기 중 적어도 1회는 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙을 보조 치료로서 투여하는 단계를 포함하는, 사용

- [7971] 183. 구현예 136 내지 구현예 182 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7972] 항 PD-L1 항체 SP263으로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 사용.
- [7973] 184. 구현예 183에 있어서,
- [7974] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 이상인, 사용.
- [7975] 185. 구현예 73, 구현예 114 내지 구현예 121, 및 구현예 136 내지 구현예 184 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7976] 상기 폐암은 NSCLC인, 사용.
- [7977] 186. 구현예 185에 있어서,
- [7978] 상기 NSCLC는 편평 NSCLC인, 사용.
- [7979] 187. 구현예 185에 있어서,
- [7980] 상기 NSCLC는 비편평 NSCLC인, 사용.
- [7981] 188. 구현예 72에 있어서,
- [7982] 상기 암은 자궁경부암인, 사용.
- [7983] 189. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7984] 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7985] 190. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7986] 상기 방법은 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [7987] 191. 자궁경부암을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [7988] 상기 방법은:
- [7989] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플로부터 종양 세포 상의 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [7990] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg의 용량으로 투여되는 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용
- [7991] 192. 구현예 189 내지 구현예 191 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7992] 상기 자궁경부암은 편평세포 암종, 선편평세포 암종, 또는 선암종인, 사용.
- [7993] 193. 구현예 189 내지 구현예 191 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7994] 상기 자궁경부암은 4B기, 전이성, 재발성, 또는 지속성인, 사용.

- [7995] 194. 구현예 189 내지 구현예 193 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7996] 상기 자궁경부암은 전이성 및/또는 재발성 PD-L1 양성 자궁경부암인, 사용.
- [7997] 195. 구현예 189 내지 구현예 194 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [7998] 상기 대상체 또는 대상체들은 적어군 한 라인의 선행 요법을 받은, 사용.
- [7999] 196. 구현예 189 내지 구현예 195 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8000] 상기 대상체 또는 대상체들은 두 라인의 선행 요법을 받은, 사용.
- [8001] 197. 구현예 189 내지 구현예 196 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8002] 상기 대상체 또는 대상체들은 2라인 초과와 선행 요법을 받은, 사용.
- [8003] 198. 구현예 189 내지 구현예 194 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8004] 상기 대상체 또는 대상체들은 선행 요법을 받은 적이 없는, 사용.
- [8005] 199. 구현예 195 내지 구현예 198 중 어느 한 항에 있어서,
- [8006] 상기 선행 요법은 화학요법, 수술, 및/또는 방사선요법인, 사용.
- [8007] 200. 구현예 189 및 구현예 192 내지 구현예 199 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8008] 상기 치료는 임상 반응을 유발하는, 사용.
- [8009] 201. 구현예 200에 있어서,
- [8010] 상기 임상 반응은 기준 ORR과 비교하여 대상체 집단의 객관적 반응률(ORR)의 증가인, 사용.
- [8011] 202. 구현예 201에 있어서,
- [8012] 상기 기준 ORR은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 중앙값 ORR인, 사용.
- [8013] 203. 구현예 200에 있어서,
- [8014] 상기 기준 ORR은 적어도 약 14.6% 내지 약 26%인, 사용.
- [8015] 204. 구현예 200에 있어서,
- [8016] 상기 임상 반응은 CR 또는 PR인, 사용.
- [8017] 205. 구현예 200 내지 구현예 204 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8018] 상기 임상 반응은 기준 PFS 시간과 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)의 증가, 기준 DOR 시간과 비교하여 상기 대상체의 반응 지속 기간(DOR)의 증가, 또는 기준 OS 시간과 비교하여 상기 대상체의 전체 생존(OS)의 증가인, 사용.
- [8019] 206. 구현예 205에 있어서:
- [8020] (a) 상기 기준 PFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 시간 중앙값이고;
- [8021] (b) 상기 기준 DOR 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 DOR 시간 중앙값이거나; 또는
- [8022] (c) 상기 기준 OS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 시간 중앙값인, 사용.
- [8023] 207. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8024] 3주마다 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.

- [8025] 208. 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자궁경부암을 가진 대상체를 확인하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8026] 상기 방법은:
- [8027] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [8028] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [8029] (c) 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 상기 대상체를 확인하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8030] 209. 자궁경부암을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8031] 상기 방법은:
- [8032] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플로부터 종양 세포 상의 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [8033] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8034] 210. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8035] 상기 방법은 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙에 대한 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8036] 211. 자궁경부암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8037] 상기 방법은:
- [8038] (a) 대상체로부터 종양 샘플을 얻는 단계;
- [8039] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [8040] (c) 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 상기 대상체를 확인하는 단계; 및
- [8041] (d) 확인된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8042] 212. 자궁경부암을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8043] 상기 방법은:
- [8044] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플로부터 종양 세포 상의 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [8045] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8046] 213. 전이성 및/또는 재발성 자궁경부암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,

- [8047] 상기 방법은:
- [8048] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [8049] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [8050] (c) 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 티라졸루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 상기 대상체를 확인하는 단계; 및
- [8051] (d) 확인된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8052] 214. 전이성 및/또는 재발성 자궁경부암을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8053] 상기 방법은:
- [8054] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플로부터 종양 세포 상의 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [8055] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 600 mg의 용량으로 투여되는 티라골루맙 및 3주마다 1200 mg의 용량으로 투여되는 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8056] 215. 구현예 189 내지 구현예 214 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8057] 상기 대상체는 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현에 기초한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 확인되는, 사용.
- [8058] 216. 구현예 189 내지 구현예 215 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8059] PD-L1 발현 수준은 항 PD-L1 항체 SP263을 사용하여 검출되는, 사용.
- [8060] 217. 구현예 189 내지 구현예 216 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8061] 상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 대상체로부터의 샘플에서 종양 관련 면역 세포(TIC)가 5% 이상인, 사용.
- [8062] 218. 구현예 189 내지 구현예 215 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8063] PD-L1 발현 수준은 항 PD-L1 항체 22C3을 사용하여 검출되는, 사용.
- [8064] 219. 구현예 189 내지 구현예 216 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8065] 상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 대상체로부터의 샘플에서 복합 양성 점수(CPS)가 1 이상인, 사용.
- [8066] 220. 구현예 72에 있어서, 상기 암은 유방암인, 사용.
- [8067] 221. 유방암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8068] 상기 방법은 4주마다 약 840 mg 용량의 티라골루맙, 4주마다 약 1680 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주 투약/1주 휴약의 약 100 mg/m² 용량의 냅-파클리탁셀의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8069] 222. 구현예 220 또는 구현예 221에 있어서,
- [8070] 상기 유방암은 삼중 음성 유방암(TNBC)인, 사용.
- [8071] 223. 구현예 222에 있어서,
- [8072] 상기 TNBC는 절제 가능한 국소 진행성 또는 전이성 TNBC인, 사용.
- [8073] 224. 구현예 220 내지 구현예 223 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [8074] 상기 대상체는 전이성 유방암에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 사용.
- [8075] 225. 구현예 220 내지 구현예 224 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8076] 상기 치료는 적어도 약 53% 내지 약 67.5%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 사용.
- [8077] 226. 구현예 222 내지 구현예 225 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8078] 상기 치료는 약 25.0개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 사용.
- [8079] 227. 초기 삼중 음성 유방암(eTNBC)을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8080] 상기 방법은 2주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 및 2주마다 약 20 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8081] 228. 구현예 227에 있어서,
- [8082] 상기 방법은 하나 이상의 화학요법제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 사용.
- [8083] 229. 구현예 228에 있어서,
- [8084] 상기 하나 이상의 화학요법제는 백금계 화학요법제, 탁산, 토포이소머라제 II 억제제, 또는 알킬화제인, 사용.
- [8085] 230. 구현예 227에 있어서,
- [8086] 상기 방법은 (a) 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 탁산 또는 탁산 및 백금계 화학요법제의 1회 이상의 투약 주기; 및 (b) 상기 항 TIGIT 길항제 항체, 상기 PD-1 축 결합 길항제, 토포이소머라제 II 억제제, 알킬화제, 및 과립구 집락 자극 인자(G-CSF) 또는 과립구-대식세포 집락 자극 인자(GM-CSF)의 1회 이상의 투약 주기를 투여하는 단계를 더 포함하는, 사용.
- [8087] 231. 구현예 229 또는 구현예 230에 있어서,
- [8088] 상기 알킬화제는 시클로포스파미드인, 사용.
- [8089] 232. 구현예 231에 있어서,
- [8090] 상기 시클로포스파미드는 약 600 mg/m²의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8091] 233. 구현예 227 내지 구현예 229, 구현예 231 및 구현예 232 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8092] G-CSF 또는 GM-CSF를 상기 대상체에게 더 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8093] 234. 구현예 230 또는 구현예 233에 있어서,
- [8094] 상기 G-CSF는 페그필그라스티프 또는 필그라스티프인, 사용.
- [8095] 235. 구현예 234에 있어서,
- [8096] 상기 G-CSF는 페그필그라스티프인, 사용.
- [8097] 236. 구현예 235에 있어서,
- [8098] 상기 페그필그라스티프는 약 6 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8099] 237. 구현예 228, 구현예 229, 및 구현예 231 내지 구현예 236 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8100] 상기 방법은 상기 하나 이상의 화학요법제 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF의 하나 이상의 후속 용량을 상기 대상체에게 더 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8101] 238. 구현예 228, 구현예 229, 및 구현예 231 내지 구현예 237 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8102] 상기 하나 이상의 화학요법제 및/또는 G-CSF 또는 GM-CSF는 각각 매주마다 1회, 2주마다 1회, 또는 3주마다 1회 투여되는, 사용.
- [8103] 239. 구현예 229 내지 구현예 238 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [8104] 상기 백금계 화학요법제는 3주마다 투여되고, 상기 타산은 매주 투여되고, 상기 토포이소머라제 II 억제제는 2주마다 투여되고, 상기 알킬화제는 2주마다 투여되며, 상기 G-CSF 또는 GM-CSF는 2주마다 투여되는, 사용.
- [8105] 240. 구현예 229 내지 구현예 239 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8106] 상기 타산 또는 상기 타산 및 상기 백금계 화학요법제는 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 투여되는, 사용.
- [8107] 241. 구현예 229 내지 구현예 240 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8108] 상기 토포이소머라제 II 억제제, 상기 알킬화제, 및 상기 G-CSF 또는 GM-CSF는 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 투여되는, 사용.
- [8109] 242. 구현예 227 내지 구현예 241 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8110] 상기 투약 요법의 총 기간은 19주인, 사용.
- [8111] 243. 구현예 227 내지 구현예 242 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8112] 상기 방법은 신보조 치료인, 사용.
- [8113] 244. 구현예 227 내지 구현예 243 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8114] 상기 투약 요법 후에 수술이 실시되는, 사용.
- [8115] 245. 구현예 244에 있어서,
- [8116] 상기 수술은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 실시되는, 사용.
- [8117] 246. 구현예 244 또는 구현예 245에 있어서,
- [8118] 상기 수술은 유방절제술을 포함하는, 사용.
- [8119] 247. 구현예 244 내지 구현예 246 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8120] 상기 수술은 액와 림프절 수술을 포함하는, 사용.
- [8121] 248. 구현예 229 내지 구현예 247 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8122] 상기 토포이소머라제 II 억제제는 독소루비신인, 사용.
- [8123] 249. 구현예 229 내지 구현예 247 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8124] 상기 타산은 넵-파클리탁셀이고, 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴이며, 상기 토포이소머라제 II 억제제는 독소루비신인, 사용.
- [8125] 250. 구현예 248 또는 구현예 249에 있어서,
- [8126] 독소루비신은 약 60 mg/m²의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8127] 251. eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8128] 상기 방법은 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 및:
- [8129] (a)
- [8130] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금제; 및
- [8131] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는
- [8132] (b)
- [8133] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산; 및
- [8134] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다

약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고;

[8135] 여기서 상기 방법은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 사용.

[8136] 252. eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,

[8137] 상기 방법은 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 PD-L1 축 결합 길항제, 및:

[8138] (a)

[8139] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금제; 및

[8140] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는

[8141] (b)

[8142] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산; 및

[8143] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,

[8144] 여기서 상기 방법은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 사용.

[8145] 253. eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,

[8146] 상기 방법은 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 PD-L1 길항제 항체, 및:

[8147] (a)

[8148] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금제; 및

[8149] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는

[8150] (b)

[8151] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산; 및

[8152] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,

[8153] 여기서 상기 방법은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 사용.

[8154] 254. eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,

[8155] 상기 방법은 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 티라글루맷, 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 PD-L1 길항제 항체, 및:

[8156] (a)

[8157] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금제; 및

[8158] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다

약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는

(b)

(i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산; 및

(ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 상기 방법은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 사용.

255. eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 아테졸리주맙의 사용으로서,

상기 방법은 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및:

(a)

(i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 백금제; 및

(ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는

(b)

(i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 타산; 및

(ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 토포이소머라제 II 억제제, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 알킬화제, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 상기 방법은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 사용.

256. eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라글루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,

상기 방법은 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg 용량의 티라글루맙, 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및:

(a)

(i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 및

(ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는

(b)

(i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀; 및

(ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 상기 방법은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 사용.

257. eTNBC를 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라글루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,

상기 방법은 2주마다 약 420 mg 용량의 티라글루맙, 2주마다 약 840 mg 용량의 아테졸리주맙, 및:

- [8183] (a)
- [8184] (i) 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀 및 3주마다 5 mg/mL/분의 AUC를 달성하도록 표적화된 용량의 카보플라틴; 및
- [8185] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF; 또는
- [8186] (b)
- [8187] (i) 상기 투약 요법의 처음 12주 동안 매주마다 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀; 및
- [8188] (ii) 상기 투약 요법의 13주 내지 19주 동안 2주마다 약 60 mg/m² 용량의 독소루비신, 2주마다 약 600 mg/m² 용량의 시클로포스파미드, 및 2주마다 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 투약 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,
- [8189] 여기서 상기 방법은 상기 투약 요법의 마지막 용량 후 2주 내지 6주 사이에 수술을 더 포함하는, 사용.
- [8190] 258. 구현예 220 내지 구현예 257 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8191] 항 PD-L1 항체 SP142로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 사용.
- [8192] 259. 구현예 258에 있어서,
- [8193] 상기 종양 샘플에서 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율은 1% 이상인, 사용.
- [8194] 260. 구현예 227 내지 구현예 259 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8195] 상기 eTNBC는 T2-4d TNBC로 제시되는, 사용.
- [8196] 261. 구현예 227 내지 구현예 260 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8197] 상기 eTNBC는 cT2-cT4, cN0-cN3, 및 cM0 TNBC로 제시되는, 사용.
- [8198] 262. 구현예 227 내지 구현예 261 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8199] 상기 대상체는 eTNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없는, 사용.
- [8200] 263. 구현예 227 내지 구현예 262 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8201] 상기 치료는 병리학적 완전 반응(pCR)을 유발하는, 사용.
- [8202] 264. 구현예 227 내지 구현예 263 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8203] 상기 치료는 전체 생존(OS) 또는 무사건 생존(EFS)의 증가를 유발하는, 방법.
- [8204] 265. 구현예 72에 있어서,
- [8205] 상기 암은 두경부암인, 사용.
- [8206] 266. 구현예 265에 있어서,
- [8207] 상기 두경부암은 상기 두경부의 편평세포 암종(SCCHN)인, 사용.
- [8208] 267. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8209] 상기 방법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8210] 268. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8211] 상기 방법은 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단

계를 포함하는, 사용.

- [8212] 269. SCCHN을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 위한 요법을 선택하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8213] 상기 방법은:
- [8214] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [8215] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체 또는 대상체 집단에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8216] 270. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 자궁경부암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8217] 상기 방법은 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙에 대한 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8218] 271. 구현예 267 내지 구현예 270 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8219] 상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되는, 사용.
- [8220] 272. 구현예 266 내지 구현예 271 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8221] 상기 SCCHN은 인간 유두종 바이러스(HPV) 양성인, 사용.
- [8222] 273. 구현예 266 내지 구현예 272 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8223] 상기 SCCHN은 HPV 음성인, 사용.
- [8224] 274. 구현예 272 또는 구현예 273항에 있어서,
- [8225] HPV 상태는 p16 IHC, 제자리(in situ) 부합법, 또는 PCR에 의해 결정되는, 사용.
- [8226] 275. 구현예 266 내지 구현예 274 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8227] 상기 SCCHN은 재발성 및/또는 전이성 SCCHN인, 사용.
- [8228] 276. 구현예 265 내지 구현예 275 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8229] 상기 대상체 또는 대상체들은 선행 요법을 받은 적이 없는, 사용.
- [8230] 277. 구현예 276에 있어서,
- [8231] 상기 선행 요법은 재발성 및/또는 전이성 질환에 대한 선행 전신 요법인, 사용.
- [8232] 278. 구현예 265 내지 구현예 268 및 구현예 270 내지 구현예 277 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8233] 상기 치료는 CR 또는 PR을 유발하는, 사용.
- [8234] 279. 구현예 265 내지 구현예 268 및 구현예 270 내지 구현예 277 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8235] 상기 치료는 기준 ORR과 비교하여 상기 대상체 집단의 객관적 반응률(ORR)의 증가를 유발하는, 사용.
- [8236] 280. 구현예 279에 있어서,
- [8237] 상기 기준 ORR은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 중앙값 ORR인, 사용.
- [8238] 281. 구현예 279 또는 구현예 280에 있어서,
- [8239] 상기 기준 ORR은 적어도 약 19% 내지 약 36%인, 사용.
- [8240] 282. 구현예 265 내지 구현예 268 및 구현예 270 내지 구현예 281 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [8241] 상기 치료는 기준 PFS 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 무진행 생존(PFS)의 증가, 기준 DOR 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 반응 지속 기간(DOR)의 증가, 또는 기준 OS 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체 집단의 전체 생존(OS)의 증가를 유발하는, 사용.
- [8242] 283. 구현예 282에 있어서:
- [8243] (a) 상기 기준 PFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 시간 중앙값이고;
- [8244] (b) 상기 기준 DOR 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 DOR 시간 중앙값이거나; 또는
- [8245] (c) 상기 기준 OS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 시간 중앙값인, 사용.
- [8246] 284. 구현예 282에 있어서,
- [8247] 상기 기준 DOR 시간은 적어도 약 6.7개월 내지 약 23.4개월인, 사용.
- [8248] 285. 구현예 282에 있어서,
- [8249] 상기 기준 OS 시간은 적어도 약 11.6개월 내지 약 14.9개월인, 사용.
- [8250] 286. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8251] 상기 방법은 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8252] 287. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8253] 상기 방법은 3주마다 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8254] 288. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-L1 결합 길항제의 사용으로서,
- [8255] 상기 방법은 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8256] 289. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8257] 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8258] 290. PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8259] 상기 방법은 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙에 대한 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8260] 291. SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8261] 상기 방법은:
- [8262] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [8263] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;

- [8264] (c) 상기 대상체를 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 확인하는 단계; 및
- [8265] (d) PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 확인된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8266] 292. SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8267] 상기 방법은:
- [8268] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [8269] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [8270] (c) 상기 대상체를 3주마다 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 확인하는 단계; 및
- [8271] (d) PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 확인된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8272] 293. SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8273] 상기 방법은:
- [8274] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [8275] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [8276] (c) 상기 대상체를 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 확인하는 단계; 및
- [8277] (d) PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 확인된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8278] 294. SCCHN을 가진 대상체를 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8279] 상기 방법은:
- [8280] (a) 상기 대상체로부터의 종양 샘플을 제공하는 단계;
- [8281] (b) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계;
- [8282] (c) 상기 대상체를 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 확인하는 단계; 및
- [8283] (d) PD-L1의 검출가능한 발현 수준을 갖는 확인된 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8284] 295. SCCHN을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8285] 상기 방법은:
- [8286] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [8287] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8288] 296. SCCHN을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및

PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,

- [8289] 상기 방법은:
- [8290] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [8291] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8292] 297. SCCHN을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8293] 상기 방법은:
- [8294] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [8295] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8296] 298. SCCHN을 가진 대상체를 위한 요법을 선택하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8297] 상기 방법은:
- [8298] (a) 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계; 및
- [8299] (b) PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 상기 대상체에 대해 검출된 PD-L1 발현을 기초로 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙 및 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법을 선택하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8300] 299. 구현예 267 내지 구현예 298 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8301] 상기 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 항 PD-L1 항체 SP263으로 염색하는 단계를 포함하는 면역조직화학적 (IHC) 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준인, 사용.
- [8302] 300. 구현예 299에 있어서,
- [8303] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기의 종양 샘플에서:
- [8304] (a) 5% 이상;
- [8305] (b) 5% 이상 및 20% 미만; 또는
- [8306] (c) 20% 이상의 종양 관련 면역 세포(TIC)인, 사용.
- [8307] 301. 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 SCCHN을 가진 대상체를 확인하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8308] 상기 방법은 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하고, 여기서 TIC가 5% 이상인 PD-L1의 단백질 발현 수준은 상기 대상체를 상기 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로서 확인하는, 사용.
- [8309] 302. 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 SCCHN을 가진 대상체를 확인하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,

- [8310] 상기 방법은 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하고, 여기서 TIC가 5% 이상 20% 미만인 PD-L1의 단백질 발현 수준은 상기 대상체를 상기 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로서 확인하는, 사용.
- [8311] 303. 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제 및 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 SCCHN을 가진 대상체를 확인하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8312] 상기 방법은 염색에 적합한 항 PD-L1 항체를 사용한 IHC 분석에 의해 상기 대상체로부터의 종양 샘플에서 PD-L1의 단백질 발현 수준을 검출하는 단계를 포함하고, 여기서 TIC가 20% 이상인 PD-L1의 단백질 발현 수준은 상기 대상체를 상기 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로서 확인하는, 사용.
- [8313] 304. 구현예 301 내지 구현예 303 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8314] 상기 대상체는 상기 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로 확인되고 상기 방법은 상기 대상체에게 상기 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 사용.
- [8315] 305. 구현예 301 내지 구현예 304 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8316] 상기 TIC는 벤탐나 SP263 IHC 분석을 사용하여 결정되는, 사용.
- [8317] 306. 구현예 267 내지 구현예 305 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8318] 상기 대상체 또는 대상체 집단은 검출된 종양 세포 상의 PD-L1 발현에 기초한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 자로서 확인되는, 사용.
- [8319] 307. 구현예 72에 있어서,
- [8320] 상기 암은 간암인, 사용.
- [8321] 308. 구현예 307에 있어서,
- [8322] 상기 간암은 간세포 암종(HCC)인, 사용.
- [8323] 309. 간세포 암종(HCC)을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8324] 상기 방법은 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체 집단은 HCC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 사용.
- [8325] 310. 구현예 309에 있어서,
- [8326] 상기 방법은 VEGF 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 더 포함하는, 사용.
- [8327] 311. HCC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8328] 상기 방법은 항 TIGIT 길항제 항체, PD-1 축 결합 길항제, 및 VEGF 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8329] 312. 구현예 310 및 구현예 311에 있어서,
- [8330] 상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8331] 313. 구현예 309 내지 구현예 312 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8332] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8333] 314. 구현예 313에 있어서,
- [8334] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 30 mg 내지 약 800 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8335] 315. 구현예 309 내지 구현예 314 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [8336] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 600 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8337] 316. 구현예 309 내지 구현예 315 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8338] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8339] 317. 구현예 309 내지 구현예 316 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8340] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8341] 318. 구현예 310 또는 구현예 311에 있어서,
- [8342] 상기 VEGF 길항제는 2주마다 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8343] 319. 구현예 318에 있어서,
- [8344] 상기 VEGF 길항제는 2주마다 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8345] 320. 구현예 319에 있어서,
- [8346] 상기 VEGF 길항제는 2주마다 약 5 mg/kg, 약 7.5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8347] 321. 구현예 309 내지 구현예 311 및 구현예 318 내지 구현예 320 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8348] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 2주마다 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8349] 322. 구현예 309 내지 구현예 311 및 구현예 318 내지 구현예 321 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8350] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 2주마다 약 20 mg 내지 약 1600 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8351] 323. 구현예 309 내지 구현예 311에 있어서,
- [8352] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 4주마다 약 200 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8353] 324. 구현예 309 내지 구현예 311 및 구현예 323 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8354] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 4주마다 약 80 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8355] 325. 구현예 309 내지 구현예 311, 구현예 323, 및 구현예 324 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8356] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 4주마다 약 1400 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8357] 326. 구현예 309 내지 구현예 325 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8358] 상기 HCC는 국소 진행성 또는 전이성 HCC인, 사용.
- [8359] 327. 구현예 309 내지 구현예 326 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8360] 상기 HCC는 절제 불가능한 HCC인, 사용.
- [8361] 328. 구현예 309 내지 구현예 327 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8362] 상기 대상체 또는 대상체들은 적절한 간 기능을 갖는 것으로 결정되는, 사용.
- [8363] 329. 구현예 328에 있어서,
- [8364] 상기 적절한 간 기능은 차일드-퍼(Child-Pugh) 분류 A로 특징지어지는, 사용.
- [8365] 330. 구현예 309 내지 구현예 329 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8366] 상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 HCC 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되는, 사용.
- [8367] 331. 구현예 309 내지 구현예 330 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8368] 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단에 적어도 4회의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8369] 332. 구현예 331에 있어서,
- [8370] 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단에 적어도 16회의 투약 주기를 투여하는 단계를 포함하는, 사용.

- [8371] 333. HCC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8372] 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙, 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙, 및 3주마다 약 15 mg/kg 용량의 베바시주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8373] 334. 구현예 311 내지 구현예 333 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8374] 상기 대상체 또는 대상체들은 HCC에 대해 선행 전신 치료를 받은 적이 없는, 사용.
- [8375] 335. 구현예 309 내지 구현예 334 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8376] 상기 치료는 적어도 약 5.6개월 내지 적어도 약 6.83개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 사용.
- [8377] 336. 구현예 72에 있어서,
- [8378] 상기 암은 방광암인, 사용.
- [8379] 337. 구현예 336에 있어서,
- [8380] 상기 방광암은 근육 침윤성 방광암(MIBC)인, 사용.
- [8381] 338. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8382] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 백금계 화학요법제를 이용한 치료에 부적격인, 사용.
- [8383] 339. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8384] 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 백금계 화학요법제를 이용한 치료에 부적격인, 사용.
- [8385] 340. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8386] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 사용.
- [8387] 341. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8388] 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 사용.
- [8389] 342. 구현예 338 내지 구현예 341 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8390] 상기 대상체 또는 대상체들은 크레아티닌 청소율이 60 mL/분 미만인, 사용.
- [8391] 343. 구현예 338 내지 구현예 342 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8392] 상기 대상체 또는 대상체들은 2등급 이상의 청력 상실을 갖는, 사용.
- [8393] 344. 구현예 338 내지 구현예 343 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8394] 상기 대상체 또는 대상체들은 2등급 이상의 신경병증을 갖는, 사용.
- [8395] 345. 구현예 338 내지 구현예 344 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8396] 상기 대상체 또는 대상체들은 백금계 화학요법제를 이용한 치료를 거부한, 사용.

- [8397] 346. 구현예 338 또는 구현예 342 내지 구현예 345 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8398] 상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴인, 사용.
- [8399] 347. 구현예 338 내지 구현예 346 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8400] 상기 MIBC는 외과 수술이 가능한, 사용.
- [8401] 348. 구현예 347에 있어서,
- [8402] 상기 방법은 수술을 더 포함하는, 사용.
- [8403] 349. 구현예 348에 있어서,
- [8404] 적어도 1회의 투약 주기는 상기 수술 전에 개시되는, 사용.
- [8405] 350. 구현예 348 또는 구현예 349에 있어서,
- [8406] 적어도 1, 2, 또는 3회의 투약 주기는 상기 수술 전에 완료되는, 사용.
- [8407] 351. 구현예 348 내지 구현예 350 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8408] 적어도 1회의 투약 주기는 상기 수술 후 4주 내지 6주 사이에 개시되는, 사용.
- [8409] 352. 구현예 351에 있어서,
- [8410] 1 내지 17회의 투약 주기는 상기 수술 후에 완료되는, 사용.
- [8411] 353. 구현예 348 내지 구현예 352 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8412] 상기 수술은 방광 절제술 및/또는 림프절 절제술인, 사용.
- [8413] 354. 구현예 338 내지 구현예 353 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8414] 상기 치료는 병리학적 완전 반응(pCR)을 유발하는, 사용.
- [8415] 355. 구현예 338 내지 구현예 354 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8416] 상기 치료는 기준 RFS 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체들의 무재발 생존(RFS)의 증가, 기준 EFS 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체들의 무사건 생존(EFS)의 증가, 또는 기준 OS 시간과 비교하여 상기 대상체 또는 대상체들의 OS의 증가를 유발하는, 사용.
- [8417] 356. 구현예 355에 있어서:
- [8418] (a) 상기 기준 RFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 RFS 시간 중앙값이고;
- [8419] (b) 상기 기준 EFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 EFS 시간 중앙값이거나; 또는
- [8420] (c) 상기 기준 OS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 시간 중앙값인, 사용.
- [8421] 357. 구현예 338 내지 구현예 356 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8422] 상기 치료는 병리학적 병기하향(downstaging)을 유발하는, 사용.
- [8423] 358. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8424] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 시스플라틴 부적격인, 사용.
- [8425] 359. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,

- [8426] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 사용.
- [8427] 360. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8428] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 시스플라틴 부적격인, 사용.
- [8429] 361. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8430] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 사용.
- [8431] 362. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8432] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 시스플라틴 부적격인, 사용.
- [8433] 363. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8434] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 사용.
- [8435] 364. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8436] 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체 또는 대상체들은 시스플라틴 부적격인, 사용.
- [8437] 365. MIBC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8438] 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 수술 전후 치료인, 사용.
- [8439] 366. 구현예 338 내지 구현예 365 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8440] 상기 치료는 적어도 약 13.4% 내지 약 15%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 사용.
- [8441] 367. 구현예 338 내지 구현예 366 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8442] 상기 치료는 적어도 약 7.9개월 내지 약 8.6개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 사용.
- [8443] 368. 구현예 338 내지 구현예 367 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8444] 항 PD-L1 항체 SP142로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 사용.
- [8445] 369. 구현예 368에 있어서,
- [8446] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율이 5% 이상인 PD-L1 양성 종양 세포 분획인, 사용.

- [8447] 370. 구현예 336에 있어서,
- [8448] 상기 방광암은 요로상피세포 암종(UC)인, 사용.
- [8449] 371. 구현예 370에 있어서,
- [8450] 상기 UC는 전이성 요로상피세포 암종(mUC)인, 사용.
- [8451] 372. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8452] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8453] 373. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8454] 3주마다 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8455] 374. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8456] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 선행 암 면역요법을 받은 적이 없는, 사용.
- [8457] 375. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8458] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 치료는 2차 치료인, 사용.
- [8459] 376. 구현예 372, 구현예 372, 및 구현예 375 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8460] 상기 대상체 또는 대상체들은 선행 암 면역요법을 받은 적이 없는, 사용.
- [8461] 377. 구현예 372 내지 구현예 374 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8462] 상기 치료는 2차 치료인, 사용.
- [8463] 378. 구현예 372 내지 구현예 377 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8464] 상기 mUC는 백금 함유 요법 중에 또는 이후에 진행하는, 사용.
- [8465] 379. 구현예 372 내지 구현예 378 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8466] 상기 방법은 상기 대상체 또는 대상체 집단이 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상체 또는 대상체들에게 제2 투약 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 사용.
- [8467] 380. 구현예 379에 있어서,
- [8468] 상기 제2 투약 요법은 PD-1 축 결합 길항제 및 항체-약물 접합체(ADC)의 1회 이상의 투약 주기를 포함하는, 사용.
- [8469] 381. 구현예 380에 있어서,
- [8470] 상기 ADC는 (a) 엔포르투맵 베도틴 또는 (b) 사시투주맵 고비테칸인, 사용.
- [8471] 382. 구현예 381에 있어서,
- [8472] (a) 엔포르투맵 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량으로 투여되거나, 또는 (b) 사시투주맵 고

비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량으로 투여되는, 사용.

- [8473] 383. 구현예 381 또는 구현예 382에 있어서,
- [8474] (a) 엔포르투맙 베도틴은 각 21일 주기의 제 1일 및 8일에 1.25 mg/kg의 용량으로 투여되거나, 또는 (b) 사시투주맙 고비테칸은 각 21일 주기의 제 1일 및 8일에 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8475] 384. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8476] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8477] 385. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8478] 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8479] 386. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서의 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8480] 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8481] 387. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8482] 상기 방법은 제1 투약 요법에 이어서 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [8483] (a) 상기 제1 투약 요법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고
- [8484] (b) 상기 제2 투약 요법은 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, (i) 엔포르투맙 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량으로 투여되거나, 또는 (ii) 사시투주맙 고비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 상기 제2 투약 요법은 상기 대상체 또는 대상체 집단이 상기 제1 투약 요법 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여되는, 사용.
- [8485] 388. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8486] 상기 방법은 제1 투약 요법에 이어서 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [8487] (a) 상기 제1 투약 요법은 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고
- [8488] (b) 상기 제2 투약 요법은 3주마다 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-L1 결합 길항제의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, (i) 엔포르투맙 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량으로 투여되거나, 또는 (ii) 사시투주맙 고비테칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 상기 제2 투약 요법은 상기 대상체가 상기 제1 투약 요법 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상체에 투여되는, 사용.
- [8489] 389. mUC를 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8490] 상기 방법은 제1 투약 요법에 이어서 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하

고, 여기서:

- [8491] (a) 상기 제1 투약 요법은 3주마다 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고; 그리고
- [8492] (b) 상기 제2 투약 요법은 3주마다 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 투약 주기를 포함하고, (i) 엔포르투맙 베도틴은 2주 투약/1주 휴약의 매주 1.25 mg/kg 용량으로 투여되거나, 또는 (ii) 사시투주맙 고비테 칸은 2주 투약/1주 휴약의 매주 10 mg/kg 용량으로 투여되고, 여기서 상기 제2 투약 요법은 상기 대상체가 상기 제1 투약 요법 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 후 상기 대상체에 투여되는, 사용.
- [8493] 390. 구현예 372 내지 구현예 389 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8494] 상기 치료는 적어도 약 13.4% 내지 적어도 약 31%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 사용.
- [8495] 391. 구현예 372 내지 구현예 390 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8496] 상기 치료는 약 7.9개월 내지 약 16.3개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 사용.
- [8497] 392. 구현예 72에 있어서,
- [8498] 상기 암은 췌장암인, 사용.
- [8499] 393. 췌장암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 사용으로서,
- [8500] 각 28일의 투약 주기의 제 1일 및 15일에 약 420 mg 용량의 티라골루맙, 각 28일의 투약 주기의 제 1일 및 15일에 약 840 mg 용량의 아테졸리주맙, 각 28일의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 약 1000 mg/m² 용량의 켄시타빈, 및 각 28일의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 약 125 mg/m² 용량의 넵-파클리탁셀의 1회 이상의 28일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8501] 394. 구현예 392 또는 구현예 393에 있어서,
- [8502] 상기 췌장암은 췌장관 선암(PDAC)인, 사용.
- [8503] 395. 구현예 394에 있어서,
- [8504] 상기 PDAC는 전이성 PDAC인, 사용.
- [8505] 396. 구현예 392 내지 구현예 395 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8506] 상기 대상체 또는 대상체들은 전이성 PDAC에 대해 선행 전신 요법을 받은 적이 없는, 사용.
- [8507] 397. 구현예 392 내지 구현예 396 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8508] 상기 치료는 적어도 약 41.7% 내지 약 46.7%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 사용.
- [8509] 398. 구현예 392 내지 구현예 397 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8510] 상기 치료는 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제가 없이 켄시타빈 및 넵-파클리탁셀을 포함한 치료와 비교하여 적어도 약 20%의 ORR의 증가를 유발하는, 사용.
- [8511] 399. 구현예 392 내지 구현예 398 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8512] 상기 치료는 적어도 약 5.5개월 내지 약 7개월의 대상체 집단의 PFS 중앙값을 유발하는, 사용.
- [8513] 400. 구현예 392 내지 구현예 399 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8514] 상기 치료는 적어도 약 8.5개월 내지 약 10.6개월의 대상체 집단의 OS 중앙값을 유발하는, 사용.
- [8515] 401. 구현예 72에 있어서,
- [8516] 상기 암은 식도암인, 사용.
- [8517] 402. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8518] 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에

약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 사용.

- [8519] 403. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8520] 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8521] 404. 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8522] 상기 방법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 이전에 치료를 받은, 사용.
- [8523] 405. 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8524] 상기 방법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 300 mg 내지 약 800 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 900 mg 내지 약 1500 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 이전에 치료를 받은, 사용.
- [8525] 406. 구현예 402 또는 구현예 403에 있어서,
- [8526] 상기 대상체 또는 대상체들은 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제로 이전에 치료를 받은, 사용.
- [8527] 407. 구현예 404 또는 구현예 406에 있어서,
- [8528] 상기 대상체 또는 대상체들은 상기 선행 치료 동안에 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한, 사용.
- [8529] 408. 구현예 402 또는 구현예 403에 있어서,
- [8530] 상기 21일 투약 주기는 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제를 더 포함하는, 사용.
- [8531] 409. 구현예 408에 있어서,
- [8532] 상기 백금계 화학요법제는 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 방법.
- [8533] 410. 구현예 404 내지 구현예 409 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8534] 상기 백금계 화학요법제는 시스플라틴인, 사용.
- [8535] 411. 구현예 410에 있어서,
- [8536] 시스플라틴은 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m²의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8537] 412. 구현예 404 내지 구현예 411 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8538] 상기 비백금계 화학요법제는 항대사물질인, 사용.
- [8539] 413. 구현예 412에 있어서,
- [8540] 상기 항대사물질은 5-플루오로우라실인, 사용.
- [8541] 414. 구현예 413에 있어서,
- [8542] 5-플루오로우라실은 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 800 mg/m²/24시간의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8543] 415. 구현예 404 내지 구현예 414 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8544] 상기 식도암은 진행성 또는 전이성 식도암인, 사용.

- [8545] 416. 구현예 402, 구현예 403, 구현예 408, 및 구현예 409 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8546] 상기 대상체 또는 대상체들은 전이성 식도암에 대해 선행 치료를 받은 적이 없는, 사용.
- [8547] 417. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8548] 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제, 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 800 mg/m²/24시간 용량의 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 백금계 화학요법제는 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 사용.
- [8549] 418. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8550] 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체, 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 시스플라틴, 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 800 mg/m²/24시간 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 사용.
- [8551] 419. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 티라글루맷 및 아테졸리주맷의 사용으로서,
- [8552] 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라글루맷, 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맷, 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 시스플라틴, 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 약 800 mg/m²/24시간 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함한 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되는, 사용.
- [8553] 420. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8554] 상기 방법은 제1 투약 요법 및 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [8555] (a) 상기 제1 투약 요법은 백금계 화학요법제 및 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 백금계 화학요법제는 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되고; 그리고
- [8556] (b) 상기 제2 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는, 사용.
- [8557] 421. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제의 사용으로서,
- [8558] 상기 방법은 제1 투약 요법 및 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [8559] (a) 상기 제1 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 백금계 화학요법제 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 800 mg/m²/24시간 용량의 비백금계 화학요법제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하고, 여기서 상기 백금계 화학요법제는 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되고; 그리고
- [8560] (b) 상기 제2 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 30 mg 내지 약 1200 mg 용량의 항 TIGIT 길항제 항체 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg 내지 약 1600 mg 용량의 PD-1 축 결합 길항제의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는, 사용.
- [8561] 422. 진행성 또는 전이성 식도암을 가진 대상체 또는 대상체 집단을 치료하는 방법을 위한 약제의 제조에서 티라글루맷 및 아테졸리주맷의 사용으로서,

- [8562] 상기 방법은 제1 투약 요법 및 제2 투약 요법을 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서:
- [8563] (a) 상기 제1 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 80 mg/m² 용량의 시스플라틴 및 각 21일 주기의 제 1일 내지 5일에 800 mg/m²/24시간 용량의 5-플루오로우라실의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하고, 여기서 시스플라틴은 6회 용량 후에 상기 투약 요법에서 생략되고; 그리고
- [8564] (b) 상기 제2 투약 요법은 각 투약 주기의 제 1일에 약 600 mg 용량의 티라골루맙 및 각 투약 주기의 제 1일에 약 1200 mg 용량의 아테졸리주맙의 1회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는, 사용.
- [8565] 423. 구현예 402 내지 구현예 422 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8566] 상기 치료는 적어도 약 14%의 대상체 집단의 ORR을 유발하는, 사용.
- [8567] 424. 구현예 47 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8568] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 추가변 영역들(HVR):
- [8569] SNSAAWN(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 서열;
- [8570] KTYRFRKWDYAVSVKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 서열;
- [8571] ESTTYDLLAGPFYD(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 서열;
- [8572] KSSQTVLYSSNNKKYLA(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1 서열;
- [8573] WASTRES(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 서열; 및
- [8574] QQYYSTPFT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 서열을 포함하는, 사용.
- [8575] 425. 구현예 424에 있어서,
- [8576] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역들(FR):
- [8577] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(서열번호 7)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1;
- [8578] WYQQKPGQPPLLIIY(서열번호 8)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2;
- [8579] GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3; 및
- [8580] FGPQTKVEIK(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4를 더 포함하는, 사용.
- [8581] 426. 구현예 424에 있어서,
- [8582] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의 중쇄 가변 영역 FR:
- [8583] X1이 E 또는 Q인, X1VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1;
- [8584] WIRQSPSRGLEWL(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2;
- [8585] RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3; 및
- [8586] WGQGTTLTVSS(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4를 더 포함하는, 사용.
- [8587] 427. 구현예 426에 있어서,
- [8588] X1은 E인, 사용.
- [8589] 428. 구현예 426에 있어서,
- [8590] X1은 Q인, 사용.
- [8591] 429. 구현예 424 내지 구현예 428 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8592] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는:
- [8593] (a) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인;

- [8594] (b) 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는
- [8595] (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함하는, 사용.
- [8596] 430. 구현예 424 내지 구현예 429 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8597] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는:
- [8598] (a) 서열번호 17 또는 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및
- [8599] (b) 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 사용.
- [8600] 431. 구현예 424 내지 구현예 427, 구현예 429, 및 구현예 430 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8601] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:
- [8602] (a) 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및
- [8603] (b) 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 사용.
- [8604] 432. 구현예 424 내지 구현예 427 및 구현예 429 내지 구현예 431 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8605] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 하기의:
- [8606] (a) 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및
- [8607] (b) 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 사용.
- [8608] 433. 구현예 424 내지 구현예 432 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8609] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 단일클론 항체인, 사용.
- [8610] 434. 구현예 424 내지 구현예 433 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8611] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 인간 항체인, 사용.
- [8612] 435. 구현예 424 내지 구현예 434 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8613] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 전장 항체인, 사용.
- [8614] 436. 구현예 424 내지 구현예 427 및 구현예 429 내지 구현예 436 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8615] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라골루맵인, 사용.
- [8616] 437. 구현예 47 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 174, 구현예 188 내지 구현예 209, 구현예 227 내지 구현예 253, 구현예 255, 구현예 265 내지 구현예 269, 구현예 286 내지 구현예 288, 구현예 291, 구현예 292, 구현예 295, 구현예 296, 구현예 301 내지 구현예 332, 구현예 336 내지 구현예 361, 구현예 370 내지 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 401 내지 구현예 418, 구현예 420, 구현예 421, 및 구현예 424 내지 구현예 436 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8617] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라골루맵, 비보스톨리맵, 에티길리맵, EOS084448, SGN-TGT 또는 TJ-T6인, 사용.
- [8618] 438. 구현예 437에 있어서,
- [8619] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 원형 Fc 매개 작동체 기능을 갖는, 사용.
- [8620] 439. 구현예 437 또는 구현예 438에 있어서,
- [8621] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 강화된 Fc 매개 작동체 기능을 갖는, 사용.
- [8622] 440. 구현예 437 내지 구현예 439 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8623] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 SGN-TGT인, 사용.
- [8624] 441. 구현예 47 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 174, 구현예 188 내지 구현예 209, 구현예 227 내지 구현예 253, 구현예 255, 구현예 265 내지 구현예 269, 구현예 286 내지 구현예 288, 구현예 291, 구현예 292, 구현예 295, 구현예 296, 구현예 301 내지 구현예 332, 구현예 336 내지 구현예

361, 구현예 370 내지 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 401 내지 구현예 418, 구현예 420, 및 구현예 421 중 어느 한 구현예에 있어서,

[8625] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 돔바날리맵, BMS-986207, ASP8374 또는 COM902인, 사용.

[8626] 442. 구현예 424 내지 구현예 431, 및 구현예 441 중 어느 한 구현예에 있어서,

[8627] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 Fc 매개 작동체 기능을 갖지 않는, 사용.

[8628] 443. 구현예 47 내지 구현예 442 중 어느 한 구현예에 있어서,

[8629] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 IgG 부류 항체인, 사용.

[8630] 444. 구현예 443에 있어서,

[8631] 상기 IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체인, 사용.

[8632] 445. 구현예 444에 있어서,

[8633] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라글루맵, 비보스톨리맵, 에티글리맵, EOS084448, SGN-TGT, TJ-T6, BGB-A1217, AB308, 돔바날리맵, 또는 BMS-986207인, 사용.

[8634] 446. 구현예 47 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 174, 구현예 188 내지 구현예 209, 구현예 227 내지 구현예 253, 구현예 255, 구현예 265 내지 구현예 269, 구현예 286 내지 구현예 288, 구현예 291, 구현예 292, 구현예 295, 구현예 296, 구현예 301 내지 구현예 332, 구현예 336 내지 구현예 361, 구현예 370 내지 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 401 내지 구현예 418, 구현예 420, 및 구현예 421에 있어서,

[8635] 상기 IgG 부류 항체는 IgG4 하위부류 항체인, 사용.

[8636] 447. 구현예 446에 있어서,

[8637] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 ASP8374 또는 COM902인, 사용.

[8638] 448. 구현예 424 내지 구현예 434 중 어느 한 구현예에 있어서,

[8639] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 Fab, 비스-Fab, Fab', Fab' -SH, Fv, 단일 사슬 가변 단편(scFv), 및 (Fab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 TIGIT에 결합하는 항체 단편인, 사용.

[8640] 449. 구현예 424 내지 구현예 448 중 어느 한 구현예에 있어서,

[8641] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 단일특이적 항체인, 사용.

[8642] 450. 구현예 424 내지 구현예 448 중 어느 한 구현예에 있어서,

[8643] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 다중특이적 항체인, 사용.

[8644] 451. 구현예 450에 있어서,

[8645] 상기 다중특이적 항체는 이중특이적 항체인, 사용.

[8646] 452. 구현예 424 내지 구현예 451 중 어느 한 구현예에 있어서

[8647] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제, PD-1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 사용.

[8648] 453. 구현예 452에 있어서,

[8649] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제인, 사용.

[8650] 454. 구현예 453에 있어서,

[8651] 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 이의 리간드 결합 짝들 중 하나 이상에 결합하는 것을 억제하는, 사용.

[8652] 455. 구현예 454에 있어서,

[8653] 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 PD-1, B7-1, 또는 PD-1 및 B7-1 둘 모두에 결합하는 것을 억제하는, 사용.

- [8654] 456. 구현예 453 내지 구현예 455 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8655] 상기 PD-L1 결합 길항제는 항 PD-L1 길항제 항체인, 사용.
- [8656] 457. 구현예 456에 있어서,
- [8657] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맙, MDX-1105, 더발루맙, 아벨루맙, SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맙, TQB2450, ZKAB001, LP-002, CX-072, IMC-001, KL-A167, APL-502, 코시벨리맙, 로다폴리맙, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, RC98, PDL-GEX, KD036, KY1003, YBL-007, 또는 HS-636인, 사용.
- [8658] 458. 구현예 457에 있어서,
- [8659] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 아테졸리주맙인, 사용.
- [8660] 459. 구현예 456에 있어서,
- [8661] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의 HVR들:
- [8662] GFTFSDSWIH(서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 서열;
- [8663] AWISPYGGSTYYADSVKG(서열번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 서열;
- [8664] RHWPGGFDY(서열번호 22)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 서열;
- [8665] RASQDVSTAVA(서열번호 23)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1 서열;
- [8666] SASFLYS(서열번호 24)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [8667] QQYLYHPAT(서열번호 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 사용.
- [8668] 460. 구현예 459에 있어서,
- [8669] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의:
- [8670] (a) 서열번호 26의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인;
- [8671] (b) 서열번호 27의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는
- [8672] (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함하는, 사용.
- [8673] 461. 구현예 460에 있어서,
- [8674] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의:
- [8675] (a) 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; 및
- [8676] (b) 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 사용.
- [8677] 462. 구현예 461에 있어서,
- [8678] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 하기의:
- [8679] (a) 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및
- [8680] (b) 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 사용.
- [8681] 463. 구현예 459 내지 구현예 462 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8682] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 단일클론 항체인, 사용.
- [8683] 464. 구현예 459 내지 구현예 463 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8684] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 인간화 항체인, 사용.
- [8685] 465. 구현예 463 또는 구현예 464에 있어서,

- [8686] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 전장 항체인, 사용.
- [8687] 466. 구현예 459 내지 구현예 464 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8688] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 Fab, Fab' , Fab' -SH, Fv, scFv, 및 (Fab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 PD-L1에 결합하는 항체 단편인, 사용.
- [8689] 467. 구현예 459 내지 구현예 465 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8690] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 IgG 부류 항체인, 사용.
- [8691] 468. 구현예 467에 있어서,
- [8692] 상기 IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체인, 사용.
- [8693] 469. 구현예 452에 있어서,
- [8694] 상기 PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항체인, 사용.
- [8695] 470. 구현예 469에 있어서,
- [8696] 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-L1이 이의 리간드 결합 짝들 중 하나 이상에 결합하는 것을 억제하는, 사용.
- [8697] 471. 구현예 470에 있어서,
- [8698] 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-L1이 PD-L1, PD-L2, 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 모두에 결합하는 것을 억제하는, 사용.
- [8699] 472. 구현예 469 내지 구현예 471 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8700] 상기 PD-1 결합 길항제는 항 PD-1 길항제 항체인, 사용.
- [8701] 473. 구현예 472에 있어서,
- [8702] 상기 항 PD-L1 길항제 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, MEDI-0680, 스파르탈리주맙, 세미폴리맙, BGB-108, 프롤골리맙, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 토리팔리맙, 도스탈리맙, 레티판리맙, 사산리맙, 펜폴리맙, CS1003, HLX10, SCT-I10A, 짐베렐리맙, 발스틸리맙, 제놀립주맙, BI 754091, 세트렐리맙, YBL-006, BAT1306, HX008, 부디갈리맙, AMG 404, CX-188, JTX-4014, 609A, Sym021, LZM009, F520, SG001, AM0001, ENUM 244C8, ENUM 388D4, STI-1110, AK-103, 또는 hAb21인, 사용.
- [8703] 474. 구현예 469 내지 구현예 471 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8704] 상기 PD-1 결합 길항제는 Fc 융합 단백질인, 사용.
- [8705] 475. 구현예 474에 있어서,
- [8706] 상기 Fc 융합 단백질은 AMP-224인, 사용.
- [8707] 476. 구현예 80 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 및 구현예 309 내지 구현예 312 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8708] 상기 방법은 항 TIGIT 길항제 항체를 3주마다 약 30 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8709] 477. 구현예 51, 구현예 54, 구현예 60, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65 내지 구현예 67, 구현예 80 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 140, 구현예 169 내지 구현예 174, 구현예 189, 구현예 191, 구현예 267, 구현예 269, 구현예 286, 구현예 288, 구현예 291, 구현예 295, 구현예 301, 구현예 302, 구현예 303, 구현예 313, 구현예 315, 구현예 338, 구현예 340, 구현예 358 내지 구현예 361, 구현예 372, 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 402 내지 구현예 404, 구현예 417, 구현예 420, 구현예 421, 및 구현예 476 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8710] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 3주마다 약 600 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8711] 478. 구현예 51, 구현예 54, 구현예 60, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65 내지 구현예 67, 구현예 80 내지 구

현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 140, 구현예 169 내지 구현예 174, 구현예 189, 구현예 191, 구현예 267, 구현예 269, 구현예 286, 구현예 288, 구현예 291, 구현예 295, 구현예 301, 구현예 302, 구현예 303, 구현예 309, 구현예 313, 구현예 315, 구현예 338, 구현예 340, 구현예 358 내지 구현예 361, 구현예 372, 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 402 내지 구현예 404, 구현예 417, 구현예 420, 구현예 421, 및 구현예 476 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [8712] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 대상체의 체중에 기초한 단계적 용량으로 상기 대상체 또는 대상체의 집단에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 대상체는 하기의 체중으로서:
- [8713] (a) 15 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 300 mg의 용량으로 투여되고;
- [8714] (b) 15 kg 초과 및 40 kg 이하이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 400 mg의 용량으로 투여되거나; 또는
- [8715] (c) 40 kg 초과이고, 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 3주마다 약 600 mg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8716] 479. 구현예 47, 구현예 48, 구현예 77, 구현예 78, 구현예 82, 및 구현예 83 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8717] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 4주마다 약 700 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8718] 480. 구현예 47, 구현예 48, 구현예 59, 구현예 67, 구현예 323, 및 구현예 479 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8719] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 4주마다 약 840 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8720] 481. 구현예 49, 구현예 50, 및 구현예 104 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8721] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 2주마다 약 300 mg 내지 약 600 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8722] 482. 구현예 49, 구현예 50, 구현예 227, 구현예 251 내지 구현예 253, 구현예 255, 및 구현예 481 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8723] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 2주마다 약 420 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8724] 483. 구현예 47 내지 구현예 482 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8725] 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 용량은 고정 용량인, 사용.
- [8726] 484. 구현예 54, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65 내지 구현예 67, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 27 내지 구현예 2698 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8727] 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제를 3주마다 약 900 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8728] 485. 구현예 54, 구현예 60, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65 내지 구현예 67, 구현예 80 내지 구현예 112, 구현예 114 내지 구현예 127, 구현예 136 내지 구현예 140, 구현예 169 내지 구현예 172, 구현예 189, 구현예 191, 구현예 267, 구현예 269, 구현예 286, 구현예 288, 구현예 291, 구현예 295, 구현예 301 내지 구현예 303, 구현예 309, 구현예 311, 구현예 313, 구현예 315, 구현예 338, 구현예 340, 구현예 358 내지 구현예 361, 구현예 372 내지 구현예 375, 구현예 384, 구현예 387, 구현예 388, 구현예 402 내지 구현예 405, 구현예 417, 구현예 420, 구현예 421, 및 구현예 484 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8729] 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제를 3주마다 약 1200 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8730] 486. 구현예 47, 구현예 50, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 324 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8731] 상기 방법은 PD-1 축 결합 길항제를 4주마다 약 1400 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8732] 487. 구현예 47, 구현예 50, 구현예 59, 구현예 67, 구현예 324, 및 구현예 479 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [8733] 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제를 4주마다 약 1680 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8734] 488. 구현예 48, 구현예 49, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 481에 있어서,
- [8735] 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제를 2주마다 약 600 mg 내지 약 1200 mg의 용량으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8736] 489. 구현예 48, 구현예 49, 구현예 80 내지 구현예 109, 구현예 227, 구현예 251 내지 구현예 253, 및 구현예 481 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8737] 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제를 2주마다 약 840 mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8738] 490. 구현예 47 내지 구현예 489 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8739] 상기 PD-1 축 결합 길항제의 용량은 고정 용량인, 사용.
- [8740] 491. 구현예 60 또는 구현예 61에 있어서,
- [8741] 상기 방법은 펩트폴리주맙을 3주마다 약 200 mg 또는 6주마다 400 mg의 고정 용량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8742] 492. 구현예 54, 구현예 60, 구현예 62, 구현예 63, 구현예 65, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 191 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8743] 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 길이는 21일인, 사용.
- [8744] 493. 구현예 47, 구현예 59, 구현예 67, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 309 내지 구현예 311 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8745] 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 길이는 28일인, 사용.
- [8746] 494. 구현예 49, 구현예 80 내지 구현예 109, 및 구현예 309 내지 구현예 311 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8747] 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 길이는 14일인, 사용.
- [8748] 495. 구현예 47 내지 구현예 494 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8749] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 1일에 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8750] 496. 구현예 47 내지 구현예 495 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8751] 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제를 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 1일에 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8752] 497. 구현예 321 또는 구현예 493에 있어서,
- [8753] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 15일에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8754] 498. 구현예 321 또는 구현예 493에 있어서,
- [8755] 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제를 상기 1회 이상의 투약 주기의 각각의 약 15일에 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8756] 499. 구현예 47 내지 구현예 498 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8757] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체 전에 상기 PD-1 축 결합 길항제를 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제 전에 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8758] 500. 구현예 499에 있어서,
- [8759] 상기 PD-1 축 결합 길항제 또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체의 투여 후 1차 관찰 기간을 포함하는, 방법.

- [8760] 501. 구현예 500에 있어서,
- [8761] 상기 제1 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이인, 사용.
- [8762] 502. 구현예 500 또는 구현예 501에 있어서,
- [8763] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체 또는 상기 PD-1 축 결합 길항제의 투여 후 제2 관찰 기간을 포함하는, 사용.
- [8764] 503. 구현예 502에 있어서,
- [8765] 상기 제2 관찰 기간은 약 30분 내지 약 60분의 길이인, 사용.
- [8766] 504. 구현예 47 내지 구현예 503 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8767] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체와 동시에 상기 PD-1 축 결합 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8768] 505. 구현예 47 내지 구현예 504 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8769] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 PD-1 축 결합 길항제를 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8770] 506. 구현예 505에 있어서,
- [8771] 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제를 30 ± 10 분 및/또는 60 ± 10 분에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8772] 507. 구현예 505 또는 구현예 506에 있어서,
- [8773] 상기 방법은 상기 항 TIGIT 길항제 항체를 30 ± 10 분 및/또는 60 ± 10 분에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체 또는 대상체 집단에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8774] 508. 구현예 47 내지 구현예 114 및 구현예 116 내지 구현예 507 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8775] 상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 종양 샘플의 PD-L1 발현 수준이 결정되는, 사용.
- [8776] 509. 구현예 508에 있어서,
- [8777] 상기 대상체 또는 대상체들로부터 수득한 종양 샘플은 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 결정되는, 사용.
- [8778] 510. 구현예 509에 있어서,
- [8779] 상기 PD-L1의 검출가능한 발현 수준은 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준인, 사용.
- [8780] 511. 구현예 510에 있어서,
- [8781] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 염색에 적합한 항 PD-L1 항체로 염색하는 단계를 포함하는 면역 조직화학적(IHC) 분석에 의해 결정되는, 사용.
- [8782] 512. 구현예 511에 있어서,
- [8783] 염색에 적합한 상기 항 PD-L1 항체는 상기 항 PD-L1 항체 SP263, SP142, 22C3 또는 28-8인, 사용.
- [8784] 513. 구현예 511 또는 구현예 512에 있어서,
- [8785] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 벤타나(Ventana) SP263 IHC 분석, 팜(pharm)Dx 22C3 IHC 분석, 벤타나 SP142 IHC 분석, 또는 팜Dx 28-8 IHC 분석을 사용하여 결정되는, 사용.
- [8786] 514. 구현예 47 내지 구현예 109, 구현예 188, 구현예 220 내지 구현예 265, 및 구현예 307 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8787] 항 PD-L1 항체 SP263으로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 사용.
- [8788] 515. 구현예 47 내지 구현예 220, 구현예 265 내지 구현예 338, 및 구현예 370 내지 구현예 423 중 어느 한 구

현예에 있어서,

- [8789] 항 PD-L1 항체 SP142로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 사용.
- [8790] 516. 구현예 47 내지 구현예 113, 구현예 136 내지 구현예 187 및 구현예 220 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8791] 항 PD-L1 항체 22C3으로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 사용.
- [8792] 517. 구현예 47 내지 구현예 114 및 구현예 116 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8793] 항 PD-L1 항체 28-8로 염색하는 단계를 포함하는 IHC 분석에 의해 결정된 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준이 결정되는, 사용.
- [8794] 518. 구현예 514에 있어서,
- [8795] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 종양 관련 면역 세포(TIC)가 5% 이상인, 사용.
- [8796] 519. 구현예 514에 있어서,
- [8797] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 5% 이상 및 20% 미만인, 사용.
- [8798] 520. 구현예 514에 있어서,
- [8799] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 10% 이상인, 사용.
- [8800] 521. 구현예 514에 있어서,
- [8801] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 20% 이상인, 사용.
- [8802] 522. 구현예 514에 있어서,
- [8803] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 10% 이상 및 50% 미만인, 사용.
- [8804] 523. 구현예 514에 있어서,
- [8805] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 TIC가 50% 이상인, 사용.
- [8806] 524. 구현예 514, 구현예 516, 및 구현예 517 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8807] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 1% 이상인, 사용.
- [8808] 525. 구현예 514, 구현예 516, 및 구현예 517 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8809] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 30% 이상인, 사용.
- [8810] 526. 구현예 514, 구현예 516, 및 구현예 517 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8811] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 상기 종양 샘플에서 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 1% 이상 및 50% 미만인, 사용.
- [8812] 527. 구현예 514, 구현예 516, 및 구현예 517 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8813] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 PD-L1 양성 종양 세포 분획이 50% 이상인, 사용.
- [8814] 528. 구현예 515에 있어서,
- [8815] 상기 PD-L1 양성 종양 세포 분획은 PD-L1 발현 종양 침윤성 면역 세포(IC)가 차지하는 종양 면적의 비율인, 사용.
- [8816] 529. 구현예 515에 있어서,
- [8817] PD-L1 발현 종양 침윤성 IC가 차지하는 종양 면적의 비율은 1% 이상인, 사용.
- [8818] 530. 구현예 515에 있어서,

- [8819] PD-L1 발현 중앙 침윤성 IC가 차지하는 중앙 면적의 비율은 5% 이상인, 사용.
- [8820] 531. 구현예 516에 있어서,
- [8821] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 복합 양성 점수(CPS)가 1 이상인, 사용.
- [8822] 532. 구현예 516에 있어서,
- [8823] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 CPS가 10 이상인, 사용.
- [8824] 533. 구현예 516에 있어서,
- [8825] 상기 PD-L1의 검출 가능한 단백질 발현 수준은 CPS가 20 이상인, 사용.
- [8826] 534. 구현예 528 내지 구현예 530 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8827] 상기 IHC 분석은 벤탐나 SP142 IHC 분석인, 사용.
- [8828] 535. 구현예 509에 있어서,
- [8829] 상기 PD-L1의 검출가능한 발현 수준은 PD-L1의 검출 가능한 핵산 발현 수준인, 사용.
- [8830] 536. 구현예 535에 있어서,
- [8831] 상기 PD-L1의 검출가능한 핵산 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로 어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH 또는 이들의 조합에 의해 결정된, 사용.
- [8832] 537. 구현예 47 내지 구현예 423 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8833] 상기 치료는 기준 OS 시간과 비교하여 상기 대상체의 전체 생존(OS)의 증가 및/또는 기준 PFS 시간과 비교하여 상기 대상체의 무진행 생존(PFS)의 증가를 유발하는, 사용.
- [8834] 538. 구현예 537에 있어서:
- [8835] (a) 상기 기준 OS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료 또는 항 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 OS 시간 중앙값이고; 그리고/또는
- [8836] (b) 상기 기준 PFS 시간은 항 TIGIT 길항제 항체 없이 PD-1 축 결합 길항제를 포함한 치료 또는 항 PD-1 축 결합 길항제 없이 항 TIGIT 길항제 항체를 포함한 치료를 받은 대상체 집단의 PFS 시간 중앙값인, 사용.
- [8837] 539. 구현예 52, 구현예 158, 및 구현예 228 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8838] 상기 하나 이상의 화학요법제는 하나 이상의 백금계 화학요법제 및/또는 하나 이상의 비백금계 화학요법제인, 사용.
- [8839] 540. 구현예 539에 있어서,
- [8840] 상기 백금계 화학요법제는 카보플라틴 또는 시스플라틴인, 사용.
- [8841] 541. 구현예 69, 구현예 92, 구현예 127, 구현예 131, 구현예 249, 및 구현예 540에 있어서,
- [8842] 상기 카보플라틴은 AUC = 5 mg/ml/분 또는 AUC = 6 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는, 사용.
- [8843] 542. 구현예 69, 구현예 127, 구현예 162, 구현예 164, 구현예 166, 구현예 168, 및 구현예 540에 있어서,
- [8844] 상기 시스플라틴은 약 75 mg/m² 또는 80 mg/m²의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8845] 543. 구현예 539 내지 구현예 542 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8846] 상기 하나 이상의 비백금계 화학요법제는 항대사물질, 탁산, 또는 토포이소머라제 II 억제제인, 사용.
- [8847] 544. 구현예 62, 구현예 173, 구현예 174, 및 구현예 543에 있어서,
- [8848] 상기 항대사물질은 페메트렉시드, 젬시타빈, 카페시타빈, 또는 5-플루오로우라실인, 사용.
- [8849] 545. 구현예 69, 구현예 127, 구현예 162, 및 구현예 544 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8850] 상기 페메트렉시드는 약 500 mg/m²의 용량으로 투여되는, 사용.

- [8851] 546. 구현예 63, 구현예 64, 구현예 162, 구현예 398, 및 구현예 544 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8852] 상기 켄시타빈은 약 1000 mg/m² 또는 약 1250 mg/m²의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8853] 547. 구현예 544에 있어서,
- [8854] 상기 항대사물질은 카페시타빈인, 사용.
- [8855] 548. 구현예 544 또는 구현예 547에 있어서,
- [8856] 상기 카페시타빈은 약 1250 mg/m²의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8857] 549. 구현예 173, 구현예 174, 구현예 229, 구현예 230, 구현예 239, 구현예 240, 및 구현예 543 내지 구현예 548 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8858] 상기 타산은 파클리탁셀 또는 냅-파클리탁셀인, 사용.
- [8859] 550. 구현예 69, 구현예 162, 및 구현예 549 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8860] 상기 파클리탁셀은 약 175 mg/m² 또는 약 200 mg/m²의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8861] 551. 구현예 63, 구현예 64, 구현예 249, 구현예 398, 및 구현예 549 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8862] 상기 냅-파클리탁셀은 약 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8863] 552. 구현예 80 내지 구현예 91, 구현예 229, 구현예 230, 구현예 239, 구현예 241, 구현예 251 내지 구현예 255, 및 구현예 543항 내지 구현예 551 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8864] 상기 토포이소머라제 II 억제제는 에토포시드, 테니포시드, 독소루비신, 다우노루비신, 미톡산트론, 암사크린, 엘립티신, 아우린트리카르복실산, 또는 HU-331인, 사용.
- [8865] 553. 구현예 69, 구현예 92, 및 구현예 552 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8866] 상기 에토포시드는 약 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8867] 554. 구현예 543 내지 구현예 553 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8868] 상기 하나 이상의 화학요법제는 각각 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 3주마다 2회, 4주마다 1회, 4주마다 2회, 또는 4주마다 3회 투여되는, 사용.
- [8869] 555. 구현예 543 내지 구현예 554 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8870] 상기 하나 이상의 화학요법제는 1회 이상의 투약 주기의 제 1일에 투여되는, 사용.
- [8871] 556. 구현예 544 내지 구현예 555 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8872] 상기 켄시타빈은 4주마다 3회 투여되는, 사용.
- [8873] 557. 구현예 544 내지 구현예 556항 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8874] 상기 켄시타빈은 1회 이상의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및/또는 15일에 투여되는, 사용.
- [8875] 558. 구현예 544 내지 구현예 557 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8876] 상기 카페시타빈은 2주 동안 매일 투여되는, 사용.
- [8877] 559. 구현예 544 내지 구현예 558 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8878] 상기 카페시타빈은 1회 이상의 투약 주기의 제 1일 내지 14일에 투여되는, 사용.
- [8879] 560. 구현예 549 내지 구현예 559 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8880] 상기 냅-파클리탁셀은 4주마다 3회 투여되는, 사용.
- [8881] 561. 구현예 549 내지 구현예 560 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8882] 상기 냅-파클리탁셀은 1회 이상의 투약 주기의 제 1일, 8일, 및 15일에 투여되는, 사용.
- [8883] 562. 구현예 552 내지 구현예 561 중 어느 한 구현예에 있어서,

- [8884] 상기 에토포시드는 3주마다 1일 내지 3일에 투여되는, 사용.
- [8885] 563. 구현예 552 내지 구현예 562 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8886] 상기 에토포시드는 1회 이상의 투약 주기의 제 1일 내지 3일에 투여되는, 사용.
- [8887] 564. 구현예 543 내지 구현예 563 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8888] 상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이전에 투여되는, 사용.
- [8889] 565. 구현예 543 내지 구현예 564 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8890] 상기 하나 이상의 화학요법제는 상기 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이후에 투여되는, 사용.
- [8891] 566. 구현예 543 내지 구현예 565 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8892] 상기 하나 이상의 화학요법제는 정맥내 또는 경구로 투여되는, 사용.
- [8893] 567. 구현예 65, 구현예 310, 및 구현예 311 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8894] 상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8895] 568. 구현예 312 또는 구현예 567에 있어서,
- [8896] 상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8897] 569. 구현예 318 및 구현예 568에 있어서,
- [8898] 상기 VEGF 길항제는 3주마다 약 15 mg/kg의 용량으로 투여되는, 사용.
- [8899] 570. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 구현예 318 내지 구현예 320, 및 구현예 567 내지 구현예 569 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8900] 상기 VEGF 길항제는 항 VEGF 항체인, 사용.
- [8901] 571. 구현예 570에 있어서,
- [8902] 상기 항 VEGF 항체는 베바시주맙의 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는, 사용.
- [8903] 572. 구현예 570 또는 구현예 571에 있어서,
- [8904] 상기 항 VEGF 항체는 베바시주맙인, 사용.
- [8905] 573. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 및 구현예 318 내지 구현예 320 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8906] 상기 항 TIGIT 길항제 항체는 티라글루맙이고, 상기 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙이며, 상기 VEGF 길항제는 베바시주맙인, 사용.
- [8907] 574. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 구현예 318 내지 구현예 320, 및 구현예 567 내지 구현예 573 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8908] 1회 이상의 투약 주기의 제 1일에 상기 VEGF 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8909] 575. 구현예 318 내지 구현예 320 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8910] 1회 이상의 투약 주기의 15일에 상기 VEGF 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8911] 576. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 구현예 318 내지 구현예 320, 및 구현예 567 내지 구현예 575 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8912] 상기 VEGF 길항제는 정맥내 투여되는, 사용.
- [8913] 577. 구현예 576에 있어서,
- [8914] 상기 VEGF 길항제는 90 ± 15분에 걸쳐 정맥내 주입으로 상기 대상체에게 투여되는, 사용.
- [8915] 578. 구현예 65, 구현예 310 내지 구현예 312, 구현예 318 내지 구현예 320, 및 구현예 567 내지 구현예 577

중 어느 한 구현예에 있어서,

- [8916] 상기 VEGF 길항제 이전에 상기 PD-1 축 결합 길항제, 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체 이전에 상기 VEGF 길항제를 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 사용.
- [8917] 579. 구현예 578에 있어서,
- [8918] 상기 방법은 상기 PD-1 축 결합 길항제 투여 후 제1 관찰 기간, 상기 VEGF 길항제 투여 후 제2 관찰 기간, 및 상기 항 TIGIT 길항제 항체 투여 후 제3 관찰 기간을 포함하는, 사용.
- [8919] 580. 구현예 579에 있어서,
- [8920] 상기 제1 관찰 기간, 상기 제2 관찰 기간, 및 상기 제3 관찰 기간은 각각 약 30분 내지 약 120분의 길이인, 사용.
- [8921] 581. 구현예 113, 구현예 128, 구현예 129 내지 구현예 131, 구현예 175 내지 구현예 182, 구현예 210 내지 구현예 214, 구현예 221, 구현예 256, 구현예 257, 구현예 270, 구현예 289, 구현예 290, 구현예 293, 구현예 294, 구현예 297, 구현예 298, 구현예 333, 구현예 362 내지 구현예 365, 구현예 385, 구현예 386, 구현예 389, 구현예 393, 구현예 419, 및 구현예 422 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8922] 티라골루맙 및 아테졸리주맙은 투여 이전에 IV 백(bag)에 결합되는, 사용.
- [8923] 582. 구현예 47 내지 구현예 581 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8924] 상기 대상체는 인간인, 사용.
- [8925] 583. 구현예 47 내지 구현예 582 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8926] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 별도의 제형으로 제공되는, 사용.
- [8927] 584. 구현예 47 내지 구현예 582 중 어느 한 구현예에 있어서,
- [8928] 상기 항 TIGIT 길항제 항체 및 상기 PD-1 축 결합 길항제는 단일의 제형으로 제공되는, 사용.
- [8929] 비록 전술한 발명이 이해의 명료함을 위해 예시 및 실례로서 일부 상세하게 설명되긴 했지만, 이들 설명 및 실례는 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본원에서 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 개시는 명시적으로 그 전체가 본원에 원용된다.

도면

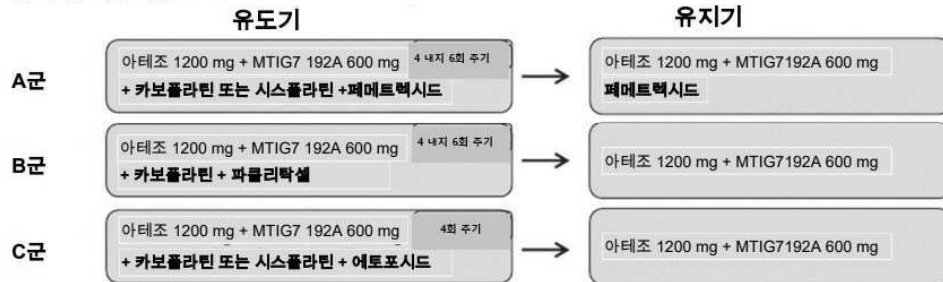
도면1

1b상 확장 코호트

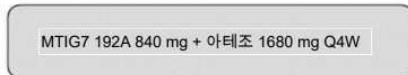
확장 코호트 등록 연구 설계:



1b상 화학요법 확장 코호트:

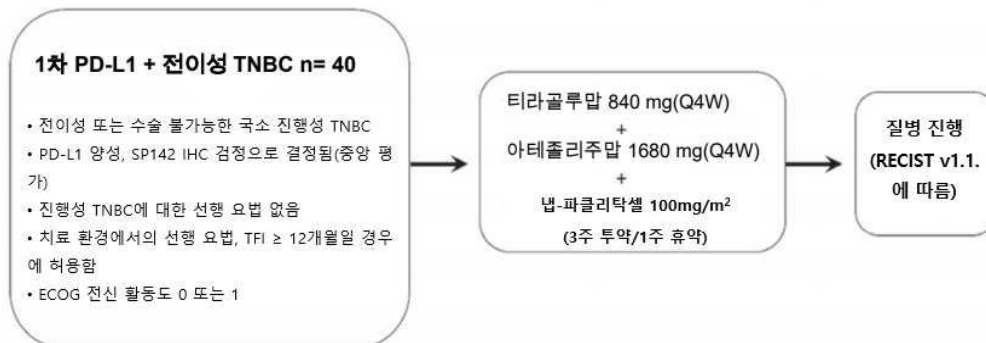


1b상 Q4W 투약 확장 코호트:

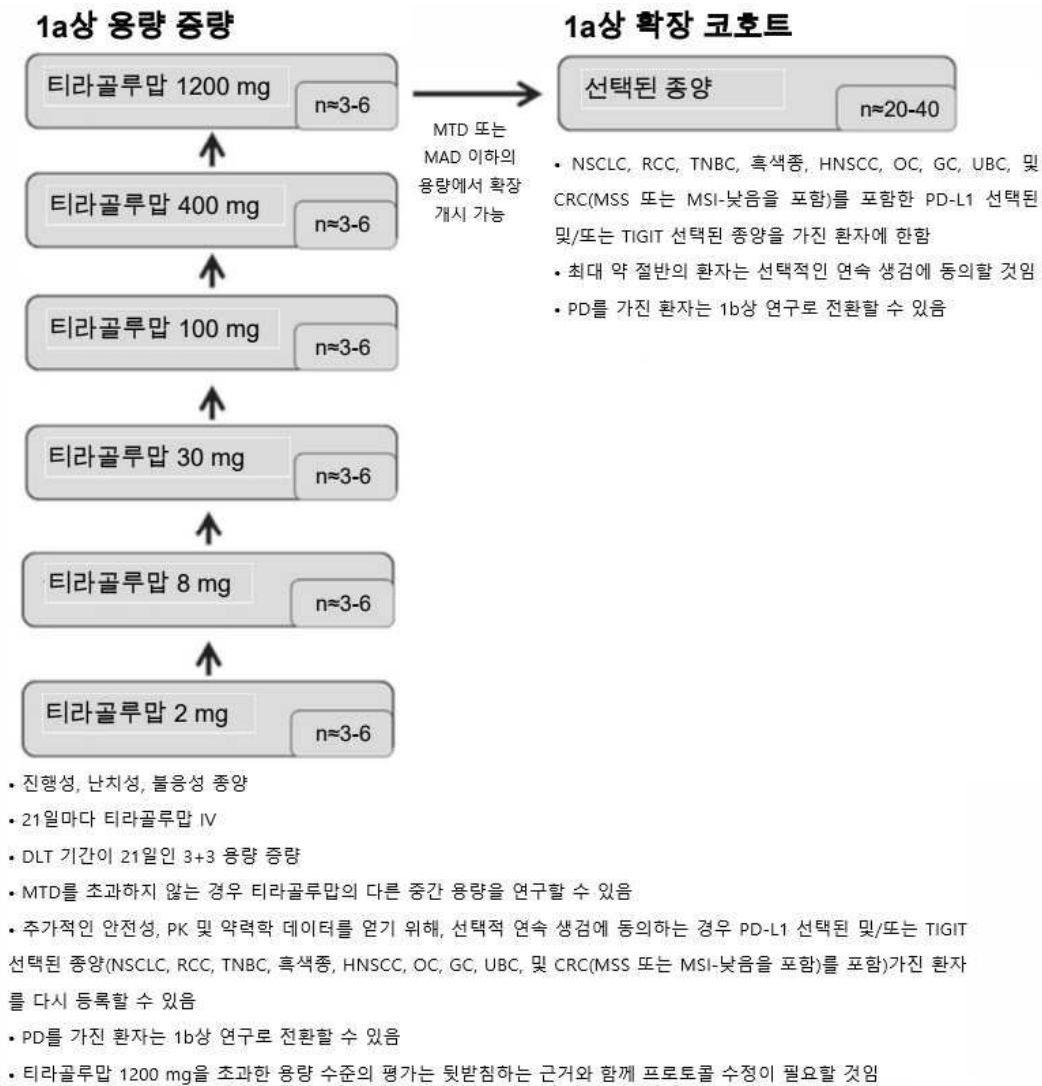


Atezo = 아테졸리주맙; IMC = 독립 모니터링 위원회; Q4W = 4주마다

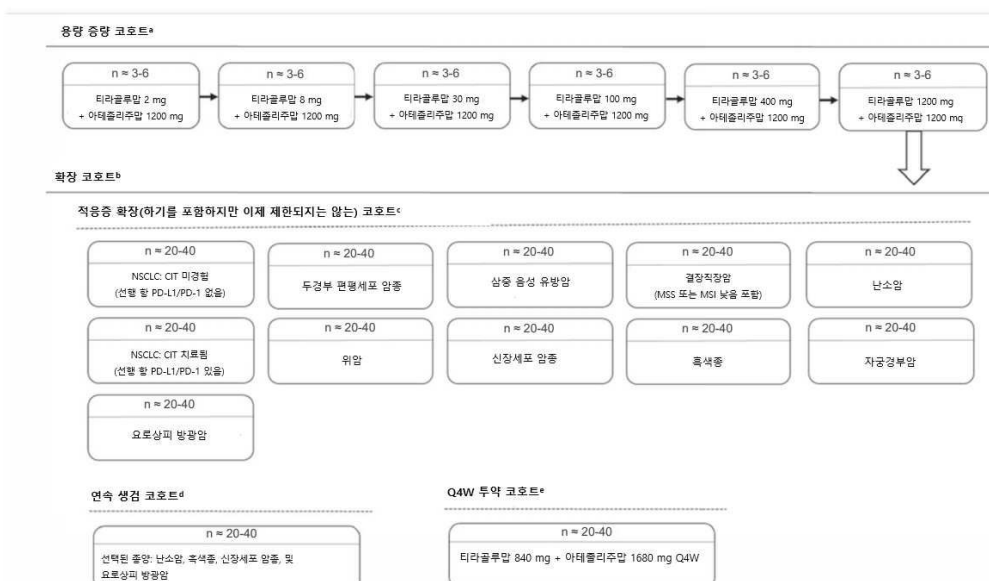
도면2



도면3

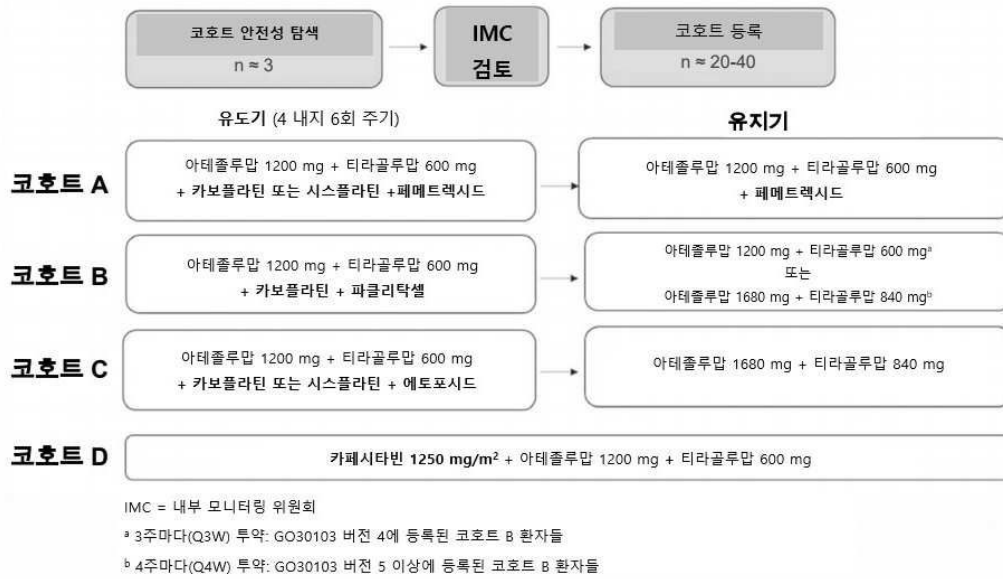


도면4



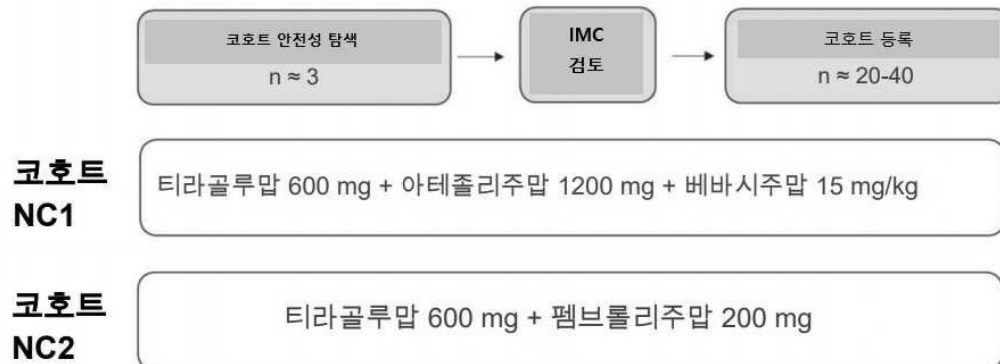
도면5

확장 코호트 A 내지 D의 등록 연구 설계

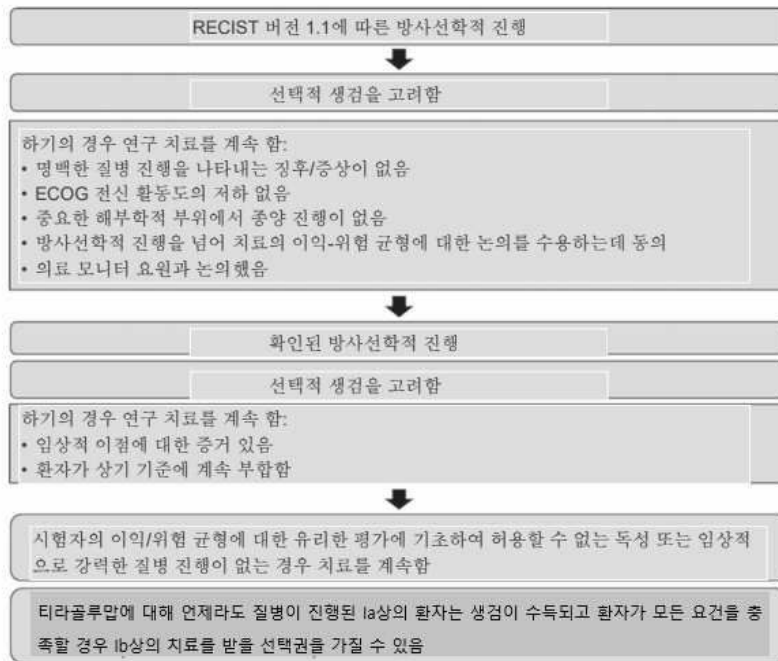


도면6

확장 코호트 NC1 및 NC2의 등록 연구 설계

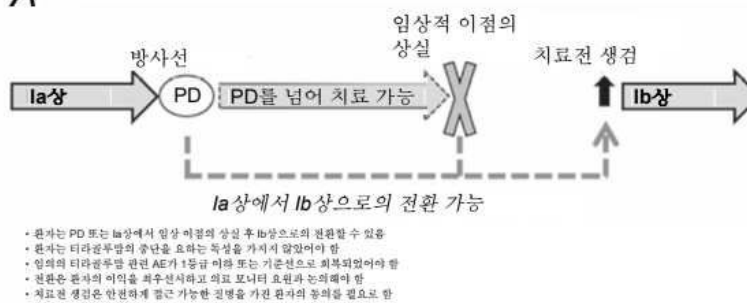


도면7

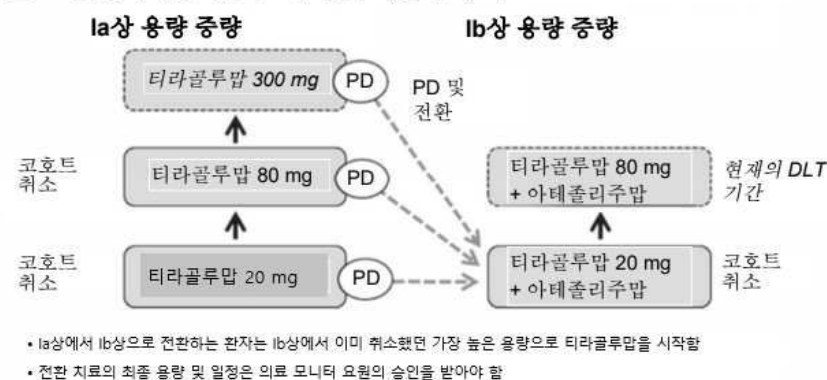


도면8

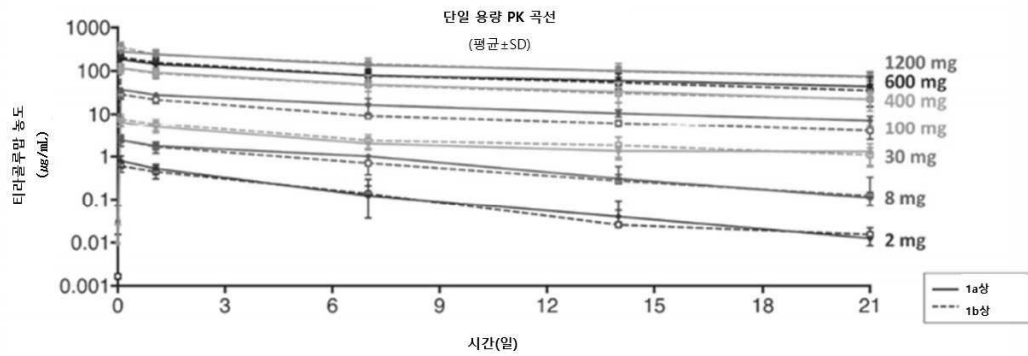
A 1a상에서 1b상으로의 전환 가능성 시기



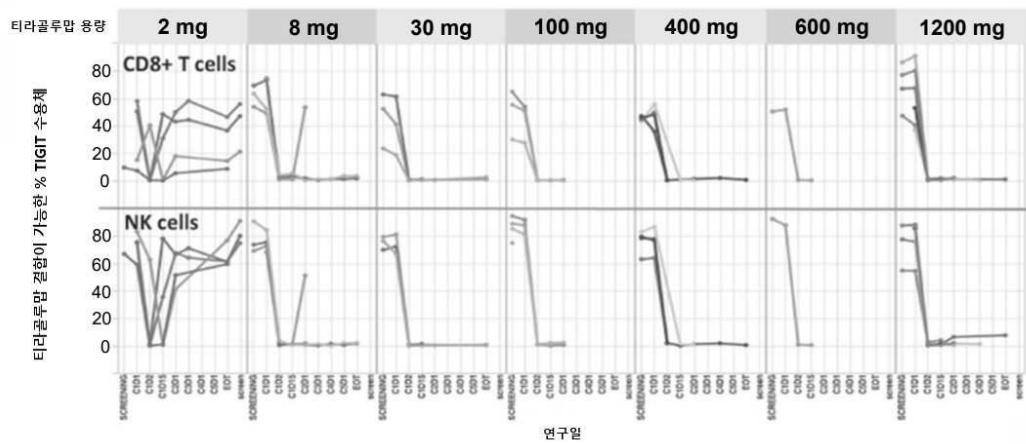
B 1a상에서 1b상으로의 전환 가능성의 예



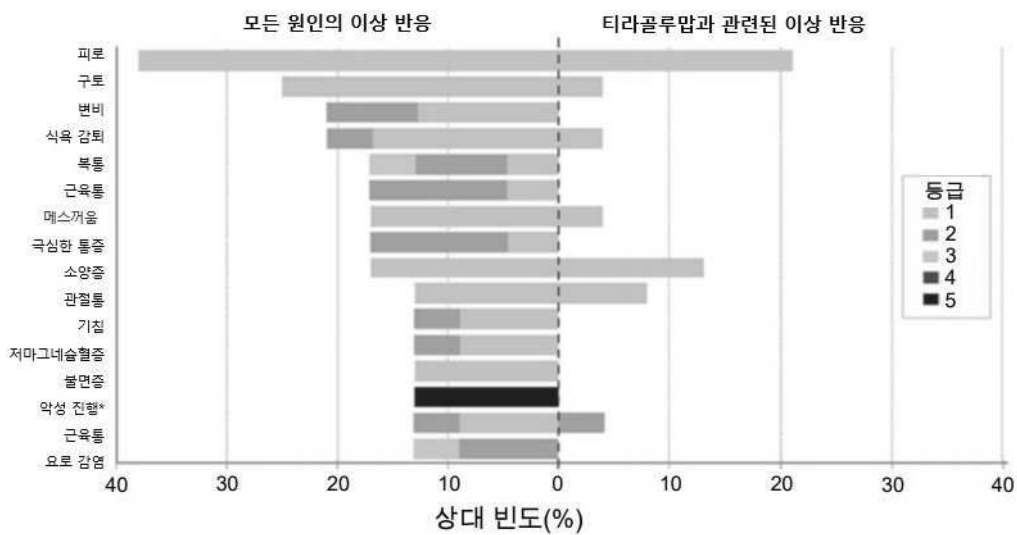
도면9



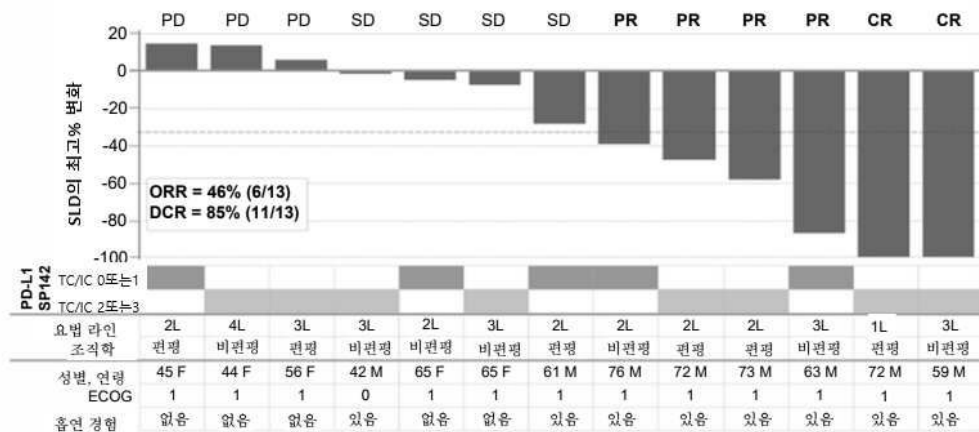
도면10



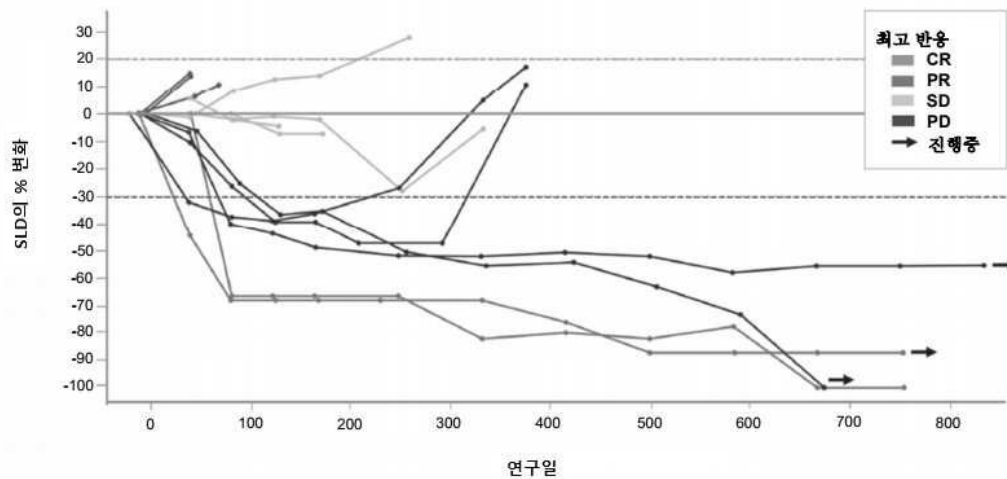
도면11



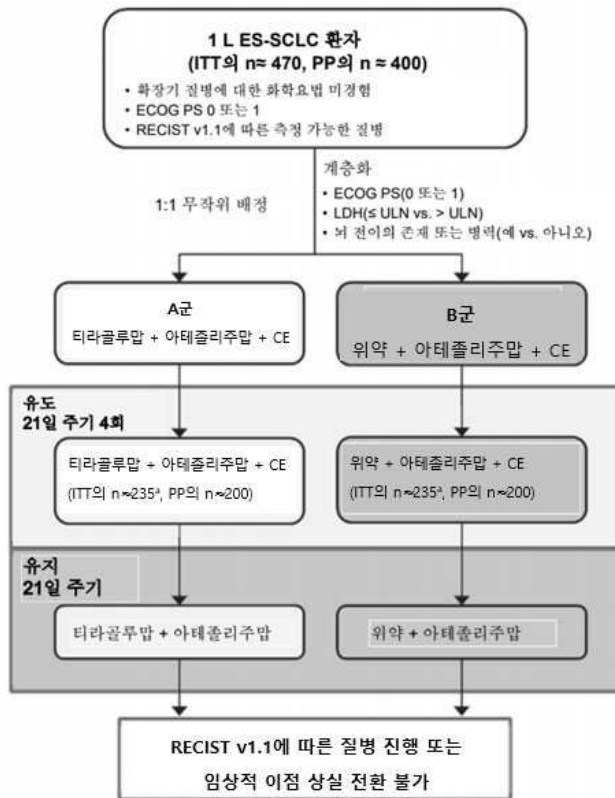
도면15



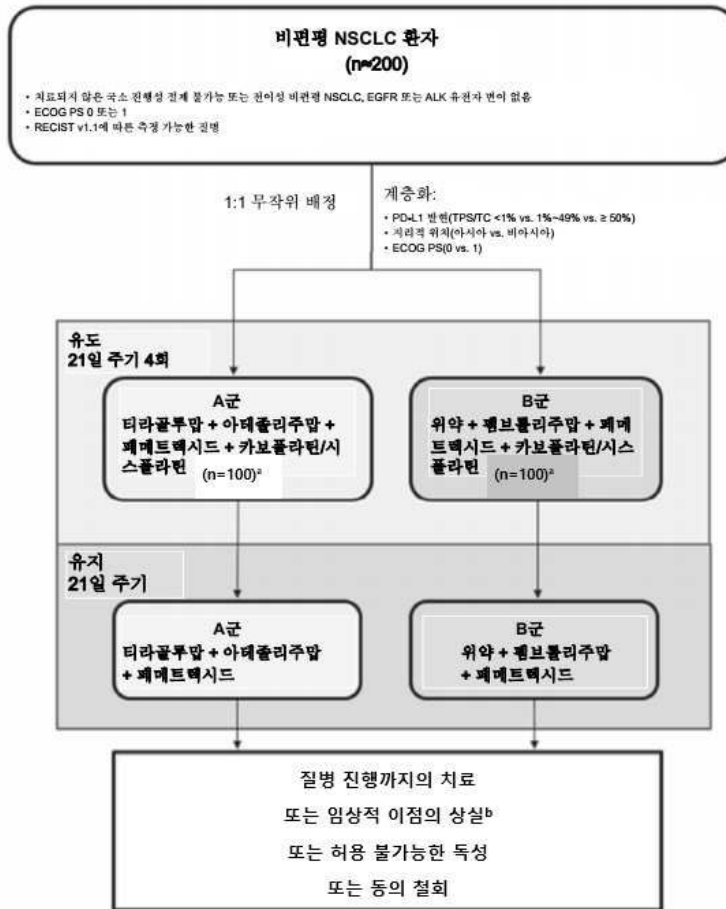
도면16



도면17



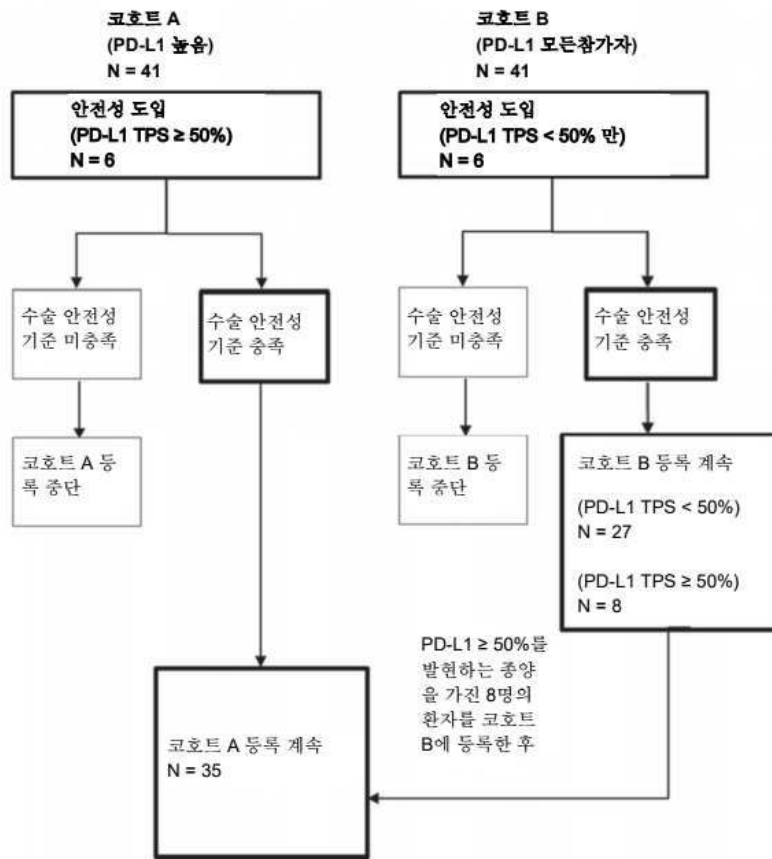
도면18



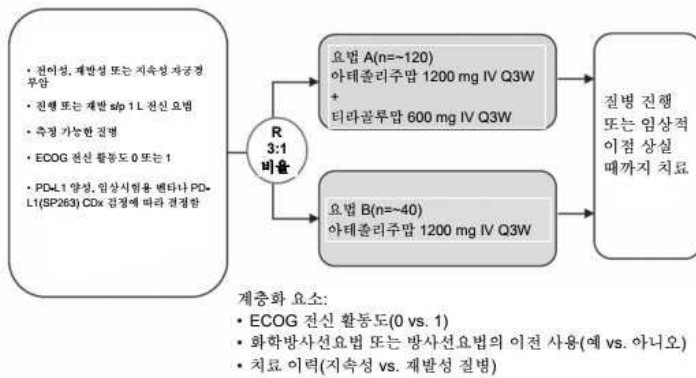
도면19



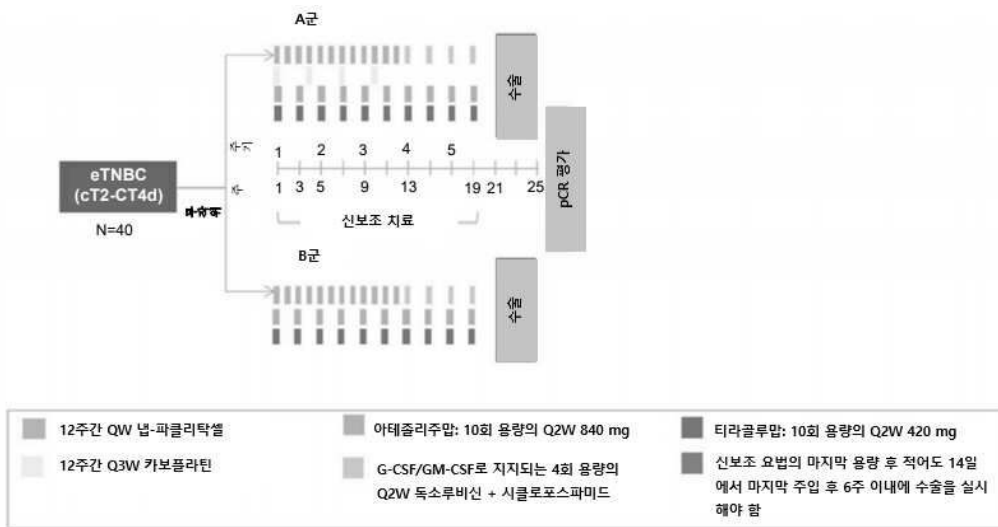
도면20



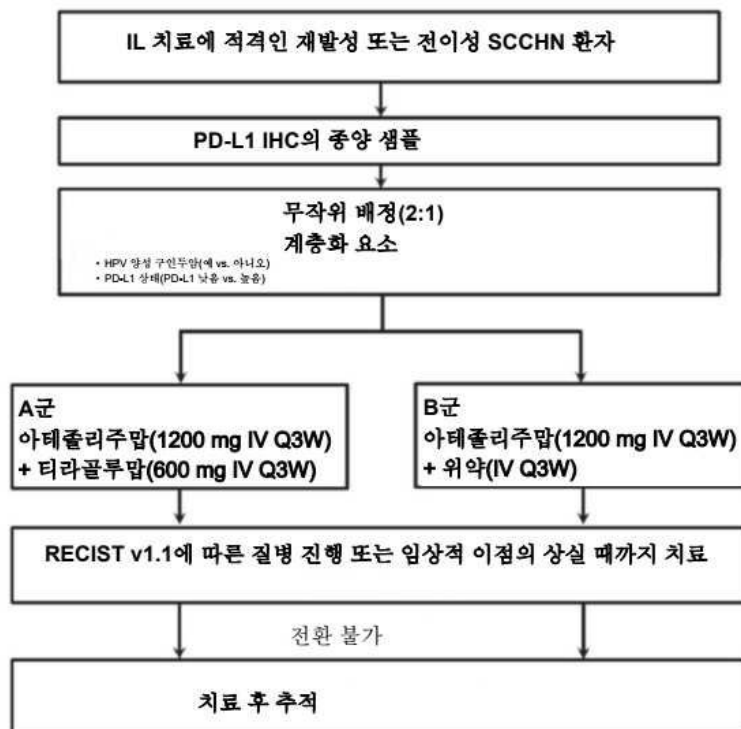
도면21



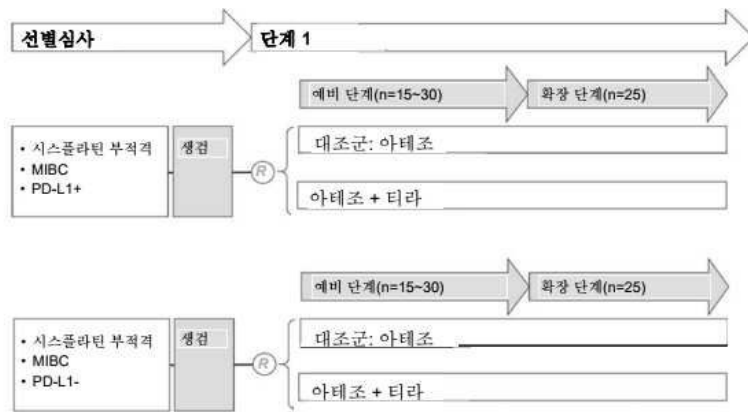
도면22



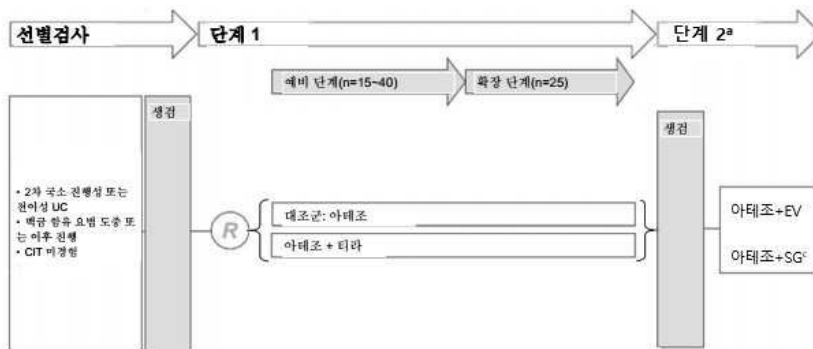
도면23



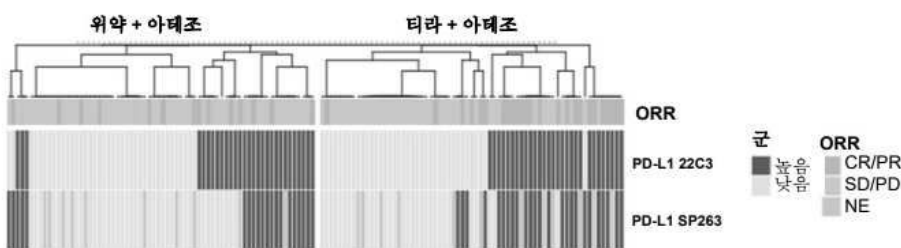
도면24



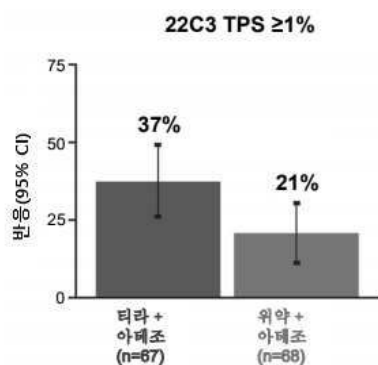
도면25



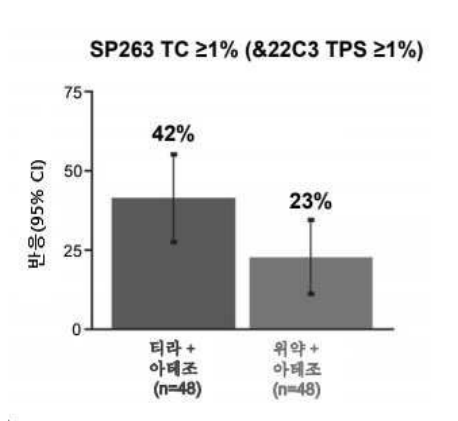
도면26



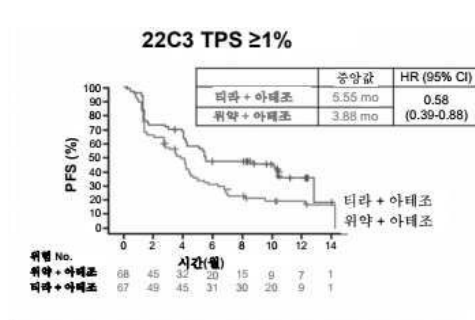
도면27a



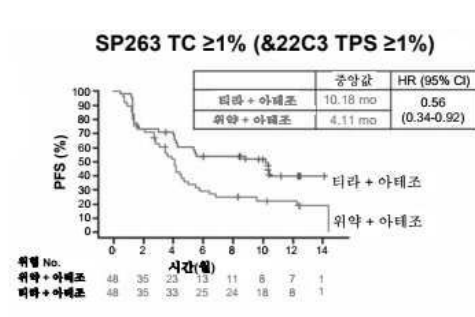
도면27b



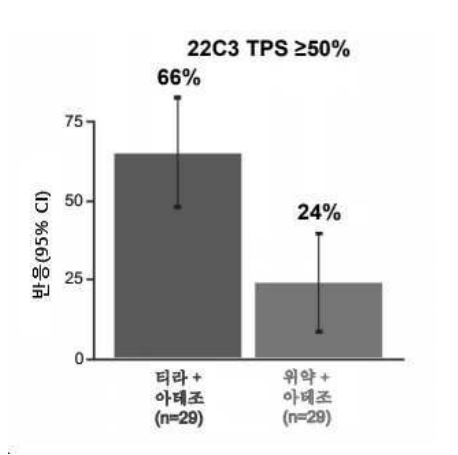
도면28a



도면28b



도면29a



<151> 2020-12-17
 <150> US 63/124,693
 <151> 2020-12-11
 <150> US 63/114,517
 <151> 2020-11-16
 <150> US 63/105,198
 <151> 2020-10-23
 <150> US 63/085,890
 <151> 2020-09-30
 <150> PCT/US2020/049415
 <151> 2020-09-04
 <150> US 63/074,827
 <151>
 > 2020-09-04
 <150> US 63/074,807
 <151> 2020-09-04
 <150> US 63/059,960
 <151> 2020-07-31
 <150> US 63/059,054
 <151> 2020-07-30
 <150> PCT/US2020/024526
 <151> 2020-03-24
 <150> US 62/994,272
 <151> 2020-03-24
 <150> US 62/985,822
 <151> 2020-03-05
 <150> US 62/966,448
 <151> 2020-01-27
 <160> 34
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 1

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 2

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 2

Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 3

Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 4

Lys Ser Ser Gln Thr Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 5

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 6

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 7

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 7

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 8

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 9

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Construct

<400> 10

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 11

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gln or Glu

<400> 11

Xaa Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser

20 25 30

<210> 12

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 12

Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly

1 5 10

<210> 13

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 13

Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln

1 5 10 15

Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys Thr Arg

20 25 30

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 14

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 15

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser

20 25 30

<210> 16

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser

20 25 30

<210> 17

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 17

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro

100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 18

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 18

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro

100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 19

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 19

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Leu Tyr Ser

20 25 30

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

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

100 105 110
Lys

<210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 20

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His
1 5 10

<210> 21
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 21

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 22

Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 23

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 25

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr

1 5

<210> 26

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser

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

 85 90 95
 Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 27

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 27

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

85 90 95

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

100 105

<210> 28

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220

 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 29

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

<210> 30

<211> 244

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

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

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

115 120 125
Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly
130 135 140
Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val
145 150 155 160
Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu

165 170 175
Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser

180 185 190
Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala

195 200 205
Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp

210 215 220
Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe

225 230 235 240
Thr Glu Thr Gly

<210> 31

<211> 223

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln
20 25 30

Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys
35 40 45

Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys Asp Arg Val

50 55 60
Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln Ser Leu Thr Val Asn

65 70 75 80
Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr

85 90 95
Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu

100 105 110
His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly Ala Met Ala Ala Thr

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

180 185 190
 Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp Tyr Phe Asn Val Leu
 195 200 205

Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe Thr Glu Thr Gly
 210 215 220

<210> 32

<211> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
 1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
 20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
 35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
 50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
 65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
 85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
 100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
 115 120 125
 Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
 130 135 140

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

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
 210 215 220
 Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
 225 230 235 240
 Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr
 245 250 255
 Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys
 260 265 270

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
 275 280 285
 Glu Thr
 290

<210> 33

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

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

 100 105 110
 Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
 130 135 140
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 145 150 155 160
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

 165 170 175
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 180 185 190
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 195 200 205
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 210 215 220
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

 225 230 235 240
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 34
<211> 220
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 34

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

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

210 215 220