(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월10일
(11) 등록번호 10-2739487
(24) 등록일자 2024년12월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/574 (2006.01) *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/57415 (2019.01)
A61K 31/337 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7008086
(22) 출원일자(국제) 2019년09월19일
심사청구일자 2022년09월15일
(85) 번역문제출일자 2021년03월18일
(65) 공개번호 10-2021-0062634
(43) 공개일자 2021년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/051984
(87) 국제공개번호 WO 2020/061349
국제공개일자 2020년03월26일
(30) 우선권주장
62/734,677 2018년09월21일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
JP2017530691 A
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 25 항

(73) 특허권자
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
(72) 발명자
몰리네로, 루시아나 로레나
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
추이, 스테판
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
펀케, 로엘
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
(74) 대리인
장덕순, 이귀동

심사관 : 이수진

(54) 발명의 명칭 **3중-음성 유방암에 대한 진단 방법**

(57) 요 약

본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, TNBC)을 진단하고 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 상기 방법은 PD-L1, CD8, 및/또는 기질 종양-침윤 림프구 (sTIL) 중 하나 이상의 존재 및/또는 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 본원에서는 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파플리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성 있는 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공된다. 또한, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 치료요법을 선택하는 방법이 제공된다. 추가로, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 환자, 예를 들어, 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로 동정된 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물이 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
G01N 33/57492 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
G01N 2800/52 (2021.08)

(56) 선행기술조사문헌
Ioannis A Voutsadakis et al, Journal of Cancer Research and Treatment (2016.11.01.), vol 36, no 11, pp 5607-5622.
JAMA Oncology (2018.09.13.) vol 5(1), pp 74-82.
EP03309174 A1
US20150071910 A1
WO2017004092 A1

(30) 우선권주장
62/837,507 2019년04월23일 미국(US)
62/848,163 2019년05월15일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(i) 아테졸리주맙 및

(ii) 납-파클리탁셀(nab-paclitaxel)

을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 3중-음성 유방암(TNBC)을 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이며,

환자로부터 수득된 종양 샘플 중의 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계이며, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없는 것인 단계를 포함하고,

종양 샘플의 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서의 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은, 상기 환자를 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정하는 것인 방법.

청구항 2

국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이며,

(a) 환자로부터 수득된 종양 샘플 중의 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계이며, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없는 것인 단계, 및

(b) 종양 샘플의 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서의 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 상기 환자에 대해

(i) 아테졸리주맙 및

(ii) 납-파클리탁셀

을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 환자로부터 수득된 종양 샘플이

(i) 종양 샘플의 5% 이상 또는

(ii) 종양 샘플의 10% 이상

을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 4

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 환자가 수술할 수 없는 국소 진행성 또는 전이성 TNBC에 대한 선행 화학치료요법 또는 표적화된 전신 치료요법을 받은 적이 없는 것인 방법.

청구항 5

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 국소 진행성 TNBC가 절제될 수 없는 것인 방법.

청구항 6

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 종양 샘플이 포르말린-고정 및 파라핀-포매 (FFPE) 종양 샘플, 보관(archival) 종양 샘플, 새로운(fresh) 종양 샘플 또는 동결된 종양 샘플인 방법.

청구항 7

청구항 1 또는 2에 있어서, PD-L1의 발현 수준이 단백질 발현 수준인 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서, PD-L1의 단백질 발현 수준이 면역조직화학 (IHC), 면역형광, 유세포 분석 또는 웨스턴 블롯을 사용하여 결정되는 것인 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서, PD-L1의 단백질 발현 수준이 IHC를 사용하여 결정되는 것인 방법.

청구항 10

청구항 8에 있어서, PD-L1의 단백질 발현 수준이 항-PD-L1 항체를 사용하여 검출되는 것인 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체가 SP142인 방법.

청구항 12

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부가 무진행 생존률 측면에서 결정되는 것인 방법.

청구항 13

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부가 전체 생존률 측면에서 결정되는 것인 방법.

청구항 14

국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이며,

상기 치료는 납-파클리탁셀과 조합하여 아테졸리주맙을 투여하는 것을 포함하고,

상기 환자는, 환자로부터 수득된 종양 샘플의 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서의 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여, 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 환자로부터 수득된 종양 샘플이

(i) 종양 샘플의 5% 이상 또는

(ii) 종양 샘플의 10% 이상

을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 16

청구항 14에 있어서, 상기 환자가 수술할 수 없는 국소 진행성 또는 전이성 TNBC에 대한 선행 화학치료요법 또는 표적화된 전신 치료요법을 받은 적이 없는 것인 약제학적 조성물.

청구항 17

청구항 14에 있어서, 상기 국소 진행성 TNBC가 절제될 수 없는 것인 약제학적 조성물.

청구항 18

청구항 14에 있어서, 상기 종양 샘플이 FFPE 종양 샘플, 보관 종양 샘플, 새로운 종양 샘플 또는 동결된 종양 샘플인 약제학적 조성물.

청구항 19

청구항 14 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, PD-L1의 발현 수준이 단백질 발현 수준인 약제학적 조성물.

청구항 20

청구항 19에 있어서, PD-L1의 단백질 발현 수준이 IHC, 면역형광, 유세포 분석 또는 웨스턴 블롯을 사용하여 결정되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 21

청구항 20에 있어서, PD-L1의 단백질 발현 수준이 IHC를 사용하여 결정되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 22

청구항 20에 있어서, PD-L1의 단백질 발현 수준이 항-PD-L1 항체를 사용하여 검출되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체가 SP142인 약제학적 조성물.

청구항 24

청구항 14에 있어서, 상기 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부가 무진행 생존률 측면에서 결정되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 25

청구항 14에 있어서, 상기 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부가 전체 생존률 측면에서 결정되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **서열 목록**

[0002] 본 출원은 ASCII 포맷의 전자문서 형태로 제출된 서열 목록을 포함하며 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 2019년 9월 19일자로 생성된 상기 ASCII 카피는 명칭이 51177-023WO4_Sequence_Listing_9.19.19_ST25이고 크기는 23,454 바이트이다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은, 예를 들어, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 (nab-paclitaxel) 또는 파클리탁셀)을, 본 발명의 바이오마커의 존재 및/또는 발현에 근거하여 반응할 가능성이 있는 것으로 동정된 환자에게 투여함으로써 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 3중-음성 유방암 (TNBC))을 진단하고 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] **발명의 배경**

[0006] 암은 인간의 건강에 가장 치명적인 위협 중 하나로 남아 있다. 암 또는 악성 종양은 제어되지 않은 방식으로 빠르고 전이하고 성장하여, 적시에 검출하고 치료하기 매우 어렵게 한다. 미국에서, 암은 매년 130만명의 새로

운 환자에게 영향을 미치고 심장 질환에 다음으로 두 번째로 주요 사망 원인이고 이는 대략 4명 사망자 중 대략 1명을 차지한다. 고형 종양은 대부분의 이러한 사망의 원인이다. 유방암은 여성들 사이에서 가장 흔한 암이다. 유방암의 대략 10-15%는 에스트로겐, 프로게스테론 및 HER2 수용체의 발현에 대해 3중-음성이고, 이는 3중-음성 유방암 (TNBC)으로도 언급된다. TNBC는 통상적으로 에스트로겐 수용체-양성 유방암 및 HER2-양성 유방암보다 더 공격적이고, 치료하기가 어려울 수 있다.

[0007] 예정된 사멸 (death)-리간드 1 (PD-L1)은 암, 만성 감염, 임신, 조직 동종이식 및 자가면역 질환 동안에 면역계 반응의 억제에 관련된 단백질이다. PD-L1은 T-세포, B-세포 및 단핵구의 표면 상에 발현되는 예정된 사멸 1 (PD-1)로서 알려진 억제 수용체에 결합함으로써 면역 반응을 조절한다. PD-L1은 또 다른 수용체, B7-1과의 상호작용을 통해서도 T-세포 기능을 부정적으로 조절한다. PD-L1/PD-1 및 PD-L1/B7-1 복합체의 형성은 T-세포 수용체 신호전달을 부정적으로 조절하여 T-세포 활성화의 후속적 하향조절 및 항-종양 면역 활성의 억제를 초래한다.

[0008] 암 (예를 들어, 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC) 치료에서의 상당한 진전에도 불구하고, 개선된 치료요법 및 진단 방법이 여전히 모색되고 있다.

발명의 내용

[0009] **본 발명의 요약**

[0010] 본 발명은 특히 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법; 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 치료요법을 선택하는 방법; 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법; 및 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0011] 하나의 양상에서, 본 발명은 (i) 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 (ii) 탁산을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법을 특성으로 하고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 환자를 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정한다.

[0012] 또 다른 양상에서, 본 발명은 (i) 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 (ii) 탁산을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법을 특성으로 하고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 환자를 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정한다.

[0013] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법을 특성으로 하고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 (ii) 탁산을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0014] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법을 특성으로 하고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 (ii) 탁산을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0015] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법을 특성으로 하고, 상기 방법은 (i) 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 (ii) 탁산을 포함하

는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0016] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법을 특성으로 하고, 상기 방법은 (i) 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 (ii) 탁산을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다. 일부 구현예에서, 인간 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙이다.

[0017] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하기 위한 방법을 특성으로 하고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 (i) 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 (ii) 탁산을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0018] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하기 위한 방법을 특성으로 하고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 (i) 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 (ii) 탁산을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0019] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 특성으로 하고, 여기서, 상기 치료는 탁산과 조합하여 인간 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다.

[0020] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 특성으로 하고, 여기서, 상기 치료는 탁산과 조합하여 인간 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여, 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 인간 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙이다.

[0021] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 (i) 종양 샘플의 약 5% 이상 또는 (ii) 종양 샘플의 약 10% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는다.

[0022] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자는 수술할 수 없는 국소 진행성 또는 전이성 TNBC에 대한 선행 화학치료요법 또는 표적화된 전신 치료요법을 받은 적이 없다.

[0023] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 국소 진행성 TNBC는 절제할 수 없다.

[0024] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 종양 샘플은 포르말린-고정 및 파라핀-포매 (FFPE) 종양 샘플, 보관 종양 샘플, 새로운 종양 샘플 또는 동결된 종양 샘플이다.

[0025] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, PD-L1의 발현 수준은 단백질 발현 수준이다. 일부 구현예에서, PD-L1의 단백질 발현 수준은 면역조직화학 (IHC), 면역형광, 유세포 분석 또는 웨스턴 블롯을 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, PD-L1의 단백질 발현 수준은 IHC를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, PD-L1의 단백질 발현 수준은 항-PD-L1 항체를 사용하여 검출된다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 SP142이다.

[0026] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 상기 방법은 유효량의 항-암 치료요법을 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0027] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 인간 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙이다.

[0028] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 탁산은 납-파클리탁셀이다.

[0029] 전술한 임의의 양상의 다른 구현예에서, 탁산은 파클리탁셀이다.

[0030] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 무진행 생존 측면에서 결정된다.

[0031] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 전체 생존 측면에서 결정된다.

[0032] 본원에 기재된 다양한 구현예의 성질 중 하나, 일부 또는 전부는 조합되어 본 발명의 다른 구현예를 형성할 수 있음을 이해해야 한다. 본 발명의 이들 및 다른 양상은 당업자에게 자명해질 것이다. 본 발명의 이들 및 다른 구현예는 하기의 상세한 설명에 의해 추가로 기재된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] **I. 서론**

[0034] 본 발명은 암, 예를 들어, 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 3중-음성 유방암 (TNBC))에 대해, 이전에 치료받은 적이 없는 환자에서의 암들을 포함하는, 암에 대한 진단학적 및 치료학적 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 적어도 부분적으로 환자로부터 수득된 샘플 (예를 들어, 종양 샘플)에서 본 발명의 바이오마커들, 예를 들어, PD-L1, CD8, 및/또는 간질 종양-침윤 림프구 (sTIL)의 존재 및/또는 발현 수준(들)의 결정이 암을 갖는 환자가 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부를 결정하기 위해, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법의 치료학적 효능을 최적화하기 위해, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법에 대한 환자 선별을 위해 및/또는 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용하여 암을 앓는 환자의 치료를 위해 암을 앓는 환자를 진단하는데 유용하다는 발견을 토대로 한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 상기 환자는 PD-L1-양성이다. 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 무진행 생존 측면에서 결정된다. 다른 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 전체 생존 측면에서 결정된다.

[0035] **II. 정의**

[0036] 본 발명을 상세하게 설명하기 전에, 본 발명은 물론 변할 수 있는 특정 조성물 또는 생물학적 시스템에 제한되지 않는 것으로 이해되어야만 한다. 본원에 사용된 용어는 단지 특정 구현예를 설명하기 위한 것이며 본 발명을 한정하려는 의도가 아님을 또한 이해해야 한다.

[0037] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같은, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는, 문맥상 명백하게 달리 언급하지 않는 한, 복수에 대한 언급을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "분자"에 대한 언급은 임의로, 2개 이상의 그러한 분자의 조합 등을 포함한다.

[0038] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약"은 이 기술 분야에서 당업자에게 용이하게 알려진 각각의 값에 대한 통상의 오차 범위를 지칭한다. 본원의 값 또는 파라미터의 "약"에 대한 언급은 상기 값 또는 파라미터 자체에 대한 구현예를 포함하고 (기재한다).

[0039] 본원에 기재된 발명의 양상 및 구현예는 양상 및 구현예를 "포함하는", "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0040] 용어 "예정된 사멸 리간드 1" 및 "PD-L1"은 본원에서 고유 서열 PD-L1 폴리펩타이드, 폴리펩타이드 변이체, 및 고유 서열 폴리펩타이드 및 폴리펩타이드 변이체의 단편 (본원에서 추가로 정의되는)을 지칭한다. 본원에 기재된 PD-L1 폴리펩타이드는 다양한 공급원으로부터, 예컨대 인간 조직 유형 또는 또 다른 공급원으로부터 단리되거나 재조합 또는 합성 방법에 의해 제조된 것들일 수 있다.

[0041] "고유 서열 PD-L1 폴리펩타이드"는 천연으로부터 유래된 상응하는 PD-L1 폴리펩타이드와 동일한 아미노산 서열

을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0042] "PD-L1 폴리펩타이드 변이체" 또는 이의 변형어구는 본원에 개시된 바와 같은 임의의 고유 서열 PD-L1 폴리펩타이드 서열과 적어도 약 80% 아미노산 서열 동일성을 갖는 본원에 정의된 바와 같은 PD-L1 폴리펩타이드, 일반적으로 활성 PD-L1 폴리펩타이드를 의미한다. 그러한 PD-L1 폴리펩타이드 변이체는, 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 잔기들이 고유 아미노산 서열의 N- 또는 C-말단에 부가되거나 결실된 PD-L1 폴리펩타이드를 포함한다. 통상적으로, PD-L1 폴리펩타이드 변이체는 본원에 기재된 바와 같은 고유 서열 PD-L1 폴리펩타이드 서열과 적어도 약 80% 아미노산 서열 동일성, 대안적으로 적어도 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 아미노산 서열 동일성을 가질 것이다. 통상적으로, PD-L1 변이체 폴리펩타이드는 적어도 약 10개 아미노산 길이, 대안적으로 적어도 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 또는 289개 아미노산 길이 이상이다. 임의로, PD-L1 변이체 폴리펩타이드는 고유 PD-L1 폴리펩타이드 서열과 비교하여 하나 이하의 보존성 아미노산 치환, 대안적으로, 고유 PD-L1 폴리펩타이드 서열과 비교하여 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이하의 보존성 아미노산 치환을 가질 것이다.

[0043] 용어 "CD8" 또는 "분화 8의 클러스터"는 달리 지적되지 않는 한, T 세포 수용체 (TCR)에 대한 공동-수용체로서 작용하는 막관통 당단백질을 지칭하고, 영장류 (예를 들어, 인간) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함하는, 임의의 척추동물 공급원으로부터 임의의 고유 CD8을 지칭한다. 상기 용어는 세포 내 프로세싱으로부터 비롯된 임의의 형태의 CD8뿐만 아니라 "전장"의 프로세싱되지 않은 CD8을 포함한다. 각각 상이한 유전자에 의해 암호화된 CD8, CD8A 및 CD8B의 2개의 이소형이 있다. 본원에 사용된 바와 같은, CD8은 CD8A 및 CD8B를 포괄한다. 일부 구현예에서, CD8은 인간 CD8이다.

[0044] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "CD8A"는 달리 지적되지 않는 한, 영장류 (예를 들어, 인간) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함하는, 임의의 척추동물 공급원으로부터 임의의 고유 CD8A를 지칭한다. CD8A은 또한 CD8 알파로도 알려져 있다. 상기 용어는 세포 내 프로세싱으로부터 비롯된 임의의 형태의 CD8A뿐만 아니라 "전장"의 프로세싱되지 않은 CD8A를 포함한다. 상기 용어는 또한 CD8A의 천연적으로 발생하는 변이체, 예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립형질 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 CD8A의 아미노산 서열은 UniProtKB 승인 번호 P01732하에 발견될 수 있다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "CD8B"는 달리 지적되지 않는 한, 영장류 (예를 들어, 인간) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함하는, 임의의 척추동물 공급원으로부터 임의의 고유 CD8B를 지칭한다. CD8B는 또한 CD8 베타로도 알려져 있다. 상기 용어는 세포 내 프로세싱으로부터 비롯된 임의의 형태의 CD8B뿐만 아니라 "전장"의 프로세싱되지 않은 CD8B을 포함한다. 상기 용어는 또한 CD8B의 천연적으로 발생하는 변이체, 예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립형질 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 CD8B의 아미노산 서열은 UniProtKB 승인 번호 P10966하에 발견될 수 있다.

[0046] 본원에서 상호교환적으로 사용된 바와 같은 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 폴리뉴클레오타이드의 중합체를 지칭하고 DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 염기, 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제에 의해 또는 합성 반응에 의해 중합체로 혼입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 폴리뉴클레오타이드는, 제한 없이, 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 전형적으로 이중-가닥일 수 있거나 단일- 및 이중-가닥 영역을 포함할 수 있는 DNA 및 RNA를 포함하는 하이브리드 분자를 포함한다. 추가로, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 RNA 또는 DNA 또는 RNA 및 DNA 둘 다를 포함하는 3중-가닥 영역을 지칭한다. 그러한 영역 내 가닥은 동일한 분자로부터 또는 상이한 분자로부터 기원할 수 있다. 상기 영역은 하나 이상의 분자 모두를 포함할 수 있지만, 보다 전형적으로 상기 분자의 일부 영역만을 포함할 수 있다. 3중-나선 영역의 분자들 중 하나는 종종 올리고뉴클레오타이드이다. 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 구체적으로 cDNA를 포함한다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같은 "올리고뉴클레오타이드"는 일반적으로 필수적인 것은 아니지만 약 250개 뉴클레오타이드 길이 미만인 짧은, 단일 가닥의 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 올리고뉴클레오타이드는 합성일 수 있다. 용어 "올리고뉴클레오타이드" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 상호적으로 배타적이지 않다. 폴리뉴클레오타이드에 대한 상기 기재는 동등하게 그리고 완전하게 올리고뉴클레오타이드에 적용될 수 있다.

[0048] 용어 "프라이머"는 핵산에 하이브리드화할 수 있고, 일반적으로 유리된 3'-OH 기를 제공함으로써 상보적인 핵산

의 중합화를 가능하게 할 수 있는 단일 가닥 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0049] 상기 용어 "검출"은 직접적이고 간접적인 검출을 포함하는, 임의의 검출 수단을 포함한다.

[0050] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "바이오마커"는 지시제, 예를 들어, 샘플에서 검출될 수 있는 예측제, 진단제 및/또는 예후제, 예를 들어, PD-L1, CD8, 및/또는 sTIL을 언급한다. 상기 바이오마커는 특정 분자, 병리학적, 조직학적 및/또는 임상적 특성들을 특징으로 하는 특정 서브타입의 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)의 지시제로서 작용할 수 있다. 일부 구현예에서, 바이오마커는 유전자이다. 바이오마커는 폴리뉴클레오타이드 (예를 들어, DNA 및/또는 RNA), 폴리뉴클레오타이드 카피 수 변경 (예를 들어, DNA 카피 수), 폴리펩타이드, 폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드 변형 (예를 들어, 해독 후 변형), 탄수화물, 및/또는 당지질-기반 분자 마커를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0051] 개체에 대한 증가된 임상적 이득과 관련된 바이오마커의 "양" 또는 "수준"은 생물학적 샘플에서 검출 가능한 수준이다. 이들은 당업자에게 알려져 있고 또한 본원에 개시된 방법에 의해 측정될 수 있다. 평가된 바이오마커의 발현 수준 또는 양을 사용하여 치료에 대한 반응을 결정할 수 있다.

[0052] 용어 "발현의 수준" 또는 "발현 수준"은 일반적으로 상호교환적으로 사용되고 일반적으로 생물학적 샘플에서 바이오마커의 양을 지칭한다. "발현"은 일반적으로 이에 의해 정보 (예를 들어, 유전자-암호화되고/되거나 후생적 정보)가 세포에 존재하고 작동하는 구조로 전환되는 프로세스를 지칭한다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 "발현"은 폴리뉴클레오타이드로의 전사, 폴리펩타이드로의 해독, 또는 심지어 폴리뉴클레오타이드 및/또는 폴리펩타이드 변형 (예를 들어, 폴리펩타이드의 해독 후 변형)을 지칭할 수 있다. 전사된 폴리뉴클레오타이드, 해독된 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 및/또는 폴리펩타이드 변형 (예를 들어, 폴리펩타이드의 해독 후 변형)의 단편은 또한, 이들이 대안적 스플라이싱에 의해 생성된 전사체 또는 분해된 전사체로부터, 또는 예를 들어, 단백질용해에 의해 폴리펩타이드의 해독 후 프로세싱으로부터 기원하는지에 상관없이 발현된 것으로서 간주될 것이다. "발현된 유전자"는 mRNA로서 폴리뉴클레오타이드로 전사되고 이어서 폴리펩타이드로 해독되는 것들 그리고 RNA로 전사되지만 폴리펩타이드로 해독되지 않는 (예를 들어, 전달 및 리보솜 RNA) 것들도 포함한다.

[0053] "증가된 발현", "증가된 발현 수준", "증가된 수준", "상승된 발현", "상승된 발현 수준" 또는 "상승된 수준"은 대조군, 예컨대 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)를 앓지 않는 개체 또는 개체들 또는 내부 대조군 (예를 들어, 하우스키핑 바이오마커)에 상대적으로 개체에서 바이오마커의 증가된 발현 또는 증가된 수준을 지칭한다.

[0054] "감소된 발현", "감소된 발현 수준", "감소된 수준", "저하된 발현", "저하된 발현 수준" 또는 "저하된 수준"은 대조군, 예컨대 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)를 앓지 않는 개체 또는 개체들 또는 내부 대조군 (예를 들어, 하우스키핑 바이오마커)에 상대적으로 개체에서 바이오마커의 발현 감소 또는 감소된 수준을 지칭한다. 일부 구현예에서, 저하된 발현은 거의 없는 발현이다.

[0055] 용어 "하우스키핑 바이오마커"는 전형적으로 유사하게 모든 세포 유형에 존재하는 바이오마커 또는 바이오마커들 (예를 들어, 폴리뉴클레오타이드 및/또는 폴리펩타이드)의 군을 언급한다. 일부 구현예에서, 하우스키핑 바이오마커는 "하우스키핑 유전자"이다. "하우스키핑 유전자"는 본원에서 이의 활성이 세포 기능 유지에 필수적이고 전형적으로 유사하게 모든 세포 유형에 존재하는 단백질을 암호화하는 유전자 또는 유전자 군을 지칭한다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "PD-L1-양성"은 검출 가능한 수준의 PD-L1을 발현하는 샘플 (예를 들어, 종양 샘플) 또는 이로부터 PD-L1-양성 샘플이 수득된 대상체를 언급한다. PD-L1은 직접적으로 또는 간접적으로 임의의 적합한 접근법, 예를 들어, 면역조직화학 (IHC)를 사용하여 검출될 수 있다.

[0057] 본원에 사용된 바와 같은 "증폭"은 일반적으로 다중 카피의 목적하는 서열을 생성하는 프로세스를 지칭한다. "다중 카피"는 적어도 2개의 카피를 의미한다. "카피"는 반드시 주형 서열에 대한 완벽한 서열 상보성 또는 동일성을 의미하지는 않는다. 예를 들어, 카피는 뉴클레오타이드 유사체, 예컨대 데옥시이노신, 의도적 서열 변경 (예를 들어, 주형에 하이브리드화될 수 있지만 이에 상보적이지 않은 서열을 포함하는, 프라이머를 통해 도입된 서열 변경), 및/또는 증폭 동안에 일어나는 서열 오류를 포함할 수 있다.

[0058] 용어 "멀티플렉스-PCR"은 단일 반응에서 2개 이상의 DNA 서열을 증폭시킬 목적으로 하나 초과의 프라이머 세트를 사용하여 단일 공급원 (예를 들어, 개체)으로부터 수득된 핵산에 대해 수행된 단일 PCR 반응을 지칭한다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같은 "폴리머라제 연쇄 반응" 또는 "PCR"의 기술은 일반적으로 소량의 특정 부분의 핵산, RNA 및/또는 DNA가, 예를 들어, 미국 특허 제4,683,195호에 기재된 바와 같이 증폭되는 과정을 지칭한다. 일반적으로, 관심 영역 또는 이를 벗어난 영역의 말단으로부터의 서열 정보는 올리고뉴클레오타이드 프라이머가 디

자인될 수 있도록 가용할 필요가 있고; 이들 프라이머는 증폭될 주형의 반대 가닥과 서열에서 동일하거나 유사할 것이다. 2개 프라이머의 5' 말단 뉴클레오타이드는 증폭된 재료의 말단과 일치할 수 있다. PCR은 특이적 RNA 서열, 전체 게놈 DNA로부터의 특이적 DNA 서열, 및 전체 세포 RNA, 박테리오파아지 또는 플라스미드 서열로부터 전사된 cDNA 등을 증폭시키기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로 Mullis 등, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 51:263 (1987) 및 Erlich, ed., PCR Technology, (Stockton Press, NY, 1989)을 참조한다. 본원에 사용된 바와 같은 PCR은 프라이머로서 알려진 핵산 (DNA 또는 RNA)의 사용을 포함하는, 핵산 시험 샘플을 증폭시키기 위한 핵산 폴리머라제 반응 방법의 하나의 예이지만 이에 제한되지 않는 것으로 고려되고, 특정 부분의 핵산을 증폭시키거나 생성하거나, 특정 핵산에 상보적인 특정 부분의 핵산을 증폭시키거나 생성하기 위해 핵산 폴리머라제를 사용한다.

[0060] "정량적 실시간 폴리머라제 연쇄 반응" 또는 "qRT-PCR"은 PCR 생성물의 양이 PCR 반응에서 각각의 단계에서 측정되는 PCR 형태를 지칭한다. 이 기술은, 예를 들어, Cronin 등, Am. J. Pathol. 164(1):35-42 (2004) 및 Ma 등, Cancer Cell 5:607-616 (2004)을 포함한 다양한 간행물에 기재되어 있다.

[0061] 용어 "마이크로어레이"는 기질 상에 하이브리드화될 수 있는 어레이 요소, 바람직하게 폴리뉴클레오타이드 프로브의 정렬된 배열을 지칭한다.

[0062] 용어 "진단"은 분자 또는 병리학적 상태, 질환 또는 병태 (예를 들어, 암 (예를 들어, 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)))의 동정 또는 분류를 지칭하기 위해 본원에 사용된다. 예를 들어, "진단"은 특정 유형의 암의 동정을 지칭할 수 있다. "진단"은 또한, 예를 들어, 조직병리학적 표준에 의해, 또는 분자 특성에 의한 암의 특정 서브타입 (예를 들어, 바이오마커 (예를 들어, 특정 유전자 또는 상기 유전자에 의해 암호화된 단백질)의 발현을 특징으로 하는 서브타입)의 분류를 지칭할 수 있다.

[0063] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "샘플"은, 예를 들어, 물리적, 생화학적, 화학적 및/또는 생리학적 특징을 기준으로, 특징 분석되고/되거나 동정될 세포성 및/또는 다른 분자 실체를 함유하는 관심 대상체 및/또는 개체로부터 수득되거나 유래된 조성물을 지칭한다. 예를 들어, 문구 "질환 샘플" 및 이의 변형어구는 특징 분석되어야 하는 세포 및/또는 분자 실체를 함유하는 것으로 예상되거나 알려진 관심 대상체로부터 수득된 임의의 샘플을 지칭한다. 샘플은 조직 샘플, 1차 또는 배양된 세포 또는 세포주, 세포 상등액, 세포 용해물, 혈소판, 혈청, 혈장, 유리체액, 림프액, 활막액, 여포액, 정액, 양수, 모유, 전혈, 혈액-유래된 세포, 뇨, 뇌척수액, 침, 가래, 눈물, 땀, 점액, 종양 용해물, 및 조직 배양 배지, 조직 추출물, 예컨대 균질화된 조직, 종양 조직, 세포 추출물 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0064] "조직 샘플" 또는 "세포 샘플"은 대상체 또는 개체의 조직으로부터 수득된 총체적 유사 세포를 의미한다. 조직 또는 세포 샘플의 공급원은 새로운, 동결된 및/또는 보존된 기관, 조직 샘플, 생검, 및/또는 흡인물; 혈액 또는 임의의 혈액 성분, 예컨대 혈장; 체액, 예컨대 뇌척수액, 양수, 복막액, 또는 간질액; 대상체의 임신 기간 또는 발육 중 임의의 시점으로부터의 세포로부터의 고형 조직일 수 있다. 조직 샘플은 또한 1차 또는 배양 세포 또는 세포주일 수 있다. 임의로, 조직 또는 세포 샘플은 질환 조직/기관으로부터 수득된다. 예를 들어, "종양 샘플"은 종양 또는 다른 암성 조직으로부터 수득된 조직 샘플이다. 조직 샘플은 세포 유형 (예를 들어, 종양 세포 및 비-종양 세포, 암성 세포 및 비-암성 세포)의 혼합 집단을 함유할 수 있다. 조직 샘플은 보존제, 항응고제, 완충제, 고정제, 영양물, 항생제 등과 같은 천연의 조직과 천연적으로 상호혼합되어 있지 않은 화합물을 함유할 수 있다.

[0065] 본원에 사용된 바와 같은 "종양-침윤 면역 세포"는 종양 또는 이의 샘플 중에 존재하는 임의의 면역 세포를 지칭한다. 종양-침윤 면역 세포는 종양내 면역 세포, 종양 주변 면역 세포, 다른 종양 간질 세포 (예를 들어, 섬유아세포), 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 그러한 종양-침윤 면역 세포는, 예를 들어, T- 림프구(예컨대 CD8+ T 림프구 및/또는 CD4+ T 림프구), B 림프구, 또는 과립구 (예를 들어, 호중구, 호산구 및 호염기구), 단핵세포, 대식세포, 수지상 세포 (예를 들어, 상호교차된 수지상 세포 (interdigitating dendritic cell)), 조직구 및 천연 킬러 세포를 포함하는 다른 골수 계통 세포일 수 있다.

[0066] 본원에 사용된 바와 같은 "종양 세포"는 종양 또는 이의 샘플에 존재하는 임의의 종양 세포를 지칭한다. 종양 세포는 당업계에 알려지고/알려지거나 본원에 기재된 방법을 사용하여, 종양 샘플에 존재할 수 있는 다른 세포, 예를 들어, 간질 세포 및 종양-침윤 면역 세포와 구분될 수 있다.

[0067] 본원에 사용된 바와 같은 "참조 샘플", "참조 세포", "참조 조직", "대조군 샘플", "대조군 세포" 또는 "대조군 조직"은 비교 목적을 위해 사용되는 샘플, 세포, 조직, 표준물 또는 수준을 지칭한다. 하나의 구현예에서, 참

조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 동일한 대상체 또는 개체의 신체 (예를 들어, 조직 또는 세포)의 건강하고/하거나 비-환부 부분으로부터 수득된다. 예를 들어, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 건강하고/하거나 환부 세포 또는 조직에 인접한 비-환부 세포 또는 조직 (예를 들어, 종양에 인접한 세포 또는 조직)일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 참조 샘플은 동일한 대상체 또는 개체의 신체의 처리되지 않은 조직 및/또는 세포로부터 수득된다. 또 다른 구현예에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 대상체 또는 개체가 아닌 개체의 신체의 건강하고/하거나 비-환부 부분 (예를 들어, 조직 또는 세포)으로부터 수득된다. 심지어 또 다른 구현예에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 대상체 또는 개체가 아닌 개체의 신체의 비처리된 조직 및/또는 세포로부터 수득된다.

[0068] 본원의 목적을 위해, 조직 샘플의 "섹션"은 조직 샘플 (예를 들어, 종양 샘플)의 단일 부분 또는 조각, 예를 들어, 얇은 슬라이스의 조직 또는 조직 샘플로부터 절단된 세포를 언급한다. 조직 샘플의 다중 섹션은 취해지고 분석에 적용될 수 있는 것으로 이해되어야만 하고, 단, 조직 샘플의 동일한 섹션은 형태학적 및 분자 수준 둘 다에서 분석될 수 있거나 폴리펩타이드 (예를 들어, 면역조직화학에 의해) 및/또는 폴리뉴클레오타이드 (예를 들어, 동일계 하이브리드화에 의해)와 관련하여 분석될 수 있는 것으로 이해된다.

[0069] "상호관련된" 또는 "상호관계하는"은 임의의 방식으로 제1 분석 또는 프로토콜의 수행능 및/또는 결과를 제2 분석 또는 프로토콜의 수행능 및/또는 결과와 비교함을 의미한다. 예를 들어, 당업자는 제2 프로토콜을 수행하는 데 있어서 제1 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있고/있거나, 당업자는 제2 분석 또는 프로토콜이 수행되어야만 하는지를 결정하기 위한 제1 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있다. 폴리펩타이드 분석 또는 프로토콜의 구현예와 관련하여, 당업자는 특정 치료 용법이 수행되어야만 하는지의 여부를 결정하기 위한 폴리펩타이드 발현 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드 분석 또는 프로토콜의 구현예와 관련하여, 당업자는 특정 치료 용법이 수행되어야만 하는지의 여부를 결정하기 위해 폴리뉴클레오타이드 발현 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있다.

[0070] 본원에 사용된 경우 용어 "에 근거하여"는 하나 이상의 바이오마커에 대한 정보가 치료 결정, 패키지 삽입물 상에 제공된 정보 또는 시판/프로모션 지침 등을 알리는데 사용됨을 의미한다.

[0071] 본원에 사용된 용어 "표지"는 직접적으로 또는 간접적으로 폴리뉴클레오타이드 프로브 또는 항체와 같은 시약에 접합되거나 융합되고 이것이 접합되거나 융합된 시약의 검출을 촉진시키는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 표지는 자체적으로 검출될 수 있고 (예를 들어, 방사능동위원소 표지 또는 형광성 표지) 또는 효소 표지의 경우에, 검출될 수 있는 기질 화합물 또는 조성물의 화학적 변경을 촉매할 수 있다. 용어는 검출 가능한 물질을 프로브 또는 항체에 커플링 (즉, 물리적 연결)에 의한 프로브 또는 항체의 직접적인 표지화뿐만 아니라 직접 표지되는 또 다른 시약과의 반응성에 의한 프로브 또는 항체의 간접적 표지화를 포함하는 것으로 의도된다. 간접적 표지화의 예는 형광성으로-표지된 2차 항체, 및 DNA 프로브의 비오틴으로의 말단-표지화를 사용하여 이것이 형광성으로-표지된 스트렙타비딘으로 검출될 수 있도록 하는 1차 항체의 검출을 포함한다.

[0072] 용어 "PD-1 축 결합 길항제"는 PD-1 신호전달 축 상에 신호 전달로부터 비롯되는 T-세포 기능부전을 제거하기 위해, 하나 이상의 이의 결합 파트너와 PD-1 축 결합 파트너의 상호작용을 억제하는 분자를 지칭하고, 이 결과는 T 세포 기능 (예를 들어, 증식, 사이토킨 생성 및/또는 표적 세포 사멸)을 복구하거나 증진시킨다. 본원에 사용된 바와 같이, PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제, PD-1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제를 포함한다.

[0073] 용어 "PD-L1 결합 길항제"는 PD-1 및/또는 B7-1과 같은 이의 결합 파트너 중 하나 이상과 PD-L1의 상호작용으로부터 비롯된 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 폐지시키거나, 방해하는 분자를 지칭한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 이의 결합 파트너로의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-1 및/또는 B7-1로의 PD-L1의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체, 이의 항원-결합 단편, 면역어드헤신, 융합 단백질, 올리고펩타이드 및 PD-1 및/또는 B7-1과 같은, 이의 결합 파트너 중 하나 이상과 PD-L1의 상호작용으로부터 비롯되는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 폐지시키거나, 방해하는 기타 분자를 포함한다. 하나의 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1을 통한 T 림프구 매개된 신호전달 상에서 발현되는 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통해 매개되는, 기능부전 T-세포가 덜 기능부전이 되도록 하기 위해 (예를 들어, 항원 인지에 대한 이펙터 반응을 증진시키는) 음성 동시-자극 신호를 감소시킨다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 특정 양상에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 WHO 약물 정보 (International Nonproprietary Names for

Pharmaceutical Substances), Recommended INN: List 74, Vol. 29, No. 3, 2015 (페이지 387 참조) 와 함께 TECENTRIQ™로서 시판되는 아테졸리주맙이다. 또 다른 특정 양상에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 MDX-1105이다. 여전히 또 다른 특정 양상에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 YW243.55.S70이다. 여전히 또 다른 특정 양상에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 MEDI4736 (두르발루맙)이다. 여전히 또 다른 특정 양상에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 MSB0010718C (아벨루맙)이다.

[0074] 용어 "PD-1 결합 길항제"는 PD-L1 및/또는 PD-L2와 같은 이의 결합 파트너 중 하나 이상과 PD-1의 상호작용으로부터 비롯된 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 폐지시키거나, 방해하는 분자를 지칭한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 이의 결합 파트너 중 하나 이상으로의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PD-1 결합 길항제는 PD-L1 및/또는 PD-L2으로의 PD-1의 결합을 억제한다. 예를 들어, PD-1 결합 길항제는 PD-L1 및/또는 PD-L2와 PD-1의 상호작용으로부터 비롯되는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 폐지시키거나, 방해하는, 항-PD-1 항체, 이의 항원-결합 단편, 면역어드헤신, 융합 단백질, 올리고펩타이드 및 기타 분자를 포함한다. 하나의 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1을 통한 T 림프구 매개된 신호전달 상에서 발현되는 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통해 매개되는, 기능부전 T-세포가 덜 기능부전이 되도록 하기 위해 (예를 들어, 항원 인지에 대한 이펙터 반응을 증진시키는) 음성 동시-자극 신호를 감소시킨다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체이다. 특정 양상에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기재된 MDX-1106 (니볼루맙)이다. 또 다른 특정 양상에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기재된 MK-3475 (펨브롤리주맙)이다. 또 다른 특정 양상에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기재된 MEDI-0680 (AMP-514)이다. 또 다른 특정 양상에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기재된 PDR001이다. 또 다른 특정 양상에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기재된 REGN2810이다. 또 다른 특정 양상에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기재된 BGB-108이다.

[0075] 용어 "PD-L2 결합 길항제"는 PD-1과 같은 이의 결합 파트너 중 하나 이상과 PD-L2의 상호작용으로부터 비롯된 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 폐지시키거나, 방해하는 분자를 지칭한다. 일부 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2의 이의 결합 파트너 중 하나 이상으로의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2의 PD-1로의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L2 길항제는 PD-1과 같은, 이의 결합 파트너 중 하나 이상과 PD-L2의 상호작용으로부터 비롯되는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 폐지시키거나, 방해하는, 항-PD-L2 항체, 이의 항원-결합 단편, 면역어드헤신, 융합 단백질, 올리고펩타이드 및 기타 분자를 포함한다. 하나의 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2를 통한 T 림프구 매개된 신호전달 상에서 발현되는 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통해 매개되는, 기능부전 T-세포가 덜 기능부전이 되도록 하기 위해 (예를 들어, 항원 인지에 대한 이펙터 반응을 증진시키는) 음성 동시-자극 신호를 감소시킨다. 일부 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 면역어드헤신이다.

[0076] 본원에 사용된 바와 같은 "탁산"은 튜불린에 결합하여 마이크로튜불 어셈블리 및 안정화를 촉진시킬 수 있고/있거나 마이크로튜불 탈중합화를 차단할 수 있는 디터펜이다. 본원에 포함된 탁산은 탁소이드 10-데아세틸바카틴 III 및/또는 이의 유도체를 포함한다. 예시적인 탁산은 파클리탁셀 (즉, TAXOL®, CAS # 33069-62-4), 도세탁셀 (즉, TAXOTERE®, CAS # 114977-28-5), 라로탁셀, 카바지탁셀, 밀라탁셀, 테세탁셀 및/또는 오라탁셀을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 탁산은 알부민-코팅된 나노입자 (예를 들어, 나노-알부민 결합된 (납)-파클리탁셀, 즉, ABRAXANE® 및/또는 납-도데탁셀, ABI-008)이다. 일부 구현예에서, 탁산은 납-파클리탁셀 (ABRAXANE®)이다. 일부 구현예에서, 탁산은 CREMAPHOR® (예를 들어, TAXOL®) 및/또는 TWEEN®, 예컨대 폴리소르베이트 80 (예를 들어, TAXOTERE®) 중에서 제형화된다. 일부 구현예에서, 탁산은 리포좀-캡슐화된 탁산이다. 일부 구현예에서, 탁산은 탁산의 프로드럭 형태 및/또는 접합된 형태 (예를 들어, 파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루멕스 및/또는 리놀레일 카보네이트-파클리탁셀에 공유적으로 접합된 DHA)이다. 일부 구현예에서, 파클리탁셀은 실질적으로 계면활성제 없이 (예를 들어, CREMAPHOR® 및/또는 TWEEN®, 예컨대 TOCOSOL® 파클리탁셀의 부재하에) 제형화된다.

[0077] 면역 기능부전의 맥락에서 용어 "기능부전"은 항원성 자극에 대한 감소된 면역 반응 상태를 지칭한다. 상기 용어는 항원 인지가 일어날 수 있지만 이어지는 면역 반응이 감염 또는 종양 성장을 제어하는데 효과적이지 않은 "소진" 및/또는 "아네르기" 둘 다의 통상적인 요소들을 포함한다.

[0078] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "기능부전"은 또한 항원 인지에 대해 불량하거나 무응답, 구체적으로 항원 인지를 다운스트림 T 세포 이펙터 기능, 예를 들어, 증식, 사이토킨 생성 (예를 들어, IL-2) 및/또는 표적 세포 사멸로 해독하는데 손상된 능력을 포함한다.

[0079] 용어 "아네르기"는 T-세포 수용체를 통해 전달되는 불완전 또는 불충분한 신호로부터 비롯되는 항원 자극에 대한 무반응 상태 (예를 들어, ras-활성화 부재하에 세포내 Ca^{+2}의 증가)를 지칭한다. T 세포 아네르기는 또한 동시-자극의 부재하에 항원을 사용한 자극 시 세포가 동시-자극 관련하에서도 항원에 의한 후속 활성화에 불량하게 되어 발생할 수 있다. 무반응 상태는 흔히 인터류킨-2의 존재에 의해 무시될 수 있다. 아네르기성 T-세포는 클론 확장이 되지 않고/않거나 이펙터 기능을 획득하지 못한다.

[0080] 용어 "소진"은 많은 만성 감염 및 암 동안에 일어나는 지속적 TCR 신호전달로부터 발생하는 T 세포 기능부전 상태로서 T 세포 소진을 지칭한다. 이것은 불완전 또는 결핍 신호전달을 통해서가 아니라 지속적 신호전달로부터 발생한다는 점에서 아네르기와 구분된다. 이것은 불량한 이펙터 기능, 억제성 수용체의 지속적 발현 및 기능성 이펙터 또는 메모리 T 세포의 것과는 구분되는 전사 상태에 의해 정의된다. 소진은 감염 및 종양의 최적의 제어를 차단한다. 소진은 외부 음성 조절 경로 (예를 들어, 면역조절 사이토킨)뿐만 아니라 세포 내부 음성 조절 (동시자극) 경로 (PD-1, B7-H3, B7-H4 등) 둘 다로부터 비롯될 수 있다.

[0081] "종양 면역력"은 종양이 면역 인지 및 제거를 회피하는 프로세스를 지칭한다. 따라서, 치료학적 개념으로서, 종양 면역력은 그러한 회피가 약화된 경우 "치료된" 것이고, 종양은 면역계에 의해 인지되고 공격받는다. 종양 인지의 예는 종양 결합, 종양 수축 및 종양 제거를 포함한다.

[0082] "면역원성"은 면역 반응을 유발하는 특정 물질의 능력을 지칭한다. 종양은 면역원성이고 종양 면역원성의 증진은 면역 반응에 의한 종양 세포의 제거를 원조한다. 종양 면역원성을 증진시키는 예는 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 사용한 치료를 포함한다.

[0083] 본 발명의 문맥에서 용어 "반응한다" 또는 "~에 반응성"은 암 (예를 들어, 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC))을 앓거나, 암에 걸린 것으로 의심되거나 암에 걸리기 쉬운 환자가 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 치료요법, 예를 들어, 항-암 치료요법에 대한 반응을 보여줌을 나타낸다. 당업자는 본 발명의 방법에 따른 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법으로 치료받은 인간이 반응을 나타낼지의 여부를 결정하기가 용이할 것이다. 예를 들어, 반응은 감소되고/되거나 중단된 종양 성장, 종양 크기의 감소 및/또는 암의 하나 이상의 증상의 개선과 같은 암을 앓는 것의 감소에 의해 반영될 수 있다. 바람직하게, 상기 반응은 암의 전이성 전환의 감소되거나 줄어든 지표 또는 암의 지표, 예를 들어, 전이 형성의 예방 또는 전이의 수 또는 크기의 감소에 의해 반영될 수 있다. 반응은, 예를 들어, 완전한 반응, 부분적 반응, 무진행 생존에서의 개선, 전체 생존에서의 개선 또는 지속적 반응일 수 있다. 일부 구현예에서, 반응은 무진행 생존에서의 개선이다. 다른 구현예에서, 반응은 전체 생존에서의 개선이다.

[0084] "지속적 반응"은 치료 중단 후 감소하는 종양 성장에 대한 지속적 효과를 지칭한다. 예를 들어, 종양 크기는 투여 단계의 개시점에서의 크기와 비교하여 동일하거나 보다 작은 상태로 남아 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 지속적 반응은 치료 지속기간과 적어도 동일한 지속기간, 치료 지속 기간의 적어도 1.5X, 2.0X, 2.5X, 또는 3.0X 길이를 갖는다.

[0085] 본원에 사용된 바와 같은 "암 재발을 감소시키거나 억제하는"은 종양 또는 암 재발 또는 종양 또는 암 진행을 감소시키거나 억제함을 의미한다. 본원에 개시된 바와 같은, 암 재발 및/또는 암 진행은, 제한 없이, 암 전이를 포함한다.

[0086] 본원에 사용된 바와 같은 "완전한 반응" 또는 "CR"은 모든 표적 병변의 소실을 지칭한다.

[0087] 본원에 사용된 바와 같은 "부분 반응" 또는 "PR"은 기준선 최장 직경의 합 (SLD)을 참조로 하여, 표적 병변의 SLD에서 적어도 30% 감소를 지칭한다.

[0088] 본원에 사용된 바와 같은 "안정한 질환" 또는 "SD"는 치료가 개시된 이후 최소 SLD를 참조로 하여, PR을 정량하기 위한 표적 병변의 충분한 수축 또는 PD를 정량하기 위한 충분한 증가를 지칭하지 않는다.

[0089] 본원에 사용된 바와 같은 "진행성 질환" 또는 "PD"는 치료가 개시된 이후 기록된 최저 SLD 또는 하나 이상의 새로운 병변의 존재를 참조로 하여, 표적 병변의 SLD에서 적어도 20% 증가를 지칭한다.

[0090] 본원에 사용된 바와 같은 "무진행 생존" (PFS)은 치료 동안 그리고 치료 후 치료 중인 질환 (예를 들어, 암)이 악화되지 않는 시간의 길이를 지칭한다. 무진행 생존은 환자가 완전한 반응 또는 부분 반응을 경험한 시간의

양뿐만 아니라 환자가 안정한 질환을 경험한 시간의 양을 포함할 수 있다.

[0091] 본원에 사용된 바와 같은, "전체 반응률" 또는 "객관적 반응률" (ORR)은 완전한 반응 (CR)률 및 부분 반응 (PR)률의 합을 지칭한다.

[0092] 본원에 사용된 바와 같은 "전체 생존" (OS)은 특정 지속기간 후 생존할 가능성이 있는 그룹 내 개체들의 백분율을 지칭한다.

[0093] 용어 "약제학적 제형"은 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이도록 하기 위해 그러한 형태로 존재하고 제형이 투여될 대상체에게 허용 가능하지 않게 독성인 추가의 성분들을 함유하지 않는 제제를 지칭한다. 그러한 제형은 멸균성이다. "약제학적으로 허용되는" 부형제 (비히클, 첨가제)는 유효량의 사용되는 활성 성분을 제공하기 위해 대상체 포유동물에게 합리적으로 투여될 수 있는 것들이다.

[0094] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료"는 임상 병리학의 과정 동안에 치료받는 개체 또는 세포의 천연 과정을 변경하도록 디자인된 임상적 중재를 지칭한다. 치료의 바람직한 효과는 질환 진행률을 감소시키거나, 질환 상태, 및 차도 또는 개선된 예후를 개선하거나 완화시킴을 포함한다. 예를 들어, 개체는 암과 연관된 하나 이상의 증상이 완화되거나 제거된 경우 성공적으로 "치료되고", 이는 암성 세포의 증식을 감소시키고 (파괴하고), 질환으로부터 비롯된 증상을 감소시키고, 질환을 앓는 자들의 삶의 질을 증가시키고, 질환을 치료하기 위해 요구되는 다른 의약의 용량을 감소시키고/시키거나 개체의 생존을 연장시킴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0095] 본원에 사용된 바와 같은 질환의 "진행을 지연시키는"은 질환 (예컨대 암)의 발병을 지연시키고, 방해하고, 서행시키고, 지체시키고, 안정화시키고/시키거나 연기함을 의미한다. 이러한 지연은 질환의 병력 및/또는 치료받는 개체에 따라 다양한 시간의 길이일 수 있다. 당업자에게 자명한 바와 같이, 충분하거나 유의적인 지연은 개체가 질환을 발병하지 않는다는 점에서의 효과적인 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 말기 암, 예컨대 전이 진행은 지연될 수 있다.

[0096] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 바와 같은 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 특정 장애의 측정 가능한 개선 또는 예방을 수행하기 위해 요구되는 적어도 최소량이다. 본원에서 유효량은 환자의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 목적하는 반응을 유발하는 제제의 능력과 같은 인자에 따라 다양할 수 있다. 유효량은 또한 치료의 임의의 독성 또는 치명적 효과가 치료학적으로 이로운 효과에 의해 압도되는 양이다. 예방학적 사용을 위해, 이롭거나 목적하는 결과는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 거동 증상, 이의 합병증 및 질환 발병 동안에 나타나는 중간 병리학적 표현형을 포함하는, 위험을 제거하거나 감소시키거나, 중증도를 줄이거나, 질환의 발명을 지연시키는 것과 같은 결과를 포함한다. 치료학적 사용을 위해, 이롭거나 목적하는 결과는 질환으로부터 비롯된 하나 이상의 증상을 감소시키고, 질환을 앓는 자들의 삶의 질을 증가시키고, 질환을 치료하기 위해 요구되는 다른 의약의 용량을 감소시키고, 예컨대 표적화를 통한 또 다른 의약의 효과를 증진시키고, 질환의 진행을 지연시키고/시키거나 생존을 연장시키는 것과 같은 임상적 결과를 포함한다. 암 또는 종양의 경우에, 유효량의 약물은 암 세포의 수를 감소시키고; 종양 크기를 감소시키고; 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 억제하고 (즉, 어느 정도 서행시키거나 바람직하게 중단시키고); 종양 전이를 억제하고 (즉, 어느 정도 서행시키고 바람직하게 중단시키고); 어느 정도 종양 성장을 억제하고/하거나; 어느 정도 상기 장애와 연관된 증상들 하나 이상을 경감시키는데 효과를 가질 수 있다. 유효량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 유효량의 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물은 직접적으로 또는 간접적으로 예방학적 또는 치료학적 치료를 성취하기에 충분한 양이다. 임상 맥락에서 이해되는 바와 같이, 유효량의 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물은 또 다른 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물과 함께 달성될 수 있거나 달성될 수 없다. 따라서, "유효량"은 하나 이상의 치료제를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있고, 단일 제제는 하나 이상의 다른 제제와 함께 목적하는 결과가 달성될 수 있거나 성취되는 경우 유효량으로 투여되는 것으로 고려될 수 있다.

[0097] 본원에 사용된 바와 같이 "와 조합하여" 또는 "와 함께"는 또 다른 치료 방식에 추가로 하나의 치료 방식의 투여를 지칭한다. 이와 같이, "와 함께"는 다른 치료 방식의 개체로의 투여 전, 투여 동안에 또는 투여 후 하나의 치료 방식의 투여를 지칭한다.

[0098] "장애"는 포유동물이 문제의 장애에 걸리기 쉬운 병리학적 병태를 포함하는 만성 및 급성 장애 또는 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 치료로부터 이득이 되는 임의의 병태이다.

[0099] 용어 "세포 증식 장애" 및 "증식 장애"는 비정상 세포 증식과 어느 정도 연관된 장애를 지칭한다. 하나의 구현예에서, 세포 증식 장애는 암이다. 하나의 구현예에서, 세포 증식 장애는 종양이다.

[0100] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "종양"은 악성이든 양성이든 상관없이 모든 신생물 세포 성장 및 증식, 및 모든

전암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. 용어 "암", "암성", "세포 증식 장애", "증식 장애" 및 "종양"은 본원에 언급된 바와 같이 상호 배타적이지 않다.

[0101] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적 병태를 지칭하거나 기재한다. 용어 "유방암"은 HER2+ 유방암 및 3중-음성 유방암 (TNBC)을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 상기 암은 유방암의 형태이고, 여기서, 암성 세포는 에스트로겐 수용체 (ER-), 프로게스테론 수용체 (PR-), 및 HER2 (HER2-)에 대해 음성이고, 이는 국소로 진행될 수 있고, 절제될 수 없고/없거나 전이성 (예를 들어, 전이성 3중-음성 유방암 (mTNBC))일 수 있다. 본원에 기재된 방법은 국소 진행성 및/또는 전이성인 암을 포함하는, 다양한 기의 암을 치료하는데 적합하다. 암 단계 결정에서, 국소 진행성이란, 일반적으로 국소화된 영역으로부터 인근의 조직 및/또는 림프절로 전파된 암으로서 정의된다. 로마 숫자 단계결정 시스템에서, 국소 진행성이란, 일반적으로 II 기 또는 III 기로 분류된다. 전이성인 암은 암이 신체 전반에 걸쳐 원거리 조직 및 기관으로 전파되는 기 (IV 기)이다.

[0102] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "세포독성제"는 세포에 치명적인 (예를 들어, 세포 사멸을 유발하거나, 증식을 억제하거나, 다르게는 세포 기능을 방해하는) 임의의 제제를 지칭한다. 세포독성제는 방사성 동위원소 (예를 들어, At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} 및 Lu의 방사성 동위원소); 화학 치료제; 성장 억제제; 효소 및 이의 단편, 예컨대 핵산분해 효소; 및 독소, 예컨대 이의 단편 및/또는 변이체를 포함하는, 세균, 진균류, 식물 또는 동물 기원의 소분자 독소 또는 효소적 활성 독소를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 세포독성제는 항-마이크로튜불 제제, 백금 배위 착물, 알킬화제, 항생제, 토포이소머라제 II 억제제, 항대사물, 토포이소머라제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 티로신 키나제 혈관형성 억제제, 면역 치료제, 아폽토시스 촉진제, LDH-A의 억제제, 지방산 생합성의 억제제, 세포 주기 신호전달 억제제, HDAC 억제제, 프로테아좀 억제제 및 암 대사의 억제제로부터 선택될 수 있다. 하나의 구현예에서, 세포독성제는 백금계 화학 치료제이다. 하나의 구현예에서 세포독성제는 EGFR의 길항제이다. 하나의 구현예에서, 세포독성제는 N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (예를 들어, 에를로티닙, TARCEVA™)이다. 하나의 구현예에서, 세포독성제는 RAF 억제제이다. 하나의 구현예에서, RAF 억제제는 BRAF 및/또는 CRAF 억제제이다. 하나의 구현예에서, RAF 억제제는 베무라페닙이다. 하나의 구현예에서, 세포독성제는 PI3K 억제제이다.

[0103] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "화학 치료제"는 암의 치료에 유용한 화합물, 예컨대 mTNBC를 포함한다. 화학 치료제의 예는 에를로티닙 (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), 보르테조밉 (VELCADE®, Millennium Pharm.), 디설피람, 에피갈로카테킨 갈레이트, 살리노스포라미드 A, 카필조밉, 17-AAG (겔다나마이신), 라디시콜, 락테이트 데하이드로게나제 A (LDH-A), 폴베스트란트 (FASLODEX®, AstraZeneca), 수니팁 (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), 로나파밉 (SCH 66336), 소라페닙 (NEXAVAR®, Bayer Labs), 게피티닙 (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 CYTOXAN® 사이클로스포스파미드; 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스파라미드 및 트리메틸로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 아세토게닌 (특히, 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (토포테칸 및 이리노테칸을 포함함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (이의 아도젤레신, 카젤레신 및 비젤레신 합성 유사체를 포함함); 크립토피신 (특히, 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 아드레노코르티코스테로이드 (프레드리손 및 프레드니솔론을 포함함); 시프로테론 아세테이트; 5α-리덕타제 (피나스테리드 및 두타스테리드를 포함함); 보리노스타트, 로미뎁신, 파노비노스타트, 발프론산, 모세티노스타트 돌라스타틴; 알데스류킨, 탈크 듀오카마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1을 포함함); 에류테로빈; 판크라티스타틴; 사코딕틴; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로마파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님누스틴; 항생제, 예컨대 에네디인 항상제 (예를 들어, 칼리케아미신, 특히, 칼리케아미신 γ1I 및 칼리케아미신 ω1I (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* 33:183-186 (1994)); 디네미신 A를 포함하는 디네미신; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 및 네오카지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 및 관련 색소단백질 에네디인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 액티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캑티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, 크

로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN® (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 튜버시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물, 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스톨락톤; 항-안드로겐, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제 (replenisher), 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피담놀; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카바진; PSK® 폴리사카라이드 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 라족산; 리족신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸라민; 트리코테센 (특히 T-2 톡신, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁산; 클로람부실; GEMZAR® (겜시타빈); 6-티오구아닌; 머캅토퓨린; 메토트렉세이트; 빈블라스틴; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; NAVELBINE® (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (XELODA®); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예컨대 레틴산; 및 상기 기재된 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0104] 화학 치료제는 또한 "백금계" 화학 치료제를 포함하고, 이는 분자의 통합 부분으로서 백금을 함유하는 유기 화합물을 포함한다. 전형적으로, 백금계 화학 치료제는 백금의 배위 착물이다. 백금계 화학 치료제는 때로는 당업계에서 "플라틴"으로 불리운다. 백금계 화학 치료제의 예는 카보플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0105] 화학 치료제는 또한 (i) 예를 들어, 타목시펜 (NOLVADEX®; 타목시펜 시트레이트를 포함함), 랄록시펜, 드롤록시펜, 요독시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케톡시펜, LY117018, 온나프리스톤 및 FARESTON® (토레미핀 시트레이트)을 포함하는, 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM)와 같은 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항-호르몬 제제; (ii) 예를 들어, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE® (메게스트롤 아세테이트), AROMASIN® (엑세메스탄; Pfizer), 포르메스타니에, 파드로졸, RIVISOR® (보로졸), FEMARA® (레트로졸; Novartis), 및 ARIMIDEX® (아나스트로졸; AstraZeneca)과 같은, 부신에서 에스트로겐 생성을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제; (iii) 항-안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 부세렐린, 트리프테렐린, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 디에틸스틸베스트롤, 프레마린, 플루옥시메스테론, 올 트랜스레티노산, 펜레티니드, 및 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나제 억제제; (v) 지질 키나제 억제제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히, 예를 들어, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras와 같은 비정상 세포 증식에 관련된 신호전달 경로 내 유전자들의 발현을 억제하는 것들; (vii) 리보자임, 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예를 들어, ANGIOZYME®) 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신, 예컨대 유전자 치료요법 백신, 예를 들어, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, 및 VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제, 예컨대 LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; 및 (ix) 상기 기재된 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0106] 화학 치료제는 또한 항체, 예컨대 알렘투주맙 (Campath), 베바시주맙 (AVASTIN®, Genentech); 세툭시맙 (ERBITUX®, Imclone); 파니투무맙 (VECTIBIX®, Amgen), 리툭시맙 (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), 페르투주맙 (OMNITARG®, 2C4, Genentech), 트라스투주맙 (HERCEPTIN®, Genentech), 토시투모맙 (Bexxar, Corixia), 및 항체 약물 접합체, 겜투주맙 오조가미신 (MYLOTARG®, Wyeth)을 포함한다. 본 발명의 화합물과 조합된 제제로서 치료 잠재력을 갖는 추가의 인간화된 모노클로날 항체는 다음을 포함한다: 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피네우주맙, 비바투주맙 머탄신, 칸투주맙 머탄신, 세델리주맙, 세르톨리주맙 페골, 시드푸시투주맙, 시드투주맙, 다클리주맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에를리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주

맙, 겜투주맙 오조가미신, 이노투주맙 오조가미신, 이필리무맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파스콜리주맙, 펙푸시투주맙, 펙투주맙, 펙셀리주맙, 랄리비주맙, 라니비주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주납, 로벨리주맙, 루플리주맙, 시브로투주맙, 시플리주맙, 손투주맙, 타카투주맙 테트락세탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 테피바주맙, 토실리주맙, 토랄리주맙, 투코투주맙 셀모류킨, 투쿠시투주맙, 우마비주맙, 우르톡사주맙, 우스테키누맙, 비실리주맙, 및 인터류킨-12 p40 단백질을 인지하도록 유전학적으로 변형된, 재조합 배타적 인간-서열, 전장 IgG_1 λ 항체인 항-인터류킨-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories).

[0107] 화학 치료제는 또한 "EGFR 억제제"를 포함하고, 이는 EGFR에 결합하거나 다르게는 직접 상호작용하고, 이의 신호전달 활성을 차단하거나 감소시키고, 대안적으로 "EGFR 길항제"로서 지칭된다. 그러한 제제의 예는 EGFR에 결합하는 항체 및 소분자를 포함한다. EGFR에 결합하는 항체의 예는 MAb 579 (ATCC CRL HB 8506), MAb 455 (ATCC CRL HB8507), MAb 225 (ATCC CRL 8508), MAb 528 (ATCC CRL 8509) (참조: 미국 특허 제4,943,533호) 및 이의 변이체, 예컨대 키메라화된 225 (C225 또는 세툭시맙; ERBUTIX®) 및 재형성된 인간 225 (H225) (참조: 예를 들어, 제WO 96/40210호, Imclone Systems Inc.); IMC-11F8, 완전한 인간 EGFR-표적화된 항체 (Imclone); II형 돌연변이체 EGFR에 결합하는 항체 (미국 특허 제5,212,290호); 미국 특허 제5,891,996호에 기재된 바와 같이 EGFR에 결합하는 인간화된 키메라 항체; 및 EGFR에 결합하는 인간 항체, 예컨대 ABX-EGF 또는 파니투무맙 (참조: 제WO98/50433호, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (참조: Stragliotto 등, *Eur. J. Cancer* 32A:636-640 (1996)); EGFR 결합 (EMD/Merck)을 위한 EGF 및 TGF-알파 둘 다와 경쟁하는 EGFR에 대해 지시된 인간화된 EGFR인 EMD7200 (마투주맙); 인간 EGFR 항체, HuMax-EGFR (GenMab); E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 및 E7.6.3으로서 알려져 있고 미국 제6,235,883호에 기재된 완전한 인간 항체; MDX-447 (Medarex Inc); 및 mAb 806 또는 인간화된 mAb 806 (Johns 등, *J. Biol. Chem.* 279(29):30375-30384 (2004))을 포함한다. 항-EGFR 항체는 세포독성제와 접합됨에 따라 면역접합체를 생성할 수 있다 (참조: 예를 들어, EP659439A2, Merck Patent GmbH). EGFR 길항제는 미국 특허 제5,616,582호, 제5,457,105호, 제5,475,001호, 제5,654,307호, 제5,679,683호, 제6,084,095호, 제6,265,410호, 제6,455,534호, 제6,521,620호, 제6,596,726호, 제6,713,484호, 제5,770,599호, 제6,140,332호, 제5,866,572호, 제6,399,602호, 제6,344,459호, 제6,602,863호, 제6,391,874호, 제6,344,455호, 제5,760,041호, 제6,002,008호, 및 제5,747,498호, 및 하기의 PCT 공개 공보: 제WO98/14451호, 제WO98/50038호, 제WO99/09016호, 및 제WO99/24037호에 기재된 화합물과 같은 소분자를 포함한다. 특정 소분자 EGFR 길항제는 OSI-774 (CP-358774, 에를로티닙, TARCEVA® Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805 (CI 1033, 2-프로펜나미드, N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-6-퀴나졸리닐]-, 디하이드로클로라이드, Pfizer Inc.); ZD1839, 게피티닙 (IRESSA®) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-아미노-4-(3-메틸페닐-아미노)-퀴나졸린, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-N2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,8-디아민, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-페닐에틸)아미노]-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀); (R)-6-(4-하이드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘); CL-387785 (N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-퀴나졸리닐]-2-부틴아미드); EKB-569 (N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-에퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부테나미드) (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); 이중 EGFR/HER2 티로신 키나제 억제제, 예컨대 라파니닙 (TYKERB®, GSK572016 또는 N-[3-클로로-4-[(3 플루오로페닐)메톡시]페닐]-6[5[[[2-메틸설포닐)에틸]아미노]메틸]-2-푸라닐]-4-퀴나졸리나민)을 포함한다.

[0108] 화학 치료제는 또한 이전 문단에 언급된 EGFR-표적화된 약물을 포함하는 "티로신 키나제 억제제"; 소분자 HER2 티로신 키나제 억제제, 예컨대 제조원 (Takeda)으로부터 시판되는 TAK165; CP-724,714, ErbB2 수용체 티로신 키나제의 경구 선택적 억제제 (Pfizer 및 OSI); EGFR에 우선적으로 결합하지만 HER2 및 EGFR 둘 다의 과발현 세포를 억제하는 이중-HER 억제제, 예컨대 EKB-569 (제조원 (Wyeth)으로부터 시판); 라파티닙 (GSK572016; 제조원 (Glaxo-SmithKline)으로부터 시판), 경구 HER2 및 EGFR 티로신 키나제 억제제; PKI-166 (제조원 (Novartis)으로부터 시판); 범-HER 억제제, 예컨대 카너티닙 (CI-1033; Pharmacia); Raf-1 억제제, 예컨대 Raf-1 신호전달을 억제하는 제조원 (ISIS Pharmaceuticals)으로부터 시판되는 안티센스 제제 ISIS-5132; 비-HER-표적화된 티로신 키나제 억제제, 예컨대 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, 제조원 (Glaxo SmithKline)으로부터 시판); 다중-표적화된 티로신 키나제 억제제, 예컨대 수니티닙 (SUTENT®, 제조원 (Pfizer)으로부터 시판); VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제, 예컨대 바탈라닙 (PTK787/ZK222584, 제조원 (Novartis/Schering AG)으로부터 시판); MAPK 세포외 조절된 키나제 I 억제제 CI-1040 (제조원 (Pharmacia)으로부터 시판); 퀴나졸린, 예컨대 PD 153035,4-

(3-클로로아닐리노) 퀴나졸린; 피리도피리미딘; 피리미도피리미딘; 피롤로피리미딘, 예컨대 CGP 59326, CGP 60261 및 CGP 62706; 피라졸로피리미딘, 4-(페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘; 쿠르쿠민(디페룰로일메탄, 4,5-비스(4-플루오로아닐리노)프탈리미드); 니트로피오펜 모이어티를 함유하는 티르포스틴; PD-0183805 (Warner-Lamber); 안티센스 분자 (예를 들어, HER-암호화 핵산에 결합하는 것들); 퀴녹살린 (미국 특허 제5,804,396호); 트리포스틴 (미국 특허 제5,804,396호); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); 범-HER 억제제, 예컨대 CI-1033 (Pfizer); Affinitac (ISIS 3521; Isis/Lilly); 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth); 세막시닙 (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone), 라파마이신 (시롤리무스, RAPAMUNE®); 또는 하기 특허 공개 공보 중 어느 하나에 기재된 것들을 포함한다: 미국 특허 제5,804,396호; 제WO 1999/09016호 (American Cyanamid); 제WO 1998/43960호 (American Cyanamid); 제WO 1997/38983호 (Warner Lambert); 제WO 1999/06378호 (Warner Lambert); 제WO 1999/06396호 (Warner Lambert); 제WO 1996/30347호 (Pfizer, Inc); 제WO 1996/33978호 (Zeneca); 제WO 1996/3397호 (Zeneca) 및 제WO 1996/33980호 (Zeneca).

[0109] 화학 치료제는 또한 덱사메타손, 인터페론, 콜키신, 메토프린, 사이클로스포린, 암포테리신, 메트로니다졸, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 아미포스틴, 삼산화비소, 아스파라기나제, BCG 라이브, 베바쿠지맙, 벡사로텐, 클라드리빈, 클로파라빈, 다베포에틴 알파, 데닐류킨, 덱스라족산, 에포에틴 알파, 에를로티닙, 필그라스팀, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 레날리도미드, 레바미솔, 메스나, 메톡스살렌, 난드롤론, 넬라라빈, 노페투모맙, 오프렐베킨, 팔리페르민, 파미드로네이트, 페가데마제, 페가스파르가제, 페그필그라스팀, 페메트렉스화된 이나트륨, 플리카마이신, 포르피머 나트륨, 퀴나크린, 라스부리카제, 사르그라모스팀, 테모졸로미드, VM-26, 6-TG, 토레미펜, 트레티노인, ATRA, 발루비신, 졸레드로네이트, 및 졸레드론산, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0110] 화학 치료제는 또한 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 틱소코르톨 피발레이트, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 알콜, 모메타손, 암시노니드, 부데소니드, 데소니드, 플루오시노니드, 플루오시놀론 아세토니드, 베타메타손, 베타메타손 나트륨 포스페이트, 덱사메타손, 덱사메타손 나트륨 포스페이트, 플루오코르톨론, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-발레레이트, 아클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 프레드니카베이트, 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타솔-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트 및 플루프레드니덴 아세테이트; 면역 선택적 항-염증 펩타이드(ImSAID),예컨대 페닐알라닌-글루타민-글라이신 (FEG) 및 이의 D-이성체 형태 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); 항-류마티스 약물, 예컨대 아자티오프린, 시클로스포린 (사이클로스포린 A), D-페니실라민, 골드 염, 하이드록시클로로퀸, 레플루노미데노사이클린, 설파살라진, 종양 괴사 인자 알파 (TNFα) 차단제, 예컨대 에타너셉트 (Enbrel), 인플릭시맙 (Remicade), 아달리무맙 (Humira), 세르톨리주맙 페골 (Cimzia), 골리무맙 (Simponi), 인터류킨 1 (IL-1) 차단제, 예컨대 아나킨라 (Kineret), T 세포 동시자극 차단제, 예컨대 아바타셉트 (Orencia), 인터류킨 6 (IL-6) 차단제, 예컨대 토실리주맙 (ACTEMERA®); 인터류킨 13 (IL-13) 차단제, 예컨대 레브리키주맙; 인터페론 알파 (IFN) 차단제, 예컨대 론탈리주맙; 베타 7 인테그린 차단제, 예컨대 rhuMAb 베타7; IgE 경로 차단제, 예컨대 항-M1 프라임; 분비된 동종삼량체 LTa3 및 막 결합된 이종삼량체 LTa1/β2 차단제, 예컨대 항-림포톡신 알파 (LTa); 방사성 동위원소 (예를 들어, At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} 및 Lu의 방사성 동위원소); 다양한 연구 제제, 예컨대 티오플라틴, PS-341, 페닐부티레이트, ET-18-OCH_3, 또는 파네실 트랜스퍼라제 억제제 (L-739749, L-744832); 폴리페놀, 예컨대 퀘르세틴, 레스베라트롤, 피세아타놀, 에피갈로카테킨 갈레이트, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시아니딘, 베툴린산 및 이의 유도체; 자가포식 (autophagy) 억제제, 예컨대 클로로쿠인; 델타-9-테트라하이드로카나비놀 (드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파콘; 라파콜; 콜키신; 베툴린산; 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프토테신); 포도필로톡신; 테가푸르 (UFTORAL®); 벡사로텐 (TARGRETIN®); 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트 (예를 들어, BONEFOS® 또는 OSTAC®), 에티드로네이트 (DIDROCAL®), NE-58095, 졸레드론산/졸레드로네이트 (ZOMETA®), 알렌드로네이트 (FOSAMAX®), 파미드로네이트 (AREDIA®), 틸루드로네이트 (SKELID®), 또는 리세드로네이트 (ACTONEL®); 및 상피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신, 예컨대 THERATOPE® 백신; 페리포신, COX-2 억제제 (예를 들어, 셀레콕십 또는 에토리콕십), 프로테오좀 억제제 (예를 들어, PS341); CCI-779; 티피파르닙 (R11577); 오라페닙, ABT510; Bcl-2 억제제, 예컨대 오블리머센 나트륨 (GENASENSE®); 픽산트론; 파네실트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 로나파르닙 (SCH 6636, SARASAR™); 및 상기 기재된 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체; 및 상기 기재된 것 중 2개 이상의 조합물,

예컨대 CHOP (사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니솔론의 조합 치료요법에 대한 약어); 및 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴 (ELOXATIN™)을 사용한 치료 용법에 대한 약어인 FOLFOX를 포함한다.

[0111] 화학 치료제는 또한 진통제, 해열제 및 항-염증 효과를 갖는 비-스테로이드성 항-염증 약물을 포함한다. NSAID는 효소 사이클로옥시게나제의 비-선택적 억제제를 포함한다. NSAID의 구체적인 예는 아스피린, 프로피온산 유도체, 예컨대 이부프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜, 플러비프로펜, 옥사프로진 및 나프록센, 아세트산 유도체, 예컨대 인도메타신, 술린닥, 에토돌락, 디클로페낙, 에놀산 유도체, 예컨대 피록시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 드록시캄, 요르녹시캄 및 이속시캄, 페나믹산 유도체, 예컨대 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톨페남산, 및 COX-2 억제제, 예컨대 셀레콕십, 에토리콕십, 루미라콕십, 파레콕십, 로페콕십, 로페콕십, 및 발데콕십을 포함한다. NSAID는 류마티스 관절염, 골관절염, 염증 관절병증, 강직성 척추염, 건선 관절염, 라이터 증후군 (Reiter's syndrome), 급성 통풍, 생리통, 전이성 골 통증, 두통 및 편두통, 수술후 통증, 염증 및 조직 손상으로 인한 경증 내지 중등도 통증, 발열, 장폐색증 및 신산통과 같은 병태의 증상적 경감에 대해 지적될 수 있다.

[0112] 본원에 사용된 경우 "성장 억제제"는 시험관내 또는 생체내 세포의 성장을 억제하는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 하나의 구현예에서, 성장 억제제는 항체가 결합하는 항원을 발현하는 세포의 증식을 예방하거나 감소시키는 성장 억제 항체이다. 또 다른 구현예에서, 성장 억제제는 S 상에서 세포의 백분율을 크게 감소시키는 것일 수 있다. 성장 억제제의 예는 G1 정지 및 M-상 정지를 유도하는 제제와 같이 세포 주기 진행 (S 상 외의 위치에서)을 차단하는 제제를 포함한다. 고전적 M-상 차단제는 빈카스 (빈크리스틴 및 빈블라스틴), 탁산 및 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 에토포시드 및 블레오마이신을 포함한다. G1을 정지시키는 이들 제제는 또한 S-상 정지로 넘어가고, 예를 들어, DNA 알킬화제, 예컨대 타목시펜, 프레드니손, 다카바진, 메클로레타민, 시스플라틴, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 및 ara-C가 있다. 추가의 정보는 Mendelsohn 및 Israel, eds., The Molecular Basis of Cancer, Chapter 1, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami 등 (W.B. Saunders, Philadelphia, 1995), 예를 들어, p. 13에서 찾을 수 있다.

[0113] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "프로드럭"은 모 약물과 비교하여 종양 세포에 덜 세포독성이고 보다 활성 모 형태로 효소적으로 활성화될 수 있거나 전환될 수 있는, 약제학적 활성 물질의 전구체 또는 유도체 형태를 지칭한다. 예를 들어, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) 및 Stella 등, "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt 등, (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985)을 참조한다. 본 발명의 프로드럭은 포스페이트-함유 프로드럭, 티오포스페이트-함유 프로드럭, 설페이트-함유 프로드럭, 펩타이드-함유 프로드럭, D-아미노산-변형된 프로드럭, 당화된 프로드럭, β-락탐-함유 프로드럭, 임의로 치환된 페녹시아세트아미드-함유 프로드럭 또는 임의로 치환된 페닐아세트아미드-함유 프로드럭, 5-플루오로시토신 및 보다 활성의 세포독성 부재 약물로 전환될 수 있는 다른 5-플루오로우리딘 프로드럭을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명에 사용하기 위해 프로드럭 형태로 유도체화될 수 있는 세포독성 약물의 예는 상기 기재된 화학 치료제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0114] "방사선 치료요법"이란 지시된 감마선 또는 베타선을 사용하여 세포에 충분한 손상을 유도하여 정상적으로 기능하는 이의 능력을 제한하거나 세포를 함께 파괴하는 것을 의미한다. 치료 용량 및 지속기간을 결정하기 위해 당업계에 알려진 많은 방법이 있는 것으로 인지될 것이다. 전형적인 치료는 1회 투여로서 주어지고 전형적인 용량은 하루 당 10 내지 200 유닛 (회색) 범위이다.

[0115] "항-혈관형성 제제" 또는 "혈관형성 억제제"는 직접적으로 또는 간접적으로 혈관형성, 맥관형성 또는 바람직하지 않은 혈관 투과성을 억제하는 소분자량의 물질, 폴리뉴클레오타이드, 폴리펩타이드, 단리된 단백질, 재조합 단백질, 항체, 또는 접합체 또는 이의 융합 단백질을 지칭한다. 항-혈관형성 제제는 혈관형성 인자 또는 이의 수용체에 결합하고 이의 혈관형성 활성을 차단하는 제제를 포함하는 것으로 이해되어야만 한다. 예를 들어, 항-혈관형성 제제는 상기 정의된 바와 같은 혈관형성 제제에 대한 항체 또는 다른 길항제, 예를 들어, VEGF-A 또는 VEGF-A 수용체 (예를 들어, KDR 수용체 또는 Flt-1 수용체)에 대한 항체, 항-PDGFR 억제제, 예컨대 GLEEVEC™ (이마티닙 메실레이트)이다. 항-혈관형성 제제는 또한 고유 혈관형성 억제제, 예를 들어, 안지오스타틴, 엔도스타틴 등을 포함한다. 예를 들어, Klagsbrun 및 D'Amore, Annu. Rev. Physiol., 53:217-39 (1991); Streit 및 Detmar, Oncogene, 22:3172-3179 (2003) (예를 들어, 악성 흑색종에서 항-혈관형성 요법을 나열하고 있는 표 3); Ferrara & Alitalo, Nature Medicine 5(12):1359-1364 (1999); Tonini 등, Oncogene, 22:6549-6556 (2003) 및, Sato Int. J. Clin. Oncol., 8:200-206 (2003)을 참조한다.

[0116] 치료 목적을 위해 본원에 상호교환적으로 사용된 바와 같은 용어 "개체", "대상체" 또는 "환자"는 인간, 가축 및 농장 동물, 및 동물원, 스포츠 또는 애완 동물, 예컨대 개, 말, 고양이, 소 등을 포함하는, 포유동물로 분류된 임의의 동물을 지칭한다. 바람직하게, 포유동물은 인간이다.

[0117] 본원에서 용어 "항체"는 광범위한 의미로 사용되고 구체적으로 모노클로날 항체 (전장 모노클로날 항체를 포함함), 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이특이적 항체), 및 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 항체 단편을 포괄한다.

[0118] "단리된" 항체는 이의 천연 환경의 성분으로부터 동정되고 분리되고/되거나 회수된 항체이다. 이의 천연 환경의 오염 성분들은 항체에 대한 연구, 진단학적 또는 치료학적 용도를 방해하는 물질이고, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는, 예를 들어, (1) 로리 (Lowry) 방법에 의한 결정시 95중량% 초과의 항체 및 일부 구현예에서 99중량% 초과로; (2) 예를 들어, 스피닝 컵 배열 결정장치를 사용함에 의해 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 수득하기 충분한 정도로, 또는 (3) 예를 들어, 쿠마시 블루 또는 은 염색을 사용하여 환원 또는 비환원 조건하에 SDS-PAGE에 의해 균일하게 정제된다. 단리된 항체는 항체의 천연 환경의 적어도 하나의 성분이 존재하지 않기 때문에, 재조합 세포 내 동일계 항체를 포함한다. 그러나, 통상적으로, 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0119] "고유 항체"는 통상적으로 2개의 동일한 경 (L)쇄 및 2개의 동일한 중 (H)쇄로 구성된, 약 150,000 돌턴의 이종사량체 당단백질이다. 각각의 경쇄는 하나의 공유 디설파이드 결합에 의해 중쇄에 연결되는 반면, 디설파이드 연결의 수는 상이한 면역글로불린 이소타입의 중쇄 중에서 다양하다. 각각의 중쇄 및 경쇄는 또한 규칙적으로 이격된 쇄내 디설파이드 브릿지를 갖는다. 각각의 중쇄는 하나의 말단에 가변 도메인 (V_H)에 이어서 다수의 불변 도메인을 갖는다. 각각의 경쇄는 하나의 말단에서 가변 도메인 (V_L) 및 이의 다른 말단에 불변 도메인을 갖고; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인으로 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인으로 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄 가변 도메인과 중쇄 가변 도메인 사이에 인터페이스를 형성하는 것으로 여겨진다.

[0120] 용어 "불변 도메인"은 항원 결합 부위를 함유하는 가변 도메인인, 면역글로불린의 다른 부분에 상대적으로 보다 보존된 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 분자 부분을 지칭한다. 불변 도메인은 중쇄의 C_H1, C_H2 및 C_H3 도메인 (총체적으로 CH) 및 경쇄의 CHL (또는 CL) 도메인을 함유한다.

[0121] 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 지칭한다. 중쇄의 가변 도메인은 "V_H"로서 지칭될 수 있다. 경쇄의 가변 도메인은 "V_L"로서 지칭될 수 있다. 이들 도메인은 일반적으로 항체의 대부분의 가변 부분이고 항원-결합 부위를 함유한다.

[0122] 용어 "가변"은 가변 도메인의 특정 부분이 항체 간에 서열에서 광범위하게 상이하고 이의 특정 항원에 대한 각각의 특정 항체의 결합 및 특이성에 사용된다는 사실을 지칭한다. 그러나, 가변성은 항체의 가변 도메인 전반에 걸쳐 고루게 분포되어 있지 않다. 이것은 경쇄 가변 도메인과 중쇄 가변 도메인 둘 다에 초가변 영역 (HVR)으로 불리우는 3개의 분절에 집중되어 있다. 가변 도메인의 보다 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리운다. 고유 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 크게 베타-시트 구조를 채택하여 4개의 FR 영역을 포함하며, 베타-시트 구조를 연결하고 일부 경우에는 베타-시트 구조의 일부를 형성하는 루프를 형성하는 3개의 HVR로 연결된다. 각각의 쇄에서 HVR은 FR 영역에 의해 근접된 상태로 함께 유지되고, 다른 쇄 기원의 HVR과 함께, 항체의 항원-결합 부위의 형성에 기여한다 (참조: Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)). 불변 도메인은 항체의 항원으로의 결합에 직접 관여하지 않지만, 항체-의존성 세포 독성에 항체의 관여와 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다.

[0123] 임의의 포유류 종 기원의 항체 (면역글로불린)의 "경쇄"는 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기초로 카파 ("κ") 및 람다("λ")로 불리우는 2개의 명백하게 구분된 유형 중 하나로 할당될 수 있다.

[0124] 본원에 사용된 바와 같은 용어 IgG "이소타입" 또는 "서브클래스"는 이들의 불변 영역의 화학적 및 항원성 특징으로 한정되는 임의의 면역글로불린의 서브클래스를 의미한다.

[0125] 이들의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 항체 (면역글로불린)는 상이한 부류에 할당될 수 있다. 5개 주요 부류의 면역글로불린이 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 및 이들 중 여러 개는 추가로 서브클래스 (이소타입), 예를 들어, IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, 및 IgA_2로 추가로 분류될 수 있다. 상이한 부류의 면역

글로불린에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α, ɣ, ε, ɣ, 및 μ로 불리운다. 상이한 부류의 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 구조는 익히 알려져 있고 일반적으로, 예를 들어, Abbas 등 *Cellular and Mol. Immunology*, 4th ed. (W.B. Saunders, Co., 2000)에 기재되어 있다. 항체는 항체와 하나 이상의 다른 단백질 또는 펩타이드와의 항체의 공유 또는 비-공유 회합에 의해 형성된, 보다 큰 융합 분자의 일부일 수 있다.

[0126] 용어 "전장 항체", "온전한 항체" 및 "전항체"는 아래 정의된 바와 같은 항체 단편이 아닌 이의 실질적으로 온전한 형태의 항체를 언급하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 상기 용어는 특히, Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭한다.

[0127] 본원에서의 목적을 위해 "네이키드 (naked) 항체"는 세포독성 모이어티 또는 방사능표지에 접합되지 않는 항체이다.

[0128] "항체 단편"은 온전한 항체의 일부, 바람직하게 이의 항원-결합 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 단편은 항원-결합 단편이다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체; 단일쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0129] 항체의 파파인 분해는 "Fab" 단편으로 불리우는 2개의 동일한 항원-결합 단편을 생성하고, 각각은 단일 항원-결합 부위, 및 잔여 "Fc" 단편을 갖고, 이의 명칭은 용이하게 결정화하는 능력을 반영한다. 펩신 처리는 2개의 항원-조합 부위를 갖고 여전히 항원을 가교-연결할 수 있는 $F(ab')_2$ 단편을 생성한다.

[0130] "Fv"는 완전한 항원-결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 하나의 구현예에서, 2개-쇄 Fv 종은 단단한 비-공유 회합된 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진다. 단일쇄 Fv (scFv) 종에서, 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인은 가요성 펩타이드 링커에 의해 공유적으로 연결되어 경쇄 및 중쇄는 2개의 쇄 Fv 종에서의 것과 유사한 "이량체" 구조로 회합할 수 있다. 이러한 구조에서 각각의 가변 도메인의 3개의 HVR은 상호작용하여 VH-VL 이량체의 표면 상에서 항원-결합 부위를 한정한다. 총체적으로, 6개 HVR은 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 그러나, 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 3개의 HVR만을 포함하는 Fv의 절반)조차도 전체 결합 부위보다 낮은 친화도에서도 항원을 인지하고 결합할 수 있는 능력을 갖는다.

[0131] Fab 단편은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 함유하고 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인 (CH1)을 함유한다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 CH1 도메인의 카복시 말단에 약간의 잔기를 부가함으로써 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 본원에서 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)이 유리 티올기를 함유한 Fab'에 대한 본원에서의 표시이다. $F(ab')_2$ 항체 단편은 본래에 이들 사이에 힌지 시스테인을 갖는 Fab' 단편의 쌍으로서 생성된다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링은 또한 알려져 있다.

[0132] "단일쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체 단편은 항체의 VH 또는 VL 도메인을 포함하고, 여기서, 이들 도메인은 단일 폴리펩타이드 쇄에 존재한다. 일반적으로, scFv 폴리펩타이드는 scFv가 항원 결합에 대해 목적하는 구조를 형성할 수 있게 하는 VH 도메인과 VL 도메인 사이에 폴리펩타이드 링커를 추가로 포함한다. scFv의 검토를 위해, 예를 들어, Pluckthun, in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York, 1994), pp. 269-315을 참조한다.

[0133] 용어 "디아바디"는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 항체 단편을 지칭하고, 상기 단편은 동일한 폴리펩타이드 쇄 (VH-VL)에서 경쇄 가변 도메인 (VL)에 연결된 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 너무 짧아서 동일한 쇄 상에 2개의 도메인 간의 쌍 형성을 허용하지 않는 링커를 사용함으로써, 도메인은 또 다른 쇄의 상보성 도메인과 쌍을 형성하고 2개의 항원-결합 부위를 생성하도록 강제된다. 디아바디는 2가 또는 이특이적일 수 있다. 디아바디는, 예를 들어, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson 등, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)에서 보다 상세히 기재된다. 트리아바디 및 테트라바디는 또한 Hudson 등, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)에 기재되어 있다.

[0134] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 균일한 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하고, 상기 집단을 포함하는 개별 항체는 가능한 돌연변이, 예를 들어, 최소량으로 존재할 수 있는 천연적으로 발생하는 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 따라서, 수식어 "모노클로날"은 개별 항체의 혼합물이 아닌 것으로서 항체의 특징을 지적한다. 특정 구현예에서, 그러한 모노클로날 항체는 전형적으로 표적에 결합하는 폴리펩타이드 서열을 포함하는 항체를 포함하고, 여기서, 표적-결합 폴리펩타이드 서열은 다수의 폴리펩타이드 서열로부터 단일 표적 결합 폴리펩타이드 서열의 선택을 포함하는 공정에 의해 수득되었다. 예를 들어, 선택 공정은 하이브리도마 클론, 파아지 클론 또는 재조합 DNA 클론의 풀과 같은 다수의 클론으로부터 특유한 클론의 선택일

수 있다. 선택된 표적 결합 서열은 추가로 변경되어, 예를 들어, 표적에 대한 친화성을 개선시키거나, 표적 결합 서열을 인간화시키거나, 세포 배양 중에 이의 생성을 개선시키거나, 생체내 이의 면역원성을 감소시키거나, 다중특이적 항체를 생성시킬 수 있는 것 등일 수 있고, 변경된 표적 결합 서열을 포함하는 서열을 포함하는 항체가 또한 본 발명의 모노클로날 항체인 것으로 이해되어야만 한다. 폴리클로날 항체 제제와는 대조적으로, 이것은 전형적으로 상이한 결정인자 (에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하고, 모노클로날 항체 제제의 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 지시된다. 이들의 특이성에 추가로, 모노클로날 항체 제제는 이들이 전형적으로 다른 면역글로불린에 의해 오염되지 않았다는 점에서 유리하다.

[0135] 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 균일한 항체 집단으로부터 수득된 것으로서의 항체의 특징을 지적하고, 임의의 특정 방법에 의해 항체의 생성을 요구하는 것으로서 해석되지 말아야 한다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 모노클로날 항체는, 예를 들어, 하이브리도마 방법 (예를 들어, Kohler 및 Milstein, *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo 등, *Hybridoma*, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow 등, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling 등, in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), 재조합 DNA 방법 (참조: 예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호), 파아지-디스플레이 기술 (참조: 예를 들어, Clackson 등, *Nature*, 352: 624-628 (1991); Marks 등, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Sidhu 등, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee 등, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee 등, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004), 및 인간 면역글로불린 서열을 암호화하는 인간 면역글로불린 유전자좌 또는 유전자들의 일부 또는 전부를 갖는 동물에서 인간 또는 인간-유사 항체를 제조하기 위한 기술 (참조: 예를 들어, 제WO 1998/24893호; 제WO 1996/34096호; 제WO 1996/33735호; 제WO 1991/1074호1; Jakobovits 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993); Jakobovits 등, *Nature* 362: 255-258 (1993); Bruggemann 등, *Year in Immunol.* 7:33 (1993); U.S. Pat. Nos. 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 및 5,661,016; Marks 등, *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992); Lonberg 등, *Nature* 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994); Fishwild 등, *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996); 및 Lonberg 등, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995))을 포함하는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0136] 본원에서 모노클로날 항체는 구체적으로 "키메라" 항체를 포함하고, 여기서, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부는 특정 종으로부터 유래된 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이거나 특정 항체 부류 또는 서브클래스에 속하고, 쇄(들)의 나머지는 또 다른 종으로부터 유래된 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이거나 또 다른 항체 부류 또는 서브클래스에 속하고, 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 상기 항체의 단편이다 (참조: 예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호; 및 Morrison 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855 (1984)). 키메라 항체는 PRIMATIZED® 항체를 포함하고, 여기서, 항체의 항원-결합 영역은, 예를 들어, 관심 항원으로 마카쿠에 몽키를 면역시킴으로써 생성된 항체로부터 유래한다.

[0137] 비-인간 (예를 들어, 뮤린) 항체의 "인간화된" 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 하나의 구현예에서, 인간화된 항체는 인간 면역글로불린 (수용자 항체)이고, 여기서, 수용자 HVR로부터의 잔기들은 목적하는 특이성, 친화성 및/또는 능력을 갖는, 마우스, 래트, 토끼 또는 비-인간 영장류와 같은 비-인간 종 (공여자 항체)의 HVR 기원의 잔기들로 대체된다. 일부 구현예에서, 인간 면역글로불린의 FR 잔기들은 상응하는 비-인간 잔기들로 대체된다. 추가로, 인간화된 항체들은 수용자 항체 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기들을 포함할 수 있다. 이들은 추가로 항체 수행능을 개선하기 위해 변형될 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 실질적으로 적어도 1개, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 모두 포함할 것이며, 여기서 초가변 루프 모두 또는 실질적으로 모두는 비-인간 면역글로불린의 것들에 상응하며, FR 모두 또는 실질적으로 모두는 인간 면역글로불린 서열의 것들이다. 인간화된 항체는 임의로 또한 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 적어도 일부를 포함할 것이다. 추가의 세부 사항에 대해, 예를 들어, Jones 등, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann 등, *Nature* 332:323-329 (1988); 및 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)을 참조한다. 또한 예를 들어, Vaswani 및 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 제7,087,409호을 참조한다.

[0138] "인간 항체"는 인간에 의해 생성된 항체의 것에 상응하고/하거나 본원에 개시된 인간 항체를 제조하기 위한 임의의 기술을 사용하여 제조된 아미노산 서열을 갖는 항체이다. 이러한 인간 항체의 정의는 구체적으로 비-인간

항원-결합 잔기를 포함하는 인간화된 항체를 배제한다. 인간 항체는 파아지-디스플레이 라이브러리를 포함하는, 당업계에 알려진 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있다. Hoogenboom 및 Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks 등, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). 또한, 인간 모노클로날 항체의 제조를 위해 가용한 것은 Cole 등, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner 등, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)에 기재된 방법이다. 또한, van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001)을 참조한다. 인간 항체는 항원 챌린지에 응답하여 그러한 항체를 생성하도록 변형되었지만 이의 내인성 유전자좌가 불능이 되었고, 예를 들어, 변역화된 제놈마우스인 유전자전이 동물에게 항원을 투여함으로써 제조될 수 있다 (참조: 예를 들어, XENOMOUSE™ 기술에 관한 미국 특허 제6,075,181호 및 제6,150,584호). 또한, 예를 들어, 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체에 관한 Li 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)을 참조한다.

[0139] "종-의존성 항체"는 이것이 제2 포유류 종으로부터의 상기 항원의 상동체에 대해 갖는 것보다 제1 포유류 종 기원의 항원에 대해 보다 강한 결합 친화성을 갖는 항체이다. 정상적으로, 종-의존성 항체는 인간 항원에 "특이적으로 결합"하지만 (예를 들어, 약 $1x10^{-7}$ M 이하, 바람직하게 약 $1x10^{-8}$ M 이하 및 바람직하게 약 $1x10^{-9}$ M 이하의 결합 친화성 (Kd) 값을 갖는다), 제2 비인간 포유류 종 기원의 항원의 상동체에 대해 결합 친화성을 갖고, 이는 인간 항원에 대한 이의 결합 친화성보다 적어도 약 50배, 또는 적어도 약 500배, 또는 적어도 약 1000배 약하다. 종-의존성 항체는 상기 정의된 바와 같이 임의의 다양한 유형의 항체일 수 있지만, 바람직하게 인간화된 또는 인간 항체이다.

[0140] 본원에 사용된 경우 용어 "초가변 영역," "HVR," 또는 "HV,"는 서열에서 초가변성이고/이거나 구조적으로 한정된 루프인 항체 가변 도메인의 영역을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개 HVR; VH에서 3개 (H1, H2, H3), 및 VL에서 3개 (L1, L2, L3)를 포함한다. 고유 항체에서, H3 및 L3은 6개 HVR 중 가장 다양성을 나타내고 H3은 특히 항체에 미세한 특이성을 부여하는데 특유의 역할을 수행하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, Xu 등, *Immunity* 13:37-45 (2000); Johnson 및 Wu, in *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, N.J., 2003)을 참조한다. 실제로, 중쇄만으로 이루어진 천연적으로 발생하는 낙타 항체는 경쇄의 부재하에 기능성이고 안정하다. 예를 들어, Hamers-Casterman 등, *Nature* 363:446-448 (1993); Sheriff 등, *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996)을 참조한다.

[0141] 다수의 HVR 기재가 사용 중에 있고 본원에 포함된다. 카뱃 상보성 결정 영역 (CDR)은 서열 가변성을 기준으로 하고 가장 통상적으로 사용된다 (Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). 초티아는 대신 구조적 루프의 위치를 언급한다 (Chothia 및 Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). AbM HVR은 카뱃 HVR과 초티아 구조적 루프 간의 절충을 나타내고, 옥스포드 분자의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된다. "접촉" HVR은 가용한 복합체 결정 구조의 분석을 기초로 한다. 이들 HVR 각각으로부터의 잔기들은 아래에 나타낸다.

[0142] | *루프* | *카뱃* | *AbM* | *초티아* | *접촉* |
|---|---|---|---|---|

[0143] | L1 | L24-L34 | L24-L34 | L26-L32 | L30-L36 |

[0144] | L2 | L50-L56 | L50-L56 | L50-L52 | L46-L55 |

[0145] | L3 | L89-L97 | L89-L97 | L91-L96 | L89-L96 |

[0146] | H1 | H31-H35B | H26-H35B | H26-H32 | H30-H35B (카뱃 넘버링) |

[0147] | H1 | H31-H35 | H26-H35 | H26-H32 | H30-H35 (초티아 넘버링) |

[0148] | H2 | H50-H65 | H50-H58 | H53-H55 | H47-H58 |

[0149] | H3 | H95-H102 | H95-H102 | H96-H101 | H93-H101 |

[0150] HVR은 다음과 같이 "연장된 HVR"을 포함할 수 있다: VL에서 24-36 또는 24-34 (L1), 46-56 또는 50-56 (L2) 및 89-97 또는 89-96 (L3) 및 VH에서 26-35 (H1), 50-65 또는 49-65 (H2) 및 93-102, 94-102, 또는 95-102 (H3). 가변 도메인 잔기들은 이들 정의 각각에 대해 상기 카뱃 등에 따라 넘버링된다.

[0151] "프레임워크" 또는 "FR" 잔기들은 본원에 정의된 바와 같은 HVR 잔기들 이외의 이들 가변 도메인 잔기들이다.

[0152] 용어 "카뱃에서와 같은 가변 도메인 잔기 넘버링" 또는 "카뱃에서와 같은 아미노산 위치 넘버링" 및 이의 변형

어구는 상기 Kabat 등에서 항체의 컴파일링의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 대해 사용되는 넘버링 시스템을 지칭한다. 이 넘버링 시스템을 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 HVR의 단축 또는 이로의 삽입에 상응하는 보다 적거나 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 H2의 잔기 52 후 단일 아미노산 삽입 (카뱃에 따른 잔기 52a) 및 중쇄 FR 잔기 82 후 삽입된 잔기 (예를 들어, 카뱃에 따른 잔기들 82a, 82b, 및 82c 등)를 포함할 수 있다. 잔기들의 카뱃 넘버링은 "표준" 카뱃 넘버링된 서열과 항체의 서열 상동성의 영역에서 정렬에 의해 소정의 항체에 대해 결정될 수 있다.

[0153] 카뱃 넘버링 시스템은 일반적으로 가변 도메인 (대략적으로 경쇄의 잔기 1-107 및 중쇄의 잔기 1-113)에서 잔기들을 지칭할 때 사용된다 (예를 들어, Kabat 등, *Sequences of Immunological Interest*. 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). "EU 넘버링 시스템" 또는 "EU 지수"는 일반적으로 면역글로불린 중쇄 불변 영역 (예를 들어, 상기 Kabat 등에 보고된 EU 지수)에서 잔기를 지칭할 때 사용된다. "카뱃에서 EU 지수"는 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다.

[0154] 표현 "선형 항체"는 Zapata 등 (1995 *Protein Eng*, 8(10):1057-1062에 기재된 항체를 지칭한다. 간략하게, 이들 항체는 한 쌍의 반복 Fd 분절 (VH-CH1-VH-CH1)을 포함하고, 이는 상보성 경쇄 폴리펩타이드와 함께 한 쌍의 항원 결합 영역을 형성한다. 선형 항체는 이특이적 또는 단일특이적일 수 있다.

[0155] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "결합한다", "에 특이적으로 결합한다" 또는 "에 대해 특이적인"은 표적과 항체 사이의 결합과 같은 측정 가능하고 재현 가능한 상호작용을 지칭하고, 이는 생물학적 분자를 포함하는 이종성 분자 집단의 존재하에 표적의 존재를 결정한다. 예를 들어, 표적 (에피토프일 수 있는)에 결합하거나 특이적으로 결합하는 항체는 이것이 다른 표적에 결합하는 경우보다 큰 친화성, 결합가, 보다 용이하고/하거나 보다 큰 지속기간으로 표적에 결합하는 항체이다. 하나의 구현예에서, 관련 없는 표적으로의 항체의 결합 정도는, 예를 들어, 방사면역검정 (RIA)에 의해 측정된 바와 같이 표적으로의 항체 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구현예에서, 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 ≤ 1 μM, ≤ 100 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, 또는 ≤ 0.1 nM의 해리 상수 (Kd)를 갖는다. 특정 구현예에서, 항체는 특이적으로 상이한 종 기원의 단백질 간에 보존된 단백질 상의 에피토프에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 특이적 결합은 배타적 결합을 포함할 수 있지만 이를 필요로 하지 않는다.

[0156] 본원에 동정된 폴리펩타이드 서열에 대한 "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성"은 서열을 정렬하고 필요한 경우 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 성취한 후, 비교되는 폴리펩타이드 내 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서 아미노산 잔기들의 백분율로서 정의되고, 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존성 치환을 고려하지 않는다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하는 목적을 위한 정렬은, 예를 들어, 공중의 가용한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN, 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어를 사용하여 당해 기술분야의 기술 내에 있는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 전장의 서열 상에 최대의 정렬을 성취하기 위해 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 정렬을 측정하기 위해 적당한 파라미터를 결정할 수 있다. 그러나, 본원에서의 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 제조사 (Genentech, Inc.)에 의해 만들어졌고, 공급원 코드는 미국 저작권 청 (워싱턴 D.C., 20559)에서 사용자 문서와 함께 제출되었고 이는 미국 저작권 등록 번호 TXU510087로 등록되어 있다. ALIGN-2 프로그램은 제조원 (Genentech, Inc., South San Francisco, California)을 통해 공개적으로 가용하다. ALIGN-2 프로그램은 UNIX 운영 시스템, 바람직하게 디지털 UNIX V4.0D에서 사용하기 위해 컴파일링되어야 한다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되고 변경되지 않는다.

[0157] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교를 위해 사용되는 상황에서, 소정의 아미노산 서열 B에, 이와 함께 또는 이에 대해 소정의 아미노산 서열 A의 % 아미노산 서열 동일성 (이는 대안적으로 소정의 아미노산 서열 B에, 이와 함께 또는 이에 대해 특정 % A아미노산 서열 동일성을 갖거나 포함하는 소정의 아미노산 서열로서 나타낼 수 있음)은 다음과 같이 계산된다:

[0158] 100 x 분획 X/Y

[0159] 여기서, X는 A 및 B의 해당 프로그램의 정렬에서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의해 동일한 매치로 스코어링된 아미노산 잔기의 수이고, Y는 B에서 아미노산 잔기의 총수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동등하지 않은 경우, B에 대한 A의 % 아미노산 서열 동일성은 A에 대한 B의 % 아미노산 서열 동일성과 동등하지 않을 것이다. 구체적으로 달리 지적되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 사용한 직전의 문단에 기재된 바와 같이 수득된다.

[0160] 본원에 기재된 아미노산 서열은 달리 특정되지 않는 한 인접한 아미노산 서열이다.

[0161] 용어 "패키지 삽입물"은 그러한 치료 제품의 사용 관한 징후, 용도, 용량, 투여, 조합 치료요법, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 포함하는, 치료 제품의 상업적 패키지에 통상적으로 포함되는 지침서를 지칭하기 위해 사용된다.

[0162] 용어 "약제학적 제형" 및 "약제학적 조성물"은 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이도록 하기 위해 그러한 형태로 존재하고 제형이 투여될 대상체에게 허용 가능하지 않게 독성인 추가 성분들을 함유하지 않는 제제를 지칭한다. 그러한 제형은 멸균성이다. 바람직한 구현예에서, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제형은 인간 대상체에게 투여된다.

[0163] "멸균성" 약제학적 제형은 무균성이거나 모든 생존 미생물 및 이들의 포자가 부재이거나 근본적으로 부재이다.

[0164] "약제학적으로 허용되는 담체"는 대상체에게 비독성인, 활성 성분 이외의 약제학적 제형 중의 성분을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 담체는 완충제, 부형제, 안정화제 또는 보존제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0165] 본원에 사용된 바와 같은, "투여하는"은 소정 용량의 화합물 (예를 들어, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및/또는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)) 또는 조성물 (예를 들어, 약제학적 조성물, 예를 들어, 임의로 또한 추가의 치료제를 포함하는, PD-1 축 결합 길항제 및/또는 탁산을 포함하는 약제학적 조성물)을 대상체에게 투여하는 방법을 의미한다. 본원에 기재된 방법에 사용되는 조성물은, 예를 들어, 유리체내로, 근육내로, 정맥내로, 피내로, 경피적으로, 동맥내로, 복막내로, 병변내로, 두개골내로, 관절내로, 전립선내로, 흉막내로, 기관내로, 척수강내로, 비강내로, 질내로, 직장내로, 국소적으로, 종양내로, 복막내로, 피하로, 결막하로, 소포내로, 점막으로, 심장막내로, 배꼽내로, 안내로, 안와내로, 경구로, 국소적으로, 경피적으로 (transdermally), 안구주위로, 결막으로, 서브테논으로, 전방위로, 망막하로, 구후로 (retrobulbarly), 관내로 (intracanalicularly), 흡입에 의해, 주사에 의해, 이식에 의해, 주입에 의해, 연속 주입에 의해, 직접 표적 세포를 입욕하는 국소 관류에 의해, 카테터에 의해, 세척에 의해, 피부연고 (in creme), 또는 지질 조성물 내로 투여될 수 있다. 본원에 기재된 방법에 사용되는 조성물은 또한 전신으로 또는 국소적으로 투여될 수 있다. 투여 방법은 다양한 인자 (예를 들어, 투여되는 화합물 또는 조성물 및 치료되는 병태, 질환 또는 장애)에 따라 달라질 수 있다.

[0166] **III. 진단 방법**

[0167] 본원에서는 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파플리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성 있는 암 (예를 들어, 유방암)을 앓는 환자를 동정하기 위한 진단 방법이 제공된다. 또한, 본원에서는 암 (예를 들어, 유방암)을 앓는 환자가 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파플리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공된다. 본원에서는 추가로 암 (예를 들어, 유방암)을 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 PD-L1 (예를 들어, 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포 (IC) 상에 PD-L1 발현 및/또는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포 (TC) 상에서 PD-L1 발현), CD8 (예를 들어, 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 CD8 발현)을 포함하는, 본 발명의 적어도 하나의 바이오마커의 존재 또는 수준 및/또는 예를 들어, 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 기질 TIL (sTIL)의 존재를 결정함을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자는 PD-L1-양성이다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없다. 다른 말로, 본원에 제공된 방법은, 예를 들어, 환자를 위한 1차 치료요법 (first-line therapy)을 선택하기 위해 치료 경험이 없는 환자에 대해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부를 무진행 생존 측면에서 결정된다. 다른 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 전체 생존 측면에서 결정된다.

[0168] 예를 들어, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암(예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터

수득된 샘플 (예를 들어, 종양 샘플)에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없고, 샘플에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 환자를 동정한다.

[0169] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자가 (i) PD-1 축 결합 길항제 (항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 샘플 (예를 들어, 종양 샘플)에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없고, 샘플에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0170] 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 샘플 (예를 들어, 종양 샘플)에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 샘플에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0171] 임의의 적합한 샘플이 사용될 수 있다. 예를 들어, 샘플은 종양 샘플일 수 있다.

[0172] 또 다른 예에서, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0173] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자가 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0174] 더 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0175] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 국소 진행성 또는 전이성 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC이다.

[0176] 하나의 예에서, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의

발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0177] 또 다른 예에서, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0178] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자가 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0179] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자가 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0180] 더 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0181] 더 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0182] 하나의 예에서, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0183] 또 다른 예에서, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하

기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0184] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자가 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0185] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자가 i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다

[0186] 더 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0187] 더 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0188] 하나의 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0189] 또 다른 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0190] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면

역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0191] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0192] 더 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0193] 더 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0194] 하나의 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0195] 또 다른 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0196] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0197] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0198] 더 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0199] 더 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0200] 전술한 방법의 임의의 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 1% 이상 (예를 들어, 약 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상, 20% 이상, 21% 이상, 22% 이상, 23% 이상, 24% 이상, 25% 이상, 26% 이상, 27% 이상, 28% 이상, 29% 이상, 30% 이상, 31% 이상, 32% 이상, 33% 이상, 34% 이상, 35% 이상, 36% 이상, 37% 이상, 38% 이상, 39% 이상, 40% 이상, 41% 이상, 42% 이상, 43% 이상, 44% 이상, 45% 이상, 46% 이상, 47% 이상, 48% 이상, 49% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 또는 100%)를 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 1% 내지 약 5% 미만 (예를 들어, 1% 내지 4.9%, 1% 내지 4.5%, 1% 내지 4%, 1% 내지 3.5%, 1% 내지 3%, 1% 내지 2.5%, 또는 1% 내지 2%)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0201] 전술한 방법의 임의의 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포의 약 1% 이상 (예를 들어, 약 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상, 20% 이상, 21% 이상, 22% 이상, 23% 이상, 24% 이상, 25% 이상, 26% 이상, 27% 이상, 28% 이상, 29% 이상, 30% 이상, 31% 이상, 32% 이상, 33% 이상, 34% 이상, 35% 이상, 36% 이상, 37% 이상, 38% 이상, 39% 이상, 40% 이상, 41% 이상, 42% 이상, 43% 이상, 44% 이상, 45% 이상, 46% 이상, 47% 이상, 48% 이상, 49% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 또는 100%)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포의 약 1% 내지 약 5% 미만 (예를 들어, 1% 내지 4.9%, 1% 내지 4.5%, 1% 내지 4%, 1% 내지 3.5%, 1% 내지 3%, 1% 내지 2.5%, 또는 1% 내지 2%)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0202] 다른 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 5% 이상을 포함하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 5% 내지 약 10% 미만 (예를 들어, 5% 내지 9.5%, 5% 내지 9%, 5% 내지 8.5%, 5% 내지 8%, 5% 내지 7.5%, 5% 내지 7%, 5% 내지 6.5%, 5% 내지 6%, 5% 내지 5.5%, 6% 내지 9.5%, 6% 내지 9%, 6% 내지 8.5%, 6% 내지 8%, 6% 내지 7.5%, 6% 내지 7%, 6% 내지 6.5%, 7% 내지 9.5%, 7% 내지 9%, 7% 내지 7.5%, 8% 내지 9.5%, 8% 내지 9%, 또는 8% 내지 8.5%)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0203] 또 다른 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포의 약 5% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포의 약 5% 내지 약 10% 미만 (예를 들어, 5% 내지 9.5%, 5% 내지 9%, 5% 내지 8.5%, 5% 내지 8%, 5% 내지 7.5%, 5% 내지 7%, 5% 내지 6.5%, 5% 내지 6%, 5% 내지 5.5%, 6% 내지 9.5%, 6% 내지 9%, 6% 내지 8.5%, 6% 내지 8%, 6% 내지 7.5%, 6% 내지 7%, 6% 내지 6.5%, 7% 내지 9.5%, 7% 내지 9%, 7% 내지 7.5%, 8% 내지 9.5%, 8% 내지 9%, 또는 8% 내지 8.5%)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0204] 더 추가의 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 10% 이상 (예를 들어, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상, 20% 이상, 21% 이상, 22% 이상, 23% 이상, 24% 이상, 25% 이상, 26% 이상, 27% 이상, 28% 이상, 29% 이상, 30% 이상, 31% 이상, 32% 이상, 33% 이상, 34% 이상, 35% 이상, 36% 이상, 37% 이상, 38% 이상, 39% 이상, 40% 이상, 41% 이상, 42% 이상, 43% 이상, 44% 이상, 45% 이상, 46% 이상, 47% 이상, 48% 이상, 49% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100%)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0205] 더 추가의 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포의 약 10% 이상 (예를 들어, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상, 20% 이상, 21% 이상, 22% 이상, 23% 이상, 24% 이상, 25% 이상, 26% 이상, 27% 이상, 28% 이상, 29% 이상, 30% 이상, 31% 이상, 32% 이상, 33% 이상, 34% 이상, 35% 이상, 36% 이상, 37% 이상, 38% 이상, 39% 이상, 40% 이상, 41% 이상, 42% 이상, 43% 이상, 44% 이상, 45% 이상, 46% 이상, 47% 이상, 48% 이상, 49% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100%)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0206] 여전히 다른 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 50% 이상 (예를 들어, 약 50% 이상, 51% 이상, 52% 이상, 53% 이상, 54% 이상, 55% 이상, 56% 이상, 57% 이상, 58% 이상, 59% 이상, 60% 이상, 61% 이상, 62% 이상, 63% 이상, 64% 이상, 65% 이상, 66% 이상, 67% 이상, 68% 이상, 69% 이상, 70% 이상, 71% 이상, 72% 이상, 73% 이상, 74% 이상, 75% 이상, 76% 이상, 77% 이상, 78% 이상, 79% 이상, 80% 이상, 81% 이상, 82% 이상, 83% 이상, 84% 이상, 85% 이상, 86% 이상, 87% 이상, 88% 이상, 89% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준 및/또는 종양 샘플의 약 10% 이상 (예를 들어, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상, 20% 이상, 21% 이상, 22% 이상, 23% 이상, 24% 이상, 25% 이상, 26% 이상, 27% 이상, 28% 이상, 29% 이상, 30% 이상, 31% 이상, 32% 이상, 33% 이상, 34% 이상, 35% 이상, 36% 이상, 37% 이상, 38% 이상, 39% 이상, 40% 이상, 41% 이상, 42% 이상, 43% 이상, 44% 이상, 45% 이상, 46% 이상, 47% 이상, 48% 이상, 49% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100%)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0207] 전술한 임의의 방법에서, 종양-침윤 면역 세포가 포함된 종양 샘플의 백분율은, 예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, SP142 항체)를 사용한 IHC에 의한 평가시 환자로부터 수득된 종양 샘플의 섹션에서 종양-침윤 면역 세포가 차지하는 종양 면적의 백분율과 관련된 것일 수 있는 것으로 이해되어야만 한다. 예를 들어, 실시예 3 (예를 들어, 표 5)을 참조한다.

[0208] 또 다른 예에서, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0209] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자가 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0210] 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0211] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 국소 진행성 또는 전이성 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC이다.

[0212] 하나의 예에서, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0213] 또 다른 예에서, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0214] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자가 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0215] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자가 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0216] 더 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0217] 더 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0218] 하나의 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0219] 또 다른 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답

할 가능성이 있는, 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0220] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0221] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0222] 더 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0223] 더 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 전이성 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0224] 하나의 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0225] 또 다른 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0226] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0227] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0228] 더 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플에

서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0229] 더 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0230] 전술한 방법의 임의의 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상 (예를 들어, 약 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상, 20% 이상, 21% 이상, 22% 이상, 23% 이상, 24% 이상, 25% 이상, 26% 이상, 27% 이상, 28% 이상, 29% 이상, 30% 이상, 31% 이상, 32% 이상, 33% 이상, 34% 이상, 35% 이상, 36% 이상, 37% 이상, 38% 이상, 39% 이상, 40% 이상, 41% 이상, 42% 이상, 43% 이상, 44% 이상, 45% 이상, 46% 이상, 47% 이상, 48% 이상, 49% 이상, 50% 이상, 51% 이상, 52% 이상, 53% 이상, 54% 이상, 55% 이상, 56% 이상, 57% 이상, 58% 이상, 59% 이상, 60% 이상, 61% 이상, 62% 이상, 63% 이상, 64% 이상, 65% 이상, 66% 이상, 67% 이상, 68% 이상, 69% 이상, 70% 이상, 71% 이상, 72% 이상, 73% 이상, 74% 이상, 75% 이상, 76% 이상, 77% 이상, 78% 이상, 79% 이상, 80% 이상, 81% 이상, 82% 이상, 83% 이상, 84% 이상, 85% 이상, 86% 이상, 87% 이상, 88% 이상, 89% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 내지 약 5% 미만 (예를 들어, 1% 내지 4.9%, 1% 내지 4.5%, 1% 내지 4%, 1% 내지 3.5%, 1% 내지 3%, 1% 내지 2.5%, 또는 1% 내지 2%)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 다른 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 미만에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0231] 다른 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 5% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 5% 내지 50% 미만 (예를 들어, 5% 내지 49.5%, 5% 내지 45%, 5% 내지 40%, 5% 내지 35%, 5% 내지 30%, 5% 내지 25%, 5% 내지 20%, 5% 내지 15%, 5% 내지 10%, 5% 내지 9%, 5% 내지 8%, 5% 내지 7%, 5% 내지 6%, 10% 내지 49.5%, 10% 내지 40%, 10% 내지 35%, 10% 내지 30%, 10% 내지 25%, 10% 내지 20%, 10% 내지 15%, 15% 내지 49.5%, 15% 내지 45%, 15% 내지 40%, 15% 내지 35%, 15% 내지 30%, 15% 내지 30%, 15% 내지 25%, 15% 내지 20%, 20% 내지 49.5%, 20% 내지 45%, 20% 내지 40%, 20% 내지 35%, 20% 내지 30%, 20% 내지 25%, 25% 내지 49.5%, 25% 내지 45%, 25% 내지 40%, 25% 내지 35%, 25% 내지 30%, 30% 내지 49.5%, 30% 내지 45%, 30% 내지 40%, 30% 내지 35%, 35% 내지 49.5%, 35% 내지 45%, 35% 내지 40%, 40% 내지 49.5%, 40% 내지 45%, 또는 45% 내지 49.5%)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0232] 여전히 다른 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 50% 이상 (예를 들어, 약 50% 이상, 51% 이상, 52% 이상, 53% 이상, 54% 이상, 55% 이상, 56% 이상, 57% 이상, 58% 이상, 59% 이상, 60% 이상, 61% 이상, 62% 이상, 63% 이상, 64% 이상, 65% 이상, 66% 이상, 67% 이상, 68% 이상, 69% 이상, 70% 이상, 71% 이상, 72% 이상, 73% 이상, 74% 이상, 75% 이상, 76% 이상, 77% 이상, 78% 이상, 79% 이상, 80% 이상, 81% 이상, 82% 이상, 83% 이상, 84% 이상, 85% 이상, 86% 이상, 87% 이상, 88% 이상, 89% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 50% 내지 약 99% (예를 들어, 50% 내지 99%, 50% 내지 95%, 50% 내지 90%, 50% 내지 85%, 50% 내지 80%, 50% 내지 75%, 50% 내지 70%, 50% 내지 65%, 50% 내지 60%, 50% 내지 55%, 55% 내지 99%, 55% 내지 95%, 55% 내지 90%, 55% 내지 85%, 55% 내지 80%, 55% 내지 75%, 55% 내지 70%, 55% 내지 65%, 55% 내지 60%, 60% 내지 99%, 60% 내지 95%, 60% 내지 90%, 60% 내지 85%, 60% 내지 80%, 60% 내지 75%, 60% 내지 70%, 60% 내지 65%, 65% 내지 99%, 65% 내지 95%, 65% 내지 90%, 65% 내지 85%, 65% 내지 80%, 65% 내지 75%, 65% 내지 70%, 70% 내지 99%, 70% 내지 95%, 70% 내지 90%, 70% 내지 85%, 70% 내지 80%, 70% 내지 75%, 75% 내지 99%, 75% 내지 95%, 75% 내지 90%, 75% 내지 85%, 75% 내지 80%, 80% 내지 99%, 80% 내지 95%, 80% 내지 90%, 80% 내지 85%, 85% 내지 99%, 85% 내지 95%, 85% 내지 90%, 90% 내지 99%, 또는 90% 내지 95%)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0233] 또 다른 예에서, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0234] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자가 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0235] 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0236] 본원에 기재된 임의의 방법은 PD-L1, CD8, 및 sTIL 중 2개 이상의 존재 및/또는 발현 수준을 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 상기 방법은 PD-L1 및 CD8의 존재 및/또는 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 PD-L1 및 sTIL의 존재 및/또는 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 CD8 및 sTIL의 존재 및/또는 발현 수준을 결정함을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 PD-L1, CD8, 및 sTIL의 존재 및/또는 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다.

[0237] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 국소 진행성 또는 전이성 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC이다.

[0238] 하나의 예에서, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 TNBC)을 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에

응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0239] 또 다른 예에서, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0240] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자가 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0241] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자가 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0242] 또 다른 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0243] 더 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii)

탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0244] 하나의 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0245] 또 다른 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0246] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0247] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0248] 또 다른 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0249] 더 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함

하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0250] 하나의 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0251] 또 다른 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0252] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0253] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0254] 또 다른 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0255] 더 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하

는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0256] 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 0.5% 이상, 약 0.55% 이상, 약 0.6% 이상, 약 0.65% 이상, 약 0.7% 이상, 약 0.75% 이상, 약 0.8% 이상, 약 0.85% 이상, 약 0.9% 이상, 약 0.95% 이상, 약 1% 이상, 약 1.05% 이상, 약 1.1% 이상, 약 1.2% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.3% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.4% 이상, 약 1.45% 이상, 약 1.5% 이상, 약 1.55% 이상, 약 1.6% 이상, 약 1.65% 이상, 약 1.7% 이상, 약 1.75% 이상, 약 1.8% 이상, 약 1.85% 이상, 약 1.9% 이상, 약 1.95% 이상, 약 2% 이상, 약 2.1% 이상, 약 2.2% 이상, 약 2.3% 이상, 약 2.4% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.6% 이상, 약 2.7% 이상, 약 2.8% 이상, 약 2.9% 이상, 약 3% 이상, 약 3.1% 이상, 약 3.2% 이상, 약 3.3% 이상, 약 3.4% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.6% 이상, 약 3.7% 이상, 약 3.8% 이상, 약 3.9% 이상, 약 4% 이상, 약 4.1% 이상, 약 4.2% 이상, 약 4.3% 이상, 약 4.4% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.6% 이상, 약 4.7% 이상, 약 4.8% 이상, 약 4.9% 이상, 약 5% 이상, 약 5.5% 이상, 약 6% 이상, 약 6.5% 이상, 약 7% 이상, 약 7.5% 이상, 약 8% 이상, 약 8.5% 이상, 약 9% 이상, 약 9.5% 이상, 약 10% 이상, 약 10.5% 이상, 약 11% 이상, 약 11.5% 이상, 약 12% 이상, 약 12.5% 이상, 약 13% 이상, 약 13.5% 이상, 약 14% 이상, 약 14.5% 이상, 약 15% 이상, 약 15.5% 이상, 약 16% 이상, 약 16.5% 이상, 약 17% 이상, 약 17.5% 이상, 약 18% 이상, 약 18.5% 이상, 약 19% 이상, 약 19.5% 이상, 약 20% 이상, 약 21%, 약 22% 이상, 약 23% 이상, 약 24% 이상, 약 25% 이상, 약 26% 이상, 약 27% 이상, 약 28% 이상, 약 29% 이상, 약 30% 이상, 약 31% 이상, 약 32% 이상, 약 33% 이상, 약 34% 이상, 약 35% 이상, 약 36% 이상, 약 37% 이상, 약 38% 이상, 약 39% 이상, 약 40% 이상, 약 41% 이상, 약 42% 이상, 약 43% 이상, 약 44% 이상, 약 45% 이상, 약 46% 이상, 약 47% 이상, 약 48% 이상, 약 49% 이상, 약 50% 이상, 약 51% 이상, 약 52% 이상, 약 53% 이상, 약 54% 이상, 약 55% 이상, 약 56% 이상, 약 57% 이상, 약 58% 이상, 약 59% 이상, 약 60% 이상, 약 61% 이상, 약 62% 이상, 약 63% 이상, 약 64% 이상, 약 65% 이상, 약 66% 이상, 약 67% 이상, 약 68% 이상, 약 69% 이상, 약 70% 이상, 약 71% 이상, 약 72% 이상, 약 73% 이상, 약 74% 이상, 약 75% 이상, 약 76% 이상, 약 77% 이상, 약 78% 이상, 약 79% 이상, 약 80% 이상, 약 81% 이상, 약 82% 이상, 약 83% 이상, 약 84% 이상, 약 85% 이상, 약 86% 이상, 약 87% 이상, 약 88% 이상, 약 89% 이상, 약 90% 이상, 약 91% 이상, 약 92% 이상, 약 93% 이상, 약 94% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0257] 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 0.5% 내지 50%, 0.5% 내지 45%, 0.5% 내지 40%, 0.5% 내지 35%, 0.5% 내지 30%, 0.5% 내지 25%, 0.5% 내지 20%, 0.5% 내지 15%, 0.5% 내지 10%, 0.5% 내지 9%, 0.5% 내지 8%, 0.5% 내지 7%, 0.5% 내지 6%, 0.5% 내지 5%, 0.5% 내지 4%, 0.5% 내지 3%, 0.5% 내지 2%, 0.5% 내지 1%, 1% 내지 50%, 1% 내지 40%, 1% 내지 35%, 1% 내지 30%, 1% 내지 25%, 1% 내지 20%, 1% 내지 15%, 1% 내지 10%, 1% 내지 9%, 1% 내지 8%, 1% 내지 7%, 1% 내지 6%, 1% 내지 5%, 1% 내지 4%, 1% 내지 3%, 1% 내지 2%, 1.35% 내지 50%, 1.35% 내지 45%, 1.35% 내지 40%, 1.35% 내지 35%, 1.35% 내지 30%, 1.35% 내지 30%, 1.35% 내지 25%, 1.35% 내지 20%, 1.35% 내지 15%, 1.35% 내지 10%, 1.35% 내지 9%, 1.35% 내지 8%, 1.35% 내지 7%, 1.35% 내지 6%, 1.35% 내지 5%, 1.35% 내지 4%, 1.35% 내지 3%, 1.35% 내지 2%, 1.5% 내지 50%, 1.5% 내지 45%, 1.5% 내지 40%, 1.5% 내지 35%, 1.5% 내지 30%, 1.5% 내지 30%, 1.5% 내지 25%, 1.5% 내지 20%, 1.5% 내지 15%, 1.5% 내지 10%, 1.5% 내지 9%, 1.5% 내지 8%, 1.5% 내지 7%, 1.5% 내지 6%, 1.5% 내지 5%, 1.5% 내지 4%, 1.5% 내지 3%, 1.5% 내지 2%, 2% 내지 50%, 2% 내지 45%, 2% 내지 40%, 2% 내지 35%, 2% 내지 30%, 2% 내지 25%, 2% 내지 20%, 2% 내지 15%, 2% 내지 10%, 2% 내지 9%, 2% 내지 8%, 2% 내지 7%, 2% 내지 6%, 2% 내지 5%, 2% 내지 4%, 2% 내지 3%, 3% 내지 50%, 3% 내지 45%, 3% 내지 40%, 3% 내지 35%, 3% 내지 30%, 3% 내지 25%, 3% 내지 20%, 3% 내지 15%, 3% 내지 10%, 3% 내지 9%, 3% 내지 8%, 3% 내지 7%, 3% 내지 6%, 3% 내지 5%, 3% 내지 4%, 4% 내지 50%, 4% 내지 45%, 4% 내지 40%, 4% 내지 35%, 4% 내지 30%, 4% 내지 25%, 4% 내지 20%, 4% 내지 15%, 4% 내지 10%, 4% 내지 9%, 4% 내지 8%, 4% 내지 7%, 4% 내지 6%, 4% 내지 5%, 5% 내지 50%, 5% 내지 45%, 5% 내지 40%, 5% 내지 35%, 5% 내지 30%, 5% 내지 25%, 5% 내지 20%, 5% 내지 15%, 5% 내지 10%, 5% 내지 9%, 5% 내지 8%, 5% 내지 7%, 5% 내지 6%, 6% 내지 50%, 6% 내지 45%, 6% 내지 40%, 6% 내지 35%, 6% 내지 30%, 6% 내지 25%, 6% 내지 20%, 6% 내지 15%, 6% 내지 10%, 6% 내지 9%, 6% 내지 8%, 6% 내지 7%, 7% 내지 50%, 7% 내지 45%, 7% 내지 40%, 7% 내지 35%, 7% 내지 30%, 7% 내지 25%, 7% 내지 20%, 7% 내지 15%, 7% 내지 10%, 7% 내지 9%, 7% 내지 8%, 8% 내지 50%, 8% 내지 45%, 8% 내지 40%, 8% 내지 35%, 8% 내지 30%, 8% 내지 25%, 8% 내지 20%, 8% 내지 15%, 8% 내지 10%, 8% 내지 9%, 9% 내지 50%, 9% 내지 45%, 9% 내지 40%, 9% 내지 35%, 9% 내지 30%, 9% 내지 25%, 9% 내지 20%, 9% 내지 15%, 9% 내지 10%, 10% 내지 50%, 10% 내지 45%, 10% 내지 40%, 10% 내지 35%, 10% 내지 30%, 10% 내지 25%, 10% 내지 20%, 또는 10% 내지 15%를 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0258] 전술한 임의의 방법에서, 종양-침윤 면역 세포가 포함된 종양 샘플의 백분율은 종양 샘플의 섹션에서 CD8 (예를 들어, T 세포)을 발현하는 종양-침윤 면역 세포가 차지하는 종양 면적의 백분율과 관련된 것일 수 있는 것으로 이해되어야만 한다. 다른 구현예에서, 종양-침윤 면역 세포의 총 수에 상대적으로, CD8 (예를 들어, T 세포)을 발현하는 종양-침윤 면역 세포의 백분율은 바이오마커로서 사용될 수 있다.

[0259] 예를 들어, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없고, 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율이 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0260] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자가 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없고, 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0261] 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플 중에 sTIL의 백분율을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0262] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 국소 진행성 또는 전이성 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC이다.

[0263] 하나의 예에서, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율이 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0264] 또 다른 예에서, 본원에서는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율이 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0265] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자가 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 약 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0266] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자가 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0267] 더 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0268] 더 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 환자에 대한 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0269] 하나의 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율이 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0270] 또 다른 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율이 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0271] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터

수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율은 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0272] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0273] 더 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 환자에 대한 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0274] 더 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 환자에 대한 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0275] 하나의 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율이 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0276] 또 다른 예에서, 본원에서는 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 전이성 TNBC를 앓는 환자를 동정하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율이 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 환자를 동정한다.

[0277] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율은 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0278] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자가 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는지를 예측하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치

료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율은 환자가 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있음을 지적한다.

[0279] 더 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 환자에 대한 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0280] 더 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없는, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 환자에 대한 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계를 포함한다.

[0281] 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 5% 이상, 약 5.5% 이상, 약 6% 이상, 약 6.5% 이상, 약 7% 이상, 약 7.5% 이상, 약 8% 이상, 약 8.5% 이상, 약 9% 이상, 약 9.5% 이상, 약 10% 이상, 약 10.5% 이상, 약 11% 이상, 약 11.5% 이상, 약 12% 이상, 약 12.5% 이상, 약 13% 이상, 약 13.5% 이상, 약 14% 이상, 약 14.5% 이상, 약 15% 이상, 약 15.5% 이상, 약 16% 이상, 약 16.5% 이상, 약 17% 이상, 약 17.5% 이상, 약 18% 이상, 약 18.5% 이상, 약 19% 이상, 약 19.5% 이상, 약 20% 이상, 약 21%, 약 22% 이상, 약 23% 이상, 약 24% 이상, 약 25% 이상, 약 26% 이상, 약 27% 이상, 약 28% 이상, 약 29% 이상, 약 30% 이상, 약 31% 이상, 약 32% 이상, 약 33% 이상, 약 34% 이상, 약 35% 이상, 약 36% 이상, 약 37% 이상, 약 38% 이상, 약 39% 이상, 약 40% 이상, 약 41% 이상, 약 42% 이상, 약 43% 이상, 약 44% 이상, 약 45% 이상, 약 46% 이상, 약 47% 이상, 약 48% 이상, 약 49% 이상, 약 50% 이상, 약 51% 이상, 약 52% 이상, 약 53% 이상, 약 54% 이상, 약 55% 이상, 약 56% 이상, 약 57% 이상, 약 58% 이상, 약 59% 이상, 약 60% 이상, 약 61% 이상, 약 62% 이상, 약 63% 이상, 약 64% 이상, 약 65% 이상, 약 66% 이상, 약 67% 이상, 약 68% 이상, 약 69% 이상, 약 70% 이상, 약 71% 이상, 약 72% 이상, 약 73% 이상, 약 74% 이상, 약 75% 이상, 약 76% 이상, 약 77% 이상, 약 78% 이상, 약 79% 이상, 약 80% 이상, 약 81% 이상, 약 82% 이상, 약 83% 이상, 약 84% 이상, 약 85% 이상, 약 86% 이상, 약 87% 이상, 약 88% 이상, 약 89% 이상, 약 90% 이상, 약 91% 이상, 약 92% 이상, 약 93% 이상, 약 94% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상의 sTIL의 백분율을 갖는 것으로 측정되었다.

[0282] 예를 들어, 일부 구현예에서, sTIL의 백분율은 종양 샘플의 약 5% 내지 50%, 5% 내지 45%, 5% 내지 40%, 5% 내지 35%, 5% 내지 30%, 5% 내지 25%, 5% 내지 20%, 5% 내지 15%, 5% 내지 10%, 5% 내지 9%, 5% 내지 8%, 5% 내지 7%, 5% 내지 6%, 6% 내지 50%, 6% 내지 45%, 6% 내지 40%, 6% 내지 35%, 6% 내지 30%, 6% 내지 25%, 6% 내지 20%, 6% 내지 15%, 6% 내지 10%, 6% 내지 9%, 6% 내지 8%, 6% 내지 7%, 7% 내지 50%, 7% 내지 45%, 7% 내지 40%, 7% 내지 35%, 7% 내지 30%, 7% 내지 25%, 7% 내지 20%, 7% 내지 15%, 7% 내지 10%, 7% 내지 9%, 7% 내지 8%, 8% 내지 50%, 8% 내지 45%, 8% 내지 40%, 8% 내지 35%, 8% 내지 30%, 8% 내지 25%, 8% 내지 20%, 8% 내지 15%, 8% 내지 10%, 8% 내지 9%, 9% 내지 50%, 9% 내지 45%, 9% 내지 40%, 9% 내지 35%, 9% 내지 30%, 9% 내지 25%, 9% 내지 20%, 9% 내지 15%, 9% 내지 10%, 10% 내지 50%, 10% 내지 45%, 10% 내지 40%, 10% 내지 35%, 10% 내지 30%, 10% 내지 25%, 10% 내지 20%, 또는 10% 내지 15%이다.

[0283] 전술한 임의의 방법에서, 종양 샘플의 sTIL의 백분율은 전체 종양내 기질 영역 상에서 단핵 염증 세포가 포함된 영역일 수 있는 것으로 이해되어야만 한다. sTIL의 백분율은, 예를 들어, Salgado 등 *Annals of Oncology* 26:259-271, 2015에 기재된 바와 같이 당업계에 알려진 임의의 적합한 접근법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0284] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 선행 화학치료요법 또는 표적화된 전신 치료요법을 받은 적이 없다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자는 수술할 수 없는 국소 진행성 또는 전이성 TNBC에 대한 선행 화학치료요법 또는 표적화된 전신 치료요법을 받은 적이 없다. 일부 구현예에서, 환자는 수술할 수 없는 국소 진행성 TNBC에 대한 선행 화학치료요법 또는 표적화된 전신 치료요법을 받은

적이 없다. 다른 구현예에서, 환자는 수술할 수 없는 전이성 TNBC에 대한 선행 화학치료요법 또는 표적화된 전신 치료요법을 받은 적이 없다.

[0285] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 국소 진행성 TNBC는 절제할 수 없다.

[0286] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 종양 샘플은 포르말린-고정 및 파라핀-포매 (FFPE) 종양 샘플, 보관 종양 샘플, 새로운 종양 샘플 또는 동결된 종양 샘플이다.

[0287] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 인간 PD-1 결합 길항제, 예컨대 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 아테졸리주맙이다.

[0288] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 탁산은 납-파클리탁셀이다.

[0289] 전술한 임의의 양상의 다른 구현예에서, 탁산은 파클리탁셀이다.

[0290] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 무진행 생존 측면에서 결정된다. 예를 들어, (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료는 PD-1 축 결합 길항제 없이 탁산을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료와 비교하여, 약 1개월, 약 2개월, 약 2.5개월, 약 3개월, 약 3.5개월, 약 4개월, 약 4.5개월, 약 5개월, 약 5.5개월, 약 6개월, 약 6.5개월, 약 7개월 이상까지 환자의 무진행 생존을 증가시킬 수 있다. 하나의 구현예에서, (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료는 PD-1 축 결합 길항제 없이 탁산을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료와 비교하여, 약 2.5개월까지 환자의 무진행 생존을 증가시킬 수 있다.

[0291] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 전체 생존 측면에서 결정된다. 예를 들어, (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료는 PD-1 축 결합 길항제 없이 탁산을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료와 비교하여, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월, 약 14개월 이상까지 환자의 전체 생존을 증가시킬 수 있다. 하나의 구현예에서, (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료는 PD-1 축 결합 길항제 없이 탁산을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료와 비교하여, 약 7개월 까지 환자의 전체 생존을 증가시킬 수 있다.

[0292] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 전체 반응률 측면에서 결정된다.

[0293] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 완전한 반응률 측면에서 결정된다.

[0294] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 부분 반응률 측면에서 결정된다.

[0295] 상기 기재된 임의의 바이오마커의 존재 및/또는 발현 수준 (PD-L1 (예를 들어, 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포 (IC) 상에서 PD-L1 발현, 및/또는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포 (TC) 상에서 PD-L1 발현), CD8 (예를 들어, 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 CD8 발현), 및/또는 기질 TIL (sTIL)의 존재는 DNA, mRNA, cDNA, 단백질, 단백질 단편 및/또는 유전자 카피수를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 당업계에 알려진 임의의 적합한 표준을 기준으로 정성적으로 및/또는 정량적으로 평가될 수 있다. 그러한 바이오마커를 측정하기 위한 방법은 당업계에 알려져 있고 당업자에 의해 이해되고 있고, 이는 IHC, 웨스턴 블롯 분석, 면역침전, 분자 결합 검정, ELISA, ELIFA, 형광 활성화된 세포 분류 ("FACS"), MassARRAY, 프로테오믹스, 정량적 혈액 기반 검정 (예를 들어, 혈청 ELISA), 생화학적 효소 활성 검정, 동일계 하이브리드화 (ISH), 형광 동일계 하이브리드화(FISH), 서던 분석, 노던 분석, 전체 게놈 서열분석, 정량적 실시간 PCR (qRT-PCR)을 포함하는 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR) 및 기타 증폭 유형의 검출 방법, 예컨대 분기된 DNA, SISBA, TMA 등, RNASeq, 마이크로어레이 분석, 유전자 발현 프로파일링, 전체-게놈 서열분석 (WGS), 및/또는 유전자 발현 계열 분석

("SAGE")뿐만 아니라 단백질, 유전자 및/또는 조직 어레이 분석에 의해 수행될 수 있는 광범위한 검정 중 어느 하나를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유전자 및 유전자 생성물의 상태를 평가하기 위한 전형적인 프로토콜은, 예를 들어, Ausubel 등 eds. (*Current Protocols In Molecular Biology*, 1995), Units 2 (Northern Blotting), 4 (Southern Blotting), 15 (Immunoblotting) 및 18 (PCR Analysis)에서 발견된다. Rules Based Medicine 또는 Meso Scale Discovery ("MSD")으로부터 가용한 것들과 같은 다중 면역검정이 또한 사용될 수 있다.

[0296] 전술한 방법의 임의의 일부 구현예에서, 바이오마커의 발현 수준은 단백질 발현 수준일 수 있다. 특정 구현예에서, 방법은 바이오마커의 결합을 가능하게 하는 조건하에서 본원에 기재된 바이오마커에 특이적으로 결합하는 항체와 샘플을 접촉시키는 단계 및 복합체가 항체와 바이오마커 사이에 형성되는지를 여부를 검출하는 단계를 포함한다. 그러한 방법은 시험관내 또는 생체내 방법일 수 있다. 일부 구현예에서, 항체를 사용하여 PD-1 축 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체, 예를 들어, 개체의 선별을 위한 바이오마커를 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 적격인 환자를 선택한다.

[0297] 당업계에 알려져 있거나 본원에 제공된 단백질 발현 수준을 측정하는 임의의 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 바이오마커의 단백질 발현 수준은 면역조직화학 (IHC), 유세포 분석기 (예를 들어, 형광-활성화된 세포 분류 (FACS™)), 웨스턴 블롯, 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA), 면역침전, 면역형광, 방사면역검정, 도트 블롯팅, 면역검출 방법, HPLC, 표면 플라스몬 공명, 광학 분광법, 질량 분석법 및 HPLC로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법을 사용하여 결정된다.

[0298] 일부 구현예에서, 바이오마커의 단백질 발현 수준은 종양-침윤 면역 세포에서 결정된다. 일부 구현예에서, 바이오마커의 단백질 발현 수준은 종양 세포에서 결정된다. 일부 구현예에서, 바이오마커의 단백질 발현 수준은 종양-침윤 면역 세포 및/또는 종양 세포에서 결정된다. 일부 구현예에서, 바이오마커의 단백질 발현 수준은 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)에서 결정된다.

[0299] 특정 구현예에서, 샘플에서 바이오마커 단백질의 존재 및/또는 발현 수준/양은 IHC 및 염색 프로토콜을 사용하여 조사된다. 조직 섹션의 IHC 염색은 샘플에서 단백질의 존재를 결정하거나 검출하는 신뢰할 수 있는 방법인 것으로 나타났다. 임의의 방법, 검정 및/또는 키트의 일부 구현예에서, 바이오마커는 PD-L1 또는 CD8의 단백질 발현 생성물 중 하나 이상이다. 하나의 구현예에서, 바이오마커의 발현 수준은 하기의 단계를 포함하는 방법을 사용하여 결정된다: (a) 항체를 사용하여 샘플 (예컨대, 환자로부터 수득된 종양 샘플)의 IHC 분석을 수행하는 단계; 및 (b) 샘플에서 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계. 일부 구현예에서, IHC 염색 강도는 참조에 상대적으로 결정된다. 일부 구현예에서, 상기 참조는 참조 값이다. 일부 구현예에서, 상기 참조는 참조 샘플 (예를 들어, 대조군 세포주 염색 샘플, 비-암성 환자로부터 조직 샘플, 또는 관심 바이오마커에 대해 음성인 것으로 결정된 종양 샘플)이다.

[0300] 예를 들어, 일부 구현예에서, PD-L1의 단백질 발현 수준은 IHC를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, PD-L1의 단백질 발현 수준은 항-PD-L1 항체를 사용하여 검출된다. 임의의 적합한 항-PD-L1 항체가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 SP142이다.

[0301] 또 다른 예에서, 일부 구현예에서, CD8의 단백질 발현 수준은 IHC를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, CD8의 단백질 발현 수준은 항-CD8 항체를 사용하여 검출된다. 임의의 적합한 항-CD8 항체가 사용될 수 있다.

[0302] IHC는 형태학적 염색 및/또는 동일계 하이브리드화 (예를 들어, ISH)와 같은 추가의 기술과 조합하여 수행될 수 있다. IHC의 2개의 일반 방법은 가용하고; 직접적이고 간접적인 검정. 제1 검정에 따라, 표적 항원으로의 항체의 결합은 직접 결정된다. 이러한 직접적인 검정은 추가의 항체 상호작용 없이 가시화될 수 있는, 표지된 시약, 예컨대 형광성 태그 또는 효소-표지된 1차 항체를 사용한다. 전형적인 간접적 검정에서, 비접합된 1차 항체는 항원에 결합하고, 이어서 표지된 2차 항체는 1차 항체에 결합한다. 2차 항체가 효소 표지에 접합된 경우, 발색성 또는 형광성 기질을 첨가하여 항원의 가시화를 제공한다. 신호 증폭은 여러 2차 항체가 1차 항체 상의 상이한 에피토프와 반응할 수 있기 때문에 일어난다.

[0303] IHC에 대해 사용된 1차 및/또는 2차 항체는 전형적으로 검출 가능한 모이어티로 표지된다. 수많은 표지가 가용하고 이들은 일반적으로 하기의 카테고리로 분류될 수 있다: (a) 방사능동위원소, 예컨대 ^{35}S, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H, 및 ^{131}I; (b) 콜로이드성 골드 입자; (c) 희토류 킬레이트 (유로퓸 킬레이트), 텍사스 레드, 로다민, 플루오레세인, 단실, 리사민, 움벨리페론, 피코크리테린, 피코시아닌, 또는 시판되는 형광단, 예컨대 SPECTRUM ORANGE7 및 SPECTRUM GREEN7 및/또는 상기 중 임의의 하나 이상의 유도체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 형광성 표지;

(d) 가용한 다양한 효소-기질 표지 (미국 특허 제4,275,149호는 이들 중 일부의 검토를 제공한다). 효소 표지의 예는 루시퍼라제 (예를 들어, 반딧불이 루시퍼라제 및 세균 루시퍼라제; 예를 들어, 미국 특허 제4,737,456호를 참조한다), 루시페린, 2,3-디하이드로프탈라진에디온, 말레이트 데하이드로게나제, 우레아제, 퍼옥시다제, 예컨대 서양고추냉이 퍼옥시다제 (HRPO), 알칼린 포스파타제, β-갈락토시다제, 글루코사밀라제, 리소자임, 사카라이드 옥시다제 (예를 들어, 글루코스 옥시다제, 갈락토스 옥시다제, 및 글루코스-6-포스페이트 데하이드로게나제), 헤테로사이클릭 옥시다제 (예컨대 우리카제 및 크산틴 옥시다제), 락토퍼옥시다제, 마이크로퍼옥시다제 등을 포함한다.

[0304] 효소-기질 조합의 예는, 예를 들어, 기질로서 수소 퍼옥시다제와 함께 서양고추냉이 퍼옥시다제 (HRPO); 발색성 기질로서 파라-니트로페닐 포스페이트와 함께 알칼린 포스파타제 (AP); 및 발색성 기질 (예를 들어, p-니트로페닐-β-D-갈락토시다제) 또는 형광성 기질 (예를 들어, 4-메틸움벨리페릴-β-D-갈락토시다제)와 함께 β-D-갈락토시다제 (β-D-Gal)를 포함한다. 이들의 일반 검토를 위해, 예를 들어, 미국 특허 제4,275,149호 및 제4,318,980호를 포함한다.

[0305] 표본은 예를 들어, 수동으로 또는 자동화 염색 기구 (예를 들어, Ventana BenchMark XT 또는 Benchmark ULTRA 기구)를 사용하여 제조될 수 있다. 이와 같이 제조된 표본은 탑재될 수 있고 커버슬립될 수 있다. 이어서, 슬라이드 평가는 현미경을 사용하여 결정되고, 당업계에 통상적으로 사용된 염색 강도 표준을 사용할 수 있다. 하나의 구현예에서, 종양으로부터의 세포 및/또는 조직이 IHC를 사용하여 조사되는 경우, 염색은 종양 세포(들) 및/또는 조직 (샘플에 존재할 수 있는 기질 또는 주변 조직에 반대로)에서 결정되거나 평가될 수 있음이 이해되어야 한다. 다른 구현예에서, 염색은 샘플에 존재할 수 있는 기질 또는 주변 조직에서 결정되거나 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 종양으로부터의 세포 및/또는 조직이 IHC를 사용하여 조사되는 경우, 염색은 종양 내 또는 주변 종양 면역 세포를 포함하는 종양-침윤 면역 세포에서 측정하거나 평가함을 포함하는 것으로 이해된다. 일부 구현예에서, 바이오마커의 존재는 샘플의 >0%, 샘플의 적어도 1%, 샘플의 적어도 5%, 샘플의 적어도 10%, 샘플의 적어도 15%, 샘플의 적어도 15%, 샘플의 적어도 20%, 샘플의 적어도 25%, 샘플의 적어도 30%, 샘플의 적어도 35%, 샘플의 적어도 40%, 샘플의 적어도 45%, 샘플의 적어도 50%, 샘플의 적어도 55%, 샘플의 적어도 60%, 샘플의 적어도 65%, 샘플의 적어도 70%, 샘플의 적어도 75%, 샘플의 적어도 80%, 샘플의 적어도 85%, 샘플의 적어도 90%, 샘플의 적어도 95%에서 또는 그 이상에서 IHC에 의해 검출된다. 샘플은 당업계에 알려진 임의의 방법을 사용하여, 예를 들어, 병리학자 또는 자동화 이미지화 분석에 의해 스코어링될 수 있다.

[0306] 임의의 방법의 일부 구현예에서, 바이오마커는 진단학적 항체 (즉, 1차 항체)를 사용한 면역조직화학에 의해 검출된다. 일부 구현예에서, 진단학적 항체는 인간 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 진단학적 항체는 비-인간 항체이다. 일부 구현예에서, 진단학적 항체는 래트, 마우스 또는 토끼 항체이다. 일부 구현예에서, 진단학적 항체는 토끼 항체이다. 일부 구현예에서, 진단학적 항체는 모노클로날 항체이다. 일부 구현예에서, 진단학적 항체는 직접 표지된다. 다른 구현예에서, 진단학적 항체는 (예를 들어, 2차 항체에 의해) 간접적으로 표지된다.

[0307] 전술한 임의의 방법의 다른 구현예에서, 바이오마커의 발현 수준은 핵산 발현 수준 (예를 들어, DNA 발현 수준 또는 RNA 발현 수준 (예를 들어, mRNA 발현 수준))일 수 있다. 핵산 발현 수준을 결정하는 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 발현 수준은 RNAseq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH, 또는 이들의 조합을 사용하여 결정된다.

[0308] 세포에서 mRNA의 평가를 위한 방법은 널리 알려져 있고, 예를 들어, 유전자 발현 계열 분석 (SAGE), 전체 게놈 서열분석 (WGS), 상보성 DNA 프로브를 사용한 하이브리드화 검정 (예컨대 하나 이상의 유전자에 특이적인 표지된 리보프로브를 사용한 동일계 하이브리드화, 노던 블롯 및 관련 기술) 및 하나 이상의 유전자에 특이적인 상보성 프라이머를 사용한 다양한 핵산 증폭 검정 (예를 들어, RT-PCR (예를 들어, qRT-PCR)), 및 다른 증폭 유형 검출 방법, 예를 들어, 분기된 DNA, SISBA, TMA 등)을 포함한다. 추가로, 그러한 방법은 생물학적 샘플에서 표적 mRNA의 수준을 결정할 수 있게 하는 하나 이상의 단계들을 포함할 수 있다 (예를 들어, 액틴 패밀리 구성원과 같은 "하우스키핑" 유전자의 비교 대조군 mRNA 서열의 수준을 동시에 조사함으로써). 임의로, 증폭된 표적 cDNA의 서열은 결정될 수 있다. 임의의 방법은 마이크로어레이 기술에 의해 조직 또는 세포 샘플에서 표적 mRNA와 같은 mRNA를 조사하거나 검출하는 프로토콜을 포함한다. 핵산 마이크로어레이를 사용하여, 시험 및 대조군 조직 샘플로부터의 시험 및 대조군 mRNA 샘플은 역전사되고 표지화되어 cDNA 프로브를 생성한다. 이어서, 프로브는 고체 지지체 상에 고정화된 핵산의 어레이에 하이브리드화시킨다. 어레이는 어레이의 각 구성원의 서열 및 위치가 알려지도록 구성된다. 예를 들어, 이의 발현이 면역치료요법 및 억제성 기질 길항제를 포함하는 증가되거나 감소된 임상적 이득과 상호관련된 유전자의 선택은 고체 지지체 상에 어레이될 수 있다. 특정 어레

이 구성원과 표지된 프로브의 하이브리드화는 프로브가 유래된 샘플이 상기 유전자를 발현함을 지적한다.

[0309] 전술한 임의의 구현예의 일부 구현예에서, 샘플은 항암 치료요법의 투여 전 (예를 들어, 수분 전, 수시간 전, 수일 전, 수주 전 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7주 전), 수개월 전, 또는 수년 전) 개체로부터 수득된다. 전술한 방법의 임의의 일부 구현예에서, 개체로부터의 샘플은 항-암 치료요법의 투여 후 약 2 내지 약 10주 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10주)에 수득된다. 일부 구현예에서, 개체로부터의 샘플은 항-암 치료요법의 투여 후 약 4 내지 약 6주에 수득된다.

[0310] 전술한 방법의 임의의 일부 구현예에서, 바이오마커의 발현 수준 또는 수는 조직 샘플, 1차 또는 배양된 세포 또는 세포주, 세포 상등액, 세포 용해물, 혈소판, 혈청, 혈장, 유리체액, 림프액, 활막액, 여포액, 정액, 양수, 모유, 전혈, 혈액-유래된 세포, 뇨, 뇌척수액, 침, 가래, 눈물, 땀, 점액, 종양 용해물, 및 조직 배양 배지, 조직 추출물, 예컨대 균질화된 조직, 종양 조직, 세포 추출물 및 이들의 임의의 조합에서 검출된다. 일부 구현예에서, 샘플은 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플), 세포 샘플, 전체 혈액 샘플, 혈장 샘플, 혈청 샘플 또는 이의 조합물이다. 일부 구현예에서, 종양 조직 샘플은 종양 세포, 종양-침윤 면역 세포, 기질 세포 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 종양 조직 샘플은 포르말린-고정 및 파라핀 포매 (FFPE) 샘플, 보관 샘플, 새로운 샘플 또는 동결된 샘플이다.

[0311] 예를 들어, 전술한 방법의 임의의 일부 구현예에서, 바이오마커의 발현 수준은 알려진 기술 (예를 들어, IHC, 면역형광 현미경 또는 유세포 분석)을 사용하여 종양-침윤 면역 세포, 종양 세포, PBMC 또는 이들의 조합에서 검출된다. 종양-침윤 면역 세포는 종양내 면역 세포, 주변종양 면역 세포, 또는 이들의 임의의 조합 및 다른 종양 기질 세포 (예를 들어, 섬유아세포)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 그러한 종양-침윤 면역 세포는 T 림프구 (예컨대 $CD8^+$ T 림프구 (예를 들어, $CD8^+$ T 이펙터 (Teff) 세포) 및/또는 $CD4^+$ T 림프구 (예를 들어, $CD4^+$ Teff 세포), B 림프구, 또는 과립구 (호중구, 호산구 및 호염기구), 단핵구, 대식세포, 수지상 세포 (예를 들어, 상호교차된 수지상 세포), 조직구 및 천연 킬러 (NK) 세포를 포함하는 골수-계통 세포일 수 있다. 일부 구현예에서, 바이오마커에 대한 염색은 막 염색, 세포질 염색 또는 이들의 조합으로서 검출된다. 다른 구현예에서, 바이오마커의 부재는 표준 샘플과 비교하여, 샘플에서 염색이 없거나 염색되지 않고 검출된다.

[0312] 전술한 임의의 방법의 특정 구현예에서, 바이오마커의 발현 수준은 암 세포를 함유하거나 함유할 것으로 의심되는 샘플에서 평가된다. 샘플은, 예를 들어, 암 (예를 들어, 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)))을 앓거나, 앓을 것으로 의심되거나, 진단된 환자로부터 수득된 조직 생검 또는 전이성 병변일 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 유방 조직의 샘플, 유방 종양의 생검, 알려지거나 의심되는 전이성 유방암 병변 또는 섹션 또는 혈핵 샘플, 예를 들어, 순환 암 세포, 예를 들어, 유방암 세포를 포함할 것으로 알려지거나 의심되는 말초 혈액 샘플이다. 샘플은 암 세포, 즉, 종양 세포 및 비-암성 세포 (예를 들어, 림프구, 예컨대 T 세포 또는 NK 세포) 둘 다를 포함할 수 있고, 특정 구현예에서, 암성 및 비-암성 세포 둘 다를 포함한다. 조직 절제, 생검 및 체액, 예를 들어, 암/종양 세포를 포함하는 혈액 샘플을 포함하는 생물학적 샘플을 수득하는 방법은 당업계에 널리 알려져 있다.

[0313] 환자는 암의 진행된, 난치성, 재발성, 화학치료요법-내성 및/또는 백금 내성 형태를 가질 수 있다.

[0314] 특정 구현예에서, 제1 샘플에서 바이오마커의 존재 및/또는 발현 수준/양은 제2 샘플 중 존재/부재 및/또는 발현 수준/양과 비교하여 증가되거나 상승된다. 특정 구현예에서, 제1 샘플에서 바이오마커의 존재/부재 및/또는 발현 수준/양은 제2 샘플 중 존재 및/또는 발현 수준/양과 비교하여 감소되거나 저하된다. 특정 구현예에서, 제2 샘플은 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직이다.

[0315] 특정 구현예에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 시험이 수득된 경우보다 하나 이상의 상이한 시점에서 수득되는 동일한 환자 또는 개체로부터의 단일 샘플 또는 조합된 다중 샘플이다. 예를 들어, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 시험 샘플이 수득된 경우보다 동일한 환자 또는 개체로부터 보다 조기의 시점에서 수득된다. 그러한 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 참조 샘플이 암의 초기 진단 동안에 수득된 경우 그리고 시험 샘플이 암이 전이성이 될 때 이후 수득되는 경우 유용할 수 있다.

[0316] 특정 구현예에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 환자가 아닌 하나 이상의 건강한 개체로부터의 조합된 다중 샘플이다. 특정 구현예에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 환자 또는 개체가 아닌, 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)을 갖는 하나 이상의 개체로부터의 조합된 다중 샘플이다. 특정 구현예에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직,

대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 환자가 아닌 하나 이상의 개체로부터의 정상 조직 또는 풀링된 혈장 또는 혈청 샘플로부터 풀링된 RNA 샘플이다. 특정 구현예에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 환자가 아닌, 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)을 갖는 하나 이상의 개체로부터의 종양 조직 또는 풀링된 혈장 또는 혈청 샘플로부터 풀링된 RNA 샘플이다.

[0317] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 상기 방법은 유효량의 항-암 치료요법을 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 방법은 섹션 IV에서 아래에 기재된 임의의 추가로 포함할 수 있다.

[0318] **IV.치료 방법**

[0319] 본원에서는 개체에서 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법이 제공되고, 상기 방법은 유효량의 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리무맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 치료는 치료 후 개체에서 반응을 초래한다. 일부 구현예에서, 상기 반응은 부분 반응이다. 일부 구현예에서 상기 반응은 완전한 반응이다. 일부 구현예에서, 상기 치료는 치료 중단 후 개체에서 지속적 반응 (예를 들어, 지속적 부분 반응 또는 완전한 반응)을 초래한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 상기 환자는 PD-L1-양성이다. 본원에 기재된 방법은 암 치료를 위해 종양 면역원성을 증가시키는 것과 같이 증진된 면역원성이 요구되는 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 또한, 본원에서는 유효량의 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리무맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 개체에게 투여하는 단계를 포함하여, 국소적으로 진행거나 전이성 유방암을 갖는 개체에서 면역 기능을 증진시키는 방법이 제공된다. 당업계에 알려져 있거나 본원에 기재된 임의의 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 상기 방법에 사용될 수 있다.

[0320] 예를 들어, 본원에서는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 샘플 (예를 들어, 종양 샘플)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0321] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 치료하기 위한 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 샘플 (예를 들어, 종양 샘플)에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 샘플에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0322] 추가의 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제)를 포함하는 약제학적 조성물을 특성으로 하고, 여기서, 상기 치료는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 조합된 인간 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 샘플 (예를 들어, 종양 샘플)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0323] 임의의 적합한 샘플이 사용될 수 있다. 예를 들어, 샘플은 종양 샘플일 수 있다.

[0324] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 이전에 치료받은 적이 없고,

상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0325] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 치료하는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0326] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제)를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 하고, 여기서, 상기 치료는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 조합된 인간 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0327] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 국소 진행성 또는 전이성 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC이다.

[0328] 예를 들어, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0329] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0330] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0331] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 전이성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0332] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축

결합 길항제)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 조합된 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0333] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 조합된 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받지 않았다.

[0334] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0335] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0336] 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0337] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 전이성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0338] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위해 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 납-파클리탁셀과 조합된 아테졸리무맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리무맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0339] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위해 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 납-파클리탁셀과 조합된 아테졸리무맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리무맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받지 않았다.

[0340] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응

답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0341] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0342] 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0343] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 전이성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0344] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위해 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 파클리탁셀과 조합된 아테졸리무맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리무맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0345] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위해 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 파클리탁셀과 조합된 아테졸리무맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리무맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받지 않았다.

[0346] 전술한 방법의 임의의 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 1% 이상 (예를 들어, 약 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상, 20% 이상, 21% 이상, 22% 이상, 23% 이상, 24% 이상, 25% 이상, 26% 이상, 27% 이상, 28% 이상, 29% 이상, 30% 이상, 31% 이상, 32% 이상, 33% 이상, 34% 이상, 35% 이상, 36% 이상, 37% 이상, 38% 이상, 39% 이상, 40% 이상, 41% 이상, 42% 이상, 43% 이상, 44% 이상, 45% 이상, 46% 이상, 47% 이상, 48% 이상, 49% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 또는 100%)를 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 1% 내지 약 5% 미만 (예를 들어, 1% 내지 4.9%, 1% 내지 4.5%, 1% 내지 4%, 1% 내지 3.5%, 1% 내지 3%, 1% 내지 2.5%, 또는 1% 내지 2%)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0347] 전술한 방법의 임의의 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포의 약 1% 이상 (예를 들어, 약 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상, 20% 이상, 21% 이상, 22% 이상, 23% 이상, 24% 이상, 25% 이상, 26% 이상, 27% 이상, 28% 이상, 29% 이상, 30% 이상, 31% 이상, 32% 이상, 33% 이상, 34% 이상, 35% 이상, 36% 이상, 37% 이상, 38% 이상, 39% 이상, 40% 이상, 41% 이상, 42% 이상, 43% 이상, 44% 이상, 45% 이상, 46% 이상, 47% 이상, 48% 이상, 49% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 또는 100%)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포의 약 1% 내지 약 5% 미만 (예를 들어, 1% 내지 4.9%, 1% 내지 4.5%, 1% 내지 4%, 1% 내지 3.5%, 1% 내지 3%, 1% 내지 2.5%, 또는 1% 내지 2%)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0348] 다른 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 5% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 5% 내지 약 10% 미만 (예를 들어, 5% 내지 9.5%, 5% 내지 9%, 5% 내지 8.5%, 5% 내지 8%, 5% 내지 7.5%, 5% 내지 7%, 5% 내지 6.5%, 5% 내지 6%, 5% 내지 5.5%, 6% 내지 9.5%, 6% 내지 9%, 6% 내지 8.5%, 6% 내지 8%, 6% 내지 7.5%, 6% 내지 7%, 6% 내지 6.5%, 7% 내지 9.5%, 7% 내지 9%, 7% 내지 7.5%, 8% 내지 9.5%, 8% 내지 9%, 또는 8% 내지 8.5%)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0349] 또 다른 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포의 5% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포의 약 5% 내지 약 10% 미만 (예를 들어, 5% 내지 9.5%, 5% 내지 9%, 5% 내지 8.5%, 5% 내지 8%, 5% 내지 7.5%, 5% 내지 7%, 5% 내지 6.5%, 5% 내지 6%, 5% 내지 5.5%, 6% 내지 9.5%, 6% 내지 9%, 6% 내지 8.5%, 6% 내지 8%, 6% 내지 7.5%, 6% 내지 7%, 6% 내지 6.5%, 7% 내지 9.5%, 7% 내지 9%, 7% 내지 7.5%, 8% 내지 9.5%, 8% 내지 9%, 또는 8% 내지 8.5%)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0350] 더 추가의 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 10% 이상 (예를 들어, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상, 20% 이상, 21% 이상, 22% 이상, 23% 이상, 24% 이상, 25% 이상, 26% 이상, 27% 이상, 28% 이상, 29% 이상, 30% 이상, 31% 이상, 32% 이상, 33% 이상, 34% 이상, 35% 이상, 36% 이상, 37% 이상, 38% 이상, 39% 이상, 40% 이상, 41% 이상, 42% 이상, 43% 이상, 44% 이상, 45% 이상, 46% 이상, 47% 이상, 48% 이상, 49% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100%)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0351] 더 추가의 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포의 약 10% 이상 (예를 들어, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상, 20% 이상, 21% 이상, 22% 이상, 23% 이상, 24% 이상, 25% 이상, 26% 이상, 27% 이상, 28% 이상, 29% 이상, 30% 이상, 31% 이상, 32% 이상, 33% 이상, 34% 이상, 35% 이상, 36% 이상, 37% 이상, 38% 이상, 39% 이상, 40% 이상, 41% 이상, 42% 이상, 43% 이상, 44% 이상, 45% 이상, 46% 이상, 47% 이상, 48% 이상, 49% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100%)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0352] 여전히 다른 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 50% 이상 (예를 들어, 약 50% 이상, 51% 이상, 52% 이상, 53% 이상, 54% 이상, 55% 이상, 56% 이상, 57% 이상, 58% 이상, 59% 이상, 60% 이상, 61% 이상, 62% 이상, 63% 이상, 64% 이상, 65% 이상, 66% 이상, 67% 이상, 68% 이상, 69% 이상, 70% 이상, 71% 이상, 72% 이상, 73% 이상, 74% 이상, 75% 이상, 76% 이상, 77% 이상, 78% 이상, 79% 이상, 80% 이상, 81% 이상, 82% 이상, 83% 이상, 84% 이상, 85% 이상, 86% 이상, 87% 이상, 88% 이상, 89% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준 및/또는 종양 샘플의 약 10% 이상 (예를 들어, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상, 20% 이상, 21% 이상, 22% 이상, 23% 이상, 24% 이상, 25% 이상, 26% 이상, 27% 이상, 28% 이상, 29% 이상, 30% 이상, 31% 이상, 32% 이상, 33% 이상, 34% 이상, 35% 이상, 36% 이상, 37% 이상, 38% 이상, 39% 이상, 40% 이상, 41% 이상, 42% 이상, 43% 이상, 44% 이상, 45% 이상, 46% 이상, 47% 이상, 48% 이상, 49% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100%)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0353] 전술한 임의의 방법에서, 종양-침윤 면역 세포가 포함된 종양 샘플의 백분율은, 예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, SP142 항체)를 사용한 IHC에 의한 평가시 환자로부터 수득된 종양 샘플의 섹션에서 종양-침윤 면역 세포가 차지하는 종양 면적의 백분율과 관련된 것일 수 있는 것으로 이해되어야만 한다. 예를 들어, 실시예 3 (예를 들어, 표 5)을 참조한다.

[0354] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-

파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0355] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 치료하기 위한 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0356] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제)를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 하고, 여기서, 상기 치료는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 조합된 인간 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0357] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 국소 진행성 또는 전이성 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC이다.

[0358] 예를 들어, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0359] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0360] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플중에 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0361] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플중에 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하**는** 단계로서, 여기서, 상기 환자는 전이성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0362] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀

또는 파클리탁셀)과 조합된 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0363] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 조합된 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받지 않았다.

[0364] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0365] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0366] 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0367] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 전이성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0368] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위해 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 납-파클리탁셀과 조합된 아테졸리무맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리무맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0369] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위해 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 납-파클리탁셀과 조합된 아테졸리무맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리무맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받지 않았다.

[0370] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0371] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙

및 파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0372] 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0373] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 전이성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0374] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위해 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 파클리탁셀과 조합된 아테졸리무맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리무맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0375] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위해 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 파클리탁셀과 조합된 아테졸리무맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리무맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받지 않았다.

[0376] 전술한 방법의 임의의 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상 (예를 들어, 약 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 11% 이상, 12% 이상, 13% 이상, 14% 이상, 15% 이상, 16% 이상, 17% 이상, 18% 이상, 19% 이상, 20% 이상, 21% 이상, 22% 이상, 23% 이상, 24% 이상, 25% 이상, 26% 이상, 27% 이상, 28% 이상, 29% 이상, 30% 이상, 31% 이상, 32% 이상, 33% 이상, 34% 이상, 35% 이상, 36% 이상, 37% 이상, 38% 이상, 39% 이상, 40% 이상, 41% 이상, 42% 이상, 43% 이상, 44% 이상, 45% 이상, 46% 이상, 47% 이상, 48% 이상, 49% 이상, 50% 이상, 51% 이상, 52% 이상, 53% 이상, 54% 이상, 55% 이상, 56% 이상, 57% 이상, 58% 이상, 59% 이상, 60% 이상, 61% 이상, 62% 이상, 63% 이상, 64% 이상, 65% 이상, 66% 이상, 67% 이상, 68% 이상, 69% 이상, 70% 이상, 71% 이상, 72% 이상, 73% 이상, 74% 이상, 75% 이상, 76% 이상, 77% 이상, 78% 이상, 79% 이상, 80% 이상, 81% 이상, 82% 이상, 83% 이상, 84% 이상, 85% 이상, 86% 이상, 87% 이상, 88% 이상, 89% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 내지 약 5% 미만 (예를 들어, 1% 내지 4.9%, 1% 내지 4.5%, 1% 내지 4%, 1% 내지 3.5%, 1% 내지 3%, 1% 내지 2.5%, 또는 1% 내지 2%)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 다른 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 미만에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0377] 다른 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 5% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 5% 내지 50% 미만 (예를 들어, 5% 내지 49.5%, 5% 내지 45%, 5% 내지 40%, 5% 내지 35%, 5% 내지 30%, 5% 내지 25%, 5% 내지 20%, 5% 내지 15%, 5% 내지 10%, 5% 내지 9%, 5% 내지 8%, 5% 내지 7%, 5% 내지 6%, 10% 내지 49.5%, 10% 내지 40%, 10% 내지 35%, 10% 내지 30%, 10% 내지 25%, 10% 내지 20%, 10% 내지 15%, 15% 내지 49.5%, 15% 내지 45%, 15% 내지 40%, 15% 내지 35%, 15% 내지 30%, 15% 내지 30%, 15% 내지 25%, 15% 내지 20%, 20% 내지 49.5%, 20% 내지 45%, 20% 내지 40%, 20% 내지 35%, 20% 내지 30%, 20% 내지 25%, 25% 내지 49.5%, 25% 내지 45%, 25% 내지 40%, 25% 내지 35%, 25% 내지 30%, 30% 내지 49.5%, 30% 내

지 45%, 30% 내지 40%, 30% 내지 35%, 35% 내지 49.5%, 35% 내지 45%, 35% 내지 40%, 40% 내지 49.5%, 40% 내지 45%, 또는 45% 내지 49.5%)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0378] 여전히 다른 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 50% 이상 (예를 들어, 약 50% 이상, 51% 이상, 52% 이상, 53% 이상, 54% 이상, 55% 이상, 56% 이상, 57% 이상, 58% 이상, 59% 이상, 60% 이상, 61% 이상, 62% 이상, 63% 이상, 64% 이상, 65% 이상, 66% 이상, 67% 이상, 68% 이상, 69% 이상, 70% 이상, 71% 이상, 72% 이상, 73% 이상, 74% 이상, 75% 이상, 76% 이상, 77% 이상, 78% 이상, 79% 이상, 80% 이상, 81% 이상, 82% 이상, 83% 이상, 84% 이상, 85% 이상, 86% 이상, 87% 이상, 88% 이상, 89% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다. 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플에서 종양 세포의 약 50% 내지 약 99% (예를 들어, 50% 내지 99%, 50% 내지 95%, 50% 내지 90%, 50% 내지 85%, 50% 내지 80%, 50% 내지 75%, 50% 내지 70%, 50% 내지 65%, 50% 내지 60%, 50% 내지 55%, 55% 내지 99%, 55% 내지 95%, 55% 내지 90%, 55% 내지 85%, 55% 내지 80%, 55% 내지 75%, 55% 내지 70%, 55% 내지 65%, 55% 내지 60%, 60% 내지 99%, 60% 내지 95%, 60% 내지 90%, 60% 내지 85%, 60% 내지 80%, 60% 내지 75%, 60% 내지 70%, 60% 내지 65%, 65% 내지 99%, 65% 내지 95%, 65% 내지 90%, 65% 내지 85%, 65% 내지 80%, 65% 내지 75%, 65% 내지 70%, 70% 내지 99%, 70% 내지 95%, 70% 내지 90%, 70% 내지 85%, 70% 내지 80%, 70% 내지 75%, 75% 내지 99%, 75% 내지 95%, 75% 내지 90%, 75% 내지 85%, 75% 내지 80%, 80% 내지 99%, 80% 내지 95%, 80% 내지 90%, 80% 내지 85%, 85% 내지 99%, 85% 내지 95%, 85% 내지 90%, 90% 내지 99%, 또는 90% 내지 95%)에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0379] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소적으로 진행되나 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 상기 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0380] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 치료하는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0381] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제)를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 하고, 여기서, 상기 치료는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 조합된 인간 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0382] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 국소 진행성 또는 전이성 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC이다.

[0383] 예를 들어, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 상기 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0384] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 상기 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0385] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0386] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 전이성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0387] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 조합된 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0388] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, PD-1 축 결합 길

항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 조합된 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받지 않았다.

[0389] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 상기 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0390] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 상기 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0391] 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0392] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 전이성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0393] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 납-파클리탁셀과 조합된 아테졸리주맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동

정된다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0394] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 납-파클리탁셀과 조합된 아테졸리주맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받지 않았다.

[0395] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 상기 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0396] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 상기 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0397] 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0398] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 전이성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0399] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 클리탁셀과 조합된 아테졸리주맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다.

일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0400] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 파클리탁셀과 조합된 아테졸리주맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상 (예를 들어, 약 0.5% 이상, 약 0.75% 이상, 약 1% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 2.25% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.75% 이상, 약 3% 이상, 약 3.25% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.75% 이상, 약 4% 이상, 약 4.25% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.75% 이상, 또는 약 5% 이상)을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받지 않았다.

[0401] 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 0.5% 이상, 약 0.55% 이상, 약 0.6% 이상, 약 0.65% 이상, 약 0.7% 이상, 약 0.75% 이상, 약 0.8% 이상, 약 0.85% 이상, 약 0.9% 이상, 약 0.95% 이상, 약 1% 이상, 약 1.05% 이상, 약 1.1% 이상, 약 1.2% 이상, 약 1.25% 이상, 약 1.3% 이상, 약 1.35% 이상, 약 1.4% 이상, 약 1.45% 이상, 약 1.5% 이상, 약 1.55% 이상, 약 1.6% 이상, 약 1.65% 이상, 약 1.7% 이상, 약 1.75% 이상, 약 1.8% 이상, 약 1.85% 이상, 약 1.9% 이상, 약 1.95% 이상, 약 2% 이상, 약 2.1% 이상, 약 2.2% 이상, 약 2.3% 이상, 약 2.4% 이상, 약 2.5% 이상, 약 2.6% 이상, 약 2.7% 이상, 약 2.8% 이상, 약 2.9% 이상, 약 3% 이상, 약 3.1% 이상, 약 3.2% 이상, 약 3.3% 이상, 약 3.4% 이상, 약 3.5% 이상, 약 3.6% 이상, 약 3.7% 이상, 약 3.8% 이상, 약 3.9% 이상, 약 4% 이상, 약 4.1% 이상, 약 4.2% 이상, 약 4.3% 이상, 약 4.4% 이상, 약 4.5% 이상, 약 4.6% 이상, 약 4.7% 이상, 약 4.8% 이상, 약 4.9% 이상, 약 5% 이상, 약 5.5% 이상, 약 6% 이상, 약 6.5% 이상, 약 7% 이상, 약 7.5% 이상, 약 8% 이상, 약 8.5% 이상, 약 9% 이상, 약 9.5% 이상, 약 10% 이상, 약 10.5% 이상, 약 11% 이상, 약 11.5% 이상, 약 12% 이상, 약 12.5% 이상, 약 13% 이상, 약 13.5% 이상, 약 14% 이상, 약 14.5% 이상, 약 15% 이상, 약 15.5% 이상, 약 16% 이상, 약 16.5% 이상, 약 17% 이상, 약 17.5% 이상, 약 18% 이상, 약 18.5% 이상, 약 19% 이상, 약 19.5% 이상, 약 20% 이상, 약 21%, 약 22% 이상, 약 23% 이상, 약 24% 이상, 약 25% 이상, 약 26% 이상, 약 27% 이상, 약 28% 이상, 약 29% 이상, 약 30% 이상, 약 31% 이상, 약 32% 이상, 약 33% 이상, 약 34% 이상, 약 35% 이상, 약 36% 이상, 약 37% 이상, 약 38% 이상, 약 39% 이상, 약 40% 이상, 약 41% 이상, 약 42% 이상, 약 43% 이상, 약 44% 이상, 약 45% 이상, 약 46% 이상, 약 47% 이상, 약 48% 이상, 약 49% 이상, 약 50% 이상, 약 51% 이상, 약 52% 이상, 약 53% 이상, 약 54% 이상, 약 55% 이상, 약 56% 이상, 약 57% 이상, 약 58% 이상, 약 59% 이상, 약 60% 이상, 약 61% 이상, 약 62% 이상, 약 63% 이상, 약 64% 이상, 약 65% 이상, 약 66% 이상, 약 67% 이상, 약 68% 이상, 약 69% 이상, 약 70% 이상, 약 71% 이상, 약 72% 이상, 약 73% 이상, 약 74% 이상, 약 75% 이상, 약 76% 이상, 약 77% 이상, 약 78% 이상, 약 79% 이상, 약 80% 이상, 약 81% 이상, 약 82% 이상, 약 83% 이상, 약 84% 이상, 약 85% 이상, 약 86% 이상, 약 87% 이상, 약 88% 이상, 약 89% 이상, 약 90% 이상, 약 91% 이상, 약 92% 이상, 약 93% 이상, 약 94% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0402] 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 0.5% 내지 50%, 0.5% 내지 45%, 0.5% 내지 40%, 0.5% 내지 35%, 0.5% 내지 30%, 0.5% 내지 25%, 0.5% 내지 20%, 0.5% 내지 15%, 0.5% 내지 10%, 0.5% 내지 9%, 0.5% 내지 8%, 0.5% 내지 7%, 0.5% 내지 6%, 0.5% 내지 5%, 0.5% 내지 4%, 0.5% 내지 3%, 0.5% 내지 2%, 0.5% 내지 1%, 1% 내지 50%, 1% 내지 40%, 1% 내지 35%, 1% 내지 30%, 1% 내지 25%, 1% 내지 20%, 1% 내지 15%, 1% 내지 10%, 1% 내지 9%, 1% 내지 8%, 1% 내지 7%, 1% 내지 6%, 1% 내지 5%, 1% 내지 4%, 1% 내지 3%, 1% 내지 2%, 1.35% 내지 50%, 1.35% 내지 45%, 1.35% 내지 40%, 1.35% 내지 35%, 1.35% 내지 30%, 1.35% 내지 30%, 1.35% 내지 25%, 1.35% 내지 20%, 1.35% 내지 15%, 1.35% 내지 10%, 1.35% 내지 9%, 1.35% 내지 8%, 1.35% 내지 7%, 1.35% 내지 6%, 1.35% 내지 5%, 1.35% 내지 4%, 1.35% 내지 3%, 1.35% 내지 2%, 1.5% 내지 50%, 1.5% 내지 45%, 1.5% 내지 40%, 1.5% 내지 35%, 1.5% 내지 30%, 1.5% 내지 30%, 1.5% 내지 25%, 1.5% 내지 20%, 1.5% 내지 15%, 1.5% 내지 10%, 1.5% 내지 9%, 1.5% 내지 8%, 1.5% 내지 7%, 1.5% 내지 6%, 1.5% 내지 5%, 1.5% 내지 4%, 1.5% 내지 3%, 1.5% 내지 2%, 2% 내지 50%, 2% 내지 45%, 2% 내지 40%, 2% 내지 35%, 2% 내지 30%, 2% 내지 25%, 2% 내지 20%, 2% 내지 15%, 2% 내지 10%, 2% 내지 9%, 2% 내지 8%, 2% 내지 7%, 2% 내지 6%, 2% 내지 5%, 2% 내지 4%, 2% 내지 3%, 3% 내지 50%, 3% 내지 45%, 3% 내지 40%, 3% 내지 35%, 3% 내지 30%, 3% 내지 25%, 3% 내지 20%, 3% 내지 15%, 3% 내지 10%, 3% 내지 9%, 3% 내지 8%, 3% 내지 7%, 3% 내지 6%, 3% 내지 5%, 3% 내지 4%, 4% 내지 50%, 4% 내지 45%, 4% 내지 40%, 4% 내지 35%, 4% 내지 30%, 4% 내지 25%, 4% 내지 20%, 4% 내지 15%, 4% 내지 10%, 4% 내지 9%, 4% 내지 8%, 4% 내지 7%, 4% 내지 6%, 4% 내지 5%, 5% 내지 50%, 5% 내지 45%, 5% 내지 40%, 5% 내지 35%, 5% 내지 30%, 5% 내지 25%, 5% 내지 20%, 5% 내지

15%, 5% 내지 10%, 5% 내지 9%, 5% 내지 8%, 5% 내지 7%, 5% 내지 6%, 6% 내지 50%, 6% 내지 45%, 6% 내지 40%, 6% 내지 35%, 6% 내지 30%, 6% 내지 25%, 6% 내지 20%, 6% 내지 15%, 6% 내지 10%, 6% 내지 9%, 6% 내지 8%, 6% 내지 7%, 7% 내지 50%, 7% 내지 45%, 7% 내지 40%, 7% 내지 35%, 7% 내지 30%, 7% 내지 25%, 7% 내지 20%, 7% 내지 15%, 7% 내지 10%, 7% 내지 9%, 7% 내지 8%, 8% 내지 50%, 8% 내지 45%, 8% 내지 40%, 8% 내지 35%, 8% 내지 30%, 8% 내지 25%, 8% 내지 20%, 8% 내지 15%, 8% 내지 10%, 8% 내지 9%, 9% 내지 50%, 9% 내지 45%, 9% 내지 40%, 9% 내지 35%, 9% 내지 30%, 9% 내지 25%, 9% 내지 20%, 9% 내지 15%, 9% 내지 10%, 10% 내지 50%, 10% 내지 45%, 10% 내지 40%, 10% 내지 35%, 10% 내지 30%, 10% 내지 25%, 10% 내지 20%, 또는 10% 내지 15%를 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었다.

[0403] 전술한 임의의 방법에서, 종양-침윤 면역 세포가 포함된 종양 샘플의 백분율은 종양 샘플의 섹션에서 CD8 (예를 들어, T 세포)을 발현하는 종양-침윤 면역 세포가 차지하는 종양 면적의 백분율과 관련된 것일 수 있는 것으로 이해되어야만 한다. 다른 구현예에서, 종양-침윤 면역 세포의 총 수에 상대적으로, CD8 (예를 들어, T 세포)을 발현하는 종양-침윤 면역 세포의 백분율은 바이오마커로서 사용될 수 있다.

[0404] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상의 sTIL의 백분율을 기초로 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0405] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 치료하는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 5% 이상의 sTIL의 백분율을 기초로 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0406] 또 다른 양상에서, 본 발명은 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제)를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 하고, 여기서, 상기 치료는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 조합된 인간 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상의 sTIL의 백분율을 기초로 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0407] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 국소 진행성 또는 전이성 유방암은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC이다.

[0408] 예를 들어, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 상기 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0409] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8%

이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 상기 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0410] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0411] 추가의 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 전이성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0412] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 조합된 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0413] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 조합된 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 탁산을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받지 않았다.

[0414] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 상기 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0415] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 상기 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0416] 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자

로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0417] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 전이성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0418] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 납-파클리탁셀과 조합된 아테졸리주맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0419] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 납-파클리탁셀과 조합된 아테졸리주맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 아테졸리주맙 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받지 않았다.

[0420] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 국소 진행성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 상기 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0421] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 상기 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되었다.

[0422] 추가의 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 환자에게 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 치료학적 유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0423] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은: (a) 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하는 단계로서, 여기서, 상기 환자는 전이성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않은, 단계; 및 (b) 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 환자에게 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 치료학적

유효량의 항-암 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다.

[0424] 또 다른 예에서, 본원에서는 국소 진행성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 파클리탁셀과 조합된 아테졸리주맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 TNBC에 대해 이전에 치료받지 않았다.

[0425] 또 다른 예에서, 본원에서는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한, 아테졸리주맙을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 치료는 파클리탁셀과 조합된 아테졸리주맙의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상, 또는 100%)의 sTIL의 백분율을 기초로 아테졸리주맙 및 파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된다. 일부 구현예에서, 환자는 이전에 전이성 TNBC에 대해 치료받지 않았다.

[0426] 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자로부터 수득된 종양 샘플은 종양 샘플의 약 5% 이상, 약 5.5% 이상, 약 6% 이상, 약 6.5% 이상, 약 7% 이상, 약 7.5% 이상, 약 8% 이상, 약 8.5% 이상, 약 9% 이상, 약 9.5% 이상, 약 10% 이상, 약 10.5% 이상, 약 11% 이상, 약 11.5% 이상, 약 12% 이상, 약 12.5% 이상, 약 13% 이상, 약 13.5% 이상, 약 14% 이상, 약 14.5% 이상, 약 15% 이상, 약 15.5% 이상, 약 16% 이상, 약 16.5% 이상, 약 17% 이상, 약 17.5% 이상, 약 18% 이상, 약 18.5% 이상, 약 19% 이상, 약 19.5% 이상, 약 20% 이상, 약 21%, 약 22% 이상, 약 23% 이상, 약 24% 이상, 약 25% 이상, 약 26% 이상, 약 27% 이상, 약 28% 이상, 약 29% 이상, 약 30% 이상, 약 31% 이상, 약 32% 이상, 약 33% 이상, 약 34% 이상, 약 35% 이상, 약 36% 이상, 약 37% 이상, 약 38% 이상, 약 39% 이상, 약 40% 이상, 약 41% 이상, 약 42% 이상, 약 43% 이상, 약 44% 이상, 약 45% 이상, 약 46% 이상, 약 47% 이상, 약 48% 이상, 약 49% 이상, 약 50% 이상, 약 51% 이상, 약 52% 이상, 약 53% 이상, 약 54% 이상, 약 55% 이상, 약 56% 이상, 약 57% 이상, 약 58% 이상, 약 59% 이상, 약 60% 이상, 약 61% 이상, 약 62% 이상, 약 63% 이상, 약 64% 이상, 약 65% 이상, 약 66% 이상, 약 67% 이상, 약 68% 이상, 약 69% 이상, 약 70% 이상, 약 71% 이상, 약 72% 이상, 약 73% 이상, 약 74% 이상, 약 75% 이상, 약 76% 이상, 약 77% 이상, 약 78% 이상, 약 79% 이상, 약 80% 이상, 약 81% 이상, 약 82% 이상, 약 83% 이상, 약 84% 이상, 약 85% 이상, 약 86% 이상, 약 87% 이상, 약 88% 이상, 약 89% 이상, 약 90% 이상, 약 91% 이상, 약 92% 이상, 약 93% 이상, 약 94% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상의 sTIL의 백분율을 갖는 것으로 측정되었다.

[0427] 예를 들어, 일부 구현예에서, sTIL의 백분율은 종양 샘플의 약 5% 내지 50%, 5% 내지 45%, 5% 내지 40%, 5% 내지 35%, 5% 내지 30%, 5% 내지 25%, 5% 내지 20%, 5% 내지 15%, 5% 내지 10%, 5% 내지 9%, 5% 내지 8%, 5% 내지 7%, 5% 내지 6%, 6% 내지 50%, 6% 내지 45%, 6% 내지 40%, 6% 내지 35%, 6% 내지 30%, 6% 내지 25%, 6% 내지 20%, 6% 내지 15%, 6% 내지 10%, 6% 내지 9%, 6% 내지 8%, 6% 내지 7%, 7% 내지 50%, 7% 내지 45%, 7% 내지 40%, 7% 내지 35%, 7% 내지 30%, 7% 내지 25%, 7% 내지 20%, 7% 내지 15%, 7% 내지 10%, 7% 내지 9%, 7% 내지 8%, 8% 내지 50%, 8% 내지 45%, 8% 내지 40%, 8% 내지 35%, 8% 내지 30%, 8% 내지 25%, 8% 내지 20%, 8% 내지 15%, 8% 내지 10%, 8% 내지 9%, 9% 내지 50%, 9% 내지 45%, 9% 내지 40%, 9% 내지 35%, 9% 내지 30%, 9% 내지 25%, 9% 내지 20%, 9% 내지 15%, 9% 내지 10%, 10% 내지 50%, 10% 내지 45%, 10% 내지 40%, 10% 내지 35%, 10% 내지 30%, 10% 내지 25%, 10% 내지 20%, 또는 10% 내지 15%이다.

[0428] 전술한 임의의 방법에서, 종양 샘플의 sTIL의 퍼센트는 전체 종양내 기질 영역 상에서 단핵 염증 세포가 포함된 영역일 수 있는 것으로 이해되어야만 한다. sTIL의 백분율은, 예를 들어, Salgado 등 *Annals of Oncology* 26:259-271, 2015에 기재된 바와 같이 당업계에 알려진 임의의 적합한 접근법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0429] 본원에 기재된 임의의 방법은 PD-L1, CD8, 및 sTIL 중 2개 이상의 존재 및/또는 발현 수준을 결정함을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 상기 방법은 PD-L1 및 CD8의 존재 및/또는 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 PD-L1 및 sTIL의 존재 및/또는 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 CD8 및 sTIL의 존재 및/또는 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 PD-L1, CD8, 및 sTIL의 존재 및/또는 발현 수준을 결정하는 단계를 포함

한다.

[0430] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 국소 진행성 TNBC는 절제할 수 없다.

[0431] 일부 구현예에서, 상기 환자는 인간이다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, TNBC)을 앓는다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 TNBC (예를 들어, 절제될 수 없는 국소 진행성 TNBC)를 앓는다. 일부 구현예에서, 전이성 유방암은 mTNBC이다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 2회 이하의 사전 세포독성 치료 용법을 받았다. 일부 구현예에서, 환자는 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대해 사전 표적화된 전신 치료를 받은 적이 없다. 따라서, 특정 구현예에서, 개체에서 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키거나 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 개체에서 면역 기능을 증진시키기 위한 방법은 개체에 대해 1차 치료요법으로서 작용할 수 있다.

[0432] 일부 구현예에서, 개체는 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 사용한 조합 치료 전에 암 치료요법으로 치료받았다. 일부 구현예에서, 개체는 하나 이상의 암 치료요법에 내성인 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 암 치료요법에 대한 내성은 암 또는 난치성 암의 재발을 포함한다. 재발은 치료 후 본래의 부위 또는 새로운 부위에서 암의 재출현을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 암 치료요법에 대한 내성은 항암 치료요법을 사용한 치료 동안에 암의 진행을 포함한다. 일부 구현예에서, 암 치료요법에 대한 내성은 치료에 응답하지 않는 암을 포함한다. 암은 치료 개시 시점에 내성일 수 있거나 치료 동안에 내성이 될 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 조기 단계 또는 후기 단계에 있다.

[0433] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 종양 샘플은 포르말린-고정 및 파라핀-포매 (FFPE) 종양 샘플, 보관 종양 샘플, 새로운 종양 샘플 또는 동결된 종양 샘플이다.

[0434] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 인간 PD-1 결합 길항제, 예컨대 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 아테졸리주맙이다.

[0435] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 탁산은 납-파클리탁셀이다.

[0436] 전술한 임의의 양상의 다른 구현예에서, 탁산은 파클리탁셀이다.

[0437] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 무진행 생존 측면에서 결정된다. 예를 들어, (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료는 PD-1 축 결합 길항제 없이 탁산을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료와 비교하여, 약 1개월, 약 2개월, 약 2.5개월, 약 3개월, 약 3.5개월, 약 4개월, 약 4.5개월, 약 5개월, 약 5.5개월, 약 6개월, 약 6.5개월, 약 7개월 이상까지 환자의 무진행 생존을 증가시킬 수 있다. 하나의 구현예에서, (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료는 PD-1 축 결합 길항제 없이 탁산을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료와 비교하여, 약 2.5개월까지 환자의 무진행 생존을 증가시킬 수 있다.

[0438] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 전체 생존 측면에서 결정된다. 예를 들어, (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료는 PD-1 축 결합 길항제 없이 탁산을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료와 비교하여, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월, 약 14개월 이상까지 환자의 전체 생존을 증가시킬 수 있다. 하나의 구현예에서, (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료는 PD-1 축 결합 길항제 없이 탁산을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료와 비교하여, 약 7개월까지 환자의 전체 생존을 증가시킬 수 있다.

[0439] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 전체 반응률 측면에서 결정된다.

[0440] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 완전한 반응률 측면에서 결정된다.

[0441] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 부분 반응률 측면에서 결정된다.

[0442] 상기 기재된 임의의 바이오마커 (예를 들어, PD-L1, CD8, 및/또는 sTIL)의 존재 및/또는 발현 수준은 본원에 (예를 들어, 상기 섹션 III에) 기재된 임의의 방법을 사용하거나 당업계에 알려진 접근법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0443] 이전의 임의의 방법 및 용도의 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체) 및 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)로부터 선택되는 유효량의 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항체, 예컨대 PD-L1의 PD-1 및 B7.1로의 결합을 억제할 수 있지만 PD-1의 PD-L2로의 결합을 방해하지 않는 항체이다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제 항체는 아테졸리무맙이고, 이는 2주 마다 약 700 mg 내지 약 900 mg (예를 들어, 2주 마다 약 750 mg 내지 약 900 mg, 예를 들어, 2주 마다 약 800 mg 내지 약 850 mg)의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 아테졸리주맙은 2주 마다 약 840 mg의 용량으로 투여된다.

[0444] 일반적인 과제로서, 인간에게 투여될 수 있는 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체)의 치료학적 유효량은 1회 이상의 투여이든 상관없이 환자 체중 1k 당 약 0.01 내지 약 50 mg의 범위일 것이다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체)는, 예를 들어, 매일 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/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체)는 15 mg/kg으로 투여된다. 그러나, 다른 투여 용법이 유용할 수 있다. 하나의 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체)는 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 또는 약 1500 mg의 용량으로 인간에게 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체)는 2주 마다 약 800 mg 내지 약 850 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체)는 2주 마다 약 840 mg의 용량으로 투여된다. 용량은 주입과 같은 단일 용량 또는 다중 용량 (예를 들어, 2 또는 3회 용량)으로서 투여될 수 있다. 조합 치료로 투여되는 항체의 용량은 단일 치료와 비교하여 감소될 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 개체에서 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 방법은 치료 주기를 포함하는 투여 용법을 포함하고, 여기서, 개체에 각 주기의 1일 및 15일에 인간 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체)가 약 840 mg의 용량으로 투여되고, 여기서, 각각의 주기는 28일이다 (즉, 각각의 주기는 28일마다 반복된다). 이치료요법의 진행은 통상적인 기술에 의해 용이하게 모니터링된다.

[0445] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 유효량의 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 (ABRAXANE®), 파클리탁셀 또는 도세탁셀)의 투여를 포함한다. 일반적인 과제로서, 인간에게 투여되는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)의 치료학적 유효량은 1회 이상의 투여이든 상관없이 약 25 내지 약 300 mg/m^2 (예를 들어, 약 25 mg/m^2, 약 50 mg/m^2, 약 75 mg/m^2, 약 100 mg/m^2, 약 125 mg/m^2, 약 150 mg/m^2, 약 175 mg/m^2, 약 200 mg/m^2, 약 225 mg/m^2, 약 250 mg/m^2, 약 275 mg/m^2, 또는 약 300 mg/m^2) 범위일 것이다. 일부 구현예에서, 탁산은 납-파클리탁셀 (ABRAXANE®)이다. 일부 구현예에서, 납-파클리탁셀 (ABRAXANE®)은 매주 약 100 mg/m^2 내지 약 125 mg/m^2의 용량으로 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 납-파클리탁셀 (ABRAXANE®)은 매주 약 100 mg/m^2의 용량으로 개체에게 투여된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약 100 mg/m^2의 납-파클리탁셀 (ABRAXANE®)이 투여된다. 일부 구현예에서, 납-파클리탁셀 (ABRAXANE®)은 1주 1회 100 mg/m^2으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약 125 mg/m^2의 파클리탁셀이 투여된다. 다른 구현예에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 구현예에서, 파

클리탁셀은 매주 약 75 mg/m^2 내지 약 125 mg/m^{2}의 용량으로 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 파클리탁셀은 매주 약 90 mg/m^{2}의 용량으로 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 파클리탁셀은 3주마다 200 mg/m^{2}으로 투여된다. 일부 구현예에서, 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 매주, 2주 마다, 3주 마다, 4주 마다, 각각 21일 주기의 1, 8 및 15일에 또는 각각 28일 주기의 1, 8 및 15일에 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 납-파클리탁셀은 각각 28일 주기의 1, 8 및 15일에 개체에게 투여된다. 또 다른 예에서, 일부 구현예에서, 파클리탁셀은 각각 28일 주기의 1, 8 및 15일에 개체에 투여된다.

[0446] 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 단일 투여 용법으로 투여된다. 이들 제제의 투여는 투여 용법의 맥락 내에서 동시이거나 별도일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 치료 주기를 포함하는 투여 용법을 포함하고, 상기 개체에 각각의 주기의 1 및 15일에 인간 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체)가 약 840 mg의 용량으로 그리고 각각의 주기의 1, 8 및 15일에 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)이 약 80 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 각각의 주기는 28일마다 반복된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 치료 주기를 포함하는 투여 용법을 포함하고, 상기 개체에 각각의 주기의 1 및 15일에 아테졸리주맙이 약 840 mg의 용량으로 그리고 각각의 주기의 1, 8 및 15일에 납-파클리탁셀이 약 100 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 각각의 주기는 28일마다 반복된다. 또 다른 예에서, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 치료 주기를 포함하는 투여 용법을 포함하고, 상기 개체에 각각의 주기 1 및 15일에 아테졸리주맙이 약 840 mg의 용량으로 그리고 각각의 주기의 1, 8 및 15일에 파클리탁셀이 약 90 mg/m^{2}의 용량으로 투여되고, 각각의 주기는 28일마다 반복된다.

[0447] 일부 구현예에서, 상기 방법은 유효량의 화학 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 화학 치료제는 카보플라틴과 같은 백금계 화학 치료제이다.

[0448] 일부 구현예에서, 본 발명의 조합 치료요법은 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)의 투여를 포함한다. PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 당업계에 알려진 임의의 적합한 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들어, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 순차적으로 (상이한 시간에) 또는 동시에 (동일한 시간에)투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체)는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 별도의 조성이다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체)는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 동일한 조성이다.

[0449] PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및/또는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 정맥내, 근육내, 피하, 국소적으로, 경구로, 경피로, 복막내로, 안와내로, 이식에 의해, 흡입에 의해, 척추강내로, 심실내로 또는 비강내로 투여된다. 일부 구현예에서, 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 정맥내, 근육내, 피하, 국소적으로, 경구로, 경피로, 복막내로, 안와내로, 이식에 의해, 흡입에 의해, 척추강내로, 심실내로 또는 비강내로 투여된다. PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)의 유효량은 질환의 예방 또는 치료를 위해 투여될 수 있다. PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및/또는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)의 적당한 용량은 치료될 질환의 유형, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산의 유형, 질환의 중증도 및 경과, 개체의 임상적 병태, 치료에 대한 개체의 임상적 병력 및 반응, 및 담당의의 재량에 근거하여 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및/또는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 주입에 의해 정맥내 투여된다.

[0450] 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가의 치료요법을 추가로 포함할 수 있다. 추가의 치료요법은 방사선

치료요법, 수술 (예를 들어, 종괴절제술 및 유방절제술), 화학치료요법, 유전자 치료요법, DNA 치료요법, 바이러스 치료요법, RNA 치료요법, 면역치료요법, 골수 이식, 나노치료요법, 모노클로날 항체 치료요법 또는 이전의 조합일 수 있다. 추가의 치료요법은 보조제 또는 신규보조제 치료요법 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 추가의 치료요법은 소분자 효소적 억제제 또는 항-전이성 제제의 투여이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료요법은 부작용 제한 제제 (예를 들어, 치료의 부작용의 발생 및/또는 중증도를 줄이기 위해 의도된 제제, 예컨대 항-오심 제제 등)의 투여이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료요법은 방사선 치료요법이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료요법은 수술이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료요법은 방사선 치료요법 및 수술의 조합이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료요법은 감마 방사선 조사이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료요법은 PI3K/AKT/mTOR 경로를 표적화하는 치료요법, HSP90 억제제, 튜불린 억제제, 아폽토시스 억제제, 및/또는 화학예방학적 제제이다. 추가의 치료요법은 본원에 기재된 하나 이상의 화학 치료제일 수 있다.

[0451] 일부 구현예에서, 상기 방법은 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)과 함께 백금계 화학 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 백금계 화학 치료제는 카보플라틴이다. 카보플라틴의 용량 및 투여는 당업계에 널리 알려져 있다. 카보플라틴의 예시적인 용량은 6 mg/ml의 곡선 이하 표적 면적 (AUC)으로 투여된다. 일부 구현예에서, 카보플라틴은 3주 마다 정맥내로 투여된다.

[0452] 일부 구현예에서, 상기 방법은 4주 (28일) 치료 주기의 맥락 내에서 3주동안 매주 (q1w) 125 mg/m^2 IV로 납-파클리탁셀(ABRAXANE®)와 함께, 항-PD-L1 항체 아테졸리주맙을 2주 마다 (q2w) 800 mg IV로 투여함으로써 mTNBC를 앓는 개체를 치료하는 단계를 포함하고, 상기 치료 주기는 담당의의 재량으로 임상적 이득의 상실, 완전한 반응, 차도 또는 그 밖의 것이 있을 때까지 반복될 수 있다.

[0453] **V.다른 조합 치료요법**

[0454] 본원에서는 또한 개체에서 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법이 제공되고, 상기 방법은 또 다른 항-암 제제 또는 암 치료요법과 함께 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리무맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체), 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀) 및 추가의 치료제를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0455] 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 화학치료요법 또는 화학 치료제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 방사선 치료요법 또는 방사선 치료제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 표적화된 치료요법 또는 표적화된 치료제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 면역치료요법 또는 면역 치료제, 예를 들어, 모노클로날 항체와 함께 투여될 수 있다.

[0456] 특정 이론에 국한되는 것 없이, 활성화 동시-자극 분자를 촉진시키거나 음성 동시-자극 분자를 억제함으로써 T 세포 자극의 증진은 종양 세포 사멸을 촉진하여 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시킬 수 있는 것으로 사료된다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 활성화 동시-자극 분자에 대해 지시된 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 활성화 동시-자극 분자는 CD40, CD226, CD28, OX40, GITR, CD137, CD27, HVEM, 또는 CD127을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서 활성화 동시-자극 분자에 대해 지시된 효능제는 CD40, CD226, CD28, OX40, GITR, CD137, CD27, HVEM, 또는 CD127과 결합하는 효능제 항체이다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 억제 동시-자극 분자에 대해 지시된 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 억제 동시-자극 분자는 CTLA-4 (CD152로도 알려져 있음), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO, TIGIT, MICA/B, 또는 아르기나제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 억제 동시-자극 분자에 대해 지시된 길항제는 CTLA-4, PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO, TIGIT, MICA/B, 또는 아르기나제에 결합하는 길항제 항체이다.

[0457] 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 CTLA-4 (CD152로도 알려져 있음)에 대해 지시된 길항제, 예를 들어, 차단 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 이필리무맙 (MDX-010, MDX-101, 또는 YERVOY®로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 트레밀리무맙 (티실리무맙 또는 CP-675,206으로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 B7-H3 (CD276으로도 알려져 있음)에 대해 지시된 길항제, 예를 들어, 차단 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 MGA271과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 TGF 베타에 대해 지시된 길항제, 예를 들어, 메텔리무맙 (CAT-192로도 알려져 있음), 프레솔리무맙 (GC1008로도 알려져 있음), 또는 LY2157299와 함께 투여될 수 있다.

[0458] 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 T 세포 (예를 들어, 세포독성 T 세포 또는 CTL)의 입양 전달을 포함하는 치료와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 우성-음성 TGF 베타 수용체, 예를 들어, 우성-음성 TGF 베타 유형 II 수용체를 포함하는 T 세포의 입양 전달을 포함하는 치료와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 HERCREEM 프로토콜 (예를 들어, ClinicalTrials.gov Identifier NCT00889954를 참조한다)을 포함하는 치료와 함께 투여될 수 있다.

[0459] 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 CD137에 대해 지시된 효능제 (TNFRSF9, 4-1BB, 또는 ILA로도 알려져 있음), 예를 들어, 활성화 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 우렐루맙 (BMS-663513으로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 CD40에 대해 지시된 효능제, 예를 들어, 활성화 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 CP-870893과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 OX40에 대해 지시된 효능제 (CD134로도 알려져 있음), 예를 들어, 활성화 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 항-OX40 항체 (예를 들어, AgonOX)와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 CD27에 대해 지시된 효능제, 예를 들어, 활성화 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 CDX-1127과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 인돌아민-2,3-디옥시게나제 (IDO)에 대해 지시된 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, IDO 길항제는 1-메틸-D-트립토판 (또한 1-D-MT로도 알려져 있음)이다.

[0460] 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 항체-약물 접합체와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체-약물 접합체는 머탄신 또는 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)를 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 항-NaPi2b 항체-MMAE 접합체 (DNIB0600A 또는 RG7599로도 알려져 있음)와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 트라스투주맙 엠탄신 (T-DM1, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 KADCYLA®로도 알려져 있음, Genentech)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 DMUC5754A와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 엔도텔린 B 수용체 (EDNBR)를 표적화하는 항체-약물 접합체, 예를 들어, MMAE와 접합된 EDNBR에 대해 지시된 항체와 함께 투여될 수 있다.

[0461] 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 혈관형성 억제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 VEGF, 예를 들어, VEGF-A에 대해 지시된 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, MPDL3280A) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 베바시주맙 (AVASTIN®로도 알려져 있음, Genentech)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 안지오포이에틴 2 (Ang2로도 알려져 있음)에 대해 지시된 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 MEDI3617과 함께 투여될 수 있다.

[0462] 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 항신생물 제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 CSF-1R (M-CSFR 또는 CD115로도 알려져 있음)을 표적화하는 제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 항-CSF-1R (IMC-CS4로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 인터페론, 예를 들어, 인터페론 알파 또는 인터페론 감마와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 로페론-A (재조합 인터페론 알파-2a로도 알려져 있음)와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 GM-CSF (재조합 인간 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, rhu GM-CSF, 사그라모스팀, 또는 LEUKINE®로도 알려져 있음)와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 IL-2 (알데스류킨 또는 PROLEUKIN®로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 IL-12와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 CD20 표적화 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, CD20 표적화 항체는 오비누투주맙 (GA101 또는 GAZYVA®로도 알려져 있음) 또는 리툭시맙이다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 GITR 표적화 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, GITR 표적화 항체는 TRX518이다.

[0463] 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 암 백신과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 암 백신은 펩타이드 암 백신이고, 이는 일부 구현예에서 인간화된 펩타이드 백신이다. 일부 구현예에서, 펩타이드 암 백신은 다가의 긴 펩타이드, 다중-펩타이드, 펩타이드 칵테일, 하이브리드 펩타이드, 또는 펩타이드-펄스된 수지상 세포 백신이다 (참조: 예를 들어, Yamada 등, Cancer Sci, 104:14-21, 2013). 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 보조제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 TLR 효능제, 예를 들어, Poly-ICLC (HILTONOL®로도 알려져 있음), LPS, MPL, 또는 CpG ODN을 포함하는 치료와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 종양 괴사 인자 (TNF) 알파와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 IL-1과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 HMGB1과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 IL-10 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 IL-4 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 IL-13 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 HVEM 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 ICOS 효능제와 함께, 예를 들어, ICOS-L, 또는 ICOS에 대해 지시된 효능 작용 항체의 투여에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 CX3CL1 표적화 치료와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 CXCL9 표적화 치료와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 CXCL10 표적화 치료와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 CCL5 표적화 치료와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 LFA-1 또는 ICAM1 효능제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 셀렉틴 효능제와 함께 투여될 수 있다.

[0464] 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 표적화된 치료요법과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 B-Raf와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 베무라페닙 (ZELBORAF®로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 다브라페닙 (TAFINLAR®로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 에를로티닙 (TARCEVA®로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 MEK, 예컨대 MEK1 (MAP2K1로도 알려져 있음) 또는 MEK2 (MAP2K2로도 알려져 있음)의 억제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 코비메티닙 (GDC-0973 또는 XL-518로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 트라메티닙 (MEKINIST®로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 K-Ras의 억제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 c-Met의 억제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 오나르투주맙 (MetMAb로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 Alk의 억제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 AF802 (CH5424802 또는 알렉티닙으로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K)의 억제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 BKM120과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 이델라리십 (GS-1101 또는 CAL-101로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 페리포신 (KRX-0401로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 Akt의

억제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제는 MK2206과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 GSK690693과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 GDC-0941과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 mTOR의 억제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 시롤리무스 (라파마이신으로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 템시롤리무스 (CCI-779 또는 TORISEL®로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 에베롤리무스 (RAD001로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 리다포롤리무스 (AP-23573, MK-8669 또는 데포롤리무스로도 알려져 있음)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 OSI-027과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 AZD8055와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 INK128과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 P13K/mTOR 억제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 XL765와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 GDC-0980과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 BEZ235 (NVP-BEZ235로도 알려져 있음)와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 BGT226과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 GSK2126458과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 PF-04691502와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 및 탁산은 PF-05212384 (PKI-587로도 알려져 있음)와 함께 투여될 수 있다.

[0465] 전술한 임의의 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제는 인간 PD-1 축 결합 길항제일 수 있다.

[0466] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체이다.

[0467] 전술한 임의의 양상의 일부 구현예에서, 탁산은 납-파클리탁셀이다.

[0468] 전술한 임의의 양상의 다른 구현예에서, 탁산은 파클리탁셀이다.

[0469] **VI.PD-1 축 결합 길항제**

[0470] 본원에서는 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파플리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성 있는 환자를 동정하는 방법이 제공된다. 또한 본원에서는 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자에 대한 치료요법, 예를 들어, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파플리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 방법이 제공된다. 추가로 본원에서는 유효량의 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리무맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 개체에게 투여하는 단계를 포함하여, 개체에서 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC))을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법이 제공된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 상기 환자는 PD-L1-양성이다. 또한 본원에서는 유효량의 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리무맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 개체에게 투여하는 단계를 포함하여, 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC))을 갖는 개체에서 면역 기능을 증진시키는 방법이 제공된다. 본원에 기재된 임의의 방법은 아래에 기재된 임의의 PD-1 축 결합 길항제를 포함할 수 있다.

[0471] 예를 들어, PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제, PD-1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제를 포함한다. PD-L1 (예정된 사멸 리간드 1)은 또한 "프로그램화된 세포 사멸 1 리간드 1", "PDCD1LG1", "CD274", "B7-H", 및 "PDL1"로서 당업계에서 지칭된다. 예시적인 인간 PD-L1은 UniProtKB/Swiss-Prot 승인 번호 Q9NZQ7.1에 나타낸다. PD-1 (예정된 사멸 1)은 또한 당업계에서 "프로그램화된 세포 사멸 1", "PDCD1," "CD279," 및 "SLEB2"로서 지칭된다. 예시적인 인간 PD-1은 UniProtKB/Swiss-Prot 승인 번호 Q15116에 나타낸다. PD-L2 (예정된 사멸 리간드 2)는 또한 당업계에서 "프로그램화된 세포 사멸 1 리간드 2", "PDCD1LG2", "CD273", "B7-DC", "Btdc", 및 "PDL2"로서 언급된다. 예시적인 인간 PD-L2는 UniProtKB/Swiss-Prot 승인 번호 Q9BQ51에 나타낸다. 일부 구현예에서, PD-L1, PD-1, 및 PD-L2는 인간 PD-L1, PD-1, 및 PD-L2이다.

[0472] 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 구현예에서, 상기 항-PD-L1 항체는 아테졸

리주맙, YW243.55.S70, MDX-1105, MEDI4736 (두르발루맙), 및 MSB0010718C (아벨루맙)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 항체 YW243.55.S70은 제WO 2010/077634호에 기재된 항-PD-L1 항체이다. 또한 BMS-936559로도 알려져 있는 MDX-1105는 제WO 2007/005874호에 기재된 항-PD-L1 항체이다. MEDI4736은 제WO 2011/066389호 및 제US2013/034559호에 기재된 항-PD-L1 모노클로날 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 PD-L1과 PD-1 사이 및/또는 PD-L1과 B7-1 사이의 결합을 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 모노클로날 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, 및 $(Fab')_2$ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체 단편이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 인간화된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 인간 항체이다.

[0473] 본 발명의 방법에 유용한 항-PD-L1 항체의 예 및 이의 제조 방법은 PCT 특허 출원 제WO 2010/077634호, 제WO 2007/005874호, 제WO 2011/066389호, 및 제US 2013/034559호에 기재되어 있고, 이들은 본원에서 참조로 포함된다. 그러한 항체를 함유하는 조성물을 포함하는, 본 발명에 유용한 항-PD-L1 항체는 암을 치료하기 위해 탁산과 조합하여 사용될 수 있다.

[0474] 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 이의 리간드 결합 파트너로의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PD-1 리간드 결합 파트너는 PD-L1 및/또는 PD-L2이다. 또 다른 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 이의 결합 파트너로의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PD-L1 결합 파트너는 PD-1 및/또는 B7-1이다. 또 다른 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2의 이의 결합 파트너로의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PD-L2 결합 파트너는 PD-1이다. 길항제는 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역어드헤신, 융합 단백질, 또는 올리고펩타이드일 수 있다.

[0475] 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체 (예를 들어, 인간 항체, 인간화된 항체, 또는 키메라 항체)이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 MDX 1106 (니볼루맙), MK-3475 (펨브롤리주맙), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001, REGN2810, 및 BGB-108로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 면역어드헥신 (예를 들어, 불변 영역 (예를 들어, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 면역어드헤신)이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 AMP-224이다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558, 또는 니볼루맙으로도 알려져 있는 MDX-1106은 제WO2006/121168호에 기재된 항-PD-1 항체이다. 람브롤리주맙으로도 알려져 있는 MK-3475는 제WO2009/114335호에 기재된 항-PD-1 항체이다. B7-DCIg로도 알려져 있는 AMP-224는 제WO2010/027827호 및 제WO2011/066342호에 기재된 PD-L2-Fc 융합 가용성 수용체이다.

[0476] *항-PD-L1 항체*

[0477] 일부 구현예에서, 제형 중 항체는 중쇄 및/또는 경쇄 서열에서 적어도 하나의 트립토판 (예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 또는 적어도 4개)을 포함한다. 일부 구현예에서, 아미노산 트립토판은 항체의 HVR 영역, 프레임워크 영역 및/또는 불변 영역에 있다. 일부 구현예에서, 항체는 HVR 영역에서 2개 또는 3개의 트립토판 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형 중 항체는 항-PD-L1 항체이다. PDL1, B7-H1, B7-4, CD274, 및 B7-H로도 알려져 있는 PD-L1 (예정된 사멸 리간드 1)은 막관통 단백질이고 PD-1과 이의 상호작용은 T-세포 활성화 및 사이토킨 생성을 억제한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 항체는 인간 PD-L1에 결합한다. 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있는 항-PD-L1 항체의 예는 PCT 특허 출원 제WO 2010/077634 A1호 및 미국 특허 제8,217,149호에 기재되어 있고, 이들은 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0478] 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 PD-L1과 PD-1 사이 및/또는 PD-L1과 B7-1 사이의 결합을 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 모노클로날 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, 및 $(Fab')_2$ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체 단편이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 인간화된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 인간 항체이다.

[0479] 제WO 2010/077634 A1호 및 제US 8,217,149호에 기재된 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 서열번호 3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 서열번호 4의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 더 추가의 구현예에서, 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 단리된 항-PD-L1 항체가 제공되고, 여기서:

[0480] (a) 중쇄 서열은 중쇄 서열:

[0481] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP

GGFDYWGQGTLVTVSA (서열번호 3)와 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖고,

[0482] (b) 경쇄 서열은 경쇄 서열:

[0483] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (서열번호 4)과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다.

[0484] 하나의 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서:

[0485] (a) HVR-H1 서열은 GFTFSX$_1$SWIH (서열번호 5)이고;

[0486] (b) HVR-H2 서열은 AWIX$_2$PYGGSX$_3$YYADSVKG (서열번호 6)이고;

[0487] (c) HVR-H3 서열은 RHWPGGFDY (서열번호 7)이고;

[0488] 추가로, 여기서: X$_1$은 D 또는 G이고; X$_2$는 S 또는 L이고; X$_3$은 T 또는 S이다. 하나의 특정 양상에서, X$_1$은 D이고; X$_2$는 S이고 X$_3$은 T이다.

[0489] 또 다른 양상에서, 폴리펩타이드는 하기 식에 따라 HVR들 사이에 병치된 가변 영역 중쇄 프레임워크 서열을 추가로 포함한다: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4). 또 다른 양상에서, 프레임워크 서열은 인간 컨센서스 프레임워크 서열로부터 유래한다. 추가의 양상에서, 프레임워크 서열은 VH 서브그룹 III 컨센서스 프레임워크이다. 더 추가의 양상에서, 프레임워크 서열의 적어도 하나는 다음과 같다:

[0490] HC-FR1은 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열번호 8)이다

[0491] HC-FR2는 WVRQAPGKGLEWV (서열번호 9)이다

[0492] HC-FR3은 RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (서열번호 10)이다

[0493] HC-FR4은 WGQGTLVTVSA (서열번호 11)이다.

[0494] 더 추가의 양상에서, 중쇄 폴리펩타이드는 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3을 포함하는 가변 영역 경쇄와 추가로 조합되고, 여기서:

[0495] (a) HVR-L1 서열은 RASQX$_4$X$_5$X$_6$TX$_7$X$_8$A (서열번호 12)이고;

[0496] (b) HVR-L2 서열은 SASX$_9$LX$_{10}$S (서열번호 13)이고;

[0497] (c) HVR-L3 서열은 QQX$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$X$_{14}$PX$_{15}$T (서열번호 14)이고;

[0498] 여기서: X$_4$는 D 또는 V이고; X$_5$는 V 또는 I이고; X$_6$은 S 또는 N이고; X$_7$은 A 또는 F이고; X$_8$은 V 또는 L이고; X$_9$는 F 또는 T이고; X$_{10}$은 Y 또는 A이고; X$_{11}$은 Y, G, F, 또는 S이고; X$_{12}$는 L, Y, F 또는 W이고; X$_{13}$은 Y, N, A, T, G, F 또는 I이고; X$_{14}$는 H, V, P, T 또는 I이고; X$_{15}$는 A, W, R, P 또는 T이다. 더 추가의 양상에서, X$_4$는 D이고; X$_5$는 V이고; X$_6$는 S이고; X$_7$은 A이고; X$_8$은 V이고; X$_9$는 F이고; X$_{10}$은 Y이고; X$_{11}$은 Y이고; X$_{12}$는 L이고; X$_{13}$은 Y이고; X$_{14}$는 H이고; X$_{15}$는 A이다.

[0499] 더 추가의 양상에서, 경쇄는 하기 식에 따른 HVR들 사이에 병치된 가변 영역 경쇄 프레임워크 서열을 추가로 포함한다: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). 더 추가의 양상에서, 프레임워크 서열은 인간 컨센서스 프레임워크 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 프레임워크 서열은 VL 카파 I 컨센서스 프레임워크이다. 더 추가의 양상에서, 프레임워크 서열의 적어도 하나는 다음과 같다:

[0500] LC-FR1은 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (서열번호 15)이다.

[0501] LC-FR2는 WYQQKPGKAPKLLIY (서열번호 16)이다.

[0502] LC-FR3은 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (서열번호 17)이다.

[0503] LC-FR4는 FGQGTKVEIKR (서열번호 18)이다.

[0504] 또 다른 구현예에서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 단리된 항-PD-L1 항체 또는 항원 결합 단편이 제공되고, 여기서:

[0505] (a) 중쇄는 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3을 포함하고, 여기서, 추가로:

[0506] (i) HVR-H1 서열은 GFTFSX$_1$SWIH (서열번호 5)이고,

[0507] (ii) HVR-H2 서열은 AWIX$_2$PYGGSX$_3$YYADSVKG (서열번호 6)이고,

[0508] (iii) HVR-H3 서열은 RHWPGGFDY (서열번호 7)이고,

[0509] (b) 경쇄는 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3을 포함하고, 여기서, 추가로:

[0510] (i) HVR-L1 서열은 RASQX$_4$X$_5$X$_6$TX$_7$X$_8$A (서열번호 12)이고,

[0511] (ii) HVR-L2 서열은 SASX$_9$LX$_{10}$S (서열번호 13)이고,

[0512] (iii) HVR-L3 서열은 QQX$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$X$_{14}$PX$_{15}$T (서열번호 14)이고,

[0513] 여기서: X$_1$은 D 또는 G이고; X$_2$는 S 또는 L이고; X$_3$은 T 또는 S이고; X$_4$는 D 또는 V이고; X$_5$는 V 또는 I이고; X$_6$은 S 또는 N이고; X$_7$은 A 또는 F이고; X$_8$은 V 또는 L이고; X$_9$는 F 또는 T이고; X$_{10}$은 Y 또는 A이고; X$_{11}$은 Y, G, F, 또는 S이고; X$_{12}$는 L, Y, F 또는 W이고; X$_{13}$은 Y, N, A, T, G, F 또는 I이고; X$_{14}$는 H, V, P, T 또는 I이고; X$_{15}$는 A, W, R, P 또는 T이다. 특정 양상에서, X$_1$은 D이고; X$_2$는 S이고 X$_3$은 T이다. 또 다른 양상에서, X$_4$는 D이고; X$_5$는 V이고; X$_6$은 S이고; X$_7$은 A이고; X$_8$은 V이고; X$_9$는 F이고; X$_{10}$은 Y이고; X$_{11}$은 Y이고; X$_{12}$는 L이고; X$_{13}$은 Y이고; X$_{14}$는 H이고; X$_{15}$는 A이다. 여전히 또 다른 양상에서, X$_1$은 D이고; X$_2$는 S이고 X$_3$은 T이고, X$_4$는 D이고; X$_5$는 V이고; X$_6$은 S이고; X$_7$은 A이고; X$_8$은 V이고; X$_9$는 F이고; X$_{10}$은 Y이고; X$_{11}$은 Y이고; X$_{12}$는 L이고; X$_{13}$은 Y이고; X$_{14}$는 H이고 X$_{15}$는 A이다.

[0514] 추가의 양상에서, 중쇄 가변 영역은 다음과 같이 HVR들 사이에 병치된 하나 이상의 프레임워크 서열을 포함하고: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4), 경쇄 가변 영역은 다음과 같이 HVR들 사이에 병치된 하나 이상의 프레임워크 서열을 포함한다: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). 더 추가의 양상에서, 프레임워크 서열은 인간 컨센서스 프레임워크 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열은 카뱃 서브그룹 I, II 또는 III 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열은 VH 서브그룹 III 컨센서스 프레임워크이다. 더 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열 중 하나 이상은 서열번호 8, 9, 10 및 11에 제시되어 있다. 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열은 카뱃 카파 I, II, II 또는 IV 서브그룹 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열은 VL 카파 I 컨센서스 프레임워크이다. 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열 중 하나 이상은 서열번호 15, 16, 17 및 18에 제시되어 있다.

[0515] 더 추가의 특정 양상에서, 항체는 인간 또는 뮤린 불변 영역을 추가로 포함한다. 더 추가의 양상에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG2, IgG3, 및 IgG4로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 추가의 특정 양상에서, 인간 불변 영역은 IgG1이다. 더 추가의 양상에서, 뮤린 불변 영역은 IgG1, IgG2A, IgG2B, 및 IgG3으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 추가의 양상에서, 뮤린 불변 영역은 IgG2A이다. 더 추가의 특정 양상에서, 항체는 감소되거나 최소의 이펙터 기능을 갖는다. 더 추가의 특정 양상에서, 최소 이펙터 기능은 "이펙터-부재 Fc 돌연변이" 또는 비당화 (aglycosylation)로부터 비롯된다. 더 추가의 구현예에서, 이펙터-부재 Fc 돌연변이는 불변 영역에서 N297A 또는 D265A/N297A 치환이다.

[0516] 또 다른 구현예에서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 항-PD-L1 항체가 제공되고, 여기서:

[0517] (a) 중쇄는 각각 GFTFSDSWIH (서열번호 19), AWISPYGGSTYYADSVKG (서열번호 20) 및 RHWPGGFDY (서열번호 21)와 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 서열을 추가로 포함하거나, 또는

[0518] (b) 경쇄는 각각 RASQDVSTAVA (서열번호 22), SASFLYS (서열번호 23) 및 QQYLYHPAT (서열번호 24)와 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 서열을 추가로 포함한다.

[0519] 특정 양상에서, 서열 동일성은 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%이다.

[0520] 또 다른 양상에서, 중쇄 가변 영역은 다음과 같이 HVR들 사이에 병치된 하나 이상의 프레임워크 서열을 포함한다: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4), 경쇄 가변 영역은 다음과 같이 HVR들 사이에 병치된 하나 이상의 프레임워크 서열을 포함한다: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). 또 다른 양상에서, 프레임워크 서열은 인간 컨센서스 프레임워크 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열은 카뱃 서브그룹 I, II 또는 III 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열은 VH 서브그룹 III 컨센서스 프레임워크이다. 더 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열 중 하나 이상은 서열번호 8, 9, 10 및 11에 제시되어 있다. 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열은 카뱃 카파 I, II, II 또는 IV 서브그룹 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열은 VL 카파 I 컨센서스 프레임워크이다. 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열 중 하나 이상은 서열번호 15, 16, 17 및 18에 제시되어 있다.

[0521] 더 추가의 특정 양상에서, 항체는 인간 또는 뮤린 불변 영역을 추가로 포함한다. 더 추가의 양상에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG2, IgG3, 및 IgG4로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 추가의 특정 양상에서, 인간 불변 영역은 IgG1이다. 더 추가의 양상에서, 뮤린 불변 영역은 IgG1, IgG2A, IgG2B, 및 IgG3으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 추가의 양상에서, 뮤린 불변 영역은 IgG2A이다. 더 추가의 특정 양상에서, 항체는 감소되거나 최소의 이펙터 기능을 갖는다. 더 추가의 특정 양상에서, 최소 이펙터 기능은 "이펙터-부재 Fc 돌연변이" 또는 비당화로부터 비롯된다. 더 추가의 구현예에서, 이펙터-부재 Fc 돌연변이는 불변 영역에서 N297A 또는 D265A/N297A 치환이다.

[0522] 또 다른 추가의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 단리된 항-PD-L1 항체가 제공되고, 여기서:

[0523] (a) 중쇄 서열은 중쇄 서열:

[0524] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS (서열번호 25)와 적어도 85% 서열 동일성을 갖고/갖거나

[0525] (b) 경쇄 서열은 경쇄 서열:

[0526] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (서열번호 4)와 적어도 85% 서열 동일성을 갖는다.

[0527] 특정 양상에서, 서열 동일성은 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%이다. 또 다른 양상에서, 중쇄 가변 영역은 다음과 같이 HVR들 사이에 병치된 하나 이상의 프레임워크 서열을 포함하고: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4), 경쇄 가변 영역은 다음과 같이 HVR들 사이에 병치된 하나 이상의 프레임워크 서열을 포함한다: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). 또 다른 양상에서, 프레임워크 서열은 인간 컨센서스 프레임워크 서열로부터 유래한다. 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열은 카뱃 서브그룹 I, II 또는 III 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열은 VH 서브그룹 III 컨센서스 프레임워크이다. 더 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열 중 하나 이상은 서열번호 8, 9, 10에 제시되고 WGQGTLVTVSS (서열번호 27)이다.

[0528] 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열은 카뱃 카파 I, II, II 또는 IV 서브그룹 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열은 VL 카파 I 컨센서스 프레임워크이다. 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열 중 하나 이상은 서열번호 15, 16, 17 및 18에 제시되어 있다.

[0529] 더 추가의 특정 양상에서, 항체는 인간 또는 뮤린 불변 영역을 추가로 포함한다. 더 추가의 양상에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG2, IgG3, 및 IgG4로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 추가의 특정 양상에서, 인간 불변 영역은 IgG1이다. 더 추가의 양상에서, 뮤린 불변 영역은 IgG1, IgG2A, IgG2B, 및 IgG3으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 추가의 양상에서, 뮤린 불변 영역은 IgG2A이다. 더 추가의 특정 양상에서, 항체는 감소되거나 최소의 이펙터 기능을 갖는다. 더 추가의 특정 양상에서, 최소 이펙터 기능은 원핵 세포에서 생성으로부터 비롯된다. 더 추가의 특정 양상에서, 최소 이펙터 기능은 "이펙터-부재 Fc 돌연변이" 또는 비당화로부터 비롯된다. 더 추가의 구현예에서, 이펙터-부재 Fc 돌연변이는 불변 영역에서 N297A 또는 D265A/N297A 치환이다.

[0530] 추가의 양상에서, 중쇄 가변 영역은 다음과 같이 HVR들 사이에 병치된 하나 이상의 프레임워크 서열을 포함하고: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4), 경쇄 가변 영역은 다음과 같이 HVR들 사이에 병치된 하나 이상의 프레임워크 서열을 포함한다: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). 더 추가의 양상에서, 프레임워크 서열은 인간 컨센서스 프레임워크 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열은 카뱃 서브그룹 I, II 또는 III 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열은 VH 서브그룹 III 컨센서스 프레임워크이다. 더 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열 중 하나 이상은 다음과 같다:

[0531] HC-FR1 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (서열번호 29)

[0532] HC-FR2 WVRQAPGKGLEWVA (서열번호 30)

[0533] HC-FR3 RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (서열번호 10)

[0534] HC-FR4 WGQGTLVTVSS (서열번호 27).

[0535] 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열은 카뱃 카파 I, II, II 또는 IV 서브그룹 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열은 VL 카파 I 컨센서스 프레임워크이다. 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열 중 하나 이상은 다음과 같다:

[0536] LC-FR1 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (서열번호 15)

[0537] LC-FR2 WYQQKPGKAPKLLIY (서열번호 16)

[0538] LC-FR3 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (서열번호 17)

[0539] LC-FR4 FGQGTKVEIK (서열번호 28).

[0540] 더 추가의 특정 양상에서, 항체는 인간 또는 뮤린 불변 영역을 추가로 포함한다. 더 추가의 양상에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG2, IgG3, 및 IgG4로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 추가의 특정 양상에서, 인간 불변 영역은 IgG1이다. 더 추가의 양상에서, 뮤린 불변 영역은 IgG1, IgG2A, IgG2B, 및 IgG3으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 추가의 양상에서, 뮤린 불변 영역은 IgG2A이다. 더 추가의 특정 양상에서, 항체는 감소되거나 최소의 이펙터 기능을 갖는다. 더 추가의 특정 양상에서, 최소 이펙터 기능은 "이펙터-부재 Fc 돌연변이" 또는 비당화로부터 비롯된다. 더 추가의 구현예에서, 이펙터-부재 Fc 돌연변이는 불변 영역에서 N297A 또는 D265A/N297A 치환이다.

[0541] 또 다른 구현예에서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 항-PD-L1 항체가 제공되고, 여기서:

[0542] (c) 중쇄는 각각 GFTFSDSWIH (서열번호 19), AWISPYGGSTYYADSVKG (서열번호 20) 및 RHWPGGFDY (서열번호 21)와 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3 서열을 추가로 포함하고/하거나,

[0543] (d) 경쇄는 각각 RASQDVSTAVA (서열번호 22), SASFLYS (서열번호 23) 및 QQYLYHPAT (서열번호 24)와 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3 서열을 추가로 포함한다.

[0544] 특정 양상에서, 서열 동일성은 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%이다.

[0545] 또 다른 양상에서, 중쇄 가변 영역은 다음과 같이 HVR들 사이에 병치된 하나 이상의 프레임워크 서열을 포함하고: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4), 경쇄 가변 영역은 다음과 같이 HVR들 사이에 병치된 하나 이상의 프레임워크 서열을 포함한다: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). 또 다른 양상에서, 프레임워크 서열은 인간 컨센서스 프레임워크 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열은 카뱃 서브그룹 I, II 또는 III 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열은 VH 서브그룹 III 컨센서스 프레임워크이다. 더 추가의 양상에서, 중쇄 프레임워크 서열 중 하나 이상은 서열번호 8, 9, 10에 제시되고 WGQGTLVTVSSASTK (서열번호 31)이다.

[0546] 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열은 카뱃 카파 I, II, II 또는 IV 서브그룹 서열로부터 유래한다. 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열은 VL 카파 I 컨센서스 프레임워크이다. 더 추가의 양상에서, 경쇄 프레임워크 서열 중 하나 이상은 서열번호 15, 16, 17 및 18에 제시되어 있다. 더 추가의 특정 양상에서, 항체는 인간 또는 뮤린 불변 영역을 추가로 포함한다. 더 추가의 양상에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG2, IgG3, 및 IgG4로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 추가의 특정 양상에서, 인간 불변 영역은 IgG1이다. 더

추가의 양상에서, 뮤린 불변 영역은 IgG1, IgG2A, IgG2B, 및 IgG3으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 추가의 양상에서, 뮤린 불변 영역은 IgG2A이다. 더 추가의 특정 양상에서, 항체는 감소되거나 최소의 이펙터 기능을 갖는다. 더 추가의 특정 양상에서, 최소 이펙터 기능은 "이펙터-부재 Fc 돌연변이" 또는 비당화로부터 비롯된다. 더 추가의 구현예에서, 이펙터-부재 Fc 돌연변이는 불변 영역에서 N297A 또는 D265A/N297A 치환이다.

[0547] 더 추가의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 단리된 항-PD-L1 항체가 제공되고, 여기서:

[0548] (a) 중쇄 서열은 중쇄 서열:

[0549] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTK (서열번호 26)와 적어도 85% 서열 동일성을 갖거나

[0550] (b) 경쇄 서열은 경쇄 서열:

[0551] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (서열번호 4)과 적어도 85% 서열 동일성을 갖는다.

[0552] 일부 구현예에서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역 영역 서열을 포함하는 단리된 항-PD-L1 항체가 제공되고, 여기서, 경쇄 가변 영역 서열은 서열번호 4의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역 영역 서열을 포함하는 단리된 항-PD-L1 항체가 제공되고, 여기서, 중쇄 가변 영역 서열은 서열번호 26의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 단리된 항-PD-L1 항체가 제공되고, 여기서, 경쇄 가변 영역 서열은 서열번호 4의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖고, 중쇄 가변 영역 서열은 서열번호 26의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 중쇄 및/또는 경쇄의 N-말단에서 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산 잔기들은 결실되거나, 치환되거나, 변형될 수 있다.

[0553] 더 추가의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는 단리된 항-PD-L1 항체가 제공되고, 여기서:

[0554] (a) 중쇄 서열은 중쇄 서열:

[0555] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 32)와 적어도 85% 서열 동일성을 갖고/갖거나

[0556] (b) 경쇄 서열은 경쇄 서열:

[0557] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 33)와 적어도 85% 서열 동일성을 갖는다.

[0558] 일부 구현예에서, 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는 단리된 항-PD-L1 항체가 제공되고, 여기서, 경쇄 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는 단리된 항-PD-L1 항체가 제공되고, 여기서, 중쇄 서열은 서열번호 32의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는 단리된 항-PD-L1 항체가 제공되고, 여기서, 경쇄 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적

어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖고, 중쇄 서열은 서열번호 32의 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는다.

[0559] 일부 구현예에서, 단리된 항-PD-L1 항체는 비당화된다. 항체의 당화는 전형적으로 N-연결되거나 O-연결된다. N-연결된은 아스파라긴 잔기의 측쇄로의 탄수화물 모이어티의 접착을 지칭한다. 트리펩타이드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌 -여기서, X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이다-은 아스파라긴 측쇄로의 탄수화물 모이어티의 효소적 부착을 위한 인지 서열이다. 따라서, 폴리펩타이드에서 이들 트리펩타이드 서열 중 어느 하나의 존재는 잠재적 당화 부위를 생성한다. O-연결된 당화는 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토스, 또는 크실로스 중 하나의 하이드록시아미노산, 가장 통상적으로 세린 또는 트레오닌으로의 부착을 지칭하지만, 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시라이신이 또한 사용될 수 있다. 항체로부터 당화 부위의 제거는 편리하게는 아미노산 서열을 변경함으로써 성취되어 상기 기재된 트리펩타이드 서열 (N-연결된 당화 부위를 위한) 중 하나가 제거된다. 상기 변경은 당화 부위 내 아스파라긴, 세린 또는 트레오닌 잔기의 또 다른 아미노산 잔기 (예를 들어, 글라이신, 알라닌 또는 보존성 치환)로의 치환에 의해 이루어질 수 있다.

[0560] 본원의 임의의 구현예에서, 단리된 항-PD-L1 항체는 인간 PD-L1, 예를 들어, UniProtKB/Swiss-Prot 승인 번호 Q9NZQ7.1에 나타낸 바와 같이 인간 PD-L1, 또는 이의 변이체에 결합할 수 있다.

[0561] *항-PD-1 항체*

[0562] 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 MDX-1106이다. "MDX-1106"을 위한 또 다른 명칭은 MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558, 또는 니볼루맙을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙 (CAS 등록 번호: 946414-94-4)이다. 더 추가의 구현예에서, 서열번호 1로부터의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 2로부터의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항-PD-1 항체가 제공된다. 더 추가의 구현예에서, 중쇄 및/또는 경쇄 서열을 포함하는 단리된 항-PD-1 항체가 제공되고, 여기서:

[0563] (a) 중쇄 서열은 중쇄 서열:

[0564] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (서열번호 1)와 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖고,

[0565] (b) 경쇄 서열은 경쇄 서열:

[0566] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (서열번호 2)와 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다.

[0567] *핵산, 숙주 세포, 및 벡터*

[0568] 더 추가의 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 항체를 암호화하는 단리된 핵산이 제공된다. 일부 구현예에서, 핵산은 임의의 이전에 기재된 항-PD-L1 항체를 암호화하는 핵산의 발현에 적합한 벡터를 추가로 포함한다. 더 추가의 특정 양상에서, 벡터는 핵산의 발현에 적합한 숙주 세포에 있다. 더 추가의 특정 양상에서, 숙주 세포는 진핵 세포 또는 원핵 세포이다. 더 추가의 특정 양상에서, 진핵 세포는 포유류 세포, 예컨대 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포이다.

[0569] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 당업계에 알려진 방법을 사용하여, 예를 들어, 그러한 항체 또는 단편을 생성하기에 적합한 조건하에서 발현에 적합한 형태로 임의의 이전에 기재된 항-PD-L1 항체 또는 항원-결합 형태를 암호화하는 핵산을 함유하는 숙주 세포를 배양하는 단계 및 섹션 VII에서 아래에 기재된 임의의 방법에 따라 항체 또는 단편을 회수하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0570] **VII.항체 제조**

[0571] 본원에 기재된 항체는 항체를 생성하기 위해 당업계에 가용한 기술을 사용하여 제조되고, 이의 예시적 방법은 하기의 섹션에서 보다 상세하게 기재된다.

[0572] 항체는 관심 항원 (예를 들어, PD-L1 (예컨대 인간 PD-L1), PD1 (예컨대 PD-L1), PD-L2 (예컨대 인간 PD-L2) 등)에 대해 지시된다. 바람직하게, 항원은 생물학적으로 중요한 폴리펩타이드이고, 장애를 앓는 포유동물에게 항체의 투여는 해당 포유동물에서 치료적 이득을 유도할 수 있다.

[0573] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 ≤ 1μM, ≤ 150 nM, ≤ 100 nM, ≤ 50 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, ≤ 0.1 nM, ≤ 0.01 nM, 또는 ≤ 0.001 nM (예를 들어, 10^{-8} M 이하, 예를 들어, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, 예를 들어, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M의 해리 상수 (Kd)를 갖는다.

[0574] 하나의 구현예에서, Kd는 하기의 검정에 의해 기재된 바와 같이 관심 항체의 Fab 버전 및 이의 항원과 함께 수행되는 방사선표지된 항원 결합 검정 (RIA)에 의해 측정된다. 항원에 대한 Fab의 용액 결합 친화성은 일련의 적정된 비표지된 항원의 존재하에 최소 농도의 (^{125}I)-표지된 항원으로 Fab를 평형화한 다음, 결합된 항원을 항-Fab 항체 코팅된 플레이트로 포획하여 측정된다 (참조: 예를 들어, Chen 등, *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999)). 검정을 위한 조건을 확립하기 위해, MICROTITER® 다중-웰 플레이트 (Thermo Scientific)는 50 mM 탄산나트륨 (pH 9.6)에서 5 μg/ml의 포획 항-Fab 항체 (Cappel Labs)로 밤새 코팅하고, 이어서 실온 (대략 23℃)에서 2 내지 5시간 동안 PBS에서 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 차단시켰다. 비-흡착성 플레이트 (Nunc #269620)에서, 100 pM 또는 26 pM [^{125}I]-항원은 관심 Fab의 일련의 희석물과 혼합한다. 이어서, 관심 Fab는 밤새 항온처리하지만, 항온처리는 보다 긴 기간 (예를 들어, 약 65시간) 동안 계속하여 평형에 도달되도록 보장한다. 이후, 혼합물은 실온에서의 항온처리를 위해 (예를 들어, 1시간 동안) 포획 플레이트에 전달한다. 이어서, 용액은 제거하고 플레이트는 PBS 중에서 0.1% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20®)으로 8회 세척한다. 플레이트가 건조되면, 150 μl/웰의 섬광체 (scintillant) (MICROSCINT-20™; Packard)를 첨가하고, 플레이트는 10분 동안 TOPCOUNT™ 감마 계수기 (Packard) 상에서 계수한다. 최대 결합의 20% 이하를 제공하는 각각의 Fab의 농도는 경쟁 결합 검정에 사용하기 위해 선택된다.

[0575] 또 다른 구현예에 따라, Kd는 대략 10 반응 유닛 (RU)에서 고정화된 항원 CM5 칩과 함께 25℃에서 BIACORE®-2000 또는 BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 사용하여 표면 플라스몬 공명 검정을 사용하여 측정한다. 간략하게, 카복시메틸화된 덱스트란 바이오센서 칩 (CM5, BIACORE, Inc.)은 공급업체의 지침에 따라 *N*-에틸-*N*′-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC) 및 *N*-하이드록시석신이미드 (NHS)를 사용하여 활성화시킨다. 항원은 5 μl/분의 유속으로 주사하기 전에 10 mM 나트륨 아세테이트, pH 4.8을 사용하여 5 μg/ml (대략 0.2 μM)로 희석시켜 커플링된 단백질의 대략 10 반응 유닛 (RU)을 달성한다. 항원 주사 후, 1 M 에탄올아민은 미반응된 그룹을 차단시키기 위해 주사한다. 동력학적 측정을 위해, Fab의 일련의 2배 희석물 (0.78 nM 내지 500 nM)을 25℃에서 0.05% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20™) 계면활성제 (PBST)를 사용하여 PBS 중에서 대략 25 μl/min의 유속으로 주사한다. 결합율 ($k_{온}$) 및 해리율 ($k_{오프}$)은 결합 및 해리 센서그램을 동시에 피팅함으로써 단순한 1 대 1 랭뮤어 결합 모델 (one-to-one Langmuir binding model) (BIACORE® Evaluation Software version 3.2)을 사용하여 계산한다. 평형 해리 상수 (Kd)는 비 $k_{오프}/k_{온}$로서 계산한다. 예를 들어, Chen 등, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)을 참조한다. 온-레이트가 상기 표면 플라스몬 공명 검정에 의해 10^{6} M^{-1} s^{-1}을 초과하면, 온-레이트는 유동 정지 장착된 분광광도계 (stop-flow equipped spectrophometer) (Aviv Instruments) 또는 교반 큐벳을 갖는 8000-시리즈 SLM-AMINCO™ 분광광도계 (ThermoSpectronic)와 같은 분광광도계에서 측정된 바와 같이 증가하는 농도의 항원 (Fab 형태)의 존재하에 PBS, pH 7.2 중에서 25℃에서 20 nM 항-항원 항체의 형광 방출 강도 (여기 = 295 nm: 방출 = 340 nm, 16 nm 밴드-통과)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광성 켄칭 기술을 사용함으로써 측정될 수 있다.

[0576] *(i) 항원 제제*

[0577] 임의로 다른 분자에 접합된 가용성 항원 또는 이의 단편은 항체를 생성하기 위해 면역원으로서 사용될 수 있다. 수용체와 같은 막관통 분자에 대해, 이들의 단편 (예를 들어, 수용체의 세포외 도메인)은 면역원으로서 사용될 수 있다. 대안적으로, 막관통 분자를 발현하는 세포는 면역원으로서 사용될 수 있다. 그러한 세포는 천연 공

급원 (예를 들어, 암 세포주)으로부터 유래할 수 있거나 막관통 분자를 발현하기 위해 재조합 기술에 의해 형질 전환된 세포일 수 있다. 항체를 제조하기에 유용한 다른 항원 및 이의 형태는 당업자에게 자명할 것이다.

[0578] *(ii) 특정 항체-기반 방법*

[0579] 폴리클로날 항체는 바람직하게 관련 항원 및 보조제의 다중 피하 (s.c.) 또는 복막내 (i.p.) 주사에 의해 동물에서 발생한다. 이것은 관련 항원을 면역화될 종에서 면역원성인 단백질, 예를 들어, 키홀 림펫 헤모시아닌, 혈청 알부민, 소 티로글로불린, 또는 이기능성 또는 유도체화 제제, 예를 들어, 말레이미도벤조일 설포석신이미드 에스테르 (시스테인 잔기를 통한 접합), N-하이드록시석신이미드 (라이신 잔기를 통해), 글루타르알데하이드, 석신산 무수물, $SOCl_2$, 또는 $R^1N=C=NR$ (여기서, R 및 R^1은 상이한 알킬 그룹이다)을 사용한 대두 트립신 억제제에 관련 항원을 접합시키기 위해 유용할 수 있다.

[0580] 동물은, 예를 들어, 100 μg 또는 5 μg의 단백질 또는 접합체 (각각 토끼 또는 마우스에 대해)를 3용적의 프룬트 완전 보조제와 조합하고, 상기 용액을 다중 부위에서 피내로 주사함으로써 항원, 면역원성 접합체 또는 유도체에 대해 면역화시킨다. 1개월 후, 동물은 다중 부위에서 피하 주사에 의해 프룬트 완전 보조제 중에 펩타이드 또는 접합체의 본래의 양의 1/5 내지 1/10으로 부스팅한다. 7일 내지 14일 후, 동물을 육종하고 혈청은 항체 역가에 대해 검정한다. 동물은 역가가 안정기에 도달할 때까지 부스팅한다. 바람직하게, 동물은 동일한 항원이지만 상이한 단백질에 접합되고/되거나 상이한 가교결합 시약을 통해 접합된 접합체로 부스팅한다. 접합체는 또한 단백질 융합으로서 재조합 세포 배양물에 제조될 수 있다. 또한, 응집제, 예컨대 알룸 (alum)은 적합하게는 면역 반응을 증진시키기 위해 사용된다.

[0581] 본 발명의 모노클로날 항체는 인간-인간 하이브리도마에 관해 Kohler 등, *Nature*, 256:495 (1975)에 최초로 그리고, 예를 들어, Hongo 등, *Hybridoma*, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow 등, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling 등, in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981), 및 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006)에 추가로 기재된 하이브리도마 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 하이브리도마 세포주로부터 모노클로날 인간 천연 IgM 항체의 생성에 관한 추가의 방법은, 예를 들어, 미국 특허 제7,189,826호에 기재된 것들을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술 (Trioma technology)은 Vollmers 및 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)에 기재되어 있다.

[0582] 다양한 다른 하이브리도마 기술에 대해, 예를 들어, 미국 특허 공개 공보 제2006/258841호; 제2006/183887호 (완전한 인간 항체), 제2006/059575호; 제2005/287149호; 제2005/100546호; 및 제2005/026229호; 및 미국 특허 제7,078,492호 및 제7,153,507호를 참조한다. 하이브리도마 방법을 사용한 모노클로날 항체를 제조하기 위한 예시적인 프로토콜은 다음과 같이 기재되어 있다. 하나의 구현예에서, 마우스 또는 다른 적당한 숙주 동물, 예컨대 햄스터는 면역화시켜 면역화를 위해 사용되는 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 생성하거나 생성할 수 있는 림프구를 유발한다. 항체는 본 발명의 폴리펩타이드 또는 이의 단편, 및 보조제, 예컨대 모노포스포릴 지질 A (MPL)/트레할로스 디크리노마이콜레이트 (TDM) (Ribi Immunochem. Research, Inc., Hamilton, MT)의 다중 피하 (SC) 또는 복막내 (IP) 주사에 의해 동물에서 발생된다. 본 발명의 폴리펩타이드 (예를 들어, 항원) 또는 이의 단편은 이의 일부가 본원에 추가로 기재된 재조합 방법과 같은 당업계에 널리 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 면역화된 동물 기원의 혈청은 항-항원 항체에 대해 검정되고 부스터 면역화는 임의로 투여된다. 항-항원 항체를 생성하는 동물 기원의 림프구는 단리된다. 대안적으로, 림프구는 시험관내 면역화될 수 있다.

[0583] 이어서, 림프구는 적합한 융합제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 골수종 세포와 융합시켜 하이브리도마 세포를 형성한다. 예를 들어, Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)을 참조한다. 선택된 항체-생성 세포에 의해 효율적으로 융합하고 항체의 안정한 고수준의 생성을 지지하는 골수종 세포가 사용될 수 있고, HAT 배지와 같은 배지에 민감하다. 예시적인 골수종 세포는 기관 (Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, Calif. USA)으로부터 가용한 MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양 및 기관 (the American Type Culture Collection, Rockville, Md. USA)으로부터 가용한 SP-2 또는 X63-Ag8-653 세포로부터 유래된 것들과 같은 뮤린 골수종 주를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주는 또한 인간 모노클로날 항체의 생성을 위해 기재되었다 (Kozbor, *J. Immunol.*, 133:3001 (1984); Brodeur 등, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)).

[0584] 이와 같이 제조된 하이브리도마 세포를 씨딩하고 적합한 배양 배지, 예를 들어, 비융합된 모 골수종 세포의 성장 또는 생존을 억제하는 하나 이상의 물질을 함유하는 배지에 씨딩하고 성장한다. 예를 들어, 모 골수종 세포가 효소 하이포크산틴 구아민 포스포리보실 트랜스퍼라제 (HGPRT 또는 HPRT)가 없다면, 하이브리도마에 대한 배양 배지는 전형적으로 하이포크산틴, 아미노프테린 및 티미딘 (HAT 배지)를 포함할 것이고, 상기 물질은 HGPRT-결핍 세포의 성장을 방지한다. 바람직하게는, 무혈청 하이브리도마 세포 배양 방법을 사용하여, 예를 들어, Even 등, *Trends in Biotechnology*, 24(3), 105-108 (2006)에 기재된 바와 같이, 태아 소 혈청과 같은 동물-유래된 혈청의 사용을 감소시킨다.

[0585] 하이브리도마 세포 배양의 생산성을 개선시키기 위한 도구로서 올리고펩타이드는 Franek, *Trends in Monoclonal Antibody Research*, 111-122 (2005)에 기재되어 있다. 구체적으로, 표준 배양 배지에는 특정 아미노산 (알라닌, 세린, 아스파라긴, 프롤린), 또는 단백질 가수분해 분획물이 풍부하고, 아폽토시스는 3 내지 6개 아미노산 잔기들로 구성된 합성 올리고펩타이드에 의해 상당히 억제될 수 있다. 펩타이드는 밀리몰 또는 보다 높은 농도로 존재한다.

[0586] 하이브리도마 세포가 성장하는 배양 배지는 본 발명의 항체에 결합하는 모노클로날 항체의 생성을 위해 검정될 수 있다. 하이브리도마 세포에 의해 생성된 모노클로날 항체의 결합 특이성은 면역침전에 의해 또는 시험관내 결합 검정, 예컨대 방사선면역 검정 (RIA) 또는 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA)에 의해 결정될 수 있다. 모노클로날 항체의 결합 친화성은, 예를 들어, 스캐차드 분석 (Scatchard analysis)에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, Munson 등, *Anal. Biochem.*, 107:220 (1980)을 참조한다.

[0587] 목적하는 특이성, 친화성 및/또는 활성의 항체를 생성하는 하이브리도마 세포가 동정된 후, 클론은 제한 희석 과정에 의해 서브클로닝될 수 있고 표준 방법에 의해 성장될 수 있다. 예를 들어, 상기 Goding을 참조한다. 이 목적에 적합한 배양 배지는, 예를 들어, D-MEM 또는 RPMI-1640 배지를 포함한다. 추가로, 하이브리도마 세포는 동물에서 복수 종양으로서 생체내 성장할 수 있다. 서브클론에 의해 분비된 모노클로날 항체는, 예를 들어, 단백질 A-세파로스, 하이드록시아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 또는 친화성 크로마토그래피와 같은 통상적인 면역글로불린 정제 과정에 의해 배양 배지, 복수 유체 또는 혈청으로부터 적합하게 분리된다. 하이브리도마 세포로부터 단백질의 단리를 위한 하나의 과정은 미국 특허 제2005/176122호 및 미국 특허 제6,919,436호에 기재되어 있다. 상기 방법은 결합 공정에서 리오트로픽 염과 같은 최소 염을 사용하고 바람직하게는 또한 용출 공정에서 소량의 유기 용매를 사용함을 포함한다.

[0588] *(iii) 라이브러리-유래된 항체*

[0589] 본 발명의 항체는 목적하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대한 조합 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다. 예를 들어, 파아지 디스플레이 라이브러리를 생성하고 목적하는 결합 특징을 갖는 항체에 대해 그러한 라이브러리를 스크리닝하기 위한 다양한 방법이 당업계에 알려져 있다. 추가의 방법은, 예를 들어, Hoogenboom 등, in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 등, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)에서 검토되고, 예를 들어, McCafferty 등, *Nature* 348:552-554; Clackson 등, *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks 등, *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 등, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee 등, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee 등, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)에 추가로 기재되어 있다.

[0590] 특정 파아지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자의 레퍼토리는 폴리머라제 쇄 반응 (PCR)에 의해 별도로 클로닝되고 파아지 라이브러리에서 무작위로 재조합되고, 이어서 Winter 등, *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)에 기재된 바와 같이 항원-결합 파아지에 대해 스크리닝될 수 있다. 파아지는 전형적으로 단일쇄 Fv (scFv) 단편으로서 또는 Fab 단편으로서 항체 단편을 나타낸다. 면역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 작제할 필요 없이 면역원에 대해 고친화성의 항체를 제공한다. 대안적으로, 나이브 (naive) 레퍼토리는 (예를 들어, 인간으로부터) 클로닝되어 Griffiths 등, *EMBO J,* 12: 725-734 (1993)에 기재된 바와 같이 임의의 면역화 없이 광범위한 비-자가 및 또한 자가-항원에 대한 단일 공급원의 항체를 제공할 수 있다. 최종적으로, 나이브 라이브러리는 또한 Hoogenboom 및 Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)에 의해 기재된 바와 같이 줄기 세포로부터 재정렬되지 않은 V-유전자 분절을 클로닝하고 고도의 가변 CDR3 영역을 암호화하고 시험관내 재정렬을 성취하기 위해 무작위 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용함으로써 합성적으로 제조될 수 있다. 인간 항체 파아지 라이브러리를 기재하는 특허 공개 공보는, 예를 들어, 다음을 포함한다: 미국 특허 제5,750,373호 및 미국 특허 공개 공보 제2005/0079574호, 제2005/0119455호, 제2005/0266000호, 제2007/0117126

호, 제2007/0160598호, 제2007/0237764호, 제2007/0292936호, 및 제 2009/0002360호.

[0591] 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편은 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 고려된다.

[0592] *(iv) 키메라, 인간화된 및 인간 항체*

[0593] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 키메라 항체이다. 특정 키메라 항체는, 예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호; 및 Morrison 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)에 기재되어 있다. 하나의 예에서, 키메라 항체는 비-인간 가변 영역 (예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 토끼 또는 비-인간 영장류, 예컨대 몽키로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메라 항체는 "부류 스위칭"된 항체이고 여기서, 상기 부류 또는 서브클래스는 모 항체의 것으로부터 변화되었다. 키메라 항체는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0594] 특정 구현예에서, 키메라 항체는 인간화된 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 인간화되어 모 비-인간 항체의 특이성 및 친화성을 보유하면서 인간에 대한 면역원성을 감소시킨다. 일반적으로, 인간화된 항체는 하나 이상의 가변 도메인을 포함하고, 여기서, HVR, 예를 들어, CDR (또는 이의 일부)는 비-인간 항체로부터 유래하고, FR (또는 이의 일부)은 인간 항체 서열로부터 유래한다. 인간화된 항체는 임의로 또한 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체에서 일부 FR 잔기들은, 예를 들어, 항체 특이성 또는 친화성을 회복하거나 개선시키기 위해 비-인간 항체 (예를 들어, HVR 잔기들이 유래된 항체)로부터의 상응하는 잔기들로 치환된다.

[0595] 인간화된 항체 및 이들을 제조하는 방법은, 예를 들어, Almagro 및 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)에 검토되고, 예를 들어, Riechmann 등, *Nature* 332:323-329 (1988); Queen 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989); US Patent Nos. 5, 821,337, 7,527,791, 6,982,321, 및 7,087,409; Kashmiri 등, *Methods* 36:25-34 (2005) (SDR (a-CDR) 그래프팅 설명); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) ("재표면화" 설명); Dall' Acqua 등, *Methods* 36:43-60 (2005) (d"FR 셔플링" 설명); 및 Osbourn 등, *Methods* 36:61-68 (2005) 및 Klimka 등, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (FR 셔플링에 대한 "가이드 선택" 접근법 설명)에 추가로 기재되어 있다.

[0596] 인간화를 위해 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: "베스트-피트" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (참조: 예를 들어, Sims 등 *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역들의 특정 서브그룹의 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (참조: 예를 들어, Carter 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); 및 Presta 등 *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); 인간 성숙한 (체세포적으로 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식세포계열 프레임워크 영역 (참조: 예를 들어, Almagro 및 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역 (참조: 예를 들어, Baca 등, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok 등, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

[0597] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당업계에 알려진 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 van Dijk 및 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)에 기재되어 있다.

[0598] 인간 항체는 항원성 챌린지에 응답하여 온전한 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 온전한 항체를 생성하도록 변형된 유전자전이 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 그러한 동물은 전형적으로 내인성 유전자좌를 대체하거나 염색체외에 존재하거나 동물의 염색체로 무작위로 통합된, 인간 면역글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 함유한다. 그러한 유전자 전이 마우스에서, 내인성 면역글로불린 유전자좌는 일반적으로 불활성화되었다. 유전자전이 동물로부터 인간 항체를 수득하기 위한 방법의 검토를 위해 Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)을 참조한다. 또한, 예를 들어, XENOMOUSE™ 기술을 기재하는 미국 특허 제6,075,181호 및 제6,150,584호; HUMAB® 기술을 기재하는 미국 특허 제5,770,429호; K-M MOUSE® 기술을 기재하는 미국 특허 제7,041,870호, 및 VELOCIMOUSE® 기술을 기재하는 미국 특허 출원 공개 번호 제2007/0061900호를 참조한다. 그러한 동물에 의해 생성된 온전한 항체로부터 인간 가변 영역은, 예를 들어, 상이한 인간 불변 영역과 조합함으로써 추가로 변형될 수 있다.

[0599] 인간 항체는 또한 하이브리도마-기반 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 모노클로날 항체의 생성을 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 기재되어 있다. (참조: 예를 들어, Kozbor *J. Immunol.*, 133:

3001 (1984); Brodeur 등, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner 등, *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)) 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체는 또한 Li 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)에 기재되어 있다. 추가의 방법은, 예를 들어, 미국 특허 제7,189,826호 (하이브리도마 세포주로부터 모노클로날 인간 IgM 항체의 생성을 기재함) 및 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (인간-인간 하이브리도마를 기재함)에 기재된 것들을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술 (Trioma technology)은 또한 Vollmers 및 Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers 및 Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)에 기재되어 있다.

[0600] 인간 항체는 또한 인간-유래된 파아지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리시킴으로써 생성될 수 있다. 이어서, 그러한 가변 도메인 서열은 목적하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하기 위한 기술은 아래에 기재되어 있다.

[0601] *(v) 항체 단편*

[0602] 항체 단편은 효소 분해와 같은 통상적인 수단에 의해 또는 재조합 기술에 의해 생성될 수 있다. 특정 상황에서, 전체 항체가 아닌 항체 단편을 사용하는 이점이 있다. 보다 작은 크기의 단편은 신속한 제거를 가능하게 하고 고형 종양으로의 접근을 개선시킬 수 있다. 특정 항체 단편의 검토를 위해, Hudson 등 (2003) *Nat. Med.* 9:129-134을 참조한다.

[0603] 다양한 기술은 항체 단편의 제조를 위해 개발되었다. 통상적으로, 이들 단편은 온전한 항체의 단백질용해 분해를 통해 유래한다 (참조: 예를 들어, Morimoto 등, *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* 24:107-117 (1992); 및 Brennan 등, *Science*, 229:81 (1985)). 그러나, 이들 단편은 현재 재조합 숙주 세포에 의해 직접 생성될 수 있다. Fab, Fv 및 ScFv 항체 단편은 모두 이. 콜리로부터 발현되고 분비됨에 따라서 대량의 이들 단편의 손쉬운 생성을 가능하게 한다. 항체 단편은 상기 논의된 항체 파아지 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 대안적으로, Fab'-SH 단편은 직접적으로 이. 콜리로부터 회수될 수 있고 화학적으로 커플링되어 $F(ab')_2$ 단편을 형성한다 (Carter 등, *Bio/Technology* 10:163-167 (1992)). 또 다른 접근법에 따라, $F(ab')_2$ 단편은 재조합 숙주 세포 배양물로부터 직접적으로 단리될 수 있다. 구제 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하는 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 $F(ab')_2$ 단편은 미국 특허 제5,869,046호에 기재되어 있다. 항체 단편의 생성을 위한 다른 기술은 당업자에게 자명할 것이다. 특정 구현예에서, 항체는 단일쇄 Fv 단편 (scFv)이다. 예를 들어, 제WO 93/16185호; 미국 특허 제5,571,894호; 및 제5,587,458호를 참조한다. Fv 및 scFv는 불변 영역이 없는 온전한 조합 부위를 갖는 유일한 종이고; 따라서, 이들은 생체내 사용 동안에 감소된 비특이적 결합에 적합할 수 있다. scFv 융합 단백질은 scFv의 아미노 또는 카복시 말단에서 이펙터 단백질의 융합을 생성하도록 구성될 수 있다. 상기 *Antibody Engineering*, ed. Borrebaeck을 참조한다. 항체 단편은 또한 예를 들어, 미국 특허 제5,641,870호에 기재된 바와 같은 "선형 항체"일 수 있다. 그러한 선형 항체는 일특이적 또는 이특이적일 수 있다.

[0604] *(vi) 다중특이적 항체*

[0605] 다중특이적 항체는 적어도 2개의 상이한 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖고, 여기서, 상기 피토프는 일반적으로 상이한 항원으로부터 기원한다. 그러한 분자는 정상적으로 단지 2개의 상이한 에피토프 (즉, 이특이적 항체, BsAbs)에 결합하지만, 추가의 특이성을 갖는 항체, 예컨대 삼특이적 항체는 본원에 사용되는 경우 이 표현에 의해 포괄된다. 이특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, $F(ab')_2$ 이특이적 항체)으로서 제조될 수 있다.

[0606] 이특이적 항체를 제조하기 위한 방법은 당업계에 알려져 있다. 전장의 이특이적 항체의 통상적인 생성은 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 동시 발현을 기초로 하고, 여기서, 2개의 쇄는 상이한 특이성을 갖는다 (참조: 예를 들어, Millstein 등, *Nature*, 305:537-539 (1983)). 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 무작위 배열 때문에, 이들 하이브리도마 (쿠아드로마)는 이 중 단지 하나가 올바른 이특이적 구조를 갖는 10개의 상이한 항체 분자의 잠재적 혼합물을 생성한다. 일반적으로 친화성 크로마토그래피 단계에 의해 수행되는 올바른 분자의 정제는 오히려 복잡하고, 생성물 수율은 낮다. 유사한 과정들은 제WO 93/08829호 및 Traunecker 등, *EMBO J.*, 10:3655-3659 (1991)에 기재되어 있다.

[0607] 이특이적 항체를 제조하기 위해 당업계에 알려진 하나의 접근법은 "크놉-인투-홀 (knobs-into-holes)" 또는 "프

로튜버런스-인투-캐비티 (protuberance-into-cavity)" 접근법이다 (참조: 예를 들어, 미국 특허 제5,731,168호). 이러한 접근법에서, 2개의 면역글로불린 폴리펩타이드 (예를 들어, 중쇄 폴리펩타이드) 각각은 인터페이스를 포함한다. 하나의 면역글로불린 폴리펩타이드의 인터페이스는 다른 면역글로불린 폴리펩타이드 상의 상응하는 인터페이스와 상호작용하여 2개의 면역글로불린 폴리펩타이드가 회합하도록 한다. 이들 인터페이스는 하나의 면역글로불린 폴리펩타이드의 인터페이스에 위치된 "크놉" 또는 "프로튜버런스" (이들 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다)가 다른 면역글로불린 폴리펩타이드의 인터페이스에 위치한 "홀" 또는 "캐비티" (이들 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다)에 상응한다. 일부 구현예에서, 홀은 크놉과 동일하거나 유사한 크기이고 적합하게 위치하여 2개의 인터페이스가 상호작용하는 경우, 하나의 인터페이스의 크놉은 다른 인터페이스의 상응하는 홀에 위치할 수 있다. 이론에 국한시키고자 하는 것 없이, 이것은 이종다량체를 안정화시키고 다른 종, 예를 들어, 동종다량체보다 이종이량체의 형성을 선호하는 것으로 사료된다. 일부 구현예에서, 이러한 접근법을 사용하여 2개의 상이한 면역글로불린 폴리펩타이드의 이종다량체화를 촉진시킬 수 있어 상이한 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는 2개의 면역글로불린 폴리펩타이드를 포함하는 이특이적 항체를 생성한다.

[0608] 일부 구현예에서, 크놉은 작은 아미노산 측쇄를 보다 큰 측쇄로 대체함으로써 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 홀은 큰 아미노산 측쇄를 보다 작은 측쇄로 대체함으로써 구성될 수 있다. 크놉 또는 홀은 본래의 인터페이스에 존재할 수 있거나, 이들은 합성적으로 도입될 수 있다. 예를 들어, 크놉 또는 홀은 인터페이스를 암호화하는 핵산 서열을 변경하여 적어도 하나의 "본래의" 아미노산 잔기를 적어도 하나의 "임포트" 아미노산 잔기로 대체함으로써 합성적으로 도입될 수 있다. 핵산 서열을 변경하기 위한 방법은 당업계에 널리 알려진 표준 분자 생물학 기술을 포함할 수 있다. 다양한 아미노산 잔기들의 측쇄 용적은 아래 표에 나타낸다. 일부 구현예에서, 본래의 잔기들은 작은 측쇄 용적 (예를 들어, 알라닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 글라이신, 세린, 트레오닌, 또는 발린)을 갖고, 크놉을 형성하기 위한 임포트 잔기들은 천연적으로 발생하는 아미노산이고 아르기닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본래의 잔기들은 큰 측쇄 용적 (예를 들어, 아르기닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판)을 갖고, 홀을 형성하기 위한 임포트 잔기들은 천연적으로 발생하는 아미노산이고 알라닌, 세린, 트레오닌 및 발린을 포함할 수 있다.

표 1. 아미노산 잔기의 성질

아미노산	1-문자 약어	질량[a] (돌턴)	용적[b] (A^3)	접근 가능한 표면적[c] (A^2)
알라닌 (Ala)	A	71.08	88.6	115
아르기닌 (Arg)	R	156.20	173.4	225
아스파라긴 (Asn)	N	114.11	117.7	160
아스파르트산 (Asp)	D	115.09	111.1	150
시스테인(Cys)	C	103.14	108.5	135
글루타민 (Gln)	Q	128.14	143.9	180
글루탐산 (Glu)	E	129.12	138.4	190
글라이신 (Gly)	G	57.06	60.1	75
히스티딘 (His)	H	137.15	153.2	195
이소류신 (Ile)	I	113.17	166.7	175
류신 (Leu)	L	113.17	166.7	170
라이신 (Lys)	K	128.18	168.6	200
메티오닌 (Met)	M	131.21	162.9	185
페닐알라닌 (Phe)	F	147.18	189.9	210
프롤린 (Pro)	P	97.12	122.7	145
세린 (Ser)	S	87.08	89.0	115
트레오닌 (Thr)	T	101.11	116.1	140
트립토판 (Trp)	W	186.21	227.8	255
티로신 (Tyr)	Y	163.18	193.6	230
발린 (Val)	V	99.14	140.0	155

[0609]

[0610] [a]아미노산의 분자량 - 물의 분자량. Handbook of Chemistry and Physics, 43rd ed. Cleveland, Chemical Rubber Publishing Co., 1961으로부터의 값.

[0611] [b] A.A. Zamyatnin, Prog. Biophys. Mol. Biol. 24:107-123, 1972으로부터의 값.

[0612] [c] C. Chothia, J. Mol. Biol. 105:1-14, 1975으로부터의 값. 접근가능한 표면적은 이 문헌의 도 6 내지 20에서 정의된다.

[0613] 일부 구현예에서, 크놉 또는 홀을 형성하기 위한 본래의 잔기들은 이종다량체의 3차원 구조를 기준으로 동정된다. 3차원 구조를 수득하기 위한 당업계에 알려진 기술은 X-선 결정학 및 NMR을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 인터페이스는 면역글로불린 불변 도메인의 CH3 도메인이다. 이들 구현예에서, 인간 IgG_1의 CH3/CH3 인터페이스는 4개의 역-평행 β-가닥 상에 위치한 각각의 도메인 상에 16개 잔기를 포함한다. 이론에 국한시키고자 하는 것 없이, 돌연변이된 잔기들은 바람직하게 2개의 역-평행 β-가닥 상에 위치하여 크놉이 파트너 CH3 도메인에서 상보적 홀보다는 오히려 주변 용매에 의해 수용될 수 있는 위험을 최소화한다. 일부 구현예에서, 2개의 면역글로불린 폴리펩타이드에서 상응하는 크놉 및 홀을 형성하는 돌연변이는 아래 표에 제공된 하나 이상의 쌍에 상응한다.

표 2. 상응하는 크놉- 및 홀-형성 돌연변이의 예시적 세트

제 1 면역글로불린의 CH3	제 2 면역글로불린의 CH3
T366Y	Y407T
T366W	Y407A
F405A	T394W
Y407T	T366Y
T366Y:F405A	T394W:Y407T
T366W:F405W	T394S:Y407A
F405W:Y407A	T366W:T394S
F405W	T394S

[0614]

[0615] 돌연변이는 카뱃 넘버링 시스템을 사용하여 본래의 잔기 다음의 위치에 이어서 임포트 잔기 (모든 잔기는 단일 문자 아미노산 코드로 제시된다)로 나타낸다. 다중 돌연변이는 콜론에 의해 분리된다.

[0616] 일부 구현예에서, 면역글로불린 폴리펩타이드는 상기 표 2에 열거된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 CH3 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 이특이적 항체는 표 2의 좌측 컬럼에 열거된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 CH3 도메인을 포함하는 제1 면역글로불린 폴리펩타이드, 및 표 2의 우측 컬럼에 열거된 하나 이상의 상응하는 아미노산 치환을 포함하는 CH3 도메인을 포함하는 제2 면역글로불린 폴리페타이드를 포함한다.

[0617] 상기 논의된 바와 같은 DNA의 돌연변이 후, 하나 이상의 상응하는 크놉- 또는 홀-형성 돌연변이를 갖는 변형된 면역글로불린 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 당업계에 알려진 표준 재조합 기술 및 세포 시스템을 사용하여 발현되고 정제될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,731,168호; 제5,807,706호; 제5,821,333호; 제7,642,228호; 제7,695,936호; 제8,216,805호; 미국 특허 공개 공보 제2013/0089553호; 및 Spiess 등, Nature Biotechnology 31: 753-758, 2013을 참조한다. 변형된 면역글로불린 폴리펩타이드는 원핵 숙주 세포, 예컨대 이. 콜리, 또는 진핵 숙주 세포, 예컨대 CHO 세포를 사용하여 제조될 수 있다. 상응하는 크놉-및-홀-함유 면역글로불린 폴리펩타이드는 동시-배양물 중에 숙주 세포에서 발현될 수 있고 이종이량체로서 함께 정제될 수 있거나, 이들은 단일 배양물에서 발현될 수 있고, 별도로 정제되고, 시험관내 어셈블리될 수 있다. 일부 구현예에서, 세균 숙주 세포의 2개의 균주 (크놉을 갖는 면역글로불린 폴리펩타이드를 발현하는 하나, 및 홀을 갖는 면역글로불린 폴리펩타이드를 발현하는 다른 하나)는 당업계에 알려진 표준 세균 배양 기술을 사용하여 동시 배양된다. 일부 구현예에서, 2개의 균주는, 예를 들어, 배양 중 동일한 발현 수준을 달성하기 위해 특정 비로 혼합될 수 있다. 일부 구현예에서, 2개의 균주는 50:50, 60:40, 또는 70:30 비로 혼합될 수 있다. 폴리펩타이드 발현 후, 세포는 함께 용해될 수 있고 단백질은 추출될 수 있다. 이종-다량체 종에 대한 동종-다량체의 풍부함의 측정을 가능하게 하는 당업계에 알려진 표준 기술은 크기 배제 크로마토그래피를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 변형된 면역글로불린 폴리펩타이드는 표준 재조합 기술을 사용하여 별도로 발현되고, 이들은 시험관내에서 함께 어셈블리될 수 있다. 어셈블리는, 예를 들어, 각각의 변형된 면역글로불린 폴리펩타이드를 정제하고, 혼합하고, 이들을 균등한 질량으로 함께 항온처리하고, 디설파이드를 감소시키고 (예를 들어, 디티오트레이톨로 처리함으로써), 농축시키고, 폴리펩타이드를 재산화시킴으로써 달성될 수 있다. 형성된 이특이적 항체는 양이온-교환 크로마토그래피를 포함하는 표준 기술을 사용하여 정제될 수 있고 크기 배제 크로마토그래피를 포함하는 표준 기술을 사용하여 측정될 수 있다. 이들 방법의 보다 상세한 기재에 대해, Speiss 등, *Nat. Biotechnol.* 31:753-8, 2013을 참조한다. 일부 구현예에서, 변형된 면역글로불린 폴리펩타이드는 CHO 세포에서 별도로 발현될 수 있고, 상기 기재된 방법을 사용하여 시험관내 어셈블리될 수 있다.

[0618] 상이한 접근법에 따라, 목적하는 결합 특이성을 갖는 항체 가변 도메인 (항체-항원 조합 부위)은 면역글로불린 불변 도메인 서열에 융합된다. 융합체는 바람직하게는 면역글로불린 중쇄 불변 도메인과의 융합체이고, 힌지, CH2 및 CH3 영역의 적어도 일부를 포함한다. 융합체의 적어도 하나에 존재하는 경쇄 결합을 위해 필요한 부위를 함유하는 제1 중쇄 불변 영역 (CH1)을 갖는 것이 전형적이다. 면역글로불린 중쇄 융합체 및 경우에 따라 면역글로불린 경쇄를 암호화하는 DNA는 별도의 발현 벡터에 삽입되고, 적합한 숙주 유기체에 동시 형질감염된다. 이것은 구성에 사용되는 3개의 폴리펩타이드 쇄의 균등하지 않은 비가 최적의 수율을 제공하는 구현예에서 3개의 폴리펩타이드 단편의 상호 비율을 조정하는데 큰 유연성을 제공한다. 그러나, 균등한 비로 적어도 2개의 폴리펩타이드 쇄의 발현이 큰 수율을 초래하거나 비가 특별한 의미가 없는 경우 하나의 발현 벡터에 2개 또는 모

든 3개의 폴리펩타이드 쇄에 대한 암호화 서열을 삽입할 수 있다.

[0619] 이러한 접근법의 하나의 구현예에서, 이특이적 항체는 하나의 아암에 제1 결합 특이성을 갖는 하이브리드 면역글로불린 중쇄 및 다른 아암에 하이브리드 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍 (제2 결합 특이성을 제공하는)으로 구성된다. 이러한 비대칭 구조는 이특이적 분자의 절반에만 면역글로불린 경쇄의 존재가 용이한 분리 방법을 제공함으로써 원치 않는 면역글로불린 쇄 조합으로부터 목적하는 이특이적 화합물의 분리를 촉진시키는 것으로 밝혀졌다. 이러한 접근법은 제WO94/04690호 개시된다. 이특이적 항체를 생성하는 추가의 세부사항에 대해, 예를 들어, Suresh 등, *Methods in Enzymology*, 121:210 (1986)을 참조한다.

[0620] 제WO96/27011호에 기재된 또 다른 접근법에 따르면, 한 쌍의 항체 분자 사이의 인터페이스는 가공되어 재조합 세포 배양물로부터 회수되는 이종이량체의 백분율을 최대화할 수 있다. 하나의 인터페이스는 항체 불변 도메인의 C_H 3 도메인의 적어도 일부를 포함한다. 이러한 방법에서, 제1 항체 분자의 인터페이스로부터 하나 이상의 작은 아미노산 측쇄는 보다 큰 측쇄 (예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 대체된다. 보다 큰 측쇄(들)와 동일하거나 유사한 크기의 보상적 "캐비티"는 큰 아미노산 측쇄를 보다 작은 아미노산 측쇄 (예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)로 대체함으로써 제2 항체 분자의 인터페이스 상에서 생성된다. 이것은 동종이량체와 같은 다른 원치않는 최종-생성물보다 이종이량체의 수율을 증가시키기 위한 기전을 제공한다.

[0621] 이특이적 항체는 가교결합된 또는 "이종접합체" 항체를 포함한다. 예를 들어, 이종접합체 중 하나의 항체는 아비딘에 커플링될 수 있고 나머지는 비오틴에 커플링될 수 있다. 그러한 항체는, 예를 들어, 면역계 세포를 원치 않는 세포로 표적화시키고 (미국 특허 제4,676,980호), 및 HIV 감염을 치료하기 위한 것 (제WO 91/00360호, 제WO 92/200373호, 및 제EP 03089호)으로 제안되었다. 이종접합체 항체는 임의의 간편한 가교결합 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 적합한 가교 결합제는 당업계에 널리 알려져 있고, 다수의 가교결합 기술과 함께 미국 특허 제4,676,980호에 개시된다.

[0622] 항체 단편으로부터 이특이적 항체를 생성하기 위한 기술은 또한 문헌에 기재되었다. 예를 들어, 이특이적 항체는 화학적 연결을 사용하여 제조될 수 있다. Brennan 등, *Science*, 229: 81 (1985)은 온전한 항체가 단백질용해적으로 절단되어 $F(ab')_2$ 단편을 생성하는 과정을 기재한다. 이들 단편은 디티올 착화제 아비산나트륨의 존재하에 환원되어 인접한 디티올을 안정화시키고 분자간 디설파이드 형성을 방지한다. 이어서, 생성된 Fab' 단편은 티오니트로벤조에이트 (TNB) 유도체로 전환된다. 이어서, Fab'-TNB 유도체들 중 하나는 머캅토에틸아민으로 환원에 의해 Fab'-티올로 재전환되고 동몰량의 다른 Fab'-TNB 유도체와 혼합하여 이특이적 항체를 형성한다. 생성된 이특이적 항체는 효소의 선택적 면역화를 위한 제제로서 사용될 수 있다.

[0623] 최근 진행은 화학적으로 커플링되어 이특이적 항체를 형성할 수 있는, 이. 콜리로부터 Fab'-SH 단편의 직접적인 회수를 촉진시켰다. Shalaby 등, *J. Exp. Med.*, 175: 217-225 (1992)은 완전히 인간화된 이특이적 항체 $F(ab')_2$ 분자의 생성을 기재한다. 각각의 Fab' 단편은 이. 콜리로부터 별도로 분비되고 시험관내 지시된 화학적 커플링에 적용하여 이특이적 항체를 형성한다.

[0624] 재조합 세포 배양물로부터 직접 이특이적 항체 단편을 제조하고 단리하기 위한 다양한 기술이 또한 기재되었다. 예를 들어, 이특이적 항체는 류신 지퍼를 사용하여 제조되었다. Kostelny 등, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992). Fos 및 Jun 단백질로부터 류신 지퍼 펩타이드는 유전자 융합에 의해 2개의 상이한 항체의 Fab' 부분에 연결되었다. 항체 동종이량체는 힌지 영역에서 환원되어 단량체를 형성한 다음, 재산화되어 항체 이종이량체를 형성하였다. 이러한 방법은 또한 항체 동종이량체의 생성을 위해 사용될 수 있다. Hollinger 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)에 의해 기재된 "디아바디" 기술은 이특이적 항체 단편을 제조하기 위한 대체 기전을 제공하였다. 상기 단편은 너무 짧아 동일한 쇄 상에 2개의 도메인 사이에 쌍을 형성하지 않는 링커에 의해 경쇄 가변 도메인 (V_L)에 연결된 중쇄 가변 도메인 (V_H)을 포함한다. 따라서, 하나의 단편의 V_H 및 V_L 도메인은 강제되어 또 다른 단편의 상보적 V_L 및 V_H 도메인과 쌍을 형성함으로써 2개의 항원-결합 부위를 형성한다. 단일쇄 Fv (sFv) 이량체의 사용에 의해 이특이적 항체 단편을 제조하기 위한 또 다른 전략 또한 보고되었다. Gruber 등, *J. Immunol*, 152:5368 (1994)을 참조한다.

[0625] 이특이적 항체 단편을 제조하기 위한 또 다른 기술은 "이특이적 T 세포 인게이저" 또는 BiTE® 접근법이다 (참조: 예를 들어, 제WO2004/106381호, 제WO2005/061547호, 제WO2007/042261호, 및 제WO2008/119567호). 이러한 접근법은 단일 폴리펩타이드 상에 정렬된 2개의 항체 가변 도메인을 사용한다. 예를 들어, 단일 폴리펩타이드 쇄는 2개의 단일쇄 Fv (scFv) 단편을 포함하고, 각각은 2개의 도메인 사이에 분자내 회합을 허용하기에 충분한

길이의 폴리펩타이드 링커에 의해 분리된 가변 중쇄 (V_H) 및 가변 경쇄 (V_L) 도메인을 갖는다. 이러한 단일 폴리펩타이드는 2개의 scFv 단편 사이에 폴리펩타이드 스페이서 서열을 추가로 포함한다. 각각의 scFv는 상이한 에피토프를 인지하고 이들 에피토프는 상이한 세포 유형에 특이적일 수 있어 각각의 scFv가 이의 동족 에피토프에 관여하는 경우 2개의 상이한 세포 유형의 세포가 근접해지거나 테더링된다. 이러한 접근법의 하나의 특정 구현예는 악성 또는 종양 세포와 같은 표적 세포에 의해 발현되는 세포-표면 항원을 인지하는 또 다른 scFv에 연결된 T 세포 상에 면역 세포, 예를 들어, CD3 폴리펩타이드에 의해 발현되는 세포-표면 항원을 인지하는 scFv를 포함한다.

[0626] 이것은 단일 폴리펩타이드이기 때문에, 이특이적 T 세포 인게이저는 당업계에 알려진 임의의 원핵 또는 진핵 세포 발현 시스템, 예를 들어, CHO 세포주를 사용하여 발현될 수 있다. 그러나, 특이적 정제 기술 (예를 들어, 제EP1691833호를 참조한다)은 단량체의 의도된 활성 이외의 다른 생물학적 활성을 가질 수 있는, 다른 다량체 종으로부터 단량체 이특이적 T 세포 인게이저를 분리하기 위해 필요할 수 있다. 하나의 예시적인 정제 계획에서, 분비된 폴리펩타이드를 함유하는 용액은 먼저 금속 친화성 크로마토그래피에 적용하고, 폴리펩타이드는 이미다졸 농도의 구배와 함께 용출시킨다. 이러한 용출물은 음이온 교환 크로마토그래피를 사용하여 추가로 정제하고, 폴리펩타이드는 염화나트륨 농도의 구배를 사용하여 용출된다. 최종적으로, 이러한 용출물은 크기 배제 크로마토그래피에 적용하여 다량체 종으로부터 단량체를 분리한다.

[0627] 2가 초과의 항체가 고려된다. 예를 들어, 삼특이적 항체가 제조될 수 있다. 예를 들어, Tuft 등 *J. Immunol.* 147: 60 (1991)을 참조한다.

[0628] *(vii) 단일-도메인 항체*

[0629] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 단일-도메인 항체이다. 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 단일 폴리펩타이드 쇄이다. 특정 구현예에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체이다 (Domantis, Inc., Waltham, Mass.; 예를 들어, 미국 특허 제6,248,516 B1호 참조). 하나의 구현예에서, 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부로 이루어진다.

[0630] *(viii) 항체 변이체*

[0631] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 아미노산 서열 변형(들)이 고려된다. 예를 들어, 항체의 결합 친화성 및/또는 다른 생물학적 성질을 개선시키는 것이 바람직할 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로 적절한 변화를 도입함으로써 또는 펩타이드 합성에 의해 제조될 수 있다. 그러한 변형은, 예를 들어, 항체의 아미노산 서열 내 잔기들로부터의 결실 및/또는 이들로의 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합은 최종 작제물에 도달하기 위해 수행될 수 있고, 단, 최종 작제물은 목적하는 특징을 갖는다. 아미노산 변경은 서열이 만들어질 때 대상 항체 아미노산 서열에 도입될 수 있다.

[0632] *(ix) 치환, 삽입 및 결실 변이체*

[0633] 특정 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환 돌연변이유발을 위한 관심 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환은 "보존적 치환"의 표제하에 표 3에 나타낸다. 보다 실질적 변화는 "예시적 치환"의 표제하에 표 3에 제공되고, 아미노산 측쇄 부류와 관련하여 아래에 추가로 기재되어 있다. 아미노산 치환은 관심 항체, 목적하는 활성, 예를 들어, 보유된/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 스크리닝된 생성물에 도입될 수 있다.

표 3

표 3. 예시적 치환

본래의 잔기	예시적 치환	보존적 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

[0634]

[0635] 아미노산은 통상의 측쇄 성질에 따라 분류될 수 있다:

[0636] a. 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0637] b. 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0638] c. 산성: Asp, Glu;

[0639] d. 염기성: His, Lys, Arg;

[0640] e. 쇄 배향에 영향을 주는 잔기들: Gly, Pro;

[0641] f. 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0642] 비-보존성 치환은 이들 부류 중 하나의 구성원을 또 다른 부류로 교환하는 것을 수반할 것이다.

[0643] 치환 변이체의 하나의 유형은 모 항체 (예를 들어, 인간화된 또는 인간 항체)의 하나 이상의 초가변 영역 잔기를 치환함을 포함한다. 일반적으로, 추가의 연구를 위해 선택된 수득한 변이체(들)는 모 항체에 상대적으로 특정 생물학적 성질 (예를 들어, 증가된 친화성, 감소된 면역원성)에서의 변형 (예를 들어, 개선)을 갖고/갖거나 모 항체의 특정 생물학적 성질을 보유할 것이다. 예시적인 치환 변이체는 친화성 성숙화된 항체이고, 이는, 예를 들어, 본원에 기재된 것들과 같은 파아지 디스플레이-기반 친화성 성숙화 기술을 사용하여 편리하게 생성될 수 있다. 간략하게, 하나 이상의 HVR 잔기들은 돌연변이되고 변이 항체는 파아지 상에 나타내고 특정 생물학적 활성 (예를 들어, 결합 친화성)에 대해 스크리닝된다.

[0644] 변경 (예를 들어, 치환)은, 예를 들어, 항체 친화성을 개선시키기 위해 HVR에 수행될 수 있다. 그러한 변경은 HVR "핫스팟", 즉, 체세포 성숙화 공정 동안에 고빈도의 돌연변이를 진행하는 코돈에 의해 암호화된 잔기들 (참

조: 예를 들어, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), 및/또는 SDR (a-CDR)에 만들어질 수 있고, 수득한 변이체 VH 또는 VL은 결합 친화성에 대해 시험된다. 2차 라이브러리로부터 작제 및 재선택에 의한 친화성 성숙화는, 예를 들어, Hoogenboom 등 in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 등, ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))에 기재되었다. 친화성 성숙화의 일부 구현예에서, 다양성은 임의의 다양한 방법 (예를 들어, 오류-경향 PCR, 쇄 셔플링 또는 올리고뉴클레오타이드-지시된 돌연변이유발)에 의한 성숙화를 위해 선택된 가변 유전자에 도입된다. 이어서, 2차 라이브러리가 생성된다. 이어서, 라이브러리를 스크리닝하여 목적하는 친화성을 갖는 임의의 항체 변이체를 동정한다. 다양성을 도입하기 위한 또 다른 방법은 HVR-지시된 접근법을 포함하고, 상기 접근법에서 여러 HVR 잔기들 (예를 들어, 한번에 4 내지 6개 잔기들)은 무작위화된다. 항원 결합에 관여하는 HVR 잔기들은 구체적으로, 예를 들어, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 사용하여 동정될 수 있다. 특히 CDR-H3 및 CDR-L3은 흔히 표적화된다.

[0645] 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 그러한 변경이 실질적으로 항원에 결합하는 항체의 능력을 감소시키지 않는 한, 하나 이상의 HVR 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 결합 친화성을 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변경 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 보존적 치환)은 HVR에 만들어질 수 있다. 그러한 변경은 HVR "핫스팟" 또는 SDR의 외부일 수 있다. 상기 제공된 변이체 VH 및 VL 서열의 특정 구현예에서, 각각의 HVR은 변경되지 않거나 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 함유한다.

[0646] 돌연변이 유발을 위해 표적화될 수 있는 항체의 잔기들 또는 영역들의 동정을 위해 유용한 방법은 Cunningham 및 Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085에 의해 기재된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 불리운다. 상기 방법에서, 잔기 또는 표적 잔기들의 그룹 (예를 들어, 하전된 잔기들, 예컨대 Arg, Asp, His, Lys, 및 Glu)을 동정하고 중성 또는 음전하 아미노산 (예를 들어, 알라닌 또는 폴리알라닌)에 의해 대체되어 항체와 항원의 상호작용이 영향을 받는지를 결정한다. 추가의 치환은 초기 치환에 대한 기능적 민감성을 입증하는 아미노산 위치에서 도입될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 항원-항체 복합체의 결정 구조는 항체와 항원 간에 접촉점을 동정한다. 그러한 접촉 잔기들 및 인접한 잔기들은 치환을 위한 후보물로서 표적화될 수 있거나 제거될 수 있다. 변이체는 이들이 목적하는 성질을 함유하는지를 결정하기 위해 스크리닝될 수 있다.

[0647] 아미노산 서열 삽입은 단일 또는 다중 아미노산 잔기들의 서열내 삽입뿐만 아니라 하나의 잔기로부터 1개 이상의 잔기들을 함유하는 폴리펩타이드까지의 길이 범위의 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합체를 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 N- 또는 C-말단의 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소 (예를 들어, ADEPT에 대한) 또는 폴리펩타이드로의 융합을 포함한다.

[0648] *(x) 당화 변이체*

[0649] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 항체가 당화되는 정도를 증가시키거나 감소시키기 위해 변경된다. 당화 부위의 항체로의 부가 또는 결실은 하나 이상의 당화 부위가 생성되거나 제거되도록 편리하게 아미노산 서열을 변경함으로써 달성될 수 있다.

[0650] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 여기에 부착된 탄수화물은 변경될 수 있다. 포유류 세포에 의해 생성된 고유 항체는 전형적으로, 일반적으로 Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297로의 N-연결에 의해 부착된 분기된 바이안테나리 (biantennary) 올리고사카라이드를 포함한다. 예를 들어, Wright 등 *TIBTECH* 15:26-32 (1997)을 참조한다. 올리고사카라이드는 다양한 탄수화물, 예를 들어, 만노스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토스, 및 시알산 뿐만 아니라 바이안테나리 올리고사카라이드 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체 내 올리고사카라이드의 변형은 특정 개선된 성질을 갖는 항체 변이체를 생성하기 위해 만들어질 수 있다.

[0651] 하나의 구현예에서, Fc 영역을 포함하는 항체 변이체가 제공되고, 여기서, Fc 영역에 부착된 탄수화물 구조는 감소된 푸코스를 갖거나 푸코스가 부재이고, 이는 ADCC 기능을 개선시킬 수 있다. 구체적으로, 야생형 CHO 세포에서 생성된 동일한 항체 상의 푸코스의 양에 상대적으로 감소된 푸코스를 갖는 항체가 고려된다. 즉, 이들은 고유 CHO 세포 (예를 들어, 고유 당화 패턴을 생성하는 CHO 세포, 예컨대 고유 FUT8 유전자를 함유하는 CHO 세포)에 의해 생성된다면 이들이 갖는 것보다 낮은 양의 푸코스를 가짐을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, 상기 항체는 약 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 또는 5% 미만의 N-연결된 글리칸이 푸코스를 포함하는 항체이다. 예를 들어, 그러한 항체에서 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는 N-연결된 글리칸의 어떠한 것도 푸코스를 포함하지 않는 항체, 즉, 항체가 완전히 푸코스가 없거나 푸코스 부재이거나 비푸코실화된 (afucosylated) 항체이다. 푸코스의 양은 예를 들어, 제WO

2008/077546호에 기재된 바와 같이, MALDI-TOF 질량 분석법에 의한 측정시 Asn 297에 부착된 모든 당구조 (예를 들어, 복합체, 하이브리드 및 높은 만노스 구조)의 합에 상대적으로 Asn297에서 당 쇄 내 푸코스의 평균 양을 계산함으로써 결정된다. Asn297은 Fc 영역 내 (Fc 영역 잔기들의 EU 넘버링)에서 약 위치 297에 위치된 아스파라긴 잔기를 지칭하지만, Asn297은 또한 위치 297의 약 ± 3개 아미노산 업스트림 또는 다운스트림에, 즉 항체 내 최소 서열 변형으로 인해 위치 294와 300 사이에 위치할 수 있다. 그러한 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 공개 공보 US 2003/0157108 (Presta, L.); 제US 2004/0093621호 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)를 참조한다. "탈푸코실화된" 또는 "푸코스-결핍" 항체 변이체와 관련된 공보의 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 등 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki 등 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). 탈푸코실화된 항체를 제조할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화 결핍 Lec13 CHO 세포 (Ripka 등, *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); US Pat Appl No US 2003/0157108 A1; 및 WO 2004/056312 A1, 특히 실시예 11에서), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제 유전자, *FUT8,* 녹아웃 CHO 세포 (참조: 예를 들어, Yamane-Ohnuki 등 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. 등, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); 및 WO2003/085107)를 포함한다.

[0652] 항체 변이체는 이등분된 올리고사카라이드와 함께 추가로 제공되고, 예를 들어, 여기서, 항체의 Fc 영역에 부착된 바이안테나리 올리고사카라이드는 GlcNAc에 의해 이등분된다. 그러한 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 그러한 항체 변이체의 예는, 예를 들어, 제WO 2003/011878호; 미국 특허 제6,602,684호; 제US 2005/0123546호, 및 Ferrara 등, Biotechnology and Bioengineering, 93(5): 851-861 (2006)에 기재되어 있다. Fc 영역에 부착된 올리고사카라이드 내 적어도 하나의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 그러한 항체 변이체는 개선된 CDC 기능을 가질 수 있다. 그러한 항체 변이체는, 예를 들어, 제WO 1997/30087호; 제WO 1998/58964호; 및 제WO 1999/22764호에 기재되어 있다.

[0653] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 Fc 영역을 포함하는 항체 변이체는 FcγRIII에 결합할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 Fc 영역을 포함하는 항체 변이체는 인간 이펙터 세포의 존재하에 ADCC 활성을 갖거나, 인간 야생형 IgG1Fc 영역을 포함하는 다른 동일한 항체와 비교하여 인간 이펙터 세포의 존재하에 증가된 ADCC 활성을 갖는다.

[0654] *(xi) Fc 영역 변이체*

[0655] 특정 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 본원에 제공된 항체의 Fc 영역에 도입되어 Fc 영역 변이체를 생성할 수 있다. Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형 (예를 들어, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 (예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0656] 특정 구현예에서, 본 발명은 일부 기능을 갖지만 모든 이펙터 기능을 갖지 않는 항체 변이체를 고려하고, 이는 이것이 생체내 항체의 반감기가 중요하지만 특정 이펙터 기능 (예컨대 보체 및 ADCC)이 불필요하거나 해로운 응용을 위해 바람직한 후보물이 되도록 한다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정을 수행하여 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인할 수 있다. 예를 들어, Fc 수용체 (FcR) 결합 검정을 수행하여 항체가 FcγR 결합 부재 (따라서 가능하게는 ADCC 활성 부재)이지만 FcRn 결합 능력을 보유함을 보장할 수 있다. ADCC를 매개하기 위한 1차 세포인 NK 세포는 단지 FcγRIII을 발현하는 반면, 단핵구는 FcγRI, FcγRII, 및 FcγRIII을 발현한다. 조혈 세포 상에 FcR 발현은 Ravetch 및 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)의 464 페이지의 표 3에 요약되어 있다. 관심 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 검정의 비제한적인 예는 미국 특허 제5,500,362호 (참조: 예를 들어, Hellstrom 등 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 및 Hellstrom, I 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (참조: Bruggemann 등, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))에 기재되어 있다. 대안적으로, 비-방사성 검정 방법이 사용될 수 있다 (참조: 예를 들어, 유세포 분석을 위한 ACTI™ 비-방사성 세포독성 검정 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA); 및 CytoTox 96® 비-방사성 세포독성 검정 (Promega, Madison, WI)). 그러한 검정에 유용한 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 및 천연 킬러 (NK) 세포를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, 관심 분자의 ADCC 활성은, 예를 들어, Clynes 등 *Proc. Nat' l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)에 개시된 바와 같은 동물 모델에서 생체내 평가될 수 있다. C1q 결합 검정을 또한 수행하여 항체가 C1q에 결합할 수 없고 따라서 CDC 활성이 부재임을 확인할 수 있다. 예를 들어, 제WO 2006/029879호 및 제WO 2005/100402호에서 C1q 및 C3c 결합 ELISA를 참조한다. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 검정이 수행될 수 있다 (참조: 예를 들어, Gazzano-

Santoro 등, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg 등, *Blood* 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg 등, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). FcRn 결합 및 생체내 제거/반감기 결정은 또한 당업계에 알려진 방법을 사용하여 수행될 수 있다 (참조: 예를 들어, Petkova 등, *Int' l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

[0657] 감소된 이펙터 기능을 갖는 항체는 Fc 영역 잔기들 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중 하나 이상의 치환을 갖는 것들을 포함한다 (미국 특허 제6,737,056호). 그러한 Fc 돌연변이체는 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2개 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함하고, 이는 잔기들 265 및 297의 알라닌으로의 치환을 갖는 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 포함한다 (미국 특허 제7,332,581호).

[0658] FcR로의 개선되거나 감소된 결합을 갖는 특정 항체 변이체가 기재된다. (참조: 예를 들어, 미국 특허 제6,737,056호; 제WO 2004/056312호, 및 Shields 등, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001).)

[0659] 특정 구현예에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선시키는 하나 이상의 아미노산 치환들, 예를 들어, Fc 영역 (잔기들의 EU 넘버링)의 위치 298, 333, 및/또는 334에서의 치환을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항체는 이의 Fc 영역에서 하기의 아미노산 치환을 포함한다: S298A, E333A, 및 K334A.

[0660] 일부 구현예에서, 변경은, 예를 들어, 미국 특허 제6,194,551호, 제WO 99/51642호, 및 Idusogie 등 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)에 기재된 바와 같이 변경된 (즉, 개선되거나 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성 (CDC), 변형된 (즉, 개선되거나 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 초래하는 Fc 영역에 만들어진다.

[0661] 증가된 반감기 및 모계 IgG의 태아로의 전달에 관여하는 신생아 Fc 수용체 (FcRn)로의 개선된 결합을 갖는 항체 (Guyer 등, *J. Immunol.* 117:587 (1976) 및 Kim 등, *J. Immunol.* 24:249 (1994))는 제US2005/0014934A1호 (Hinton 등)에 기재되어 있다. 이들 항체는 Fc 영역의 FcRn으로의 결합을 개선시키는 하나 이상의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 그러한 Fc 변이체는 하나 이상의 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 434에서 치환, 예를 들어, Fc 영역 잔기 434의 치환 (미국 특허 제7,371,826호)을 갖는 것들을 포함한다. 또한 Fc 영역 변이체의 다른 예에 관하여 Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); 미국 특허 제5,648,260호; 미국 특허 제5,624,821호; 및 제WO 94/29351호를 참조한다.

[0662] *(xii) 항체 유도체*

[0663] 본 발명의 항체는 추가로 변형되어 당업계에 알려지고 용이하게 가용한 추가의 비단백질성 모이어티를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 수용성 중합체이다. 수용성 중합체의 비제한적인 예는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카복시메틸셀룰로스, 덱스트란, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산 (단독중합체 또는무작위 공중합체), 및 덱스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 단독중합체, 프로필프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리올 (예를 들어, 글리세롤), 폴리비닐 알콜, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데하이드는 물에서의 이의 안정성으로 인해 제조시 이점을 가질 수 있다. 중합체는 임의의 분자량을 가질 수 있고 분기되거나 비분기될 수 있다. 항체에 부착된 중합체의 수는 다양할 수 있고, 하나 초과의 중합체가 부착되면, 이들은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화를 위해 사용되는 중합체의 수 및/또는 유형은 개선될 항체의 특정 성질 또는 기능, 항체 유도체가 한정된 조건하에서 치료요법에 사용될 것인지의 여부 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 고려 사항을 토대로 결정될 수 있다.

[0664] *(xiii) 벡터, 숙주 세포, 및 재조합 방법*

[0665] 항체는 또한 재조합 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 항-항원 항체의 재조합 생성을 위해, 항체를 암호화하는 핵산은 단리되고 추가의 클로닝 (DNA의 증폭)을 위해 또는 발현을 위해 복제 가능한 벡터에 삽입된다. 항체를 암호화하는 DNA는 통상적인 절차 (예컨대, 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써)를 사용하여 용이하게 단리 및 서열분석될 수 있다. 많은 벡터가 가용하다. 벡터 성분들은 일반적으로 다음 중 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 신호 서열, 복제 오리진, 하나 이상의 마커 유전자들, 인핸서 요소, 프로모터 및 전사 종결 서열.

[0666] *(a) 신호 서열 성분*

[0667] 본 발명의 항체는 직접적으로 뿐만 아니라 바람직하게 성숙한 단백질 또는 폴리펩타이드의 N-말단에서 특이적

절단 부위를 갖는 다른 폴리펩타이드인 이종성 폴리펩타이드와의 융합 폴리펩타이드로서 재조합적으로 생성될 수 있다. 바람직하게 선택된 이종성 신호 서열은 바람직하게 숙주 세포에 의해 인지되고 가공된 (예를 들어, 신호 펩티다제에 의해 절단된) 것이다. 고유 항체 신호 서열을 인지하고 가공하지 않는 원핵 숙주 세포에 대해, 신호 서열은, 예를 들어, 알칼린 포스파타제, 페니실리나제, Ipp 또는 열-안정성 장독소 II 리더의 군으로부터 선택된 원핵 신호 서열에 의해 치환된다. 효모 분비를 위해, 고유 신호 서열은, 예를 들어, 효모 인버타제 리더, 인자 리더 (사카로마이세스 및 클루이베로마이세스 α-인자 리더를 포함함), 또는 산 포스파타제 리더, 씨. 알비칸스 (*C. albicans*) 글루코아밀라제 리더 또는 제WO 90/13646호에 기재된 신호에 의해 치환될 수 있다. 포유류 세포 발현에서, 포유류 신호 서열뿐만 아니라 바이러스 분비 리더, 예를 들어, 단순 헤르페스 gD 신호가 가용하다.

[0668] *(b) 복제 오리진*

[0669] 발현 및 클로닝 벡터 둘 다는 벡터가 하나 이상의 선택된 숙주 세포에서 복제할 수 있도록 하는 핵산 서열을 함유한다. 일반적으로, 클로닝 벡터에서, 이러한 서열은 벡터가 숙주 염색체 DNA와는 독립적으로 복제할 수 있도록 하는 서열이고, 복제 오리진 또는 독자적 복제 서열을 포함한다. 그러한 서열은 다양한 세균, 효모 및 바이러스에 대해 널리 알려져 있다. 플라스미드 pBR322 기원의 복제 오리진은 대부분의 그람-음성 세균에 적합하고, 2 μ, 플라스미드 오리진은 효모에 적합하고, 다양한 바이로스 오리진 (SV40, 폴리오마, 아데노바이러스, VSV 또는 BPV)은 포유류 세포에 벡터를 클로닝하기에 유용하다. 일반적으로, 복제 오리진 성분은 포유류 발현 벡터를 위해 필요하지 않다 (SV40 오리진은 전형적으로 단지 초기 프로모터를 함유하고 있기 때문에 사용될 수 있다).

[0670] *(c) 선택 유전자 성분*

[0671] 발현 및 클로닝 벡터는 또한 선택 가능한 마커로서 호칭되는 선택 유전자를 함유할 수 있다. 전형적인 선택 유전자는 (a) 항생제 또는 다른 독소, 예를 들어, 앰피실린, 네오마이신, 메토트렉세이트, 또는 테트라사이클린에 내성을 부여하거나, (b) 영양요구 결핍을 보충하거나, (c) 복합 배지로부터 가용하지 않은 중요한 영양물, 예를 들어, 바실리 (*Bacilli*)에 대해 D-알라닌 라세마제를 암호화하는 유전자를 공급하는 단백질을 암호화한다.

[0672] 선택 계획의 하나의 예는 숙주 세포의 성장을 정지시키기 위한 약물을 사용한다. 이종성 유전자로 성공적으로 형질전환된 이들 세포들은 약물 내성 부여 단백질을 생산함에 따라서 선택 용법으로부터 생존한다. 그러한 우성 선택의 예는 약물 네오마이신, 마이코페놀산 및 하이그로마이신을 사용한다.

[0673] 포유류 세포에 대해 적합한 선택 가능한 마커의 또 다른 예는 항체-암호화 핵산을 취득하는데 적격인 세포의 동정을 가능하게 하는 것들, 예컨대 DHFR, 글루타민 신테타제 (GS), 티미딘 키나제, 메탈로티오네인-I 및 -II, 바람직하게는 영장류 메탈로티오네인 유전자, 아데노신 데아미나제, 오르니틴 데카복실라제 등이다.

[0674] 예를 들어, DHFR 유전자로 형질전환된 세포는 DHFR의 경쟁 길항제인 메토트렉세이트 (Mtx)를 함유하는 배양 배지에서 형질전환체를 배양함으로써 동정된다. 이들 조건하에서, DHFR 유전자는 임의의 다른 동시-형질전환된 핵산과 함께 증폭된다. 내인성 DHFR 활성 결핍인 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포주 (예를 들어, ATCC CRL-9096)가 사용될 수 있다.

[0675] 대안적으로, GS 유전자로 형질전환된 세포는 GS의 억제제인 L-메티오닌 설폭시민 (Msx)을 함유하는 배양 배지에서 형질전환체를 배양함으로써 동정된다. 이들 조건하에서, GS 유전자는 임의의 다른 동시-형질전환된 핵산과 함께 증폭된다. GS 선택/증폭 시스템은 상기 기재된 DHFR 선택/증폭 시스템과 조합하여 사용될 수 있다.

[0676] 대안적으로, 관심 항체, 야생형 DHFR 유전자 및 또 다른 선택 가능한 마커, 예컨대 아미노글리코시드 3'-포스포트랜스퍼라제 (APH)를 암호화하는 DNA 서열로 형질전환되거나 동시-형질전환된 숙주 세포 (특히 내인성 DHFR을 함유하는 야생형 숙주)는 아미노글리코시드산 항생제, 예를 들어, 가나마이신, 네오마이신 또는 G418과 같은 선택 가능한 마커에 대한 선택 제제를 함유하는 배지에서 세포 성장에 의해 선택될 수 있다. 미국 특허 제4,965,199호를 참조한다.

[0677] 효모에 사용하기 위한 적합한 선택 유전자는 효모 플라스미드 YRp7에 존재하는 *trp*1 유전자이다 (Stinchcomb 등, *Nature*, 282:39 (1979)). *trp*1 유전자는 트립토판에서 성장하는 능력이 결핍된 효모의 돌연변이체 균주, 예를 들어, ATCC No. 44076 또는 PEP4-1에 대한 선택 마커를 제공한다. Jones, *Genetics*, 85:12 (1977). 이어서, 효모 숙주 세포 게놈에서 *trp*1 병소의 존재는 트립토판 부재하에 성장에 의한 형질감염을 검출하기 위해 효과적인 환경을 제공한다. 유사하게, *Leu2*-결핍 효모 균주 (ATCC 20,622 또는 38,626)는 *Leu2* 유전자를 함유하

는 알려진 플라스미드에 의해 보충된다.

[0678] 추가로, 1.6 μm 환형 플라스미드 pKD1로부터 유래된 벡터는 클루이베로마이세스 (*Kluyveromyces*) 효모의 형질 전환을 위해 사용될 수 있다. 대안적으로, 재조합 송아지 키모신의 대규모 생산을 위한 발현 시스템은 케이. 락티스 (*K. lactis*)에 대해 보고되었다. 예를 들어, Van den Berg, *Bio/Technology*, 8:135 (1990)을 참조한다. 클루이베로마이세스의 산업용 균주에 의해 성숙한 재조합 인간 혈청 알부민의 분비에 적합한 다중-카피 발현 벡터가 또한 기재되었다. Fleer 등, *Bio/Technology*, 9:968-975 (1991)을 참조한다.

[0679] *(d) 프로모터 성분*

[0680] 발현 및 클로닝 벡터는 일반적으로 숙주 유기체에 의해 인지되고 항체를 암호화하는 핵산에 작동적으로 연결된 프로모터를 함유한다. 원핵 숙주와 함께 사용하기에 적합한 프로모터는 *pho*A 프로모터, β-락타마제 및 락토스 프로모터 시스템, 알칼린 포스파타제 프로모터, 트립토판 (trp) 프로모터 시스템, 및 하이브리드 프로모터, 예컨대 tac 프로모터를 포함한다. 그러나, 다른 알려진 세균 프로모터가 적합하다. 세균 시스템에 사용하기 위한 프로모터는 항체를 암호화하는 DNA에 작동적으로 연결된 샤인-달가노 (Shine-Dalgarno) (S.D.) 서열을 함유할 것이다.

[0681] 프로모터 서열은 진핵생물에 대해 알려져 있다. 실질적으로 모든 진핵 유전자는 전사가 개시되는 부위로부터 대략 25 내지 30개 염기 업스트림에 위치한 AT-풍부 영역을 갖는다. 많은 유전자의 전사 개시로부터 70 내지 80개 염기 업스트림에 있는 것으로 밝혀진 또 다른 서열은 CNCAAT 영역이고, 여기서, N은 임의의 뉴클레오타이드일 수 있다. 대부분의 진핵 유전자의 3' 말단에는 AATAAA 서열이 있고 이는 암호화 서열의 3' 말단으로의 폴리 A 테일의 부가를 위한 신호일 수 있다. 모든 이들 서열은 진핵 발현 벡터로 적합하게 삽입된다.

[0682] 효모 숙주와 함께 사용하기에 적합한 프로모터 서열의 예는 3-포스포글리세레이트 키나제 또는 다른 당분해 효소, 예컨대 에놀라제, 글리세르알데하이드-3-포스페이트 데하이드로게나제, 헥소키나제, 피루베이트 데카복실라제, 포스포프럭토키나제, 글루코스-6-포스페이트 이소머라제, 3-포스포글리세레이트 뮤타제, 피루베이트 키나제, 트리오스포스페이트 이소머라제, 포스포글루코스 이소머라제, 및 글루코키나제에 대한 프로모터를 포함한다.

[0683] 성장 조건에 의해 제어되는 전사의 추가의 이점을 갖는 유도성 프로모터인 다른 효모 프로모터는 알콜 데하이로게나제 2, 이소시토크롬 C, 산 포스파타제, 질소 대사와 연관된 분해 효소, 메탈로티오네인, 글리세르알데하이드-3-포스페이트 데하이드로게나제, 및 말토스 및 갈락토스 이용에 관여하는 효소들에 대한 프로모터 영역이다. 효모 발현에 사용하기에 적합한 벡터 및 프로모터는 추가로 제EP 73,657호에 기재되어 있다. 효모 인핸서는 또한 유리하게는 효모 프로모터와 함께 사용된다.

[0684] 포유류 숙주 세포에서 벡터로부터 항체 전사는 바이러스, 예컨대 폴리오마 바이러스, 계두 바이러스, 아데노바이러스 (예컨대 아데노바이러스 2), 소 유두종 바이러스, 조류 육종 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 레트로바이러스, B형 간염 바이러스, 시미안 바이러스 (Simian Virus) 40 (SV40)의 게놈으로부터 수득된 프로모터에 의해, 또는 이종성 포유류 프로모터, 예를 들어, 액틴 프로모터 또는 면역글로불린 프로모터로부터, 열-쇼크 프로모터로부터 제어될 수 있고, 단 그러한 프로모터는 숙주 세포 시스템과 상용성이다.

[0685] SV40 바이러스의 초기 및 후기 프로모터는 또한 SV40 바이러스 복제 오리진을 함유하는 SV40 제한 단편으로서 편리하게 수득된다. 인간 사이토메갈로바이러스의 즉각적인 초기 프로모터는 HindIII E 제한 단편으로 편리하게 수득된다. 벡터로서 소 유두종 바이러스를 사용하여 포유류 숙주에서 DNA를 발현하기 위한 시스템은 미국 특허 제4,419,446호에 기재되어 있다. 이 시스템의 변형은 미국 특허 제4,601,978호에 기재되어 있다. 또한 단순 헤르페스 바이러스로부터의 티미딘 키나제 프로모터의 제어하에 마우스 세포에서 인간 β-인터페론 cDNA의 발현에 대해서는 Reyes 등, *Nature* 297:598-601 (1982)을 참조한다. 대안적으로, 라우스 육종 바이러스의 긴 말단 반복체가 프로모터로서 사용될 수 있다.

[0686] *(e) 인핸서 요소 성분*

[0687] 고등 진핵생물에 의한 본 발명의 항체를 암호화하는 DNA의 전사는 흔히 인핸서 서열을 벡터에 삽입함으로써 증가된다. 많은 인핸서 서열은 현재 포유류 유전자 (글로빈, 엘라스타제, 알부민, α-페토단백질 및 인슐린)로부터 알려져 있다. 그러나, 전형적으로, 당업자는 진핵 세포 바이러스 기원의 인핸서를 사용할 것이다. 예는 복제 오리진의 후기 측면 (bp 100-270) 상에 SV40 인핸서, 사이토메갈로바이러스 초기 프로모터 인핸서, 복제 오리진의 후기 측면 상의 폴리오마 인핸서, 및 아데노바이러스 인핸서를 포함한다. 또한 진핵 프로모터의 활성화를 위한 요소들의 증진에 대해서는 Yaniv, *Nature* 297:17-18 (1982)을 참조한다. 인핸서는 항체-암호화 서열에

대해 5' 또는 3' 위치에서 벡터에 스플라이싱될 수 있지만, 바람직하게 프로모터로부터 5' 부위에 위치한다.

[0688] *(f) 전사 종결 성분*

[0689] 진핵 숙주 세포 (효모, 진균류, 곤충, 식물, 동물, 인간 또는 다른 다중세포 유기체로부터의 핵화된 세포)에서 사용되는 발현 벡터는 또한 전사 종결을 위한 그리고 mRNA의 안정화를 위해 필요한 서열을 함유할 것이다. 그러한 서열은 통상적으로 진핵 세포 또는 바이러스 DNA 또는 cDNA의 5' 및 때로는 3' 비해독 영역으로부터 가용하다. 이들 영역은 항체를 암호화하는 mRNA의 비해독 부분에서 폴리아데닐화 단편으로서 전사된 뉴클레오타이드 분절을 함유한다. 하나의 유용한 전사 종결 성분은 소 성장 호르몬 폴리아데닐화 영역이다. 제WO94/11026호 및 본원에 개시된 발현 벡터를 참조한다.

[0690] *(g) 숙주 세포의 선택 및 형질전환*

[0691] 본원의 벡터에서 DNA를 클로닝하거나 발현하기에 적합한 숙주 세포는 상기 기재된 원핵, 효모 또는 고등 진핵 세포이다. 이러한 목적에 적합한 원핵 세포는 진정세균 (eubacteria), 예컨대 그람-음성 또는 그람-양성 유기체, 예를 들어, 엔테로박테리아세아, 예컨대 에스케리치아 (*Escherichia*), 예를 들어, 이. 콜리 (*E. coli*), 엔테로박터 (*Enterobacter*), 에르위니아 (*Erwinia*), 클렙시엘라 (*Klebsiella*), 프로테우스 (*Proteus*), 살모넬라 (*Salmonella*), 예를 들어, 살모넬라 티피무리움 (*Salmonella typhimurium*), 세라티아 (*Serratia*), 예를 들어, 세라티아 마르세스칸스 (*Serratia marcescans*) 및 쉬겔라 (*Shigella*)뿐만 아니라 바실리 (*Bacilli*), 예컨대 비. 서브틸리스 (*B. subtilis*) 및 비. 리케니포르미스 (*B. licheniformis*) (예를 들어, 1989년 4월 12일자로 공개된 DD 266,710에 개시된 비. 리케니포르미스 (*B. licheniformis*) 41P), 슈도모나스 (*Pseudomonas*), 예컨대 피. 아에루기노사 (*P. aeruginosa*) 및 스트렙토마이세스 (*Streptomyces*)를 포함한다. 하나의 바람직한 이. 콜리 (*E. coli*) 클로닝 숙주는 이. 콜리 (*E. coli*) 294 (ATCC 31,446)이지만 이. 콜리 (*E. coli*) B, 이. 콜리 (*E. coli*) X1776 (ATCC 31,537), 및 이. 콜리 (*E. coli*) W3110 (ATCC 27,325)이 적합하다. 이들 실시예는 제한이기 보다는 예시적인 것이다.

[0692] 전장 항체, 항체 융합 단백질, 및 항체 단편은 특히, 당화 및 Fc 이펙터 기능이 필요하지 않은 경우, 예컨대 치료용 항체가 자체적으로 종양 세포 파괴에서 효과를 보여주는 세포독성제 (예를 들어, 독소)와 접합된 경우 세균에서 생성될 수 있다. 전장 항체는 순환계에서 보다 큰 반감기를 갖는다. 이. 콜리에서의 생산은 보다 신속하고 보다 비용 효율적이다. 세균에서 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현에 대해서, 예를 들어, 미국 특허 제5,648,237호 (Carter 등), 미국 특허 제5,789,199호 (Joly 등), 해독 개시 영역 (TIR) 및 발현 및 분비를 최적화하기 위한 신호 서열을 기재하는 미국 특허 제5,840,523호 (Simmons 등)를 참조한다. 또한, 이. 콜리에서의 항체 단편의 발현을 기재하는 Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., (2003), pp. 245-254을 참조한다. 발현 후, 항체는 가용성 분획으로 이. 콜리 세포 페이스트로부터 단리될 수 있고, 예를 들어, 이소타입에 따라 단백질 A 또는 G 컬럼을 통해 정제될 수 있다. 최종 정제는, 예를 들어, CHO 세포에서 발현되는 항체를 정제하기 위한 공정과 유사하게 수행될 수 있다.

[0693] 원핵생물에 추가로, 진핵 미생물, 예컨대 사상 진균류 또는 효모는 항체-암호화 벡터에 대해 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 사카로마이세스 세레비지애 (*Saccharomyces cerevisiae*) 또는 통상의 제빵 효모 (baker's yeast)는 하등 진핵 숙주 유기체 중에서 가장 통상적으로 사용된다. 그러나, 다수의 다른 속, 종 및 균주가 통상적으로 가용하고, 본원에서 유용하고, 예컨대 쉬조사카로마이세스 폼베 (*Schizosaccharomyces pombe*); 클루이베로마이세스 (*Kluyveromyces*) 숙주, 예컨대 케이. 락티스 (*K. lactis*), 케이. 프라길리스 (*K. fragilis*) (ATCC 12,424), 케이. 불가리쿠스 (*K. bulgaricus*) (ATCC 16,045), 케이. 위케라미 (*K. wickeramii*) (ATCC 24,178), 케이. 왈티 (*K. waltii*) (ATCC 56,500), 케이. 드로소필라룸 (*K. drosophilarum*) (ATCC 36,906), 케이. 써모톨레란스 (*K. thermotolerans*) 및 케이. 마륵시아누스 (*K. marxianus*); 야로위아 (*yarrowia*) (EP 402,226); 피키아 파스토리스 (*Pichia pastoris*) (EP 183,070); 캔디다 (*Candida*); 트리코더마 레에시아 (*Trichoderma reesia*) (EP 244,234); 뉴로스포라 크라사 (*Neurospora crassa*); 슈와니오마이세스 (*Schwanniomyces*), 예컨대 슈와니오마이세스 옥시덴탈리스 (*Schwanniomyces occidentalis*); 및 사상 진균류, 예컨대 뉴로스포라 (*Neurospora*), 페니실리움(*Penicillium*), 톨리포클라디움 (*Tolypocladium*) 및 아스퍼길러스 (*Aspergillus*) 숙주, 예를 들어, 에이. 니듈란스 (*A. nidulans*) 및 에이. 나이거 (*A. niger*)가 있다. 치료용 단백질을 생산하기 위한 효모 및 사상 진균류의 사용을 논의하는 검토를 위해, 예를 들어, Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)을 참조한다.

[0694] 특정 진균류 및 효모 균주가 선택될 수 있고, 여기서, 당화 경로는 "인간화"되어, 부분적으로 또는 완전한 인간 당화 패턴으로 항체의 생성을 초래한다. 예를 들어, Li 등, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006) (*Pichia*

*pastoris*에서 당화 경로의 인간화 설명); 및 상기 Gerngross 등을 참조한다.

[0695] 당화된 항체의 발현에 적합한 숙주 세포 또한 다세포성 유기체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 수많은 바큘로바이러스 균주 및 변이체 및 스포도프테라 프루기페르다 (*Spodoptera frugiperda*) (애벌레), 아에데스 아에집티 (*Aedes aegypti*) (모기), 아에데스 알보픽투스 (*Aedes albopictus*) (모기), 드로소필라 멜라노가스터 (*Drosophila melanogaster*) (초파리), 및 봄빅스 모리 (*Bombyx mori*)와 같은 숙주로부터의 상응하는 허용되는 숙주 세포가 동정되었다. 형질감염을 위한 다양한 바이러스 종은 대중에게 가용하고, 예를 들어, 오토그라파 캘리포니카 (*Autographa californica*) NPV의 L-1 변이체 및 봄빅스 모리 (*Bombyx mori*) NPV의 Bm-5 종이고 그러한 바이러스는 특히, 스포도프테라 프루기페르다 (*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염을 위해, 본 발명에 따른 본원의 바이러스로서 사용될 수 있다.

[0696] 면화, 옥수수, 감자, 대두, 페투니아, 토마토, 개구리밥 (duckweed) (레니나세아 (*Leninaceae*)), 알팔파 (alfalfa) (엠. 트룬카툴라 (*M. truncatula*)), 및 담배의 식물 세포 배양물이 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,959,177호, 제6,040,498호, 제6,420,548호, 제7,125,978호, 및 제6,417,429호 (유전자전이 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIES™ 기술을 설명함)를 참조한다.

[0697] 척추동물 세포는 숙주로서 사용될 수 있고, 배양물 (조직 배양물) 중에 척추동물 세포의 번식은 통상적인 과정이 되었다. 유용한 포유류 숙주 세포주의 예는 SV40에 의해 형질전환된 몽키 신장 CV1 세포주 (COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 세포주 (현탁 배양물 중에 성장을 위해 서브클로닝된 293 또는 293 세포들, Graham 등, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)); 베이비 햄스터 신장 세포 (BHK, ATCC CCL 10); 마우스 서톨리 (sertoli) 세포 (TM4, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)); 몽키 신장 세포 (CV1 ATCC CCL 70); 아프리칸 그린 몽키 신장 세포 (VERO-76, ATCC CRL-1587); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA, ATCC CCL 2); 개 신장 세포 (MDCK, ATCC CCL 34); 버팔로 래트 간 세포 (BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐 세포 (W138, ATCC CCL 75); 인간 간 세포 (Hep G2, HB 8065); 마우스 유방 종양 (MMT 060562, ATCC CCL51); TRI 세포 (Mather 등, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)); MRC 5 세포; FS4 세포; 및 인간 간종 세포주 (Hep G2)이다. 기타 유용한 포유류 숙주 세포주로는 $DHFR^-$ CHO 세포 (Urlaub 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주, 예컨대 NSO 및 Sp2/0을 포함하는, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포를 포함한다. 항체 생산을 위해 적합한 특정 포유류 숙주 세포주에 대한 검토를 위해서는, 예컨대, Yazaki 및 Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., 인간a Press, Totowa, N.J., 2003), pp. 255-268을 참조한다.

[0698] 숙주 세포는 항체 생산을 위해 상기 기재된 발현 또는 클로닝 벡터로 형질전환되고 프로모터를 유도하거나, 형질전환체를 선택하거나, 목적하는 서열을 암호화하는 유전자 증폭에 적절하게 변형된 통상의 영양 배지에서 배양된다.

[0699] *(h) 숙주 세포의 배양*

[0700] 본 발명의 항체를 생산하기 위해 사용되는 숙주 세포는 다양한 배지에서 배양될 수 있다. 햄 (Ham's) F10 (Sigma), 최소 필수 배지 ((MEM), (Sigma), RPMI-1640 (Sigma), 및 둘베코 변형 이글 배지 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) ((DMEM), Sigma)와 같은 시판되는 배지는 숙주 세포를 배양하기에 적합하다. 추가로, Ham 등, *Meth. Enz.* 58:44 (1979), Barnes 등, *Anal. Biochem.* 102:255 (1980), 미국 특허 제4,767,704호; 제4,657,866호; 제4,927,762호; 제4,560,655호; 또는 제5,122,469호; WO 90/03430; WO 87/00195; 또는 미국 특허 Re. 제30,985호)에 기재된 임의의 배지는 숙주 세포를 위한 배양 배지로서 사용될 수 있다. 이들 임의의 배지에는 필요한 만큼 호르몬 및/또는 다른 성장 인자 (예컨대 인슐린, 트랜스페린, 또는 상피 성장 인자), 염 (예컨대 염화나트륨, 칼슘, 마그네슘, 및 포스페이트), 완충제 (예컨대 HEPES), 뉴클레오타이드 (예컨대 아데노신 및 티미딘), 항생제 (예컨대 GENTAMYCIN™ 약물), 미량의 원소 (마이크로몰 범위의 최종 농도로 통상적으로 발생하는 무기 화합물로서 정의됨), 및 글루코스 또는 등가 에너지원이 보충될 수 있다. 임의의 다른 필요한 보충물이 또한 당업자에게 알려진 적절한 농도로 포함될 수 있다. 온도, pH 등과 같은 배양 조건은 발현을 위해 선택된 숙주 세포와 함께 이전에 사용된 것들이고, 당업자에게 자명할 것이다.

[0701] *(xiv) 항체의 정제*

[0702] 재조합 기술을 사용하는 경우, 항체는 주변세포질 (periplasmic) 공간에서 세포내 생산될 수 있거나, 배지에 직접 분비될 수 있다. 항체가 제1 단계로서 세포내 생산되는 경우, 숙주 세포 또는 용해된 단편 중 하나인 미립자 잔해는, 예를 들어, 원심분리 또는 한외여과에 의해 제거된다. Carter 등, *Bio/Technology* 10:163-167

(1992)은 이. 콜리의 주변세포질 공간으로 분비되는 항체를 단리하기 위한 과정을 기재한다. 간략하게, 세포 페이스트는 약 30분 동안 나트륨 아세테이트 (pH 3.5), EDTA, 및 페닐메틸설포닐플루오라이드 (PMSF)의 존재하에 해동된다. 세포 잔해는 원심분리에 의해 제거될 수 있다. 항체가 배지에 분비되는 경우, 그러한 발현 시스템으로부터의 상등액은 일반적으로, 상업적으로 가용한 단백질 농축 필터, 예를 들어, Amicon 또는 Millipore Pellicon 한외여과 장치를 사용하여 먼저 농축된다. 프로테아제 억제제, 예컨대 PMSF는 단백질용해를 억제하기 위해 이전의 단계들 중 어느 하나에 포함될 수 있고, 항생제는 우발적 오염물의 성장을 방지하기 위해 포함될 수 있다.

[0703] 세포로부터 제조된 항체 조성물은, 예를 들어, 하이드록시아파타이트 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 및 친화성 크로마토그래피를 사용하여 정제될 수 있고, 친화성 크로마토그래피는 전형적으로 바람직한 정제 단계들 중 하나이다. 친화성 리간드로서 단백질 A의 적합성은 항체 중에 존재하는 임의의 면역글로불린 Fc 도메인의 종과 이소타입에 따라 달라진다. 단백질 A를 사용하여 인간 γ1, γ2, 또는 γ4 중쇄를 기반으로 하는 항체를 정제할 수 있다 (Lindmark 등, *J. Immunol. Meth.* 62:1-13 (1983)). 단백질 G는 모든 마우스 이소타입과 인간 γ3에 권장된다 (Guss 등, *EMBO J.* 5:15671575 (1986)). 친화성 리간드가 부착된 매트릭스는 가장 흔히 아가로스이지만 다른 매트릭스도 가용하다. 제어된 기공 유리 또는 폴리(스티렌디비닐)벤젠과 같은 기계적으로 안정한 매트릭스는 아가로스로 달성될 수 있는 것보다 신속한 유속 및 보다 짧은 처리 시간을 허용한다. 항체가 C_H3 도메인을 포함하는 경우, Bakerbond ABX™ 수지 (J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.)는 정제에 유용하다. 이온-교환 컬럼 상에 분획화, 에탄올 침전, 역상 HPLC, 실리카 상의 크로마토그래피, 헤파린 SEPHAROSE™ 상의 크로마토그래피, 음이온 또는 양이온 교환 수지 상의 크로마토그래피 (예컨대 폴리아스파르트산 컬럼), 크로마토포커싱, SDS-PAGE, 및 황산암모늄 침전과 같은 단백질 정제를 위한 다른 기술은 회수될 항체에 따라 가용하다.

[0704] 일반적으로, 연구, 시험 및 임상에 사용하기 위한 항체를 제조하기 위한 다양한 방법은 당업계에 잘 확립되어 있고 상기 기재된 방법과 일관성이 있고/있거나 특정 관심 항체에 대한 당해업자에 의해 적절하다고 간주된다.

[0705] *(xv) 생물학적 활성 항체의 선택*

[0706] 상기 기재된 바와 같이 생산된 항체는 하나 이상의 "생물학적 활성" 검정에 적용하여 치료적 관점에서 이로운 성질을 갖는 항체를 선택하거나 항체의 생물학적 활성을 보유하는 제형 및 조건을 선택할 수 있다. 항체는 이에 대해 이것이 생성된 항원에 결합하는 이의 능력에 대해 시험될 수 있다. 예를 들어, 당업계에 알려진 방법 (예컨대 ELISA, 웨스턴 블롯 등)이 사용될 수 있다.

[0707] 예를 들어, 항-PD-L1 항체에 대해, 항체의 항원 결합 성질은 PD-L1에 결합하는 능력을 검출하는 검정에서 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체의 결합은 예를 들어, 포화 결합; ELISA; 및/또는 경쟁 검정 (예를 들어, RIA)에 의해 결정될 수 있다. 또한, 항체는 예를 들어, 치료제로서 이의 효과를 평가하기 위해 다른 생물학적 활성 검정에 적용될 수 있다. 그러한 검정은 당업계에 알려져 있고 표적 항원 및 항체에 대한 의도된 용도에 따라 달라진다. 예를 들어, 항체에 의한 PD-L1 차단의 생물학적 효과는, 예를 들어, 미국 특허 제8,217,149호에 기재된 바와 같이, CD8+T 세포, 림프구 맥락수막염 바이러스 (LCMV) 마우스 모델 및/또는 동계 종양 모델에서 평가될 수 있다.

[0708] 관심 항원 상의 특정 에피토프에 결합하는 항체들 (예를 들어, 실시예의 항-PD-L1 항체의 PD-L1로의 결합을 차단하는 것들)을 스크리닝하기 위해, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988)에 기재된 바와 같은 통상의 가교-차단 검정이 수행될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, Champe 등, *J. Biol. Chem.* 270:1388-1394 (1995)에 기재된 바와 같이 에피토프 맵핑을 수행하여 항체가 관심 에피토프에 결합할지 여부를 결정할 수 있다.

[0709] **VIII. 약제학적 조성물 및 제제**

[0710] 또한 본원에서는 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 본원에 기재된 항체 (예컨대 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물 및 제형이 제공된다. 본 발명은 또한 탁산, 예를 들어, 납-파클리탁셀 (ABRAXANE®), 파클리탁셀 또는 도세탁셀을 포함하는 약제학적 조성물 및 제형을 제공한다.

[0711] 본원에 기재된 약제학적 조성물 및 제형은 목적하는 정도의 순도를 갖는 활성 성분 (예를 들어, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및/또는 탁산 (예를 들어,

납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 동결건조된 제형 또는 수용액의 형태로 하나 이상의 임의의 약제학적으로 허용되는 담체 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 일반적으로, 사용되는 용량 및 농도에서 수용자에게 비독성이고 이는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 기타 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 염화암모늄; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 미만 잔기) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글라이신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 라이신; 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 글루코스, 만노스 또는 덱스트린을 포함하는 기타 탄수화물; 킬레이팅제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 슈크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대-이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 비-이온 계면활성제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG). 본원에서 예시적인 약제학적으로 허용되는 담체는 간질 약물 분산제, 예컨대 가용성 중성-활성 히알루로니다제 당단백질 (sHASEGP), 예를 들어, 인간 가용성 PH-20 히알루로니다제 당단백질, 예컨대 rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.)을 추가로 포함한다. 특정 예시적인 sHASEGP, 및 rHuPH20을 포함하는 사용 방법은 미국 특허 공개 공보 제2005/0260186호 및 제2006/0104968호에 기재되어 있다. 하나의 양상에서, sHASEGP는 콘드로이티나제와 같은 하나 이상의 추가의 글리코사미노글리카나제와 조합된다.

[0712] 예시적인 동결건조된 항체 제형은 미국 특허 제6,267,958호에 기재되어 있다. 수성 항체 제형은 미국 특허 제6,171,586호 및 제WO2006/044908호에 기재된 것들을 포함하고, 후자 제형은 히스티딘-아세테이트 완충액을 포함한다.

[0713] 본원의 조성물 및 제형은 또한 치료받는 특정 징후에 대해 필요한 만큼 하나 초과의 활성 성분, 바람직하게는 서로 악영향을 미치지 않는 상보적 활성을 갖는 것들을 함유할 수 있다. 그러한 활성 성분들은 적합하게 의도된 목적을 위해 유효량으로 함께 존재한다.

[0714] 활성 성분들은, 예를 들어, 코아세르베이션 기술에 의해 또는 계면 중합화에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어, 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포좀, 알부민, 미소구, 마이크로에멀젼, 나노-입자 및 나노캡슐) 내 또는 마크로에멀젼 내 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐에 포집될 수 있다. 그러한 기술은 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)에 개시된다.

[0715] 서방성 제제가 제조될 수 있다. 서방성 제제의 적합한 예는 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 상기 매트릭스는 성형된 물품, 예를 들어, 필름 또는 마이크로캡슐 형태이다. 생체내 투여를 위해 사용될 제형은 일반적으로 멸균되어 있다. 멸균은, 예를 들어, 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성될 수 있다.

[0716] **IX. 제조 물품 또는 키트**

[0717] 본 발명의 또 다른 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및/또는 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 제조 물품 또는 키트가 제공된다. 일부 구현예에서, 제조 물품 또는 키트는 개체내 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 또는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 갖는 개체의 면역 기능을 증진시키기 위해 PD-1 축 결합 길항제를 사용하기 위한 지침서를 포함하는, 패키지 삽입물을 추가로 포함한다. 본원에 기재된 임의의 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 탁산은 제조 물품 또는 키트에 포함될 수 있다.

[0718] 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙) 또는 항-PD-1 항체) 및 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)은 동일한 용기 또는 별도의 용기에 있다. 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알, 백 및 시린지를 포함한다. 용기는 다양한 재료, 예컨대 유리, 플라스틱 (예컨대 폴리비닐 클로라이드 또는 폴리올레핀) 또는 금속 합금 (예컨대 스테인레스 강 또는 하스텔로이)으로부터 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 용기는 제형 및 이 위에 또는 이와 관련된 표지를 유지하고, 용기는 사용 지침을 지시할 수 있다. 제조 물품 또는 키트는 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 시린지 및 사용 지침서와 함께 패키지 삽입물을 포함하여, 상업적 및 사용자 관점으로부터 바람직한 기타 재료들을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제조 물품은 또 다른 제제 (예를 들어, 화학 치료제 및 항-신생물제) 중 하나 이상을 추가로

포함한다. 하나 이상의 제제에 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알, 백 및 시린지를 포함한다.

[0719] 예를 들어, 본 발명은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 앓는 환자를 동정하기 위한 키트를 제공하고, 상기 키트는 환자로부터 수득된 샘플 (예를 들어, 종양 샘플)에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하기 위한 하나 이상의 시약을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없고, 샘플에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 환자를 동정한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 탁산을 추가로 포함한다.

[0720] 또 다른 예에서, 본 발명은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 치료하기 위한 키트를 제공하고, 상기 키트는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀); 및 환자로부터 수득된 샘플 (예를 들어, 종양 샘플) 중 검출 가능한 발현 수준의 PD-L1을 기초로 환자에게 항-암 치료요법을 투여하기 위한 지침서 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 PD-L1, CD8, 또는 sTIL 중 하나 이상의 존재 또는 발현 수준을 결정하기 위한 시약을 포함한다.

[0721] 또 다른 예에서, 본 발명은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 동정하기 위한 키트를 제공하고, 상기 키트는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하기 위한 하나 이상의 시약을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 환자를 동정한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 탁산을 추가로 포함한다.

[0722] 또 다른 예에서, 본 발명은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 치료하기 위한 키트를 제공하고, 상기 키트는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀); 및 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 검출 가능한 발현 수준의 PD-L1을 기초로 환자에게 항-암 치료요법을 투여하기 위한 지침서 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 PD-L1, CD8, 또는 sTIL 중 하나 이상의 존재 또는 발현 수준을 결정하기 위한 시약을 포함한다.

[0723] 추가의 예에서, 본 발명은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 동정하기 위한 키트를 제공하고, 상기 키트는 환자로부터 수득된 종양 샘플 중 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하기 위한 하나 이상의 시약을 포함하고, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없고, 여기서, 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상의 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 환자를 동정한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 탁산을 추가로 포함한다.

[0724] 또 다른 예에서, 본 발명은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 치료하기 위한 키트를 제공하고, 상기 키트는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀); 및 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양 세포의 약 1% 이상에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 항-암 치료요법을 투여하기 위한 지침서 중 하나 이상을 포함한다. 일

부 구현예에서, 상기 키트는 PD-L1, CD8, 또는 sTIL 중 하나 이상의 존재 또는 발현 수준을 결정하기 위한 시약을 포함한다.

[0725] 더 추가의 예에서, 본 발명은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 동정하기 위한 키트를 제공하고, 상기 키트는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 발현 수준을 결정하기 위한 하나 이상의 시약을 포함하고, 여기서, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 0.5% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준은 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 환자를 동정한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 탁산을 추가로 포함한다.

[0726] 또 다른 예에서, 본 발명은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 치료하기 위한 키트를 제공하고, 상기 키트는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀); 및 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 0.5% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 CD8의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에게 항-암 치료요법을 투여하기 위한 지침서 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 PD-L1, CD8, 또는 sTIL 중 하나 이상의 존재 또는 발현 수준을 결정하기 위한 시약을 포함한다.

[0727] 추가의 예에서, 본 발명은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 동정하기 위한 키트를 제공하고, 상기 키트는 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 sTIL의 백분율을 결정하기 위한 하나 이상의 시약을 포함하고, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없고, 여기서, 종양 샘플의 약 5% 이상의 sTIL의 백분율은 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 환자를 동정한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 PD-1 축 결합 길항제 및/또는 탁산을 추가로 포함한다.

[0728] 또 다른 예에서, 본 발명은 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 TNBC)을 앓는 환자를 치료하기 위한 키트를 제공하고, 상기 키트는 (i) PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제) 및 (ii) 탁산 (예를 들어, 납-파클리탁셀 또는 파클리탁셀); 및 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 5% 이상의 sTIL의 백분율을 기초로 환자에게 항-암 치료요법을 투여하기 위한 지침서 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 PD-L1, CD8, 또는 sTIL 중 하나 이상의 존재 또는 발현 수준을 결정하기 위한 시약을 포함한다.

[0729] 이전의 임의의 키트에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙일 수 있다.

[0730] 이전의 임의의 키트에서, 탁산은 납-파클리탁셀일 수 있다.

[0731] 이전의 임의의 키트에서, 탁산은 파클리탁셀일 수 있다.

[0732] 임의의 이전의 키트의 일부 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 무진행 생존 측면에서 결정된다.

[0733] 임의의 이전의 키트의 다른 구현예에서, 환자가 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 전체 생존 측면에서 결정된다.

[0734] 본 명세서는 당업자가 본 발명을 수행할 수 있기에 충분한 것으로 고려된다. 본원에 나타내고 기재된 것들에 추가로 본 발명의 다양한 변형은 이전의 기재로부터 당업자에게 자명하고 첨부된 청구항 범위내에 있다.

[0735] **실시예**

[0736] 본 발명은 하기의 실시예를 참조로 보다 완전하게 이해될 것이다. 그러나, 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로서 해석되어서는 안된다. 본원에 기재된 실시예 및 구현예는 단지 설명을 위한 것이고 이의 측면에서 다

양한 변형 또는 변화가 당업자에게 제안될 것이고 본원의 취지 및 영역 내에 포함되어야 함이 이해된다.

[0737] **실시예 1: 항-PD-L1 항체와 납-파클리탁셀 (ABRAXANE®)을 사용한 조합 치료는 전이성 3중-음성 유방암 (mTNBC)을 갖는 환자에 대한 Ib 상 임상 시험에서의 반응을 달성하였다**

[0738] 전이성 3중-음성 유방암 (mTNBC)은 불량한 예후와 관련되고, 높은 돌연변이율, 증가된 수준의 종양-침윤 림프구 및 높은 PD-L1 발현 수준을 특징으로 한다. MPDL3280A는 PD-L1의 PD-1로의 결합을 억제함으로써 종양-특이적 T-세포 면역력을 복구할 수 있는 인간화된 모노클로날 항체이고 mTNBC에서 단독치료요법으로서 지속적 반응을 입증하였다. 본 연구는 mTNBC를 갖는 환자에서 관문 억제제와 화학치료요법의 최초 조합 시도이다.

[0739] **방법**

[0740] 다중-센터 (multi-center), 다중-아암 (multi-arm) Ib 상 연구의 이 아암은 mTNBC를 갖는 환자에서 매주 납-파클리탁셀과 조합된 MPDL3280A를 평가하였다. 주요 평가변수 (primary endpoint)는 안전성 및 관용성이고 2차 평가변수는 PK 및 임상 활동이다. 주요 적격성 기준은 측정 가능한 질환을 포함하였고; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)) 수행능 상태는 0 또는 1이고; 이전의 세포독성 용법의 ≤ 2이다. 환자에게 4주 주기로 3주 동안 매주 (1일, 8일 및 15일에) 납-파클리탁셀 125 mg/m^{2}와 함께 2주 마다 (1일 및 15일에) 한번 아테졸리무맙 800 mg을 투여하고 임상 이득이 상실될 때까지 계속하였다. 납-파클리탁셀이 독성으로 인해 중단된 경우, MPDL3280A는 단독치료요법으로서 계속될 수 있다. ORR은 RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) v1.1에 의해 평가하였다. PD-L1 발현은 면역조직화학 (IHC) 검정에서 종양 세포 및 종양-침윤 면역 세포 상의 PD-L1 염색을 기준으로 4개 진단 수준에서 스코어링하였다.

[0741] **결과**

[0742] 11명의 환자들은 안전성-평가할 수 있었다. 모든 환자들은 중위 연령 (median age) 58세 (연령 범위: 32-75)의 여성이었다. 예상치 못한 또는 용량-제한 독성은 관찰되지 않았다. 안전 추적의 중위 지속기간은 88일 (범위: 27-182일)이었다. 효능-평가가능한 집단은 1회 이상 스캔하고 3개월 이상 추적한 5명의 환자들로 구성되었다. 5명의 환자들 중, 4명의 환자가 부분 반응 (PR)을 보였고 1명의 환자는 안정한 질환 (SD)을 보였다. 관찰된 결과는 MPDL3280A와 납-파클리탁셀의 조합이 mTNBC를 갖는 환자에서 안전하고 효과적임을 지적한다.

[0743] **실시예 2: mTNBC를 갖는 환자에 대한 1차 치료요법으로서 항-PD-L1 항체와 납-파클리탁셀(ABRAXANE®)의 조합 치료 용법**

[0744] 대안으로, MPDL3280A와 납-파클리탁셀의 조합 치료 용법은 mTNBC를 갖는 환자에 대한 1차 치료요법으로서 작용할 수 있다.

[0745] 조직학적으로 기록된 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 갖고; 진행성 TNBC에 대한 사전 전신 치료요법을 받지 않고; ECOG 수행능 상태가 0 또는 1이고; RECIST v1.1에 따른 측정 가능한 질환을 갖는 환자들에게 1일 및 15일에 MPDL3280A (840 mg) 그리고 1, 8 및 15일에 납-파클리탁셀 (100 mg/m^2)이 투여될 수 있다. 모든 치료는 28일 주기로 주어진다. 환자들은 간 전이의 존재, 사전 탁산 치료요법 및 IHC에 의해 중앙에서 평가될 수 있는, 종양-침윤 면역 세포의 PD-L1 상태 (IC0 대 IC1/2/3)에 의해 계층화될 수 있다. MPDL3280A에 대한 가진행 (pseudo-progression) 및 지연된 반응을 포착하기 위해, 방사선 촬영이 진행된 환자들에게 허용되지 않은 독성 또는 임상적 이득이 상실될 때까지 개방 표지 MPDL3280A 단독 또는 납-파클리탁셀과 함께 계속 투여할 수 있다.

[0746] **실시예 3: 종양-침윤 면역 세포 (IC)에서 PD-L1 발현은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 갖는 환자들에 대한 1차 치료요법으로서 항-PD-L1 항체 아테졸리주맙과 납-파클리탁셀 (ABRAXANE®)을 사용한 조합 치료요법으로부터 효능을 예측한다**

[0747] III 상 IMpassion130 연구 (NCT02425891)는 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 갖는 환자들에 대한 1차 치료로서 위약 + nabPx 대비 아테졸리무맙 (항-PD-L1) + 납-파클리탁셀 (nabPx)을 평가하였다. 상기 연구는 종양-침윤 면역 세포 (IC+)에 대하여, 치료 의향 (ITT: intent-to-treat) 환자와 PD-L1이 ≥1%인 환자에서 이의 공동-1차 (co-primary) PFS 평가변수를 충족하였다. 임상적으로 의미 있는 OS 이득은 중간 (interim) OS 분석에서 나타났고, 이는 PD-L1 IC+ 종양을 갖는 환자에서 현저하였다 (표 4). 본 실시예는 면역학적으로 그리고 임상적으로 관련된 바이오마커-한정된 서브그룹에서 효능 데이터를 기재한다.

[0748] **방법**

[0749] 환자들은 조직학적으로 전이성 또는 절제 불가능한 국소 진행성 TNBC를 기록하였다 (ASCO-CAP (American

Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists)에 따라 국소적으로 평가됨). 환자들은 진행 또는 독성이 있을때 까지 nabPx 100 mg/m^2 IV (28일 주기의 1, 8 및 15일에) + 아테졸리주맙 840 mg IV (A-nabPx) q2w 또는 위약 (P-nabPx)에 1:1로 무작위화하였다. 다음의 바이오마커들은 중앙에서 분석되었다: VENTANA SP142 IHC 검정을 사용한 종양-침윤 면역 세포 (IC) 및 종양 세포 (TC) 상의 PD-L1, IHC에 의한 종양내 CD8, 기질 종양 침윤 림프구 (sTIL) 및 ER/PR/HER2 상태. VENTANA SP142 IHC 검정은 제조업자의 지침에 따라 수행하였다. IC 및 TC IHC 진단 기준은 각각 표 4 및 5에서 기재된다. 또한 국제 특허 출원 공개 공보 제WO 2016/183326호 및 제WO 2016/196298호, 예를 들어, 실시예 1을 참조한다. CD8 IHC는 종양 영역의 중앙을 덮는 CD8 면역염색의 백분율로서 평가하였다 (참조: 예를 들어, Emens 등 *JAMA Oncology* doi:10.1001/jamaoncol.2018.4224, 2018). sTIL은 헤마톡실린 및 에오신 (H&E)-염색된 종양 슬라이드에서 Salgado 등 *Annals of Oncology*, 26(2):259-271, 2015에 따라 히스토제넥스 (Histogenex)에서 평가하였다.

표 4. 종양 침윤 면역 세포 (IC) IHC 진단 기준

PD-L1 진단 평가	IC 스코어
임의의 식별 가능한 PD-L1 염색의 부재 또는 종양 세포, 연합된 종양내 기질 및 인접하는 종양 주변 섬유조직형성 기질이 차지하는 종양 면적의 <1%를 덮는 종양 침윤 면역 세포에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	IC0
종양 세포, 연합된 종양내 기질 및 인접하는 종양 주변 섬유조직형성 기질이 차지하는 종양 면적의 ≥ 1% 내지 <5%를 덮는 종양 침윤 면역 세포에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	IC1
종양 세포, 연합된 종양내 기질 및 인접하는 종양 주변 섬유조직형성 기질이 차지하는 종양 면적의 ≥ 5% 내지 <10%를 덮는 종양 침윤 면역 세포에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	IC2
종양 세포, 연합된 종양내 기질 및 인접하는 종양 주변 섬유조직형성 기질이 차지하는 종양 면적의≥ 10%를 덮는 종양 침윤 면역 세포에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	IC3

[0750]

표 5. 종양 세포 (TC) IHC 진단 기준

PD-L1 진단 평가	TC 스코어
임의의 식별 가능한 PD-L1 염색의 부재 또는 종양 세포의 <1%에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	TC0
종양 세포의 ≥ 1% 내지 <5%에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	TC1
종양 세포의 ≥ 5% 내지 <50%에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	TC2
종양 세포의 ≥ 50%에서 임의의 강도의 식별 가능한 PD-L1 염색의 존재	TC3

[0751]

[0752] **결과**

[0753] PD-L1 IC는 A-nabPx 효능을 고도로 예측하였다 (표 6). 대부분의 PD-L1 TC+ 종양은 또한 PD-L1 IC+이었다. sTIL이 아닌 종양내 CD8은 PD-L1 IC와 매우 관련되어 있었다. 결론적으로, CD8은 PFS/OS에 대한 A-nabPX 효능을 예측한 반면, sTIL은 PFS 이득만을 예측하였다. 국소 대 중앙 TNBC 평가는 대부분의 환자에서 일치하였다. 국소 대 중앙 lab-한정된 TNBC 집단은 A-nabPx로부터의 유사한 이득을 유도하였다. PD-L1 IC의 예측은 PD-L1 상태의 PFS 및 OS 평가 둘 다에 대한 상호작용 분석에서 통계학적 유의성 ($p < 0.05$)으로 나타난다 (표 7). 표 7에서, Cox 회귀 모델은 다음과 같이 사용되었다: 이벤트 발생까지의 시간 (Time-to-event) (INV-PFS 또는 OS) = 치료 (아테졸리주맙 대 위약) + PD-L1 상태 (IC 0 대 IC 1/2/3) + 상호작용 (치료 x PD-L1 상태).

[0754] **결론**

[0755] 이들 데이터는 PD-L1 IC 상태가 아테졸리주맙과 납-파클리탁셀의 조합으로부터 이득을 얻은, 이전에 치료받지 않은 국소 진행성 또는 전이성 TNBC 환자를 선택하기 위해 평가된 것들의 가장 강력한 예측 바이오마커임을 입

증한다. PD-L1 IC 상태를 사용하여 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체 및 납-파크릴탁셀로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제를 포함하는 항암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 환자를 동정할 수 있다. IMpassion130으로부터 탐색 효능 분석은 또한 국소 및 중앙 ER/PR/HER2 시험 간의 일관성을 시사한다.

표 6. Impassion 130 III 기 임상 시험으로부터의 결과

집단	A-nabPx	P-nabPx
1차 데이터, 계층화됨		
ITT, n	451	451
mPFS (95% CI), mo	7.2 (5.6-7.5)	5.5 (5.3-5.6)
PFS HR (95% CI)	0.80 (0.69-0.92); P=0.0025	
mOS (95% CI), mo	21.3 (17.3-23.4)	17.6 (15.9-20.0)
OS HR (95% CI)	0.84 (0.69-1.02); P=0.0840	
PD-L1 IC+, n (%)	185 (41%)	184 (41%)
mPFS (95% CI), mo	7.5 (6.7-9.2)	5.0 (3.8-5.6)
PFS HR (95% CI)	0.62 (0.49-0.78); P<0.0001	
mOS (95% CI) mo	25.0 (22.6-NE)	15.5 (13.1-19.4)
OS HR (95% CI)	0.62 (0.45-0.86)[a]	
탐색/바이오마커 데이터, 비계층화됨		
PD-L1 TC 평가 가능한, n	449	451
PD-L1 TC+, n (%)	38 (8%)	40 (9%)
PFS HR (95% CI)	0.51 (0.31-0.84)	
OS HR (95% CI)	0.63 (0.33-1.21)	
CD8 평가 가능한, n	371	349
CD8 ≥0.5%, n (%)	261 (70%)	239 (68%)
PFS HR (95% CI)	0.74 (0.61-0.91)	
OS HR (95% CI)	0.66 (0.50-0.88)	
sTIL 평가 가능한, n	448	444
sTIL ≥5%, n (%)	282 (63%)	272 (61%)
PFS HR (95% CI)	0.76 (0.63-0.92)	
OS HR (95% CI)	0.83 (0.64-1.08)	
cTNBC 평가 가능한, n	420	412
cTNBC ITT, n (%)	307 (73%)	317 (77%)
PFS HR (95% CI)	0.81 (0.68-0.98)	
OS HR (95% CI)	0.85 (0.67-1.08)	
cTNBC PD-L1 IC+, n (%)	133 (43%)	134 (42%)
PFS HR (95% CI)	0.67 (0.51-0.88)	
OS HR (95% CI)	0.69 (0.47-1.00)	

데이터 결산일: 2018년 4월 17일 (12.9-mo 메디안 추적).
cTNBC, 중앙에서 확인된 TNBC
TC/IC+, PD-L1 ≥1% (VENTANA SP142 검정)
[a] 계층적 연구 디자인에 따라 공식적으로 시험되지 않았음

[0756]

[0757]

표 7. PD-L1 IC 예측

	상호작용 (치료 x PD-L1 상태) p-값
연구자-평가된 무진행 생존률	0.0055
전체 생존률	0.0178

[0758]

[0759] **실시예 4: IMpassion130: 이전에 치료받지 않은 국소 진행성 또는 전이성 3중-음성 유방암 (mTNBC)에서 아테졸리주맙 + 납-파클리탁셀의 글로벌 무작위화된 이중 맹검 위약-제어된 III 상 연구로부터 업데이트된 전체 생존률 (OS)**

[0760] 실시예 3에 기재된 바와 같이, IMpassion130은 1차 mTNBC에서 위약 + nP 대비 항-PD-L1 항체 아테졸리주맙 (atezo) + 납-파클리탁셀 (nP)을 평가하였다. 1차 PFS 분석은 atezo + nP가 PD-L1+ 집단에 의해 구동되는 효능과 함께, 위약 + nP 대비 치료 의향 (ITT) 및 PD-L1+ 환자에서 PFS를 유의적으로 개선시킴을 밝혔다. 상기 시점에서, 제1 중간 OS 분석을 수행하였다. 본 실시예에서, 제2 중간 OS 분석을 보고한다.

[0761] **방법**

[0762] 실시예 3에 기재된 바와 같이, 적격 환자들은 PD-L1 시험을 위해 조직학적으로 mTNBC, ECOG PS 0-1 및 종양 조직을 기록하였다. 환자들은 진행될 때까지 (계층화 인자: 사전 탁산, 간 전이, 종양-침윤 면역 세포 [IC]에 대한 PD-L1) 각각의 28일 주기의 1일 및 15일에 IV atezoi 840 mg 또는 위약 및 1, 8 및 15일에 nP 100 mg/m^{2}에 1:1로 무작위화하였다. RECIST 1.1 PFS (ITT 및 PD-L1+ pts에서) 및 OS (ITT 및, 중요한 경우, PD-L1+ 환자에서 시험됨)는 공동-1차 평가변수였다.

[0763] **결과**

[0764] OS 데이터는 표 8에 나타낸다. 데이터 결산일 (2019년 1월 2일) 기준으로, atezo + nP 아암에서 환자의 9% 및 위약 + nP 아암에서 3%가 여전히 치료중이었다. 중위 OS에서 7.0개월 개선은 위약 + nP (18.0 mo; HR, 0.71 [95% CI: 0.54, 0.94]) 대비 atezo + nP (25.0 mo)를 사용한 PD-L1 + 환자에서 관찰되었다. 4.5개월 안전성 업데이트는 안전성 프로필이 관용성인 상태로 남아있음을 보여주었다.

표 8. IMpassion130 으로부터의 제 2 중간 OS 분석으로부터의 결과

	Atezo + nP	**위약 + nP**
ITT 집단 (이벤트/환자, n/n [%])	255/451 (57%)	279/451 (62%)
HR (95% CI); log-랭크 *P*	0.86 (0.72, 1.02); 0.078[a]	—
중위 OS (95% CI), mo	21.0 (19.0, 22.6)	18.7 (16.9, 20.3)
2-년 OS (95% CI), %	42 (37, 47)	39 (34, 44)
중위 추적 지속기간, mo	18.5	17.5
PD-L1+ 집단[b] (이벤트/환자, n/n [%])	94/185 (51%)	110/184 (60%)
HR (95% CI)	0.71 (0.54, 0.94)	—
중위 OS (95% CI), mo	25.0 (19.6, 30.7)	18.0 (13.6, 20.1)
2-년 OS (95% CI), %	51 (43, 59)	37 (29, 45)

[0765]

[0766] HR은 계층화된 Cox 모델에 따라 추정되었다. [a] 유의적이지 않음. [b] IC (VENTANA SP142 검정) 상에 ≥ 1% PD-L1.

[0767] PD-L1+ 및 PD-L1- 집단에서 전체 생존률의 비교는 표 9에 나타낸다.

표 9. PD-L1+ 및 PD-L1-집단에서 OS의 비교

집단	중위 OS		HR (95% CI)
	A + *nab*-P	P + *nab*-P	
PD-L1 IC+	25.0 mo	18.0 mo	0.71 (0.54, 0.94)
PD-L1 IC-	19.7 mo	19.6 mo	0.97 (0.78, 1.20)

[0768]

[0769] **결론**

[0770] 제2의 IMpassion130 중간 OS 분석은 제1 분석과 일치하였고, 이것으로 이전에 치료받지 않은 PD-L1+ mTNBC에서 아테졸리무맙 + nP에 대한 임상적으로 의미 있는 OS 이득을 확인하였다.

[0771] PD-L1 IC 상태는 아테졸리주맙 + 납-파클리탁셀을 사용한 임상적 이득을 예측한다.

[0772] **실시예 5: 수술할 수 없는 국소 진행성/전이성 3중-음성 유방암 (mTNBC)에 대한 1차 치료요법으로서 파클리탁셀 ± 아테졸리주맙의 IMpassion131, 이중 맹검 위약-제어된 무작위화된 III 상 시약**

[0773] mTNBC에 대한 아테졸리주맙과 제1선 납-파클리탁셀의 조합은 무작위화된 III 상 IMpassion130 시험에서 무진행 생존률 (PFS)을 유의적으로 개선시켰다. PD-L1-양성 종양을 갖는 환자에서, 보다 현저한 PFS 개선과 전체 생존률 (OS: 동시 1차 평가변수)에 대한 임상적으로 의미 있는 효과가 있었다. IMpassion131 시험 (NCT03125902)은 mTNBC에 대해 파클리탁셀과 조합된 1차 아테졸리주맙을 평가하였다.

[0774] **방법**

[0775] 이러한 전반적 이중 맹검 위약-제어된 무작위화된 III 상 시험에서, 적격 환자들은 수술될 수 없는 측정 가능한 국소 진행성/전이성의 중앙에서 확인된 TNBC를 가졌고 탁산 단독치료요법을 위해 적격이었고 mTNBC에 대해 사전 화학치료요법 또는 표적화된 전신 치료요법도 받지 않았다. 사전 (신) 보조제 화학치료요법은 무작위화전 ≥12 개월에 완성된 경우 허용되었다. 환자들은 1일 및 15일 q28d에 아테졸리주맙 840 mg 또는 위약에 2:1로 무작위화하였고, 둘 다 질환 진행되거나 허용될 수 없는 독성이될 때까지 1, 8, 및 15일 q28d에 파클리탁셀 90 mg/m^2로 둘 다 투여받았다. 모든 환자들에게 파클리탁셀 전 표준 코르티코스테로이드 사전 투약 (premedication)을 받았다. 계층화 인자들은 종양 PD-L1 상태 (IC0 [면역 세포 발현 <1%] 대 IC1/2/3 [≥1% 발현]은 VENTANA SP142 검정에 의해 중앙에서 시험되고 맹검 상태로 유지됨), 사전 탁산 치료요법, 간 전이의 존재, 및 지리적 영역이었다. 1차 평가변수는 PD-L1+ 집단 (IC1/2/3) 및 이어서 치료 의향 (ITT) 집단에서 계층적으로 시험된, 조사자-평가된 PFS였다. 분석 계획은 IMpassion130으로부터의 결과에 의해 정보를 얻었고 1차 PFS 분석을 위해 구동된 이벤트이다. 2차 평가변수는 OS, 전반적 건강 상태/건강-관련 삶의 질의 악화까지의 시간, 12-개월 PFS 비, 객관적 반응률, 반응의 지속기간, 임상적 이득률, 및 안전성을 포함한다.

[0776] **다른 구현예**

[0777] 본원에 기재된 기술의 일부 구현예는 하기 번호의 임의의 구현에 따라 정의될 수 있다:

[0778] 1. (i) 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 (ii) 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는, 국소 진행성 또는 전이성 3중-음성 유방암 (TNBC)을 앓는 환자를 동정하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없고, 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준은 상기 환자를 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정하는, 방법.

[0779] 2. 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자에 대한 항-암 치료요법을 선택하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 하기의 단계를 포함하는, 방법:

[0780] (a) 상기 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없는, 단계; 및

[0781] (b) 상기 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 환자에 대한 (i) 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 (ii) 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법을 선택하는 단계.

[0782] 3. 구현예 1 또는 2에 있어서, 상기 환자로부터 수득된 종양 샘플은 (i) 종양 샘플의 약 5% 이상 또는 (ii) 종양 샘플의 약 10% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준을 갖는, 방법.

[0783] 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 환자는 수술할 수 없는 국소 진행성 또는 전이성 TNBC에 대한 선행 화학치료요법 또는 표적화된 전신 치료요법을 받은 적이 없는, 방법.

[0784] 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 국소 진행성 TNBC는 절제될 수 없는, 방법.

[0785] 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 종양 샘플은 포르말린-고정 및 파라핀-포매 (FFPE) 종양 샘플, 보관 종양 샘플, 새로운 종양 샘플 또는 동결된 종양 샘플인, 방법.

[0786] 7. 구현예 1 내지 6 중 어느 한 구현예에서, PD-L1의 상기 발현 수준은 단백질 발현 수준인, 방법.

[0787] 8. 구현예 7에 있어서, PD-L1의 상기 단백질 발현 수준은 면역조직화학 (IHC), 면역형광, 유세포 분석 또는 웨스턴 블롯을 사용하여 결정되는, 방법.

[0788] 9. 구현예 8에 있어서, PD-L1의 상기 단백질 발현 수준은 IHC를 사용하여 결정되는, 방법.

[0789] 10. 구현예 8 또는 9에 있어서, PD-L1의 상기 단백질 발현 수준은 항-PD-L1 항체를 사용하여 검출되는, 방법.

[0790] 11. 구현예 10에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 SP142인, 방법.

[0791] 12. 구현예 1 내지 11 중 어느 한 구현예에 있어서, 유효량의 상기 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0792] 13. 구현예 1 내지 12 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 인간 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙인, 방법.

[0793] 14. 구현예 1 내지 13 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 환자는 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부는 무진행 생존 측면에서 결정되는, 방법.

[0794] 15. 구현예 1 내지 14 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 환자는 상기 항-암 치료요법을 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 지의 여부가 전체 생존 측면에서 결정되는, 방법.

[0795] 16. 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 앓는 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 (i) 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 (ii) 납-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 항-암 치료요법을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 환자는 TNBC에 대해 이전에 치료받은 적이 없고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정된, 방법.

[0796] 17. 구현예 16에서, 상기 인간 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙인, 방법.

[0797] 18. 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 갖는 것으로 진단된 환자의 치료에 사용하기 위한 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체로부터 선택된 인간 PD-1 축 결합 길항제를 포함하는 약제학적 조성물로서, 여기서, 상기 치료는 납-파클리탁셀과 조합하여 상기 인간 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함하고, 상기 환자는 환자로부터 수득된 종양 샘플의 약 1% 이상을 구성하는 종양-침윤 면역 세포에서 PD-L1의 검출 가능한 발현 수준에 근거하여, 인간 PD-1 축 결합 길항제 및 납-파클리탁셀을 포함하는 항-암 치료요법에 응답할 가능성이 있는 것으로서 동정되는, 약제학적 조성물.

[0798] 19. 구현예 18에서, 상기 인간 PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙인, 약제학적 조성물.

[0799] 이전의 발명은 이해를 명백하게 하기 위한 목적으로 설명 및 실시예로서 일부 상세히 기재되었지만, 상기 기재 및 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로서 해석되어서는 안된다. 본원에 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 개시내용은 이들의 전문이 참조로 명시적으로 포함된다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Genentech, Inc.

<120> DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC METHODS FOR TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

<130> 51177-023WO4

<150> US 62/848,163

<151> 2019-05-15

<150> US 62/837,507

<151> 2019-04-23

<150> US 62/734,677

<151> 2018-09-21

<160> 33

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 1

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

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

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

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

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

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

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125
Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

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

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220
Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285
Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 2

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 2

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 3

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 3

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 Ala
115

<210> 4

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 4

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> 5

<211
> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> Xaa

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is D or G

<400> 5

Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Ser Trp Ile His

1 5 10

<210> 6

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> Xaa

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is S or L

<220><221> Xaa

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is T or S

<400> 6

Ala Trp Ile Xaa Pro Tyr Gly Gly Ser Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 7

Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 8

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 8

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
20 25

<210> 9

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
1 5 10

<210> 10

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 10

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 11

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 11

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
1 5 10

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> Xaa

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is D or V

<220><221> Xaa

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is V or I

<220><221> Xaa

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is S or N

<220><221> Xaa

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is A or F

<220><221> Xaa

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is V or L

<400> 12

Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Ala

1 5 10

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> Xaa

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is F or T

<220><221> Xaa

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Y or A

<400> 13

Ser Ala Ser Xaa Leu Xaa Ser

1 5

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> Xaa

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Y, G, F, or S

<220><221> Xaa

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is L, Y, F, or W

<220><221> Xaa

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Y, N, A, T, G, F, or I

<220><221> Xaa

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is H, V, P, T, or I

<220><221> Xaa

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is A, W, R, P, or T

<400> 14

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr

1 5

<210> 15

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

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

20

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

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

1 5 10 15

<210> 17

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 17

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic Construct

<400> 18

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 19

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His

1 5 10

<210> 20

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 20

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 21

Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 22

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 23

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr

1 5

<210> 25

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 25

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> 26

<211> 122

<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 Ala Ser Thr Lys

115 120

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 27

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 28

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 29

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 29

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

20 25 30

<210> 30

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 30

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

1 5 10

<210> 31

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 31

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

1 5 10 15

<210> 32

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 32

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> 33
<211> 214
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 33

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