



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0012201
 (43) 공개일자 2019년02월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/2827 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2018-7037522

(22) 출원일자(국제) 2017년05월22일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2018년12월24일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/062213

(87) 국제공개번호 WO 2017/202744
 국제공개일자 2017년11월30일

(30) 우선권주장
 62/341,921 2016년05월26일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

(71) 출원인

메르크 패트ент 게엠베하

독일 64293 다틈스타트 프랑크푸르터 스트라세
 250

화이자 인코포레이티드

미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트
 235

(72) 발명자

누이텐 디미트리

미국 94111 캘리포니아주 샌프란시스코 롬바드 스
 트리트 101 아파트먼트 306더블유

모로조프 알렉세이

미국 10017 뉴욕주 뉴욕 이스트 42번 스트리트
 235 화이자 인코포레이티드 씨/오

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 암 치료용 PD-1 / PD-L1 억제제

(57) 요약

본 발명은 대상에게 치료적 유효량의, PD-1 수용체와 그의 리간드 PD-L1 사이의 상호작용의 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 대상에서의 암 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/90 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)

(72) 발명자

울프슨 아드리안

미국 11231 뉴욕주 브루클린 코노버 스트리트 275
아파트먼트 4알

톨 아론

미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 토레니아 트래
일 6706

친 케빈

미국 01776 매사추세츠주 서드베리 허클베리 레인
4

브랄 사트짓

미국 92127 캘리포니아주 샌디에고 폭스 메도우-로
드 9976

(30) 우선권주장

62/423,358 2016년11월17일 미국(US)
62/471,459 2017년03월15일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

대상에게 치료적 유효량의, PD-1 수용체와 그의 리간드 PD-L1 사이의 상호작용의 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 대상에서의 암의 치료 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 암이 난소암, 신장 세포 암종, 호지킨 림프종, 또는 머리 및 목 평편상피 세포 암종 (HNSCC) 인 치료 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 대상이 인간이고, PD-1 수용체가 인간 PD-1 수용체이고, PD-L1 이 인간 PD-L1 인 치료 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제가 PD-L1 에 결합하는 치료 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 PD-L1 양성 암으로서 확인되는 치료 방법.

청구항 6

제 4 항 또는 제 5 항에 있어서, 억제제가 항-PD-L1 항체인 치료 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 항-PD-L1 항체가 그의 중쇄에 SEQ ID NO: 1, 2 및 3 에 따른 3 개의 상보성 결정 영역 (CDR), 및 그의 경쇄에 SEQ ID NO: 4, 5 및 6 에 따른 3 개의 상보성 결정 영역 (CDR) 을 포함하는 치료 방법.

청구항 8

제 6 항 또는 제 7 항에 있어서, 항-PD-L1 항체가 SEQ ID NO: 7 또는 8 에 따른 중쇄 서열 및 SEQ ID NO:9 에 따른 경쇄 서열을 갖는, 아벨루맙인 치료 방법.

청구항 9

제 6 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 항체가 매 격주 10 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 치료 방법.

청구항 10

제 6 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 항체가 정맥내 주입으로서 또는 피하로 투여되는 치료 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 항-PD-L1 항체가 1 시간 정맥내 주입으로서 투여되는 치료 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 객관적인 반응, 바람직하게는 완전한 반응 또는 부분적인 반응을 산출하는 치료 방법.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제가 조합 요법의 일부로서가 아닌, 단일 작용체로서 투여되는 치료 방법.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 이전에 암 치료를 받은 치료 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 암 치료가 화학요법인 치료 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 화학요법이 백금 함유 화학치료제를 포함하는 치료 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 화학요법이 백금-함유 더블렛 (doublet) 화학요법인 치료 방법.

청구항 18

제 2 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 난소암인 치료 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 난소암이 이전에 치료되지 않은 치료 방법.

청구항 20

제 18 항 또는 제 19 항에 있어서, 난소암이 상기 억제제 및 화학요법의 조합으로 치료되는 치료 방법.

청구항 21

제 18 항 또는 제 19 항에 있어서, 난소암이 화학요법에 이어 상기 억제제로 치료되는 치료 방법.

청구항 22

제 20 항 또는 제 21 항에 있어서, 화학요법이 백금-기반 화학요법인 치료 방법.

청구항 23

제 2 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 신장 세포 암종인 치료 방법.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 신장 세포 암종이 전이성 신장 세포 암종인 치료 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 전이성 신장 세포 암종이 이전에 전신 치료를 받은 치료 방법.

청구항 26

제 2 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 호지킨 림프종인 치료 방법.

청구항 27

제 26 항에 있어서, 억제제가 이것이 인간 PD-L1 에 결합하는 것보다 적어도 10 배, 100 배, 1000 배, 10^4 배, 10^5 배 또는 10^6 배 낮은 친화성으로 인간 PD-L2 에 결합하는 항-PD-L1 항체인 치료 방법.

청구항 28

제 26 항 또는 제 27 항에 있어서, 호지킨 림프종이 고전적 호지킨 림프종인 치료 방법.

청구항 29

제 26 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서, 호지킨 림프종이 진행성 병기인 치료 방법.

청구항 30

제 26 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, 호지킨 림프종이 이전에 화학요법을 받은 치료 방법.

청구항 31

제 28 항에 있어서, 대상이 억제제의 투여 이전에 동종이계 줄기 세포 이식 (allo SCT) 을 받은 치료 방법.

청구항 32

제 31 항에 있어서, 대상이 억제제의 투여 이전 적어도 6 개월에 allo SCT 를 받은 치료 방법.

청구항 33

제 32 항에 있어서, 대상이 억제제의 투여 이전 6 개월 내지 5 년 사이에 allo SCT 를 받은 치료 방법.

청구항 34

제 31 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 억제제의 투여 전 3 개월 내에 급성 또는 만성 이식편-대-숙주 질환 (GVHD) 에 대한 면역억제성 치료를 받지 않았고; 어느 시점이든 등급 3 또는 등급 4 GVHD 를 갖지 않았고; 어느 시점이든 6 개월 초과 동안 지속되며 전신 면역억제를 필요로 하는 만성 GVHD 를 갖지 않았고; 및/또는 억제제의 투여 전 6 개월 내에 공여자 림프구 주입 (DLI) 을 받지 않았던 치료 방법.

청구항 35

제 2 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 HNSCC 인 치료 방법.

청구항 36

제 35 항에 있어서, HNSCC 가 전이성인 치료 방법.

청구항 37

제 35 항 또는 제 36 항에 있어서, HNSCC 가 백금 함유 화학치료제를 포함하는 화학요법을 이전에 받은 치료 방법.

청구항 38

제 37 항에 있어서, HNSCC 가 백금-난치성인 치료 방법.

청구항 39

제 35 항 또는 제 36 항에 있어서, HNSCC 가 백금-부적격인 치료 방법.

청구항 40

제 35 항에 있어서, HNSCC 가 전이성, 및 백금-난치성 또는 백금-부적격인 치료 방법.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 대상에게 치료적 유효량의, PD-1 수용체와 그의 리간드 PD-L1 사이의 상호작용의 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 대상에서의 암 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 앞

- [0003] 암은 비통제된 방식으로 증식하고, 일부 경우에는 전이되는 (퍼지는) 경향이 있는 세포의 비정상 성장이다. 암은 하나의 질환이 아니다. 이것은 100 가지가 넘는 상이하고 구별되는 질환의 그룹이다. 암은 신체의 임의의 조직을 수반할 수 있으며, 각 신체 영역에서 많은 상이한 형태를 가질 수 있다. 대부분의 암은 이들이 출발하는 세포 또는 장기의 유형의 이름을 따온다. 암이 퍼지는 (전이되는) 경우, 새로운 종양은 본래의 (원발성) 종양과 동일한 이름을 갖는다. 특정 암의 빈도는 성별에 따라 다를 수 있다. 피부암이 남성과 여성 모두에게 악성인 가장 흔한 유형의 암인 반면, 두번째로 가장 흔한 유형은 남성에서는 전립선 암이고 여성에서는 유방 암이다.
- [0004] 난소암
- [0005] 여성의 경우 전세계적으로, 난소암은 7 번째로 가장 흔한 암이고 암 사망의 8 번째 주요한 요인이다 (Globocan Population Fact Sheet 2012). 미국에서, 2007-2011 케이스에 근거한 연령-표준화 발병률 (ASR)은 100,000 명의 여성 당 12.3 명이었고, 이는 2000-2009 케이스에 근거하여 100,000 명 당 8.1 명의 추정된 ASR로부터의 증가를 나타낸다. 질환은 초기 단계에서 인지가능한 증상이 결핍되기 때문에, 환자는 전형적으로 진행성 질환을 나타낸다.
- [0006] 5-년 생존률은 대략 30% 내지 50% 의 범위이다 (SEER Stat Fact Sheet Ovary Cancer 2014). 파클리탁셀을 백금-기반 화학요법에 추가하여 진행성 질환 환자에서 무진행 생존 (PFS) 및 전체 생존 (OS) 모두를 향상시켰다. 베바시주맙 및 파조파닙과 같은 항혈관형성제는 PFS는 연장시키지만, OS는 연장시키지 않는 것으로 나타났다.
- [0007] 화학요법에 추가된 PARP 억제제 (eg, 올라파립)는 유망함을 나타냈지만, 유지 설정에서 주로 사용되었다. 대부분의 환자는 전형적으로 백금 내성과 관련된 재발을 경험하여, 난소암이 종종 승인되거나 효과적인 치료 옵션이 거의 없는 치명적인 질환으로 되게 한다 (Luvero D, et al. Ther Adv Med Oncol. 2014;6(5):229-239).
- [0008] 신장 세포 암종
- [0009] 신장 세포 암종 (RCC)은 가장 흔한 신장 암이고, 성인에서 모든 악성 종양의 약 3%를 구성한다. 2005년 까지, 인터페론-알파 (IFN- α) 및 고-용량 인터류킨 (IL)-2 요법이, 보통의 효능을 가지고 있음에도 불구하고, 진행된 RCC (aRCC) 환자에 대한 치료 표준이었다. 그 이후로, 복합 혈관 내피세포 성장 인자 (VEGF) 경로 및 라파마이신 (mTOR) 억제제의 포유동물 표적의 개발 및 승인은 aRCC 환자의 결과를 크게 향상시켰다. 이들 작용제는 VEGF 수용체 (VEGFR) 티로신 키나아제 억제제 (TKI) 수니티닙, 파조파닙, 악시티닙 및 소라페닙, mTOR 억제제 탐시룰리무스 및 에베롤리무스, 및 항-VEGF 모노클로날 항체 베바시주맙을 포함한다. 그러나, 이들 작용제로의 환자 결과의 실질적인 개선에도 불구하고, aRCC 환자에서의 오래가고 완전한 반응은 흔치 않다; 대부분의 환자는 결국 내성을 발달시키고, 요법 도중 질환 진행을 나타내고, 전이성 질환으로 인해 사망에 이르게 될 것이다.
- [0010] 호지킨 림프종
- [0011] 림프종은 가장 흔한 혈액 암이다. 림프종의 두가지 주요 형태는 호지킨 림프종 (HL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL)이다. 림프종은 백혈구의 종류인 림프구라고 불리는 면역계의 세포가 통제불가능하게 성장하고 번식하는 경우에 발생한다. 암성 림프구는 림프절, 비장, 골수, 혈액 또는 기타 장기를 비롯한 신체의 많은 부분을 돌아다니고, 종양이라고 불리는 덩어리를 형성한다. 신체는 림프종: B-림프구 (B-세포) 및 T-림프구 (T-세포)로 발달될 수 있는 2 가지 주요 유형의 림프구를 갖는다.
- [0012] 또한 호지킨 질환이라고도 알려진 HL은 NHL 만큼 흔하지는 않다. 대략 9,000 가지의 신규한 HL 케이스가 매년 예상된다. HL이 소아 및 성인 모두에서 발생할 수 있지만, 이것은 20 내지 34 세 연령 사이의 청년에서 가장 흔히 진단된다.
- [0013] HL은 리드-슈테른베르크 (Reed-Sternberg: RS) 세포라고 불리는 매우 큰 세포의 존재를 특징으로 하지만, 다른 비정상 세포 유형도 존재할 수 있다. HL은 통상 림프절로부터 시작한다; 그러나, 이것은 종종 하나의 림프절에서 다른 림프절로 퍼지고 또한 다른 장기로도 퍼질 수 있다.
- [0014] HL의 흔한 증상 및 징후는 림프절의 불기 (이것은 종종 있으나, 항상 통증이 없는 것은 아님), 열, 식은땀, 설명불가한 체중 감소, 및 에너지 결핍을 포함한다. 이러한 증상을 가진 대부분의 사람들이 HL을 가지지 않지만, 지속적인 증상을 가진 사람은 림프종이 없는지를 의사에 의해 확인받아야만 한다.
- [0015] HL은 2 가지 주요 분류로 나뉜다: 고전적 HL (CHL), 이것이 케이스의 90 내지 95%에 달함, 및 결절성 림프구

우세 HL. 환자의 HL 유형은 그들의 치료 선택에 영향을 줄 수 있다.

[0016] 고전적 호지킨 림프종

결절성 경화증 CHL 이 HL 의 가장 흔한 서브타입으로서, 모든 HL 케이스의 60 내지 80% 에 달한다. 결절성 (매듭-모양) 경화증 CHL 에서, 수반된 림프절은 정상 백혈구와 혼합된 RS 세포를 함유한다. 림프절은 종종 많은 흉터 조직을 함유하며, 이것이 이름 결절성 경화증 (흉터) 이라는 이름이 유래한 곳이다. 이 질환은 남성보다는 여성에서 좀더 흔하며, 이는 통상 50 세 미만의 청소년 및 성인에게 영향을 준다. 대부분의 환자는 현행 치료로 치유된다.

혼합 세포질 CHL (Mixed Cellularity CHL) 은 모든 HL 케이스의 약 15 내지 30% 에 달한다. 상기 질환은 여성보다 남성에서 좀더 흔하게 발견되며, 이것은 주로 노인들에게 영향을 준다. 상기 유형의 CHL 로는, 림프절은 여러 다른 세포 유형 외에도 많은 RS 세포를 함유한다. 좀더 진행된 질환은 통상 상기 서브유형이 진단되는 시점까지 존재한다.

림프구-고갈 CHL 은 거의 진단되지 않는다. 이 서브타입의 환자의 림프절에는 RS 세포가 풍부하고 정상 림프구는 거의 존재하지 않으며, 이것은 공격적이며 일반적으로 신체 전체에 널리 퍼질 때까지 진단되지 않는다.

림프구-풍부 CHL 은 HL 케이스의 5% 미만에 달한다. 이 질환은 확산형 (퍼져나가는) 또는 결절형 형태일 수 있고, 수 많은 정상-출현 림프구 및 고전적 RS 세포의 존재를 특징으로 한다. 이 서브타입의 HL 은 통상 성인의 초기 단계에서 진단되고, 재발률 (치료 후 질환 복귀) 이 낮다.

[0021] 림프구 우세 호지킨 림프종

결절성 림프구 우세 HL 은 모든 HL 케이스의 5 내지 10% 에 달한다. 이것은 여성보다 남성에게 좀더 종종 영향을 미치고, 통상 35 세 전에 진단된다. 결절성 림프구 우세 HL 에서, 림프절에서 발견되는 대부분의 림프구는 정상이다 (암성은 아님). 전형적인 RS 세포는 통상 상기 서브타입에서는 발견되지 않으나, 큰, 비정상 B 세포 (종종 팝콘 세포로 불림) 뿐 아니라 작은 B 세포도 볼 수 있으며, 이들은 조직 내에 결절성 패턴으로 분포할 수 있다. 상기 서브타입은 통상 초기 단계에서 진단되며 매우 공격적이지는 않다. 많은 경우, 이러한 형태의 HL 은 늦게 재발하는 완치성 (느리게-성장하는) B-세포 NHL 을 닮았다.

[0023] (source: <http://www.lymphoma.org>)

[0024] 머리 및 목 평편상피 세포 암종 (HNSCC)

[0025] 2016 년에, 미국에서 61,760 명이 머리 및 목 암으로 진단될 것이며, 상기 질환으로 인해 대략 13,190 명이 사망하는 것으로 추정된다. 대부분의, 머리 및 목 암 환자는 진단시 전이성 질환을 갖는다 (43% 에서 국소 결절 개입 및 10% 에서 원거리 전이).

[0026] 머리 및 목 암은 흔히 이들의 생물학적 행동이 공격적인 흔치 않은 종양의 다양한 그룹을 포함한다. 게다가, 머리 및 목 암 병력이 있는 환자는 일반적으로 담배의 일상적인 사용으로 인해, 이차 원발 종양을 발달 시킬 가능성이 있다.

[0027] 이들 신규한 원발 종양은 3% 내지 7% 의 연간 비율로 발생하며, 이러한 신규 암의 50% 내지 75% 는 상부 호흡소화관 또는 폐에서 발생한다. 담배-관련 머리 및 목 암의 발생률은 감소하고 있다. 그러나, 인간 파필로마바이러스 (HPV) 로 인한 암 발생률은 매년 2% 내지 4% 의 비율로 계속 증가하고 있다.

[0028] (source: <http://www.cancernetwork.com>)

발명의 내용

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1a (SEQ ID NO:7) 는 아벨루맙 (Avelumab) 의 전체 길이 중쇄 서열을 보여준다.

도 1b (SEQ ID NO:8) 는 C-말단 리신이 없는 아벨루맙의 중쇄 서열을 보여준다.

도 2 (SEQ ID NO:9) 는 아벨루맙의 경쇄 서열을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 이전에 언급된 암 유형의 치료와 관련한 충족되지 않은 의학적 필요성이 여전히 높기 때문에, 대상에게 치료적 유효량의, PD-1 수용체와 그의 리간드 PD-L1 사이의 상호작용의 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 대상에서의 이를 암 유형의 치료 방법을 제공하는 것이 본 발명의 양상이다.
- [0031] 본 발명에 따라 처리되는 특정 유형의 암은, 제한 없이, 난소암, 신장 세포 암종, 또는 호지킨 림프종을 포함하며, 상기 암은 비치료된 또는 이전에 치료된, 원발성 또는 전이성, 난치성, 또는 재발성일 수 있다.
- [0032] 본 발명의 하나의 구현예에서, 대상은 인간이고, PD-1 수용체는 인간 PD-1 수용체이고, PD-L1은 인간 PD-L1이다.
- [0033] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 억제제는 PD-L1에 결합한다.
- [0034] 더욱 바람직한 구현예에서, 억제제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 밀줄로 표시되고, WO2013079174에 추가로 상세히 기재된 바와 같은, 도 1a (SEQ ID NO:7) 및 1b (SEQ ID NO:8)에 제시된 중쇄 아미노산 서열로부터의 3 개의 상보성 결정 영역 (CDR) (SEQ ID NO: 1, 2 및 3), 및 도 2 (SEQ ID NO:9)에 제시된 경쇄 아미노산 서열로부터의 3 개의 CDR (SEQ ID NO: 4, 5 및 6)를 포함한다. 좀더 바람직한 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 도 1a 또는 1b 및 2에 제시된 중쇄 및 경쇄 서열 (SEQ ID NO: 7 또는 8, 및 9)을 갖는, 아벨루맙 (Avelumab)이다.
- [0035] 도 1a (SEQ ID NO:7)는 아벨루맙의 전체 길이 중쇄 서열을 나타낸다. 그러나, 항체 생성 과정에서 중쇄의 C-말단 리신 (K)이 절단되어지는 것이 종종 관찰된다. 상기 변형은 항체 - 항원 결합에 영향을 주지 않는다. 그러므로, 일부 구현예에서 아벨루맙의 중쇄 서열의 C-말단 리신 (K)이 부재한다. C-말단 리신이 없는 아벨루맙의 중쇄 서열이 도 1b (SEQ ID NO:8)에 제시된다.
- [0036] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 매 격주 (즉, 매 2 주, 또는 "Q2W")) 10 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다.
- [0037] 하나의 구현예에서, 상기 방법은 대상에서 객관적인 반응, 바람직하게는 완전한 반응 또는 부분적인 반응을 초래한다.
- [0038] 하나의 구현예에서, 억제제는 정맥내로 (예를 들어, 정맥내 주입으로서) 또는 피하로 투여된다. 바람직하게는, 억제제는 정맥내 주입으로서 투여된다. 더욱 바람직하게는, 억제제는 1 시간 정맥내 주입으로서 투여된다.
- [0039] 하나의 구현예에서, 억제제는 단일제로서, 즉, 조합 요법의 일부로서가 아닌 것으로서 투여된다.
- [0040] 하나의 양상에서, 암은 난소암이다.
- [0041] 하나의 구현예에서, 난소암을 가진 대상은 난소암에 대해 이전에 치료받지 않았다, 즉, 난소암이 이전에 치료되지 않았다.
- [0042] 하나의 구현예에서, 이전에 치료되지 않은 난소암을 가진 대상은 억제제를 화학요법과 조합으로 받고 있다.
- [0043] 하나의 구현예에서, 이전에 치료되지 않은 난소암을 가진 대상은 화학요법에 이어 억제제를 받고 있다.
- [0044] 추가의 구현예에서, 상기 화학요법은 백금-기반 화학요법이다.
- [0045] 추가의 양상에서, 암은 신장 세포 암종이다.
- [0046] 하나의 구현예에서, 신장 세포 암종은 전이성 신장 세포 암종이다.
- [0047] 하나의 구현예에서, 전이성 신장 세포 암종은 이전에 전신 치료를 받았다.
- [0048] 하나의 구현예에서, 신장 세포 암종은 단일제로서, 즉, 조합 요법의 일부로서가 아닌 것으로서 억제제와 함께 치료된다.
- [0049] 추가의 양상에서, 암은 호지킨 림프종이다.
- [0050] 하나의 구현예에서, 호지킨 림프종은 고전적 호지킨 림프종이다.
- [0051] 하나의 구현예에서, 호지킨 림프종은 진행된 병기이다.

- [0052] 하나의 구현예에서, 호지킨 림프종은 이전에 화학요법을 받았다.
- [0053] 추가의 양상에서, 암은 머리 및 목 평면상피 세포 암종 (HNSCC)이다.
- [0054] 하나의 구현예에서, HNSCC는 전이성이다.
- [0055] 하나의 구현예에서, HNSCC는 이전에 백금 함유 화학치료제를 포함하는 화학요법을 받았다.
- [0056] 하나의 구현예에서, HNSCC는 백금-난치성이다.
- [0057] 하나의 구현예에서, HNSCC는 백금-부적격이다.
- [0058] 하나의 구현예에서, HNSCC는 전이성, 및 백금-난치성 또는 백금-부적격이다.
- [0059] 또한 제공되는 것은 개인에서 암 치료용 의약의 제조에서의 항-PD-L1 항체의 용도이다. 또한 제공되는 것은 암 치료에서 사용하기 위한 항-PD-L1 항체이다.
- [0060] "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역에 위치한, 적어도 하나의 항원 인지 부위를 통해, 표적, 예컨대 탄수화물, 폴리뉴클레오티드, 지질, 폴리펩티드, 등에 특이적 결합을 할 수 있는 면역글로불린 분자이다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "항체"는 온전한 폴리글로날 또는 모노글로날 항체 뿐 아니라, 또한, 다르게 명시되지 않는 한, 특이적 결합을 위해 온전한 항체와 경쟁하는 이의 임의의 항원 결합 단편, 항원 결합 부분을 포함하는 융합 단백질 (예를 들어, 항체-약물 콤ью게이트), 항원 인지 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 개질된 형태, 폴리에피토프 특이성을 가진 항체 조성물, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체)를 포함한다.
- [0061] 항원 결합 단편은 예를 들어, Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, 도메인 항체 (dAbs, 예를 들어, 상어 및 낙타과 항체), 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 단편, 단일 사슬 가변 단편 항체 (scFv), 맥시바디, 미니바디, 인트라바디, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, v-NAR 및 비스-scFv, 및 폴리펩티드에 특이적 항원 결합을 부여하는데 충분한 면역글로불린의 적어도 일부를 함유하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0062] 용어 "면역글로불린" (Ig)은 본원에서 "항체"와 상호교환적으로 사용된다. 기본 4-사슬 항체 단위는 2 개의 일치하는 경 (L) 사슬 및 2 개의 일치하는 중 (H) 사슬로 구성되는 혜테로사량체 당단백질이다. IgM 항체는 5 개의 기본 혜테로사량체 단위와 J 사슬이라고 불리는 부가적인 폴리펩티드로 이루어지고, 10 개의 항원 결합 부위를 함유하는 한편, IgA 항체는 중합되어 J 사슬과 조합으로 다가집합체 (polyvalent assemblages)를 형성할 수 있는 2-5 개의 기본 4-사슬 단위를 포함한다. IgG의 경우, 4-사슬 단위는 일반적으로 약 150,000 달톤이다. 각각의 L 사슬은 H 사슬에 1 개의 공유 디슬퍼드 결합에 의해 연결되는 한편, 2 개의 H 사슬은 H 사슬 이소타입에 따라 하나 이상의 디슬퍼드 결합에 의해 서로 연결된다. 각각의 H 및 L 사슬은 또한 사슬내 디슬퍼드 연결로 규칙적으로 간격을 둔다. 각각의 H 사슬은 N-말단에, 가변 도메인 (V_H)에 이어, α 및 γ 사슬 각각에 대한 3 개의 불변 도메인 (C_H) 및 μ 및 ϵ 이소타입에 대한 4 개의 C_H 도메인을 갖는다. 각각의 L 사슬은 N-말단에, 가변 도메인 (V_L)에 이어, 불변 도메인을 그의 다른 말단에 갖는다. V_L 은 V_H 와 정렬되고, C_L 은 중쇄의 첫번째 불변 도메인 (C_{H1})과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 사이에 계면을 형성하는 것으로 여겨진다. V_H 및 V_L 의 폐어링은 함께 단일 항원-결합 부위를 형성한다. 상이한 클래스의 항체의 구조 및 특성에 대해서는, 예를 들어, 하기 문헌을 참고한다: Basic and Clinical Immunology, 8th Edition, Daniel P. Sties, Abba I. Terr and Tristram G. Parsolw (eds), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6. 임의의 척추동물 종 유래의 L 사슬은 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 근거하여 카파 및 람다로 불리는, 2 개의 명백하게 구별되는 유형 중 하나에 할당될 수 있다. 이들의 중쇄의 불변 도메인 (CH)의 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 상이한 클래스 또는 이소타입으로 할당될 수 있다. 5 가지 클래스의 면역글로불린이 있다: 각각, α , δ , ϵ , γ 및 μ 로 지정된 중쇄를 갖는 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM. γ 및 α 클래스는 CH 서열 및 기능의 비교적 소소한 차이에 근거하여 서브클래스로 추가로 나뉜다, 예를 들어, 인간은 하기 서브클래스를 발현한다: IgG1, IgG2A, IgG2B, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgK1.
- [0063] "단리된" 항체는 그의 제조 환경 (예를 들어, 천연 또는 재조합)의 성분으로부터 확인, 분리 및/또는 회수된 것이다. 바람직하게는, 단리된 폴리펩티드는 이의 제조 환경으로부터의 모든 다른 성분과 결합하지 않는다. 예컨대 재조합 트랜스펙션된 세포로부터 기원하는, 그의 제조 환경의 오염 성분은 전형적으로 항체에 대해

조사, 진단 또는 치료 용도에 간접할 것인 물질이고, 효소, 호르몬, 및 기타 단백질성 또는 비-단백질성 용질을 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 폴리펩티드는: (1) 예를 들어, Lowry 방법에 의해 측정되는 바와 같이 항체의 95 중량% 초과로, 그리고 일부 구현예에서, 99 중량% 초과로; (1) 스피닝 컵 시퀀서 (spinning cup sequenator) 의 사용에 의한 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15 개 잔기를 수득하기에 충분한 정도로, 또는 (3) 코마시 블루 (Coomassie blue) 또는, 바람직하게는, 실버 스테인 (silver stain) 을 사용하는 비-환원 또는 환원 조건 하에서 SDS-PAGE 에 의해 균질성으로 정제될 것이다. 단리된 항체는 제조합 세포 내 그 자리에서 항체를 포함하는데, 항체의 자연 환경 중 적어도 하나의 성분이 존재하지 않을 것이기 때문이다. 그러나, 통상, 단리된 폴리펩티드 또는 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0064] 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인" 은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 "VH" 및 "VL" 로 지칭할 수 있다. 이들 도메인은 일반적으로 항체의 가장 가변성인 부분 (동일한 클래스의 다른 항체에 비해) 이고, 항원 결합 부위를 함유한다.

[0065] 용어 "가변성" 은 가변 도메인의 특정 분절이 항체 중 서열에서 광범위하게 상이한 사실을 지칭한다. V 도메인은 항원 결합을 매개하고, 그것의 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 규정한다. 그러나, 가변성은 가변 도메인의 전체 폭에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 대신에, 이것은 경쇄 및 중쇄 가변 도메인에서 모두 과가변 영역 (HVR) 이라고 불리는 3 개의 분절에 집중된다. 가변 도메인의 좀더 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역 (FR) 이라고 불린다. 고유의 중쇄 및 경쇄 각각의 가변 도메인은 3 개의 HVR 에 의해 연결된 베타-시트 배치형태를 대부분 채용하는 4 개의 FR 영역을 포함하며, 이들은 베타-시트 구조를 연결하는, 그리고 일부 경우에는 이의 일부를 형성하는 루프를 형성한다. 각각의 사슬 내의 HVR 은 FR 영역과 근접하게 함께 유지되고, 다른 사슬로부터의 HVR 과 함께, 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다 (참조 Kabat et al, Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). 불변 도메인은 항체의 항원에 대한 결합에 직접적으로 관여되지 않으나, 다양한 효과기 기능, 예컨대 항체-의존적 세포 독성에서의 항체의 참여를 나타낸다.

[0066] 본 명세서에서 사용된 용어 "모노클로날 항체" 는 실질적으로 균질한 항체의 모집단, 즉, 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이 및/또는 후-번역 변경 (예를 들어, 이성질체화, 아미드화) 를 제외하고는 동일한 개별 항체 포함 모집단으로부터 수득된 항체를 지칭한다. 모노클로날 항체는 단일 항원 부위에 대항하는 것인, 고도로 특이적이다. 전형적으로 상이한 결정인자 (apeptope) 에 대항하는 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제조물과 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대한 것이다. 그것의 특이성 외에, 모노클로날 항체는 이들이 다른 면역글로불린에 의해 오염되지 않은, 하이브리도마 배양물에 의해 합성된다는 점이 유리하다. 수식어 "모노클로날" 은 항체의 특징이 항체의 실질적으로 균질한 모집단으로부터 수득되는 것을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되지 않는다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용되는 모노클로날 항체는 예를 들어, 하이브리도마 방법 (예를 들어, Kohler and Milstein., Nature, 256:495-97 (1975); Hongo et al, Hybridoma, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow et al, Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling et al, in: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N. Y., 1981)), 재조합 DNA 방법 (참고: 예를 들어, U.S. Patent No. 4,816,567), 파지-디스플레이 기술 (참고: 예를 들어, Clackson et al, Nature, 352: 624-628 (1991); Marks et al, J. Mol Biol. 222: 581-597 (1992); Sidhu et al, J. Mol Biol. 338(2): 299-310 (2004); Lee et al, J. Mol Biol. 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci USA 101(34): 12467-12472 (2004); and Lee et al, J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132 (2004), 및 인간 면역글로불린 서열을 인코딩하는 인간 면역글로불린 유전자좌 또는 유전자의 일부 또는 모두를 갖는 동물에서 인간 또는 인간 유사 항체를 제조하기 위한 기술 (참고: 예를 들어, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits et al, Proc. Natl. Acad. Sci USA 90: 2551 (1993); Jakobovits et al, Nature 362: 255-258 (1993); Bruggemann et al, Year in Immunol. 7:33 (1993); U.S. Patent Nos. 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; and 5,661,016; Marks et al, Bio/Technology 10: 779-783 (1992); Lonberg et al, Nature 368: 856-859 (1994); Morrison, Nature 368: 812-813 (1994); Fishwild et al, Nature Biotechnol 14: 845-851 (1996); Neuberger, Nature Biotechnol. 14: 826 (1996); and Lonberg and Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93 (1995) 을 포함하는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0067] 항체의 "항원 결합 단편", 또는 "항체 절편" 은 항원 결합을 여전히 할 수 있는 온전한 항체의 일부 및/또는 온전한 항체의 가변 영역을 포함한다. 항체 절편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 절편; 디아바디; 선형 항

체 (참조 U.S. Patent No. 5,641,870, 실시예 2; Zapata et al, Protein Eng. 8(10): 1057-1062 [1995]); 단일-사슬 항체 분자 및 항체 절편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다. 2 개의 동일한 항원-결합 절편으로부터 제조된 항체의 파파인 소화는, 쉽게 결정화하는 능력을 반영하는 지칭인 "Fab" 절편, 및 잔존 "Fc" 절편으로 부른다. Fab 절편은 H 사슬의 가변 영역 도메인 (V_H), 및 하나의 중쇄의 제 1 불변 도메인 (C_H1) 을 따라 전체 L 사슬로 이루어진다. 각각의 Fab 절편은 항원 결합과 관련하여 1 가이다, 즉, 이것은 단일 항원-결합 부위를 갖는다. 항체의 팝신 처리는 상이한 항원-결합 활성을 갖는 2 개의 디슬피드 연결된 Fab 절편에 거의 상응하고 항원을 여전히 가교결합할 수 있는 단일 큰 $F(ab')_2$ 절편을 산출한다. Fab' 절편은 항체 헌지 영역으로부터 하나 이상의 시스테인을 포함하는 C_H1 도메인의 카르복시 말단에 몇몇의 추가의 잔기를 가짐으로써 Fab 절편과 상이하다. Fab'-SH 는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들) 이 유리 티올 기를 갖는 Fab'에 대해 본원에서 지칭하는 것이다. $F(ab')_2$ 항체 절편은 본래, 사이에 헌지 시스테인을 갖는 Fab' 절편의 쌍으로서 제조되었다. 항체 절편의 다른 화학적 커플링이 또한 공지된다.

[0068] Fc 절편은 디슬피드에 의해 함께 유지되는 두 H 사슬의 카르복시-말단부를 포함한다. 항체의 효과기 기능은 Fc 영역 중의 서열에 의해 결정되고, 이의 영역은 또한 특정 유형의 세포 상에서 발견되는 Fc 수용체 (FcR)에 의해 인식된다.

[0069] "Fv" 는 완전한 항원-인식 및 -결합 부위를 함유하는 최소 항체 절편이다. 상기 절편은 단단한, 비-공유 결합으로의, 1 개의 중쇄 및 1 개의 경쇄 가변 영역 도메인의 이량체로 이루어진다. 이를 2 개의 도메인의 폴딩으로부터, 항원 결합을 위한 아미노산 잔기에 기여하고 항체에 대한 항원 결합 특이성을 부여하는 6 개의 과가변 루프 (H 및 L 사슬로부터 각각 3 개의 루프) 가 나온다. 그러나, 심지어 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 단지 3 개의 HVR 만을 포함하는 Fv 의 절반) 은 비록 전체 결합 부위보다는 낮은 친화성이지만, 항원을 인지하고 결합하는 능력을 갖는다. 또한 "sFv" 또는 "scFv" 로도 약칭되는 "단일-사슬 Fv" 는 단일 폴리펩티드 사슬 내에 연결된 V_H 및 V_L 항체 도메인을 포함하는 항체 절편이다. 바람직하게는, sFv 폴리펩티드는 추가로 sFv 가 항원 결합을 위해 원하는 구조를 형성하는 것을 가능하게 하는 V_H 및 V_L 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 포함한다. sFv 의 리뷰를 위해, Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994) 를 참고한다. 본 발명의 항체의 "기능적 절편" 은 일반적으로 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역 또는 변형된 FcR 결합 능력을 보유하거나 갖는 항체의 Fc 영역을 비롯한, 온전한 항체의 일부를 포함한다. 항체 절편의 예는 항체 절편으로부터 형성된 선형 항체, 단일-사슬 항체 분자 및 다중특이적 항체를 포함한다.

[0070] 용어 "디아바디" 는 V 도메인의 사슬-내 그러나 사슬-간이 아닌 페어링이 달성되어, 그렇게 함으로써 2가 절편, 즉, 2 개의 항원-결합 부위를 갖는 절편을 산출하는, V_H 및 V_L 도메인 사이에 짧은 링커 (약 5-10 개 잔기) 를 갖는 sFv 절편 (이전 단락 참고) 을 구축함으로써 제조된 작은 항체 절편을 지칭한다. 이중특이적 디아바디는 2 개의 항체의 V_H 및 V_L 도메인이 상이한 폴리펩티드 사슬 상에 존재하는 2 개의 "교차" sFv 절편의 이종이량체이다. 디아바디는 예를 들어, EP 404,097; WO 93/11161; Hollinger et al, Proc. Natl. Acad. Sci USA 90: 6444-6448 (1993) 에 더 상세히 기재된다.

[0071] 용어 "나노바디" 는 단일 단량체성 가변성 항체 도메인으로 이루어지는 절편인 단일-도메인 항체를 지칭한다. 전체 항체와 같이, 이들은 특정 항원에 선택적으로 결합할 수 있다. 단지 12 - 15 kDa 의 분자량으로, 단일-도메인 항체는 통상의 항체 (150 - 160 kDa) 보다 훨씬 더 작다. 제 1 단일-도메인 항체는 낙타과에서 발견되는 중쇄 항체로부터 조작되었다. Gibbs, W. Wayt (August 2005). "Nanobodies". Scientific American Magazine.

[0072] 모노클로날 항체는 본원에서 구체적으로 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래된 또는 특정 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일한 또는 상동성인 반면, 사슬(들)의 나머지는 또 다른 종으로부터 유래된 또는 또 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일한 또는 상동성인 "키메라" 항체 (면역글로불린) 뿐만 아니라, 이들이 원하는 생물학적 활성을 나타내기만 한다면 이러한 항체의 절편을 포함한다 (U.S. Patent No. 4,816,567; Morrison et al, Proc. Natl. Acad. Sci USA, 81:6851-6855 (1984)). 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "인간화된 항체" 는 "키메라 항체" 의 서브 세트로 사용된다.

[0073] 비-인간 (예를 들어, 젖과) 항체의 "인간화된" 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유

하는 키메라 항체이다. 하나의 구현예에서, 인간화된 항체는 수령체의 HVR (이하에서 정의된)로부터의 잔기가 비-인간 종 (공여체 항체), 예컨대 원하는 특이성, 친화성, 및/또는 수용력을 갖는 마우스, 렉트, 토키 또는 비-인간 영장류의 HVR로부터의 잔기에 의해 대체된 인간 면역글로불린 (수령체 항체)이다. 일부 사례에서, 인간 면역글로불린의 프레임워크 ("FR") 잔기는 상응하는 비-인간 잔기에 의해 대체된다. 게다가, 인간화된 항체는 수령체 항체 또는 공여체 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이를 변형은 항체 성능, 예컨대 결합 친화도를 추가로 개량하기 위해 이뤄질 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 모든 또는 실질적으로 모든 과가변 루프가 비-인간 면역글로불린 서열의 것에 상응하는, 및 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역이 인간 면역글로불린 서열의 것인, 실질적으로 모든 적어도 1 개의, 및 전형적으로 2 개의, 가변 도메인을 포함할 것이지만, FR 영역은 항체 성능, 예컨대 결합 친화도, 이성질체화, 면역원성, 등을 향상시키는 하나 이상의 개별 FR 잔기 치환을 포함할 수 있다. FR 내의 이들 아미노산 치환의 수는 전형적으로 H 사슬에서는 6 개 이하, 및 L 사슬에서는, 3 개 이하이다. 인간화된 항체는 선택적으로 또한, 전형적으로 인간 면역글로불린의 것인 면역글로불린 불변 영역 (Fc) 의 적어도 일부분을 포함할 것이다. 추가의 세부사항을 위해, 예를 들어 Jones et al, *Nature* 321 :522-525 (1986); Riechmann et al, *Nature* 332:323-329 (1988); and Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992) 를 참고한다. 또한 예를 들어, Vaswani and Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1 :105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Hurle and Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); 및 U.S. Pat. Nos. 6,982,321 및 7,087,409 를 참고한다.

[0074] "인간 항체" 는 인간에 의해 제조된 및/또는 본 명세서에서 개시된 임의의 인간 항체의 제조 기술을 사용하여 제조된 항체의 것에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체이다. 인간 항체의 상기 정의는 구체적으로 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화된 항체는 배제한다. 인간 항체는 파지-디스플레이 라이브러리를 비롯해, 당업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있다. Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks et al, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). 인간 모노클로날 항체의 제조에 또한 이용 가능한 것은 하기 문헌에 기재된 방법이다: Cole et al, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner et al, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991). 또한 하기를 참조한다: van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001). 인간 항체는 항원을 항원 캐리저에 대한 반응으로 이러한 항체를 제조하기 위해 변형되었으나, 그의 내인성 유전자좌가 불능이 된 트랜스제닉 동물, 예를 들어, 면역화된 제노마우스 (XENOMOUSE™ 기술과 관련하여 예를 들어, U.S. Pat. Nos. 6,075,181 및 6,150,584 참조) 에 투여함으로써 제조될 수 있다. 또한 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체와 관련하여, 예를 들어, Li et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) 를 참조한다.

[0075] 아벨루맙 (이전에 지정된 MSB0010718C) 은 면역글로불린 (Ig) G1 이소타입의 완전한 인간 모노클로날 항체이다. 아벨루맙은 선택적으로 PD-L1 에 결합하고 경쟁적으로 PD-1 과의 그것의 상호작용을 차단한다.

[0076] T-세포를 표적하는 항-PD-1 항체와 비교하여, 아벨루맙은 종양 세포를 표적하고, 따라서 PD-L1 의 봉쇄는 말초 자가-용인성을 촉진하기 위해 PD-L2 - PD-1 경로를 온전하게 남겨두므로, 자가면역-관련된 안전성 사안의 적은 위험을 비롯하여, 적은 부작용을 갖는 것으로 기대된다 (Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L1 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001;2(3):261-68).

[0077] 아벨루맙, 그것의 서열 및 많은 그것의 특성은 WO2013079174 에 기재되고 있으며, 여기서 이것은 본 특허 출원의 도 1 (SEQ ID NO: 7) 및 도 2 (SEQ ID NO: 9) 에서 나타낸 바와 같이 SEQ ID NO: 32 및 33 에 따른 중쇄 및 경쇄 서열을 갖는, A09-246-2 로 지정된다. WO2013079174 에서 나타낸 바와 같이, 아벨루맙의 특성 중 하나는 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC) 을 발휘하는 그것의 능력이고, 그렇게 함으로써 임의의 상당한 독성을 나타내지 않으면서 그것의 용해를 유도함으로써 PD-L1 을 가지고 있는 종양 세포 상에 직접적으로 작용한다.

[0078] 전형적으로, 억제제, 예를 들어 본 발명에 따른 항체 또는 항체 절편은 대상에 대한 투여에 적합한 약학 조성물 내로 도입되고, 약학 조성물은 억제제, 예를 들어 항체 또는 항체 절편 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 담체" 는 생리적으로 양립가능한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅물, 항균 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제, 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 담체의 예는 물, 염수, 포스페이트 완충 식염수, 텍스트로오스, 글리세롤, 에탄올 등, 뿐만 아니라 이들의 조합 중 하나 이상을 포함한다.

[0079] 많은 사례에서, 등장제, 예를 들어, 당, 폴리알코올 예컨대 만니톨, 소르비톨, 또는 소듐 클로라이드를 조성물에 포함시키는 것이 바람직하다.

- [0080] 약학적으로 허용가능한 담체는 소량의 보조 성분 예컨대 습윤 또는 유화제, 보존제 또는 완충액을 추가로 포함할 수 있으며, 이들은 억제제, 예를 들어 항체 또는 항체 절편의 유통 기한 또는 유효성을 향상시킨다.
- [0081] 본 발명의 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이들은 예를 들어, 액체, 반-고체 및 고체 투약 형태, 예컨대 액체 용액 (예를 들어, 주사가능 및 불용성 용액), 분산물 또는 혼탁액, 정제, 알약, 분말, 리포좀 및 쥐약을 포함한다. 바람직한 형태는 투여 및 치료적 적용의 의도된 방식에 따라 좌우된다. 전형적인 바람직한 조성물은 주사가능 또는 불용성 용액, 예컨대 인간의 수동적인 면역화에 사용된 것과 유사한 조성물의 형태이다. 바람직한 투여 방식은 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내, 근육내)이다. 바람직한 구현예에서, 억제제, 예를 들어 항체 또는 항체 절편은 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 억제제, 예를 들어 항체 또는 항체 절편은 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다.
- [0082] 치료적 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건 하에서 멸균되고 안정해야만 한다. 본 조성물은 고 약물 농도에 적합한 용액, 마이크로에멀션, 분산물, 리포좀, 또는 다른 정렬된 구조로서 제형화될 수 있다. 멸균된 주사가능 용액은 활성 화합물을 (즉, 억제제, 예를 들어 항체 또는 항체 절편)을 요구된 양으로 필요한 대로 상기 열거된 성분의 하나 또는 조합으로의 적합한 용매에 도입하고, 이어서 여과된 멸균에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산물은 활성 화합물을 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것과 요구된 다른 성분을 함유하는 멸균된 비히클 내로 도입함으로써 제조된다. 멸균된 주사가능 용액의 제조를 위한 멸균된 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 이의 이전에 멸균된-여과된 용액으로부터 활성 성분 플러스 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 산출하는 진공 건조 및 냉동-건조이다. 용액의 적절한 유동성은 예를 들어, 코팅 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산물의 경우에는 요구된 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 주사가능 조성물의 지속된 흡수는 조성물 내에 흡수를 지원시키는 작용제, 예를 들어, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 포함시킴으로써 초래될 수 있다.
- [0083] 억제제, 예를 들어 본 발명의 항체 또는 항체 절편의 "치료적 유효량"은 원하는 치료적 결과를 달성하는데 필요한 투약량 및 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 그와 같은 치료적 유효량은 개인의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중, 및 억제제, 예를 들어 항체 또는 항체 절편의 개인에서 원하는 반응을 유도하는 능력과 같은 인자에 따라 상이할 수 있다. 치료적 유효량은 또한 억제제, 예를 들어 항체 또는 항체 절편의 임의의 독성 또는 해로운 영향이 치료적으로 유익한 영향을 능가하는 것이다.
- [0084] "화학요법"은 암 치료에 유용한 화학 화합물인, "화학치료제"를 수반하는 요법이다. 화학치료제의 예는 알킬화제, 예컨대 티오텐파 및 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판, 및 피포술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보퀴온, 메트우레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라벨라민 (알트레타민 포함), 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리메틸올로멜라민; 아세토제닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 텔타-9-테트라히드로칸나비놀 (드로나비놀); 베타-라파周恩; 라파周恩; 콜치닌; 베타루란; 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 (CPT-11 (이리노테칸), 아세틸캄토테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프토테신 포함); 브리오스타틴; 폐메트렉세드; 칼리스타틴; CC-1065 (이의 아도젤레신, 카르겔레신 및 비겔레신 합성 유사체 포함); 포도필로토신; 포도필린산; 테니포시드; 크립토파이신 (특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 돌라스타틴; 듀오카마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; TLK-286; CDP323, 경구 알파-4 인테그린 억제제; 사르코닥티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 클로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비신, 폐네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로스우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님누스틴; 항생제, 예컨대 엔디인 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마11 및 칼리케아미신 오메가11 (예를 들어, Nicolaou et al., Angew. Chem Int'l. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994) 참고); 다이네미신, 다이네미신 A 포함; 에스페라미신; 뿐 아니라, 네오카르지노스타틴 크로모포어 및 관련 크로모프로틴 엔디엔 항생제 크로모포어), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오토라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캐티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신이스, 닉티노마이신, 다우노루비신, 테토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신 (모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 독소루비신 HCl 리포좀 주입 및 데옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 마이토마이신 예컨대 마이토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 폐플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 펠라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물, 예컨대 메토트렉세이트, 쟁시타빈, 테가푸르, 카페시타빈, 에포틸론, 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 테노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리-

메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티빈, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 및 이마티닙 (2-페닐아미노피리미딘 유도체), 뿐 아니라 기타 c-Kit 억제제; 항-부신, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엡산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지퀴온; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 마이탄시노이드, 예컨대 마이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소잔트론; 2-에틸히드라지드; 프로카바진; PSK 다당류 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, OR); 라족산; 리족신; 시조파란; 스퍼로게르마늄; 테나우존산; 트리아지퀴온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 티오텐파; 탁소이드, 예를 들어, 파클리탁셀, 파클리탁셀의 일부민-조작된 나노입자 제형, 및 도세탁셀; 클로르안부실; 6-티오구아닌; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빙글라스틴; 백금; 에토詈시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빙크리스틴; 옥살리플라틴; 류코보빈; 비노렐빈; 노반트론; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 이반드로네이트; 토포이소마라아제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸로니틴 (DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 상기 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐 아니라 상기 둘 이상의 조합, 예컨대 CHOP (시클로포스파미드, 독소루비신, 빙크리스틴, 및 프레드니솔론의 조합 요법에 대한 약어), 및 FOLFOX (5-FU 및 류코보빈과 조합된 옥살리플라틴으로의 치료 섭생에 대한 약어)를 포함한다.

- [0085] 본원에서 사용되는 "백금-기반 화학요법"은 임의로 하나 이상의 기타 화학치료제와 조합으로, 하나 이상의 백금-기반 화학치료제로의 요법을 말한다.
- [0086] 구절 "화학요법 후 진행됨"은 화학요법을 받는 동안 암종의 진행 (즉, 난치성) 또는 화학요법 섭생을 완료한 후 12 개월 내 (예를 들어, 6 개월 내) 암종의 진행을 말한다.
- [0087] "객관적인 반응"은 완전한 반응 (CR) 또는 부분적인 반응 (PR)을 포함하여, 측정가능한 반응을 말한다.
- [0088] "완전한 반응" 또는 "완전한 차도"는 치료에 대한 반응으로 암의 모든 징후의 소실을 말한다. 이것은 항상 암이 치유되었다는 것을 의미하는 것은 아니다.
- [0089] "부분적인 반응"은 치료에 대한 반응으로, 하나 이상의 종양 또는 병변의 크기의 감소, 또는 체내의 암의 범위의 감소를 말한다.
- [0090] "PD-L1 양성" 암은 그들의 세포 표면에 제시하는 PD-L1 을 갖는 세포를 포함하는 것이다. 바람직하게는, 암은 암 세포의 적어도 0.1% 내지 적어도 10% 가 그들의 세포 표면에 제시하는 PD-L1 을 갖는 경우에, 본 발명에 따라 "PD-L1 양성"이다. 더욱 바람직하게는, 암은 암 세포의 적어도 0.5% 내지 5% 가 그들의 세포 표면에 제시하는 PD-L1 을 갖는 경우에, "PD-L1 양성"이다. 가장 바람직하게는, 암은 암 세포의 적어도 1% 가 그들의 세포 표면에 제시하는 PD-L1 을 갖는 경우에, "PD-L1 양성"이다.
- [0091] 용어 "PD-L1 양성"은 또한, 항-PD-L1 억제제 (예를 들어, 항체) 가 상기 항-PD-L1 억제제 (예를 들어, 항체)의 PD-L1에 대한 결합에 의해 매개되는, 치료 효과를 갖도록, 그의 세포 표면에 충분한 수준의 PD-L1을 생성하는 암을 말한다.
- [0092] 바람직한 구현예에서, PD-L1 발현은 면역조직화학 (IHC)에 의해 결정된다.
- [0093] "진행된" 암은 국소 침윤 또는 전이에 의해, 기원의 부위 또는 장기 외부로 퍼져나간 것이다. 따라서, 용어 "진행된" 암은 국소 진행성 및 전이성 질환 모두를 포함한다.
- [0094] "재발성" 암은 수술과 같은 초기 치료에 대한 반응 후, 초기 부위 또는 원거리 부위에서, 재성장한 것이다. "국소 재발성" 암은 이전에 치료된 암과 동일한 장소에서 치료 후 되돌아가는 암이다.
- [0095] "절제불가능한" 암은 수술에 의해 제거 (절제) 될 수 없다.
- [0096] "전이성" 암은 신체의 하나의 부위 (예를 들어, 폐)로부터 신체의 또 다른 부위로 퍼진 암을 말한다.
- [0097] "국소 진행된" 암은 가까운 조직 또는 럼프절로 퍼졌으나, 전이되지 않은 암을 말한다.
- [0098] "진행성 절제불가능한" 암은 국소 침윤 또는 전이에 의해, 기원 부위 또는 장기 외부로 퍼졌고 수술에 의해 제

거 (절제) 될 수 없는 암이다.

[0099] "대상" 은 인간 환자를 포함한다. 환자는 "암 환자", 즉, 암, 특히 비-소세포 폐암의 하나 이상의 증상을 앓고 있거나 앓을 위험이 있는 환자일 수 있다.

[0100] "주입" 또는 "주입하기" 는 치료 목적을 위해 정맥을 통한 신체 내로의 약물-함유 용액의 도입을 말한다. 일반적으로, 이것은 정맥내 (IV) 백을 통해 달성된다.

[0101] "전신 치료" 는 약물 성분이 혈류를 타고 이동하여, 신체 모든 세포에 닿아 영향을 주는 치료이다.

[0102] "치료하기" 또는 "치료" 에 대한 언급은 컨디션의 성립된 증상의 예방 뿐 아니라 경감을 포함하는 것으로 이해된다. 상태, 장애 또는 컨디션의 "치료하기" 또는 "치료" 는 따라서: (1) 상태, 장애 또는 컨디션으로 고통을 받거나 취약할 수 있지만 상태, 장애 또는 컨디션의 임상 또는 준임상 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않는 인간에서 전개되는 상태, 장애 또는 컨디션의 임상 증상의 출현을 예방 또는 지연시키는 것, (2) 상태, 장애 또는 컨디션을 억제하는 것, 즉, 질환의 발달 또는 이의 재발 (유지 치료의 경우) 또는 이의 적어도 하나의 임상 또는 준임상 증상을 억제, 감소 또는 지연시키는 것, 또는 (3) 질환을 경감 또는 약화시키는 것, 즉, 상태, 장애 또는 컨디션 또는 적어도 하나의 이의 임상 또는 준임상 증상의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다.

[0103] "항체-의존성 세포-매개 세포독성" 또는 ADCC 는 특정 세포독성 세포 (예를 들어, 자연 살해 (NK) 세포, 호중구 및 대식세포) 상에 제시되는 Fc 수용체 (FcRs) 상에 결합된 분비된 Ig 가 이를 세포독성 효과기 세포를 항원-보유 표적 세포에 특이적으로 결합하고 이어서 표적 세포를 세포독소로 살해하도록 하는 세포독성의 형태를 말한다. 항체는 세포독성 세포를 "무장시키고", 상기 메카니즘에 의한 표적 세포의 살해에 필요하다. ADCC 를 매개하기 위한 일차 세포인 NK 세포는 오직 Fc γ RIII 만을 발현하는 반면, 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII 을 발현한다. 조혈 세포 상의 Fc 발현은 Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-92 (1991) 의 페이지 464 의 표 3에 요약된다.

발명의 구체적인 설명

난소암

[0106] 하나님의 특정 양상에서, 본 발명은 대상에게 치료적 유효량의, PD-1 수용체와 그의 리간드 PD-L1 사이의 상호작용의 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 대상에서의 난소암의 치료 방법을 제공한다.

[0107] 본 양상의 하나님의 구현예에서, 난소암이 치료되는 대상은 인간이고, PD-1 수용체는 인간 PD-1 수용체이고, PD-L1 은 인간 PD-L1 이다.

[0108] 하나님의 구현예에서, 억제제는 PD-L1 에 결합한다. 바람직하게는, 억제제는 항-PD-L1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편이다. 더욱 바람직하게는, 항-PD-L1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다:

[0109] 그의 중쇄에 SEQ ID NO: 1, 2 및 3 에 따른 3 개의 상보성 결정 영역 (CDR), 및 그의 경쇄에 SEQ ID NO: 4, 5 및 6 에 따른 3 개의 상보성 결정 영역 (CDR). 가장 바람직하게는 항-PD-L1 항체는 도 1a 또는 1b 및 2에 제시되는 중쇄 및 경쇄 서열 (SEQ ID NO: 7 또는 8 및 9) 을 갖는 아벨루맙, 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0110] 하나님의 구현예에서, 난소암이 있는 대상은 난소암에 대해 이전에 치료되지 않았다.

[0111] 하나님의 구현예에서, 이전에 치료되지 않은 난소암이 있는 대상은 화학요법과 조합으로 억제제를 받고 있다.

[0112] 하나님의 구현예에서, 상기 조합 요법은 동시적이다. 또 다른 구현예에서, 상기 조합 요법은 순차적이다.

[0113] 하나님의 구현예에서, 이전에 치료되지 않은 난소암이 있는 대상은 화학요법 후에 억제제를 받고 있다.

[0114] 바람직한 구현예에서, 상기 화학요법은 백금-기반 화학요법이다.

[0115] 하나님의 구현예에서, 난소암은 PD-L1 양성 암으로서 확인된다.

[0116] 하나님의 구현예에서, 억제제는 항-PD-L1 항체이고, 이것은 매 격주 대략 10 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다.

[0117] 하나님의 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 정맥내 주입으로서 또는 피하로 투여된다.

[0118] 하나님의 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 1 시간 정맥내 주입으로서 투여된다.

[0119] 하나님의 구현예에서, 방법은 객관적인 반응, 바람직하게는 완전한 반응 또는 부분적인 반응을 산출한다.

[0120] 신장 세포 암종

[0121] 하나의 특정 양상에서, 본 발명은 대상에게 치료적 유효량의, PD-1 수용체와 그의 리간드 PD-L1 사이의 상호작용의 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 대상에서의 신장 세포 암종의 치료 방법을 제공한다.

[0122] 본 양상의 하나의 구현예에서, 신장 세포 암종이 치료되는 대상은 인간이고, PD-1 수용체는 인간 PD-1 수용체이고, PD-L1 은 인간 PD-L1 이다.

[0123] 하나의 구현예에서, 억제제는 PD-L1 에 결합한다. 바람직하게는, 억제제는 항-PD-L1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편이다. 더욱 바람직하게는, 항-PD-L1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다:

[0124] 그의 중쇄에 SEQ ID NO: 1, 2 및 3 에 따른 3 개의 상보성 결정 영역 (CDR), 및 그의 경쇄에 SEQ ID NO: 4, 5 및 6 에 따른 3 개의 상보성 결정 영역 (CDR). 가장 바람직하게는 항-PD-L1 항체는 도 1a 또는 1b 및 2 에 제시되는 중쇄 및 경쇄 서열 (SEQ ID NO: 7 또는 8 및 9) 을 갖는 아벨루맙, 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0125] 하나의 구현예에서, 전이성 신장 세포 암종이 있는 대상은 이전에 전신 치료를 받았다.

[0126] 하나의 구현예에서, 신장 세포 암종은 단일 작용제로서 억제제로 치료된다.

[0127] 하나의 구현예에서, 신장 세포 암종은 PD-L1 양성 암으로서 확인된다.

[0128] 하나의 구현예에서, 억제제는 항-PD-L1 항체이고, 이것은 매 격주 대략 10 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다.

[0129] 하나의 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 정맥내 주입으로서 또는 피하로 투여된다.

[0130] 하나의 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 1 시간 정맥내 주입으로서 투여된다.

[0131] 하나의 구현예에서, 방법은 객관적인 반응, 바람직하게는 완전한 반응 또는 부분적인 반응을 산출한다.

[0132] 호지킨 림프종

[0133] 타인에 의한 종래 연구는 PD-L1 및 PD-L2 전사물이 호지킨 림프종 (HL) 세포주에서 풍부하다는 것을 나타내었다. 증가된 9p24.1 카페를 갖는 HL 세포주는 PD-L1 및 PD-L2 단백질의 상당히 더 높은 세포-표면 발현을 가졌다. 일반적으로 호지킨 림프종을 치료하기 위해, PD-L1/PD-1 상호작용 및 PD-L2/PD-1 상호작용 둘 다를 차단하는 것이 필요한 것으로 여겨진다. (M. Shipp et al, Blood, Vol 116, No. 17, 2010). 놀랍게도, PD-L2 에 대한 공지된 결합 친화도 ($K_d > 1 \mu M$) 없이, PD-L1 억제제인 아벨루맙은, 고전적 호지킨 림프종 환자에서 효능을 나타내는 것이 밝혀졌다.

[0134] 하나의 특정 양상에서, 본 발명은 대상에게 치료적 유효량의, PD-1 수용체와 그의 리간드 PD-L1 사이의 상호작용의 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 대상에서의 호지킨 림프종의 치료 방법을 제공한다. 바람직하게는, 억제제는 이것이 인간 PD-L1 에 결합하는 것보다 적어도 10 배, 100 배, 1000 배, 10^4 배, 10^5 배 또는 10^6 배 낮은 친화성으로 인간 PD-L2 에 결합하는 항-PD-L1 항체이다. 더욱 바람직하게는, 억제제는 이것이 인간 PD-L1 에 결합하는 것보다 적어도 1000 배 낮은 친화성으로 인간 PD-L2 에 결합하는 항-PD-L1 항체이다.

[0135] 본 양상의 하나의 구현예에서, 호지킨 림프종이 치료되는 대상은 인간이고, PD-1 수용체는 인간 PD-1 수용체이고, PD-L1 은 인간 PD-L1 이다.

[0136] 하나의 구현예에서, 억제제는 PD-L1 에 결합한다. 바람직하게는, 억제제는 항-PD-L1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편이다. 더욱 바람직하게는, 항-PD-L1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다:

[0137] 그의 중쇄에 SEQ ID NO: 1, 2 및 3 에 따른 3 개의 상보성 결정 영역 (CDR), 및 그의 경쇄에 SEQ ID NO: 4, 5 및 6 에 따른 3 개의 상보성 결정 영역 (CDR). 가장 바람직하게는 항-PD-L1 항체는 도 1a 또는 1b 및 2 에 제시되는 중쇄 및 경쇄 서열 (SEQ ID NO: 7 또는 8 및 9) 을 갖는 아벨루맙, 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0138] 하나의 구현예에서, 호지킨 림프종은 고전적 호지킨 림프종이다.

[0139] 하나의 구현예에서, 호지킨 림프종은 진행된 병기이다.

[0140] 하나의 구현예에서, 대상은 이전에 화학요법을 받고 있었다.

[0141] 하나의 구현예에서, 억제제는 항-PD-L1 항체이고, 이것은 매 격주 대략 10 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다.

[0142] 하나의 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 정맥내 주입으로서 또는 피하로 투여된다.

- [0143] 하나의 구현예에서, 호지킨 림프종은 고전적 호지킨 림프종이고 대상은 억제제의 투여 이전에 동종이계 줄기 세포 이식을 받았다.
- [0144] 본 구현예의 하나의 양상에서, 대상은 동종이계 줄기 세포 이식을 억제제의 투여 적어도 6 개월 전, 바람직하게는 적어도 12 개월 전에 받았다. 더욱 바람직하게는 대상은 동종이계 줄기 세포 이식을 억제제의 투여 6 개월 내지 5 년, 6 개월 내지 4 년, 6 개월 내지 3 년, 또는 6 개월 내지 2 년 전에 받았다.
- [0145] 본 구현예의 또 다른 양상에서, 대상은 항-PD-L1 항체의 투여 시 심각한 이식편-대-숙주-질환의 심각한 위험을 암시하는 의료 이력을 갖지 않는다. 더욱 상세하게는, 대상은 억제제의 투여 전 3 개월 내에 급성 또는 만성 이식편-대-숙주 질환 (GVHD) 에 대한 면역억제성 치료를 받지 않았고; 어느 시점이든 등급 3 또는 등급 4 GVHD 를 갖지 않았고; 어느 시점이든 6 개월 초과 동안 지속되며 전신 면역억제를 필요로 하는 만성 GVHD 를 갖지 않았고; 및/또는 억제제의 투여 전 6 개월 내에 공여자 림프구 주입 (DLI) 을 받지 않았다.
- [0146] 본 구현예의 또 다른 양상에서, 억제제는 항-PD-L1 항체인 아벨루맙이고, 대상은 아벨루맙을 정맥내로 매 2 주당 10-20 mg/kg 의 용량으로, 매 2 주 당 70-500 mg 일정한 용량으로 또는 매 3 주 당 70-500 mg 일정한 용량으로 투여받는다. 바람직하게는 투여는 매 2 주 당 적어도 70 mg 이다. 더욱 바람직하게는, 투여는 매 2 주 당 70 mg, 매 2 주 당 350 mg 또는 매 2 주 당 500 mg 이다. 바람직하게는, 대상은 아벨루맙의 치료를, 대상이 적어도 1 용량, 적어도 2 용량, 적어도 3 용량 또는 적어도 4 용량의 아벨루맙을 받는 기간 동안 진행하고 있다.
- [0147] 하나의 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 1 시간 정맥내 주입으로서 투여된다.
- [0148] 약어**
- [0149] AE Adverse event: 부작용
- [0150] Allo-SCT Allogeneic Stem Cell Transplantation: 동종이계 줄기 세포 이식
- [0151] AUC Area Under Curve: 곡선하 면적
- [0152] Av Avelumab: 아벨루맙
- [0153] BOR Best overall response: 최고 전체 반응
- [0154] CR Complete response: 완전한 반응
- [0155] CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events: 부작용에 대한 통상의 용어 기준
- [0156] ECOG Eastern Cooperative Oncology Group: 동부 협동 종양학 그룹
- [0157] EGFR Epidermal growth factor receptor: 표피 성장 인자 수용체
- [0158] EORTC European Organization for Research and Treatment of Cancer: 유럽 암 연구 치료 협회
- [0159] EQ-5D EuroQOL 5-dimensions questionnaire: EuroQOL 5-차원 설문
- [0160] GVHD Graft-Versus-Host Disease: 이식편-대-숙주 질환
- [0161] IERC Independent Endpoint Review Committee: 독립 종결점 심의 위원회
- [0162] IHC Immunohistochemistry: 면역조직화학
- [0163] IV Intravenous: 정맥내
- [0164] ITT Intention To Treat: 치료 목적
- [0165] LA Locally Advanced: 국소 진행
- [0166] NSCLC Non-small cell lung cancer: 비-소세포 폐암
- [0167] ORR Objective response rate: 객관적인 반응률
- [0168] OS Overall survival: 전체 생존
- [0169] pCR Pathologic Complete Response: 병리 완료 반응

- [0170] PD Progressive Disease: 진행 질환
- [0171] PFS Progression-free survival: 무진행 생존
- [0172] PFS2 Time to second objective disease progression: 두번째 객관적인 진행 질환까지의 시간
- [0173] PR Partial response: 부분적인 반응
- [0174] QLQ-LC13 Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer: 삶의 질 설문-폐암
- [0175] Q2W Every second week: 매 2 주
- [0176] Q3W Every third week: 매 3 주
- [0177] RECIST 1.1 Revised Guidelines for Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: 고형 종양에서의 반응 평가 기준에 대한 개정 가이드라인
- [0178] SAE Serious adverse event: 심각한 부작용
- [0179] SD Stable Disease: 안정한 질환
- [0180] SOC Standard Of Care: 캐어 표준
- [0181] TEAE Treatment-Emergent Adverse Event: 치료-유발 부작용
- [0182] **실시예 1**
- [0183] 본 실시예는 이전에 치료되지 않은 난소암 환자에서 백금-기반 화학요법과 조합으로 및/또는 그에 이은 아벨루맙을 시험하는 오픈-라밸, 멀티센터, 3-그룹 제 III 상 시험에 관한 것이다.
- [0184] 일차 목적은 최전선 화학요법과 병행하는 및/또는 이에 후속하는 아벨루맙이 중심 리뷰에 의해 무진행 생존 (PFS) 에서 관찰된 후 화학요법 단독보다 우수하다는 것을 입증하는 것이다. 자격 기준은 PD-L1 상태와 관계 없이, 감량 수술 후 또는 신보강 (neoadjuvant) 화학요법 전, 새롭게 진단된 병기 III-IV 상피 난소, 나팔관, 또는 원발성 복막 암을 포함한다. 화학요법 근간은 매주 ($80 \text{ mg}/\text{m}^2$) 또는 Q3W ($175 \text{ mg}/\text{m}^2$) 페클리탁셀과 Q3W (매 3 주) 카보플라틴의 선택을 가능하게 한다. 대략 951 명의 유자격 환자는 랜덤으로 배정되어 화학요법 후 관찰; 화학요법 후 아벨루맙; 또는 화학요법+아벨루맙 후 아벨루맙을 받을 것이다. 아벨루맙은 화학요법과 함께 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ Q3W 로 투여된다. $10 \text{ mg}/\text{kg}$ Q2W 로 최대 24 개월 동안 유지된다. 각 그룹에서 신보강 환자는 3 회 사이클 후 간격 감량을 겪을 것이다. 이차 종결점은 전체적인 생존, 부인과 암 그룹간 범주에 의한 PFS, 유지 PFS pCR, PFS2, 약동학, 면역원성, 삶의 질, 안전성, 및 종양 및 혈액 중의 바이오마커를 포함한다.
- [0185] **실시예 2**
- [0186] 본 실시예는 전이성 신장 세포 암종 환자에서 아벨루맙을 시험하는 제 Ib 상 시험에 관한 것이다.
- [0187] 유자격 환자는 명확한-세포 성분, 측정가능한 질환, 이용가능한 기록/신선한 종양 생검, 및 0-1 의 ECOG 성능 점수로, mRCC 가 조직학적으로 확인되었다. 초기 pts 는 또한 mRCC 에 대해 1 회 이전 전신 요법에 실패한 것이 요구되었다. 환자는 진행, 용인불가능한 독성, 또는 금단이 확인될 때까지, 아벨루맙 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ (1h IV 주입) Q2W 를 받았다. 종양을 RECIST 1.1 에 의해 매 6 주 평가하고, 부작용 (AE) 을 NCI-CTCAE v4.0 에 의해 등급을 매겼다.
- [0188] 데이터 컷-오프 (cut-off) 에 의해, 19 명의 환자를 중간 20 주 (범위, 2-32) 동안 그리고 이어서 ≥ 13 주 동안 아벨루맙으로 치료하였다. 중간 연령은 69 세 (범위, 30-80) 였고, 15 명의 환자 (78.9%) 가 남성이었다. 전이성 진단 이후 중간 시간은 14.7 개월이었고, 환자는 9 명의 환자 (47.4%) 에서 키나아제 억제제 및 8 명의 환자 (42.1%) 에서 화학요법을 포함하는, 진행성 질환에 대해 중간 1 개 이전 라인 (범위, 1-5) 을 받았다. 아벨루맙 치료 동안, 14 명의 환자 (73.7%) 가 치료-관련 (TR) AE 가 있었는데; 단지 피로 (5 명의 환자 [26.3%]) 및 주입-관련 반응 (5 환자 [26.3%]) 가 환자의 $\geq 10\%$ 에서 발생하였다. 오직 1 명의 환자 (5.3%) 만 등급 3 TRAE (피로) 가 있었고, 등급 4 TRAE 또는 치료-관련 사망은 발생하지 않았다. 미확인된 전제적인 반응률은 2 개의 부분적인 반응에 대해 10.5% (95% CI: 1.3, 33.1) 이었고; 둘다 마지막 평가에서 진행중이었다. 14 명의 부가적인 환자 (73.7%) 가 안정한 질환을 가졌고, 84.2% 의 질환 통제율을 산출하였다. 중간 무진행 생존에 도달하지 않았고; 12-주 비율은 64.9% (95% CI: 38.0, 82.5) 였다.

[0189] 결론: 단일-작용제 아벨루맙은 제 2-라인 설정의 mRCC 환자에서 항종양 활성 및 관리가능한 안전성 프로파일을 갖는다. 관찰된 반응에 근거하여, 상기 코호트는 제 1-라인 아벨루맙을 받는 >30 명의 mRCC 환자를 등록하도록 확대되었다.

[0190] 실시예 3

[0191] 본 실시예는 이전에 치료된, 진행된 병기의 고전적 호지킨 램프종에서 아벨루맙의 제 I 상 약동학 - 약역학 연구에 관한 것이다.

[0192] 연구는 성인 cHL 환자에서 아벨루맙의 약동학, 약역학, 및 예비 항종양 활성을 평가하기 위한 제 1b 상 용량-조사 연구이다. 본 연구에 등록된 환자는 제 1-라인 구제 화학요법 섭생에 실패한 것이 요구된다. 치료 코호트는 명목 투여량, 투여 빈도, 및 고정 투약 대비 기반한 중량의 요인을 조사할 것이다. 리드-in (lead-in)에서, 총 N=30 명의 환자는 5 명의 치료 코호트에 대해 (1:1)로 랜덤화될 것이다. 3 명까지의 치료 코호트는 투여량-확대로 확대될 것이며, 여기서 N=36 명까지의 부가적인 환자가 랜덤화될 것이다 (1:1).

투여량 확대 코호트에 대한 선택 기준은: 안정성, >90% 평균 표적 점유율 (TO) 을 달성하고, 악성 램프종에 대한 반응 범주 당 ≥3 의 확인된 객관적인 반응을 관찰하는 것을 포함한다. 바이오마커 평가는 표적 발현, 침윤하는 면역 세포의 표현형, 및 면역 활성화 및 용인성과 연관된 마커를, 사이토카인, 케모카인, 및 면역 조절과 연관된 수용성 수용체의 수준과 함께 평가하기 위해 수행될 것이다. 이러한 연구는 아벨루맙 약동학 파라미터를 정의하고, TO 를 확인하며, cHL 환자에서 종양 및 임상 반응과 연관된 약동학적 효과 및/또는 면역 표현형을 확인할 것이다. 이것은 또한 질환 표현형을 유도하는데 PD-L2 의 기능적 관련성을 달성할 것이다.

[0193] 2017년 3 월자로, 31 명의 환자에 적어도 2 주, 그러나 바람직하게는 6 주 초파의 기간 동안 투여하여, 약물의 효능을 평가하도록 하였다. 치료된 31 명의 환자 중 6 명은 이전 동종이계 줄기 세포 이식 (post-allo SCT) 을 받았다. 환자를 하기 투여 섭생 중 하나로 아벨루맙으로 치료하였다: 70 mg 아벨루맙 Q2W, 350 mg 아벨루맙 Q2W, 500 mg 아벨루맙 Q3W, 500 mg 아벨루맙 Q2W, 및 10 mg/kg 아벨루맙 Q2W. 환자 반응은 하기 표 1 (모든 환자) 및 2 (post-allo SCT 환자) 에 나타낸다.

[0194] 표 1 모든 환자 반응

	70 mg Q2W (N=6)	350 mg Q2W (N=7)	500 mg Q3W (N=6)	500 mg Q2W (N=7)	10 mg/kg Q2W (N=6)	총 (N=31)
CR (n)	1	0	1	0	0	2 (6.5%)
PR (n)	3	1	4	3	4	15 (48.4%)
ORR	66.7%	14.3	83.3%	50%	66.7%	17 (54.8%)

[0195]

[0196] 표 2 Post-allo SCT 환자 * 의 반응

	70 mg Q2W (N=1)	350 mg Q2W (N=2)	500 mg Q3W (N=2)	500 mg Q2W (N=2)	10 mg/kg Q2W (N=1)	총 (N=6)
CR (n)	0	0	1	0	0	1 (12.5%)
PR (n)	1	0	4	2	1	5 (62.5%)
ORR	100%	0	100%	100%	100%	6 (75%)

[0197]

[0198] 주석: * 환자는 아벨루맙의 투여 전 동종이계 줄기 세포 이식을 받았다.

[0199] 1 명의 환자는 완전한 반응 (CR) 을 보였다; 이 환자는 500 mg 아벨루맙 Q3W 으로 치료되었고, 이전에 동종이계 줄기 세포 이식을 받았다. 부분적인 반응 (PR) 을 나타내는 환자는: 70 mg 아벨루맙 Q2W 를 받은 3 명의 환자, 350 mg 아벨루맙 Q2W 를 받은 1 명의 환자, 500 mg 아벨루맙 Q3W 를 받은 4 명의 환자, 500 mg 아벨루맙 Q2W 를 받은 3 명의 환자, 및 10 mg/kg 아벨루맙 Q2W 를 받은 4 명의 환자를 포함하였다.

[0200] 아벨루맙의 투여 이전 동종이계 줄기 세포 이식을 받은 환자는 75% 전체적인 반응률 (ORR) 및 12.5% 완전한 반응률 (CR) 및 62.5% 부분적인 반응률 (PR) 을 나타냈다 (표 2). 비교하면, 모든 환자에서의 반응률은 다음과 같았다: 54.8% ORR, 6.5% CR 및 54.8% PR.

[0201] 1 명의 post-allo SCT 환자는 500 mg 으로의 아벨루맙의 오직 하나의 투여 후 완전한 반응을 달성하였다는 것이 명시된다. 환자는 아벨루맙의 첫번째 투여 후 GVHD 를 발달시켰고, 환자는 부가적인 용량의 아벨루맙을 받지 않았다. GVHD 가 이어서 통제되었다.

[0202] **실시예 4**

[0203] 본 실시예는 백금-난치성 또는 백금-부적격 전이성 머리 및 목 평편상피 세포 암종 (HNSCC) 환자에서 아벨루맙을 시험하는 제 Ib 상 시험에 관한 것이다.

[0204] 백금-난치성 또는 백금-부적격, 인간 파필로마바이러스-양성 또는 음성, 전이성 HNSCC 환자에 아벨루맙 10 mg/kg (1h IV) Q2W 를, 진행, 용인불가능한 독성, 또는 금단이 확인될 때까지 수여하였다. 종양을 매 6 주 평가하였다 (독립적인 리뷰에 의해 RECIST v1.1). 종결점은 객관적인 반응률 (ORR), 무진행 생존 (PFS) 및 안전성 (NCI-CTCAE v4.0) 을 포함하였다.

[0205] 2015년 12월 18일자로, 153명의 환자는 아벨루맙으로 치료되었다. 원발성 종양 부위는 구강 (28.1%), 인두 (21.6%), 아래인두 (13.1%), 후두 (10.5%), 기타 (25.5%), 또는 누락 (1.3%) 이었다. 전이성 진단으로부터의 중간 시간은 13.7 개월이었다. 48.3% 는 진행성 질환에 대해 ≥ 2 이전 라인을 받았다 (범위 0-6). 치료의 중간 기간은 11.9 주 (범위 2-34) 였다. 79명의 환자 (51.6%) 는 치료-관련된 (TR) AE 를 보였고; 가장 흔한 것 ($\geq 6\%$) 은 피로 (9.8%), 발열 (9.2%), 및 주입-관련 반응 (8.5%) 이었다. 8명의 환자 (5.2%) 는 등급 3-4 TRAE 를 가졌다. 5명의 환자 (3.3%) 는, 1명의 등급 3 (건선) 을 포함하여, 면역-매개된 TRAE 를 가졌다. 치료-관련된 사망은 없었다. ≥ 3 개월 팔로우-업을 한 90명의 환자 중에서, 미확인된 ORR 은 11명의 부분적인 반응에 근거하여 12.2% (95% CI 6.3, 20.8) 였고; 9/11 (81.8%) 은 컷-오프시 지속중이었다. 28명의 환자 (31.1%) 는 안정한 질환을 가졌다. $\geq 5\%$ PD-L1 염색 억지에 근거하여 (76/90 평가가능한), PD-L1+ 및 PD-L1- 종양에서의 ORR 은 9.8% (5/51; 95% CI: 3.3, 21.4) 및 16.0% (4/25; 4.5, 36.1) 였다. 중앙 PFS 는 모든 치료된 환자에서 7.7 주 (95% CI 6.0, 11.7) 였고, PD-L1+ 또는 PD-L1- 종양이 있는 평가가능한 환자에서 6.0 대 6.4 주였다.

[0206] 결론: 아벨루맙은 유망한 임상 활성을 보였고, 백금-난치성 또는 백금-부적격 HNSCC 환자에서 잘 용인되었다.

도면

도면1a

아벨루맙의 중쇄 서열 - SEQ ID NO:7:

```
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSG  

GITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWG  

QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  

SGVHTFPVALQSSGLYSLSSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC  

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  

WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  

PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  

ENNYKTPPVLDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS  

LSPGK
```

도면1b

C-말단 K 가 결여된, 아벨루맙의 중쇄 서열 - SEQ ID NO:8:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSG
GITFYADTVKGRTFISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTVDYWG
 QGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALT
 SGVHTFPAPVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
 DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
 ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
 LSPG

도면2

아벨루맙의 경쇄 서열 - SEQ ID NO:9:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLM~~IYDVSN~~
RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDAEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLG
 QPKANPTVTLPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTK
 PSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

서 열 목 록

- <110> Merck Patent GmbH
Merck Patent GmbH
- <120> PD-1 / PD-L1 Inhibitors for Cancer Treatment
- <130> P 16/087
- <160> 9
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 5
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> from human Fab library
- <400> 1
Ser Tyr Ile Met Met
1 5
<210> 2
<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> from human Fab library

<400> 2

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> from human Fab library

<400> 3

Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> from human Fab library

<400> 4

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> from human Fab library

<400> 5

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 6

<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> from human Fab library
<400> 6
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Arg Val
1 5 10

10
<210> 7
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> from human Fab library
<400> 7

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
165	170	175	
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
180	185	190	
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
210	215	220	
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
225	230	235	240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
245	250	255	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
260	265	270	
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
275	280	285	
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
290	295	300	
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
305	310	315	320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
325	330	335	
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
340	345	350	
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
355	360	365	
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
370	375	380	
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
385	390	395	400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 8

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> from human Fab library

<400> 8

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

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

145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
165	170	175	
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
180	185	190	
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
210	215	220	
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
225	230	235	240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
245	250	255	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
260	265	270	
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
275	280	285	
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
290	295	300	
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
305	310	315	320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
325	330	335	
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
340	345	350	
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
355	360	365	
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
370	375	380	
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
385	390	395	400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly

<210> 9
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><233> from human Fab library
 <400> 9
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95
 Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110
 Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 115 120 125
 Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 130 135 140

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215