

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0004604

(43) 공개일자 2023년01월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 35/742 (2015.01) A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 35/742 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7039551

(22) 출원일자(국제) 2021년04월20일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년11월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2021/028251

(87) 국제공개번호 WO 2021/216618

국제공개일자 2021년10월28일

(30) 우선권주장

63/013,141 2020년04월21일 미국(US)

(71) 출원인

시티 오브 호프

미국 91010-3000 캘리포니아주 두아르테 이스트
두아르테 로드 1500

(72) 발명자

리 피터 피

미국 91010 캘리포니아주 두아르테 이스트 두아르
테 로드 1500 시티 오브 호프 내

팔 수만타 쿠마르

미국 91010 캘리포니아주 두아르테 이스트 두아르
테 로드 1500 시티 오브 호프 내

(74) 대리인

김진희, 김태홍

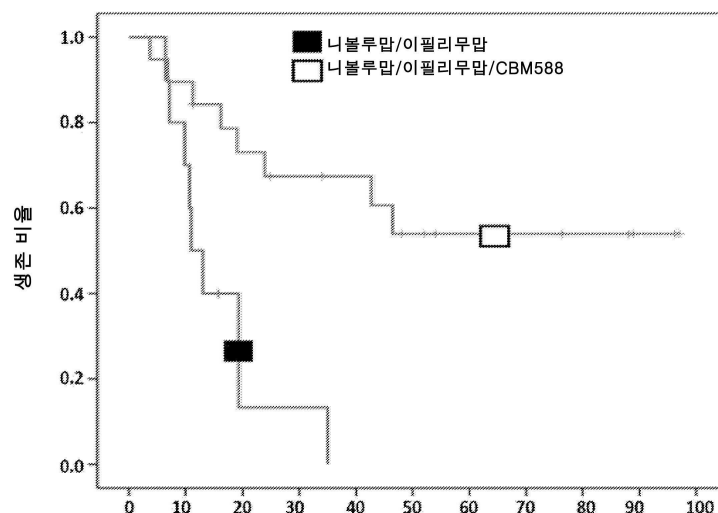
전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 클로스트리듐 부티리쿰을 포함하는 조성물 및 방법

(57) 요약

특히, 암 치료를 위한 방법 및 조성물이 본원에 제공된다. 조성물은 하나 이상의 항암제 및 클로스트리듐 부티리쿰을 포함한다. 클로스트리듐 부티리쿰의 투여는 항암제의 치료 효과를 향상시킬 수 있으며, 이에 따라 암 치료를 위한 상기 제제의 효능을 증가시킬 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 항암제 및 클로스트리듐 부티리쿰의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 클로스트리듐 부티리쿰은 생균치료제(live biotherapeutic product)인, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 클로스트리듐 부티리쿰 생균치료제는 클로스트리듐 부티리쿰 MIYAIRI 588 생균치료제(CBM588 LBP)인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 항암제는 관문 억제제인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 관문 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제인, 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 방법.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맙인, 방법.

청구항 8

제4항에 있어서, 상기 관문 억제제는 이필리무맙인, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 제2 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 제2 항암제는 제2 관문 억제제인, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 제2 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙인, 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 제2 관문 억제제는 이필리무맙인, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 암은 미세부수체 불안정성 고 (MSI-H) 암인, 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 암은 전이성 신장 세포 암종(mRCC), 비-소세포 폐암, 흑색종, 육종, 림프종, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 결장암, 두경부암, 간암, 위암 또는 직장암인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 암은 mRCC인, 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 암은 암의 재발인, 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 암은 화학요법 내성 암인, 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 암은 전이성 암인, 방법.

청구항 20

제1 복용 형태의 항암제 및 제2 복용 형태의 클로스트리듐 부티리쿰을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 클로스트리듐 부티리쿰은 생균치료제인, 약제학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 클로스트리듐 부티리쿰 생균치료제는 클로스트리듐 부티리쿰 MIYAIRI 588 생균치료제 (CBM588 LBP)인, 약제학적 조성물.

청구항 23

제20항에 있어서, 상기 항암제는 암 치료를 위한 CBM588 LBP의 부재 하에 사용될 때 치료적 유효량 미만의 복용량으로 존재하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제20항에 있어서, 상기 항암제는 관문 억제제인, 약제학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 관문 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제인, 약제학적 조성물.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맵, 이필리무맵, 펌브롤리주맵, 세미플리맵, 더발루맵, 다클리주맵, 아벨루맵 또는 아테졸리주맵인, 약제학적 조성물.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맵인, 약제학적 조성물.

청구항 28

제24항에 있어서, 상기 관문 억제제는 이필리무맵인, 약제학적 조성물.

청구항 29

제20항에 있어서, 제2 항암제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 제2항암제는 제2 관문 억제제인, 약제학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 약제학적 조성물.

청구항 32

제30항에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙인, 약제학적 조성물.

청구항 33

제30항에 있어서, 제2 관문 억제제는 이필리무맙인, 약제학적 조성물.

청구항 34

(a) 제1 복용 형태의 항암제 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 (b) 제2 복용 형태의 클로스트리듐 부티리쿰을 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제2 약제학적 조성물을 포함하는, 키트.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 클로스트리듐 부티리쿰은 생균치료제인, 키트.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 클로스트리듐 부티리쿰 생균치료제는 클로스트리듐 부티리쿰 MIYAIRI 588 생균치료제 (CBM588 LBP)인, 키트.

청구항 37

제34항에 있어서, 상기 항암제는 관문 억제제인, 키트.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 관문 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제인, 키트.

청구항 39

제37항에 있어서, 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 키트.

청구항 40

제37항에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맙인, 키트.

청구항 41

제37항에 있어서, 상기 관문 억제제는 이필리무맙인, 키트.

청구항 42

제34항에 있어서, (c) 제2 항암제 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제3 약제학적 조성물을 추가로 포함하는, 키트.

청구항 43

제42항에 있어서, 제2 항암제는 제2 관문 억제제인, 키트.

청구항 44

제43항에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펄브롤리주맙, 세미폴리맙, 더발루맙, 다칼리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 키트.

청구항 45

제43항에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙인, 키트.

청구항 46

제43항에 있어서, 제2 관문 억제제는 이필리무맙인, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 4월 21일에 출원된 미국 가출원 제63/013,141호의 이익을 주장하며, 이 가출원은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0003] ASCII 파일로 제출된 "서열 목록", 표 또는 컴퓨터

[0004] 프로그램 목록 부록에 대한 참조

[0005] 파일 048440-758001WO_SequenceListing_ST25.txt에 작성된 서열 목록은 2021년 4월 20일 생성, 4,096 바이트, 머신 형식 IBM-PC, MS Windows 운영 체제이며, 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0006] 2018년 미국에서 65,000명 초과가 환자가 신장 세포 암종으로 진단될 것이다.¹ 초기 제시 시점에, 사례의 1/3은 전이성이고 나머지는 전이성 질환으로의 진행 속도가 다양하다. 현재의 치료 알고리즘에는 수술 후 FDA 승인을 받은 일련의 제제가 포함된다. 지난 10년 동안, 표적 요법(수니티닙, 소라페닙, 악시티닙, 파조파닙, 에버롤리무스, 악시티닙, 카보잔티닙) 또는 니볼루맙 단일요법 또는 니볼루맙과 이필리무맙의 조합을 이용한 면역요법을 포함한 전이성 신장 세포 암종(mRCC) 치료에 대해 여러 제제가 승인되었다.² 니볼루맙과 이필리무맙은 각각 프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1)과 세포독성 T 림프구 항원 4(CTLA-4) 경로를 표적으로 하는 완전한 인간 단클론성 항체이다. PD-1 및 CTLA-4 면역 관문 경로의 억제는 종양 세포의 면역 탈출 메커니즘을 극복하고 향상된 항종양 활성을 허용한다.

[0007] CheckMate214 시험에서는,³ mRCC 환자의 표준 관리 치료로 여겨지는 니볼루맙과 이필리무맙의 조합을 수니티닙과 비교하였다.⁴ 전체 생존율과 객관적 반응율은 면역요법 조합에서 수니티닙에 비해 유의하게 개선되었다(각각 18개월 전체 생존율 75% 대 60%, 객관적 반응율 42% 대 27%). 이러한 반응율은 인상적이지만 mRCC 환자의 소수를 반영한다는 점에 유의하는 것이 중요하다. 또한, 제1선 환경에서 니볼루맙/이필리무맙 조합을 받은 환자의 약 20%가 진행성 질환으로 발전할 것이다. 따라서, 현재 이 레지멘(regimen)을 기반으로 하고 니볼루맙/이필리무맙 조합의 임상 효능을 개선하기 위한 새로운 접근법을 확인하려는 상당한 노력이 있다.³ 특히, 이러한 문제 및 당업계의 다른 문제에 대한 해결책이 본원에 제공된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0008] 한 양태에서 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 대상체에게 항암제 및 클

로스트리듬 부티리쿰(*Clostridium butyricum*)의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

- [0009] 또 다른 양태에서 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 대상체에게 항암제 및 클로스트리듬 부티리쿰 MIYAIRI 588 생균치료제(live biotherapeutic product)(CBM588 LBP)의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0010] 또 다른 양태에서, 제1 복용 형태의 항암제 및 제2 복용 형태의 클로스트리듬 부티리쿰을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0011] 다른 양태에서, 항암제 및 클로스트리듬 부티리쿰 MIYAIRI 588(CBM588 LBP)을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0012] 또 다른 양태에서, (a) 제1 복용 형태의 항암제 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 (b) 제2 복용 형태의 클로스트리듬 부티리쿰을 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제2 약제학적 조성물을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0013] 한 양태에서 (a) 제1 복용 형태의 항암제 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 (b) 제2 복용 형태의 클로스트리듬 부티리쿰 MIYAIRI 588 (CBM588 LBP) 제제를 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제2 약제학적 조성물을 포함하는 키트가 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0014] **도 1a 및 도 1b**는 수니티닙(도 1A) 및 니볼루맵(도 1b)에 반응하는 환자의 미생물 군집을 보여주는 주좌표 분석(PCoA) 플롯이다. "P"는 종양 진행을 나타내고 "R"은 치료에 대한 반응을 나타낸다.
- 도 2**는 니볼루맵/이필리무맵 치료를 받은 환자, 니볼루맵/이필리무맵 + CBM588 LBP 치료를 받은 환자, 또는 치료를 받지 않은 환자(대조군)의 반응을 예시한다. 니볼루맵/이필리무맵 + CBM588 LBP 처리군은 점선 화살표로 표시하고, 니볼루맵/이필리무맵 처리군은 실선 화살표로 표시하고, 무처리군은 화살표로 표시하지 않는다.
- 도 3**는 니볼루맵/이필리무맵 치료(아암 2) 또는 니볼루맵/이필리무맵 + CBM588 LBP 치료(아암 1)를 받은 환자의 반응을 보여주는 막대 그래프이다. 환자 반응은 RECIST를 기준으로 측정되었으며 기준선에서 표적 병변의 변화 퍼센트는 하부 패널에 표시된다.
- 도 4**는 니볼루맵/이필리무맵 치료(아암 2) 또는 니볼루맵/이필리무맵 + CBM588 LBP 치료(아암 1)를 받은 환자에 대해 RECIST에 의해 측정된 종양의 반응을 보여주는 그래프이다.
- 도 5**는 매주 무진행 생존을 보인 환자의 비율을 예시하는 그래프이다. 환자에게 니볼루맵/이필리무맵 치료 또는 니볼루맵/이필리무맵 + CBM588 LBP 치료가 투여되었다.
- 도 6**는 니볼루맵/이필리무맵 치료 또는 니볼루맵/이필리무맵 + CBM588 LBP 치료를 받은 환자의 전체 생존을 예시하는 그래프이다. 전체 생존 시간은 주 단위로 측정되었다.
- 도 7**는 니볼루맵/이필리무맵 치료 또는 니볼루맵/이필리무맵 + CBM588 LBP 치료를 받은 환자의 표적 병변의 변화를 예시하는 그래프이다.
- 도 8**는 니볼루맵/이필리무맵 또는 니볼루맵/이필리무맵 + CBM588 LBP 치료를 받은 환자의 반응성 및 질환 진행을 예시한다.
- 도 9a 및 9b**는 시간 1 및 시간 2에서 CBM588 치료에 무반응(NR)이었던 환자와 비교하여 CBM588 치료에 반응성(Rs)이었던 환자에서 박테리아 종 *바실러스 푸밀루스* (도 9a) 및 *바실러스 벨레젠시스* (도 9b)의 상대적 존재비를 보여주는 그래프이다.
- 도 10a 내지 도 10f**는 시간 1 및 시간 2 치료에서 CBM588에 대해 무반응(NR)이었던 환자와 비교하여 CBM588 치료에 반응(Rs)한 환자에서 *부티리시모나스 파에칼리스* (도 10a), *피네폴디아 마그나* (도 10b), *클로스트리도이테스 디피실레* (도 10c), *루미노코쿠스 알부스* (도 10d), *트레포네마 sp. RCC2812* (도 10e), 및 *테모아나에로박터 키부이* (도 10f)의 상대적 존재비를 보여주는 그래프이다.
- 도 11a 내지 도 11c**는 시간 1 및 시간 2 치료에서 CBM588에 대해 무반응(NR)이었던 환자와 비교하여 CBM588 치료에 반응(Rs)한 환자에서 *클로스트리듬 클루이베리* (도 11a), *클로스트리듬 파스티리아눔* (도 11b), 및 *클로스*

트리툼 sp. BNL1100 (도 11c)를 포함하는 *클로스트리디아세아*에 과(family) 중 종(species)의 상대 존재비의 비교 분석을 예시하는 그래프이다.

도 12a 내지 도 12c는 시간 1 및 시간 2 치료에서 CBM588에 대해 무반응(NR)이었던 환자와 비교하여 CBM588 치료에 반응(Rs)한 환자에서 *아미니필라* sp. CBA3637 (도 12a), *박테로이데스 테타이오타오마이론* (도 12b), 및 *비피도박테리움 브레베* (도 12c)를 포함하는 박테리아 종의 상대 존재비를 예시하는 그래프이다.

도 13a 내지 도 13e는 시간 1 및 시간 2 치료에서 CBM588에 대해 무반응(NR)이었던 환자와 비교하여 CBM588 치료에 반응(Rs)한 환자에서 악티노박테리아 문 (도 13e), *악티노마이세티아* 장 (도 13d), *비피도박테리알레스* 목 (도 13c), *비피도박테리아세아*에 과 (도 13b) 및 *비피도박테리움* 속 (도 13a)의 상대 존재비의 분석을 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 본원에 기재된 연구는 암 (예를 들어, 전이성 암, 미세부수체 불안정성이 높은 암 등) 치료를 위한 면역요법 (예를 들어, 관문 억제제)를 받는 환자에서 장내 박테리아 (예를 들어, *비피도박테리움*(*Bifidobacterium*))의 유형의 존재가 면역요법에 대한 소인 반응성(predisposed responsiveness)을 나타낼 수 있음을 예시한다. 예를 들어, 부티르산 박테리아 (예를 들어, *클로스트리툼 부티리쿰* MIYAIRI 588(*Clostridium butyricum* MIYAIRI 588))은 장 상피에 대한 면역조절 및 항-염증 효과를 가지며, 장내에서 *비피도박테리움* 종(*Bifidobacterium spp*) 및 *락토바실러스* 종(*Lactobacillus spp*)을 포함하는 박테리아 종을 회복시킬 수 있다. 그것을 필요로 하는 대상체에 대한 병용 치료 (예를 들어, 항암 치료제 및 *클로스트리툼 부티리쿰*)의 투여를 포함하는 방법 및 조성물이 본원에 기재된다. 본 출원인은 항암제 (예를 들어, 관문 억제제 (니볼루맵, 이필리무맵 등))과 조합되는 *클로스트리툼 부티리쿰*의 생물학적 효과를 확인하였으며, 암 치료에 대한 병용 치료의 효능을 나타내었다.
- [0016] 본 발명의 다양한 구현에 및 양태는 본원에 나타내고 기재되어 있지만, 이러한 구현에 및 양태는 단지 예로서 제공되는 것이라는 것은 당업자에게 자명할 것이다. 다수의 변동, 변화, 및 치환은 이제 본 발명을 벗어남 없이 당업자에게 일어날 것이다. 본원에 기재된 발명의 구현예에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 이용될 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0017] 본원에 사용된 섹션 제목은 단지 구성 목적을 위한 것이며, 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 비제한적으로 특허, 특허 출원, 기사, 책, 매뉴얼, 및 논문을 포함하는 본 출원에 인용된 모든 문헌, 또는 문헌의 일부는 임의의 목적을 위해 그 전문이 참조로 명시적으로 본원에 편입된다.
- [0018] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 기술적 및 과학적 용어는 당업자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌[Singleton 등, DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 1994)]; 문헌[Sambrook 등, MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989)]을 참조한다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법, 디바이스 및 물질은 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다. 하기 정의는 본원에 빈번하게 사용되는 특정 용어의 이해를 용이하게 하도록 제공되며, 본 개시내용의 범위를 제한하는 것을 의미하지 않는다.
- [0019] 정의
- [0020] 단백질에서의 아미노산 잔기는 그것이 주어진 잔기와 단백질 내의 동일한 필수적인 구조적 위치를 점유할 때 주어진 잔기에 "해당된다".
- [0021] 용어 "아미노산"은 자연 발생 및 합성 아미노산 뿐만 아니라 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 지칭한다. 자연 발생 아미노산은 유전자 코드에 의해 인코딩된 것뿐만 아니라 이후 변형된 이들 아미노산, 예를 들어, 하이드록시프롤린, γ -카복시글루타메이트, 및 O-포스포세린이다. 아미노산 유사체는 예를 들어, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 술폰사이드, 메티오닌 메틸 술폰과 같은 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조, 즉, 수소, 카복실기, 아미노기, 및 R 기에 대해 결합된 α 탄소를 갖는 화합물을 지칭한다. 이러한 유사체는 변형된 R 기 (예를 들어, 노르류신) 또는 변형된 펩티드 주쇄를 갖지만, 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 보유한다. 아미노산 모방체는 아미노산의 일반적인 화학 구조와 상이한 구조를 갖지만, 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 화학적 화합물을 지칭한다. 용어 "비-자연 발생 아미노산" 및 "비천연 아미노산"은 자연에서 발견되지 않는 아미노산 유사체, 합성 아미노산, 및 아미노산 모방체를 지칭한다.
- [0022] 아미노산은 일반적으로 알려진 세 글자 기호로 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명 위원회에서 권장하는 한 글자 기호

로 본원에서 지칭될 수 있다. 뉴클레오티드도 마찬가지로 그의 일반적으로 허용가능한 단일 문자 코드로 지칭될 수 있다.

[0023] 용어 "폴리펩티드," "펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 폴리머를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 여기서 폴리머는 구현예에서 아미노산으로 이루어지지 않는 모이어티에 접합될 수 있다. 상기 용어는 하나 이상의 아미노산 잔기가 해당하는 자연 발생 아미노산의 인공적 화학 모방체인 아미노산 폴리머뿐만 아니라 자연 발생 아미노산 폴리머 및 비-자연 발생 아미노산 폴리머에 적용된다. "융합 단백질"은 단일 모이어티로서 재조합적으로 발현된 2개 이상의 별개의 단백질 서열을 인코딩하는 키메라 단백질을 지칭한다.

[0024] 아미노산 서열과 관련하여, 당업자는 단일 아미노산 또는 인코딩된 서열에서의 적은 백분율의 아미노산을 변경하거나, 첨가하거나 또는 결실시키는 핵산, 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질 서열에 대한 개별적인 치환, 결실 또는 첨가는 "보존적으로 변형된 변이체"이며, 여기서 변경은 아미노산의 화학적으로 유사한 아미노산으로의 치환을 야기하는 것을 인식할 것이다. 기능적으로 유사한 아미노산을 제공하는 보존적 치환 표는 당해 분야에 잘 알려져 있다. 이러한 보존적으로 변형된 변이체는 본 개시내용의 다형성 변이체, 중간 동족체, 및 대립유전자에 첨가되며 이를 배제하지 않는다.

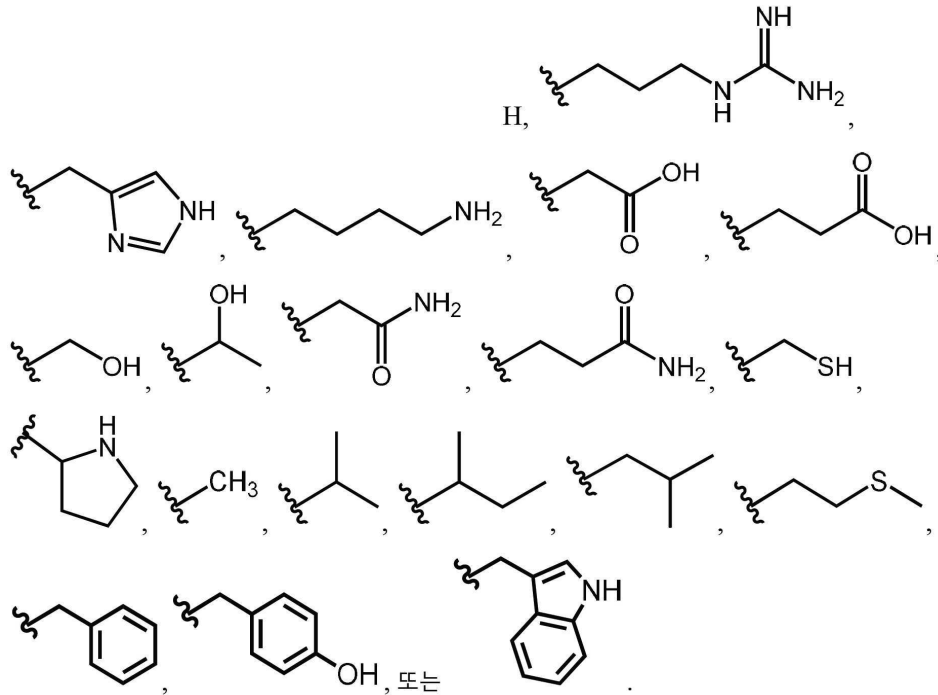
[0025] "서열 동일성의 백분율"은 비교 창(comparison window)에 대해 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 결정되며, 여기서 비교 창에서의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열의 일부는 2개의 서열의 최적 정렬에 대한 참조 서열 (첨가 또는 결실을 포함하지 않음)과 비교하여 첨가 또는 결실 (즉, 갭(gap))을 포함할 수 있다. 백분율은 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 두 서열에서 발생하는 위치의 수를 결정하여 매칭된 위치의 수를 산출하고, 비교 창에서의 위치의 총수로 매칭된 위치의 수를 나누고, 그 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다.

[0026] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열의 맥락에서의 용어 "동일한" 또는 백분율 "동일성"은 수동 정렬 및 육안 검사에 의해, 또는 하기 기재된 디폴트 파라미터와 함께 BLAST 또는 BLAST 2.0 서열 비교 알고리즘을 사용하여 측정된 바와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드의 특정 백분율 (즉, 비교 창 또는 지정된 영역에 대한 최대 상응도(correspondence)에 대해 비교되어 정렬될 때 특정 영역에 대한 약 60% 동일성, 바람직하게는 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 더 높은 동일성)을 갖거나 이와 동일한 2개 이상의 서열 또는 하위서열에 적용된다 (예를 들어, NCBI 웹사이트 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/> 등을 참조한다). 이러한 서열은 이후 "실질적으로 동일한" 것으로 언급된다. 이 정의는 또한 테스트 서열의 보체를 지칭하거나 이에 적용될 수 있다. 상기 정의는 또한 결실 및/또는 첨가를 갖는 서열뿐만 아니라 치환을 갖는 것을 포함한다. 하기에 기재된 바와 같이, 바람직한 알고리즘은 갭 등을 설명할 수 있다. 바람직하게는, 동일성은 길이가 약 25개 이상의 아미노산 또는 뉴클레오티드인 영역, 또는 보다 바람직하게는 길이가 50-100개의 아미노산 또는 뉴클레오티드인 영역에 걸쳐 존재한다.

[0027] 아미노산 또는 뉴클레오티드 염기 "위치"는 N-말단 (또는 5'-단부)에 상대적인 그것의 위치에 기초하여 참조 서열에서 각 아미노산 (또는 뉴클레오티드 염기)를 순차적으로 식별하는 번호로 표시된다. 최적 정렬을 결정할 때 고려하여야 하는 결실, 삽입, 말단절단(truncation), 융합 등으로 인해, 일반적으로 N-말단으로부터 간단하게 계수하여 결정되는 테스트 서열에서의 아미노산 잔기 수는 참조 서열에서의 그것의 해당하는 위치의 수와 반드시 동일하지 않을 것이다. 예를 들어, 변이체가 정렬된 참조 서열에 비해 결실을 가지는 경우, 결실 부위에서 참조 서열에서의 위치에 해당하는 변이체 중의 아미노산이 존재하지 않을 것이다. 정렬된 참조 서열에서의 삽입이 존재하는 경우, 삽입은 참조 서열에서의 넘버링된 아미노산 위치에 해당되지 않을 것이다. 말단절단 또는 융합의 경우, 해당하는 서열에서의 임의의 아미노산에 해당되지 않는 참조 또는 정렬된 서열에 아미노산의 구간들이 존재할 수 있다.

[0028] 주어진 아미노산 또는 폴리뉴클레오티드 서열의 넘버링의 맥락에 사용될 때 용어 "참조하여 넘버링된" 또는 "해당하는"은 주어진 아미노산 또는 폴리뉴클레오티드 서열이 참조 서열과 비교될 때 특정 참조 서열의 잔기의 넘버링에 적용된다.

[0029] 용어 "아미노산 측쇄"는 아미노산 상에 함유된 작용성 치환기를 지칭한다. 예를 들어, 아미노산 측쇄는 자연 발생 아미노산의 측쇄일 수 있다. 자연 발생 아미노산은 유전자 코드에 의해 인코딩된 것 (예를 들어, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 또는 발린)뿐만 아니라 이후 변형된 이들 아미노산, 예를 들어, 하이드록시프롤린, γ -카복시글루타메이트, 및 O-포스포세린이다. 구현예에서, 아미노산 측쇄는 비-천연 아미노산 측쇄일 수 있다. 구현예에서, 아미노산 측쇄는 하기와 같다:



[0030]

[0031] 용어 "항체"는 항원에 특이적으로 결합하고 이를 인식하는 면역글로불린 유전자 또는 그의 기능적 단편에 의해 인코딩된 폴리펩티드를 지칭한다. 인식된 면역글로불린 유전자는 카파, 람다, 알파, 감마, 델타, 엡실론 및 뮤 불변 영역 유전자뿐만 아니라 무수한 면역글로불린 가변 영역 유전자를 포함한다. 경쇄는 카파 또는 람다로 분류된다. 중쇄는 감마, 뮤, 알파, 델타, 또는 엡실론으로 분류되며, 이는 순서대로 각각 면역글로불린 부류, IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE를 정의한다.

[0032] 문구 항체에 "특이적으로 (또는 선택적으로) 결합된다" 또는 단백질 또는 펩티드를 언급할 때 "이와 특이적으로 (또는 선택적으로) 면역반응성인"은 대개 단백질 및 다른 생물체계의 이중 집단에서의 단백질의 존재에 결정적인 결합 반응에 적용된다. 따라서, 지정된 면역검정 조건하에, 특정 항체는 배경의 적어도 2배로 그리고 더욱 전형적으로 배경의 10 초과 내지 100배로 특정 단백질에 결합된다. 이러한 조건하에서의 항체에 대한 특정 결합은 특정 단백질에 대한 그것의 특이성에 대해 선택되는 항체를 필요로 한다. 예를 들어, 다클론성 항체는 선택된 항원과 특이적으로 면역반응성이고 다른 단백질과는 면역반응성이 아닌 항체의 하위세트만을 얻도록 선택될 수 있다. 이러한 선택은 다른 분자와의 교차-반응하는 항체를 제외함으로써 달성될 수 있다. 다양한 면역검정 포맷은 특정 단백질과 특이적으로 면역반응성인 항체를 선택하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 고체상 ELISA 면역검정은 단백질과 특이적으로 면역반응성인 항체를 선택하기 위해 일상적으로 사용된다 (예를 들어, 특정 면역반응성을 결정하기 위해 사용될 수 있는 면역검정 포맷 및 조건의 설명에 대해 문헌[Harlow & Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual (1998)]을 참조한다).

[0033] 예시적인 면역글로불린 (항체) 구조 단위는 사랑체를 포함한다. 각각의 사랑체는 폴리펩티드 쇠의 2개의 동일한 쌍으로 구성되고, 각 쌍은 하나의 "경" (약 25 kDa) 및 하나의 "중" 쇠 (약 50-70 kDa)를 갖는다. 각 쇠의 N-말단은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110개 또는 그 초과의 아미노산의 가변 영역을 획정한다. 용어 "가변 중쇄," "V_H," 또는 "VH"는 Fv, scFv, dsFv 또는 Fab를 포함하는 면역글로불린 중쇄의 가변 영역을 지칭하고; 한편 용어 "가변 경쇄," "V_L" 또는 "VL"은 Fv, scFv, dsFv 또는 Fab를 포함하는 면역글로불린 경쇄의 가변 영역을 지칭한다.

[0034] 항체 기능적 단편의 예는 비제한적으로 완전한 항체 분자, 항체 단편, 예컨대 Fv, 단쇄 Fv (scFv), 상보성 결정 영역 (CDR), VL (경쇄 가변 영역), VH (중쇄 가변 영역), Fab, F(ab)2' 및 이들의 임의의 조합 또는 표적 항원에 결합할 수 있는 면역글로불린 펩티드의 임의의 다른 기능적 부분을 포함한다 (예를 들어, 문헌[Fundamental Immunology (Paul ed., 4th ed. 2001)]을 참조한다). 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 다양한 항체 단편은 다양한 방법 예를 들어, 효소, 예컨대 펩신으로의 온전한 항체의 소화; 또는 새로운 합성에 의해 얻을 수 있다. 항체 단편은 종종 화학적으로 새롭게 또는 재조합 DNA 방법을 사용함으로써 합성된다. 따라서, 본원에서 사용되

는 용어 항체는 전체의 항체의 변형에 의해 생산되는 항체 단편, 또는 재조합 DNA 방법을 사용하여 새롭게 합성되는 것 (예를 들어, 단쇄 Fv) 또는 과아지 디스플레이 라이브러리를 사용하여 확인된 것을 포함한다 (예를 들어, 문헌[McCafferty 등, (1990) *Nature* 348:552]을 참조한다). 용어 "항체"는 또한 2가 또는 이중특이적 분자, 디아바디, 트리아바디, 및 테트라바디를 포함한다. 2가 및 이중특이적 분자는 예를 들어, 문헌[Kostelny 등 (1992) *J. Immunol.* 148:1547], 문헌[Pack and Pluckthun (1992) *Biochemistry* 31:1579], 문헌[Hollinger 등(1993), *PNAS. USA* 90:6444], 문헌[Gruber 등 (1994) *J Immunol.* 152:5368], 문헌[Zhu 등 (1997) *Protein Sci.* 6:781], 문헌[Hu 등 (1996) *Cancer Res.* 56:3055], 문헌[Adams 등 (1993) *Cancer Res.* 53:4026] 및 문헌[McCartney, 등 (1995) *Protein Eng.* 8:301]을 참조한다.

[0035] "키메라 항체"는 (a) 항원 결합 부위 (가변 영역)이 상이한 또는 변경된 부류, 효과기 기능 및/또는 종의 불변 영역, 또는 키메라 항체, 예를 들어, 효소, 독소, 호르몬, 성장 인자, 약물 등에 새로운 특성에 부여하는 전체적으로 상이한 분자에 연결되도록 불변 영역, 또는 그의 일부가 변경되거나, 대체되거나 또는 교환되고; 또는 (b) 가변 영역, 또는 그의 일부가 상이한 또는 변경된 항원 특이성을 갖는 가변 영역으로 변경되거나, 대체되거나 또는 교환되는 항체 분자이다. 본 발명에 따라 사용하기 위한 그리고 본 발명의 바람직한 항체는 인간화된 및/또는 키메라 단클론성 항체를 포함한다.

[0036] 핵산 또는 단백질에 적용될 때 용어 "단리된"은 핵산 또는 단백질이 그것이 천연 상태에서 회합되는 다른 세포 성분이 본질적으로 없는 것을 의미한다. 이는 예를 들어, 균질한 상태일 수 있고, 무수 또는 수성 용액에 있을 수 있다. 순도 및 균질성은 전형적으로 분석적 화학 기술 예컨대 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 또는 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하여 결정된다. 제제에 존재하는 우세한 종인 단백질은 실질적으로 정제된다.

[0037] "서열 동일성의 백분율"은 비교 창에 대해 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 결정되고, 여기서 비교 창에서의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열의 부분은 2개의 서열의 최적의 정렬에 대한 참조 서열 (첨가 또는 결실을 포함하지 않음)과 비교하여 첨가 또는 결실 (즉, 갭)을 포함할 수 있다. 백분율은 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 두 서열에서 발생하는 위치의 수를 결정하여 매칭된 위치의 수를 산출하고, 매칭된 위치의 수를 비교 창에서의 위치의 총수로 나누고, 그 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다.

[0038] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열의 맥락에서의 용어 "동일한" 또는 백분율 "동일성"은 수동 정렬 및 육안 검사에 의해, 또는 하기 기재된 디폴트 파라미터와 함께 BLAST 또는 BLAST 2.0 서열 비교 알고리즘을 사용하여 측정된 바와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드의 특정 백분율 (즉, 비교 창 또는 지정된 영역에 대한 최대 상응도에 대해 비교되어 정렬될 때 특정 영역에 대한 약 60% 동일성, 바람직하게는 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 더 높은 동일성)을 갖거나 이와 동일한 2개 이상의 서열 또는 하위서열에 적용된다 (예를 들어, NCBI 웹사이트 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/> 등을 참조한다). 이러한 서열은 이후 "실질적으로 동일한" 것으로 언급된다. 이 정의는 또한 테스트 서열의 보체를 지칭하거나 이에 적용될 수 있다. 상기 정의는 또한 결실 및/또는 첨가를 갖는 서열뿐만 아니라 치환을 갖는 것을 포함한다. 하기에 기재된 바와 같이, 바람직한 알고리즘은 갭 등을 설명할 수 있다. 바람직하게는, 동일성은 길이가 약 25개 이상의 아미노산 또는 뉴클레오티드인 영역, 또는 보다 바람직하게는 길이가 50-100개의 아미노산 또는 뉴클레오티드인 영역에 걸쳐 존재한다.

[0039] 본원에 기재된 특정 단백질의 경우, 명명된 단백질은 단백질의 자연 발생 형태, (예를 들어, 천연 단백질에 대해 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성 내에서) 단백질 전사 인자 활성을 유지하는 변이체 또는 동족체 중 임의의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 형태와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 부분 (예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개의 연속적인 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 다른 구현예에서, 단백질은 그것의 NCBI 서열 참조에 의해 식별된 단백질이다. 다른 구현예에서, 단백질은 그것의 NCBI 서열 참조에 의해 식별된 단백질, 그의 동족체 또는 기능적 단편이다.

[0040] 본원에 제공되는 용어 "CTLA-4" 또는 "CTLA-4 단백질"은 재조합 또는 자연 발생 형태의 세포독성 T-림프구-연관된 단백질 4 (CTLA-4) 또는 (예를 들어, CTLA-4와 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성 내에서) CTLA-4 단백질 활성을 유지하는 그의 변이체 또는 동족체 중 임의의 것을 포함한다. 일부 양태에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 CTLA-4 폴리펩티드와 비교하여 전체의 서열 또는 서열의 부분 (예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개의 연속적인 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 구현예에서, CTLA-4는 UniProt 참조 번호 P16410에 의해 식별된

단백질, 그의 동족체 또는 기능적 단편이다.

[0041] 본원에서 언급된 "PD-1 단백질" 또는 "PD-1"은 분화 클러스터 279 (CD 279)로도 알려진 재조합 또는 자연 발생 형태의 프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1) 또는 (예를 들어, PD-1 단백질과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성 내에서) PD-1 단백질 활성을 유지하는 그의 변이체 또는 동족체 중 임의의 것을 포함한다. 일부 양태에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 PD-1 단백질과 비교하여 전체의 서열 또는 서열의 부분 (예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개의 연속적인 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 구현예에서, PD-1 단백질은 UniProt 참조 번호 Q15116에 의해 식별되는 단백질 또는 이와 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다. 구현예에서, PD-1 단백질은 UniProt 참조 번호 Q02242에 의해 식별되는 단백질 또는 이와 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다.

[0042] 본원에서 언급된 "PD-L1" 또는 "PD-L1 단백질"은 분화 클러스터 274 (CD 274)로도 알려진 재조합 또는 자연 발생 형태의 프로그래밍된 사멸 리간드 1 (PD-L1) 또는 (예를 들어, PD-L1과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성 내에서) PD-L1 활성을 유지하는 그의 변이체 또는 동족체 중 임의의 것을 포함한다. 일부 양태에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 PD-L1 단백질과 비교하여 전체의 서열 또는 서열의 부분 (예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개의 연속적인 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 구현예에서, PD-L1 단백질은 UniProt 참조 번호 Q9NZQ7에 의해 식별되는 단백질 또는 이와 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다.

[0043] 용어 "질환" 또는 "병태"는 본원에 제공되는 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 환자 또는 대상체의 건강 상태인 상태를 지칭한다. 질환은 암일 수 있다. 질환은 자가면역 질환일 수 있다. 질환은 염증성 질환일 수 있다. 질환은 감염성 질환일 수 있다. 일부 추가의 경우에서, "암"은 인간 암 및 암종, 육종, 선암종, 림프종, 백혈병 등 (고형암 및 림프성 암 포함), 신장, 유방, 폐, 방광, 결장, 난소, 전립선, 췌장, 위, 뇌, 두경부, 피부, 자궁, 고환, 신경교종, 식도, 및 간 암 (간암종 포함), 림프종 (B-급성 림프모구성 림프종, 비-호지킨 림프종 (예를 들어, 버킷, 소세포, 및 대세포 림프종), 호지킨 림프종 포함), 백혈병 (AML, ALL, 및 CML 포함), 또는 다발성 골수종을 지칭한다.

[0044] 본원에서 사용되는, 용어 "암"은 백혈병, 림프종, 암종 및 육종을 포함하는, 포유동물 (예를 들어, 인간)에서 발견된 모든 유형의 암, 신생물 또는 악성 종양을 지칭한다. 본원에 제공된 조성물, 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 암은 전이성 신장 세포 암종 (mRCC), 비-소세포 폐암, 흑색종, 육종, 림프종, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 결장암, 두경부암, 간암, 위장암, 또는 직장암을 포함한다. 암은 미세부수체-불안정성이 높은 암일 수 있다. 추가의 예는 자궁경부, 자궁, 위, 갑상선 암종, 담관암종, 췌장 선암종, 피부 흑색종, 결장 선암종, 직장 선암종, 위 선암종, 식도 암종, 두경부 편평 세포 암종, 유방 침습성 암종, 폐 선암종, 폐 편평 세포 암종, 비-소세포 폐 암종, 중피종, 다발성 골수종, 수모세포종, 신경교세포종, 신경교종, 다형성 교모세포종, 난소암, 횡문근육종, 일차 혈소판증가증, 일차 거대글로불린혈증, 원발성 뇌 종양, 신경교세포종, 악성 췌장 인슐린종, 악성 암양종, 소변 방광암, 전암성 피부 병변, 고환암, 갑상선암, 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 식도암, 비뇨생식관 암, 악성 고갈혈증, 자궁내막 암, 부신 피질 암, 내분비 또는 외분비 췌장의 신생물, 수질 갑상선암, 수질 갑상선 암종, 흑색종, 결장직장암, 유두상 갑상선암, 간세포 암종, 또는 전립선암을 포함한다.

[0045] 본원에서 사용되는, 용어 "전이" 및 "전이성"은 상호교환적으로 사용될 수 있고, 하나의 기관 또는 또 다른 인접하지 않은 기관 또는 신체 일부로부터의 증식성 질환 또는 장애, 예를 들어, 암의 확산을 지칭한다. "전이성 암"은 또한 "4기 암"으로 불릴 수 있다. 암은 유래되는 부위, 예를 들어, 신장에서 발생되고, 이 부위는 원발성 종양, 예를 들어, 일차 신장암으로 지칭된다. 원발성 종양 또는 유래되는 부위에서의 일부 암 세포는 국소 부위에서의 주위 정상 조직으로 침투하여 침윤하는 능력 및/또는 계를 통해 신체의 다른 부위 및 조직으로 순환하는 림프계 또는 혈관계의 벽을 침투하는 능력을 필요로 한다. 원발성 종양의 암 세포로부터 형성된 두 번째 임상적으로 검출가능한 종양은 전이성 또는 속발성 종양으로 지칭된다. 암 세포가 전이되는 경우, 전이성 종양 및 그의 세포는 원래 종양의 것과 유사한 것으로 추정된다. 따라서, 문구 전이성 암은 대상체가 원발성 종양을 가지고 있거나 가졌었고 하나 이상의 속발성 종양을 갖는 질환을 지칭할 수 있다. 문구 비-전이성 암 또는 전이성이 아닌 암을 갖는 대상체는 대상체가 원발성 종양을 가지나 하나 이상의 속발성 종양을 가지지 않는 질환에 적용될 수 있다.

[0046] 본원에서 사용되는, 용어 "화학요법 내성 암" 또는 "화학요법 내성"은 화학요법에 대한 암의 의도된 반응의 결

여를 지칭한다. 화학요법 내성은 화학요법에 대한 이전의 민감도와 비교되는 화학요법에 대한 암의 감소된 민감성을 지칭할 수 있다. 따라서, 화학요법 내성은 화학요법에 대해 이전에 반응하는 암에도 불구하고 일어날 수 있다. 화학요법 내성은 화학요법 치료에도 불구하고 생존하고 성장하는 암 세포의 능력을 지칭할 수 있다.

[0047] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 임의의 객관적인 또는 주관적인 파라미터 예컨대 차도; 관해; 증상의 감소 또는 손상, 병 또는 병태를 환자가 더 견딜 수 있게 함; 악화 또는 쇠퇴의 속도의 둔화; 악화의 최종점을 덜 악화시킴; 환자의 물리적 또는 정신적 행복의 개선을 포함하는, 요법의 성공 또는 손상, 질환, 병 또는 병태의 개선의 임의의 징후를 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 신체 검사, 신경정신 검사, 및/또는 정신과 평가의 결과를 포함하는 객관적인 또는 주관적인 파라미터에 기초할 수 있다. 용어 "치료하는" 및 이의 활용어는 손상, 병, 병태, 또는 질환의 예방을 포함할 수 있다. 구현예에서, 치료는 예방이다. 구현예에서, 치료는 예방을 포함하지 않는다.

[0048] 본원에서 사용되는 (당해 분야에서 익히 이해되는) "치료하는" 또는 "치료"는 또한 광범위하게 임상 결과를 포함하여 대상체의 병태에서의 유리한 또는 바람직한 결과를 얻기 위한 임의의 방법을 포함한다. 유리한 또는 바람직한 임상 결과는 비제한적으로 부분적이든 전체적이든 간에 그리고 검출가능하든지 검출가능하지 않든지 간에 하나 이상의 증상 또는 병태의 완화 또는 개선, 질환 정도의 악화, 질환의 상태의 안정화 (즉, 악화되지 않음), 질환의 전파 또는 확산의 예방, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 경감, 질환 재발의 악화, 및 관해를 포함할 수 있다. 환언하면, 본원에서 사용되는 "치료"는 질환의 임의의 치유, 개선, 또는 예방을 포함한다. 치료는 질환이 발생하는 것을 예방하거나; 질환의 확산을 억제하거나; 질환의 증상을 완화하거나, 충분히 또는 부분적으로 질환의 근본 원인을 제거하고, 질환의 지속기간을 단축시키거나, 또는 이러한 것의 조합이 실행될 수 있다.

[0049] 본원에서 사용되는 "치료하는" 및 "치료"는 예방적 치료를 포함한다. 치료 방법은 대상체에 활성제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 투여 단계는 단일 투여로 이루어질 수 있거나 일련의 투여를 포함할 수 있다. 치료 기간의 길이는 병태의 중증도, 환자의 연령, 활성제의 농도, 치료에 사용된 조성물의 활성 또는 이들의 조합과 같은 다양한 요인에 따라 좌우된다. 또한, 치료 또는 예방에 사용되는 제제의 효과적인 복용량은 특정 치료 또는 예방 요법의 과정에 걸쳐 증가하거나 감소할 수 있음이 이해될 것이다. 복용량의 변화는 당업계에 공지된 표준 진단 검정에 의해 야기될 수 있고 명백해질 수 있다. 일부 경우에, 만성 투여가 필요할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 환자를 치료하는 데 충분한 지속기간 동안 일정 양으로 대상체에 투여된다. 구현예에서, 치료하는 또는 치료는 예방적 치료가 아니다.

[0050] 용어 "예방하다"는 환자에서의 질환 증상의 발생의 감소를 지칭한다. 상기에서 나타난 바와 같이, 예방은 완전한 (검출 가능한 증상 없음) 또는 부분적일 수 있고 이로써 치료 없이 발생할 가능성보다 더 적은 증상이 관찰된다.

[0051] "환자" 또는 "이를 필요로 하는 대상체"는 본원에서 제공된 약제학적 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 질환 (예를 들어, 암) 또는 병태를 앓거나 이에 걸리기 쉬운 살아있는 유기체를 지칭한다. 비-제한적인 예는 인간, 다른 포유동물, 소, 랫트, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 암소, 사슴, 및 다른 비-포유동물 동물을 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 인간이다.

[0052] "유효량"은 화합물이 화합물의 부재와 관련하여 언급된 목적을 달성하는 데 (예를 들어, 이것이 투여되어, 질환을 치료하거나, 효소 활성을 감소시키거나, 효소 활성을 증기시키거나, 신호전달 경로를 감소시키거나, 또는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 감소시키는 효과를 달성하는 데) 충분한 양이다. 일례의 "유효량"은 질환의 증상 또는 증상들의 치료, 예방, 또는 감소에 기여하는 데 충분한 양이고, 이는 또한 "치료적 유효량"으로서 지칭될 수 있다. 증상 또는 증상들의 "감소" (및 이 문구의 문법적 등가물)은 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 감소, 또는 증상(들)의 제거를 의미한다. 약물의 "예방적 유효량"은, 대상체에게 투여될 때, 예를 들어, 손상, 질환, 병 또는 병태의 개시 (또는 재발)의 예방 또는 지연, 또는 손상, 질환, 병 또는 병태, 또는 그것의 증상의 개시 (또는 재발)의 가능성의 감소와 같은 의도된 예방 효과를 가질 것인 약물의 양이다. 전체 예방 효과는 1회 용량의 투여에 의해 반드시 일어나는 것은 아니며, 일련의 용량의 투여 이후에만 일어날 수 있다. 따라서, 예방적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 "활성을 감소시키는 양"은 길항제의 부재에 비해 효소의 활성을 감소시키는 데 필요한 길항제의 양을 지칭한다. 본원에서 사용되는 "기능을 방해하는 양"은 길항제의 부재에 비해 효소 또는 단백질의 기능을 방해하는 데 필요한 길항제의 양을 지칭한다. 정확한 양은 치료의 목적에 따라 좌우될 것이고, 알려진 기술을 사용하여 당업자에 의해 확인가능할 것이다 (예를 들어, 문헌 [Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992)]; 문헌[Lloyd, *The Art, Science and*

Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)]; 문헌[Pickar, *Dosage Calculations* (1999)]; 및 문헌 [Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins]을 참조한다).

- [0053] 본원에서 사용되는 "치료적으로 유효한 용량 또는 양"은 그것이 투여되는 효과 (예를 들어, 질환의 치료 또는 예방)를 생성하는 용량을 의미한다. 정확한 용량 및 제형은 치료의 목적에 좌우될 것이고, 알려진 기술을 사용하여 당업자에 의해 확인가능할 것이다 (예를 들어, 문헌[Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992)]; 문헌[Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)]; 문헌 [Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Gennaro, Editor (2003)], 및 문헌 [Pickar, *Dosage Calculations* (1999)]을 참조한다). 예를 들어, 주어진 파라미터에 대해, 치료적 유효량은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 또는 적어도 100%의 증가 또는 감소를 나타낼 것이다. 치료적 효능은 또한 "배" 증가 또는 감소로 표현될 수 있다. 예를 들어, 치료적 유효량은 표준 대조군에 대한 1.2배, 1.5배, 2배, 5배, 또는 그 초과 효과를 가질 수 있다. 치료적으로 유효한 용량 또는 양은 질환의 하나 이상의 증상을 개선할 수 있다. 치료적으로 유효한 용량 또는 양은 이것이 투여되는 효과가 질환이 발병되는 위험이 있는 사람을 치료하기 위한 것인 경우, 질환 또는 질환의 하나 이상의 증상의 개시를 예방하거나 지연시킬 수 있다.
- [0054] 본원에 기재된 임의의 화합물의 경우, 치료적 유효량은 세포 배양물 검정으로부터 초기에 결정될 수 있다. 목표 농도는 본원에 기재되거나 당업계에 공지된 방법을 사용하여 측정되는, 본원에 기재된 방법을 달성할 수 있는 활성 화합물(들)의 이들 농도일 것이다.
- [0055] 당해 분야에서 잘 알려진 바와 같이, 인간에 사용하기 위한 치료적 유효량은 또한 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간에 대한 용량은 동물에서 유효한 것으로 밝혀진 농도를 달성하기 위해 제형화될 수 있다. 인간에서의 복용량은 화합물 유효성을 모니터링되고 상기 기재된 복용량 상한 또는 하한을 조정함으로써 조정될 수 있다. 상기 기재된 방법 및 다른 방법에 기초하여 인간에서의 최대 효능을 달성하도록 용량을 조정하는 것은 충분히 당업자의 능력 범위 내에 있다.
- [0056] 복용량은 이용되는 화합물 및 환자의 요건에 따라 변화될 수 있다. 본 개시내용의 맥락에서 환자에 투여되는 용량은 시간에 따라 환자에서의 유리한 치료적 반응을 일으키는 데 충분하여야 한다. 용량 크기는 또한 임의의 부정적인 부작용의 존재, 특징, 및 정도에 의해 결정될 것이다. 특정 상황에 대한 적절한 복용량의 결정은 종사자의 기술 범위 내에 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량보다 적은 복용량으로 개시된다. 그 후, 상황에서 최적의 효과에 도달할 때까지 복용량은 적은 증분으로 증가된다. 복용량 및 간격은 치료되는 특정 임상 징후에 대해 효과적인 투여된 화합물의 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. 이는 개체의 질환 상태의 중증도에 상응하는 치료 요법을 제공할 것이다.
- [0057] 본원에서 사용되는, 용어 "투여하는"은 경구 투여, 좌약으로의 투여, 국소 접촉, 정맥내, 비경구, 복강내, 근육내, 병소내, 척추강내, 비강내 또는 피하 투여, 또는 대상체의 서방형 장치, 예를 들어, 미니-삼투 펌프의 이식을 의미한다. 투여는 비경구 및 경점막 (예를 들어, 협측, 설하, 구개, 잇몸, 비강, 질, 직장, 또는 경피)를 포함하는 임의의 경로에 의한다. 비경구 투여는 예를 들어, 정맥내, 근육내, 동맥내, 진피내, 피하, 복강내, 뇌실내, 및 두개내를 포함한다. 전달의 다른 방식은 비제한적으로 리포솜 제형, 정맥내 주입, 경피 패치 등의 사용을 포함한다. 구현예에서, 투여는 언급된 활성제 이외의 임의의 활성제의 투여를 포함하지 않는다.
- [0058] "공동-투여"는 본원에 기재된 조성물이 하나 이상의 추가의 요법의 투여와 동시에, 직전에 또는 직후에 투여되는 것을 의미한다. 본원에 제공된 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나 환자에 공동투여될 수 있다. 공동투여는 개별적인 또는 (하나 초과 화합물)과 조합되는 화합물의 동시적 또는 순차적 투여를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 제제는 또한, 원하는 경우, (예를 들어, 대사 분해를 감소시키기 위해) 다른 활성 성분과 조합될 수 있다. 본 개시내용의 조성물은 경피로, 국소 경로에 의해 전달될 수 있거나, 또는 어플리케이터 스틱, 용액, 현탁액, 에멀전, 겔, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 파우더, 및 에어로졸로서 제형화될 수 있다.
- [0059] 본원에서 사용되는, "순차적인 투여"는 2개의 제제 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물)의 투여가 동일자에 별개로 실시되거나 동일자에 실시되지 않는 (예를 들어, 연속 일자에 실시되는) 것을 포함한다.
- [0060] 본원에서 사용되는, "동반 투여"는 적어도 일부로 지속기간이 중첩되는 것을 포함한다. 예를 들어, 2개의 제제 (예를 들어, 생체활성을 갖는 본원에 기재된 제제 또는 제제의 부류 중 임의의 것)가 동반 투여되는 경우, 그것의 투여는 특정 원하는 시간 내에 실시된다. 제제 투여는 동일자에 시작되고 종료될 수 있다. 하나의 제제의 투

여는 또한 두 제제가 동일자에 적어도 1회 복용되는 한, 제2 제제의 투여보다 하루(들) 앞당겨질 수 있다. 마찬가지로, 하나의 제제의 투여는 두 제제가 동일자에 적어도 1회 복용되는 한, 제2 제제의 투여 이후에 연장될 수 있다. 생체활성제/제제는 동반하는 투여를 포함하기 위해 매일 같은 시간에 복용할 필요는 없다.

[0061] 본원에서 사용되는, "간헐적 투여"는 일정 기간 ("제1 투여 기간"으로 간주될 수 있음), 이후 제제가 복용되지 않거나 더 낮은 유지 용량으로 복용되는 기간 ("오프-기간"으로 간주될 수 있음) 이후 제제가 다시 투여되는 기간 ("제2 투여 기간"으로 간주될 수 있음) 동안의 제제의 투여를 포함한다. 일반적으로, 제2 투여 단계 동안, 제제의 복용 수준은 제1 투여 기간 동안 투여되는 것과 일치하지만 의료적으로 필요에 따라 증가되거나 감소될 수 있다.

[0062] "대조군" 또는 "대조군 실험"은 그것의 명백한 통상적인 의미에 따라 사용되며, 실험의 절차, 시약 또는 변수가 생략된 것을 제외하고는 실험의 대상 또는 시약을 병렬 실험과 동일하게 처리하는 실험을 지칭한다. 일부 경우에, 대조군은 실험 효과를 평가하는 데 비교의 표준으로서 사용된다. 일부 구현예에서, 대조군은 본원에 기재된 화합물 (구현예 및 실시예 포함)의 부재하의 단백질의 활성의 측정이다.

[0063] 본원에서 사용되는 암 모델 유기체는 유기체 내에서 암을 나타내는 표현형, 또는 암 유발 요소의 활성을 나타내는 유기체이다. 용어 암은 상기 정의된다. 광범위한 유기체는 암 모델 유기체로서 역할을 할 수 있고, 예를 들어, 암 세포 및 포유동물 유기체 예컨대 설치류 (예를 들어, 마우스 또는 랫트) 및 영장류 (예컨대 인간)을 포함한다. 암 세포주는 생체 내 암과 유사한 표현형 또는 유전자형을 나타내는 세포로서 당업자에 의해 널리 이해된다. 본원에서 사용되는 암 세포주는 동물 (예를 들어, 마우스) 및 인간으로부터의 세포주를 포함한다.

[0064] 본원에서 사용되는 "항암제"는 암 세포 또는 조직의 파괴 또는 억제를 통해 암을 치료하는 데 사용되는 분자 (예를 들어, 화합물, 펩티드, 단백질, 핵산)을 지칭한다. 항암제는 특정 암 또는 특정 조직에 대해 선택적일 수 있다. 구현예에서, 항암제는 관문 억제제이다. 예를 들어, 항암제는 PD-1 억제제일 수 있다.

[0065] "항암제(anti-cancer agent)" 및 "항암제(anticancer agent)"는 그것의 명백한 통상적인 의미에 따라 사용되며, 세포의 성장 또는 증식을 억제하는 항신생물성 특성 또는 능력을 갖는 조성물 (예를 들어, 화합물, 약물, 길항제, 억제제, 조절제)를 지칭한다. 구현예에서, 항암제는 화학요법제이다. 구현예에서, 항암제는 암을 치료하는 방법에서 유용성을 갖는 본원에서 확인된 제제이다. 구현예에서, 항암제는 암을 치료하기 위한, FDA 또는 미국 이외의 나라의 유사한 규제 기관에 의해 승인된 제제이다.

[0066] 화합물의 "선택적" 또는 "선택성" 등은 분자 표적 간을 구별하는 화합물의 능력을 지칭한다.

[0067] 화합물의 "특이적", "특이적으로", "특이성" 등은 특정 작용, 예컨대 최소한의 특정 분자 표적에 대한 억제 또는 세포에서의 다른 단백질에 대한 무작용을 야기하는 화합물의 능력을 지칭한다.

[0068] 본원에서 사용되는 "세포"는 그것의 게놈 DNA를 보존하거나 복제하는 데 충분한 대사 또는 기타 기능을 수행하는 세포를 지칭한다. 세포는 예를 들어, 온전한 막의 존재, 특정 염료에 의한 염색, 자손 생산 능력 또는 배우자의 경우 두 번째 배우자와 결합하여 생존가능 자손을 생산하는 능력을 포함하는 당해 분야에 잘 알려진 방법에 의해 식별될 수 있다. 세포는 원핵 및 진핵 세포를 포함할 수 있다. 원핵 세포는 비제한적으로 박테리아를 포함한다. 진핵 세포는 비제한적으로 효모 세포 및 식물 및 동물, 예를 들어, 포유동물, 곤충 (예를 들어, 스포도프테라(spodoptera)) 및 인간 세포로부터 유래된 세포를 포함한다. 세포는 그것이 자연적으로 비부착성이거나 예를 들어, 트립신화에 의해 표면에 부착되도록 처리되지 않은 경우에 유용할 수 있다.

[0069] "생물학적 샘플" 또는 "샘플"은 대상체 또는 환자로부터 수득한 또는 이로부터 유래된 물질을 지칭한다. 생물학적 샘플은 생검 및 부검 샘플과 같은 조직 절편 및 조직학적 목적으로 채취한 냉동 절편을 포함한다. 이러한 샘플은 체액 예컨대 혈액 및 혈액 분획 또는 생성물 (예를 들어, 혈청, 혈장, 혈소판, 적혈구 등), 가래, 조직, 배양 세포 (예를 들어, 일차 배양물, 외식편, 및 형질전환된 세포) 대변, 소변, 활막 유체, 조인트 조직, 활막 조직, 활막세포, 섬유아세포-유사 활막세포, 대식세포-유사 활막세포, 면역 세포, 조혈 세포, 섬유아세포, 대식 세포, T 세포 등을 포함한다. 생물학적 샘플은 전형적으로 진핵생물 유기체, 예컨대 포유동물 예컨대 영장류 예를 들어, 침팬지 또는 인간; 소; 개; 고양이; 설치류, 예를 들어, 기니아 피그, 랫트, 마우스; 토끼; 또는 조류; 파충류; 또는 어류로부터 수득된다.

[0070] 용어 "면역 반응" 등은 통상적이고 관례적인 의미에서 질환으로부터 보호하는 유기체에 의한 반응을 지칭한다. 반응은 당해 분야에서 잘 알려진 바와 같이 선천성 면역계에 의해 또는 적응성 면역계에 의해 시작될 수 있다.

[0071] 용어 "면역 반응을 조절하는" 등은 제제, 예를 들어, 본원에 개시된 화합물 또는 조성물 (그의 구현예 포함)의

투여의 결과로서의 대상체의 면역 반응의 변화를 지칭한다. 따라서, 면역 반응은 제제, 예를 들어, 본원에 개시된 화합물 또는 조성물 (그의 구현에 포함)의 투여의 결과로서 활성화되거나 비활성화될 수 있다.

- [0072] "B 세포" 또는 "B 림프구"는 당해 분야에서의 그것의 표준 용도를 지칭한다. B 세포는 림프구, 백혈구(white blood cell) (백혈구(leukocyte))의 유형이고, 이는 항체를 생성하는 형질 세포 ("성숙한 B 세포")로 발달된다. "미성숙한 B 세포"는 성숙한 B 세포로 발달될 수 있는 세포이다. 일반적으로, 프로-B 세포는 면역글로불린 중쇄 재배열이 진행되어 프로 B 프리 B 세포가 되고, 추가로 면역글로불린 경쇄 재배열이 진행되어 미성숙한 B 세포가 된다. 미성숙한 B 세포는 T1 및 T2 B 세포를 포함한다.
- [0073] 본원에서 사용되는 T 세포" 또는 "T 림프구"는 세포-매개 면역에서 중추적 역할을 하는 림프구의 유형 (백혈구의 하위유형)이다. 이는 세포 표면 상의 T 세포 수용체의 존재에 의해 다른 림프구, 예컨대 B 세포 및 자연 살해 세포와 구별될 수 있다. T 세포는, 예를 들어, 자연 살해 T (NKT) 세포, 세포독성 T 림프구 (CTL), 조절 T (Treg) 세포, 및 T 헬퍼 세포를 포함한다. 상이한 유형의 세포는 T 세포 검출제의 사용에 의해 구별될 수 있다.
- [0074] "메모리 T 세포"는 이전 감염 동안 그것의 동족 항원에 이전에 접촉되어 반응되었고, 암 또는 이전 백신접종으로 접촉되는 T 세포이다. 그것의 동족 항원과의 두 번째의 접촉시, 메모리 T 세포는 병원체에 대해 반응되는 면역계의 첫 번째 시간보다 더 빠르고 더 강한 면역 반응을 시작하도록 재생 (분열)될 수 있다.
- [0075] "조절 T 세포" 또는 "억제인자 T 세포"는 면역계를 조절하고, 자가-항원에 대한 내성을 유지하고, 자가면역 질환을 예방하는 림프구이다.
- [0076] 본원에서 사용되는, 용어 "면역 관문 분자", "면역 관문 단백질" 또는 "관문 단백질"은 상호교환적으로 사용될 수 있고, 생리학적 면역 반응의 기간 및 진폭을 조절할 수 있는 분자를 지칭한다. 면역 관문 분자는 면역 반응을 억제 (감소)시킬 수 있다. 억제 관문 분자의 예는 비제한적으로 PD-1, PD-L1, CTLA-4, 아테노신 A2A 수용체 (A2AR), B7-H3, B7-H4, BTLA, 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO), 킬러 면역글로불린-유사 수용체 (KIR), LAG3, PD-1, TIM-3, 및 T-세포 활성화 (VISTA) 단백질의 V-도메인 면역글로불린 억제인자를 포함한다. 대안적으로, 면역 관문 분자는 면역 반응을 자극 (증가)시킬 수 있다. 자극 관문 분자의 예는 비제한적으로 종양 괴사 인자 (TNF) 수용체 슈퍼패밀리의 구성원 (예를 들어, CD27, CD40, OX40, 글루코코르티코이드-유도된 TNFR 계열 관련 유전자 (GITR), 및 CD137), B7-CD28 슈퍼패밀리의 구성원 (예를 들어, CD28 자체 및 유도성 T-세포 공동자극인자 (ICOS))를 포함한다.
- [0077] 마찬가지로, 본원에 제공되는 "면역 관문 억제제" 또는 "관문 억제제"는 억제제의 부재하에 관문 단백질의 활성화 또는 기능에 비해 관문 단백질의 활성화 또는 기능을 억제하거나, 또는 부정적 영향 (예를 들어, 감소)을 미칠 수 있는 (예를 들어, 관문 단백질의 발현을 감소시키거나 이의 활성을 감소시킬 수 있는) 물질 (예를 들어, 이의 항체 또는 단편, 소분자)을 지칭한다. 관문 억제제는 적어도 부분적으로, 부분적으로 또는 전체적으로 자극을 차단하거나, 활성화를 감소, 예방, 또는 지연시키거나, 또는 신호 전달 또는 효소적 활성화 또는 관문 단백질의 양을 불활성화, 둔감화, 또는 하향-조절시킬 수 있다. "관문 억제제"는 예를 들어, 결합, 부분적으로 또는 전체적으로 관문 단백질의 활성의 차단, 감소, 예방, 지연, 불활성화, 둔감화, 또는 하향-조절에 의해 관문 단백질을 억제시킬 수 있다. 구현예에서, 관문 억제제는 소분자이다. 구현예에서, 관문 억제제는 항체이다. 구현예에서, 관문 억제제는 항체 단편이다. 구현예에서, 관문 억제제는 항체 변이체이다. 따라서, PD-1 억제제는 PD-1의 활성화 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 (예를 들어, 감소시키는) 분자이다. 구현예에서, PD-1 억제제는 펙트롤리주맵, 니볼루맵, 또는 세미플리맵이다. PD-L1 억제제는 PD-L1의 활성화 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 (예를 들어, 감소시키는) 분자이다. 구현예에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맵, 아벨루맵, 또는 더발루맵이다. CTLA-4 억제제는 CTLA-4의 활성화 또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 (예를 들어, 감소시키는) 분자이다. 구현예에서, CTLA-4 억제제는 이필리무맵 또는 트레멜리무맵이다.
- [0078] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 본원에 기재된 화합물 상에서 발견되는 특정 치환기에 따라, 상대적으로 비독성인 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 개시내용의 화합물이 상대적으로 산성인 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가 염은 순수하게 또는 적합한 불활성 용매 안에서 충분한 양의 원하는 염기와 중성 형태의 이러한 화합물을 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 개시내용의 화합물이 상대적으로 염기성인 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은 순수하게 또는 적합한 불활성 용매 안에서 충분한 양의 원하는 산과 중성 형태의 이러한 화합물을 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염의 예는 무기산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 질산, 카본산, 모노하이드로전카본산, 인산, 모노하이드로전인산, 디하이드로전인산, 황산, 모노하이드로전황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등으로

부터 유래된 것뿐만 아니라 상대적으로 무독성 유기산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설포산, p-톨릴설포산, 시트르산, 타르타르산, 옥살산, 메탄설포산 등으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한, 아미노산 예컨대 아르기네이트 등의 염, 및 유기산 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투산 등의 염이 포함된다 (예를 들어, 문헌[Berge 등, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19]을 참조한다). 본 개시내용의 임의의 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환될 수 있게 하는 염기성 및 산성 둘 모두의 작용기를 함유한다.

[0079] 염 형태 이외에, 본 개시내용은 전구약물 형태인 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 생리학적인 조건하에 화학적 변화가 용이하게 진행되어 본 개시내용의 화합물을 제공하는 화합물이다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 투여 후 생체내에서 전환될 수 있다. 추가로, 전구약물은 예를 들어, 적합한 효소 또는 화학적 시약과 접촉되는 경우와 같이 생체의 환경에서 화학적 또는 생화학 방법에 의해 본 개시내용의 화합물로 전환될 수 있다.

[0080] 본 개시내용의 특정 화합물은 수화된 형태를 포함하는 불용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 불용매화된 형태와 동등하고, 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 본 개시내용의 임의의 화합물은 복수의 결정질 또는 비결정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 개시내용에 의해 고려되는 용도를 위해 동등하며, 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0081] "약제학적으로 허용가능한 부형제" 및 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 대상체에 대한 활성제의 투여 및 대상체에 의한 흡수를 지원하고, 환자에 대한 상당한 부정적인 독물학적 효과를 유발하지 않고 본 개시내용의 조성물에 포함될 수 있는 물질을 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 부형제의 비-제한적인 예는 물, NaCl, 정상 식염수 용액, 락테이트화된 링거, 일반 수크로스, 일반 글루코스, 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅물, 감미제, 향미제, 염 용액 (예컨대 링거액), 알코올, 오일, 젤라틴, 탄수화물 예컨대 락토스, 아밀로스 또는 전분, 지방산 에스테르, 하이드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리딘, 및 착색제 등을 포함한다. 이러한 제제는 멸균될 수 있고, 원하는 경우, 보조제 예컨대 본 개시내용의 화합물과 유해하게 반응하지 않는 윤활제, 보존제, 안정제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 주는 염, 완충액, 착색제, 및/또는 방향족 물질 등과 혼합될 수 있다. 당업자는 다른 약제학적 부형제가 본 개시내용에 유용한 것으로 인식할 것이다.

[0082] 용어 "제제"는 담체가 있거나 없이 활성 화합물의 제형을 포함하는 것으로 의도된다.

[0083] 용어 "용량" 및 "복용량"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 용량은 각 투여시 개체에 주어지는 활성 성분의 양을 지칭한다. 용량은 주어진 요법에 대한 정상 용량의 범위, 투여 빈도; 개체의 크기 및 내성; 병태의 중증도; 부작용의 위험; 및 투여 경로를 포함하는 다수의 요인에 따라 변화될 것이다. 당업자는 상기 인자에 따라 또는 치료 진행에 기초하여 용량이 변경될 수 있음을 인식할 것이다. 용어 "복용 형태"는 약제학적 또는 약제학적 조성물의 특정 형태를 지칭하고, 투여 경로에 좌우된다. 예를 들어, 복용 형태는 분무화를 위해, 예를 들어, 흡입제를 위해 액체 형태, 예를 들어, 경구 전달을 위해 정제 또는 액체, 또는 예를 들어, 주사를 위한 식염수일 수 있다. 복용 형태는 사세트, 캡슐, 씹을 수 있는 겔, 과립, 파우더, 정제, 웨이퍼 등을 포함할 수 있다.

[0084] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 당업자가 특정 값에 유사한 것으로 합리적으로 고려될 것인 특정 값을 포함하는 값의 범위를 의미한다. 구현예에서, 약은 당해 분야에서 일반적으로 허용가능한 측정용 사용하여 표준 편차 이내를 의미한다. 구현예에서, 약은 특정 값의 $\pm 10\%$ 으로 확장되는 범위를 의미한다. 구현예에서, 약은 특정 값을 포함한다.

[0085] *클로스트리듐 부티리쿰*은 혐기성 내생포자-형성 그람-양성 부티르산-생성 바실러스이다. *클로스트리듐 부티리쿰*은 인간 및 동물 위장관에서 찾을 수 있다. CBM 또는 CBM588로도 알려진 *클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588은 박테리아 *클로스트리듐 부티리쿰*의 균주이다. *클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588은 면역조절, 항-염증성 및 항신생물성 특성을 가질 수 있다. *클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588은 장내 미생물총을 회복시킬 수 있고, 이에 따라 장 면역 반응을 정상화할 수 있다.

[0086] *비피도박테리움*은 그람-양성 혐기성 박테리아의 속이다. *비피도박테리움*은 인간을 포함하는 포유동물의 위장관, 질 및 입 (*B. 덴티움*(*B. dentium*))에 잔류할 수 있다. *비피도박테리움*은 포유동물의 위장관 미생물총을 구성하는 박테리아의 주요 속 중 하나이다. 구현예에서, *비피도박테리움*의 균주는 생균치료제에 포함될 수 있다. 구현예에서, *비피도박테리움*은 그 자체로 또는 생균치료제로서 다른 박테리아와 조합하여 사용될 때 장 면역 반응을

정상화할 수 있다.

- [0087] 도레아(*Dorea*)는 락노스피라세아에 과로부터의 그람-양성 및 비-포자-형성 박테리아 속이고, 포유동물 장에서 찾을 수 있고, 인간의 대변에서 발생될 수 있다. 상승된 수준의 도레아는 자가면역 병태를 갖는 개체에서 찾을 수 있다. 도레아는 그 자체로 또는 생균치료제로서 다른 박테리아와 조합하여 사용될 때 장 면역 반응을 정상화할 수 있다.
- [0088] 장내 미생물 속인 블라우티아(*Blautia*)는 포유동물 장에서 일반적으로 발견된다. 블라우티아는 부티르산을 생성하고, 신체 전반에서 세포 과정에 대해 사용된다. 부티르산은 과민성 대장 증후군(IBS)에 대한 요법으로 사용될 수 있고, 이에 따라 블라우티아는 IBS를 치료하기 위한 표적일 수 있다. 블라우티아는 항-염증성 특성을 가질 수 있고, 장 환경을 병원성 박테리아에 대해 덜 내성하게 만들 수 있다. 구현예에서, 블라우티아는 그 자체로 또는 생균치료제로서 다른 박테리아와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0089] 악케르만시아 뮌시필라(*Akkermansia muciphila*)는 인간 장내 뮌신-분해 박테리아의 종이다. 악케르만시아 뮌시필라는 비만, 당뇨병, 및 염증의 치료를 위한 표적일 수 있다. 구현예에서, 악케르만시아 뮌시필라는 그 자체로 또는 생균치료제로서 다른 박테리아와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0090] 본원에서 사용되는 "생균치료제" 또는 "LBP"는 살아있는 유기체를 함유하고 질환의 예방, 치료, 또는 치유를 위해 사용될 수 있는 생물학적 제품을 지칭한다. 예를 들어, 생균치료제는 살아있는 박테리아 또는 효모를 포함하는 미생물을 함유할 수 있다. 미생물은 자연 발생되거나, 재조합되거나, 또는 클론적으로 선택될 수 있다. 생균치료제는 건조되고 연장된 기간(예를 들어, 1-2년) 동안 살아서 유지될 수 있다. 구현예에서, 생균치료제는 박테리아이다. 구현예에서, 생균치료제는 *클로스트리듐 부티리쿰* Miyairi 588 (CBM588)이다. 구현예에서, 생균치료제는 비제한적으로 *클로스트리듐 부티리쿰*의 또 다른 균주, *비피도박테리움* 속으로부터의 균주, 도레아 속으로부터의 균주, 블라우티아 또는 악케르만시아 뮌시필라 속으로부터의 균주를 포함하는 다른 박테리아 종과 조합되는 CBM588이다. 구현예에서, 생균치료제는 비제한적으로 *클로스트리듐 부티리쿰*의 하나 이상의 다른 균주, *비피도박테리움* 속으로부터의 하나 이상의 균주, 도레아 속으로부터의 하나 이상의 균주, 블라우티아, 또는 악케르만시아 뮌시필라 속으로부터의 하나 이상의 균주를 포함하는 복수의 다른 박테리아 종과 조합되는 CBM588이다.
- [0091] 본원에서 사용되는 "재조합 생균치료제" 또는 "재조합 LBP"는 유전 물질의 목적이 있는 첨가, 결실, 또는 변형을 통해 유전자 변형된 미생물을 포함하는 생균치료제를 지칭한다.
- [0092] 본원에서 사용되는 용어 "*클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588 생균치료제" 또는 "CBM588 LBP"는 질환의 예방, 치료, 또는 치유를 위해 사용될 때 *클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588로 지칭된다. CBM588은 일본 특허 JPH1142081A (1999년 2월 16일에 공개된 "*클로스트리듐 부티리쿰*의 생산")에 추가의 상세한 설명에 기재되어 있고, 이는 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 본원에 편입되어 있다. CBM588은 FERM BP-2789 (FERM BP-2789)의 수탁번호로 산업과학연구소 국제통상산업진흥원(Ministry of International Trade and Industry Agency of Industrial Science Research Institute)에 기탁되었다. 구현예에서, CBM588 LBP는 다른 항암제(예를 들어, 면역 관문 억제제)와 함께 투여될 때 항암제일 수 있다. 구현예에서, CBM388 LBP는 비제한적으로 *클로스트리듐 부티리쿰*의 또 다른 균주, *비피도박테리움* 속으로부터의 균주, 도레아 속으로부터의 균주, 블라우티아, 또는 악케르만시아 뮌시필라 속으로부터의 균주를 포함하는 또 다른 박테리아 종과 조합하여 투여된다. 구현예에서, CBM388 LBP는 비제한적으로 *클로스트리듐 부티리쿰*의 하나 이상의 다른 균주, *비피도박테리움* 속으로부터의 하나 이상의 균주, 도레아 속으로부터의 하나 이상의 균주, 블라우티아, 및/또는 악케르만시아 뮌시필라 속으로부터의 하나 이상의 균주를 포함하는 복수의 다른 박테리아 종과 조합하여 투여된다.
- [0093] 방법
- [0094] *클로스트리듐 부티리쿰* 및 항암제를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법이 본원에 기재되어 있다. 과학적 이론에 얽매이지 않고, *클로스트리듐 부티리쿰*(예를 들어, *클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588 생균치료제(CBM588 LBP))은 위장관 미생물군집 내 특정 유형의 박테리아(예를 들어, *비피도박테리움*)의 수준을 조절하는 것으로 고려된다. 구현예에서, 특정 유형의 박테리아 수준의 증가 또는 감소는 항암제(예를 들어, 면역 관문 억제제)의 치료 효과를 향상시킨다. 따라서, 본원에 제공된 *클로스트리듐 부티리쿰*(예를 들어, CBM588 LBP)은 그의 구현예를 포함하여 항암제의 치료 효과를 향상시키는 것으로 고려된다.
- [0095] 따라서, 한 양태에서 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 대상체에게 항암제 및 *클로스트리듐 부티리쿰*의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*

은 생균치료제이다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰* 생균치료제는 *클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588 생균 치료제(CBM588 LBP)이다.

[0096] 본원에 제공된 방법의 경우, 구현예에서, 항암제는 관문 억제제이다. 구현예에서, 관문 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제이다. 구현예에서, 관문 억제제는 PD-1 억제제이다. 구현예에서, 관문 억제제는 PD-L1 억제제이다. 구현예에서, 관문 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 구현예에서, 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 펌브롤리주맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 세미플리맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 더발루맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 다클리주맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 아벨루맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 아테졸리주맙이다. 구현예에서 관문 억제제는 니볼루맙이다. 구현예에서 관문 억제제는 이필리무맙이다. 구현예에서 관문 억제제는 니볼루맙 또는 이필리무맙이다.

[0097] 본원에 제공된 방법의 경우, 구현예에서, 방법은 제2 항암제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 구현예에서, 제2 항암제는 제1 항암제와 상이하다. 구현예에서, 제2 항암제는 제2 관문 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 PD-1 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 PD-L1 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 펌브롤리주맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 세미플리맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 더발루맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 다클리주맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 아벨루맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 아테졸리주맙이다. 구현예에서 제2 관문 억제제는 니볼루맙이다. 구현예에서 제2 관문 억제제는 이필리무맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙 또는 이필리무맙이다.

[0098] 구현예에서, 상기 방법은 항암제(예를 들어, 관문 억제제) 및 *클로스트리듐 부티리쿰*의 동시 투여를 포함하며, 여기서 투여는 개별 복용 형태 또는 단일 복용 형태를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 개별 복용 형태를 사용하는 동시 투여를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 단일 복용 형태를 사용하는 동시 투여를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 항암제(예를 들어, 관문 억제제) 및 *클로스트리듐 부티리쿰*을 어느 한 순서로 연속 투여하는 것을 포함하며, 여기서 두 (또는 모든) 활성제는 동시에 생물학적 활성을 발휘하는 기간이 있을 수 있다. 이러한 항암제의 제조 및 투여 일정은 제조자의 지시에 따라 또는 당업자에 의해 경험적으로 결정된 바와 같이 사용될 수 있다. 따라서, 본원에 제공된 방법의 경우, 구현예에서, 항암제(예를 들어, 관문 억제제) 및 *클로스트리듐 부티리쿰*은 순차적으로 투여된다. 구현예에서, 항암제(예를 들어, 관문 억제제) 및 *클로스트리듐 부티리쿰*은 동시에 투여된다.

[0099] 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 항암제(예를 들어, 관문 억제제) 및 *클로스트리듐 부티리쿰*의 투여를 포함하고, 또 다른 활성제(예를 들어, 다른 항암제, 생균치료제, 미생물 등)의 투여를 포함하지 않는다. 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 제1 항암제(예를 들어, 제1 관문 억제제), 제2 항암제(예를 들어, 제2 관문 억제제) 및 *클로스트리듐 부티리쿰*의 투여를 포함하고, 다른 활성제 (예를 들어, 다른 항암제, 생균치료제, 미생물 등)의 투여를 포함하지 않는다.

[0100] 또 다른 양태에서 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 방법은 대상체에게 항암제 및 *클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588 생균치료제 (CBM588 LBP)의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 구현예에서, CBM588 LBP는 *클로스트리듐 부티리쿰*의 또 다른 균주, *비피도박테리움* 속으로부터의 균주, *도레아* 속으로부터의 균주, *블라우티아* 또는 *악케르만시아 무니시필라* 속으로부터 균주와 조합으로 투여된다. 구현예에서, CBM588 LBP는 *클로스트리듐 부티리쿰*의 또 다른 균주와 함께 투여된다. 구현예에서, CBM588 LBP는 *비피도박테리움* 속으로부터의 균주와 함께 투여된다. 구현예에서, CBM588 LBP는 *도레아* 속으로부터의 균주와 함께 투여된다. 실시형태에서, CBM588 LBP는 *블라우티아* 속으로부터의 균주와 함께 투여된다. 구현예에서, CBM588 LBP는 *악케르만시아 무니시필라*과 함께 투여된다. 구현예에서, CBM388 LBP는 *클로스트리듐 부티리쿰*의 하나 이상의 다른 균주, *비피도박테리움* 속으로부터의 하나 이상의 균주, *도레아* 속으로부터의 하나 이상의 균주, *블라우티아* 및/또는 *악케르만시아 무니시필라* 속으로부터 하나 이상의 균주를 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 다른 박테리아 종의 조합으로 투여된다.

[0101] 본원에 제공된 방법(이의 구현예를 포함)은 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는데 효과적인 것으로 고려된다. 구현예에서, 암은 전이성 신장 세포 암종(mRCC), 비-소세포 폐암, 흑색종, 육종, 림프종, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 결장암, 두경부암, 간암, 위암 또는 직장암이다. 구현예에서 암은 전이성 신장 세포 암종이

다. 구현예에서, 암은 비-소세포 폐암이다. 구현예에서, 암은 흑색종이다. 구현예에서, 암은 육종이다. 구현예에서, 암은 림프종이다. 구현예에서, 암은 유방암이다. 구현예에서, 암은 방광암이다. 구현예에서, 암은 자궁경부암이다. 구현예에서, 암은 결장암이다. 구현예에서, 암은 두경부암이다. 구현예에서, 암은 간암이다. 구현예에서, 암은 위암이다. 구현예에서, 암은 직장암이다. 구현예에서, 암은 전이성 암이다. 구현예에서, 암은 화학요법 내성 암이다.

[0102] 본원에 사용된 용어 "내성(resistance)" 또는 "내성(resistant)"은 치료제, 예를 들어, 항암제에 대한 암 세포 또는 암의 민감성 또는 의도된 반응의 결여를 지칭한다. 예를 들어, 항암제에 대한 내성은 제제의 항암 효과(예를 들어, 종양 부피 또는 종양 부피 성장의 감소)의 손실을 의미할 수 있다. 구현예에서, 내성은 화학요법제에 대한 내성이다. 따라서, "화학요법 내성 암"은 화학요법제에 대한 민감성 또는 의도된 반응이 결여된 암이다.

[0103] 구현예에서, 암은 암의 재발이다. 구현예에서, 암의 재발은 치료 후, 그리고 암이 검출되지 않은 기간 후에 검출되는 암을 지칭한다. 구현예에서, 재발성 암은 그것이 시작된 동일한 영역에서 발견된다(예를 들어, 국소 재발). 구현예에서, 재발성 암은 그것이 시작된 신체의 상이한 영역에서 발견된다(예를 들어, 원격 재발). 구현예에서, 암은 시작된 곳 근처의 림프절에서 발견된다(예를 들어, 영역 재발).

[0104] 구현예에서, 암은 DNA 복제 동안 발생하는 DNA의 오류를 복구할 수 없거나 결함이 있는 임의의 고정 종양을 포함한다. 구현예에서, 암은 결함이 있는 불일치 복구(MMR) 유전자를 포함한다. 구현예에서, 암은 높은 미세부수체 고 불안정성(MSI-H) 암이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "미세부수체 불안정성 높은 암" 또는 "MSI-H 암"은 미세부수체로 지칭되는 DNA의 짧고 반복되는 서열에 돌연변이가 있는 암을 지칭한다. 구현예에서, MSI-H 암은 불일치 복구 단백질질을 코딩하는 유전자의 돌연변이로 인한 불일치 복구 유전자의 기능장애로 인해 발생한다. DNA 미세부수체의 축적으로 인해, MSI-H 종양은 많은 수의 신생항원을 발현할 수 있다. 따라서 MSI-H 종양은 면역 요법에 취약할 수 있다. MSI-H 암은 결장암, 위암, 자궁내막암, 난소암, 간담도암, 요로암, 뇌암 및 피부암을 포함한다. 구현예에서, MSI-H 암은 자궁내막암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 결장암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 위암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 식도암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 위식도 접합부 암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 난소암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 요로암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 방광암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 신장암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 간담도암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 뇌암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 피부암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 유방암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 췌장암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 전립선암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 후복막 선암종이다. 구현예에서, MSI-H 암은 육종이다. 구현예에서, MSI-H 암은 소세포 폐암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 소장암이다. 구현예에서, MSI-H 암은 갑상선암이다.

[0105] 구현예를 포함하여 본원에 제공된 방법은 종양 부피 또는 종양 부피 성장의 감소, 또는 암 성장 억제 또는 감소의 다른 징후를 유발할 수 있다. 구현예에서, 방법은 상기 방법의 부제 하의 대조군에 비해 종양 부피 또는 종양 부피 성장 또는 암 활성의 다른 징후를 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 감소시킬 수 있다. 구현예에서, 방법은 상기 방법의 부제 하의 대조군에 비해 종양 부피 또는 종양 부피 성장 또는 암 활성의 다른 징후를 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배 또는 그 미만으로 감소시킬 수 있다. 구현예에서, 방법은 면역 관문 억제제 또는 클로스트리듐 부티리쿰 (예를 들어 CBM588 LBP)에 의한 치료에 비해 종양 부피 또는 종양 부피 성장 또는 암 활성의 다른 징후를 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과로 감소시킬 수 있다. 구현예에서, 방법은 항암제 (예를 들어 관문 억제제) 또는 클로스트리듐 부티리쿰 (예를 들어 CBM588 LBP)에 의한 치료에 비해 종양 부피 또는 종양 부피 성장 또는 암 활성의 다른 징후를 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배 또는 그 미만으로 감소시킬 수 있다.

[0106] 클로스트리듐 부티리쿰은 항암제(예를 들어, 관문 억제제)의 항암 효과를 향상시키는 것으로 고려된다. 경우에 따라, 항암 효과는 대상체의 연장된 생존, 종양 부피의 감소, 암 세포 수의 감소, 또는 암 성장 억제 또는 감소의 다른 징후이다. 예를 들어, 항암제는 항암제를 개별적으로 그리고 클로스트리듐 부티리쿰과 별도로 사용했을 때에 비해 종양 부피 또는 암 세포 수의 감소를 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73,

74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% 초과로 초래할 수 있다. 예를 들어, 항암제는 항암제를 개별적으로 그리고 *클로스트리듐 부티리쿰*과 별도로 사용했을 때에 비해 대상체의 연장된 생존을 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%로 초래할 수 있다.

[0107] 구현예에서, 항암제는 암 치료를 위해 *클로스트리듐 부티리쿰*의 부재 하에 사용될 때 치료적 유효량 미만의 복용량에서 치료적으로 유효하다. 구현예에서, 항암제의 치료적 유효량은 *클로스트리듐 부티리쿰*과 별도로 사용하는 경우 항암제의 치료적 유효량의 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%일 수 있다.

[0108] 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 상기에 기재된 바와 같이 항암제(예를 들어, 관문 억제제) 및 *클로스트리듐 부티리쿰*(예를 들어, CBM588 LBP)의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조합은 동반 상승 효과를 갖는다. 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 상기에 기재된 바와 같이 제1 항암제(예를 들어, 제1 관문 억제제), 제2 항암제(예를 들어, 제2 관문 억제제) 및 *클로스트리듐 부티리쿰*의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조합은 동반상승 효과를 갖는다. 구현예에서, 동반상승 효과는 항암제 또는 *클로스트리듐 부티리쿰*의 개별 투여로부터의 효과의 합 초과이다.

[0109] 경우에 따라, 동반상승 효과는 암세포 사멸이다. 암 세포 사멸은 예를 들어 종양 부피의 감소 또는 암세포 수의 감소에 의해 정량화될 수 있다. 구현예에서, 항암제(예를 들어, 관문 억제제)와 *클로스트리듐 부티리쿰* 사이의 동반상승은 항암제(예를 들어, 체크포인트 억제제)와 *클로스트리듐 부티리쿰*(예를 들어, CBM588 LBP)을 개별적으로 그리고 별도로 사용했을 때의 감소의 합계보다 종양 부피 또는 암 세포 수의 감소를 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% 초과로 초래할 수 있다.

[0110] 구현예에서, 항암제(예를 들어, 관문 억제제)와 *클로스트리듐 부티리쿰* 사이의 동반상승은 항암제 (예를 들어 관문 억제제) 및 *클로스트리듐 부티리쿰* (예를 들어 CBM588 LBP)을 개별적으로 그리고 별도로 사용했을 때의 억제제의 합계보다 면역 체크포인트 분자 (예를 들어 CTLA-4, PD-1, PD-L1, 등) 중 하나 이상의 활성의 억제를 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0,

6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% 초과로 초래할 수 있다.

[0111] 경우에 따라, 동반상승 효과는 대상체에서 암 전이의 억제이다. 구현예에서, 항암제(예를 들어, 관문 억제제)와 클로스트리듐 부티리쿰(예를 들어 CBM588 LBP) 사이의 동반상승은 항암제(예를 들어 관문 억제제) 및 클로스트리듐 부티리쿰(예를 들어 CBM588 LBP)을 개별적으로 그리고 별도로 사용했을 때의 억제의 합계보다 대상체의 암의 전이의 억제를 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% 초과로 초래할 수 있다.

[0112] 경우에 따라, 동반상승 효과는 암이 있는 대상체의 연장된 생존이다. 구현예에서, 항암제(예를 들어, 관문 억제제)와 클로스트리듐 부티리쿰(예를 들어 CBM588 LBP) 사이의 동반상승은 항암제(예를 들어 관문 억제제) 및 클로스트리듐 부티리쿰(예를 들어 CBM588 LBP)을 개별적으로 그리고 별도로 사용했을 때에 비해 대상체의 연장된 생존을 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%로 초래할 수 있다.

[0113] 본원에 사용된 "동반상승 양"은 동반상승 효과(즉, 부가 효과보다 큰 효과)를 초래하는 제1 양(예를 들어, 항암제의 양) 및 제2 양(예를 들어, 클로스트리듐 부티리쿰의 양)의 합을 지칭한다. 따라서, 본원에서 상호교환적으로 사용되는 "동반상승", "동반상승작용", "동반상승적", "조합 동반상승 양" 및 "동반상승적 치료 효과"라는 용어는 측정된 효과가 단일 제제로서 단독으로 투여된 본원에 제공된 각각의 화합물의 개별 효과의 합보다 더 큰 경우 조합 투여된 화합물의 측정된 효과를 지칭한다. 보다 구체적으로, "조합된 동반상승 양"은 동반상승 효과(예를 들어, 본원에 기재된 구현예를 포함하는 암 치료용)를 제공하는데 효과적인 제1 제제(예를 들어, 항암제(예를 들어, 관문 억제제)) 및 제2 제제(예를 들어 클로스트리듐 부티리쿰)의 조합된 양이다. 구현예에서, 항암제(예를 들어, 관문 억제제) 및 클로스트리듐 부티리쿰을 투여하는 것을 포함하는 본원의 방법은 조합된 상승작용 양의 항암제(예를 들어, 관문 억제제) 및 클로스트리듐 부티리쿰을 투여하는 것을 포함한다. 구현예에서, 항암제(예를 들어, 관문 억제제) 및 클로스트리듐 부티리쿰을 포함하는 본원의 약제학적 조성물은 조합된 상승작용 양의 항암제(예를 들어, 관문 억제제) 및 클로스트리듐 부티리쿰(예를 들어, CBM588 LBP)을 포함한다.

[0114] 구현예에서, 상승작용 양은 클로스트리듐 부티리쿰(예를 들어 CBM588 LBP)와 별도로 사용될 때 제공된 항암제(예를 들어 제1 관문 억제제, 제2 관문 억제제)의 양의 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21,

22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%일 수 있다.

[0115] 약제학적 조성물

[0116] 출원인은 그의 구현예를 포함하는 본원에 기재된 조성물이 놀랍게도 암 치료에 유용하다는 것을 발견하였다. 본원에 기재된 클로스트리듐 부티리쿰은 항암제와 조합하여 투여되거나 공동 투여되는 경우 항암제(예를 들어, 제1 관문 억제제, 제2 관문 억제제)의 치료 효과를 향상시킬 수 있다.

[0117] 따라서, 한 양태에서 제1 복용 형태의 항암제 및 제2 복용 형태의 클로스트리듐 부티리쿰을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 구현예에서, 클로스트리듐 부티리쿰은 생균치료제이다. 구현예에서, 클로스트리듐 부티리쿰 생균치료제는 클로스트리듐 부티리쿰 MIYAIRI 588 생균치료제(CBM588 LBP)이다.

[0118] 본원에 제공된 약제학적 조성물의 경우, 구현예에서, 항암제는 면역 관문 억제제이다. 면역 관문 단백질은 면역 반응을 억제하거나 감소시킬 수 있고, 관문 억제제는 관문 단백질의 효과를 하향 조절하거나 억제할 수 있다. 구현예에서, 관문 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제이다. 구현예에서, 관문 억제제는 PD-1 억제제이다. 구현예에서, 관문 억제제는 PD-L1 억제제이다. 구현예에서, 관문 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 구현예에서, 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 펌브롤리주맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 세미플리맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 더발루맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 다클리주맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 아벨루맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 아테졸리주맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 니볼루맙 또는 이필리무맙이다. 구현예에서 관문 억제제는 니볼루맙이다. 구현예에서 관문 억제제는 이필리무맙이다.

[0119] 구현예에서, 약제학적 조성물은 제2 항암제를 추가로 포함한다. 구현예에서, 제2 항암제는 제1 항암제와 상이하다. 구현예에서, 제2 항암제는 제2 관문 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 PD-1 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 PD-L1 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 펌브롤리주맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 세미플리맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 더발루맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 다클리주맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 아벨루맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 아테졸리주맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙 또는 이필리무맙이다. 구현예에서 제2 관문 억제제는 니볼루맙이다. 구현예에서 제2 관문 억제제는 이필리무맙이다.

[0120] 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 항암제(예를 들어, 관문 억제제) 및 클로스트리듐 부티리쿰을 포함하고, 또 다른 활성제(예를 들어, 다른 항암제, 생균치료제, 미생물 등)를 포함하지 않는다. 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 제1 항암제(예를 들어, 제1 관문 억제제), 제2 항암제(예를 들어, 제2 관문 억제제) 및 클로스트리듐 부티리쿰을 포함하고, 또 다른 활성제(예를 들어, 또 다른 항암제, 생균치료제, 미생물 등)를 포함하지 않는다.

[0121] 다른 양태에서 제1 복용 형태의 항암제 및 제2 복용 형태의 클로스트리듐 부티리쿰 MIYAIRI 588 생균치료제(CBM588 LBP)를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 구현예에서, 약제학적 조성물은 클로스트리듐 부티리쿰의 또 다른 균주, 비피도박테리움 속으로부터의 균주, 도레이 속으로부터의 균주, 블라우티아 또는 악케르만시아 무니시필라 속으로부터 균주를 포함한다. 구현예에서, 약제학적 조성물은 클로스트리듐 부티리쿰의 또 다른 균주를 포함한다. 구현예에서, 약제학적 조성물은 비피도박테리움 속으로부터의 균주를 포함한다. 구현예에서, 약제학적 조성물은 도레이 속으로부터의 균주를 포함한다. 구현예에서, 약제학적 조성물은 블라우티아 속으로부터의 균주를 포함한다. 구현예에서, 약제학적 조성물은 악케르만시아 무니시필라를 포함한다. 구현예에서, 약제학적 조성물은 클로스트리듐 부티리쿰의 하나 이상의 다른 균주, 비피도박테리움 속으로부터의 하나 이상의 균주, 도레이 속으로부터의 하나 이상의 균주, 블라우티아 및/또는 악케르만시아 무니시필라 속으로부터 하나 이상의 균주를 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 또 다른 박테리아 종과 조합한 CBM388을 포함한다.

[0122] 구현예에서, 클로스트리듐 부티리쿰은 약 0.1×10^9 콜로니 형성 단위(CFU)/용량 내지 약 10×10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, 클로스트리듐 부티리쿰은 약 0.5×10^9 CFU/용량 내지 약 10×10^9 CFU/용량의

[illegible]

[0123] 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 9.5×10^9 CFU/용량의 효능으로
투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 9.0×10^9 CFU/용량의 효능으로
투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 8.5×10^9 CFU/용량의 효능
으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 8.0×10^9 CFU/용량의 효
능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 7.5×10^9 CFU/용량의
효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 7.0×10^9 CFU/용량
의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 6.5×10^9 CFU/용
량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 6.0×10^9 CFU/
용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 5.5×10^9
CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 $5.0 \times$
 10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 4.5
 $\times 10^9$ CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약
 4.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지
약 3.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내
지 약 3.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량
내지 약 2.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용
량 내지 약 2.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/
용량 내지 약 1.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9

CFU/용량 내지 약 1.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 0.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다.

[0124] 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량, 0.5×10^9 CFU/용량, 1.5×10^9 CFU/용량, 2.0×10^9 CFU/용량, 약 2.5×10^9 CFU/용량, 3.0×10^9 CFU/용량, 3.5×10^9 CFU/용량, 4.0×10^9 CFU/용량, 4.5×10^9 CFU/용량, 5.0×10^9 CFU/용량, 5.5×10^9 CFU/용량, 약 6.0×10^9 CFU/용량, 6.5×10^9 CFU/용량, 7.0×10^9 CFU/용량, 7.5×10^9 CFU/용량, 8.0×10^9 CFU/용량, 8.5×10^9 CFU/용량, 9.0×10^9 CFU/용량, 9.5×10^9 CFU/용량, 또는 10×10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 2.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 2.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 5.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 5.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 투여된다. *클로스트리듐 부티리쿰*의 효능은 종점을 포함하여 인용된 범위 내의 임의의 값 또는 하위 범위 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위일 수 있다.

[0125] 본원에 제공된 *클로스트리듐 부티리쿰*의 복용량에 대해, 구현예에서 복용량은 투여를 위해 분할될 수 있다. 구현예에서, 복용량은 투여를 위해 약 1/2, 약 1/3, 약 1/4, 약 1/5, 또는 약 1/6으로 분할될 수 있다. 구현예에서, 복용량은 약 1/2로 분할될 수 있다. 구현예에서, 복용량은 약 1/3로 분할될 수 있다. 구현예에서, 복용량은 약 1/4로 분할될 수 있다. 구현예에서, 복용량은 약 1/5로 분할될 수 있다. 구현예에서, 복용량은 약 1/6로 분할될 수 있다.

[0126] 구현예에서, 각각의 복용량은 약 20 mg 내지 약 1020 mg의 활성 약제학적 성분(API)을 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 120 mg 내지 약 1020 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 220 mg 내지 약 1020 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 320 mg 내지 약 1020 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 420 mg 내지 약 1020 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 520 mg 내지 약 1020 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 620 mg 내지 약 1020 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 720 mg 내지 약 1020 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 820 mg 내지 약 1020 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 920 mg 내지 약 1020 mg의 API를 함유한다.

[0127] 구현예에서, 각각의 복용량은 약 20 mg 내지 약 920 mg의 활성 약제학적 성분(API)을 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 20 mg 내지 약 820 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 20 mg 내지 약 720 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 20 mg 내지 약 620 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 20 mg 내지 약 520 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 20 mg 내지 약 420 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 20 mg 내지 약 320 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 20 mg 내지 약 220 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 20 mg 내지 약 120 mg의 API를 함유한다.

[0128] 구현예에서, 각각의 복용량은 약 20 mg의 API, 120 mg의 API, 220 mg의 API, 320 mg의 API, 420 mg의 API, 520 mg의 API, 620 mg의 API, 720 mg의 API, 820 mg의 API, 920 mg의 API, 또는 1020 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 약 320 mg의 API를 함유한다. 구현예에서, 각각의 복용량은 320 mg의 API를 함유한다. API는 종점을 포함하여 인용된 범위 내의 임의의 값 또는 하위 범위 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위일 수 있다.

[0129] 본원에 제공된 *클로스트리듐 부티리쿰*의 복용량에 대해, 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 1주 내지 약 100주 동안 투여될 수 있다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 10주 내지 약 100주 동안 투여될 수 있다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 20주 내지 약 100주 동안 투여될 수 있다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 30주 내지 약 100주 동안 투여될 수 있다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 40주 내지 약 100주 동안 투여될 수 있다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 50주 내지 약 100주 동안 투여될 수 있다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 60주 내지 약 100주 동안 투여될 수 있다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 70주 내지 약 100주 동안 투여될 수 있다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 80주 내지 약 100주 동안 투여될 수 있다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 90주 내지 약 100주 동안 투

여될 수 있다.

- [illegible]

70주, 약 약 80주, 약 90주, 또는 약 100주 동안 1일 2회 투여될 수 있다. 클로스트리듐 부티리쿰 투여 시점은 종점을 포함하여 인용된 범위 내의 임의의 값 또는 하위 범위 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위일 수 있다.

- [illegible]

9.0×10^9 CFU/용량 내지 약 10×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 1회 투여된다.

[illegible]

[0143] 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량, 0.5×10^9 CFU/용량, 1.5×10^9 CFU/용량, 2.0×10^9 CFU/용량, 2.5×10^9 CFU/용량, 3.0×10^9 CFU/용량, 3.5×10^9 CFU/용량, 4.0×10^9 CFU/용량, 4.5×10^9 CFU/용량, 5.0×10^9 CFU/용량, 5.5×10^9 CFU/용량, 6.0×10^9 CFU/용량, 6.5×10^9 CFU/용량, 7.0×10^9 CFU/용량, 7.5×10^9 CFU/용량, 8.0×10^9 CFU/용량, 8.5×10^9 CFU/용량, 9.0×10^9 CFU/용량, 9.5×10^9 CFU/용량, 또는 10×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 1회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 2.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 1회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 2.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 1회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 5.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 1회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 5.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 1회 투여된다. CBM588 LBP의 효능은 종점을 포함하여 인용된 범위 내의 임의의 값 또는 하위 범위 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위일 수 있다.

[0144] 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 10×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 2회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.5×10^9 CFU/용량 내지 약 10×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 2회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 1.0×10^9 CFU/용량 내지 약 1.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 2회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 1.5×10^9 CFU/용량 내지 약 10×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 2회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 2.0×10^9 CFU/용량 내지 약 10×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 2회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 2.5×10^9 CFU/용량

CFU/용량, 5.0×10^9 CFU/용량, 5.5×10^9 CFU/용량, 6.0×10^9 CFU/용량, 6.5×10^9 CFU/용량, 7.0×10^9 CFU/용량, 7.5×10^9 CFU/용량, 8.0×10^9 CFU/용량, 8.5×10^9 CFU/용량, 9.0×10^9 CFU/용량, 9.5×10^9 CFU/용량, 또는 약 10×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 2회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 2.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 2회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 2.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 2회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 5.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 2회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 5.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 2회 투여된다. *클로스트리듐 부티리쿰*의 효능은 중점을 포함하여 인용된 범위 내의 임의의 값 또는 하위 범위 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위일 수 있다.

[0147]

[illegible]

[0148]

구현예에서, *클로스트리듬 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 9.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듬 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 9.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듬 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 8.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듬 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 8.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듬 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 7.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듬 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 7.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듬 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 6.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듬 부티리쿰*

은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 6.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 5.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 5.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 4.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 4.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 3.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 3.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 2.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 2.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 1.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량 내지 약 1.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다.

[0149] 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 0.1×10^9 CFU/용량, 0.5×10^9 CFU/용량, 1.5×10^9 CFU/용량, 2.0×10^9 CFU/용량, 2.5×10^9 CFU/용량, 3.0×10^9 CFU/용량, 3.5×10^9 CFU/용량, 4.0×10^9 CFU/용량, 4.5×10^9 CFU/용량, 5.0×10^9 CFU/용량, 5.5×10^9 CFU/용량, 6.0×10^9 CFU/용량, 6.5×10^9 CFU/용량, 7.0×10^9 CFU/용량, 7.5×10^9 CFU/용량, 8.0×10^9 CFU/용량, 8.5×10^9 CFU/용량, 9.0×10^9 CFU/용량, 9.5×10^9 CFU/용량, 또는 약 10×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 2.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 2.5×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 5.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 5.0×10^9 CFU/용량의 효능으로 1일 3회 투여된다. CBM588 LBP의 효능은 종점을 포함하여 인용된 범위 내의 임의의 값 또는 하위 범위 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위를 수 있다.

[0150] 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 약 5×10^9 CFU/용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 5×10^9 CFU/용량으로 투여될 수 있다. 실시형태에서, CBM588 LBP의 5×10^9 CFU/용량은 1일 2회 투여될 수 있다.

[0151] 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.75 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 1.25 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 1.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 1.75 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 2.25 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 2.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 2.75 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 3.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 3.25 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 3.75 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 4.25 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 4.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0152] 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 4.5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 4.25 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg

내지 약 4 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 3.75 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 3.25 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 3 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 2.75 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 2.25 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 1.75 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 1.25 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 1 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.75 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0153] 구현예에서, 이필리무맵은 0.25 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.75 mg/kg, 1 mg/kg, 1.25 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.75 mg/kg, 2 mg/kg, 2.25 mg/kg, 2.5 mg/kg, 2.75 mg/kg, 3 mg/kg, 4.25 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.75 mg/kg, 또는 5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 1 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 1 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 이필리무맵의 복용량은 종점을 포함하여 인용된 범위 내의 임의의 값 또는 하위 범위 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위일 수 있다.

[0154] 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 1 mg/kg 내지 약 6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 1.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 2 mg/kg 내지 약 6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 2.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 3 mg/kg 내지 약 6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 3.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 4 mg/kg 내지 약 6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 4.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0155] 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.5 mg/kg 내지 약 5.5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.5 mg/kg 내지 약 4.5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.5 mg/kg 내지 약 4 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.5 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.5 mg/kg 내지 약 3 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.5 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.5 mg/kg 내지 약 2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.5 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0156] 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 3.5 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 4.5 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 5.5 mg/kg, 또는 약 6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 3 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 니볼루맵의 복용량은 종점을 포함하여 인용된 범위 내의 임의의 값 또는 하위 범위 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위일 수 있다.

[0157] 구현예에서, 니볼루맵은 3주마다 1회 투여될 수 있으며, 여기서 3주는 "주기"로 지칭된다. 니볼루맵은 약 1주기 내지 약 10주기 동안 투여될 수 있다. 니볼루맵은 약 1주기, 약 2주기, 약 3주기, 약 4주기, 약 5주기, 약 6주기, 약 7주기, 약 8주기, 약 9주기, 또는 약 10주기 동안 투여될 수 있다.

[0158] 구현예에서, 이필리무맵은 3주마다 1회 투여될 수 있으며, 여기서 3주는 "주기"로 지칭된다. 이필리무맵은 약 1주기 내지 약 10주기 동안 투여될 수 있다. 이필리무맵은 약 1주기, 약 2주기, 약 3주기, 약 4주기, 약 5주기, 약 6주기, 약 7주기, 약 8주기, 약 9주기, 또는 약 10주기 동안 투여될 수 있다.

[0159] 본원에서 제공되는 약제학적 조성물(이의 구현예를 포함)의 경우, 항암제는 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 고려되는 양으로 사용될 수 있지만, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우에는 치료적 유효량이다. 구현예에서, 항암제는 하나 이상의 관문 억제제이다. 따라서, 구현예에서, 관문 억제제는 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 고려되는 양으로 사용될 수 있지만, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우에는 치료적 유효량이다. 구현예에서, 관문 억제제는 니볼루맵, 이필리무맵, 펌브롤리주맵, 세미플리맵, 더발루맵, 다클리주맵, 아벨루맵 또는 아테졸리주맵이다. 구현예에서, 관문 억제제는 펌브롤리주맵이다. 구현예에서, 관문 억제제는 세미플리맵이다. 구현예에서, 관문 억제제는 더발루맵이다. 구현예에서, 관문 억제제는 다클리주맵이다.

구현예에서, 관문 억제제는 아벨루맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 아테졸리주맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 니볼루맙 또는 이필리무맙이다. 구현예에서 관문 억제제는 니볼루맙이다. 구현예에서 관문 억제제는 이필리무맙이다. 구현예에서 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펄브롤리주맙, 탈리모젠 라허파렙백, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙 중 하나 이상의 조합이다.

[0160] 구현예에서, 이필리무맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 고려되는 양으로 사용될 수 있지만, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우에는 치료적 유효량이다. 구현예에서, 니볼루맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 고려되는 양으로 사용될 수 있지만, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우에는 치료적 유효량이다. 구현예에서, 니볼루맙 및 이필리무맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 간주되는 양으로 사용될 수 있지만, CBM588 LBP와 조합하여 사용되는 경우 치료적 유효량이다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우, 니볼루맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 간주되는 양으로 치료적으로 효과적이다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우, 이필리무맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 간주되는 양으로 치료적으로 효과적이다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우, 니볼루맙 및 이필리무맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 간주되는 양으로 치료적으로 효과적이다.

[0161] 구현예에서, 펄브롤리주맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 고려되는 양으로 사용될 수 있지만, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우에는 치료적 유효량이다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우, 펄브롤리주맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 간주되는 양으로 치료적으로 효과적이다. 구현예에서, 세미플리맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 고려되는 양으로 사용될 수 있지만, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우에는 치료적 유효량이다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우, 세미플리맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 간주되는 양으로 치료적으로 효과적이다. 구현예에서, 더발루맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 고려되는 양으로 사용될 수 있지만, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우에는 치료적 유효량이다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우, 더발루맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 간주되는 양으로 치료적으로 효과적이다. 구현예에서, 다클리주맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 고려되는 양으로 사용될 수 있지만, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우에는 치료적 유효량이다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우, 다클리주맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 간주되는 양으로 치료적으로 효과적이다. 구현예에서, 아벨루맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 고려되는 양으로 사용될 수 있지만, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우에는 치료적 유효량이다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우, 아벨루맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 간주되는 양으로 치료적으로 효과적이다. 구현예에서, 아테졸리주맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 고려되는 양으로 사용될 수 있지만, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우에는 치료적 유효량이다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우, 아테졸리주맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 간주되는 양으로 치료적으로 효과적이다.

[0162] 구현예에서, 이필리무맙은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 고려되는 양으로 사용될 수 있지만, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우에는 치료적 유효량이다. 구현예에서, 양은 *클로스트리듐 부티리쿰*과 별도로 사용되는 경우 이필리무맙 양의 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%일 수 있다. 구현예에서, 이필리무맙의 치료적 유효량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 2.2 mg/kg일 수 있다.

[0163] 따라서, 구현예에서, 이필리무맙은 약 0.1 mg/kg 내지 약 2.2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맙은 약 0.4 mg/kg 내지 약 2.2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맙은 약 0.7 mg/kg 내지 약 2.2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맙은 약 1 mg/kg 내지 약 2.2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맙은 약 1.3 mg/kg 내지 약 2.2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맙은 약 1.6 mg/kg 내지 약 2.2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.

- [0164] 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.9 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.3 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.7 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0165] 구현예에서, 이필리무맵은 약 0.1 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.7 mg/kg, 1 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.9 mg/kg, 또는 2.2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 이필리무맵의 복용량은 중점을 포함하여 인용된 범위 내의 임의의 값 또는 하위 범위 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위일 수 있다.
- [0166] 구현예에서, 니볼루맵은 일반적으로 적정치료 이하의 양으로 고려되는 양으로 사용될 수 있지만, *클로스트리듐 부티리쿰*과 조합하여 사용되는 경우에는 치료적 유효량이다. 구현예에서, 양은 *클로스트리듐 부티리쿰*과 별도로 사용되는 경우 니볼루맵 양의 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%일 수 있다. 따라서, 니볼루맵의 치료적 유효량은 약 0.2 mg/kg 내지 약 2 mg/kg일 수 있다.
- [0167] 따라서, 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.2 mg/kg 내지 약 2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.4 mg/kg 내지 약 2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.6 mg/kg 내지 약 2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.8 mg/kg 내지 약 2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 1 mg/kg 내지 약 2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 1.2 mg/kg 내지 약 2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 1.4 mg/kg 내지 약 2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 1.6 mg/kg 내지 약 2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0168] 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.2 mg/kg 내지 약 1.8 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.2 mg/kg 내지 약 1.6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.2 mg/kg 내지 약 1.4 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.2 mg/kg 내지 약 1.2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.2 mg/kg 내지 약 1 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.2 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.2 mg/kg 내지 약 0.6 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0169] 구현예에서, 니볼루맵은 약 0.2 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.8 mg/kg, 1 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.8 mg/kg, 또는 2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 니볼루맵의 복용량은 중점을 포함하여 인용된 범위 내의 임의의 값 또는 하위 범위 또는 인용된 값 사이의 임의의 범위일 수 있다.
- [0170] 키트
- [0171] 본원에 제공된 약제학적 조성물(이의 구현예를 포함)은 암 치료용 키트에 포장될 수 있다. 따라서, 한 양태에서 (a) 제1 복용 형태의 항암제 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 (b) 제2 복용 형태의 *클로스트리듐 부티리쿰*을 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제2 약제학적 조성물을 포함하는 키트가 제공된다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰*은 생균치료제이다. 구현예에서, *클로스트리듐 부티리쿰* 생균치료제는 *클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588 생균치료제(CBM588 LBP)이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "복용 형태"는 소정 용량의 제제(예를 들어, 항암제, *클로스트리듐 부티리쿰*)를 포함하는 제형을 지칭한다. 복용 형태의 제제(예를 들어, 항암제, *클로스트리듐 부티리쿰*)는 처방된 질병을 치료하는 데 효과적인 양으로 존재한다. 구현예에서, 키트에는 사용 설명서가 포함된다. 구현예에서, 키트는 (a) 제1 복용 형태 및 제2 복용 형태; 및 (b) 암 또는 암 재발의 치료, 예방, 진행을 늦추거나 발병 및/또는 발달을 지연시키는 데 사용하기 위한 사용 설명서를 포함한다.
- [0172] 구현예에서, 항암제는 관문 억제제이다. 구현예에서, 관문 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제이다. 구현

예에서, 관문 억제제는 PD-1 억제제이다. 구현예에서, 관문 억제제는 PD-L1 억제제이다. 구현예에서, 관문 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 구현예에서, 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 펌브롤리주맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 세미플리맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 더발루맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 다클리주맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 아벨루맙이다. 구현예에서, 관문 억제제는 아테졸리주맙이다. 구현예에서 관문 억제제는 니볼루맙이다. 구현예에서 관문 억제제는 이필리무맙이다. 구현예에서 관문 억제제는 니볼루맙 또는 이필리무맙이다.

[0173] 구현예에서, 키트는 (c) 제2 항암제 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제3 약제학적 조성물을 추가로 포함한다. 구현예에서, 제2 항암제는 제2 관문 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 PD-1 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 PD-L1 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 펌브롤리주맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 세미플리맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 더발루맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 다클리주맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 아벨루맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 아테졸리주맙이다. 구현예에서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙 또는 이필리무맙이다. 구현예에서 제2 관문 억제제는 니볼루맙이다. 구현예에서 제2 관문 억제제는 이필리무맙이다.

[0174] 따라서, 한 양태에서 (a) 제1 복용 형태의 항암제 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 (b) 제2 복용 형태의 *클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588 생균치료제 (CBM588 LBP) 제제를 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제2 약제학적 조성물을 포함하는 키트가 제공된다. 구현예에서, CBM588 LBP는 *클로스트리듐 부티리쿰*의 또 다른 균주, *비피도박테리움* 속으로부터의 균주, *도레아* 속으로부터의 균주, *블라우티아*, 또는 *악케르만시아 무니시필라* 속으로부터의 균주와 조합한 CBM588이다. 구현예에서, CBM588 LBP는 *클로스트리듐 부티리쿰*의 또 다른 균주를 갖는 CBM588이다. 구현예에서, CBM588 LBP는 *비피도박테리움* 속으로부터의 균주를 갖는 CBM588이다. 구현예에서, CBM588 LBP는 *도레아* 속으로부터의 균주를 갖는 CBM588이다. 구현예에서, CBM588 LBP는 *블라우티아* 속으로부터의 균주를 갖는 CBM588이다. 구현예에서, CBM588 LBP는 *악케르만시아 무니시필라*를 갖는 CBM588이다. 구현예에서, CBM388 LBP는 *클로스트리듐 부티리쿰*의 하나 이상의 다른 균주, *비피도박테리움* 속으로부터의 하나 이상의 균주, *도레아* 속으로부터의 하나 이상의 균주, *블라우티아* 및/또는 *악케르만시아 무니시필라* 속으로부터 하나 이상의 균주를 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 다른 박테리아 종과 조합한 CBM388이다.

[0175] P 구현예

[0176] P 구현예 1. 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 대상체에게 항암제 및 *클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588 생균치료제 (CBM588 LBP)의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0177] P 구현예 2. P 구현예 1에 있어서, 항암제는 관문 억제제인, 방법.

[0178] P 구현예 3. P 구현예 2에 있어서, 관문 억제제는 PD-1, PDL1 또는 CTLA-4 억제제인, 방법.

[0179] P 구현예 4. P 구현예 2 또는 3에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 방법.

[0180] P 구현예 5. P 구현예 2 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맙인, 방법.

[0181] P 구현예 6. P 구현예 2 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 이필리무맙인, 방법.

[0182] P 구현예 7. P 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 제2 항암제를 추가로 포함하는, 방법.

[0183] P 구현예 8. P 구현예 7에 있어서, 제2 항암제는 제2 관문 억제제인, 방법.

[0184] P 구현예 9. P 구현예 8에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 방법.

[0185] P 구현예 10. P 구현예 8 또는 9에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙인, 방법.

[0186] P 구현예 11. P 구현예 8 또는 9에 있어서, 제2 관문 억제제는 이필리무맙인, 방법.

- [0187] P 구현예 12. P 구현예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 미세부수체 불안정성 고 (MSI-H) 암인, 방법.
- [0188] P 구현예 13. P 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 전이성 신장 세포 암종(mRCC), 비-소세포 폐암, 흑색종, 육종, 림프종, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 결장암, 두경부암, 간암, 위암 또는 직장암인, 방법.
- [0189] P 구현예 14. P 구현예 13에 있어서, 상기 암은 mRCC인, 방법.
- [0190] P 구현예 15. P 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 암의 재발인, 방법.
- [0191] P 구현예 16. P 구현예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 화학요법 내성 암인, 방법.
- [0192] P 구현예 17. P 구현예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 전이성 암인, 방법.
- [0193] P 구현예 18. 제1 복용 형태의 항암제 및 제2 복용 형태의 CBM588 LBP를 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0194] P 구현예 19. P 구현예 18에 있어서, 항암제는 암 치료를 위해 CBM588 LBP의 부재 하에 사용될 때 치료적 유효량 미만의 복용량으로 존재하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0195] P 구현예 20. P 구현예 18 또는 19에 있어서, 항암제는 관문 억제제인, 약제학적 조성물.
- [0196] P 구현예 21. P 구현예 20에 있어서, 관문 억제제는 PD-1, PDL-1 또는 CTLA-4 억제제인, 약제학적 조성물.
- [0197] P 구현예 22. P 구현예 20 또는 21에 있어서, 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 약제학적 조성물.
- [0198] P 구현예 23. P 구현예 20 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맙인, 약제학적 조성물.
- [0199] P 구현예 24. P 구현예 20 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 이필리무맙인, 약제학적 조성물.
- [0200] P 구현예 25. P 구현예 18 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 제2 항암제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0201] P 구현예 26. P 구현예 25에 있어서, 제2 항암제는 제2 관문 억제제인, 약제학적 조성물.
- [0202] P 구현예 27. P 구현예 26에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 약제학적 조성물.
- [0203] P 구현예 28. P 구현예 26 또는 27에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙인, 약제학적 조성물.
- [0204] P 구현예 29. P 구현예 26 또는 27에 있어서, 제2 관문 억제제는 이필리무맙인, 약제학적 조성물.
- [0205] P 구현예 30. (a) 제1 복용 형태의 항암제 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 (b) 제2 복용 형태의 CBM588 LBP 제제를 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제2 약제학적 조성물을 포함하는, 키트.
- [0206] P 구현예 31. P 구현예 30에 있어서, 항암제는 관문 억제제인, 키트.
- [0207] P 구현예 32. P 구현예 31에 있어서, 관문 억제제는 PD-1, PDL-1 또는 CTLA-4 억제제인, 키트.
- [0208] P 구현예 33. P 구현예 31 또는 32에 있어서, 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 방법.
- [0209] P 구현예 34. P 구현예 31 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맙인, 키트.
- [0210] P 구현예 35. P 구현예 31 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 이필리무맙인, 키트.
- [0211] P 구현예 36. P 구현예 30 내지 35 중 어느 하나에 있어서, (c) 제2 항암제 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제3 약제학적 조성물을 추가로 포함하는, 키트.
- [0212] P 구현예 37. P 구현예 36에 있어서, 제2 항암제는 제2 관문 억제제인, 키트.
- [0213] P 구현예 38. P 구현예 37에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 키트.

- [0214] P 구현예 39. P 구현예 37 또는 38에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙인, 키트.
- [0215] P 구현예 40. P 구현예 37 또는 38에 있어서, 제2 관문 억제제는 이필리무맙인, 키트.
- [0216] 구현예
- [0217] 구현예 1. 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 항암제 및 *클로스트리듐 부티리쿰*의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0218] 구현예 2. 구현예 1에 있어서, 상기 *클로스트리듐 부티리쿰*은 생균치료제인, 방법.
- [0219] 구현예 3. 구현예 2에 있어서, 상기 *클로스트리듐 부티리쿰* 생균치료제는 *클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588 생균치료제(CBM588 LBP)인, 방법.
- [0220] 구현예 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 항암제는 관문 억제제인, 방법.
- [0221] 구현예 5. 구현예 4에 있어서, 관문 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제인, 방법.
- [0222] 구현예 6. 구현예 4 또는 5에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 방법.
- [0223] 구현예 7. 구현예 4 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맙인, 방법.
- [0224] 구현예 8. 구현예 4 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 이필리무맙인, 방법.
- [0225] 구현예 9. 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 제2 항암제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0226] 구현예 10. 구현예 9에 있어서, 상기 제2 항암제는 제2 관문 억제제인, 방법.
- [0227] 구현예 11. 구현예 10에 있어서, 상기 제2 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 방법.
- [0228] 구현예 12. 구현예 10 또는 11에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙인, 방법.
- [0229] 구현예 13. 구현예 10 또는 11에 있어서, 제2 관문 억제제는 이필리무맙인, 방법.
- [0230] 구현예 14. 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 미세부수체 불안정성 고 (MSI-H) 암인, 방법.
- [0231] 구현예 15. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 전이성 신장 세포 암종(mRCC), 비-소세포 폐암, 흑색종, 육종, 림프종, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 결장암, 두경부암, 간암, 위암 또는 직장암인, 방법.
- [0232] 구현예 16. 구현예 15에 있어서, 상기 암은 mRCC인, 방법.
- [0233] 구현예 17. 구현예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 암의 재발인, 방법.
- [0234] 구현예 18. 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 화학요법 내성 암인, 방법.
- [0235] 구현예 19. 구현예 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 전이성 암인, 방법.
- [0236] 구현예 20. 제1 복용 형태의 항암제 및 제2 복용 형태의 *클로스트리듐 부티리쿰*을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0237] 구현예 21. 구현예 20에 있어서, 상기 *클로스트리듐 부티리쿰*은 생균치료제인, 약제학적 조성물.
- [0238] 구현예 22. 구현예 21에 있어서, 상기 *클로스트리듐 부티리쿰* 생균치료제는 *클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588 생균치료제(CBM588 LBP)인, 약제학적 조성물.
- [0239] 구현예 23. 구현예 20 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 항암제는 암 치료를 위한 CBM588 LBP의 부재 하에 사용될 때 치료적 유효량 미만의 복용량으로 존재하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0240] 구현예 24. 구현예 20 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 항암제는 관문 억제제인, 약제학적 조성물.
- [0241] 구현예 25. 구현예 24에 있어서, 상기 관문 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제인, 약제학적 조성물.
- [0242] 구현예 26. 구현예 24 또는 23에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 약제학적 조성물.

- [0243] 구현예 27. 구현예 24 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맙인, 약제학적 조성물.
- [0244] 구현예 28. 구현예 24 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 이필리무맙인, 약제학적 조성물.
- [0245] 구현예 29. 구현예 20 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 제2 항암제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0246] 구현예 30. 구현예 29에 있어서, 제2 항암제는 제2 관문 억제제인, 약제학적 조성물.
- [0247] 구현예 31. 구현예 30에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 약제학적 조성물.
- [0248] 구현예 32. 구현예 30 또는 31에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙인, 약제학적 조성물.
- [0249] 구현예 33. 구현예 30 또는 31에 있어서, 제2 관문 억제제는 이필리무맙인, 약제학적 조성물.
- [0250] 구현예 34. (a) 제1 복용 형태의 항암제 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 (b) 제2 복용 형태의 *클로스트리듐 부티리쿰*을 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제2 약제학적 조성물을 포함하는, 키트.
- [0251] 구현예 35. 구현예 34에 있어서, 상기 *클로스트리듐 부티리쿰*은 생균치료제인, 키트.
- [0252] 구현예 36. 구현예 35에 있어서, 상기 *클로스트리듐 부티리쿰* 생균치료제는 *클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588 생균치료제(CBM588 LBP)인, 키트.
- [0253] 구현예 37. 구현예 34 내지 36 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암제는 관문 억제제인, 키트.
- [0254] 구현예 38. 구현예 37에 있어서, 상기 관문 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4 억제제인, 키트.
- [0255] 구현예 39. 구현예 37 또는 38에 있어서, 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 키트.
- [0256] 구현예 40. 구현예 37 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맙인, 키트.
- [0257] 구현예 41. 구현예 37 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 이필리무맙인, 키트.
- [0258] 구현예 42. 구현예 34 내지 41 중 어느 하나에 있어서, (c) 제2 항암제 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 적합한 용기에 또는 적합한 포장과 함께 포함하는 제3 약제학적 조성물을 추가로 포함하는, 키트.
- [0259] 구현예 43. 구현예 42에 있어서, 제2 항암제는 제2 관문 억제제인, 키트.
- [0260] 구현예 44. 구현예 43에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙, 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 더발루맙, 다클리주맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인, 키트.
- [0261] 구현예 45. 구현예 43 또는 44에 있어서, 제2 관문 억제제는 니볼루맙인, 키트.
- [0262] 실시예
- [0263] **실시예 1: 전이성 신장 세포 암종 (mRCC)을 갖는 환자에 대한 니볼루맙/이필리무맙과 조합되는 클로스트리듐 부티리쿰 MIYAIRI 588 생균치료제 (CBM588 LBP)의 생물학적 효과의 평가**
- [0264] 본원에 기재된 연구의 배경
- [0265] mRCC에 대한 요법의 환경은 지난 10년에 걸쳐 급격하게 변화되었다. 가장 최근에, 니볼루맙/이필리무맙은 CheckMate214 시험으로부터의 데이터를 기반으로 최전선 환경에 도입되었으며, 이는 순티넵에 비해 전반적인 생존 이점을 나타낸다. 데이터가 이중 관문 억제의 이 전략에 대해 고무적이지만 환자의 대다수는 그 질환들이 치유되지 않는다. 유일하게 환자의 소수 (46%)만이 면역요법에 반응하고, 환자의 대략 20%는 요법을 통해 진행될 것이다.
- [0266] 최근 연구는 장내 미생물군집이 면역요법에 대한 반응을 조절하는 데 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다. 쥐와 모델에서, 베티조우(Vetizou)와 그 동료들은 세포독성 T-림프구 연관된 단백질 4 (CTLA4)-차단 요법의 활성화 박테로이데스 종(*Bacteroides spp*)의 존재에 의존되는 것을 보고하였다.⁵ PD-1의 맥락에서, 시반(Sivan)과 그 동료들은 항-PD-1 제제의 임상 활성이 *비피도박테리움* 속과 관련되는 것을 나타내었다.⁶ 고파라크리시난(Gopalakrishnan)과 그 동료들은 전이성 흑색종을 가진 43명의 환자에서의 미생물군집 조성물과 항-PD1 제제에

대한 반응 사이의 상관관계를 보고하였다.⁷ 로우티(Routy) 등은 *악케르만시아 뮤니시필라*의 상대 존재비가 반응과 밀접하게 관련되었다는 것을 나타내었다.⁸

[0267] 따라서, 출원인은 항암 효과를 결정하기 위해 관문 억제제 니볼루맵/이필리무맵과 조합하여 *클로스트리듐 부티리쿰* MIYAIRI 588 생균치료제 (CBM588 LBP)를 평가하는 것을 제안하였다.

[0268] mRCC에서의 미생물군집

[0269] 출원인은 우선 니볼루맵 및 TKI를 받는 mRCC 환자에서의 미생물군집의 역할을 조사하였다. 수니티닙 또는 니볼루맵을 받는 환자는 2개의 별개의 IRB-승인된 프로토콜 (각각 COH IRB 16088 및 COH IRB 16323)에 등록되었다. 이들 연구에서, 출원인은 DNA 추출 및 분석을 위해 대변 샘플을 이용하였다.

[0270] 첫 번째 프로토콜은 12주 연구 기간 동안 수니티닙을 투여받는 환자를 요거트를 제외한 식단 또는 박테리아 강화 식품으로 무작위로 배정하거나, 환자가 1일 2회 표준 요거트 보충제(Activia™)의 표준 4 온스로 복용하도록 의무화하였다. 두 번째 프로토콜은 12주 연구 기간 동안 요거트 또는 박테리아 강화 식품의 배제를 의무화하였다.

[0271] 12주 연구 기간의 마지막에, RECIST 1.1 기준을 사용하여 반응을 특성화하였다. 이 연구의 목적을 위해, 반응자는 요법의 3개월 이내에 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR) 또는 안정한 질환 (SD)을 달성한 환자로 정의되었고, 한편 무반응자는 최상의 반응으로서 진행성 질환 (PD)이 있는 환자로 정의되었다.

[0272] 대변 샘플을 지구 미생물군집 프로젝트 (Earth Microbiome Project, EMP)에 의해 확립된 프로토콜을 사용하여 처리하였다. 간략하게는, 각 샘플에 대한 250 mg의 대변 물질로부터의 DNA를 DNeasy PowerSoil 키트 (MoBio Laboratories, Qiagen Company, 캘리포니아주 칼스배드 소재)를 사용하여 추출하였다. EMP 프로토콜에 따라 용액 C1을 첨가한 후 65°C에서 10분 배양을 제외하고 제조사의 프로토콜을 따랐다. 앞서 설명한 방법을 사용하여 추출된 DNA로부터 Illumina 화학물질에 해당하는 바코드 어댑터가 있는 16S 앰플리콘 라이브러리를 준비하였다. qPCR (Kapa Biosystems; 메사추세츠주 윌밍턴 소재)로 각 라이브러리를 정량화하였다. 정량화된 라이브러리를 등물 농도로 풀링하였다. 상기 풀(pool)을 정량화하고, 버전 3 화학물질 (Illumina Inc.; 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 사용하는 Illumina MiSeq 상에서 실시하였다.

[0273] 서열 판독치를 MiSeq SOP에 설명된 Mothur 소프트웨어를 사용하여 처리하고, OUT로 조립하고, 속의 수준으로 분류학적으로 주석을 달고, Bray-Curtis 비유사성 행렬을 구축하기 위해 사용하였다. 샘플의 유사성을 PCoA에 의해 시각화하였고, ANOSIM 테스트에 의해 추가로 확인하였고, 자동적으로 풍부한 분류군을 METASTATS 소프트웨어에 의해 결정하였다.

[0274] 처리된 대변 DNA를 범용 프라이머를 사용하는 PCR에 가하였다. PCR 앰플리콘을 시퀀싱하였고, 10,000개 서열/샘플로 축소하고, 품질이 낮은 서열을 트리밍하였다. 키메라 서열을 제거하고, 7,097 운영 분류 단위 (operating taxonomic unit, OTU)로 조립하고, 속 수준으로 분류학적으로 주석을 달았다. OTU 크기의 범위는 중앙값 및 최소 크기의 경우에 1 시퀀스로부터 평균 크기의 경우 37, 최대 크기의 경우 30,878의 범위이다. OTU를 사용하여 장내 미생물 군집의 구조, 구성원 및 역학을 평가하였다. OTU 존재비를 표준화하고, Bray-Curtis 비유사성 측정치를 사용하여 샘플 간의 거리를 계산하기 위해 사용하였고, PCoA 플롯에 의해 시각화하였다. 샘플 분포는 장내 미생물총의 구조가 환자 특이적이고 (ANOSIM, $p=0.001$) 그리고 치료 반응이 샘플 분리에 영향을 미치는 중요한 요인 중 하나 (ANOSIM, $p=0.01$)인 것을 확인하였다.

[0275] 미생물 군집의 구조는, 도 1a 및 1b에 예시된 바와 같이, 니볼루맵 및 수니티닙 치료에 반응하는 환자들과 치료의 개시 (시점 1 [T1]) 전에 수집된 8개의 샘플을 사용하는 진행성 종양을 갖는 환자 사이에서 비교되었다. Gini-Simpson 지수는 장내 미생물총의 복잡성이 반응군 사이에 유의미한 차이가 없음을 시사하였다 (Wilcoxon 순위-합계 검정 $p=0.25$). 동시에, 관찰된 경향은 치료에 반응하는 환자의 미생물총이 더 고도의 복잡성을 갖는 것을 시사하였다. 장내 미생물총의 구조는 문(phylum)과 속(genus) 수준으로 분해되었다. METASTATS는 *박테로이데스*(Bacteroidetes) 문, *바네시엘라*(Barnesiella) 속 및 *박테로이데스*(Bacteroides)가 반응자들 사이에서 상승된 것으로 확인하였다 (각 경우에 $p<0.05$). *프로테오박테리아*(Proteobacteria) 문은 무반응자에서 상승되었지만, METASTATS 분석은 이러한 차이가 유의미하지 않음을 시사하였다 ($p=0.29$).

[0276] 종합해 보면, 데이터는 특정 박테리아 중 (예를 들어, *비피도박테리움*, *클로스트리디알레스*(Clostridiales) 등)이 mRCC에서의 면역요법과 연관된 임상 효능과 연관되는 것을 시사하였다. 따라서, 출원인은 박테리아, 예컨대 *비피도박테리움*의 하위집단을 향상시키는 신규한 방법으로서 mRCC를 가진 환자에서 CBM588 LBP과 니볼루맵/

이필리무밍의 조합을 제안하였다.

- [0277] CBM588 LBP
- [0278] CBM588은 인간에서의 생균치료제 그리고 동물에서의 사료 첨가제로서 일본에서 상업적으로 사용되는 *클로스트리듐 부티리쿰*의 균주이다. CBM588은 2014년 유럽 연합의 새로운 식품 성분으로 승인되었으며 칠면조, 닭 및 관련 소형 조류 종의 사료 첨가제로 승인되었다.⁹ 상부 기도 감염 또는 위장염을 갖는 110명의 소아를 포함하는 소아 연구에서, LBP로서 투여되는 CBM588은 안전하였고 잘 용인되었다. 또한, 항생제-관련 설사의 발병률은 CBM588 LBP를 받는 환자에서 현저하게 감소되었다 (59% 대 5%).¹⁰ 레양성 대장염의 연구에서, CBM588 LBP는 1일 3회로 60 mg 경구 용량으로 투여되었다.^{11, 12}
- [0279] 진행성 암을 갖는 환자에서 CBM588 LBP와 면역요법의 조합의 안전성, 내약성 및 효능을 문서화하는 데이터가 부족하다. 따라서, 출원인은 I상 프로토콜에서 mRCC를 가진 환자에서 니볼루맵/이필리무밍에 대한 부가물로 CBM588 LBP를 평가하였다. OBED는 기준선부터 6주 요법까지 *비피도박테리움*의 가장 큰 증가를 유발하는 용량을 나타낸다. CBM588 LBP가 이 속의 수준을 특별하게 증가시킬 수 있기 때문에, *비피도박테리움*은 면역요법에 대한 반응과 연관되는 다른 추정 박테리아 중에서 선택되었다.
- [0280] 적격성 기준
- [0281] 포함 기준:
- [0282] 참가자는 연구에 참여하는 자격을 얻기 위해 선별 검사에 대한 하기 기준 모두를 충족하여야 한다: 투명-세포 성분을 가진 RCC의 조직학적 확인; 진행성 (치유적 수술 또는 방사선 요법에 대해 적합하지 않음) 또는 전이성 (AJCC IV기) RCC; 이러한 요법이 PD-1 또는 PD-L1을 표적화하는 제제를 포함하지 않았던 경우 그리고 보조제 또는 신보조 요법의 마지막 용량 이후 적어도 6개월 시점에 재발이 발생한 경우에 완전히 절제가능 RCC에 대한 한 번의 선행 보조제 또는 신보조 요법을 예외로 하는 RCC에 대한 선행 전신 요법 없음; ECOG 성능 상태 < 2; RECIST 1.1에 따른 측정가능한 질환.
- [0283] 중요 제외 기준:
- [0284] 치료되지 않은 뇌 전이의 존재. 치료된 뇌 전이를 갖는 환자는 치료 완료 후 4주 동안 안정하여야 하고 연구 전 영상화에 문서화된 안정성이 있어야 한다. 환자는 뇌 전이로 인한 임상 증상이 없어야 하며 연구 약물의 첫 번째 용량 전 적어도 2 주 동안 프레드니손 또는 그것의 등가물의 >10 mg/일에 달하는 전신 코르티코스테로이드에 대한 요건이 없어야 한다. 알려진 연수막성 전이를 가진 환자는 심지어 치료된 경우에도 제외된다.
- [0285] T-세포 공동-자극 또는 관문 경로를 특이적으로 표적화하는 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PD-L2, 항-CD137, 또는 항-CTLA-4 항체, 또는 임의의 다른 항체 또는 약물로의 선행 치료.
- [0286] 알려진 또는 의심되는 자가면역 질환의 임의의 활성화 또는 최근 이력 또는 전신 코르티코스테로이드 (> 10 mg 일일 프레드니손 등가물) 또는 면역억제 약물을 필요로 하는 증후군의 최근 이력 (외부 유발 요인이 없는 경우 재발하지 않을 것으로 예상되는 증후군 제외). 백반증 또는 I형 진성 당뇨병 또는 유일하게 호르몬 대체를 필요로 하는 자가면역 갑상선염으로 인한 잔여 갑상선 기능 저하증을 갖는 대상체는 등록하는 것이 허용된다.
- [0287] 치료 기간 동안 프로바이오틱스, 요거트 또는 박테리아 강화 식품의 현재 사용 또는 사용 의도.
- [0288] 연구 약물의 첫 번째 용량 전 14일 내에 코르티코스테로이드 (> 10 mg 일일 프레드니손 등가물) 또는 다른 면역억제 약물로의 전신 치료를 필요로 하는 임의의 병태. 흡입 스테로이드 및 부신 대체 스테로이드 용량 > 10 mg 일일 프레드니손 등가물은 활성화 자가면역 질환이 없는 경우에 허용된다.
- [0289] 통제되지 않는 부신 기능 부전.
- [0290] 조사자의 의견에서 연구 참여 또는 연구 약물 투여와 관련된 위험을 증가시키거나 안정성 결과의 해석을 방해할 것인 알려진 의학적 병태 (예를 들어, 설사 또는 급성 게실염과 관련된 병태).
- [0291] 등급 1 (NCI CTCAE v4) 또는 연구 약물의 투여 전 기준선.
- [0292] 다음의 실험실 테스트 발견 중 어느 하나: WBC < 2,000/mm³, 호중구 < 1,500/mm³, 혈소판 < 100,000/mm³, AST 또는 ALT > 3 x ULN (간 전이가 존재하는 경우 > 5 x ULN), 총 빌리루빈 > 1.5 x ULN (총 빌리루빈 3.0 mg/dL

을 가질 수 있는 길버트 증후군을 갖는 대상체 제외), 혈청 크레아티닌 $> 1.5 \times$ 정상 상한 (ULN).

[0293] 치료 프로그램 개요

[0294] [표 1] 처리군은 CBM588 LBP와의 니볼루맵/이필리무맵 또는 니볼루맵/이필리무맵 단독에 무작위적으로 배정되었다 (2:1).

치료 아암			
	환자의 수	용량	
		CBM588 LBP	니볼루맵/이필리무맵
아암 1	10	무	3 mg/kg / 1 mg/kg
아암 2	20	80 mg 1일 2회	3 mg/kg / 1 mg/kg

[0295]

[0296] 이 연구의 일차 목적은 (1) mRCC를 가진 환자에서의 장내 미생물군집의 조절에서의 CBM588 LBP (니볼루맵/이필리무맵과의 조합)의 효과를 결정하는 것이었다. 이차 목적은 하기의 것이었다: (1) 니볼루맵/이필리무맵 조합의 임상 효능에 대한 CBM588 LBP의 효과의 평가 및 (2) mRCC를 가진 환자에서의 니볼루맵/이필리무맵 조합의 전신 면역조절에 대한 CBM588 LBP의 효과의 결정.

[0297] 평가 기준 및 평가변수는 하기와 같았고, 표 2 및 3에 나타나 있다. 일차 평가변수는 (1) CBM588 LBP + 니볼루맵/이필리무맵 대 니볼루맵/이필리무맵 단독에 대한 기준선으로부터 12주 요법까지의 대변의 *비피도박테리움* 조성의 변화이었다. 이차 평가변수는 (1) CBM588 LBP + 니볼루맵/이필리무맵 대 니볼루맵/이필리무맵 단독에 대한 기준선으로부터 12주 요법까지의 샤논 지수(Shannon index) (미생물 다양성의 측정)의 비교, (2a) 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588 LBP와 함께의 니볼루맵/이필리무맵으로의 RECIST 기준에 의한 최상의 전반적인 반응, (2b) 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588 LBP와 함께의 니볼루맵/이필리무맵으로의 등록으로부터 진행까지의 지속기간으로서 평가된 무진행 생존 (PFS), (3a) 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588 LBP와 함께의 니볼루맵/이필리무맵과 순환하는 Treg의 수준에 대한 기준선에서의 순환하는 Treg의 비율의 비교, (3b) 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588 LBP와 함께의 니볼루맵/이필리무맵과 순환하는 MDSC의 비율의 비교, 및 (3c) 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588 LBP와 함께의 니볼루맵/이필리무맵으로의 IL-6, IL-8 및 다른 사이토카인/케모카인의 비교이었다.

[0298] [표 2] 일차 목적

목적	평가변수/효과의 측정
○ mRCC를 가진 환자에서의 장내 미생물군집에 대한 (니볼루맵/이필리무맵과 조합되는) CBM588 LBP의 효과의 결정	○ 일차: 기준선으로부터 6주 요법까지의 대변의 <i>비피도박테리움</i> 조성의 변화 ○ 이차: 기준선으로부터 6주 요법까지의 샤논 지수 (미생물 다양성의 측정)의 비교

[0299]

[표 3] 이차 목적

○ 목적	평가변수/효과의 측정
○ 니볼루맵/이필리무맵 조합의 임상 효능에 대한 CBM588 LBP의 효과의 평가	○ 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588 LBP와 함께의 니볼루맵/이필리무맵으로의 RECIST 기준에 의한 최상의 전반적인 반응 ○ 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588 LBP와 함께의 니볼루맵/이필리무맵으로의 등록으로부터 진행까지의 지속기간으로서 평가된 무진행 생존 (PFS)
○ mRCC를 가진 환자에서의 니볼루맵/이필리무맵 조합의 전신 면역조절에 대한 CBM588 LBP의 효과의 평가	○ 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588 LBP와 함께의 니볼루맵/이필리무맵으로의 순환하는 Treg의 수준에 대한 기준선에서의 순환하는 Treg의 비율의 비교 ○ 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588 LBP와 함께의 니볼루맵/이필리무맵으로의 순환하는 MDSC의 비율의 비교 ○ 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588 LBP와 함께의 니볼루맵/이필리무맵으로의 IL-6, IL-8 및 다른 사이토카인/케모카인의 비교

[0301]

[0302] 첫 번째 12주 동안 이필리무맵과 매-3주 요법의 니볼루맵으로 구성된 요법의 하나의 사이클. 이후, 니볼루맵이 매월 스케줄로 이후 투여되기 때문에 사이클을 4주로 간주하였다. 치료 사이클은 표 4에 나타나 있다.

[0303] CBM588 LBP: CBM588 LBP는 100 ml의 물 (두 샷세트의 함량)에서 1일 2회 80 mg의 용량으로 1일 기준으로 경구로 투여되었고, 프로토콜에 있는 동안 무기한 주어져야 한다.

[0304] 니볼루맵: 니볼루맵은 첫 번째 4 사이클 동안의 이필리무맵의 투여 이전에 정맥내로 3 mg/kg의 용량으로 투여되었고 이후 3 mg/kg으로의 매월 투여가 후속되었다.

[0305] 이필리무맵: 이필리무맵은 니볼루맵 투여 후 유일하게 첫 번째 4 사이클 동안 정맥내로 1 mg/kg의 용량으로 투여되었고, 이 시점 이후 이는 중단되었다.

[0306] 제제 투여

[0307] CBM588:

[0308] CBM588 미세 과립은 클로스트리디움 부티리쿰으로 구성되고 1g 샷세트에 포장된 경구로 이용가능한 살아있는 생물치료제로 제조할 수 있다. 각 샷세트는 40 mg의 CBM588를 함유한다. CBM588은 100 ml의 물 (두 샷세트의 함량)에서 1일 2회 80 mg의 용량으로 경구로 투여되었고, 프로토콜에 있는 동안 무기한 주어져야 한다. 대상체는 식품이 있거나 없는 CBM588을 복용할 수 있다. CBM588은 진료소가 아닌 집에서 복용하여야 한다. 정의된 투여의 사이클은 21일 동안이다.

[0309] 니볼루맵:

[0310] 니볼루맵 주사는 나트륨 시트레이트, 염화나트륨, 만니톨, 디에틸렌트리아민 펜타아세트산 (펜테트산) 및 폴리소르베이트 80 (Tween® 80)에서 제형화된 맑은 유백색, 무색 내지 담황색, 멸균, 비-발열성, 일회용, 등장성 수용액 (pH 6.0)이다. 각 바이알은 부틸 고무 마개와 알루미늄 쉴이 있는 10 mL I형 플린트 유리 바이알 중의 0.7 mL 오버필이 있는 100 mg (10 mg/mL)이다. 니볼루맵 주사의 바이알은 2°C-8°C (36°F-46°F)에서 보관해야 하며 빛, 동결 및 흔들림으로부터 보호되어야 한다. 보관 온도 편차가 확인되는 경우 즉시 니볼루맵을 2°C-8°C로 되돌리고 공급물을 격리한다.

[0311] 니볼루맵은 희석하지 않고 (10 mg/mL) 또는 0.9% 염화나트륨 주사액, USP 또는 5% 텍스트로스, USP로 0.35 mg/mL 이상의 약물 농도로 희석하여 주입될 수 있다. 니볼루맵 주사는 0.2 마이크론 내지 1.2 마이크론 기공 크기의 저 단백질 결합 폴리에테르설폰 멤브레인 인-라인 필터를 통해 60 분 IV 주입으로 투여되어야 한다. 니볼루맵과 폴리염화비닐 (PVC), 비PVC DHEP (디(2-에틸헥실)프탈레이트) IV 성분, 또는 유리 병 사이의 호환성은

관찰되지 않았다.

[0312] 니볼루맵의 희석되지 않은 그리고 희석된 용액의 투여는 24시간 제조 이내에 완료되어야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우, 주사액은 냉장고에서 2℃-8℃ (36°F-46°F)에서 최대 24시간 저장될 수 있고, 총 24시간 중의 최대 4시간은 실온 (20℃-25℃ (68°F-77°F)) 및 실내 조명에 있을 수 있다. 실온 및 실내 조명하의 최대 4시간 기간은 제품 투여 기간을 포함한다. 단일-사용 복용 형태는 항균 보존제 또는 정균제를 포함하지 않는다. 따라서, 초기 반입하고 8시간 후에 제품을 폐기하는것이 권장된다.

[0313] 이필리무맵:

[0314] 이필리무맵 주사는 200 mg/40 mL (5 mg/mL)으로 공급된다. 이는 입자를 함유할 수 있는 맑은 내지 약간 유백색, 무색 내지 담황색, 멸균, 비-발성성, 일회용 등장성 수용액으로 제형화된다. 이필리무맵 주사의 바이알은 2℃-8℃ (36°F-46°F)에서 보관되어야 하고 빛, 냉동으로부터 보호되어야 한다. 보관 온도 편차가 확인되는 경우 즉시 이필리무맵을 2℃ 내지 8℃로 되돌리고 공급물을 격리한다.

[0315] 이필리무맵은 희석되지 않거나 (10 mg/mL) 또는 0.9% 염화나트륨 주사, USP 또는 5% 텍스트로스, USP로 1 mg/mL 내지 4 mg/mL의 농도로 추가로 희석되어 주어진다. 이필리무맵은 염화폴리비닐 (PVC), 비PVC DHEP (디(2-에틸헥실)프탈레이트) IV 백 또는 유리 용기에서 최대 24시간 안정하고 2℃-8℃ (36°F-46°F)에서 그리고 실온/실내 조명에서 냉장된다. 제품을 프로토콜 특정 용량(들), 비발열성, 저-단백질-결합 필터 (0.2 마이크로미터 또는 1.2 마이크로미터의 기공 크기)에서 용적측정 펌프를 사용하여 주입될 수 있다. 제조된 IV 이필리무맵 용액은 2℃-8℃ (36°F-46°F)로 그리고 실온/실내 조명에서 냉장되어 최대 24 시간 안정하다. 각 바이알은 희색 부틸 마개를 갖고 알루미늄 셀로 밀봉된 I형 플린트 유리 바이알이다. 이필리무맵 주사의 부분적으로 사용된 바이알 또는 비어있는 바이알은 적절한 약물 폐기 절차에 따른 장소에서 폐기되어야 한다.

[0316] [표 4] 요법 설명

제제	예비투약 및/또는 예방조치	용량	경로	일정	사이클 기간
CBM588 LBP	예방약이 투여되지 않아야 한다.	80 mg	경구	1일부터 21일까지 1일 2회(프로토콜 중 무기한으로 제공됨).	2 사이클 동안 21일 (3주)
니볼루맵	이전 증상이 나타나지 않은 한, 예방약이 투여되지 않아야 한다.	3 mg/kg	60 분 IV 주입	1일	첫 번째 4 사이클 동안 21일 (3주) 사이클 5+동안 14일 (2주)
이필리무맵	이전 증상이 나타나지 않은 한, 예방약이 투여되지 않아야 한다.	1 mg/kg	60 분 IV 주입	1일	4 사이클 동안 21일 (3주)

[0317]

[0318] 참가자는 하기 기준 중 하나가 충족될 때까지 프로토콜 요법을 받았다: 질환 진행, 완료된 프로토콜 요법, 용량 조절/지연에도 불구하고 독성으로 인해 참가자는 프로토콜 요법에 대해 내성이 없는 것으로 간주됨 (하나의 제제가 독성으로 인해 중단되는 경우 참가자는 다른 연구 제제를 받는 것을 지속할 수 있음), 조사자의 판단으로 추가의 치료에 대해 환자가 허용될 수 없게 하는 환자의 상태의 일반적 또는 특정 변화, 또는 추가의 프로토콜 요법에 대한 동의의 철회.

[0319] 연구 참여는 다음 중 어느 하나가 발생될 때 종료되었다: 연구 활동의 완료, 동의의 철회, 참가자가 안전성, 거동, 연구 종료 또는 관리 이유로 조사자의 재량으로 후속처리되지 못함. 각각의 치료군에 대한 환자 반응 및 연구 지속은 도 2에 나타나 있다.

[0320] 상관적/특수 연구 및 실험실 처리 및 분석

- [0321] 대변 미생물군집의 평가
- [0322] 미리 지정된 시점에 샘플을 수집하였다. 대변 물질은 치료 시작 (기준선) 및 13주 시작시의 2개의 시점에서 환자에 의해 100 mL 수집 용기에서 수집되었다.
- [0323] PowerSoil DNA 단리 키트 (Mo Bio, USA)를 사용하여 0.25g의 대변으로부터 총 게놈 DNA를 단리하였다. 정제된 DNA는 1% 아가로스 겔 상에서 분리되어 밀도측정법 및 분광광도법 (NanoDrop 1000; Thermo Scientific, USA)에 의해 정량화될 것이다. 스테아른(Stearns) 등에 의해 기재된 바와 같이, PCR 프로토콜은 사용되어 모든 샘플로부터의 박테리아 16S rRNA 유전자를 증폭시킬 것이다. 12 PCR 이후 어댑터 서열의 Illumina 부분을 포함하는 프라이머를 사용하여 V4 및 V5 영역을 증폭시켰다. 하기 서열에서 M은 A 또는 C일 수 있다.
- [0324] 서열번호: 1 V4-F:
- [0325] ACACTCTTCCCTACACGACGCTCTCCGATCTGTGCCAGCMGCCGCGGTAA.
- [0326] 서열번호: 2 V4-R:
- [0327] ACACTCTTCCCTACACGACGCTCTCCGATCTGTGCCAGCMGCCGCGGTAA.
- [0328] 서열번호: 3 V5-F:
- [0329] ACACTCTTCCCTACACGACGCTCTCCGATCTGATTAGATACCCTGGTAG.
- [0330] 서열번호: 4 V5-R:
- [0331] GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTCCGATCTCCGTCAATTCMTTGTAGTTT.
- [0332] 완전한 Illumina 어댑터 및 바코드는 Illumina 라이브러리를 만들기 위해 PCR의 또 다른 5 사이클에 의해 첨가되었다. 바이오분석기 및 QC에 대해 확인하는 qPCR 이후, 복수의 라이브러리가 동등하게 혼합되었다. 시퀀싱 2X100bp의 페어드-엔드(paired-end)는 Illumina HiSeq 2000에 의해 수행될 것이다. 서열은 폐쇄형=참조(closed=reference)에 대해 USEARCH알고리즘을 사용하여 다양한 백분율 동일성에서 클러스터링되었다. 13개의 분류는 이후 스미스(Smith) 등에 기재된 RDP 2.4 분류기를 사용하여 할당되었다.
- [0333] Illumina/Solexa 고처리량 시퀀싱을 사용하여 16S rRNA 유전자를 시퀀싱하였다. 라이브러리는 박테리아 16S rRNA의 V3 영역의 증폭에 의해 모든 샘플에 대해 제작되었다. 바코드는 페어드 엔드 관독으로 다중 Illumina 시퀀싱을 위해 각 샘플을 고유하게 인덱싱하고 표지하기 위해 생성되었다. 16S rRNA 추출의 유효성을 보장하기 위해 복수의 테스트 실행을 먼저 생성하였고 대변 샘플에서의 증폭 및 표준 QC를 수행하여 다중 Illumina 시퀀싱의 품질을 조사하였다. 저품질 판독을 제거하고, 어셈블리에 완벽하게 일치하는 유일한 판독값을 추가의 다운스트림 분석에 대해 보관하였다.
- [0334] 혈청 사이토카인의 평가
- [0335] 하나의 10 mL CPT 튜브를 7, 13, 17 및 25주 (+/- 1 주) 동안 니볼루맙 및 이필리무맙의 시작 전 7일 이내에 수집하였다. 전처리 샘플을 샘플이 이필리무맙 / 니볼루맙 투여에 선행하는 한, 요법의 개시의 오전에 수집될 수 있다. 일상적인 혈액 샘플 수집의 시점에 샘플을 수집하기 위해 노력하였다. 혈액을 10 mL CPT 진공관에 수집하였고 실온에서 유지하면서 천천히 약 8-10회 뒤집었다.
- [0336] 10 mL CPT 튜브 샘플을 이상적으로 4-6시간의 윈도우 내에 가능한 빠르게 처리하였다. CPT 튜브를 20 분 동안 실온에서 1800 x g (Sorvall RT6000 원심분리기 상에서의 대략 2800 rpm)으로 원심분리하였다. 원심분리 후, CPT 튜브에서의 혈장을 겔 플러그에 대해 온건하게 피펫팅하여 겔의 상부에 붙어 있는 세포를 제거하였다. 세포 현탁액을 50 mL 원뿔형 폴리프로필렌 튜브로 이송하였다. cRPMI를 총 40 mL에 첨가하였다. 계수를 위한 세포 현탁액의 10 mL 분취량을 제거하였다. 50 mL 튜브를 이후 7분 동안 실온에서 250 x g로 원심분리하였다. 원심분리가 완료된 경우, 상청액을 흡입하였다. PMBC를 동결보존하거나 새로 사용하였다.
- [0337] 관련 WBC 서브세트 단리를 이전에 보고된 기술을 통해 수행하였다. PBMC를 PBS, 2% FCS 및 0.1% (wt/vol) 아지드화나트륨과 FcIII/IIR-특정 항체의 혼합물에 침지하여 비특이적 결합을 차단하고 CD11c, I-Ab (MHC 부류 II), CD86, CD11b, Gr1, CD49b, CD3, CD25 또는 Lag-3에 대한, 또는 아넥신 V (BD Biosciences)와의 형광색소-커플링된 항체의 상이한 조합으로 세포를 염색하였다. FACSCalibur (Beckton Dickinson) 상에서의 형광 데이터를 수집하였고, FlowJo 소프트웨어 (Tree Star)를 사용하여 분석하였다. 이 방법은 칼민(Chalmin) 등에 의해 종래에

공개되었다.

- [0338] 효과의 평가변수 측정
- [0339] 기준선으로부터 13주 요법까지의 대변의 *비피도박테리움* 조성의 변화
- [0340] 출원인은 기준선에서의 *비피도박테리움* 종의 비율을 평가하였고, 이를 12주 요법의 완료 이후 관측된 비율과 비교하였다.
- [0341] RECIST 기준에 의한 최상의 전반적인 반응
- [0342] 반응은 이 시험에서 이차 평가변수였다. 이 연구의 이러한 목적을 위해 환자를 12주마다 반응에 대해 재평가하였다. 고형 종양 (RECIST) 가이드라인 (버전 1.1)에서의 수정된 반응 평가 기준에 의해 제안된 신규 국제 기준을 사용하여 이 연구에서 도 3 및 4에 나타난 반응 및 진행을 평가하였다.¹⁴ 결과는 니볼루맙/이필리무맙 치료를 받은 대부분의 환자가 진행성 질환을 나타내었고, 한편 니볼루맙/이필리무맙 + CBM588 LBP 치료를 받은 환자는 안정적인 질환 또는 치료에 대한 부분 반응의 특성을 가지는 것을 나타낸다. 공개된 RECIST 문헌은 <http://www.eortc.be/RECIST>에서 이용가능하다. 종양 병변의 최대 직경 (일차원적 측정) 및 악성 림프절의 경우의 최단 직경의 변화를 RECIST 기준에 사용하였다.
- [0343] 평가가능한 독성. 모든 환자가 VV2003 단독으로 또는 니볼루맙 및 이필리무맙과 조합되는 그것의 최초 치료의 시점으로부터 독성에 대해 평가가능하였다
- [0344] 평가가능한 객관적 반응. 기준선에 존재하는 측정가능한 질환을 갖고, 요법의 적어도 하나의 사이클을 받고, 그것의 질환을 재평가한 환자만이 반응에 대해 평가가능한 것으로 간주되었다. 이들 환자는 하기 언급된 정의에 따라 분류된 그것의 반응을 가졌다. (주석: 사이클 1의 종료 이전에 객관적인 질환 진행을 나타내는 환자는 평가가능한 것으로 간주되었다).
- [0345] 평가가능한 비-표적 질환 반응. 평가가능하지만 측정가능한 질환의 정의를 충족하지 않는 기준선에 존재하는 병변을 갖고, 요법의 적어도 하나의 사이클을 받았고, 그것의 질환을 재평가한 환자는 비-표적 질환에 대해 평가가능한 것으로 간주될 것이다. 반응 평가는 병변의 존재, 부재, 또는 명백한 진행에 기초하였다.
- [0346] 측정가능한 질환. 측정가능한 병변은 흉부 x-선에 의한 ≥ 20 mm 또는 임상 검사에 의한 CT 스캔, MRI, 또는 캘리퍼스로의 ≥ 10 mm와 같이 적어도 하나의 치수 (기록되는 최장 직경)로 정확하게 측정될 수 있는 것으로 정의된다. 모든 종양 측정은 밀리미터 (또는 센티미터의 소수점 이하 자릿수)로 기록되었다.
- [0347] 이전에 조사된 영역에 위치한 종양 병변은 측정가능한 것으로 간주되었다.
- [0348] 악성 림프절. 병리적으로 확대되고 측정가능한 것으로 간주하기 위해, 림프절은 CT 스캔 (CT 스캔 슬라이스 두께는 5 mm 이하인 것으로 권장됨)에 의해 평가될 때 단축에서 ≥ 15 mm이어야 한다. 기준선에서 후속처리시, 유일하게 단축만이 측정되고 추적되었다.
- [0349] 측정가능하지 않은 질환. 작은 병변 (최장 직경 <10 mm 또는 ≥ 10 mm 내지 <15 mm 단축을 갖는 병리적 림프절)을 포함하는 모든 다른 병변 (또는 질환의 부위)는 측정가능하지 않은 질환으로 간주되었다. 골 병변, 연수막 질환, 복수, 흉막/심막 삼출, 림프관염/폐렴, 염증성 유방 질환 및 복부 종괴 (CT 또는 MRI가 후속되지 않음)는 측정가능하지 않은 것으로 간주되었다.
- [0350] 표적 병변. 기관당 최대 2개의 병변 및 전체적으로 모든 관여된 기관을 나타내는 5개의 병변까지의 모든 측정가능한 병변을 표적 병변으로 식별하였고 기준선에서 기록하고 측정하였다. 표적 병변은 모든 관여된 기관을 나타내는 그것의 크기 (가장 긴 직경을 갖는 병변)에 기초하여 선택되었지만, 추가로 그 자체가 재현가능한 반복 측정이 가능한 것이어야 한다. 경우에 따라 가장 큰 병변이 그 자체가 재현가능한 측정에 적합하지 않은 경우가 있을 수 있으며, 이 상황에서 재현가능하게 측정할 수 있는 그 다음으로 큰 병변을 선택해야 한다. 모든 표적 병변에 대한 직경 (비-결정 병변의 경우에 최장, 결정 병변의 경우에 단축)의 합이 계산되어 기준선 합계 직경으로 기록될 것이다. 림프절이 총합에 포함되는 경우, 유일하게 단축만이 합계에 더해진다. 기준선 합계 직경은 질환의 측정가능한 치수의 임의의 객관적인 종양 퇴행을 추가로 특성화하기 위해 참조로 사용될 것이다.
- [0351] 비-표적 병변. 5개 초과 표적 병변으로 임의의 측정가능한 병변을 포함한 모든 다른 병변 (또는 질환의 부위)은 비-표적 병변으로 식별되어야 하며, 또한 기준선에서 기록되어야 한다. 이들 병변의 측정이 필요한 것은 아니지만, 후속 기간에 걸쳐 각각의 존재, 부재 또는 드문 경우에 있어서의 명백한 진행을 주목하여야 한다.

- [0352] 측정가능한 질환의 평가 방법
- [0353] 모든 측정을 눈금자 또는 캘리퍼스를 사용하여 미터법으로 측정하고 기록하여야 한다. 모든 기준선 평가는 치료의 시작과 최대한 가깝게 수행되어야 하며 치료 시작 전에 4주를 넘지 않아야 한다.
- [0354] 기준선에서 그리고 후속 기간 동안 각각 확인되고 보고된 병변을 특성화하기 위해 평가의 동일한 방법 및 동일한 기술을 사용하여야 한다. 영상화-기반 평가가 후속처리 중인 병변(들)을 영상화할 수 없지만 임상 검사로 평가할 수 있는 경우가 아니면 임상 검사에 의한 평가보다 선호된다.
- [0355] 임상 병변: 임상 병변은 유일하게 이것이 표피 (예를 들어, 피부 결절 및 측정가능한 림프절)이고 캘리퍼스를 사용하여 평가되는 ≥ 10 mm 직경인 경우 (예를 들어, 피부 결절), 측정가능한 것으로 간주될 것이다. 피부 병변의 경우, 병변의 크기를 추정하기 위한 눈금자를 포함하여 컬러 사진술에 의한 문서화가 권장된다.
- [0356] 흉부 x-선: 흉부 x-선 상의 병변은 이것이 통기되는 폐에 의해 분명하게 획정되고 둘러싸인 경우에 측정가능한 병변으로 허용가능하다. 그러나, CT가 바람직하다.
- [0357] 종래의 CT 및 MRI: 이 가이드라인은 CT 슬라이스 두께가 5 mm 이하라는 가정을 기반으로 CT 스캔 상에서의 병변의 측정가능성을 정의하였다. CT 스캔이 5 mm 초과 슬라이스 두께를 가지는 경우, 측정가능한 병변에 대한 최소 크기는 슬라이스 두께의 2배이어야 한다. MRI는 또한 특정 상황에서 (예를 들어, 신체 스캔의 경우) 허용가능하여야 한다.
- [0358] MRI의 사용은 복잡한 문제가 남아있다. MRI는 탁월한 콘트라스트, 공간적, 및 시간적 해상도를 가지지만; 이미지 품질, 병변 선명도, 및 측정에 크게 영향을 미치는 MRI에 관련된 다수의 이미지 획득 변수가 존재한다. 게다가, MRI의 이용가능성은 전세계적으로 다양하다. CT와 마찬가지로, MRI가 수행되는 경우, 사용되는 스캐닝 서열의 기술적 사양은 질환의 유형 및 부위의 평가를 위해 최적화되어야 한다. 게다가, CT와 마찬가지로, 후속처리 시 사용되는 양식은 기준선에서 사용되는 것과 동일하여야 하고, 병변은 동일한 펄스 시퀀스에서 측정/평가되어야 한다. 모든 스캐너, 신체 부위 및 질환에 대한 특정 MRI 펄스 서열 파라미터를 처방하는 것은 RECIST 가이드라인의 범위를 벗어난다. 이상적으로, 동일한 유형의 스캐너를 사용하여야 하고, 이미지 획득 프로토콜은 이전 스캔과 가능한 최대한 근접하게 따라야 한다. 신체 스캔은 가능한 경우 숨 참기 스캐닝 기술로 수행하여야 한다.
- [0359] PET-CT: 현재는, 조합된 PET-CT의 저선량 또는 감쇠 보정 CT 부분이 항상 RECIST 측정과 함께 사용하기 위한 최적의 진단 CT 품질인 것은 아니다. 그러나, 현장에서 PET-CT의 일부로 수행되는 CT가 진단 CT (IV 및 경구 콘트라스트 사용)와 동일한 진단 품질임을 문서화할 수 있는 경우, PET-CT의 CT 일부가 RECIST 측정을 위해 사용될 수 있고, 시간 경과에 따라 암 병변을 정확하게 측정하는 데 있어서 종래의 CT와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 그러나, CT의 PET 부분은 그것이 정기적으로 또는 연속적으로 수행되지 않는 경우 조사자에게 편향을 줄 수 있는 추가 데이터를 도입한다는 것을 유의한다.
- [0360] 초음파: 초음파는 병변 크기의 평가에 유용하지 않으며 측정 방법으로서 사용되지 않아야 한다. 초음파 검사는 나중에 독립적인 검토를 위해 전체적으로 재현할 수 없으며, 이것은 작업자에 따라 다르기 때문에 한 평가에서 다음 평가까지 동일한 기술 및 측정이 수행될 것이 보장될 수 없다. 새로운 병변이 연구의 과정에서 초음파에 의해 확인되는 경우, CT 또는 MRI에 의해 확인하는 것이 권장된다. CT시 방사선 노출에 대한 우려가 존재한다면, MRI가 선택된 경우에 CT 대신에 사용될 수 있다.
- [0361] 표적 병변의 평가
- [0362] 완전 반응 (CR): 모든 표적 병변의 소멸. (표적이든 비표적이든) 임의의 병리학적 림프절은 단축이 <10 mm로 감소되어야 한다. 부분 반응 (PR): 기준선 합계 직경을 기준으로 하여 표적 병변의 직경의 합계의 적어도 30% 감소. 진행성 질환 (PD): 연구에 대한 최소 합계 (이는 이것이 연구에서 최소인 경우에 기준선 합계를 포함함)를 기준으로 하여 표적 병변의 직경의 합계의 적어도 20% 증가. 20%의 상대적 증가 이외에, 합계는 또한 적어도 5 mm의 절대적인 증가를 나타내어야 한다. (주석: 하나 이상의 새로운 병변의 출현은 또한 진행성인 것으로 간주된다). 안정한 질환 (SD): 연구 중 최소 합계 직경을 기준으로 하여 PR에 대한 자격을 갖기에 충분한 감축이나 PD에 대한 자격을 얻기에 충분한 증가도 없다.
- [0363] 비-표적 병변의 평가
- [0364] 완전 반응 (CR): 모든 비-표적 병변의 소멸. 모든 림프절은 비-병리적인 크기 (<10 mm 단축)이어야 한다. 비-CR/비-PD: 하나 이상의 비-표적 병변(들)의 지속성 및/또는 정상 한계 초과 종양 마커 수준의 유지. 진행성

질환 (PD): 하나 이상의 새로운 병변의 출현 및/또는 기존의 비-표적 병변의 명백한 진행. 명백한 진행은 일반적으로 표적 병변 상태를 능가하지 않아야 한다. 이는 단일 병변 증가가 아니라 전반적인 질병 상태의 변화를 나타내야 한다. "비-표적" 병변의 명확한 진행이 유일하게 예외적이지만, 이러한 상황에서는 치료 의사의 의견이 우선되어야 하며, 진행 상태는 나중에 검토 패널 (또는 수석 조사자)에 의해 확인되어야 한다.

[0365] 최상의 전반적인 반응의 평가

[0366] 최상의 전반적인 반응은 질환 진행/재발까지 치료의 시작으로부터 기록된 최상의 반응이다 (진행성 질환에 대한 기준으로 치료가 시작된 이후 기록된 최소 측정값을 취함). 환자의 최상의 반응 할당은 측정 및 확인 기준 둘 모두의 달성에 좌우될 것이다.

[0367] 등록으로부터 진행까지의 지속기간

[0368] PFS는 치료 시작으로부터 진행 또는 사망 중 어느 것이든 먼저 발생하는 시간까지의 지속기간으로 정의된다.

[0369] 기준선으로부터 13주 요법까지의 샤논 지수 (미생물 다양성의 측정)의 비교

[0370] 섹션 9.1에 기술된 중개 방법(translational method)을 사용하여 본 출원인은 이들 두 시점에서 미생물 다양성을 비교하기 위해 기준선과 12주차에 샤논 지수를 계산할 것이다.

[0371] 치료시 순환하는 Treg의 수준에 대한 기준선에서의 순환하는 Treg의 비율의 비교

[0372] 섹션 9.2에 기술된 중개 방법을 사용하여, 본 출원인은 혈액에서의 Treg의 비율을 추정할 것이다. 이는 임의의 경향을 확인하기 위해 채혈의 일련의 시점 (연구 일정 참조)에 걸쳐 그래프적으로 평가될 것이다.

[0373] 치료시 순환하는 MDSC의 수준에 대한 기준선에서의 순환하는 MDSC의 비율의 비교

[0374] 섹션 9.2에 기술된 중개 방법을 사용하여, 본 출원인은 혈액에서의 MDSC의 비율을 추정할 것이다. 이는 임의의 경향을 확인하기 위해 채혈의 일련의 시점 (연구 일정 참조)에 걸쳐 그래프적으로 평가될 것이다.

[0375] 치료시 동일한 사이토카인의 수준에 대한 기준선에서의 IL-6, IL-8 및 다른 사이토카인의 비교

[0376] 중개 방법을 사용하여, 본 출원인은 혈액에서의 혈청 사이토카인의 비율을 추정할 것이다. 이는 임의의 경향을 확인하기 위해 채혈의 일련의 시점 (연구 일정 참조)에 걸쳐 그래프적으로 평가될 것이다.

[0377] 연구 설계

[0378] 니볼루맵/이필리무맵 단독으로 또는 CBM588와 조합되는 랜덤화된 연구가 기재된다. 본 목적은 니볼루맵/이필리무맵과 조합하여 사용될 때 CBM588의 생물학적 효과를 정의하기 위한 것이다. 출원인의 전임상 데이터는 *비피도박테리움* 종이 면역요법에 연관되는 것을 나타내고; 이에 따라 CBM588은 *비피도박테리움* 종의 수준을 증가시킬 것으로 고려된다. 본 출원인은 *비피도박테리움* 종의 비례 증가를 CBM588에 CBM588의 추가와 비교하고 니볼루맵/이필리무맵 단독만을 받는 환자에 비해 가장 큰 증가를 달성한 코호트를 확인하였다.

[0379] 샘플 크기 및 발생률

[0380] 30명의 환자는 1:2 방식으로 무작위화되어 니볼루맵/이필리무맵 단독 [아암 1] 또는 CBM588 [아암 2]을 받는다. 2년 간격에 걸쳐 30명의 환자 (1개월당 대략 1.5명의 환자)의 발생이 예상되며, (니볼루맵/이필리무맵에 대한 PFS 추정에 기초하여) 평균적으로 대략 12개월의 후속처리가 이어진다. 새로 진단된 mRCC를 가진 환자에 대한 기존 연구를 기반으로 한 이 연구에 대한 예상되는 80% 동의율을 감안하여, 본 출원인은 1개월당 대략 2명의 환자와 접촉할 것이다. 이는 발명자의 기관에서의 신규 환자 수의 현재 비율로 실현가능하다.

[0381] 통계적 분석 계획

[0382] 일차 평가변수: 기준선으로부터 12주 요법까지의 *비피도박테리움* 조성의 비율. 기준선으로부터 12주 요법까지의 샤논 지수 (미생물 다양성의 측정)의 비교. 분석 계획: 기준선으로부터 12주까지의 *비피도박테리움*의 변화는 두 아암에서의 환자에 대해 평가될 것이다. CBM588 포함 아암에서 20명, 그리고 비-CBM588 포함 아암에서 10명을 사용하여 본 출원인은 단측 1형 오류가 0.05인 2그룹 t-검정을 사용하여 2개의 그룹에서 검출된 평균 변화 사이의 1 표준 편차 (*비피도박테리움*에서의 변화의 공통 표준 편차) 차이를 검출하는 80% 능력을 가질 것이다.

[0383] 기준선으로부터 12주 요법까지의 샤논 지수 (미생물 다양성의 측정)의 비교는 유사한 방식으로 수행될 것이다. 이는 이차 측정이기 때문에, 임의의 결론은 이러한 이차 분석에서 내재하는 다중 비교 문제점을 논의할 것이다.

- [0384] 이차 평가변수: (1a) 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588과 함께의 니볼루맵/이필리무맵으로의, RECIST 기준에 의한 최상의 전반적인 반응. 치료 아암 및 RECIST 기준에 따른 반응 (관찰된 반응 대 관찰되지 않은 반응) 사이의 연관성은 피셔(Fisher)의 정확한 테스트로 검사될 것이다. (1b) 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588과 함께의 니볼루맵/이필리무맵으로의, 등록으로부터 진행까지의 지속기간으로 평가된 무진행 생존 (PFS). 분석 계획: 2개의 그룹에 걸친 무진행 생존의 차이는 카플란-마이어 생존 플롯을 사용하여 그래프로 탐구될 것이다. 각각의 2개의 아암에 대한 중앙-무진행 생존 시간이 보고될 것이고, Cox 비례 위험 모델(Cox Proportional Hazards model)은 위험 비율 및 그것의 신뢰 구간을 추정하기 위해 사용될 것이다.
- [0385] 임의의 결론이 다중 비교 문제로 인하여 도출되는 임의의 결론의 한계의 논의를 포함할 것이지만 다중 비교 문제에 대한 조정없이 하기의 탐색적 분석이 수행될 것이다: (2a) 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588과 함께의 니볼루맵/이필리무맵으로의 순환하는 Treg의 수준에 대한 기준선에서의 순환하는 Treg의 비율의 비교. (2b) 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588과 함께의 니볼루맵/이필리무맵으로의 순환하는 골수성-유래된 억제 세포 (MDSC)의 비율의 비교. (2c) 니볼루맵/이필리무맵 단독 대 CBM588과 함께의 니볼루맵/이필리무맵으로의 IL-6, IL-8 및 다른 사이토카인/케모카인의 비교.
- [0386] 실시예 2: 전이성 신장 세포 암종 (mRCC)을 갖는 환자에 대한 니볼루맵/이필리무맵과 조합되는 CBM588 LBP의 항암 효과의 분석
- [0387] 본 출원인은 실시예 1에 기재된 니볼루맵/이필리무맵 및 CBM588 LBP를 포함하는 병용 치료의 항암 효과를 추가로 평가하였다. 치료 시도가 진행되는 환자에 대한 중앙 후속처리 시간은 89주이었다. 시험에 등록된 환자의 특성은 표 5에 나타나 있다.

[0388] [표 5] 환자 특성

	전체	니볼루맙/ 이필리루맙	니볼루맙/ 이필리루맙/ CBM588
	n=29	n=10	n=19
기준선 환자 특성			
연령, 중앙값 (범위)	66 (45-90)	64 (46-79)	64 (45-90)
성별			
남성	21 (72%)	7 (%)	14 (70%)
여성	8 (28%)	2 (%)	6 (30%)
이력			
투명 세포 RCC	19 (63%)	6 (%)	12 (60%)
육종 특징을 가진 투명 세포 RCC	6 (20%)	2 (%)	4 (20%)
비-투명 세포 RCC			
유두상 RCC	1 (3%)	1 (%)	
육종 특징을 가진 유두상 RCC	2 (7%)		2 (10%)
육종성 RCC	2 (7%)	0	2 (10%)
IMDC 위험 카테고리			
양호	1 (3%)	0	0
중간	23 (77%)	7 (%)	17 (80%)
저조	6 (20%)	2 (%)	3 (15%)
신장절제술, 유	13 (43%)	4 (%)	9 (45%)
전이성 부위			
폐	19 (63%)	6 (%)	13 (65%)
종격동 림프절	10 (33%)	5 (%)	5 (25%)
후복막 림프절	9 (30%)	5 (%)	4 (20%)
쇄골상	2 (6%)	0	2 (10%)
골	11 (37%)	4 (%)	7 (35%)
부신	4 (13%)	2 (%)	2 (10%)
간	5 (17%)	2 (%)	3 (15%)
연조직	11 (37%)	2 (%)	8 (40%)
췌장	3 (10%)	1 (%)	2 (10%)
신장절제술 부위	1 (3%)	1 (%)	0

[0389]

[0390] 시험에 등록된 환자에 대해, CBM588과 조합하여 니볼루맙/이필리루맙을 투여받은 환자의 상당수가 CBM588 없이 니볼루맙/이필리루맙을 투여받은 환자와 비교하여 무진행 생존으로 진행되었다 (도 5). 유사하게는, CBM588 없이 이 관문 억제제를 복용한 환자에 비교하여 CBM588과 함께의 관문 억제제의 병용 요법을 투여받은 환자에서 전체 생존이 증가하였다 (도 6).

[0391] [표 6] 무진행 생존.

NI1NIC2	평균 *				중앙			
	추정값	표준 오차	95% 신뢰 구간		추정값	표준 오차	95% 신뢰 구간	
			하한	상한			하한	상한
1.00	15.625	3.095	9.558	21.692	11.000	1.810	7.452	14.548
2.00	62.746	9.183	44.748	80.744				
전체	47.167	7.588	32.296	62.039	23.860	11.074	2.155	45.565

a. 추정값 그것이 불도절단되는 경우에 최장 생존 시간으로 제한된다.

[0392]

[0393] [표 7] 무진행 생존. NI1NIC2의 상이한 수준에 대한 생존 분포의 동일성의 테스트.

전체 비교

	카이-제곱	df	Sig.
로그-순위 (Mantel-Cox)	11.159	1	.001

[0394]

[0395] [표 8] 전체 생존.

NI1NIC2	평균 ^a				종양			
	추정값	표준 오차	95% 신뢰 구간		추정값	표준 오차	95% 신뢰 구간	
			하한	상한			하한	상한
1.00	71.088	11.906	47.751	94.424	.	.	.	.
2.00	88.456	5.687	77.309	99.602	.	.	.	.
전체	82.567	5.832	71.136	93.998	.	.	.	.

a. 추정치는 그것이 중도절단되는 경우에 최장 생존 시간으로 제한된다.

[0396]

[0397] [표 9] 전체 생존: NI1NIC2의 상이한 수준에 대한 생존 분포의 동일성의 테스트.

전체 비교

	카이-제곱	df	Sig.
로그 순위 (Mantel-Cox)	2.007	1	.157

[0398]

[0399] 또한, 니볼루맵/이필리무맵/CBM588 요법의 조합을 받은 더 많은 환자는 암 병변의 변화에 의해 측정되는 요법에 대한 반응성을 나타내었다 (도 7 및 표 10). 유사하게, 전반적인 반응은 자체적으로 관문 억제제를 받은 환자와 비교하여 CBM588을 포함하는 병용 요법을 받은 환자에서 더 높았다 (표 11).

[0400] [표 10] 니볼루맵/이필리무맵 또는 니볼루맵/이필리무맵/CBM을 받은 환자에서의 표적 병변의 반응성.

표적 병변에서의 반응	전체 (n=29)	아암 1 - 니볼루맵/이필리무맵 (n=10)	아암 2 - 니볼루맵/이필리무맵/CBM (n=19)
완전 반응	0	0	0
부분 반응	13	2	11
안정한 질환	10	5	5
진행성 질환	6	3	3

[0401]

[0402] [표 11] 니볼루맵/이필리무맵 또는 니볼루맵/이필리무맵/CBM을 받은 환자의 전반적인 반응.

전반적인 반응	전체 (n=29)	아암 1 - 니볼루맵/이필리무맵 (n=10)	아암 2 - 니볼루맵/이필리무맵 /CBM (n=19)	P 값
ORR	12 (41%)	2 (20%)	10 (53%)	0.096
CR	0	0	0	
PR	12	2	10	
SD	6	2	5	
PD	9	6	4	

[0403]

[0404] 연구로부터의 결과는 관문 억제제 치료만을 받은 환자와 비교하여 더 많은 환자가 CBM588을 포함하는 병용 요법이 투여될 때 치료를 지속할 수 있는 것을 추가로 나타낸다. 또한, 병용 요법을 받은 더 많은 환자는 안정한 질환 또는 치료에 대한 부분적 반응을 나타내었다 (도 8).

[0405] 실시예 3: CBM588에 의한 위장관 조절의 분석

[0406] 특정 이론에 의해 결합되는 것을 의도함 없이, 본원에 기재된 임상 연구에 대한 출원인의 근거는 CBM588이 위장 미생물군집을 수정하여 암에 대한 호스트 면역 기능을 향상시킬 수 있다는 것이었다. 호스트 면역 기능을 향상 시키거나 약화시킬 수 있는 위장관 내의 정밀한 박테리아 집단은 잘 이해되지 않는다. 따라서, CBM588 반응자 그룹의 시간1과 시간2 데이터 사이에서만 종 수준에서 상대적 존재비를 비교하기 위해 윌콕슨(Wilcoxon) 부호 순위 테스트를 수행하였다. 44개 종의 상대적 존재비의 유의한 차이가 감지되었고, 각 그룹에서의 그것의 상대 적 존재비는 박스플롯으로 나타내었다 (다중도 조정은 고려되지 않음) (도 9a-9b, 10a-10f, 11a-11c, 12a-12c 및 13a).

[0407] 암에 대한 면역 관문 요법에 대한 개선된 반응과 연관된 위장관 내의 박테리아의 하나의 가능한 그룹은 *Bifidobacterium*이다. 미생물군집 데이터는 실제로 CBM588 치료 이전 (T1)에서 이후 (T2)까지 위장관 내에서의 *Bifidobacterium*의 증가에 대한 경향을 나타낸다. 이러한 효과는 플라시보 대상체에서 관찰되지 않았다. 또한, 암에 대한 면역 이점의 기초가 될 수 있는 CBM588 치료 대상체에서 특히 다른 박테리아 집단의 증가 및 감소가 존재한다 (도 9a-9b, 10a-10f, 11a-11c, 12a-12c 및 13a).

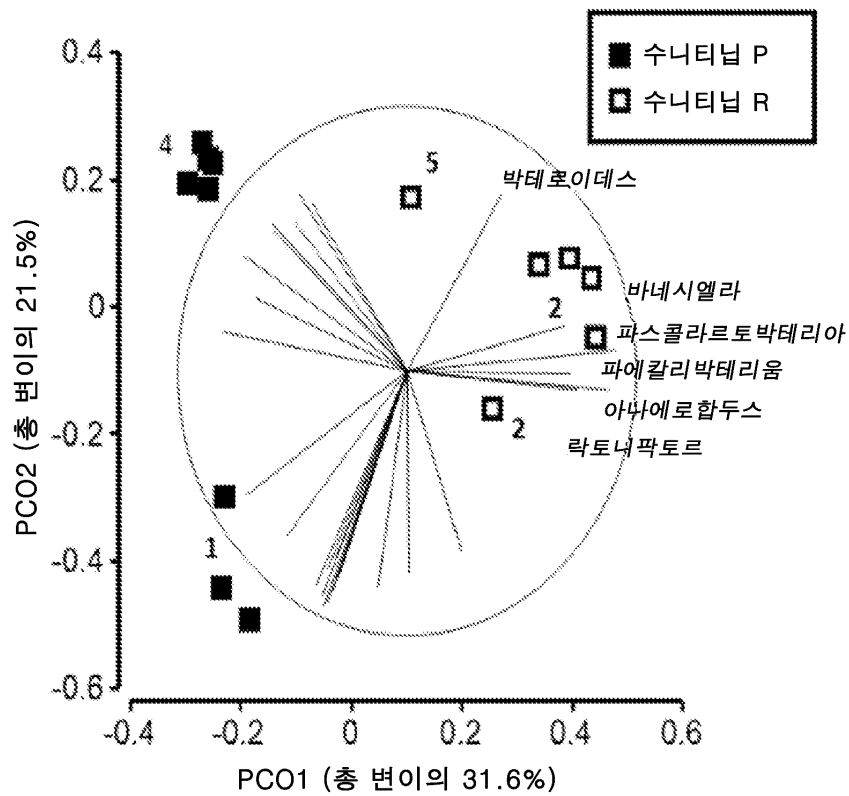
[0408] 참조문헌

- [0409] 1. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER stat fact sheets: kidney and renal pelvis cancer. Bethesda, MD, National Cancer Institute
- [0410] 2. Choueiri TK, Motzer RJ: Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 376:354-366, 2017
- [0411] 3. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, 등: Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 378:1277-1290, 2018
- [0412] 4. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, 등: Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine 378:1277-1290, 2018
- [0413] 5. Vetizou M, Pitt JM, Daillere R, 등: Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. Science 350:1079-84, 2015
- [0414] 6. Sivan A, Corrales L, Hubert N, 등: Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. Science 350:1084-9, 2015
- [0415] 7. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, 등: Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science 359:97-103, 2018
- [0416] 8. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, 등: Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 29:1437-1444, 2018
- [0417] 9. Isa K, Oka K, Beauchamp N, 등: Safety assessment of the Clostridium butyricum MIYAIRI 588(R) probiotic strain including evaluation of antimicrobial sensitivity and presence of Clostridium toxin genes in vitro and teratogenicity in vivo. Hum Exp Toxicol 35:818-32, 2016
- [0418] 10. Seki H, Shiohara M, Matsumura T, 등: Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by Clostridium butyricum MIYAIRI. Pediatr Int 45:86-90, 2003
- [0419] 11. Yasueda A, Mizushima T, Nezu R, 등: The effect of Clostridium butyricum MIYAIRI on the prevention of pouchitis and alteration of the microbiota profile in patients with ulcerative colitis. Surg Today 46:939-49, 2016
- [0420] 12. Sato S, Nagai H, Igarashi Y: Effect of probiotics on serum bile acids in patients with ulcerative colitis. Hepatogastroenterology 59:1804-8, 2012
- [0421] 13. Chalmin F, Ladoire S, Mignot G, 등: Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells. J Clin Invest 120:457-71, 2010

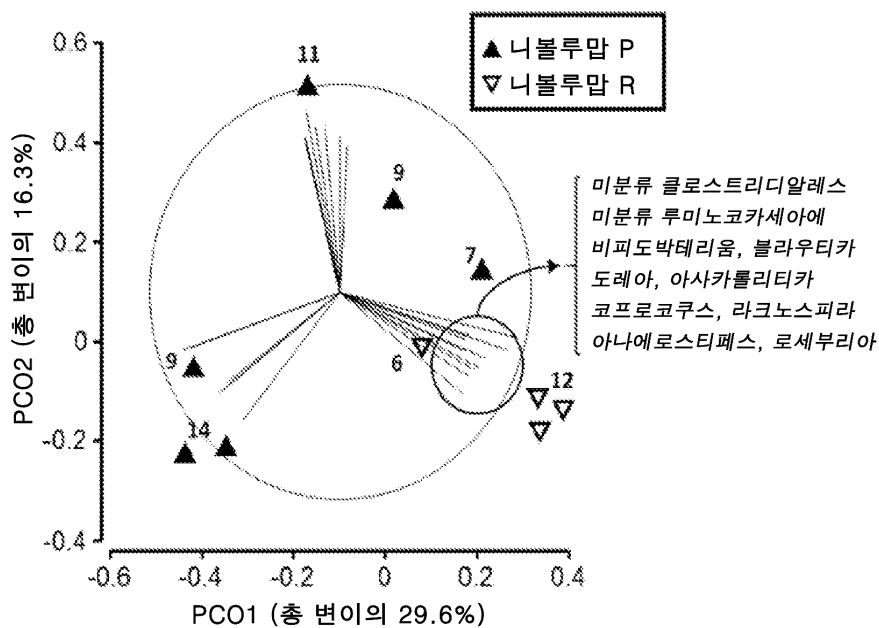
- [0422] 14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, 등: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 45:228-47, 2009
- [0423] 15. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, 등: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-55, 1982

도면

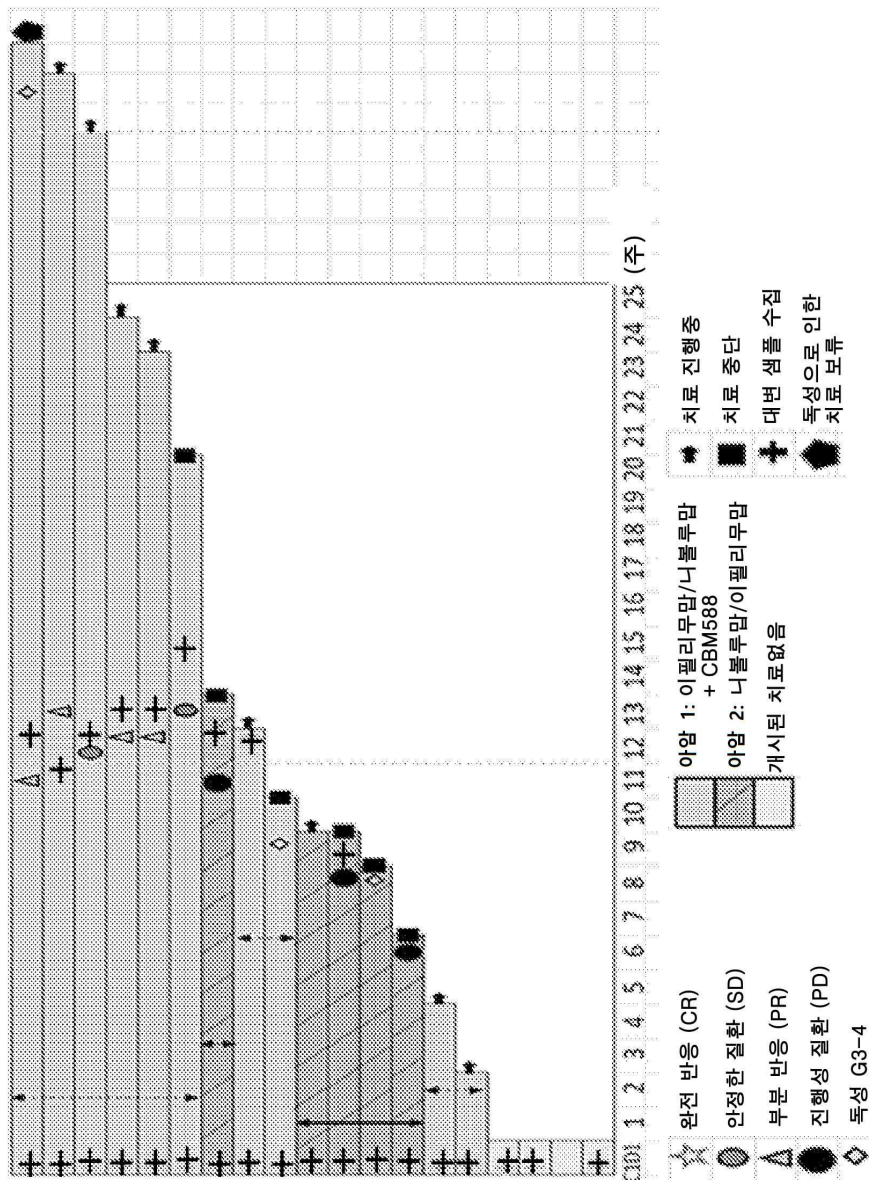
도면1a



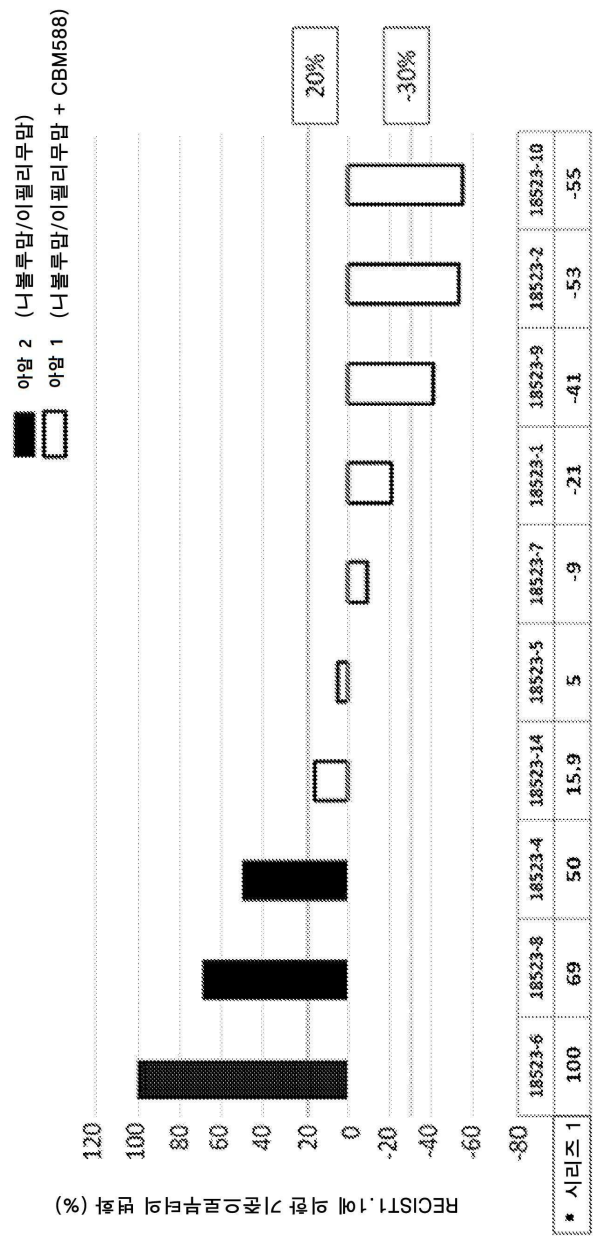
도면1b



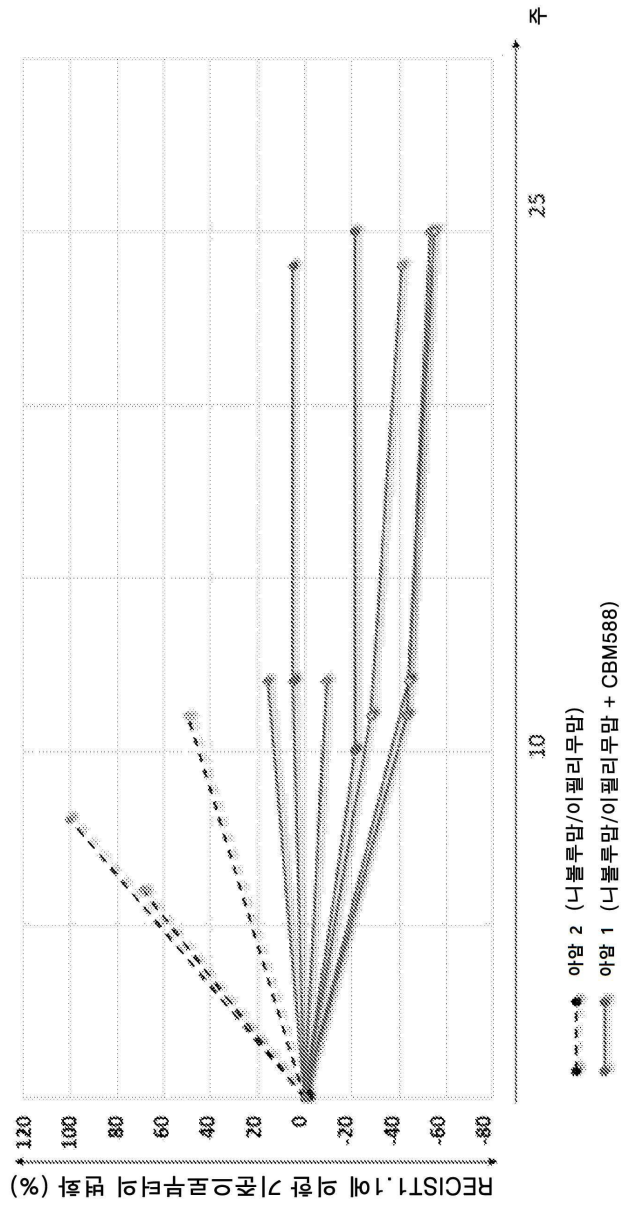
도면2



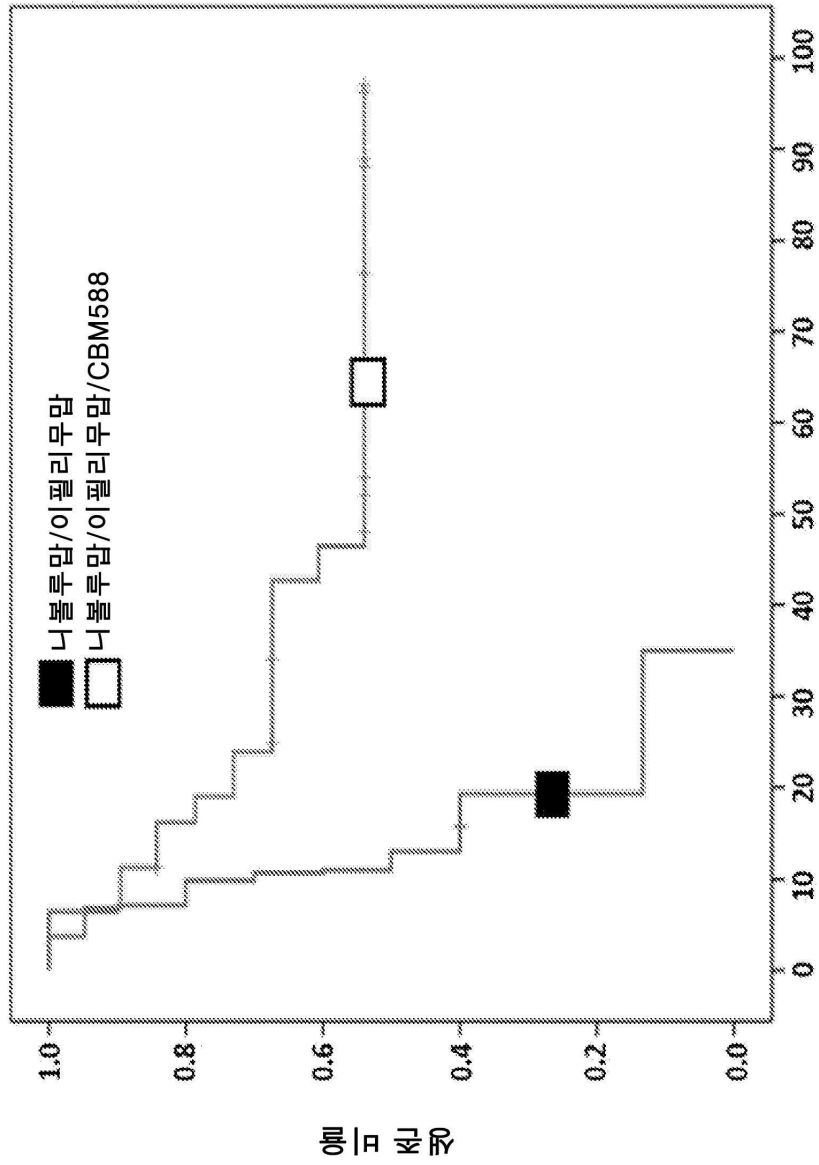
도면3



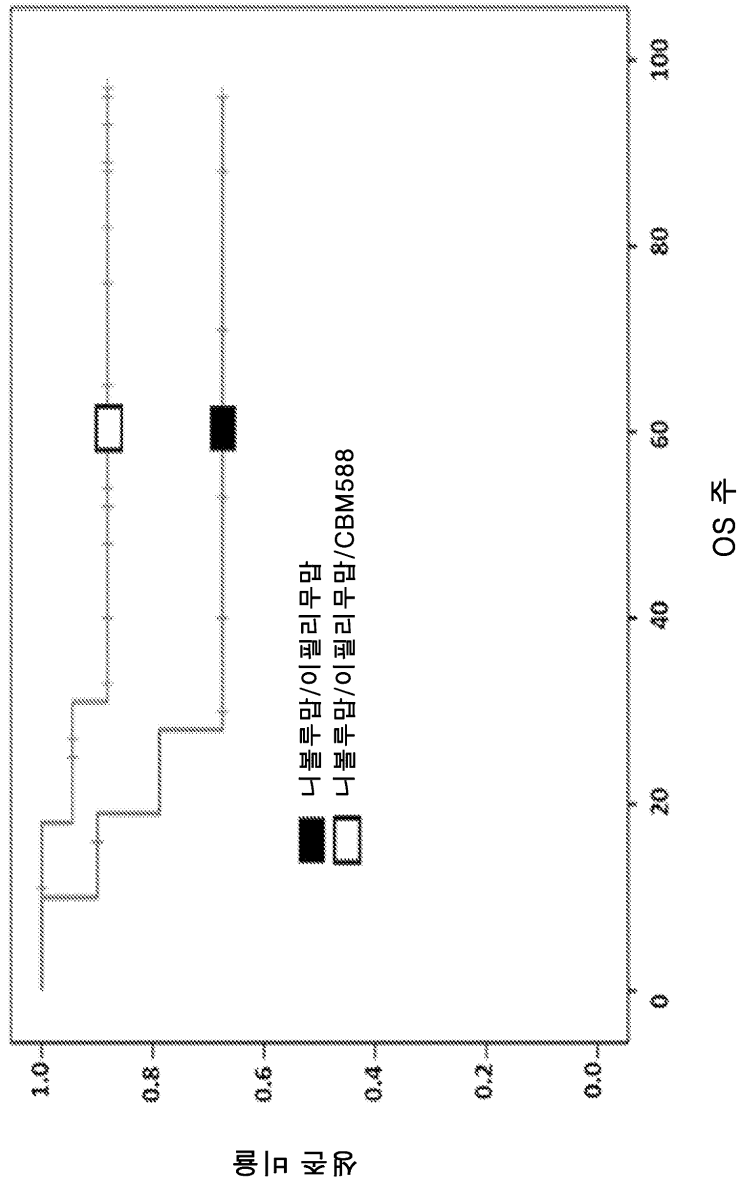
도면4



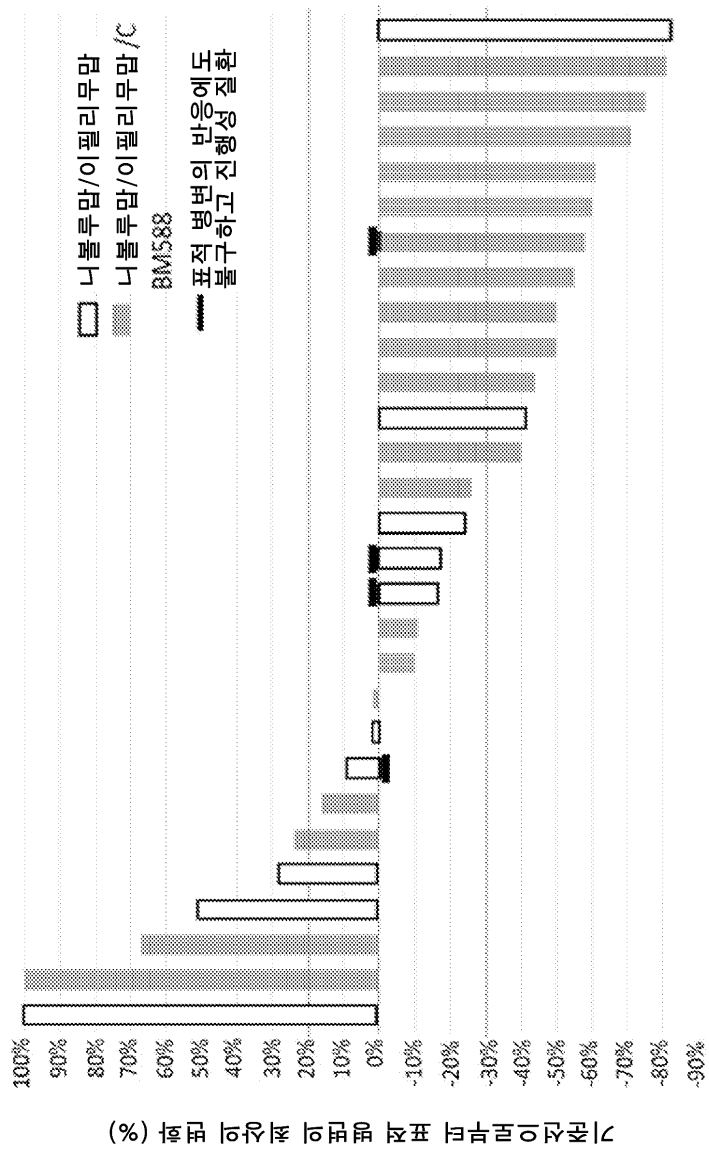
도면5



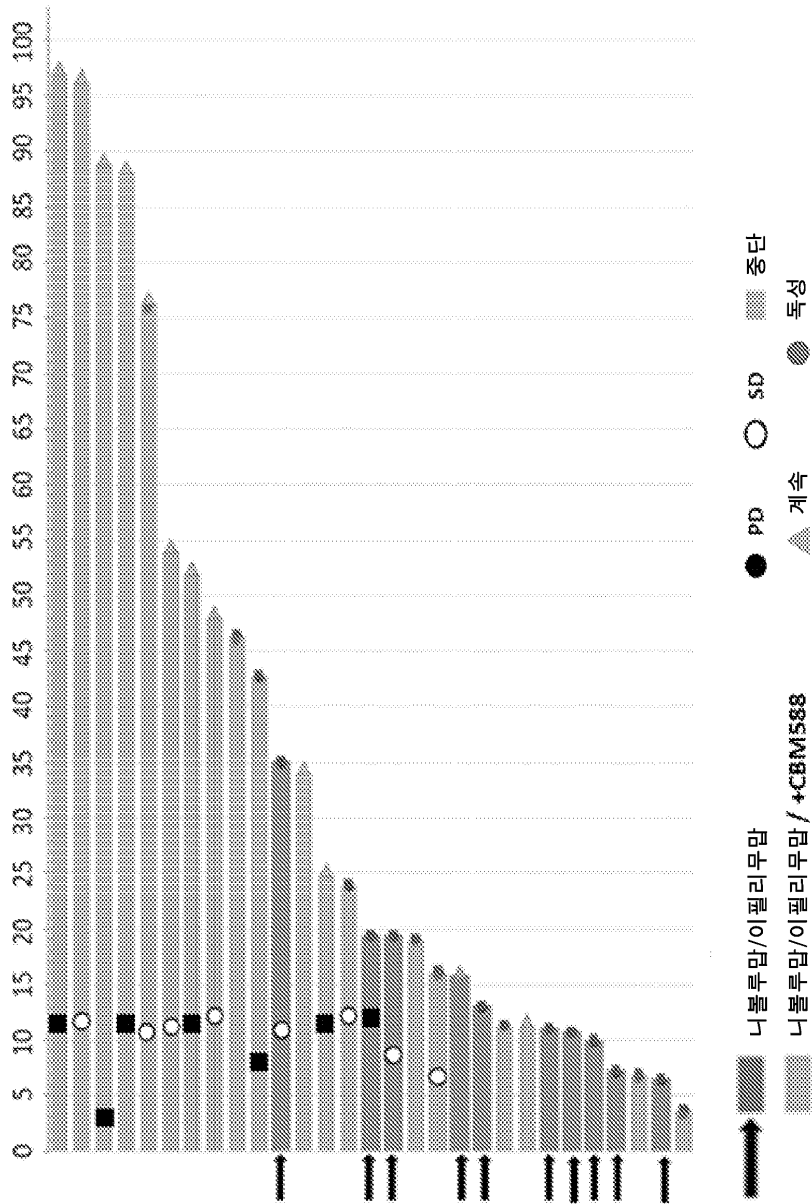
도면6



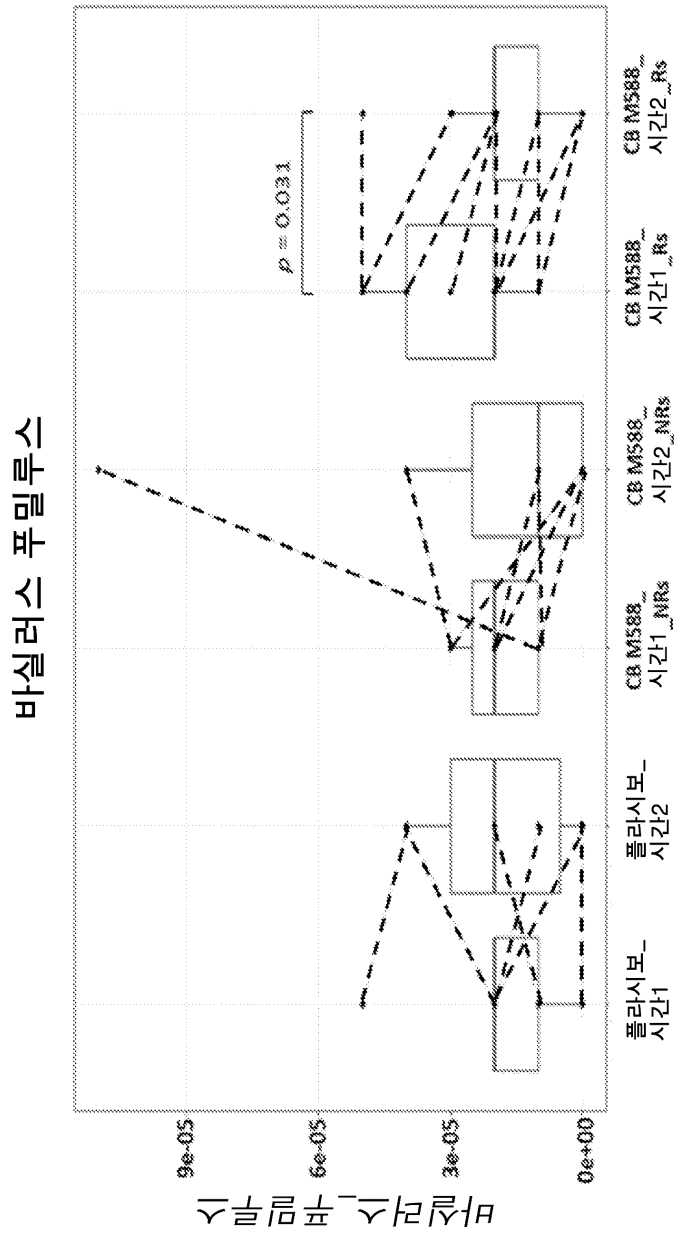
도면7



도면8

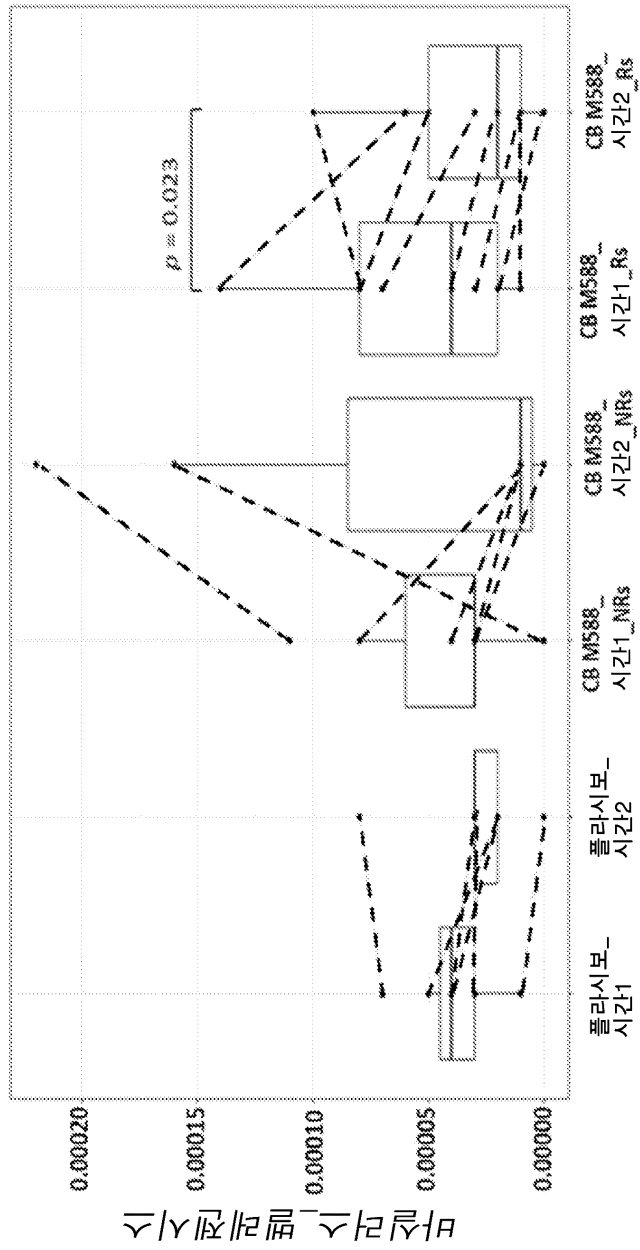


도면9a

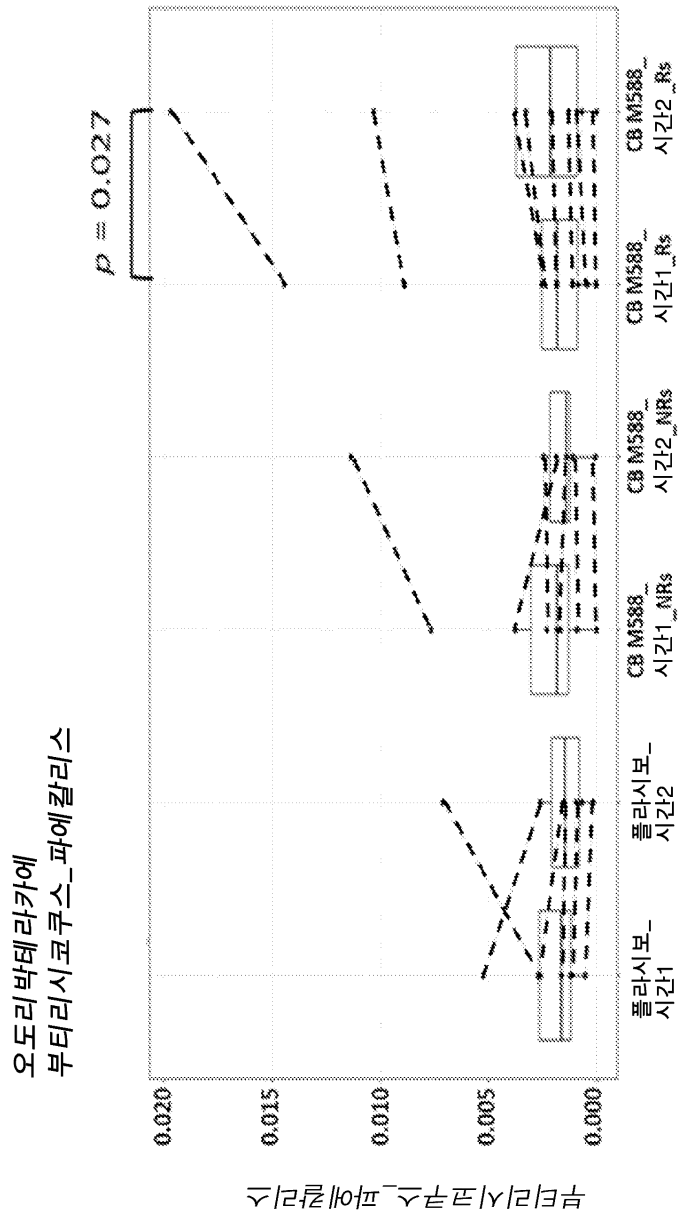


도면9b

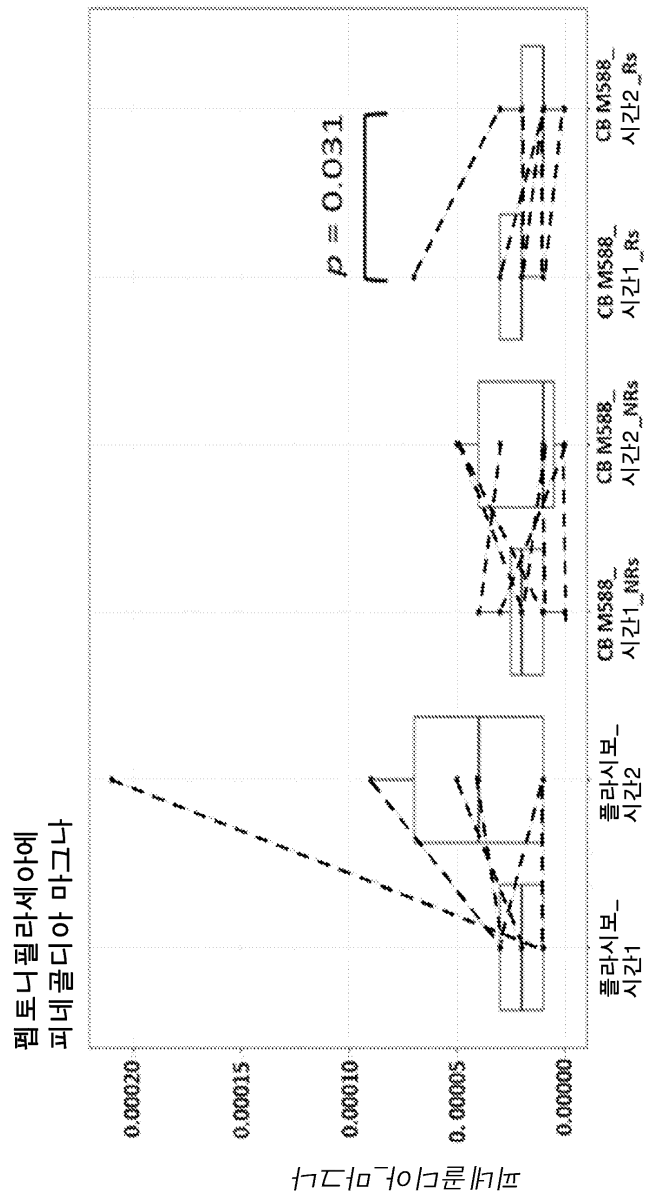
바실러스 벨레젠시스



도면10a

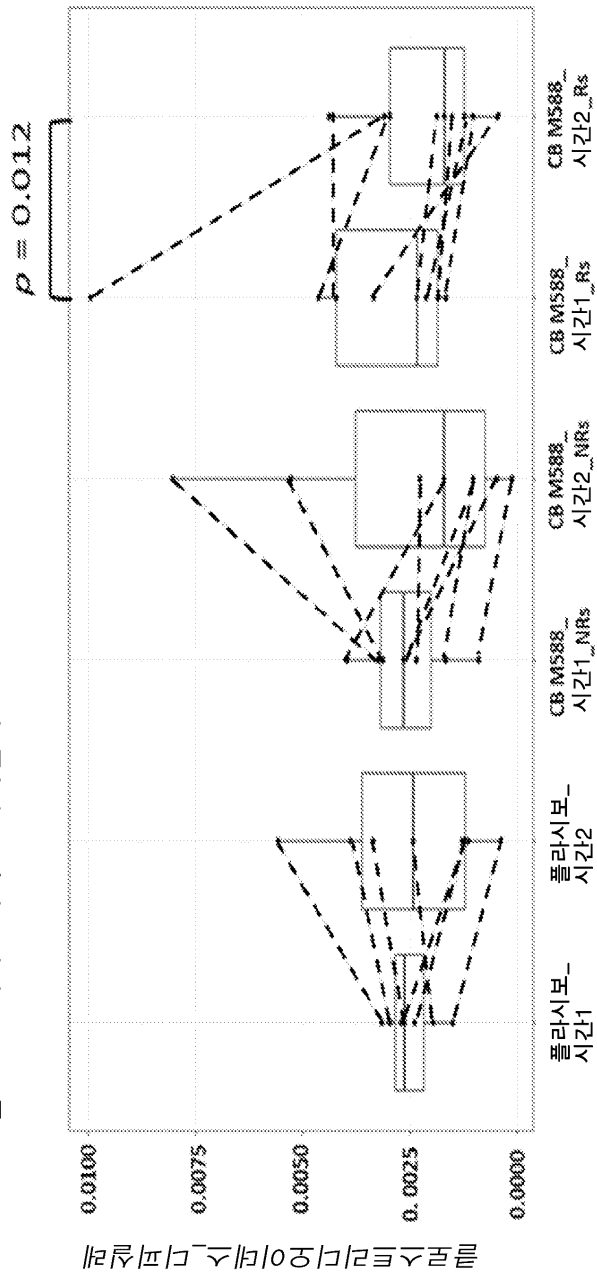


도면10b

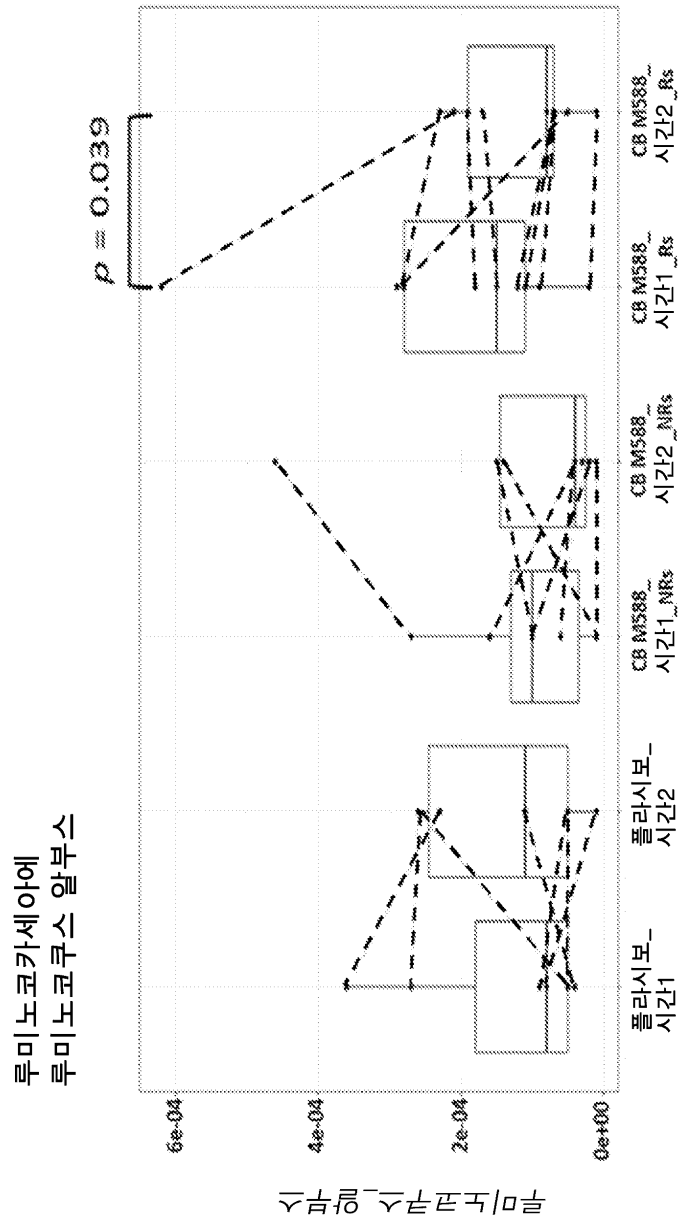


도면10c

펠토코카세아에
클로스트리디오이데스 디퍼실레

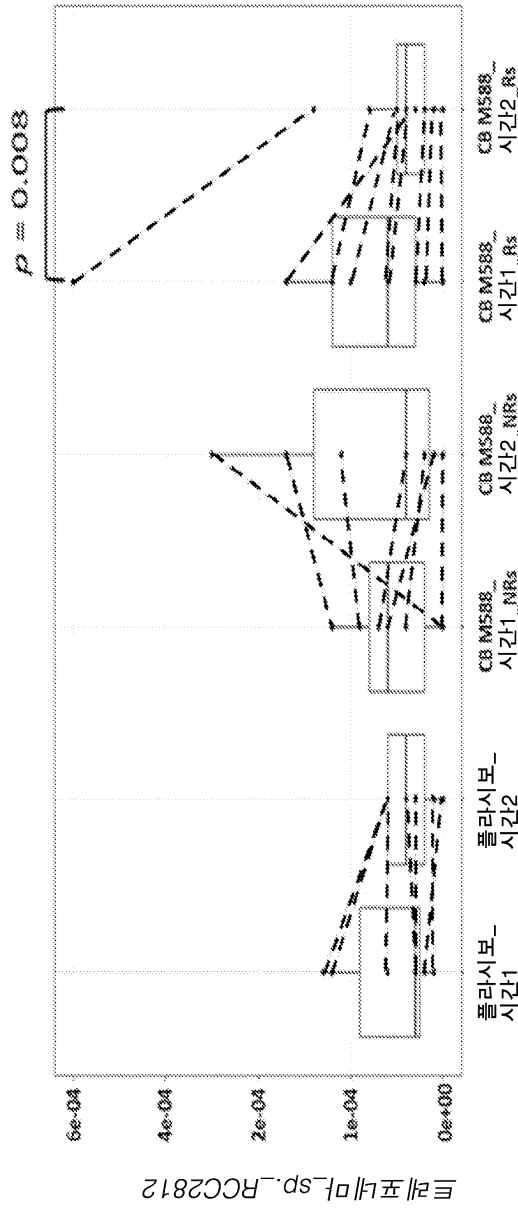


도면10d

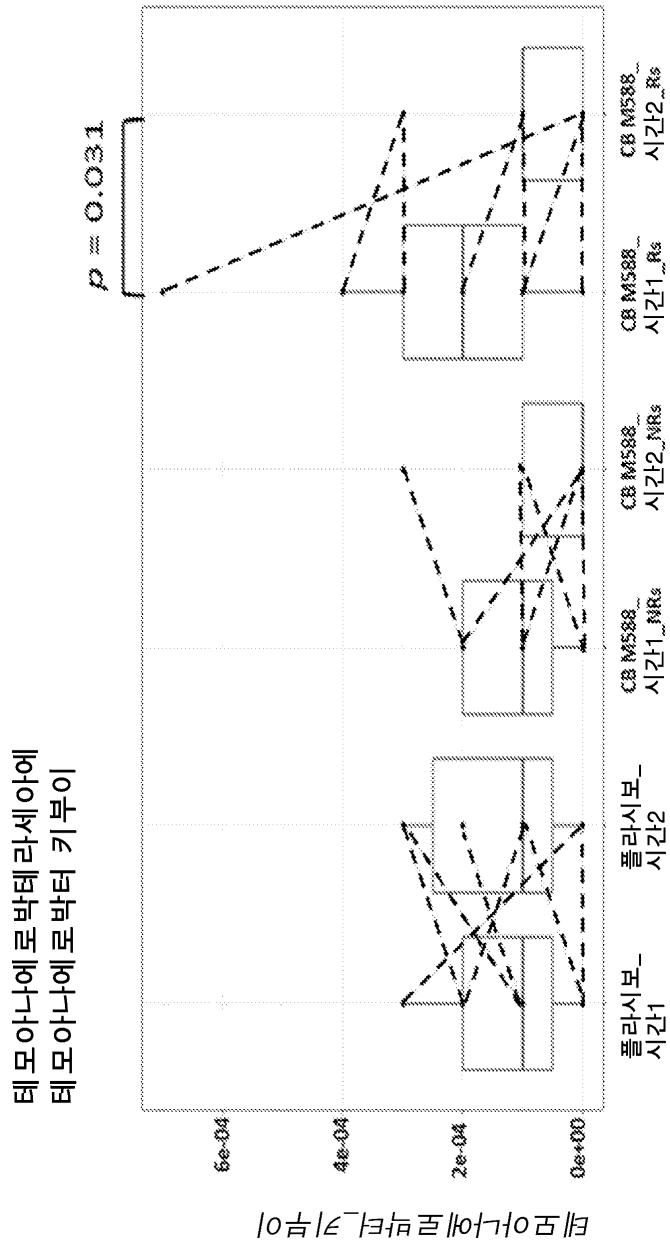


도면10e

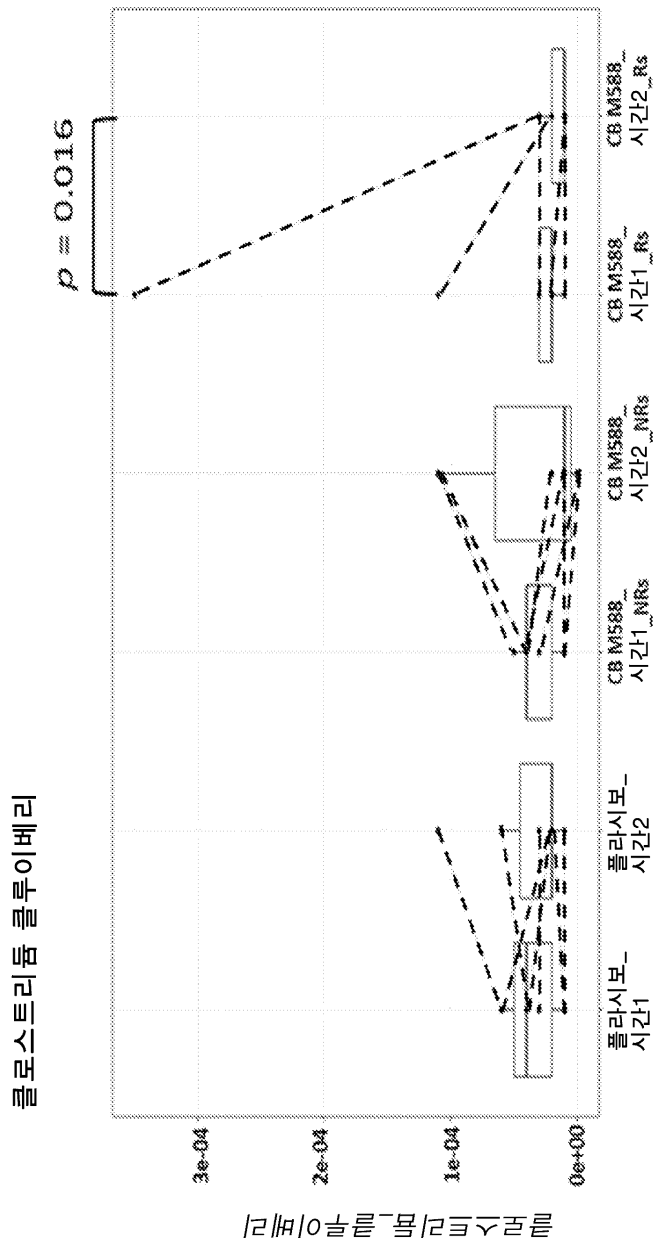
스피로차에 타세아에
트레포네마 sp. RCC2812



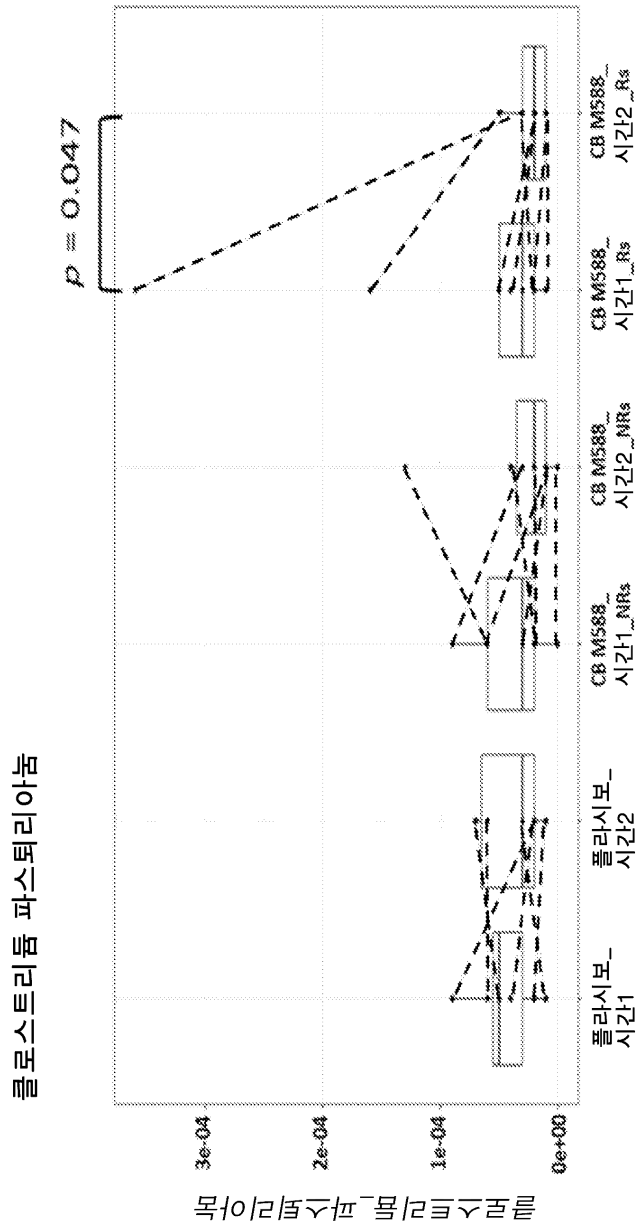
도면10f



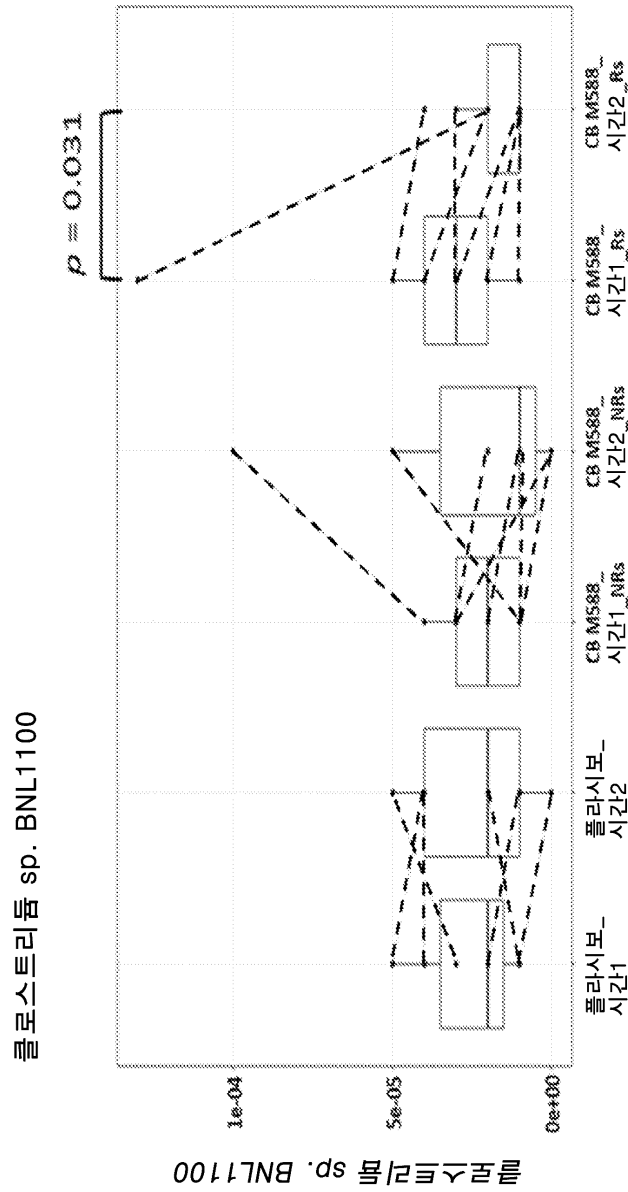
도면11a



도면11b

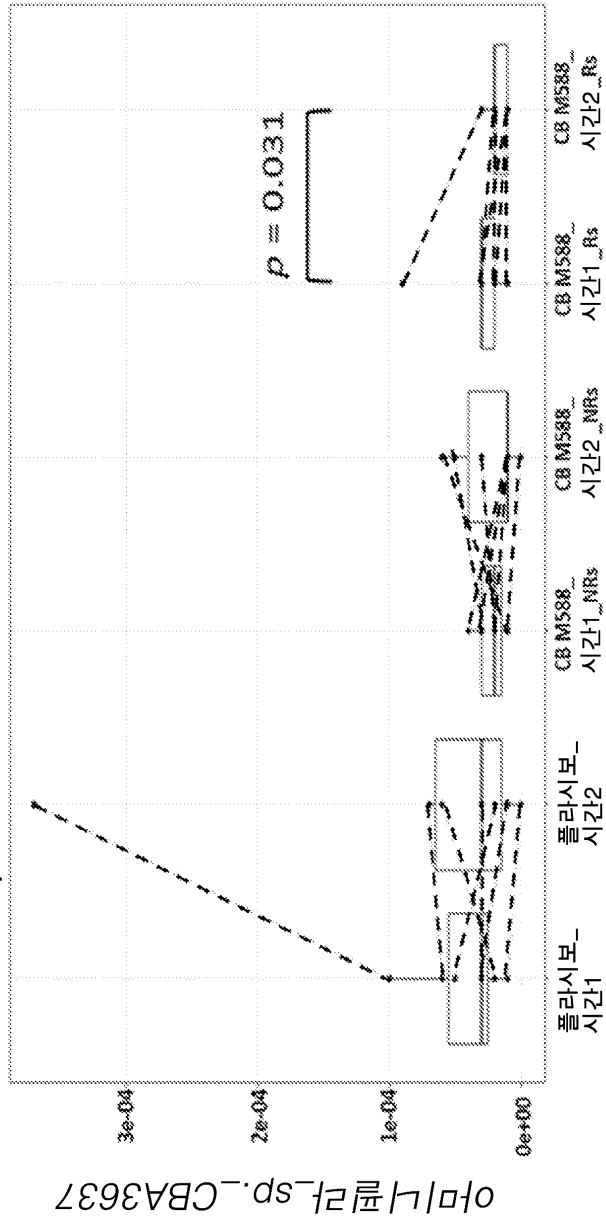


도면11c



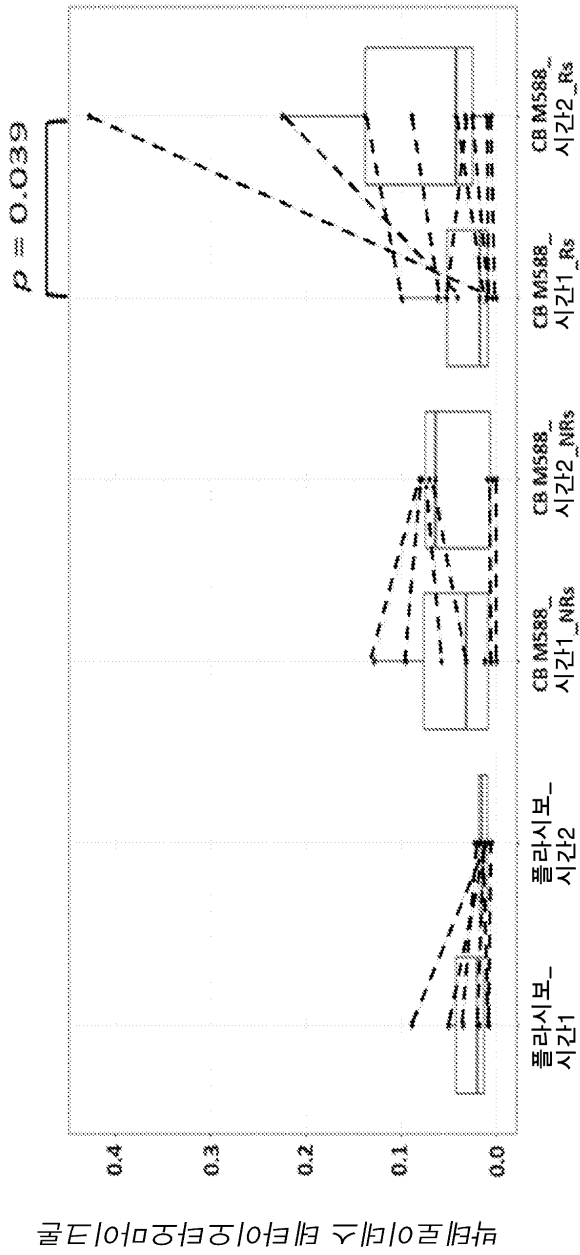
도면 12a

클로스트리디알레스패밀리 XIII. 인세르타에세디스
아미니필라sp CBA3637

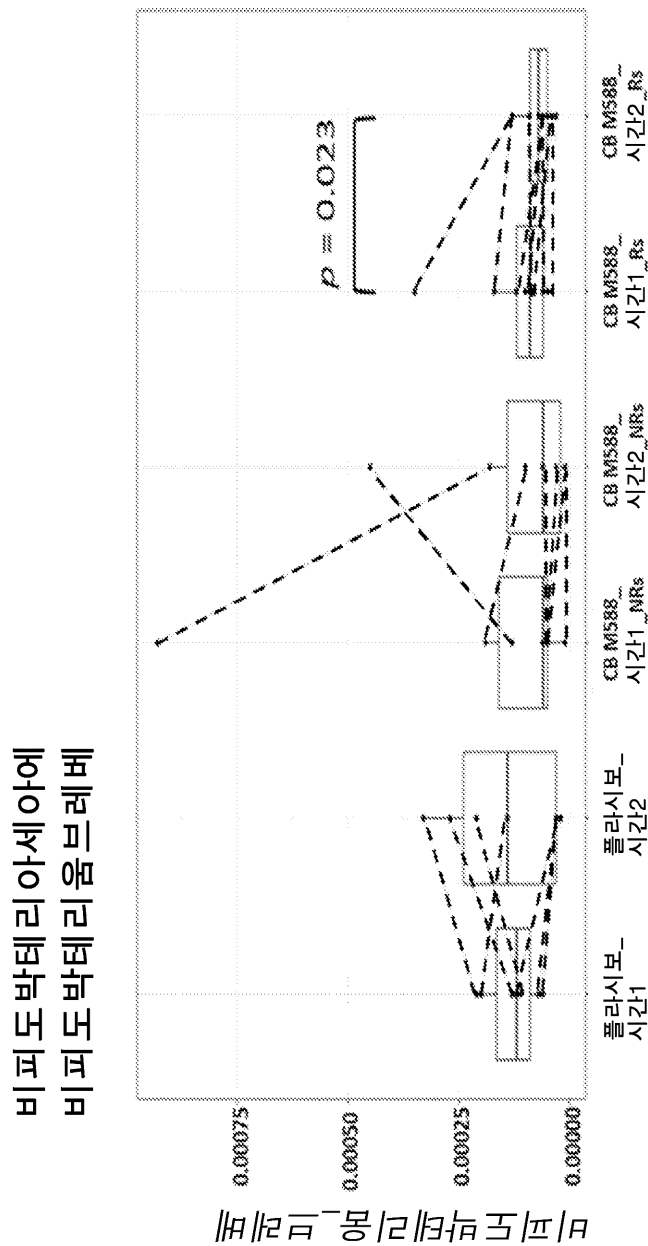


도면 12b

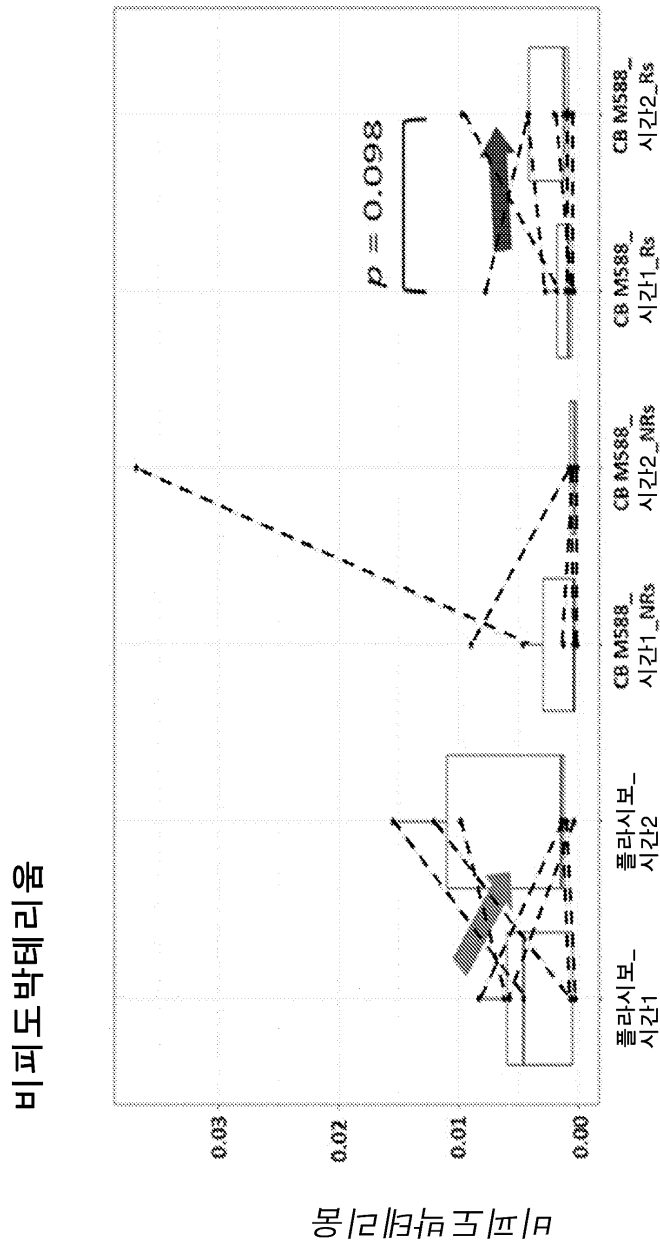
박테로이다세아에
박테로이데스 테타오타오마이크론



도면12c

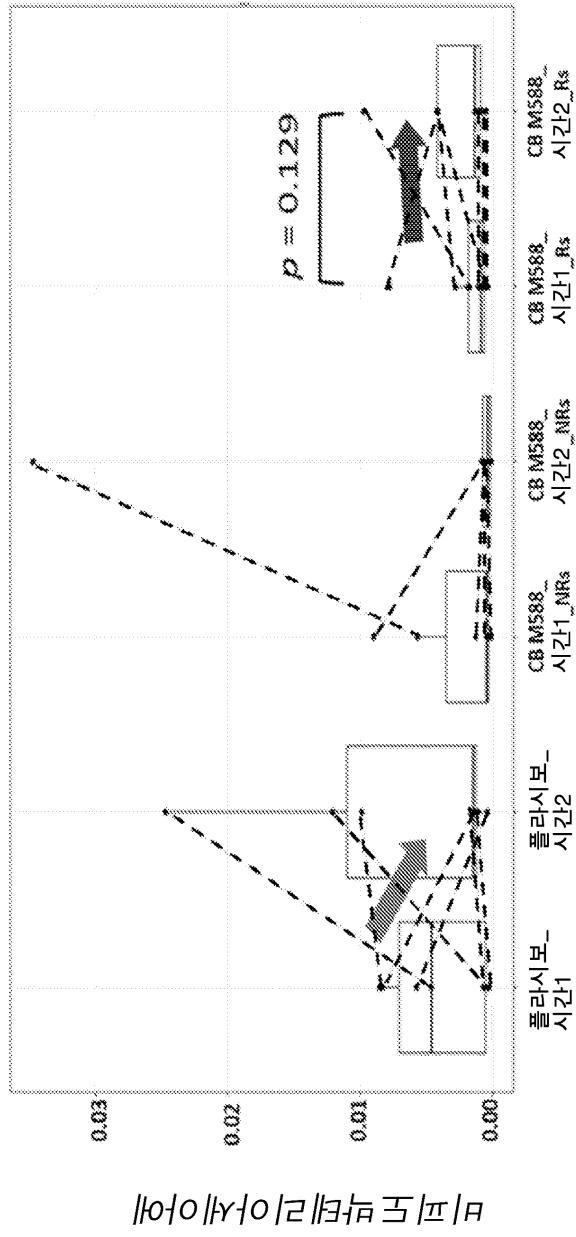


도면13a

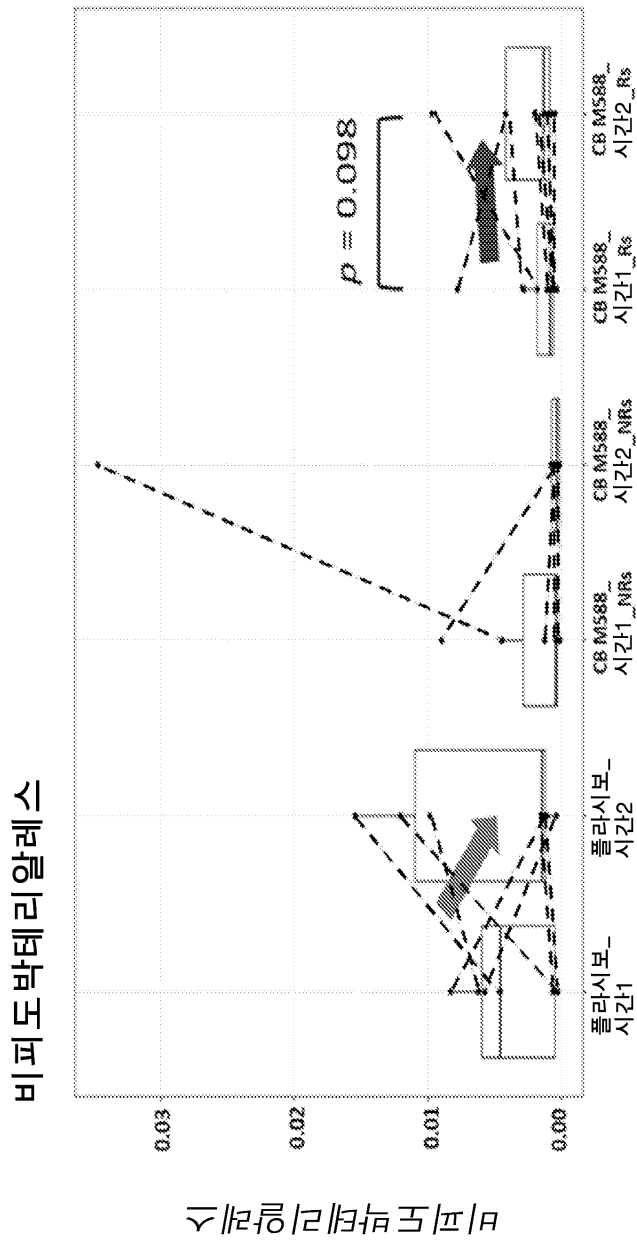


도면13b

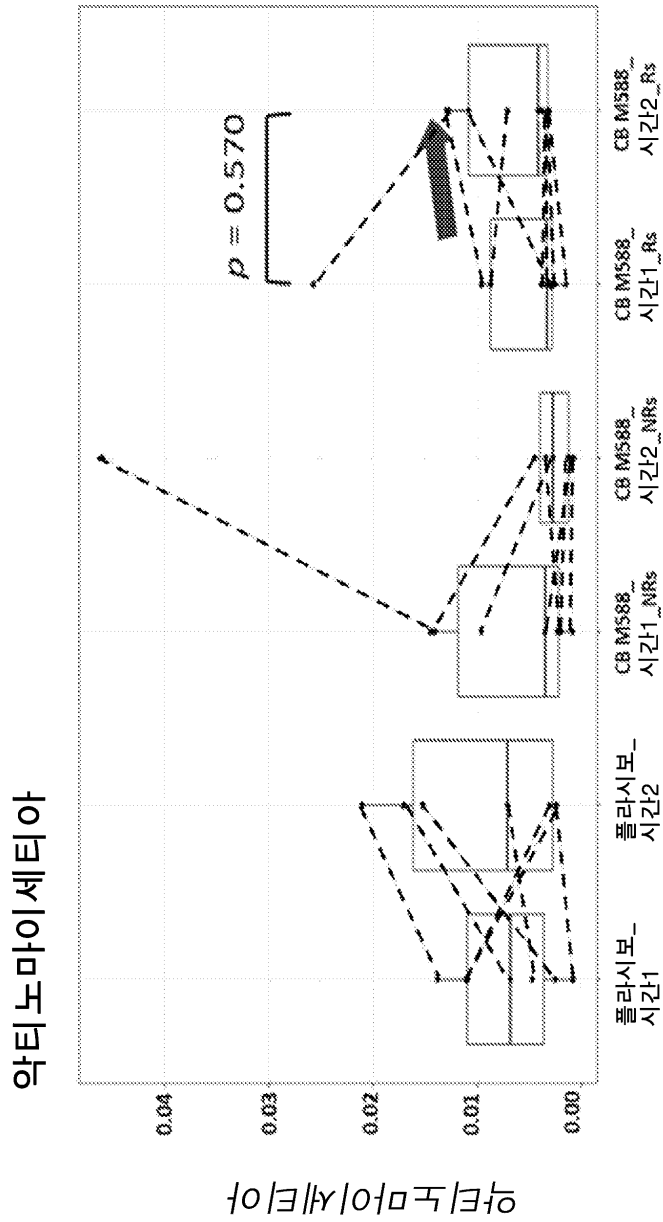
비피도박테리아세아에



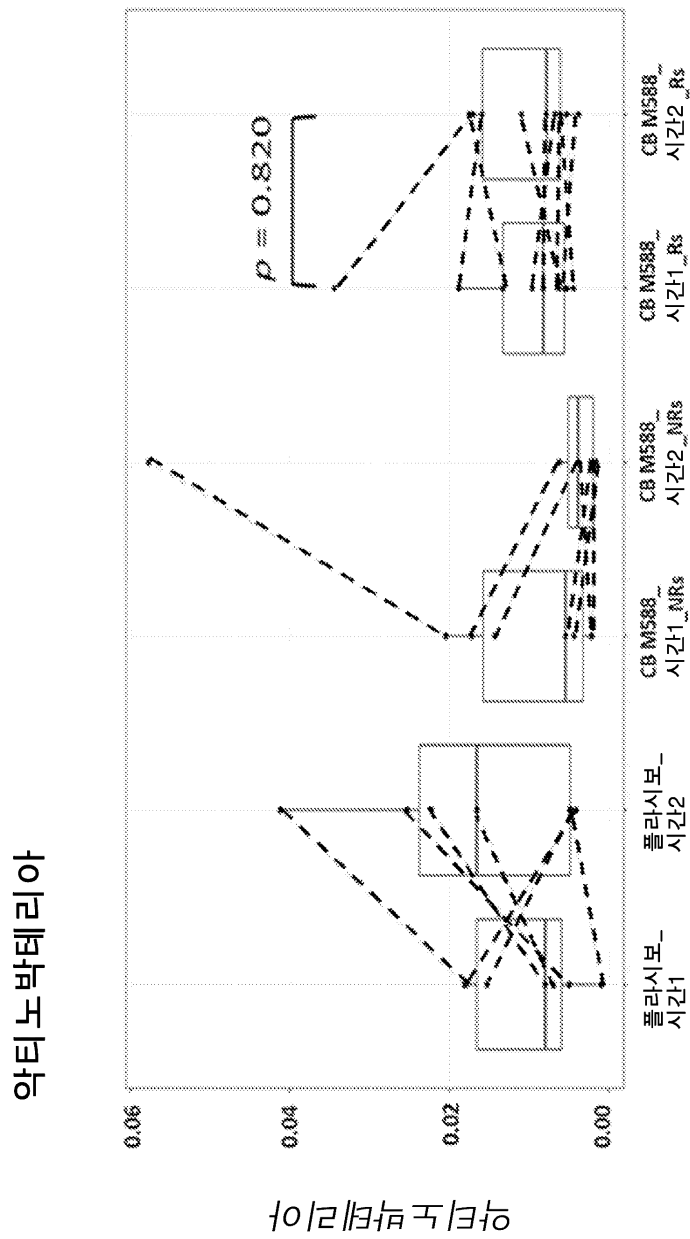
도면13c



도면13d



도면13e



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> City of Hope

<120> Compositions and Methods Comprising Clostridium Butyricum for the Treatment of Cancer

<130> 048440-758001WO

<150> US 63/013,141

<151> 2020-04-21

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> m i s a o r c

<400> 1

acactctttc cctacacgac gctcttccga tctgtgccag cmgccgcggt aa 52

<210> 2

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> m i s a o r c

<400> 2

acactctttc cctacacgac gctcttccga tctgtgccag cmgccgcggt aa 52

<210> 3

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 3

acactctttc cctacacgac gctcttccga tctgattaga taccctggta g 51

<210> 4

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> m i s a o r c

<400> 4

gtgactggag ttcagacgtg tgctcttccg atctccgtca attcmtttga gttt

54