



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2020-0020662  
(43) 공개일자 2020년02월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
  - C07K 16/28 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)
  - A61K 31/555 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
  - A61K 45/06 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
  - A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)
  - G01N 33/574 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
  - C07K 16/28 (2013.01)
  - A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7028212
- (22) 출원일자(국제) 2018년04월02일  
  - 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년09월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/025724
- (87) 국제공개번호 WO 2018/187227  
  - 국제공개일자 2018년10월11일
- (30) 우선권주장  
  - 62/481,064 2017년04월03일 미국(US)
  - 62/507,545 2017년05월17일 미국(US)
- (71) 출원인  
  - 온콜로지, 인크.  
미국 02451 매사추세츠주 월섬 스위트 120 토텐  
폰드 로드 400
- (72) 발명자  
  - 산, 조셉, 에스.  
미국 92780 캘리포니아주 터스틴 프랭클린 애비뉴  
14282
  - 캘린테리스, 니콜레타, 엘.  
미국 92780 캘리포니아주 터스틴 프랭클린 애비뉴  
14282  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
  - 양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 31 항

**(54) 발명의 명칭** **면역-종양학 제제와 함께 PS-표적화 항체를 사용하여 암을 치료하는 방법**

**(57) 요약**

면역-종양학(IO) 제제 예컨대 관문 억제제 항체와 병용 요법으로 마비톡시맵을 사용하여, 환자, 특히 암 환자를 치료하기 위한 놀라운 신규한 방법 및 키트가 개시된다. 상기 방법 및 키트는 마비톡시맵 및 관문 억제제 항체로 치료된 인간 환자가 제어된 연구에서 통계적으로 상당한 장기적인 생존을 가진다는 놀라운 발견에 기반된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/555* (2013.01)  
*A61K 39/39533* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61P 31/12* (2018.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*C07K 16/2818* (2013.01)  
*C07K 16/2827* (2013.01)  
*G01N 33/57488* (2013.01)  
*G01N 33/57492* (2013.01)

(72) 발명자

탕, 민

미국 92780 캘리포니아주 터스틴 프랭클린 애비뉴  
14282

도르, 앤드류, 에프.

미국 92780 캘리포니아주 터스틴 프랭클린 애비뉴  
14282

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

인간 대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)로, 상기 방법은 면역 관문 항체 분자, 예를 들어, CTLA-4, PD-1, 또는 PD-L1에 결합하는 차단 항체와 조합하여 상기 대상체에게 PS-표적화 항체 분자를 투여하는 단계를 포함하는, PS-표적화 항체 분자.

#### 청구항 2

인간 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은 상기 대상체에서 암을 치료하기에 효과적인 조합된 양으로 포스파티딜세린 (PS)-표적화 항체 분자 및 면역 관문 항체 분자를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 면역 관문 항체 분자는 면역 관문 조절제에 결합하는, 방법.

#### 청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 대상체는 약 200  $\mu\text{g/ml}$ 이거나 또는 그 초과 기능적  $\beta 2$ -당단백질 1 ( $\beta 2\text{GPI}$ )의 전처리 혈액 농도를 갖거나 갖는 것으로 확인되고; 상기 기능적  $\beta 2\text{GPI}$ 는 포스파티딜세린 (PS) 및 바비투시맙 둘 모두에 결합하는, 방법.

#### 청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는, 예를 들어, Simoa 면역검정에 의해 측정될 때, 약 0.093pg/mL 미만의 인터페론- $\gamma$ 의 혈청 농도를 갖거나 갖는 것으로 확인된, 방법 또는 조성물.

#### 청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는, 예를 들어, OPAL 면역조직화학 검정에 의해 측정될 때, PD-L1를 발현하는 약 1% 미만의 종양 세포를 갖거나 갖는 것으로 확인된, 방법 또는 조성물.

#### 청구항 6

대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은,

- (i) 선택적으로, 암이 있는 대상체에서 기능적  $\beta 2$ -당단백질 1 ( $\beta 2\text{GPI}$ )의 혈액 농도를 결정하는 단계, 및
- (ii) 약 200  $\mu\text{g/ml}$ 이거나 또는 그 초과 기능적  $\beta 2\text{GPI}$ 의 혈액 농도에 반응하여, 상기 대상체에게 면역 관문 항체 분자 및 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 7

대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은,

- (i) 선택적으로, 암이 있는 대상체에서 혈청 인터페론- $\gamma$  농도를 결정하는 단계, 및
- (ii) 약 0.093pg/mL 미만의 혈청 인터페론- $\gamma$  농도에 반응하여, 상기 대상체에게 면역 관문 항체 분자 및 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 8

대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은,

- (i) 선택적으로, 암이 있는 대상체에서 PD-L1 상태를 결정하는 단계, 및
- (ii) 예를 들어, OPAL 면역조직화학 검정에 의해 측정될 때, 상기 대상체가 PD-L1를 발현하는 약 1% 미만의 종양 세포를 갖는 것으로 확인된 것에 반응하여, 상기 대상체에게 면역 관문 항체 분자 및 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 바비투시맙, 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법 또는 조성물.

**청구항 10**

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 표 A에 기재된 것과 같은 항체, 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법 또는 조성물.

**청구항 11**

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 관문 항체 분자는 단일특이적 항체 분자인, 방법 또는 조성물.

**청구항 12**

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 관문 항체 분자는 다중특이적 항체 분자 (예를 들어, 이중특이적 항체 분자 또는 삼중특이적 항체 분자)인, 방법 또는 조성물.

**청구항 13**

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 관문 조절제는 억제성 면역 관문 분자의 억제제, 예를 들어, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, TIGIT, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGF- $\beta$ 를 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 14**

청구항 1 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 관문 항체 분자는 PD-1에 결합하는 차단 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 15**

청구항 14에 있어서, PD-1에 결합하는 상기 차단 항체는 CBT-501 또는 세미프리맙인, 방법 또는 조성물.

**청구항 16**

청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 관문 항체 분자는 PD-L1에 결합하는 차단 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 17**

청구항 16에 있어서, PD-L1에 결합하는 상기 차단 항체는 더발루맙, 아벨루맙, CX-072, LY3300054, 또는 아테졸리주맙인, 방법 또는 조성물.

**청구항 18**

청구항 1 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 관문 항체 분자는 CTLA-4에 결합하는 차단 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 19**

청구항 18에 있어서, CTLA-4에 결합하는 상기 차단 항체는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙인, 방법 또는 조성물.

**청구항 20**

청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 관문 조절제는 자극 면역 관문 분자의 효능제, 예를 들어, GITR, OX40, 4-1BB (CD137), CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), CD30, CD40, BAFRR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, 및/또는 CD160을 포함하는, 방법 또는 조성물.

**청구항 21**

청구항 1 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)는 면역 관문 항

체 분자 이전 (예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6주 이전), 이와 동반하여, 또는 이후 (예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6주 이후)에 상기 대상체에게 투여되는, 방법 또는 조성물.

**청구항 22**

청구항 1 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 폐암, 난소암, 위암, 간세포 암종, 결장직장암, 식도암, 악성신경아교종, 췌장암, 전립선암, 머켈 세포암종, 두경부암, 신장세포암종, 방광암, 간암을 갖는, 방법 또는 조성물.

**청구항 23**

청구항 22에 있어서, 상기 대상체는 비-소세포폐암 (NSCLC)을 갖는, 방법 또는 조성물.

**청구항 24**

청구항 22에 있어서, 상기 대상체는 전이성 위식도 암을 갖는, 방법 또는 조성물.

**청구항 25**

청구항 22에 있어서, 상기 대상체는 재발성/전이성 편평상피세포 두경부암 (HNSCC)을 갖는, 방법 또는 조성물.

**청구항 26**

청구항 22에 있어서, 상기 대상체는 간세포 암종을 갖는, 방법 또는 조성물.

**청구항 27**

청구항 1 내지 26 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 면역억제된, 방법 또는 조성물.

**청구항 28**

청구항 1 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맵)는 약 3mg/kg의 양으로 상기 대상체에게 투여되고, 및/또는 상기 면역 관문 항체 분자는 약 3mg/kg의 양으로 상기 대상체에게 투여되는, 조성물 또는 방법.

**청구항 29**

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맵)는 약 100-500mg 사이의 용량으로 투여되고, 및/또는 상기 면역 관문 항체 분자는 약 100-500mg 사이의 용량으로 투여되는, 조성물 또는 방법.

**청구항 30**

청구항 1 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맵)는 100mg, 110mg, 120mg, 130mg, 140mg, 150mg, 160mg, 170mg, 180mg, 190mg, 200mg, 210mg, 220mg, 230mg, 240mg, 250mg, 260mg, 270mg, 280mg, 290mg, 300mg, 310mg, 320mg, 330mg, 340mg, 350mg, 360mg, 또는 그 초과와 균일한 용량으로 투여되는, 조성물 또는 방법.

**청구항 31**

청구항 1 내지 30 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 관문 항체 분자는 100mg, 110mg, 120mg, 130mg, 140mg, 150mg, 160mg, 170mg, 180mg, 190mg, 200mg, 210mg, 220mg, 230mg, 240mg, 250mg, 260mg, 270mg, 280mg, 290mg, 300mg, 310mg, 320mg, 330mg, 340mg, 350mg, 360mg, 또는 그 초과와 균일한 용량으로 투여되는, 조성물 또는 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 1. 관련 출원에 대한 교차참조

[0002] 본원은 2017년 5월 17일 출원된 동시 계속 가출원 일련 번호 62/507,545; 및 2017년 4월 03일 출원된 가출원 일련 번호 62/481,064에 대한 우선권을 주장하고, 이 출원의 전체 명세서, 청구항, 도면 및 서열은 권리포기 없이 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0003] 2. 서열 목록

[0004] 본원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 본 명세서에 전체적으로 참고로 통합된다. 2018년 3월 30일 만들어진 상기 ASCII 사본은 02056-7001WO\_SL.txt로 명명되고 크기는 40,525 바이트이다.

[0005] 3. 발명의 분야

[0006] 본 발명은 인간 치료의 분야에 관한 것이고, 특히 면역-종양학(IO) 제제 예컨대 관문 억제제 항체와 효과적인 조합으로, 바람직하게는 CTLA-4, PD-1 또는 PD-L1에 결합하는 차단 항체 또는 임의의 관문 억제제에 결합하는 이중 특이적 차단 항체와 조합으로 환자, 특히 암 환자를 치료하기 위한 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0007] 암 및 바이러스성 감염을 포함한 모든 질환을 퇴치하는 데 있어서, 기능성 면역계는 치료적 반응의 중요한 일부 분이다. 따라서 면역-종양학 (IO)의 분야를 포함한 면역 요법에 대한 상당한 연구가 진행되어 왔으며, 이는 현재 암을 치료하기 위한 전략으로 인식되고 있다. 최근에, 면역 반응을 조작하는 신규한 표적 및 화합물이 연구자와 임상가에 의해 연구되었다. 예를 들어, 프로그램된 세포사 단백질 1 (PD 1) 및 프로그램된 사멸-리간드 1 (PD-L1)을 표적화하는 IO 제제는 이미 일부 진행된 악성 종양의 치료에 대한 승인을 받았으며, 반면에 다른 IO 표적과 상호작용하는 화합물이 개발 중에 있다.

[0008] 그럼에도 불구하고, 이들 신규한 면역요법은 단지 특정 환자에게만 효과적이다. 사실상, IO 제제에 대한 관심에도 불구하고, 많은 환자에서의 반응 및 연장된 생존은 여전히 매우 열악하다. 따라서, 오래 동안 확립된 요법 및 신규한 면역 요법 둘 모두에 대한 반응에서의 가변성 및 임상적 이점을 최대화하기 위한 욕구에 비추어, IO 요법과 더 효과적인 조합을 포함하여 개선된 치료 선택에 대한 요구가 남아있다.

[0009] 최근에, 막 인지질인, 포스파티딜세린 (PS)은 고유하고 고도로 면역 억제성 분자로 확인되었으며, 이는 숙주 면역 반응을 조절하는 업스트림 면역 관문으로서 작용한다. 이것은 PS가 암 및 바이러스성 감염을 포함한 다양한 질환에서 중요한 역할을 하여, PS를 차단하는 PS-표적화 항체의 형태로 면역치료제의 신규한 분야를 열어 준다는 것을 의미한다.

[0010] 선두 PS-표적화 항체는 3G4로 명명된 쥐과 mAb로부터 유래된 마우스-인간 키메라 단클론성 항체 (mAb)인, 바비투시맙이다 (Ran 등, 2005; Huang 등, 2005; 미국 특허 번호 7,247,303). 3G4 및 바비투시맙은  $\beta$ 2-당 단백질 1 ( $\beta$ 2GPI)- 의존 방식으로 PSin을 표적으로하는 쥐과의 계열, 키메라 및 완전 인간 항체의 일부이다. 즉, 바비투시맙 및 관련된 PS-표적화 항체는  $\beta$ 2GPI의 존재에서 PS에 결합하여, 이들이 고친화도 항체- $\beta$ 2GPI-PS 복합체를 형성한다 (Luster 등, 2006). 작동으로, 이들 PS-표적화 항체는, 특히 요법에 대한 반응을 측정하고 예측하는 것(Gong 등, 2013; Stafford 등, 2013)을 포함하여, 수많은 이미징형성 연구 (Jennewein 등, 2008; Marconescu & Thorpe, 2008; Saha 등, 2010; Stafford & Thorpe, 2011; Zhao 등, 2011; Zhang 등, 2014; and Zhou, 등, 2014; 미국 특허 번호. 7,790,860)에 의해 나타난 바와 같이, 생체내 PS에 대해 특이적이다.

[0011] 바비투시맙은 PS가 마커, 가장 특히 암 및 바이러스성 감염뿐만 아니라 세포내 기생충, 예컨대 기생충 원생동물, *라이쉬마니아 아마조넨시스* (Wanderley 등, 2013) 및 세포내 박테리아 병원체, 예컨대 각각 흑사병 및 야토병을 야기하는 *예르시니아페스티스* 및 *프란시셀라툴라렌시스* (Lonsdale 등, 2011)의 감염인 광범위한 질환에 대해 전-임상모델 활성을 실증했다. 바이러스성 감염에 대해서, PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙은 기관에서 바이러스 복제를 억제하고, 바이러스 부하를 감소시키고 그리고 생존을 증가시키는 것으로 밝혀졌다 (Soares 등, 2008; Moody 등, 2010; 미국 특허 번호 7,906,115). 바비투시맙 및 관련된 PS-표적화 항체의 항암 활성은, 그 효과가 PS의 면역 억제성 신호전달을 차단함에 의해서뿐만 아니라 종양 혈관에 대해 매개된, 광범위한 수의 전-임상 연구 및 특정 임상 시험에서 실증되었다 (Ran 등, 2005; 미국 특허 번호 7,572,448; DeRose 등, 2011).

[0012] PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙의 항종양 효과는 항체가 방사선 및/또는 화학 요법제의 공-투여의 사용에 의

해와 같이 종양 미세 환경에서 PS의 노출을 증가시키는 제제 또는 조건과 공조하여 사용될 때 향상된다 (미국 특허 번호 7,422,738; 미국 특허 번호 8,486,391; 미국 특허 번호 7,572,448). 예를 들어, 개선된 항종양 효과는 유방 종양을 치료하기 위한 도세탁셀 (Huang 등, 2005); 췌장 종양을 치료하기 위한 켄시타빈 (Beck 등, 2006); 폐암 (He 등, 2007) 및 뇌암, 교모세포종 (He 등, 2009)을 치료하기 위한 조사; 전립선암을 치료하고 항종양 면역력을 재활성화시키기 위한 도세탁셀 (Yin 등, 2013); 및 간세포 암종을 치료하기 위한 소라페닙 (Cheng 등, 2016)과 조합하여 PS-표적화 항체의 바비투시맵 계열을 사용할 때 전-임상적으로 실증되었다. 향상된 항종양 효과는 CTLA-4 또는 PD-1에 대한 항체의 형태로 관문 억제제와 조합하여 흑색종(Freimark 등, 2016) 및삼중-음성유방암(Gray 등, 2016a)의 치료에 대해 전-임상적으로 나타난 바와 같이, 다른 IO 제제와 병용 요법으로 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵이 사용될 때 전-임상적으로 관측되었다.

[0013] 바비투시맵은 또한 800명 이상 환자에서 완료된 임상 연구에서 평가되었으며, 그 대부분은 병용 요법으로 치료되었지만, IO 제제 또는 관문 억제제와의 병용 요법으로는 치료되지 않았다. 이들 임상 시험은 바이러스성 감염 예컨대 만성 간염 C 바이러스 (HCV) 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV)를 갖는 환자 및 폐, 유방, 간 (간 세포 암종, HCC), 췌장, 결장직장 및 신장 (신장 세포 암종, RCC)을 포함한 수많은 종양 유형을 갖는 환자를 포함했다. 유망한 항종양 효과는 HER2 음성 전이성 유방암 (Chalasanani 등, 2015)이 있는 환자에서 파클리탁셀; 진전된 비-소세포 폐암, NSCLC (Digumarti 등, 2014)에서 파클리탁셀-카보플라틴; 간세포 암종 (Cheng 등, 2016)에서 소라페닙; 및 이전에 치료된, 진전된 비편평상피NSCLC (Gerber 등, 2016)에서 도세탁셀과 조합하여 바비투시맵을 사용한 임상 시험으로부터 보고되었고, 이들 모든 제제는 화학치료제이다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0014] 전반적으로, 페이스 I 및 페이스 II 임상 연구로부터의 결과는 바비투시맵의 임상적으로 유의미한 치료 효과를 실증했다. 그럼에도 불구하고, 바비투시맵 요법은 아직 승인되지 않았고, 그래서 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵으로 치료를 최적화하기 위한 효과적인 방법에 대한 요구가 남아있다. 한편, IO 제제 및 관문 억제제의 치료적 이점을 최대화하려는 시도가 많은 암 환자에서 슬프게도 존재하지 않는 기존의 항종양 면역 반응에 대한 요구에 의해 방해되었다. 따라서, 관문 억제제로 더 넓은 및/또는 최적화된 치료를 포함하여 개선된 환자 치료 방법이 필요하다. 환자의 치료에서 바비투시맵과의 효과적인 조합을 위한 하나 이상의 관문 억제제를 확인하는 것은 많은 환자의 면역 '차가운' 상태와 연관된 어려움을 극복하는 중요한 진보일 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0015] 본 발명은 면역-종양학(IO) 제제 예컨대 관문 억제제 항체와 조합하여 포스파티딜세린 (PS)-표적화 항체 예컨대 바비투시맵으로 개선된 치료를 위한 신규한 방법, 조성물 및 키트를 제공함에 의해 선행 기술의 진술한 및 다른 요구를 다룬다. 본 발명은 특히 면역 관문 조절제 (예를 들어, 관문 억제제 항체)의 하나 이상의 억제제와 조합하여, 바람직하게는 CTLA-4, PD-1 또는 PD-L1에 결합하는 차단 항체, 또는 임의의 면역 관문 억제제에 결합하는 다중 특이적 (예를 들어, 이중특이적) 차단 항체와 조합하여 인간 암 환자를 치료하기 위해 PS에 결합하는 항체 (예를 들어, 바비투시맵)의 사용에 관한 것이다.

[0016] 적합한 IO 제제는 면역 관문 항체이고, 활성화면역관문, 수용체 또는 분자에 결합하는 효능적 (활성화) 항체, 예컨대CD28, OX40 및/또는 GITR, 및 바람직하게는 면역 관문 조절제 (예를 들어, 억제성 또는 자극 수용체 또는 분자)에 결합하는 길항적 (차단) 항체, 예컨대, 예를 들어, PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3,LAG-3, OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, Nkp80, CD160, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGF-β를 포함한다. 억제성 면역 관문, 수용체 또는 분자에 결합하는 길항적 (차단) 항체는 또한 본 명세서에서 "면역 관문 억제제" 또는 "ICI"로 언급된다. 면역 관문 항체 (또는 면역 관문 억제제)의 예는 CTLA-4, PD-1 또는 PD-L1에 대한 차단 항체, 예컨대 아벨루맵, 이필리루맵, 트레멜리루맵, 니블루맵, 펄브롤리주맵, 더발루맵, 아테졸리주맵, 피달리주맵, XmAb20717, 세미프리맵 (REGN2810), CBT-501, CX-072, CX-188, 및 LY3300054, 바람직하게는 아벨루맵, 트레멜리루맵, 니블루맵, 더발루맵 또는 아테졸리주맵, 세미프리맵 (REGN2810), CBT-501, CX-072, 또는 LY3300054, 그리고 가장 바람직하게는 세미프리맵 (REGN2810), CBT-501, CX-072, 또는 LY3300054이다.

**열거된 구현예**

[0018] 1. 대상체 (예를 들어, 인간 환자)에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어,

바비톡시맵)로, 상기 방법은 면역 관문 항체 분자, 예를 들어, CTLA-4, PD-1, 또는 PD-L1에 결합하는 차단 항체와 조합하여 상기 대상체에게 PS-표적화 항체 분자를 투여하는 것을 포함한다.

- [0019] 2. 대상체, 예를 들어, 인간 환자에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 PS-표적화 항체 (예를 들어, 바비톡시맵) 및 면역 관문 조절제 (예를 들어, 면역 관문 항체 분자)의 활성을 변경할 수 있는 제제를 포함하는 조성물.
- [0020] 3. 본 명세서에서 기재된 바와 같은 방법에 사용하기 위한 PS-표적화 항체 (예를 들어, 바비톡시맵) 및 면역 관문 조절제 (예를 들어, 면역 관문 항체 분자)의 활성을 변경할 수 있는 제제를 포함하는 조성물.
- [0021] 4. 대상체 (예를 들어, 인간 환자)에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은 상기 대상체에게 포스파티딜세린 (PS)-표적화 항체 분자 (예를 들어, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 것) 및 면역 관문 조절제 (예를 들어, 면역 관문 항체 분자)의 활성을 변경할 수 있는 제제를 상기 대상체에서 암을 치료하는데 효과적인 조합된 양으로 투여하는 것을 포함하고, 상기 면역 관문 항체 분자는 면역 관문 조절제, 예를 들어, 면역 관문 억제제 또는 면역 관문 자극 인자에 결합한다.
- [0022] 5. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 약200  $\mu\text{g/ml}$  (예를 들어, 약 50, 100, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 300, 또는 400  $\mu\text{g/ml}$ )이거나 또는 그 초과와 기능적  $\beta$  2-당단백질 1 ( $\beta$ 2GPI)의 전처리 혈액 농도를 갖거나 또는 갖는 것으로 확인되었고; 그리고 상기 기능적  $\beta$  2GPI는 포스파티딜세린 (PS) 및 바비톡시맵 둘 모두에 결합한다.
- [0023] 6. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 낮은 전처리 혈청 인터페론- $\gamma$  농도를 갖거나 또는 갖는 것으로 확인되었고, 예를 들어, 상기 렉 전처리 혈청 인터페론- $\gamma$  농도는 약0.093 pg/mL 미만 (예를 들어, 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.0091, 0.0092, 0.0093, 0.0094, 0.0095, 0.0096, 0.0097, 0.0098, 0.0099, 또는 0.01 pg/mL 미만)의 인터페론- $\gamma$ 의 혈청 농도이다.
- [0024] 7. 구현예 6의 조성물 또는 방법으로, 상기 인터페론- $\gamma$ 의 혈청 농도는 Simoa 면역검정에 의해 측정된다.
- [0025] 8. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 음성 전처리 PD-L1 상태를 갖거나 또는 갖는 것으로 확인되었고, 예를 들어, 상기 음성 전처리 PD-L1 상태는 TC0로 정의되고, 여기서 전처리 종양 세포의 약 1% 미만 (예를 들어, 약 0.01%, 0.1%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 2%, 3%, 4%, 또는 5% 미만)은 OPAL 면역조직화학 검정에 의해 측정될 때 PD-L1을 발현한다.
- [0026] 9. 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은,
- [0027] (i) 선택적으로 암이 있는 대상체에서 기능적  $\beta$ 2-당단백질 1 ( $\beta$ 2GPI)의 혈액 농도를 결정하는 단계, 및
- [0028] (ii) 약 200  $\mu\text{g/ml}$  (예를 들어, 약 50, 100, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 300, 또는 400  $\mu\text{g/ml}$ ) 이거나 또는 그 초과와 기능적  $\beta$ 2GPI의 혈액 농도에 반응하여, 상기 대상체에게 면역 관문 항체 분자 및 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵)을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0029] 10. 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은,
- [0030] (i) 선택적으로 예를 들어, Simoa 면역검정에 의해 암이 있는 대상체에서 혈청 인터페론- $\gamma$  농도를 결정하는 단계, 및
- [0031] (ii) 약0.093 pg/mL 미만 (예를 들어, 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.0091, 0.0092, 0.0093, 0.0094, 0.0095, 0.0096, 0.0097, 0.0098, 0.0099, 또는 0.01 pg/mL 미만)의 혈청 인터페론- $\gamma$  농도에 반응하여, 상기 대상체에게 면역 관문 항체 분자 및 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵)을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0032] 11. 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은,
- [0033] (i) 선택적으로, 예를 들어, Simoa 면역검정에 의해 암이 있는 대상체에서 혈청 인터페론- $\gamma$  농도를 결정하는 단계, 및
- [0034] (ii) 약0.093 pg/mL 미만 (예를 들어, 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.0091, 0.0092, 0.0093, 0.0094, 0.0095, 0.0096, 0.0097, 0.0098, 0.0099, 또는 0.01 pg/mL 미만)의 혈청 인터페론- $\gamma$  농도에 반응하여, 상기 대상체에게 면역 관문 항체 분자를 투여하는 단계를 포함하고;

- [0035] 상기 대상체는 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵)가 이전에 투여되었다.
- [0036] 12. 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은,
- [0037] (i) 선택적으로 암이 있는 대상체에서 PD-L1 상태를 결정하는 단계, 및
- [0038] (ii) 음성 PD-L1 상태 (예를 들어, 상기 음성 전처리 PD-L1 상태 TC0로 정의되고, 여기서 전처리 종양 세포의 약 1% 미만 (예를 들어, 약 0.01%, 0.1%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 2%, 3%, 4%, 또는 5% 미만)이 예를 들어, OPAL 면역조직화학 검정에 의해 측정될 때 PD-L1을 발현함)에 반응하여, 상기 대상체에게 면역 관문 항체 분자 및 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵)를 투여하는 것을 포함한다.
- [0039] 13. 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은,
- [0040] (i) 선택적으로 암이 있는 대상체에서 PD-L1 상태를 결정하는 단계, 및
- [0041] (ii) 음성 PD-L1 상태 (예를 들어, 상기 음성 전처리 PD-L1 상태는 TC0로 정의되고, 여기서 전처리 종양 세포의 약 1% 미만 (예를 들어, 약 0.01%, 0.1%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 2%, 3%, 4%, 또는 5% 미만)이, 예를 들어, OPAL 면역조직화학 검정에 의해 측정될 때 PD-L1을 발현함)에 반응하여, 상기 대상체에게 면역 관문 항체 분자를 투여하는 단계를 포함하고;
- [0042] 상기 대상체는 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵)가 이전에 투여되었다.
- [0043] 14. 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은 암이 있는 대상체에게 PS-표적화 항체 분자 및 면역 관문 항체 분자를 투여하는 단계를 포함하고;
- [0044] 상기 대상체는 약 200  $\mu\text{g/ml}$  (예를 들어, 약 50, 100, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 300, 또는 400  $\mu\text{g/ml}$ ) 이거나 또는 그 초과와 기능적  $\beta 2$ -당단백질 1 ( $\beta 2\text{GPI}$ )의 혈액 농도가 확인되었거나, 또는 갖는 것으로 결정되었다.
- [0045] 15. 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은 암이 있는 대상체에게 면역 관문 항체 분자를 투여하는 단계를 포함하고;
- [0046] 상기 대상체는 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵)가 이전에 투여되었고, 그리고
- [0047] 상기 대상체는 약 200  $\mu\text{g/ml}$  (예를 들어, 약 50, 100, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 300, 또는 400  $\mu\text{g/ml}$ ) 이거나 또는 그 초과와 기능적  $\beta 2$ -당단백질 1 ( $\beta 2\text{GPI}$ )의 혈액 농도가 확인되었거나, 또는 갖는 것으로 결정되었다.
- [0048] 16. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 PS-표적화 항체 분자의 투여 이전에 약 200  $\mu\text{g/ml}$  (예를 들어, 약 50, 100, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 300, 또는 400  $\mu\text{g/ml}$ ) 이거나 또는 그 초과와 기능적  $\beta 2$ -당단백질 1 ( $\beta 2\text{GPI}$ )의 혈액 농도가 확인되었거나, 또는 갖는 것으로 결정되었다.
- [0049] 17. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 PS-표적화 항체 분자의 투여 후에 약 200  $\mu\text{g/ml}$  (예를 들어, 약 50, 100, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 300, 또는 400  $\mu\text{g/ml}$ ) 이거나 또는 그 초과와 기능적  $\beta 2$ -당단백질 1 ( $\beta 2\text{GPI}$ )의 혈액 농도가 확인되었거나, 또는 갖는 것으로 결정되었다.
- [0050] 18. 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은 암이 있는 대상체에게 PS-표적화 항체 분자 및 면역 관문 항체 분자를 투여하는 단계를 포함하고,
- [0051] 상기 대상체는, 예를 들어, Simoa 면역검정에 의해 측정될 때 낮은 혈청 인터페론- $\gamma$  농도, 예를 들어, 약 0.093  $\text{pg/mL}$  미만 (예를 들어, 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.0091, 0.0092, 0.0093, 0.0094, 0.0095, 0.0096, 0.0097, 0.0098, 0.0099, 또는 0.01  $\text{pg/mL}$  미만 L)의 인터페론- $\gamma$ 의 혈청 농도로 확인되었거나, 또는 갖는 것으로 결정되었다.
- [0052] 19. 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은 암이 있는 대상체에게 면역 관문 항체 분자를 투여하는 단계를 포함하고,
- [0053] 상기 대상체는 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵)가 이전에 투여되었고, 그리고

- [0054] 상기 대상체는 낮은 혈청 인터페론- $\gamma$  농도, 예를 들어, Simoa 면역검정에 의해 측정될 때 약 0.093 pg/mL 미만 (예를 들어, 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.0091, 0.0092, 0.0093, 0.0094, 0.0095, 0.0096, 0.0097, 0.0098, 0.0099, 또는 0.01 pg/mL 미만)의 인터페론- $\gamma$ 의 혈청 농도로 확인되거나, 또는 갖는 것으로 결정되었다.
- [0055] 20. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 PS-표적화 항체 분자의 투여 이전에 낮은 혈청 인터페론- $\gamma$  농도로 확인되거나, 또는 갖는 것으로 결정되었다.
- [0056] 21. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 PS-표적화 항체 분자의 투여 후 낮은 혈청 인터페론- $\gamma$  농도로 확인되거나, 또는 갖는 것으로 결정되었다.
- [0057] 22. 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은 암이 있는 대상체에게 PS-표적화 항체 분자 및 면역관문 항체 분자를 투여하는 단계를 포함하고,
- [0058] 상기 대상체는 음성 전처리 PD-L1 상태 (예를 들어, 상기 음성 전처리 PD-L1 상태가 TC0로 정의되고, 여기서 전처리 종양 세포의 약 1% 미만 (예를 들어, 약 0.01%, 0.1%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 2%, 3%, 4%, 또는 5% 미만)이, 예를 들어, OPAL 면역조직화학 검정에 의해 측정될 때, PD-L1을 발현함)로 확인되거나, 또는 갖는 것으로 결정되었다.
- [0059] 23. 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로, 상기 방법은 암이 있는 대상체에게 면역관문 항체 분자를 투여하는 단계를 포함하고,
- [0060] 상기 대상체는 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맵)가 이전에 투여되었고, 그리고
- [0061] 상기 대상체는 음성 전처리 PD-L1 상태 (예를 들어, 상기 음성 전처리 PD-L1 상태가 TC0로 정의되고, 여기서 전처리 종양 세포의 약 1% 미만 (예를 들어, 약 0.01%, 0.1%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 2%, 3%, 4%, 또는 5% 미만)이, 예를 들어, OPAL 면역조직화학 검정에 의해 측정될 때, PD-L1을 발현함)로 확인되거나, 또는 갖는 것으로 결정되었다.
- [0062] 24. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 바비투시맵, 또는 이의 항원-결합 단편이다.
- [0063] 25. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 표 A에 기재된 바와 같은 항체, 또는 이의 항원-결합 단편이다.
- [0064] 26. 구현예 25의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 서열번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0065] 27. 구현예 25 또는 26의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 서열번호: 1의 핵산 서열에 의해 인코딩된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0066] 28. 구현예 25-27 중 어느 하나의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 서열번호: 4 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0067] 29. 구현예 25-28 중 어느 하나의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 서열번호: 2 또는 31에 의해 인코딩된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0068] 30. 구현예 25-29 중 어느 하나의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 서열번호: 5-10 및 24-26으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 CDR 서열을 포함한다.
- [0069] 31. 구현예 30의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 서열번호: 11-18 및 27-30으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 하나 이상의 프레임워크 영역을 포함한다.
- [0070] 32. 구현예 25의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 서열번호: 21 또는 34의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0071] 33. 구현예 25의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 서열번호: 20 또는 33의 핵산 서열에 의해 인코딩된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0072] 34. 구현예 25의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 서열번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

- [0073] 35. 구현예 25 또는 34의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 서열번호: 23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0074] 36. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 1N11 또는 1G15, 또는 이의 항원-결합 단편이다.
- [0075] 37. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 조절제는 억제성 면역 관문 분자의 억제제, 예를 들어, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, TIGIT, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGF- $\beta$ 를 포함한다.
- [0076] 38. 구현예 37의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 억제성 면역 관문 분자의 차단 항체 및/또는 길항제이다.
- [0077] 39. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 PD-1에 결합하는 차단 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0078] 40. 구현예 39의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PD-1에 결합하는 상기 차단 항체는 CBT-501 또는 세미프리맵이다.
- [0079] 41. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 PD-L1에 결합하는 차단 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0080] 42. 구현예 41의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PD-L1에 결합하는 상기 차단 항체는 더발루맵, 아벨루맵, CX-072, LY3300054, 또는 아테졸리주맵이다.
- [0081] 43. 구현예 42의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PD-L1에 결합하는 상기 차단 항체는 CX-072이다.
- [0082] 44. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 CTLA-4에 결합하는 차단 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0083] 45. 구현예 44의 조성물 또는 방법으로서, 상기 CTLA-4에 결합하는 상기 차단 항체는 이필리무맵 또는 트레멜리무맵이다.
- [0084] 46. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 조절제는 자극 면역 관문 분자의 효능제, 예를 들어, GITR, OX40, 4-1BB (CD137), CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, Nkp80, 및/또는 CD160을 포함한다.
- [0085] 47. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는, 예를 들어, 표 D 또는 E에 열거된 바와 같은 면역 치료적 제제를 포함한다.
- [0086] 48. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 표 F에 열거된 항체를 포함한다.
- [0087] 49. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 아벨루맵, 이필리무맵, 트레멜리무맵, 니볼루맵, 펠브롤리주맵, 더발루맵, 아테졸리주맵, 피딜리주맵, XmAb20717, 세미프리맵 (REGN2810), CBT-501, CX-072, CX-188, 및 LY3300054로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0088] 50. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 적어도 제1 및 제2 면역 관문 항체 분자가 상기 대상체에게 투여된다.
- [0089] 51. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 단일 특이적 항체 분자이다.
- [0090] 52. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 다중 특이적 항체 분자, 예를 들어, 이중 특이적 항체 분자이다.
- [0091] 53. 구현예 52의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 PS에 결합할 수 있는 가변영역 및 면역 관문 조절제, 예를 들어, 면역 관문 억제제 또는 면역 관문 자극 인자에 결합할 수 있는 가변영역을 포함한다.
- [0092] 54. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 단일 특이적 항체 분자이다.
- [0093] 55. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 다중 특이적 항체 분자 (예를 들어, 이중 특이적 항체 분자 또는 삼중 특이적 항체 분자)이고, 예를 들어, 상기 항체는 특이적으로 2개 이

상의 면역 관문 조절제 (예를 들어, 2 또는 그 초과)의 면역 관문 억제제 또는 2 또는 그 초과)의 면역 관문 자극 인자)를 결합한다.

- [0094] 56. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵) 및 면역 관문 항체 분자는 상기 대상체에게 정맥내로, 피하로, 복강내로, 근육내로, 비경구내로, 국소적으로, 경구로, 장내로, 진피내로, 또는 척추강내로 투여된다.
- [0095] 57. 구현예 56의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵) 및 면역 관문 항체 분자는 상기 대상체에게 정맥내로 투여된다.
- [0096] 58. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵) 및 면역 관문 항체 분자는 상기 대상체에게 순차적으로 또는 동반하여 투여된다.
- [0097] 59. 구현예 58의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵)는 면역 관문 항체 분자 전에 투여되고, 예를 들어, 여기서 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵)는 면역 관문 항체 분자 이전 약 1, 2, 4, 5, 또는 6 주, 그 이상에서 투여된다.
- [0098] 60. 구현예 59의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자의 투여는 면역 관문 항체 분자에 대해 대상체의 감수성을 증가시키고, 예를 들어, 상기 대상체는 면역억제된다.
- [0099] 61. 구현예 58의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵)는 면역 관문 항체 분자 후에 투여되고, 예를 들어, 여기서 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵)는 면역 관문 항체 분자 이후 약 1, 2, 4, 5, 또는 6주, 그 이상에서 투여된다.
- [0100] 62. 구현예 58의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵)은 면역 관문 항체 분자에 동반하여 (예를 들어, 이와 동일한 방문시에) 투여된다.
- [0101] 63. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비톡시맵)는 매주 또는 매주보다 덜 빈번하게, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 초과 주마다 투여된다.
- [0102] 64. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 매주 또는 매주보다 덜 빈번하게, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 초과 주마다 투여된다.
- [0103] 65. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 난소암, 위암, 간세포암종, 결장직장암, 유방암, 식도암 (예를 들어, 전이성 위식도 암), 악성신경아교종, 췌장암, 전립선암, 머켈세포암종, 흑색종, 두경부암 (예를 들어, 재발성/전이성편평상피세포두경부암 (HNSCC)), 신장세포암종, 방광암, 간암, 또는 폐암이 있다.
- [0104] 66. 구현예 65의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 비-소세포폐암 (NSCLC)이 있다.
- [0105] 67. 구현예 66의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 비-편평상피, 비-소세포폐암이 있다.
- [0106] 68. 구현예 66 또는 67의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 바비톡시맵이고 및/또는 면역 관문 항체 분자는 항-PD-1 항체 분자 또는 항-PD-L1 항체 분자이다.
- [0107] 69. 구현예 68의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 CBT-501이다.
- [0108] 70. 구현예 65의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 유방암이 있다.
- [0109] 71. 구현예 65의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 간암이 있다.
- [0110] 72. 구현예 65의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 췌장암이 있다.
- [0111] 73. 구현예 65의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 전이성 위식도 암이 있다.
- [0112] 74. 구현예 73의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 바비톡시맵이고 및/또는 면역 관문 항체 분자는 항-PD-1 항체 분자 또는 항-PD-L1 항체 분자이다.
- [0113] 75. 구현예 74의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 CBT-501이다.
- [0114] 76. 구현예 65의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 HNSCC가 있다.
- [0115] 77. 구현예 76의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 바비톡시맵이고 및/또는 면역 관문 항체

분자는 항-PD-1 항체 분자 또는 항-PD-L1 항체 분자이다.

- [0116] 78. 구현예 77의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 CBT-501이다.
- [0117] 79. 구현예 65의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 간세포암종이 있다.
- [0118] 80. 구현예 79의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자는 바비투시맙이고 및/또는 면역 관문 항체 분자는 항-PD-1 항체 분자이다.
- [0119] 81. 구현예 80의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 펌브롤리주맙이다.
- [0120] 82. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 유방암이 없다.
- [0121] 83. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 흑색종이 없다.
- [0122] 84. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 면역억제된다.
- [0123] 85. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)는 약 3mg/kg (예를 들어, 약 0.1, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10mg/kg)의 양으로 상기 대상체에게 투여된다.
- [0124] 86. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 약 3mg/kg (예를 들어, 약 0.1, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10mg/kg)의 양으로 상기 대상체에게 투여된다.
- [0125] 87. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)는 약 100-500mg (예를 들어, 약 150-400mg, 180-360mg, 또는 200-300mg) 사이의 투약량으로 투여된다.
- [0126] 88. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 약 100-500mg (예를 들어, 약 150-400mg, 180-360mg, 또는 200-300mg) 사이의 투약량으로 투여된다.
- [0127] 89. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)는 약 100mg, 110mg, 120mg, 130mg, 140mg, 150mg, 160mg, 170mg, 180mg, 190mg, 200mg, 210mg, 220mg, 230mg, 240mg, 250mg, 260mg, 270mg, 280mg, 290mg, 300mg, 310mg, 320mg, 330mg, 340mg, 350mg, 360mg, 또는 그 초과와 거의 평평한 용량으로 투여된다.
- [0128] 90. 구현예 89의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)는 약 180mg의 평평한 용량으로 투여된다.
- [0129] 91. 구현예 89의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)는 약 190mg의 평평한 용량으로 투여된다.
- [0130] 92. 구현예 89의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)는 약 200mg의 평평한 용량으로 투여된다.
- [0131] 93. 구현예 89의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)는 약 210mg의 평평한 용량으로 투여된다.
- [0132] 94. 구현예 89의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)는 약 220mg의 평평한 용량으로 투여된다.
- [0133] 95. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자는 약 100mg, 110mg, 120mg, 130mg, 140mg, 150mg, 160mg, 170mg, 180mg, 190mg, 200mg, 210mg, 220mg, 230mg, 240mg, 250mg, 260mg, 270mg, 280mg, 290mg, 300mg, 310mg, 320mg, 330mg, 340mg, 350mg, 360mg, 또는 그 초과와 거의 평평한 용량으로 투여된다.
- [0134] 96. 구현예 95의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)는 약 180mg의 평평한 용량으로 투여된다.
- [0135] 97. 구현예 95의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)는 약 190mg의 평평한 용량으로 투여된다.
- [0136] 98. 구현예 95의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맙)는 약 200mg의 평

평한 용량으로 투여된다.

- [0137] 99. 구현예 95의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맵)는 약 210mg의 평한 용량으로 투여된다.
- [0138] 100. 구현예 95의 조성물 또는 방법으로서, 상기 면역 관문 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맵)는 약 220mg의 평평한 용량으로 투여된다.
- [0139] 101. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로, 상기 대상체는 인간이다.
- [0140] 102. 상기 대상체에게 추가의 치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법.
- [0141] 103. 구현예 102의 조성물 또는 방법으로서, 상기 추가의 치료제는 항암제, 예를 들어, TGFβR1 키나제 억제제 II LY3200882이다.
- [0142] 104. 구현예 102의 조성물 또는 방법으로서, 상기 추가의 치료제는 화학치료제, 예를 들어, 표 C에 열거된 화학 치료제이다.
- [0143] 105. 구현예 104의 조성물 또는 방법으로서, 상기 화학치료제는 도세탁셀, 파클리탁셀, 카보플라틴, 소라페닙, 켈시타빈, 렌반티닙, 메레스티닙, 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0144] 106. 임의의 이전의 구현예의 조성물 또는 방법으로서, 상기 PS-표적화 항체 분자 및/또는 면역 관문 항체 분자는 동일 또는 상이한 조성물 (예를 들어, 약제학적 조성물)로 구성된다.
- [0145] 107. 임의의 이전의 구현예의 방법에 따른 사용을 위한 PS-표적화 항체 분자 (예를 들어, 바비투시맵).
- [0146] 108. 임의의 이전의 구현예의 조성물을 포함하는 약제학적 조성물.
- [0147] 109. 임의의 이전의 구현예의 조성물을 포함하는 키트.

**정의**

- [0148] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체 분자"는 적어도 하나의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 단백질, 예를 들어, 면역글로불린 사슬 또는 이의 단편을 지칭한다. 용어 "항체 분자"는, 예를 들어, 단클론성 항체 (예를 들어, 면역글로불린 Fc 영역을 갖는 전장 항체를 포함함)를 포함한다. 구현예들에서, 항체 분자는 전장 항체, 또는 전장 면역글로불린 사슬을 포함한다. 구현예들에서, 항체 분자는 전장 항체, 또는 전장 면역글로불린 사슬의 항원 결합 또는 기능적 단편, 예를 들어, scFv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fc, Fd, Fd', Fv, 단일 사슬 항체 (예를 들어, scFv), 또는 디아바디를 포함한다. 구현예들에서, 항체 분자는 단일 특이적이고, 예를 들어, 단일 에피토프에 결합한다. 구현예들에서, 항체 분자는 다중 특이적, 예를 들어, 이중 특이적이다. 구현예들에서, 항체 분자는 다가 (예를 들어, 2가)이다. 항체 및 항체 단편은, 비제한적으로, IgG, IgA, IgM, IgD, 및 IgE를 포함한 임의의 부류의 항체 및 항체의 임의의 서브클래스 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4)로부터의 것일 수 있다. 항체는, 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 가질 수 있다. 항체는 또한, 예를 들어, 카파 또는 람다로부터 선택된 경쇄를 가질 수 있다.
- [0150] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역 관문 조절제"는 면역 반응을 조절, 예를 들어, 억제 또는 자극할 수 있는 분자 (예를 들어, 단백질)를 지칭한다. 면역 관문 조절제는 세포, 예를 들어, 면역 반응을 억제 또는 자극하는 활성을 갖는 세포 표면 수용체에 의해 발현된 단백질을 지칭한다. 억제성 면역 관문 분자 (또한 본 명세서에서 일명 "면역 관문 억제제")는, 비제한적으로, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, TIGIT, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGF-β를 포함한다. 자극 면역 관문 분자 (또한 본 명세서에서 일명 "면역 관문 자극 인자" 또는 "면역 관문 활성제")는, 비제한적으로, GITR, OX40, 4-1BB (CD137), CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, 및/또는 CD160을 포함한다.
- [0151] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "면역 관문 항체 분자"는 면역 관문 조절제 (예를 들어, 면역 관문 억제제 또는 면역 관문 자극 인자)의 활성을 변경할 수 있는 항체 분자를 지칭한다. "면역 관문 항체"는 면역 관문 조절제 (예를 들어, 면역 관문 억제제 또는 면역 관문 자극 인자)의 활성을 변경할 수 있는 항체를 지칭한다. 일반적으로, 면역 관문 항체 분자는 면역 관문 조절제에 결합할 수 있고, 이 결합 활성은 면역 관문 조절제의 활성의 변경을 초래한다. 면역 관문 항체 분자는 면역 관문 조절제에 대한 결합에 기여하는 하나 이상의 가변 영역

을 포함할 수 있다. 면역 관문 항체 분자는, 예를 들어, (예를 들어, 본 명세서에서 기재된 바와 같은) 면역 관문 억제제의 활성을 억제 (예를 들어, 대항)함에 의해, 및/또는 면역 관문 활성제 활성을 (예를 들어, 길항) 촉진함에 의해 면역 반응을 자극할 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 관문 항체 분자는 특정 면역 관문 조절제에 대해 단일특이적이다. 일부 구현예에서, 면역 관문 항체 분자는 다중 특이적이고, 예를 들어, 복수의 면역 관문 조절제에 결합할 수 있다. 예를 들어, 면역 관문 항체 분자는 이중 특이적일 수 있고, 예를 들어, 2개의 상이한 면역 관문 조절제에 동시에 결합할 수 있다.

[0152] 용어 "프로그래밍된 사망 1" 또는 "PD-1"은 알려진 리간드로서 PD-L1 및 PD-L2를 갖는 공동억제성 수용체로서 기능하는 면역글로불린 유전자 상과의 구성원을 지칭한다. PD-1은 세포자멸적 세포사에 관여된 단백질을 선별하기 위해 삭감 클로닝 기반 접근법을 사용하여 이전에 확인되었다. PD-1은 PD-L1에 결합하는 그것의 능력에 기반한 분자의 CD28/CTLA-4 계열의 구성원이다. CTLA-4와 마찬가지로, PD-1은 항-CD3에 대한 반응에서 T-세포의 표면 상으로 빠르게 유도된다 (Agata et al. 25 (1996) Int. Immunol. 8:765). 그러나, CTLA-4에 대조적으로, PD-1은 또한 (항-IgM에 대한 반응에서) B-세포의 표면 상으로 유도된다. PD-1은 또한 흉선 세포 및 골수 세포의 서브셋 상에서 발현된다 (Agata et al. (1996) supra; Nishimura et al. (1996) Int. Immunol. 8:773). 용어 "PD-1"는 포유동물, 예를 들어, 인간 PD-1의 동형체, 인간 PD-1의 종동족체, 및 PD-1과 적어도 하나의 공통 에피토프를 포함하는 유사체를 포함할 수 있는 것이 고려된다. PD-1, 예를 들어, 인간 PD-1의 아미노산 서열은, 예를 들어, 문헌 [Shinohara T et al. (1994) Genomics 23(3):704-6; Finger LR, et al. Gene (1997) 197(1-2):177-87]에 알려져 있다.

[0153] PD-1 폴리펩타이드는 면역 세포에 억제성 신호를 전달할 수 있고 그것에 의해 면역 세포 효과기 기능을 억제하고, 또는, 예를 들어, 가용성, 단량체성 형태로 존재할 때, 면역 세포의 상호자극 (예를 들어, 경쟁적 억제)을 증진할 수 있는 억제성 수용체이다. 바람직한 PD-1 패밀리 일원은 PD-1과 서열 동일성을 공유하고 하나 이상의 B7 패밀리 일원, 예를 들어, B7-1, B7-2, PD-1 리간드, 및/또는 항원 제시 세포 상의 다른 폴리펩타이드에 결합한다.

[0154] 용어 "PD-1 활성"은, 예를 들어, 항원 제시 세포 상에 천연 PD-1 리간드를 계합함에 의해 활성화된 면역 세포에서 억제성 신호를 조절하는 PD-1 폴리펩타이드의 능력을 포함한다. PD-1은 CTLA4에 유사한 방식으로 면역 세포에 억제성 신호를 전송한다. 면역 세포에서 억제성 신호의 조절은 면역 세포의 증식, 및/또는 이에 의한 사이토카인 분비의 조절을 초래한다. 따라서, 용어 "PD-1 활성"은 그것의 천연 리간드(들)에 결합하는 PD-1 폴리펩타이드의 능력, 면역 세포 공동자극 또는 억제성 신호를 조절하는 능력, 및 면역 반응을 조절하는 능력을 포함한다.

[0155] 용어 "PD-1 리간드"는 PD-1 수용체의 결합 파트너를 지칭하고 PD-L1 (Freeman et al. (2000) J. Exp. Med. 192:1027) 및 PD-L2 (Latchman et al. (2001) Nat. Immunol. 2:261) 둘 모두를 포함한다. 적어도 2가지 유형의 인간 PD-1 리간드 폴리펩타이드가 탈출한다. PD-1 리간드 단백질은 신호 서열, 및 IgV 도메인, IgC 도메인, 막 관통 도메인, 및 짧은 세포질 꼬리를 포함한다. PD-L1 (서열 데이터에 대해 Freeman et al. (2000) J. Exp. Med. 192:1027 참고) 및 PD-L2 (서열 데이터에 대해 Latchman et al. (2001) Nat. Immunol. 2:261 참고) 둘 모두는 폴리펩타이드의 B7 계열의 구성원이다. PD-L1 및 PD-L2 둘 모두는 태반, 비장, 림프절, 가슴샘, 및 심장에서 발현된다. PD-L2만 채장, 폐 및 간에서 발현되고, 반면 PD-L1만 태아 간에서 발현된다. 양 PD-1 리간드는, 비록 PD-L1 발현이 더 넓지만, 활성화된 단핵구 및 수지상 세포 상에서 상향조절된다. 예를 들어, PD-L1은 췌장 조혈 세포 (예를 들어, T 세포, B 세포, 대식세포, 수지상세포 (DC), 및 골수-유래된 비만 세포) 및 비-조혈 세포 (예를 들어, 내피, 상피성, 및 근육세포) 상에서 구성적으로 발현되고 더 높은 수준으로 상향조절되는 것으로 알려져 있고, 반면에 PD-L2는 DC, 대식세포, 및 골수-유래된 비만 세포 상에서 유도가능하게 발현된다 (Butte et al. (2007) Immunity 27:111 참고).

[0156] PD-1 리간드는 특정 보존된 구조 및 기능적 특징을 갖는 폴리펩타이드의 계열을 포함한다. 단백질 또는 핵산 분자를 지칭하기 위해 사용될 때 용어 "계열"은 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 공통 구조 도메인 또는 모티프를 가지고 충분한 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열 상동성을 갖는 2 또는 그 초과 단백질 또는 핵산 분자를 의미하는 것으로 의도된다. 이러한 패밀리 일원은 자연 또는 비-자연 발생일 수 있고 동일 또는 상이한 종 중 어느 하나로부터의 것일 수 있다. 예를 들어, 계열은 인간 기원의 제1단백질뿐만 아니라 인간 기원의 다른, 뚜렷한 단백질을 함유할 수 있거나 또는 대안적으로, 비-인간 기원의 동족체를 함유할 수 있다. 계열의 구성원은 또한 공통 기능적 특성을 가질 수 있다. PD-1 리간드는 폴리펩타이드의 B7 계열의 구성원이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "B7 계열" 또는 "B7 폴리펩타이드"는 B7 폴리펩타이드, 예를 들어, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), 유도성 공동자극 리간드 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, VISTA, B7-H6, B7h (Swallow et al. (1999)

Immunity 11:423), 및/또는 PD-1 리간드 (예를 들어, PD-L1 또는 PD-L2)와 서열 상동성을 공유하는 공동 자극 폴리펩타이드를 포함한다. 예를 들어, 인간 B7-1 및 B7-2는 디폴트 파라미터로 NCBI에서 BLAST 프로그램을 사용하여 비교될 때 대략 26% 아미노산 서열 동일성을 공유한다 (존재 11 및 연장 1에서 깎 펠리티 세트들 갖는 Blosum62 매트릭스 (NCBI 웹사이트 참고). 용어 B7 계열은 또한 면역 세포 기능을 조절할 수 있는 이들 폴리펩타이드의 변이체를 포함한다. 분자의 B7 계열은 신호 도메인, IgV 도메인 및 IgC 도메인을 포함할 수 많은 보존된 영역을 공유한다. IgV 도메인 및 IgC 도메인은 기술적으로 인식된 Ig 슈퍼패밀리 일원 도메인이다. 이들 도메인은 Ig 폴드로 불리는 뚜렷한 폴딩 패턴을 갖는 구조 단위에 상응한다. Ig 폴드는 2개의 β 시트의 샌드위치로 구성되고, 그 각각은 대부분이지만 전부는 아닌 Ig의 IgC 도메인, TCR에서 2개 시트 사이에 보존된 디설파이드 결합을 갖는 5-10 아미노산의 항-평행한 β 가닥을 구성하고, 그리고 MHC 분자는 서열 패턴의 동일한 유형을 공유하고 Ig 상과 내에서 C1-세트로 불린다. 다른 IgC 도메인은 다른 세트 내에 위치한다. IgV 도메인은 또한 서열 패턴을 공유하고 V 셋 도메인으로 불린다. IgV 도메인은 IgC 도메인보다 더 길고 추가 쌍의 β 가닥을 함유한다.

[0157] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "CTLA-4"는 문헌 [Brunet et al. (1987) Nature 328:267-270]과 같이, 릿과 세포 용해 T 세포 cDNA 라이브러리의 차별적인 스크리닝에 의해 확인된 T 세포 표면 분자를 지칭한다. B7에 대한 제2 수용체로서 CTLA-4의 역할은, 예를 들어, Linsley et al. (1991) J. Exp. Med. 174:561-569에서 논의된다. Freeman et al. (1993) Science 262:907-909는 B7 결핍 마우스에서 CTLA-4를 논의한다. CTLA-4에 대한 리간드는 Lenschow et al. (1993) P.N.A.S. 90:11054-11058에 기재되어 있다. Linsley et al. (1992) Science 257:792-795는 CTLA-4의 가용성 형태에 의한 생체내 면역 억제를 논의한다. Lenschow et al. (1992) Science 257:789-792는 CTLA-4에 의해 유도된 췌장 소도 이식의 장기생존을 논의한다. Walunas et al. (1994) Immunity 1:405-413은 CTLA-4가 T 세포 활성화의 음성 조절 인자로서 기능할 수 있다는 것을 시사한다. CTLA-4 (예를 들어, 인간 CTLA-4)의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열이 알려져 있다 (예를 들어, 본 명세서에 참고로 편입된 US 5,811,097 및 US 5,434,131에 기재된 바와 같음).

[0158] 추가의 용어들은 아래 및 출원 전반에 걸쳐 정의된다.

[0159] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 관사 "a" 및 "an"은 관사의 문법적 대상 1 초과 (예를 들어, 적어도 하나)를 지칭한다.

[0160] 용어 "또는"은 문맥상 분명히 달리 지시하지 않는 한, 용어 "및/또는"을 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용되고 이들과 교환가능하게 사용된다.

[0161] "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 성질 또는 정확성을 고려하여 측정된 양에 대해 허용가능한 오차 정도를 의미한다. 예시적인 오차의 정도는 주어진 값 또는 값의 범위의 20 퍼센트 (%), 전형적으로 10% 이내, 더욱 전형적으로 5% 이내이다.

[0162] 어구 "조합하여" 또는 "조합된 양으로"는 요법 또는 치료제가 동시에 투여되고 및/또는 함께 전달되도록 제형화되어야 함을 의미하는 것으로 의도되지 않지만, 이들 전달의 방법은 본 명세서에 기재된 범위 내에 있다. 항-PS 항체 분자는 하나 이상의 다른 추가의 요법 또는 치료제와 동반하여, 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 항-PS 항체 분자 및 다른 제제 또는 치료적 프로토콜은 임의의 순서로 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 제제는 그 제제에 대해 결정된 용량으로 및/또는 시간 스케줄로 투여될 것이다. 이 조합에 이용된 추가의 치료제는 단일 조성물로 함께 투여될 수 있거나 상이한 조성물로 별도로 투여될 수 있음이 추가로 인정될 것이다. 일반적으로, 조합하여 이용되는 추가의 치료제는 이들이 개별적으로 사용되는 수준을 초과하지 않는 수준에서 이용될 것으로 기대된다. 일부 구현예에서, 조합하여 이용된 수준은 개별적으로 이용된 수준보다 낮을 것이다.

[0163] 용어 "기능적 변이체"는 자연 발생 서열에 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 가지거나, 또는 실질적으로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩되고 자연 발생 서열의 하나 이상의 활성을 가질 수 있는 폴리펩타이드를 지칭한다.

[0164] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"은 그것의 최초 또는 천연 환경 (예를 들어, 자연 발생인 경우 천연 환경)으로부터 제거된 물질을 지칭한다. 예를 들어, 살아있는 동물에 존재하는 자연 발생 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드는 단리되지 않지만, 천연 시스템에서 공존하는 물질 중 일부 또는 전부로부터 인간의 개입에 의해 분리된 동일한 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드는 단리된다. 그와 같은 폴리뉴클레오타이드는 벡터의 일부일 수 있고 및/또는 이러한 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드는 조성물의 일부일 수 있으며, 이러한 벡터 또는 조성물은 그것이 자연에서 발견되는 환경의 일부가 아니라 접에서 여전히

단리된다.

[0165] 본 발명의 추가의 요약은 본 명세서에 제공된 상세한 설명의 관점에서 청구범위를 참고하여 찾을 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0166] 하기 도면은 본 명세서의 일부를 형성하며 본 발명의 특정 양태를 추가로 입증하기 위해 포함된다. 본 발명은 본 명세서에 제시된 특정 구현예의 상세한 설명과 조합하여 이들 도면 중 하나 이상을 참고하여 더 잘 이해될 수 있다. 미국 특허 또는 출원 파일에는 컬러로 실행된 적어도 하나의 도면이 함유한다. 컬러 도면(들)을 갖는 이 미국 특허 또는 특허 출원 공개 사본은 요청 및 필요한 비용의 지불에 의해 관청에서 제공될 것이다.

도 1A 및 도 1B. 3G4 항체의 가변 영역의 DNA 및 아미노산 서열. 3G4 항체의 무거운 (도 1A; 서열번호:35 및 서열번호:36) 및 가벼운 (도 1B; 서열번호:37 및 서열번호:38) 사슬에 대한 DNA 및 아미노산 서열이 제시되고, DNA 서열 내 제한 부위가 도시되어 있다. 선도 서열은 도 1A 및 도 1B의 각각에서 제1 화살표에 의해 도시된 바와 같이 개시하는 성숙한 단백질과 구별된다. 인간 불변 영역을 갖는 각각의 가변성 서열을 그래프팅하는 예시적인 수단이 제시되며, 여기서 각각의 인간 불변 영역 서열 (서열 번호:39 및 서열번호:40)의 제1 부분은 도 1A 및 도 1B의 각각에서 제2 화살표에 의해 도시된다.

도 2A 및 도 2B. 1N11 (PGN635) 항체의 서열 및 PS 결합. 도 2A, 1N11 항체의 scFv 형태의 무거운 (VH) 및 가벼운 (VL) 사슬 가변 영역의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열. ScFv는 Nco/NotI 부위를 통해 pHOG21 (3.7 Kb)로 클로닝되었다. 초기 클로닝을 위해 사용된 제한 부위 (NcoI, HindIII, MluI 및 NotI)는 이태릭체로 되고 밑줄쳐져 있다. VH와 VL 사이의 링커 서열은 이태릭체로 되어 있다. 도 2B, 1N11 항체는 혈청- 의존 방식으로 PS에 결합한다. 1N11의 scFv 형태의 결합은 플레이팅된 PS, 및 포스파티딜콜린 (PC) 및 스펅그미엘린 (SM)의 혼합물 (PC/SM)에 대한 ELISA에 의해 시험되었다. 폴리스티렌 플레이트는 10 µg/ml PS 또는 동일한 양의 PC/SM의 혼합물 (각각은 핵산에 용해됨)로 코팅되었다. 핵산이 증발된 후, PBS 내 10% 인간 혈청 (+ 10% 혈청) 또는 1% 난백알부민 (+ 1% OV)을 첨가하고 1시간 동안 인큐베이션하였다. 20 µg/ml 정제된 1N11 scFv를 10% 인간 혈청 (+ 10% 혈청) 또는 1% 난백알부민 (+ 1% OV) 중 어느 하나에서 각각의 항원에 대한 6개 웰들 중 제1에 첨가하고 3-배 희석으로 적정하였다. 나머지 결합된 scFv는 HRP-접합된 항-c-myc tag 마우스 단클론성 항체 (Invitrogen)로 검출하였다.

도 3. 200 µg/mL이거나 또는 그 초과 기능적 β2GPI 수준을 갖는 NSCLC 환자가 바비톡시맵 및 도세탁셀 (흑색, 상부선)로 처리될 때 위약 및 도세탁셀 ("위약"; 회색, 바닥선)로 처리된 동일한 β2GPI 수준 (200 µg/ml 또는 그 이상)을 갖는 환자와는 대조적으로 장기적인 생존 (mOS)에 대한 추세를 가진다는 것을 나타내는 페이스 III 시험으로부터의 카플란-마이어 생존 곡선.

도 4. 200 µg/ml 내지 240 µg/ml 사이의 범위인 기능적 β2GPI 수준을 갖는 NSCLC 환자가 바비톡시맵 및 도세탁셀 (흑색, 상부선)로 처리될 때 위약 및 도세탁셀 ("위약"; 회색, 바닥선)로 처리된 동일한 β2GPI 수준 (200-240 µg/ml)을 갖는 환자와는 대조적으로 통계적으로 상당히 더 나은 mOS를 가진다는 것을 나타내는 페이스 III 시험으로부터의 카플란-마이어 생존 곡선.

도 5. 페이스 III 시험에서 환자에서의 β2GPI 수준에 대한 전임상 연구에서 3G4 항체의 PS-결합, 기능적 및 항종양 활성을 지지하는 β2GPI 수준의 비교. 페이스 III 시험에서 592명의 평가가능한 환자에서 전처리 기능적 β2GPI 수준의 분포는 실시예 XIII에 기재되어 있다. 200 µg/mL이거나 또는 그 초과 기능적 β2GPI 수준 (수평으로 줄무늬 막대 및 우측으로 하향을 지지하는 대각선으로 줄무늬 막대)은 바비톡시맵으로 처리된 환자의 장기적인 생존에 대한 추세 (도3)를 제공한다. 200 µg/ml 내지 240 µg/ml 사이의 범위인 기능적 β2GPI 수준 (수평으로 줄무늬 막대)은 바비톡시맵으로 처리된 환자에 대한 통계적으로 상당히 더 나은 mOS (도4)를 제공한다. 약 10 µg/mL 또는 그 이상 (→ 긴 화살표) 또는 약 60 µg/mL 또는 그 이상 (>, 짧은 화살표)의 기능적 β2GPI 수준은 전임상 연구에서 바비톡시맵의 PS-결합, 기능적 및 항종양 활성에 대해 충분하다 (실시예 I, E).

도 6. 바비톡시맵 및 도세탁셀 이어서 후속적인 면역 요법 ("SACT-IO")(흑색, 실선)으로 처리된 환자는 도세탁셀 단독 이어서 후속적인 면역 요법 (회색, 실선)으로 처리된 환자와는 대조적으로 통계적으로 상당히 더 나은 mOS를 가진다는 것을 나타내는 카플란-마이어 생존 곡선. 처리 그룹, mOS 및 통계적인 분석은 표 11에 이들 생존에 대해 표로 작성되어 있다 (실시예 XVI).

도 7A 및 도 7B. 200 µg/mL이거나 또는 그 초과 기능적 β2GPI 수준을 갖는 NSCLC 환자는 바비톡시맵 이어서

서 후속적인 면역 요법 ("SACT-IO")으로 처리될 때 통계적으로 상당히 더 나은 mOS를 가진다는 것을 나타내는 카플란-마이어 생존 곡선. 도 7A, 기능적  $\beta 2GPI \geq 200 \mu g/mL$ 를 갖는 환자에서, 도세탁셀 및 바비톡시맙 (흑색선)으로 처리된 이들은 SACT-IO를 투여받은 이들 ("SACT IO를 가짐", 실선) 및 SACT-IO가 없는 이들 ("SACT IO가 없음", 파선)을 포함한 도세탁셀 및 위약 (회색선)으로 처리된 대조군 환자와는 대조적으로 장기적인 생존을 갖는다. 도 7B는 동일한 처리 그룹을 나타내지만, 여기서 모든 환자는 기능적  $\beta 2GPI < 200 \mu g/mL$ 를 가졌다.

도 8A 및 도 8B, 바비톡시맙으로 처리된 NSCLC 환자는 이들이 음성 전처리 PD-L1 발현 (TC0, <1%)을 가질 때 통계적으로 상당히 더 나은 mOS를 가진다는 것을 나타내는 카플란-마이어 생존 곡선. 도8A, 도세탁셀 및 바비톡시맙으로 처리된 환자에서, TC0의 음성 전처리 PD-L1 발현, <1% ("CK+<1%", 회색선)을 갖는 이들은 TC1/2/3의 양성 PD-L1 발현,  $\geq 1\%$  ("CK+ $\geq 1\%$ "; 흑색선)을 갖는 환자와는 대조적으로 장기적인 생존을 가진다. 도 8B는 동일한 PD-L1 음성 ("CK+<1%", 회색선) 및 양성 그룹 ("CK+ $\geq 1\%$ "; 흑색선)을 나타내지만, 여기서 환자는 도세탁셀 및 위약으로 처리되었다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0167] 현대에, 질환 및/또는 예상된 반응의 그것의 위험과 같은 인자에 기초하여, 개별 환자에 대한 치료를 맞춤화하는 것이 점점 강조되고 있다. 이 개념은 일반적으로 "개인화된 의약품"으로 기술될 수 있다. 특정 요법의 유효성에 기여하는 상이한 성분에 대한 더 큰 이해는 환자를 계층화할 수 있는 기반을 제공할 수 있고, 그것에 의해 연속적인 환자 모집단에 대한 치료 결과를 개선할 수 있다. 본 발명은 PS-표적화 항체, 예컨대 바비톡시맙, 또는 이들의 항원-결합 단편을 사용하여 면역 요법을 최적화하는 신규한 바이오마커를 제공함에 의해 이러한 선을 따라 발전을 나타낸다.

[0168] **항체 분자**

[0169] 본 발명은, 예를 들어, PS 또는 면역 관문 조절제에 결합할 수 있는 항체 분자를 특징으로한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체 분자"는 일반적으로 적어도 하나의 면역글로불린 가변 도메인 서열, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 단백질, 예를 들어, 면역글로불린 사슬 또는 이의 단편을 지칭한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 전장 항체, 또는 전장 면역글로불린 사슬을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 전장 항체, 또는 전장 면역글로불린 사슬의 항원 결합 또는 기능적 단편을 포함한다.

[0170] 일 구현예에서, 항체 분자는 단일 특이적 항체 분자이고 단일 에피토프를 결합한다. 예를 들어, 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 갖는 단일 특이적 항체 분자로, 그 각각은 동일한 에피토프를 결합한다.

[0171] 일 구현예에서 항체 분자는 다중 특이적 항체 분자이고, 예를 들어, 이것은 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하고, 여기서 복수의 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 가지고 복수의 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 가진다. 일 구현예에서 제1 및 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어, 동일한 단백질 (또는 다량체 단백질의 서브유닛) 상에 있다. 일 구현예에서 제1 및 제2 에피토프는 중첩한다. 일 구현예에서 제1 및 제2 에피토프는 중첩하지 않는다. 일 구현예에서 제1 및 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어, 상이한 단백질 (또는 다량체 단백질의 상이한 서브유닛) 상에 있다. 일 구현예에서 다중 특이적 항체 분자는 제3, 제4 또는 제5 면역글로불린 가변 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 다중 특이적 항체 분자는 이중 특이적 항체 분자, 삼중 특이적 항체 분자, 또는 사중 특이적 항체 분자이다,

[0172] 일 구현예에서 다중 특이적 항체 분자는 이중 특이적 항체 분자이다. 이중 특이적 항체는 2개 이하 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중 특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다. 일 구현예에서 제1 및 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어, 동일한 단백질 (또는 다량체 단백질의 서브유닛) 상에 있다. 일 구현예에서 제1 및 제2 에피토프는 중첩한다. 일 구현예에서 제1 및 제2 에피토프는 중첩하지 않는다. 일 구현예에서 제1 및 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어, 상이한 단백질 (또는 다량체 단백질의 상이한 서브유닛) 상에 있다. 일 구현예에서 이중 특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열과 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열을 포함한다. 일 구현예에서 이중 특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는 하프 항체 및 제2 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는 하프 항체를 포함한다. 일 구현예에서 이중 특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는 하프 항체, 또는 이의 단편, 및

제2 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는 하프 항체, 또는 이의 단편을 포함한다. 일 구현예에서 이중 특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대해 결합 특이성을 가지는, scFv, 또는 이의 단편 및 제2 에피토프에 대해 결합 특이성을 가지는, scFv, 또는 이의 단편을 포함한다. 일 구현예에서 제1 에피토프는 PD-1 상에 위치하고 제2 에피토프는 TIM-3, LAG-3, PD-L1, 또는 PD-L2 상에 위치한다.

[0173] 일 구현예에서, 항체 분자는 디아바디, 및 단일-사슬 분자뿐만 아니라 항체의 항원-결합 단편 (예를 들어, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv)을 포함한다. 예를 들어, 항체 분자는 무거운 (H) 사슬 가변 도메인 서열 (본 명세서에서 VH로 단축됨), 및 가벼운 (L) 사슬 가변 도메인 서열 (본 명세서에서 VL로 단축됨)을 포함할 수 있다. 일 구현예에서 항체 분자는 중쇄 및 경쇄 (본 명세서에서 일명 하프 항체를 포함하거나 또는 이들로 구성된다. 또 다른 예에서, 항체 분자는 2개 무거운 (H) 사슬 가변 도메인 서열 및 2개 가벼운 (L) 사슬 가변 도메인 서열을 포함하고, 그것에 의해 2개 항원 결합 부위, 예컨대 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fc, Fd, Fd', Fv, 단일 사슬 항체 (예를 들어 scFv), 단일 가변 도메인 항체, 디아바디 (Dab) (2가 및 이중 특이적), 및 키메라 (예를 들어, 인간화된) 항체를 형성하고, 이것은 전체의 항체의 변형 또는 재조합 DNA 기술을 사용하여 새로이 합성된 이들에 의해 생산될 수 있다. 이들 기능적 항체 단편은 그것의 각각의 항원 또는 수용체와 선택적으로 결합하는 능력을 보유한다. 항체 및 항체 단편은, 비제한적으로, IgG, IgA, IgM, IgD, 및 IgE를 포함한 임의의 부류의 항체, 및 항체의 임의의 서브클래스 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4)로부터의 것일 수 있다. 항체 분자의 제조는 단클론성 또는 다클론성일 수 있다. 항체 분자는 또한 인간, 인간화된, CDR-그라프팅된, 또는 시험관내 생성된 항체일 수 있다. 항체는, 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 가질 수 있다. 항체는 또한, 예를 들어, 카파 또는 람다로부터 선택된 경쇄를 가질 수 있다. 용어 "면역글로불린" (Ig)은 본 명세서에서 용어 "항체"와 교환가능하게 사용된다.

[0174] 항체 분자의 항원-결합 단편의 예는 하기를 포함한다: (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 구성된 Fab 단편, 1가 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개 Fab 단편을 포함하는 F(ab')<sub>2</sub> 단편, 2가 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 암의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편, (v) VH 도메인으로 구성되는 디아바디 (dAb) 단편; (vi) 낙타과 또는 낙타화된 가변 도메인; (vii) 단일 사슬 Fv (scFv), 예를 들어, Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426; 및 Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883 참고); (viii) 단일 도메인 항체. 이들 항체 단편은 당 업계에서의 통상인에게 알려진 종래의 기술을 사용하여 수득되고, 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 선별된다.

[0175] 용어 "항체"는 온전한 분자뿐만 아니라 이들의 기능적 단편을 포함한다. 항체의 불변 영역은 변경될 수 있고, 예를 들어, 항체의 특성을 변경하도록 (예를 들어, Fc 수용체 결합, 항체 당화, 시스테인 잔기의 수, 효과기 세포 포 기능, 또는 보체 기능 중 하나 이상을 증가시키거나 또는 감소시키도록) 돌연변이될 수 있다.

[0176] 항체 분자는 또한 단일 도메인 항체일 수 있다. 단일 도메인 항체는 그 상보적 결정 영역이 단일 도메인 폴리펩타이드의 일부인 항체를 포함할 수 있다. 그 예는, 비제한적으로, 중쇄 항체, 자연적으로 가벼운 사슬이 결합된 항체, 종래의 4-사슬 항체로부터 유래된 단일 도메인 항체, 조각된 항체 및 항체로부터 유래된 것들 이외의 단일 도메인 스캐폴드를 포함한다. 단일 도메인 항체는 임의의 기술, 또는 임의의 미래 단일 도메인 항체일 수 있다. 단일 도메인 항체는, 비제한적으로 마우스, 인간, 낙타, 라마, 물고기, 상어, 염소, 토끼, 및 소과를 포함한 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 단일 도메인 항체는 가벼운 사슬이 결합된 중쇄 항체로 알려진 자연 발생 단일 도메인 항체이다. 이러한 단일 도메인 항체는, 예를 들어, WO 9404678에서 개시되어 있다. 이유를 명백하게 하기 위해, 경쇄가 자연적으로 결합된 중쇄 항체로부터 유래된 이 가변 도메인은 4개 사슬 면역글로불린의 통상적인 VH로부터 이것을 구별하도록 VHH 또는 나노마디로 본 명세서에서 알려진다. 이러한 VHH 분자는 낙타과 종, 예를 들어 낙타, 라마, 단봉낙타, 알파카 및 구아나코에서 상수된 항체로부터 유래될 수 있다. 낙타과 이외의 다른 종이 경쇄가 자연적으로 결합된 중쇄 항체를 생성할 수 있고; 이러한 VHH는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0177] VH 및 VL 영역은 보다 보존된, 일명 "프레임워크 영역" (FR 또는 FW)인 영역으로 산재된, 추가변성의 영역, 일명 "상보성 결정 영역" (CDR)으로 세분될 수 있다.

[0178] 프레임워크 영역 및 CDR의 정도는 수많은 방법에 의해 정확하게 정의되어 있다 (하기 참고; Kabat, E. A., *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. *et al.* (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917; 및 Oxford Molecular's AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된 AbM 정의. 하기 참고; 일반적으로, 예를 들어, *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains*. In: *Antibody Engineering Lab*

Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg).

- [0179] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "상보성 결정 영역" 및 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화도를 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역에 3개의 CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3) 및 각각의 경쇄 가변 영역에 3개의 CDR (LCDR1, LCDR2, LCDR3)이 있다.
- [0180] 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 하기에 기재된 것들을 포함하여, 임의의 수의 잘-알려진 반응식을 사용하여 결정될 수 있다: Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD ("Kabat" 넘버링 체계), Al-Lazikani 등, (1997) *JMB* 273,927-948 ("Chothia" 넘버링 체계). 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "Chothia" 수 반응식에 따라 정의된 CDR은 또한 때때로 "초가변성 루프"로 지칭된다.
- [0181] 예를 들어, Kabat 하에서, 중쇄 가변 도메인 (VH) 내 CDR 아미노산 잔기는 31-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2), 및 95-102 (HCDR3)로 넘버링되고; 그리고 경쇄 가변 도메인 (VL) 내 CDR 아미노산 잔기는 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2), 및 89-97 (LCDR3)로 넘버링된다. Chothia 하에서 VH 내 CDR 아미노산은 26-32 (HCDR1), 52-56 (HCDR2), 및 95-102 (HCDR3)로 넘버링되고; 그리고 VL 내 아미노산 잔기는 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2), 및 91-96 (LCDR3)으로 넘버링된다. Kabat 및 Chothia 둘 모두의 CDR 정의를 배합시킴에 의해, CDR은 인간 VH 내 아미노산 잔기 26-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2), 및 95-102 (HCDR3) 및 인간 VL 내 아미노산 잔기 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2), 및 89-97 (LCDR3)로 구성된다.
- [0182] 일반적으로, 구체적으로 나타내지 않는 한, 항-PD-1 항체 분자는, 예를 들어, 표 1에 기재된, 하나 이상의 Kabat CDR 및/또는 Chothia 초가변성 루프의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 하기 정의가 표 1에 기재된 항-PD-1 항체 분자에 대해 사용된다: Kabat 및 Chothia 둘 모두의 조합된 CDR 정의에 따른 HCDR1, 및 Kabat의 CDR 정의에 따른 HCCDR 2-3 및 LCCDR 1-3. 모든 정의 하에서, 각각의 VH 및 VL은 하기 순서로 아미노-말단으로부터 카복시-말단으로 배열된 3개 CDR 및 4개 FR을 전형적으로 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.
- [0183] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "면역글로불린 가변 도메인 서열"은 면역글로불린 가변 도메인의 구조를 형성할 수 있는 아미노산 서열을 지칭한다. 예를 들어, 서열은 자연발생 가변 도메인의 아미노산 서열의 모두 또는 일부를 포함할 수 있다. 예를 들어, 서열은 1, 2, 또는 그 초과와 N- 또는 C-말단 아미노산을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있고, 또는 단백질 구조의 형성과 양립가능한 다른 변형을 포함할 수 있다.
- [0184] 용어 "항원-결합 부위"는 PD-1 폴리펩타이드, 또는 이들의 에피토프에 결합하는 계면을 형성하는 결정 인자를 포함하는 항체 분자의 일부를 지칭한다. 단백질 (또는 단백질 모방체)에 관해, 항원-결합 부위는 전형적으로 PD-1 폴리펩타이드에 결합하는 계면을 형성하는 하나 이상의 루프 (적어도 4개 아미노산 또는 아미노산 모방체 중) 포함한다. 전형적으로, 항체 분자의 항원-결합 부위는 적어도 1 또는 2개 CDR 및/또는 초가변성 루프, 또는 그 초과와 전형적으로 적어도 3, 4, 5 또는 6개 CDR 및/또는 초가변성 루프를 포함한다.
- [0185] 용어들 "경쟁하다" 또는 "교차-경쟁하다"는 표적, 예를 들어, 인간 PD-1에 대해, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 항-PD-1 항체 분자의 결합을 간섭하는 항체 분자의 능력을 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 결합 간섭은 직접 또는 간접적일 수 있다 (예를 들어, 항체 분자 또는 표적의 알로스테릭 조절을 통한). 항체 분자가 표적에 대해 또 다른 항체 분자의 결합을 방해할 수 있는 정도와, 따라서 경쟁하는 것으로 언급될 수 있는지 여부는 경쟁 결합 검정, 예를 들어, FACS 검정, ELISA 또는 BIACORE 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 경쟁 결합 검정은 정량적 경쟁 검정이다. 일부 구현예에서, 제1 항-PD-1 항체 분자는 표적에 대한 제1 항체 분자의 결합이 경쟁 결합 검정 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 경쟁 검정)에서 10% 이상, 예를 들어, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 또는 그 초과로 감소될 때 제2 항-PD-1 항체 분자와 표적에 대한 결합에 대해 경쟁한다고 언급된다.
- [0186] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어들 "단클론성 항체" 또는 "단클론성 항체 조성물"은 단일 분자 조성물의 항체 분자의 제제를 지칭한다. 단클론성 항체 조성물은 특정 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타낸다. 단클론성 항체는 하이브리도마 기술에 의하거나 또는 하이브리도마 기술을 사용하지 않는 방법 (예를 들어, 재조합 방법)에 의해 제조될 수 있다.
- [0187] "효과적으로 인간" 단백질은 중화하는 항체 반응, 예를 들어, 인간 항-젓과 항체 (HAMA) 반응을 유발하지 않는 단백질이다. HAMA는 수 많은 상황, 예를 들어, 항체 분자가, 예를 들어, 만성 또는 재발성 질환 상태의 치료에

반복적으로 투여된 경우에 문제가 있을 수 있다. HAMA 반응은 혈청으로부터의 증가된 항체 청소능 (하기 참고, 예를 들어, Saleh 등, *Cancer Immunol. Immunother.*, 32:180-190 (1990)) 및 또한 포텐셜 알러지성 반응 (하기 참고, 예를 들어, LoBuglio 등, *Hybridoma*, 5:5117-5123 (1986)) 때문에 반복된 항체 투여를 잠재적으로 효과 없게 할 수 있다.

- [0188] 항체 분자는 다클론성 또는 단클론성 항체일 수 있다. 다른 구현예에서, 항체는 재조합으로 생산될 수 있고, 예를 들어, 파아지 디스플레이 또는 조합 방법에 의해 생산된다.
- [0189] 항체를 생성하기 위한 파아지 디스플레이 및 조합 방법은 당해 기술에 공지되어 있다 (예를 들어, Ladner *et al.* 미국 특허 번호 5,223,409; Kang *et al.* 국제공개 No. WO 92/18619; Dower *et al.* 국제공개 No. WO 91/17271; Winter *et al.* 국제공개 WO 92/20791; Markland *et al.* 국제공개 No. WO 92/15679; Breitling *et al.* 국제공개 WO 93/01288; McCafferty *et al.* 국제공개 No. WO 92/01047; Garrard *et al.* 국제공개 No. WO 92/09690; Ladner *et al.* 국제공개 No. WO 90/02809; Fuchs *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay *et al.* (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse *et al.* (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffiths *et al.* (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins *et al.* (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352:624-628; Gram *et al.* (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom *et al.* (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; 및 Barbas *et al.* (1991) *PNAS* 88:7978-7982에서 기재된 바와 같고, 이들 모두의 내용은 본 명세서에 참고로 편입된다).
- [0190] 일 구현예에서, 항체는 완전 인간 항체 (예를 들어, 인간 면역글로불린 서열로부터 항체를 생산하도록 유전자적으로 조작된 마우스에서 제조된 항체), 또는 비-인간 항체, 예를 들어, 설치류 (마우스 또는 랫트), 염소, 영장류 (예를 들어, 원숭이), 낙타 항체이다. 바람직하게는, 비-인간 항체는 설치류 (마우스 또는 랫트 항체)이다. 설치류 항체를 생산하는 방법은 당해 기술에 공지되어 있다.
- [0191] 인간 단클론성 항체는 마우스 시스템 이외에 인간 면역글로불린 유전자를 담지하는 형질전환 마우스를 사용하여 생성될 수 있다. 관심 있는 항원으로 면역화된 이들 형질전환 마우스로부터의 비장 세포가 사용되어 인간 단백질로부터 에피토프에 대해 특이적 친화성을 갖는 인간 mAb를 분비하는 하이브리도마를 생산한다 (하기 참고, 예를 들어, Wood *et al.* 국제출원 WO 91/00906, Kucherlapati *et al.* PCT 공개 WO 91/10741; Lonberg *et al.* 국제출원 WO 92/03918; Kay *et al.* 국제출원 92/03917; Lonberg, N. *et al.* 1994 *Nature* 368:856-859; Green, L.L. *et al.* 1994 *Nature Genet.* 7:13-21; Morrison, S.L. *et al.* 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855; Bruggeman *et al.* 1993 *Year Immunol* 7:33-40; Tuailon *et al.* 1993 *PNAS* 90:3720-3724; Bruggeman *et al.* 1991 *Eur J Immunol* 21:1323-1326).
- [0192] 항체는 가변 영역, 또는 이들의 부분, 예를 들어, CDR이 비-인간 유기체, 예를 들어, 랫트 또는 마우스에서 생성되는 것일 수 있다. 키메라, CDR-그래프팅된, 및 인간화된 항체는 본 발명의 범위내이다. 비-인간 유기체, 예를 들어, 랫트 또는 마우스에서 생성되고, 그 다음, 예를 들어, 가변 프레임워크 또는 불변 영역에서 변형되어 인간에서 항원성을 감소하는 항체는 본 발명의 범위내이다.
- [0193] 키메라 항체는 당 업계에서 알려진 재조합 DNA 기법에 의해 생산될 수 있다 (하기 참고 Robinson 등, 국제 특허 공개 PCT/US86/02269; Akira, 등, 유럽 특허 출원 184,187; Taniguchi, M., 유럽 특허 출원 171,496; Morrison 등, 유럽 특허 출원 173,494; Neuberger 등, 국제 출원 WO 86/01533; Cabilly *et al.* 미국 특허 번호 4,816,567; Cabilly 등, 유럽 특허 출원 125,023; Better *et al.* (1988 *Science* 240:1041-1043); Liu *et al.* (1987) *PNAS* 84:3439-3443; Liu 등, 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun *et al.* (1987) *PNAS* 84:214-218; Nishimura 등, 1987, *Canc. Res.* 47:999-1005; Wood *et al.* (1985) *Nature* 314:446-449; 및 Shaw 등, 1988, *J. Natl Cancer Inst.* 80:1553-1559).
- [0194] 인간화된 또는 CDR-이식된 항체는 공여체 CDR로 대체된 (무거운 및 또는 가벼운 면역글로불린 사슬 중) 적어도 하나 또는 둘이지만 일반적으로 모든 3개 수령체 CDR을 가질 것이다. 항체는 비-인간 CDR의 적어도 일부분으로 대체될 수 있거나 또는 CDR 중 단지 일부만이 비-인간 CDR로 대체될 수 있다. PD-1에 인간화된 항체의 결합을 위해 필요한 CDR의 수를 대체하는 것만이 필요하다. 바람직하게는, 공여체는 설치류 항체, 예를 들어, 랫트 또는 마우스 항체일 것이고, 그리고 수령체는 인간 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크일 것이다. 전형적으로, CDR을 제공하는 면역글로불린은 "공여체"로 지칭되고 프레임워크를 제공하는 면역글로불린은 "수용체"로 지칭된다. 일 구현예에서, 공여체 면역글로불린은 비-인간 (예를 들어, 설치류)이다. 수용체 프레임워크는 자연 발생 (예를 들어, 인간) 프레임워크 또는 공통 프레임워크, 또는 여기에 약 85% 또는 그 초과, 바람직하게는 90%, 95%, 99% 또는 그 초과와 동일한 서열이다.

- [0195] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "공통 서열"은 관련된 서열의 계열에서 가장 빈번하게 발생하는 아미노산 (또는 뉴클레오타이드)로부터 형성된 서열을 지칭한다 (하기 참고 예를 들어, Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987). 단백질의 계열에서, 공통 서열 내 각각의 위치는 본 계열의 그 위치에서 가장 빈번하게 발생하는 아미노산에 의해 점유된다. 만일 2개 아미노산이 동등하게 빈번하게 발생하는 경우, 그 중 어느 하나가 공통 서열에 포함될 수 있다. "공통 프레임워크"는 공통 번역글로불린 서열 내 프레임워크 영역을 지칭한다.
- [0196] 항체는 당해 분야에서 알려진 방법에 의해 인간화될 수 있다 (하기 참고 예를 들어, Morrison, S. L., 1985, *Science* 229:1202-1207, Oi 등, 1986, *BioTechniques* 4:214, 및 Queen *et al.* US 5,585,089, US 5,693,761 및 US 5,693,762, 이들 모두의 내용은 이로써 참고로 편입된다).
- [0197] 인간화된 또는 CDR-그래프팅된 항체는 CDR-그래프팅 또는 CDR 치환에 의해 생산될 수 있고, 여기서 번역글로불린 사슬의 1, 2, 또는 모든 CDR이 대체될 수 있다. 예를 들어, U.S. 특허 5,225,539; Jones *et al.* 1986 *Nature* 321:552-525; Verhoeyan *et al.* 1988 *Science* 239:1534; Beidler *et al.* 1988 *J. Immunol.*141:4053-4060; Winter US 5,225,539를 참조하고, 이들 모두의 내용은 이로써 명시적으로 참고로 편입된다. Winter는 본 발명의 인간화된 항체를 제조하기 위해 사용될 수 있는 CDR-그래프팅 방법을 기술하고 (1987년 3월 26일 출원된, 영국 특허 출원 GB 2188638A; Winter US 5,225,539), 그 내용은 명시적으로 참고로 편입된다.
- [0198] 특이적 아미노산이 치환, 결실 또는 첨가된 인간화된 항체가 또한 본 발명의 범위내에 있다. 공여체로부터 아미노산을 선정하는 기준은 US 5,585,089, 예를 들어, US 5,585,089의 칼럼 12-16, 예를 들어, US 5,585,089의 칼럼 12-16에 기재되어 있고, 이들의 내용은 이로써 참고로 편입된다. 항체를 인간화하기 위한 다른 기술은 1992년 12월 23일 공개된 Padlan *et al.* EP 519596 A1에 기재되어 있다.
- [0199] 항체 분자는 단일 사슬 항체일 수 있다. 단일-사슬 항체 (scFV)는 조작될 수 있다 (하기 참고, 예를 들어, Colcher, D. *et al.* (1999) *Ann N Y Acad Sci* 880:263-80; 및 Reiter, Y. (1996) *Clin Cancer Res* 2:245-52). 단일 사슬 항체는 동일한 표적 단백질의 상이한 에피토프에 대한 특이성을 갖는 다량 항체를 생성하기 위해 이량체화 또는 다량체화될 수 있다.
- [0200] 또 다른 구현예에서, 항체 분자는, 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, 및 IgE의 중쇄 불변 영역으로부터 선택된; 특히, 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4의 (예를 들어, 인간) 중쇄 불변 영역으로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 항체 분자는, 예를 들어, 카파 또는 람다의 (예를 들어, 인간) 경쇄 불변 영역으로부터 선택된 경쇄 불변 영역을 갖는다. 불변 영역은 항체의 특성을 변경하기 위해 (예를 들어, Fc 수용체 결합, 항체 당화, 시스테인 잔기의 수, 효과기 세포 기능, 및/또는 보체 기능 중 하나 이상을 증가 또는 감소시키기 위해) 변경, 예를 들어, 돌연변이될 수 있다. 일 구현예에서 항체는: 효과기 기능을 가지고; 그리고 보체를 고정할 수 있다. 다른 구현예에서 항체는; 효과기 세포를 모집하지 않거나; 또는 보체를 고정하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 항체는 Fc 수용체를 결합하는 능력이 감소되었거나 또는 갖지 않는다. 예를 들어, 이것은 Fc 수용체에 대한 결합을 뒷받침하지 않는 아이소타입 또는 아형, 단편 또는 다른 돌연변이체이고, 예를 들어, 이것은 돌연변이 유발된 또는 결실된 Fc 수용체 결합 영역을 갖는다.
- [0201] 항체 불변 영역을 변경하는 방법은 당해 기술에 공지되어 있다. 변경된 기능, 예를 들어 효과기 리간드, 예컨대 세포 상의 FcR, 또는 보체의 C1 성분에 대한 변경된 친화성을 갖는 항체는 상이한 잔기로 항체의 일정한 부분 내 적어도 하나의 아미노산 잔기를 대체함에 의해 생산될 수 있다 (하기 참고 예를 들어, EP 388,151 A1, 미국 특허 번호 5,624,821 및 미국 특허 번호 5,648,260, 이들 모두의 내용은 이로써 참고로 편입된다). 찢과, 또는 다른 중 번역글로불린에 적용되는 경우 이들 기능을 감소 또는 제거할 수 있는 유사한 유형의 변경이 기재될 수 있다.
- [0202] 특정 구현예에서, 항체 분자는 다중-특이적 (예를 들어, 이중 특이적 또는 삼중 특이적) 항체 분자이다. 이중 특이적 또는 헤테로 이량체성 항체 분자를 생성하기 위한 프로토콜은; 비제한적으로, 예를 들어, US 5731168에 기재된, 예를 들어, "홀 안의 마디" 접근법; 예를 들어, WO 09/089004, WO 06/106905 및 WO 2010/129304에 기재된 바와 같은 정전기 조향 Fc 짝짓기; 예를 들어, WO 07/110205에 기재된 바와 같은 가닥 교환 조작된 도메인 (참고D) 이중이량체 형성; 예를 들어, WO 08/119353, WO 2011/131746, 및 WO 2013/060867에 기재된 바와 같은 Fab 아암 교환을 포함하여 당해 기술에 공지되어 있다.
- [0203] **포스파티딜세린-표적화 항체**
- [0204] **A. 치료 표적으로 포스파티딜세린**

- [0205] 포스파티딜세린 (PS)은 업스트림 면역 관문으로 기능하고 숙주 면역 반응을 조절하는 고도로 면역억제성 분자이다. 따라서, PS는 암 및 바이러스성 감염을 포함한 다양한 질환에 관여된다. PS-표적화 항체의 형태인 면역치료적 제제는 따라서 암을 포함한 이들 질환에 대한 신규한 치료 선택을 제공한다.
- [0206] 더상세포, 정상 세포에서, PS는 원형질막의 내부 소엽으로 격리되지만, 다양한 질환 상태에서, 특히 암 및 바이러스성 감염에서 비정상적인 세포 및 이환에서 원형질막의 외부 소엽으로 외부화된다. 암의 맥락에서, PS 외부화를 야기하는 일부의 환경 스트레스 요인은 저산소증/재산소화, 산화적 스트레스 및 특정 사이토카인에 노출이다. PS 외부화는 세포사 및 면역 식균세포 청소능의 조건하에서 발생한다 (Birge 등, 2016). 후속으로, PS는 면역 세포 상에서 PS 수용체 (예를 들어, TIM 3 및 TIM 4, 및 다른 TIM 패밀리의 일원, TAM 계열 (Davra 등, 2016), BAI1, 스타빌린 2 및 RAGE)에 의해, 선택적으로 수 많은 브릿징 단백질 중 하나 이상을 통해 인식되고 결합되어, PS는 면역 억제제를 유도하고 유지한다. 종양 미세 환경에서, PS는 종양 혈관 내피 세포, 종양 세포 및 종양-유래된 엑소좀의 표면 상에 노출되고, 면역 억제제의 과정이 복제되고, 따라서 항종양 및 면역성 반응이 발생하는 것을 방지한다.
- [0207] 노출된 PS는 죽은 세포의 인식 및 청소능을 촉진하고 면역억제성 사이토카인 (예를 들어, TGF- $\beta$  및 IL-10)의 방출을 촉발하고 그리고 전염증 사이토카인 (예를 들어, TNF- $\alpha$  및 IL-12)의 생산을 억제하는 식세포 신호이다. PS는 또한 면역억제성 M2 표현형으로 대식세포를 분극화시키고, 수지상 세포 (DC) 성숙 및 항원을 제시하는 DC의 능력을 억제하고, 반면 T 세포 내성을 증진하는 면역억제성 매개체를 분비하도록 DC를 자극한다. 요약하면, PS는 면역억제된 종양 미세환경의 유도 및 유지에서 중심 인자이다.
- [0208] **B. PS-표적화 항체**
- [0209] 종양 진행을 증진하는 종양 미세환경에 PS 노출의 경향에 기인하여, PS-표적화 항체는 면역 세포 상의 특이적 수용체에 PS의 결합을 차단하고 따라서 효과적인 암 요법을 제공하기 위해 사용될 수 있다 (Yin 등, 2013). 수 많은 이러한 PS-표적화 항체는 아래에 예시된 바와 같이 치료제로 개발되었다.
- [0210] **B1. 바비투시맵**
- [0211] PS-표적화 항체의 진입상 잠재성을 평가하기 위해 생성된 초기 단클론성 항체는 일명 3G4 항체인, 마우스 IgG<sub>3</sub> mAb (실시예 I; Ran 등, 2005; Huang 등, 2005)이다. 3G4 항체를 분비하는 하이브리도마 세포주의 샘플은 미국 종균협회 (ATCC)에 기탁되고 ATCC 수탁번호 PTA 4545가 주어졌다. 기탁된 하이브리도마의 이용가능성은 그 특허법에 따라 임의의 정부의 권한하에 부여된 권리를 위반하여 발명을 실시할 수 있는 라이선스로 해석되어서는 안 된다.
- [0212] 바비투시맵은 쥐과 가변성 (항원 결합) 영역이 인간 항체 불변 영역에 작동가능하게 부착된 3G4 마우스 항체의 인간 키메라 버전이다 (실시예 I, C). 항체의 바비투시맵 계열은 수많은 미국 특허, 예를 들어, 미국 특허 번호 7,247,303 및 미국 특허 번호 7,572,448에 상세히 기재되어 있다. 바비투시맵은 환자에게 제공될 때, 본 항체의 상당한 부분이 인간 기원이기 때문에 거의 면역원성이 아니다.
- [0213] 3G4 및 바비투시맵 항체는 혈청의 존재에서 음이온성 인지질, 특히 PS 뿐만 아니라 포스파티딜이노시톨 (PI), 포스파티드산 (PA), 포스파티딜글리세롤 (PG) 및 카디올리핀 (CL)에 강하게 결합한다 (Ran 등, 2005). 이들 음이온성 인지질 중에서, PS가 생리적 및 병리적으로 가장 관련된다. 3G4 및 바비투시맵은 혈청의 존재에 무관하게, 중성 인지질, 포스파티딜콜린 (PC), 스펅고미엘린 (SM) 또는 포스파티딜에탄올아민 (PE)에 대한 검출가능한 결합을 나타내지 않는다.
- [0214] 비록 초기에는 3G4 및 바비투시맵 항체가 PS에 직접적으로 결합되는 것으로 생각되었지만, 이후에 PS-결합은 혈청 단백질에 의해 매개되는 것으로 결정되었고, 이것은  $\beta$ 2-당단백질 1 ( $\beta$ 2GPI)로 확인되었다 (실시예 I; Luster 등, 2006). 사실상, 3G4 및 바비투시맵은 정제된  $\beta$ 2GPI 뿐만 아니라 ELISA에서 전형적으로 사용된 10% 혈청에 존재함에 의해 단순히 제공된  $\beta$ 2GPI를 포함하는,  $\beta$ 2GPI의 존재에서 수행된 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA)에서 PS에 강하게 결합한다.
- [0215] 아포지질단백질 H로도 알려진  $\beta$ 2GPI는 5개 도메인, I, II, III, IV 및 V를 가지고, 도메인 구조는 포유동물에 걸쳐 보존된다.  $\beta$ 2GPI는 이들 5개 구별할 수 있는 도메인으로 삼차 구조로 접히고, 그리고 폐쇄된, 원형 구조 또는 개방된, J-형상 또는 후크 구조를 가질 수 있다.  $\beta$ 2GPI는 음이온성 인지질, 특히 PS에, 그것의 C 말단 도메인인 도메인 V 내 양성으로-충전된 영역을 통해, 도메인 V가, PS 결합을 파괴하는, Lys317/Thr318 절단 부위에서 효소 플라스민으로 절단에 의해서와 같이, "새김눈을 내지" 않는 한 결합한다 (Hunt 등, 1993;

Hunt & Krilis, 1994). 3G4 및 바비특시맵 항체는  $\beta$ 2GPI의 도메인 II에 결합한다. 이것은  $\beta$ 2GPI에 결합하는 특정 다른 항체가 병리학학 연관되지만, 이들 항체는  $\beta$ 2GPI의 도메인 I에 결합하기 때문에 치료적 항체로서 3G4 및 바비특시맵의 안전성을 강화한다.

[0216] PS에 대한 3G4 및 바비특시맵 항체의 고친화도 결합은  $\beta$ 2GPI와 항체의 2가 상호작용을 요한다 (실시에 I; Luster 등, 2006). 이러한 항체의 부재에서,  $\beta$ 2GPI는 단지 저친화도로 음이온성 인지질, 특히 PS에 결합한다. 이것은 3G4 및 바비특시맵이 고친화도 복합체로서  $\beta$ 2GPI의 존재에서 PS에 결합하여, 1  $\mu$ M 내지 1 nM로 PS에 대한  $\beta$ 2GPI 결합을 조절하는 것을 나타내는 연구에서 정량화되었다.

[0217] PS에 대한 3G4 및 바비특시맵 항체의  $\beta$ 2GPI-의존적 결합은  $\beta$ 2GPI의 도메인 II에 대한 항체 결합에 의존적이다. 언급된 바와 같이, 바비특시맵은  $\beta$ 2GPI의 도메인 II에 결합하기 때문에, 이것은 항체가  $\beta$ 2GPI의 도메인 I에 결합하여 존재하는, 항-인지질 증후군과 연관된 것들과 같은 부작용과 연결되지 않는다 (de Laat 등, 2005; de Laat 등, 2006; Ioannou 등, 2007).  $\beta$ 2GPI와 항체의 고친화도 2가 상호작용은 PS가 세포 표면 및 막 상에서 외부화되는 경우를 포함하여 PS에 대한 수득한 고-친화성 결합을 조정한다.

[0218] 3G4 및 바비특시맵 항체가  $\beta$ 2GPI에 결합하지만, 이들은 *생체내* 질환 상태에 노출된 PS를 구체적으로 국소화시키고 결합하기 때문에 "PS-표적화 항체"로 지칭된다. PS는 건강한, 정상 세포 상에서 유지되고, 그리고 단지 질환 상태에서 세포 표면 상에 노출되기 때문에, *생체내* 항체 편재화는 PS에 대해 특이적일 뿐만 아니라, PS가 마커인 질환, 특히 암뿐만 아니라 바이러스성 감염 및 특정 다른 병리학에 대해 특이적이다.

[0219] PS에 결합하는  $\beta$ 2GPI-의존적 항체는 ELISA가 요법에 대해 정확한 모델이 되도록 *생체내*와 같이 *시험관내*가 동일하다. 특히, 플레이트가 PS로 코팅되고 ELISA가 혈청의 존재에서 수행되는 ELISA에서, 3G4, 바비특시맵 및 유사 항체는 PS와 안정한 결합 복합체를 형성할 수 있다. ELISA 검정은 따라서 요법 동안 *생체내* 상황을 모방하고, 여기서 PS는 질환 환경에서의 세포, 예컨대 종양 미세환경에서의 세포 또는 바이러스-감염된 세포에 대해서만 독특하게 노출된다. ELISA에서와 같이, 3G4 및 바비특시맵 항체가 노출된 PS에 직면하는 경우, 이들은 혈액에 존재하는  $\beta$ 2GPI와 안정한 결합 복합체를 형성할 수 있다. PS가 ELISA 웰 상에 있든, 또는 이환 세포 상에 있든, 항체- $\beta$ 2GPI 복합체는 단량체성  $\beta$ 2GPI, 즉, PS-표적화 항체가 없는  $\beta$ 2GPI가 결합하는 것보다 PS에 대해 1,000-배 초과로 더 높은 친화성을 가진다.

[0220] **B2. 직접적인 PS-결합 항체, 예컨대 11.31**

[0221] 간접적인 PS-결합 항체 예컨대 바비특시맵에 부가하여, PS-표적화 항체의 전체 계열은 PS에 직접적으로 결합하는 항체, 즉, 직접적인 PS-결합 항체를 포함한다. 이러한 "직접적인 PS-결합 항체"는 PS에 기능적으로 특이적이고, (간접적인 결합 항체가 하는 것과 같이) *생체내* PS를 표적화하고 결합할 뿐만 아니라, *시험관내* 결합 검정에서조차도 PS와 단단한 결합 복합체를 형성하기 위해 혈청 단백질, 예컨대  $\beta$ 2GPI를 요하지 않는 항체이다.

[0222] 이러한 항체의 일 특정 예는 마우스 단클론성 항체 일명 9D2이다 (Ran 등, 2002). 9D2 항체는 종양 혈관에 국소화하고 *생체내* 항종양 효과를 발휘하는 것으로 밝혀졌다 (Ran 등, 2002). 직접적인 PS-결합 항체의 또 다른 예는 완전하게-인간 항체 일명 11.31 (PGN632)이다. 11.31 항체는 또한 *생체내* 항종양 효과를 발휘하는 것으로 밝혀졌고 (예를 들어, MDA-MB-435 유선 암종 이종이식을 담지하는 마우스에서) 그리고 인상적인 항-바이러스 효과를 나타낸다 (Moody 등, 2010; 미국 특허 번호 7,455,833).

[0223] 직접적인 PS-결합 항체는 따라서 PS가 마커인 다양한 질환, 가장 특히 암 및 바이러스성 감염을 치료하는데 있어서의 사용이 고려된다. 이러한 직접적인 결합, PS-표적화 항체로서의 치료를 최적화하기 위한 바이오마커는 전형적으로 혈청 단백질, 예컨대  $\beta$ 2GPI뿐 아니라, 다른 인자에도 의존할 것이다. 직접적인 결합 항체에 대한 유용한 바이오마커는 본 명세서에 개시된 PS-표적화 항체에 대한 면역 바이오마커, 및 이들의 특정 양태, 예컨대 낮은 인터페론 감마 (IFN  $\gamma$ ) 및 "음성" PD-L1 발현, 즉, TCO (TCO<1%)를 포함한다.

[0224] **B3. 다른  $\beta$ 2GPI-의존적 PS-결합 항체, 예컨대 1N11**

[0225] 본 발명의 바람직한 구현에는 PS-결합 항체 계열의 다른 일부인, 간접적인 PS-결합 항체에 관한 것이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "간접적인 PS-결합 항체"는 PS에 기능적으로 특이적이고 *생체내* PS를 표적화하고 결합하지만, PS와 단단한 결합 복합체를 형성하기 위해 혈청 단백질을 요하는 항체이다. 본 발명은 특히 간접적인 PS-결합 항체, 즉  $\beta$ 2GPI-의존적 PS-결합 항체의 하위-세트에 관한 것이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, " $\beta$ 2GPI-의존적 PS-결합 항체"는 PS에 기능적으로 특이적이고 *생체내* PS를 표적화하고 결합하지만, PS와 단단한 결합 복합체를 형성하기 위해 혈청 단백질,  $\beta$ 2GPI를 요하는 항체이다. 상기에 제시된 바와 같이, 이러

한 항체의 예는 마우스 항체, 3G4 및 키메라 항체, 바비투시맵을 포함한다.

[0226]

β2GPI-의존적 PS-결합 항체의 다른 현재 바람직한 예는 완전하게-인간 항체 일명 1N11(PGN635) 및 1G15, 바람직하게는 1N11 항체이다. 1N11 항체, 및 이들의 쥐와 키메라 버전을 사용한 몇 개의 연구가, 이미지형성 및 요법을 포함하여, 기재되었다 (Gong 등, 2013; Freimark 등, 2016; Gray 등, 2016a). 1N11 항체의 서열 및 PS 결합 특성은 도 2A 및 도 2B에 도시되어 있다. 또한, 1N11 및 1G15 항체에 대한 추가의 서열 정보가 표 A 및 (1N11)서열번호:22 및 (1N11)서열번호:23에 제공되어 있고, 여기서 각각의 "서열 번호"는 독특하게 1N11 항체 서열을 지칭하고 도 1A 및 도 1B (실시예 1)의 3G4 또는 바비투시맵 항체 서열과는 관계 없다.

표 A 예시적인 β2GPI-의존적 항체 서열		
서열번호	설명	서열
<b>1N11 scFv</b>		
1	VH 도메인(nt)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCTGTCCCTCACTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGTTGGATCCGCCAGCCCCAGGGGAAAGGGTCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACCTCCAGAACCAGTCTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCCAGATCTGAGTGGTCCCTAGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCAACCGTCTCTTCA
2	VL 도메인(nt)	CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCAACCATCCCTTGTCTTGGAGCAGCTCCAACATCGGAGGTAATGATGTATACTGGTACCAGCAAAGTCCAGGAATGGCCCCAACTCCTCATCTATCGGAATCATCAGCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAA GTCTGGCACCTCCGCCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTATTGTGCAGCGTGGGATGACAGCCTGGGTGGGGTGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGGTCAACCGTCCCTA
3	VH 도메인(aa)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISGGDYYSWIRQPPGKLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSEWSLAFDIWGQGTMTVSS
4	VL 도메인(aa)	QPVLTQPPSASGTPGQRVTIPCSGSSSNIGGNDVYVYQQVPGMAPKLLIYRNHQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEADYYCAAWDDSLGGVVFSGGTKVTVL
5	VH CDR1	SGDYYS
6	VH CDR2	YIYYSGSTYYNPSLKS
7	VH CDR3	SEWSLAFDI
8	VL CDR1	SGSSSNIGGNDVY
9	VL CDR2	RNHQRPS
10	VL CDR3	AAWDDSLGGVV
11	VH FR1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIS
12	VH FR2	WIRQPPGKLEWIG
13	VH FR3	RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAR
14	VH FR4	WGQGTMTVSS
15	VL FR1	QPVLTQPPSASGTPGQRVTIPC
16	VL FR2	WYQQVPGMAPKLLIY
17	VL FR3	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEADYYC
18	VL FR4	FGGKTKVTVL
19	링커	KLSGSASAPKLEEGEFSEARV
20	전체의 scFv	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCTGTCCCTCACTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGTTGGATCCGCCAGCCCCAGGGGAAAGGGTCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACCTCCAGAACCAGTCTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCCAGATCTGAGTGGTCCCTAGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCAACCGTCTCTTCA

[0227]

	클론 (nt)	ACTACTGGAGTTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGATT GGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAG TCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCCAGTTCTCCCTGAAGC TGAGCTCTGTGACTGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCCAGATCT GAGTGGTCCCTAGCTTTTGATATCTGGGGCCAAAGGGACAATGGTCACCCGT CTCTTCAAAGCTTTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAACCTGAAGAAGGTG AATTTTCAGAAGCACCGGTACAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCCTCAGCG TCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCAACCATCCCTGTCTTGAAGCAGCTC CAACATCGGAGGTAATGATGTATACTGGTACCAGCAAGTCCCAGGAATGG CCCCAAAACCTCCTCATCTATCGGAATCATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCT GACCGATTCTCTGGCTCCAAAGTCTGGCACCTCCGCCCTCCCTGGCCATCAG TGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTATTGTGCAGCCTGGGATG ACAGCCTGGGTGGGGTGGTGTCCGGCGAGGGACCAAGGTCACCGTCCTA
21	전체의 scFv 클론 (aa)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYIYWSWIRQPPGKLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVIYCARS EWSLAFDIWQGTMTVTVSSKLSGSASAPKLEEGEFSEARVQVLTQPPSA SGTFPGQRVTIIPCSGSSSNIGGNDVYVYQQVPGMAPKLLIYRNHQRESGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYICAAWDDSLGGVVFVGGGTVTVL
<b>1N11 IgG</b>		
22	IgG 중쇄 (aa)	표 A 바로 아래 참고
23	IgG 경쇄 (aa)	표 A 바로 아래 참고
<b>1G15 항체</b>		
24	VL CDR1	SGSSSNIGSNTVN
25	VL CDR2	SNNQRPS
26	VL CDR3	AAWDDSLNGPYV
27	VL FR1	QPGLTQPPSASGTPGQRVITIS
28	VL FR2	WYQQLPGTAPKLLIY
29	VL FR3	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYIC
30	VL FR4	FGTGTKLTVL
31	VL 도메인 (nt)	CAGCCAGGGCTGACTCAGCCACCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAG GGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATACTG TAAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCAAAACCTCCTCATCTAT AGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAA GTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATG AGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGCCCTTAT GTCTTCGGAACCTGGGACCAAGCTCACCCTCCTA
32	VL 도메인 (aa)	QPGLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIY SNNQRPSGVVDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYICAAWDDSLNGPY VFGTGTKLTVL
33	전체의 scFv (nt)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC CCTGTCCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGATT ACTACTGGAGTTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGATT GGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAG TCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCCAGTTCTCCCTGAAGC

[0228]

		TGAGCTCTGTGACTGCCGCAGACACGGCCGTGATTACTGTGCCAGATCT GAGTGGTCCCTAGCTTTTGATATCTGGGGCCAGGGACAATGGTCACCGT CTCTTCRAAGCTTTTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAACTTGAAGAGGGT AATTTTCAGAAGCACCGGTACAGCCAGGGCTGACTCAGCCACCCTCAGCG TCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTTGAAGCAGCTC CAACATCGGAAGTAATACTGTAAACTGGTACCAGCAGCTCCAGGAAACGG CCCCCAAACCTCCTCATCTATAGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGTCCCT GACCGATTCTCTGGCTCCAAAGTCTGGCACCTCAGCCCTCCCTGGCCATCAG TGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTACTGTGCAGCATGGGATG ACAGCCTGAATGGCCCTTATGTCTTCGGAACCTGGGACCAAGCTCACCGTC CTA
34	전체의 scFv (aa)	MAQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPKGL EWIGYIYYSGSTYYNPSLKRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCA RSEWSLAFDIWGQGMVTVS SKLSGSASAPKLEEGEFSEARVQPLTQPP SASGTPGQRVTVISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNRPSG VPDFRFGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPYVFTGTL TVLAA
<b>3G4 항체</b>		
35		도 1A 참고
36		도 1A 참고
37		도 1B 참고
38		도 1B 참고
39	CH1 (aa)	ASTLGPSVFPLAPSSKSTSG
40	CL1 (aa)	IFPPSDEQLKSGTAS

[0229]

[0230] IgG 항체의 완전한 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열이 아래에 도시되어 있다:

[0231] IN11 IgG 중쇄 (아미노산 서열)

[0232] QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISS  
GDYYWSWIRQPPKGLIEWIGYIYYSGSTYYNPSLKRVTISVDTSKNQFS

[0233] LKLSVTAADTAVYYCARSEWSLAFDIWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLA  
PSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTYSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGL  
YLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC  
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV  
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV  
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMH  
EALHNHYTQKSLSLSPGK

[0234] 불변 영역은 고딕/이탤릭체로 되어 있다.

[0235] (IN11)서열번호:22

[0236] IN11 IgG 경쇄 (아미노산 서열)

[0237] QPVLTPPPASGTPGQRVTIPCSGSSSNIG  
GNDVYWYQQVPGMAPKLLIYRNHQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLR  
SEDEADYYCAAWDDSLGGVVFVGGGKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQ  
ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASS  
YLSLTPEQWKSHRYSYCVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0238] 불변 영역은 고딕/이탤릭체로 되어 있다.

[0239] (IN11)서열번호:23

[0240] **C. 치료 용도**

[0241] 상기에 논의된 PS 생물학으로부터 예상된 바와 같이, PS로부터의 신호는 면역 세포의 능력을 억제하여 종양을 인지하고 싸운다. 바비투시맵 및 관련된 항체는 PS와 그것의 수용체와의 결합을 차단하는 것뿐만 아니라 대안적인 면역 활성화 신호를 보냄에 의해 이 PS-매개된 면역억제성 신호전달을 무시한다. PS-표적화 항체는 따라서 종양에서 면역 세포의 기능을 이동시켜, 면역 활성화 및 항종양 면역 반응의 다중 징후를 초래하는 것으로 밝혀졌다.

- [0242] PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵은 면역 활성화를 뒷받침하는 종양 미세환경에서 면역 세포의 다초점 재프로그래밍에 의해 이 PS-매개된 면역억제의 차단을 달성한다 (Yin 등, 2013). 바비투시맵 및 관련된 항체는 따라서 종양 미세환경에서 면역 관용을 파괴한다. 항체-매개된 PS 차단은 골수-유래된 억제 세포 (MDSC), 형질전환 성장 인자-베타 (TGFβ) 및 인터류킨-10 (IL-10)의 수준을 감소시키고, 전-염증 사이토카인 예컨대 인터페론 감마 (IFNγ), 종양 괴사 인자-알파 (TNFα) 및 인터류킨-12 (IL-12)의 수준을 증가시킨다. PS 차단은 또한 MDSC 및 종양-연관된 대식 세포 (TAM)를 우세한 M2로부터 우세한 M1 표현형으로 재분극화하고, 수지상 세포 (DC)의 성숙을 촉진하고, 세포 독성 T-세포를 활성화시키고 그리고 강력한 적응성 항종양 T-세포 면역력을 유도한다 (Yin 등, 2013).
- [0243] 바비투시맵 및 관련된 항체는 또한 선천적인 면역력, 즉, NK 세포뿐만 아니라 M1 대식 세포를 활성화시킨다. 중요하게는, 이들 항체는 또한 독특하게 PS를 노출하는 기존의 종양 혈관의 선택적 폐쇄를 야기하고 (Ran 등, 2005; 미국 특허 번호 7,572,448), 그리고 이 활성화는 종양 침윤 M1 대식 세포 및 NK 세포에 의해 매개된 항체-의존적 세포-매개된 세포독성(ADCC)을 포함한다. 이런 식으로 종양 혈관을 파괴하는 것은 종양 세포 파괴를 유발시킨다. 면역요법 및 혈관 표적화, 특히 ADCC 작용의 이들 이중기전은 바비투시맵이 면역 활성화 또는 종래의 항-증식성 화학요법에 저항성인 종양에 대해 효과적인 수 있다는 것을 의미한다.
- [0244] 다른 면역치료제와 같이, PS-표적화 항체의 항종양 효과는 병용 요법에서 사용될 때 증가된다. PS-표적화 항체 (예를 들어, 바비투시맵 및 관련된 항체)와 함께 사용하기 위한 제제의 일 그룹은 종양 미세환경에서 PS의 노출을 증가시키는 제제 및/또는 조건, 예컨대 방사선 및/또는 화학치료제이다 (미국 특허 번호 7,422,738; 미국 특허 번호 8,486,391; 미국 특허 번호 7,572,448). 향상된 항종양 효과는 따라서 유방종양 (Huang 등, 2005) 및 전립선암 (Yin 등, 2013)을 치료하기 위한 도세탁셀; 췌장종양 (Beck 등, 2006)을 치료하기 위한 켄시타빈; 폐암 (He 등, 2007) 및 교모세포종 (He 등, 2009)을 치료하기 위한 조사; 진전된 유방종양에 대한 돌연변이체 종양 억제인자인, p53을 재활성화시키는 PRIMA-1 (Liang 등, 2011); 종양 맥관구조에 아데노바이러스를 다시 표적화하기 위한 아데노바이러스 벡터 (Hogg 등, 2011); 수술 후 폐암 재발을 치료하기 위한 시스플라틴 (Judy 등, 2012); 및 간세포암종을 치료하기 위한 소라페닙 (Cheng 등, 2016)과 조합하여 전-임상적으로 실증되었다.
- [0245] PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵과 함께 사용하기 위한 제제의 또 다른 그룹은 다른 IO 제제이다. 전-임상 연구로부터, 바비투시맵의 작용기전은 PS가 업스트림 면역 관문이기 때문에 이용가능한 치료제에 대해 상보적인 것으로 여겨진다. 전-임상적으로, 인상적인 병용 요법은 CTLA-4, PD-1 및 PD-L1에 대한 항체의 형태에서 다른 관문 억제제와 조합하여 항체의 바비투시맵 계열에 대해 나타났다 (Freimark 등, 2016; Gray 등, 2016a). 증가된 생존을 포함한 이러한 항종양 활성화는, PD-1 차단 단독에 비교될 때, 종양내 활성화된 CD8 T 세포에서의 증가, PD-L1 발현과 커플링된 M2 대식 세포 및 MDSC의 감소, 및 비장 내 증가된 종양 반응 T 세포와 연관되었다. 이들과 같은 전임상 결과는 따라서 PS-표적화 항체의 바비투시맵 계열은 PS-매개된 면역억제를 역전시키고 치료적으로 효과적인 적응성 항종양 면역력을 개시한다는 것을 시사한다.
- [0246] PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵의 유리한 안전성 프로파일의 관점에서, 이들 항체는 또한 방사선, 화학치료제 및/또는 면역치료제의 삼중 조합, 및 2개의 면역치료제 제제로의 삼중 조합을 포함한 삼중 병용 요법으로 효과적으로 조합될 수 있다. 인상적인 전-임상 결과는 PS, PD-1 및LAG-3을 표적화하는 항체를 사용한 삼중 조합에 대해 최근에 나타났다 (Gray 등, 2016b). 이들 기술은 또한 2016년 9월 23일 출원된 미국 특허 가출원, 일련번호 62/398,695, 및 2016년 10월 31일 출원된 일련번호 62/414,834에 기재되어 있다 (각각은 구체적으로 본 명세서에 참고로 편입된다).
- [0247] 이러한 전임상 데이터를 기초로 하여, 바비투시맵은, 대부분 다른 징후-승인된 치료제와 조합하지만, IO 제제 또는 관문 억제제와는 병용 요법이 아닌, 800명 이상 환자에서 임상 연구로 평가되었다. 항-바이러스 및 항종양 연구의 범위는 치료적 활성을 나타났다. 광범위한 전-임상 연구 및 인간에서 약동학적 프로파일 (실시예 II; 또한 하기를 참조한다: Gerber 등, 2011; Digumarti 등, 2014)에 기반하여, 정맥내로 (IV) 주어진 3 mg/kg 바비투시맵의 용량이 폐, 유방, 간, 췌장, 결장직장 및 신장암이 있는 환자를 포함한, 종양학에서의 대부분의 임상 연구를 위해 결정되고 선택되었다. 유망한 임상 항종양 결과는 이제 바비투시맵이 화학치료제: HER2 음성 전이성 유방암이 있는 환자에서 파클리탁셀 (Chalasanani 등, 2015); 진전된 비-소세포 폐암, NSCLC에서 파클리탁셀-카보플라틴 (Digumarti 등, 2014); 간세포암종에서 소라페닙 (Cheng 등, 2016); 및 이전에 치료된, 진전된 비편평상피 NSCLC에서 도세탁셀 (Gerber 등, 2016)과 조합한 것을 포함하여 공개되었다.
- [0248] 요약하면, 페이스 I 및 페이스 II 임상 연구로부터의 결과는 바비투시맵의 임상적으로 유의미한 치료 효과를 실증하였다. 현재 PS-표적화 항체를 사용하여 광범위한 질환의 성공적인 치료를 나타내는 상당한 연구의 실체가

있지만, 현재까지 바비특시맵은 이러한 요법에 대해 승인되지 않았다. PS-표적화 항체에 대한 임상 경험은 바비특시맵과 화학치료제의 조합에 크게 좌우된다. 바비특시맵 치료를 최적화하기 위한 바이오마커 이외에, 가장 필요한 것은 인간에서의 개선된 치료 결과를 위한 효과적인 신규한 병용 요법이다.

[0249] **D. PS-표적화 항체에 대한 바이오마커**

[0250] 암 치료제의 분야에서, 바이오마커는 치료에 대한 반응에 영향을 미치는 특정 환자 특성을 동정하는데 점점 더 중요한 역할을 한다. 이것은 역사적으로 표적화된 암 치료뿐만 아니라 더욱 최근에는 PD-1 및 PD-L1 억제제를 포함한 관문 억제제로도 관찰되었다.

[0251] 본 발명은 PS-결합 항체 예컨대 바비특시맵으로 치료에 대해 중요한 몇 개의 바이오마커의 분석에 관한 것이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "바비특시맵 바이오마커"는 요법의 적어도 일부로서 PS-결합 항체, 바람직하게는 바비특시맵을 포함하는 요법에 의한 치료로부터 개선된 임상 이득을 위해 환자 또는 환자 모집단을 선택하는데 있어, 단독으로 또는 2개 이상, 또는 다중 바이오마커 중 하나로 사용하기 위한 바이오마커이다.  $\beta$ 2GPI를 포함한 이러한 바비특시맵 바이오마커는 따라서 치료에 앞서서, 환자, 환자 모집단 또는 하위-모집단이 PS-결합 항체, 바람직하게는 바비특시맵을 포함한 병용 요법을 포함하여, PS-결합 항체, 바람직하게는 바비특시맵을 포함한 치료로부터 이점이 있을 것 같은지 여부를 예측하기 위한 방법에서 사용될 수 있다.

[0252] 바비특시맵-함유 치료적 레지멘으로부터 개선된 임상 이득에 대한 가장 적절한 환자 모집단을 확인하기 위한 다중-마커 서명이 또한 본 명세서에 제공된다. 이들 분석에서 확인된 제1 바이오마커는  $\beta$ 2GPI (부문 E; 부문 F)이다. 전반적으로, 확인된 바이오마커의 패턴은 임상 개발 및 치료를 안내하기 위한 바비특시맵 "서명"이다.

[0253] 바비특시맵 면역 바이오마커의 일부로서, 전처리인, 저수준의 IFN $\gamma$ 는 바비특시맵 치료에 대한 더 나은 결과와 상관된다. "음성" 전처리 PD-L1 발현, 즉, TCO (TCO<1%)이 또한 바비특시맵 치료에 대한 더 나은 결과와 상관된다.

[0254] 이들 결과는 면역계를 "프라이밍"하기 위해, 즉, 항종양 면역 반응을 증폭시키기 위해 PS-표적화 항체 (예를 들어, 바비특시맵)의 사용을 뒷받침한다. 이와 관련하여, 종양은 T 세포와 다른 면역 세포에 의해 이들이 얼마나 깊이 침입했는지에 따라 "고온"에서부터 "차가운"까지의 척도로 배치될 수 있다는 것이 현재 알려져 있다. 면역 침윤의 수준 ("열")은 면역계가 종양을 인식하고 관여하는지 여부를 반영한다. "고온"인 종양이 있는 환자는 더 나은 예후를 가지고; "차가운" 종양으로는, 재발의 개연성이 훨씬 높다. 중요하게는, 바비특시맵은 이들이 다른 관문 억제제를 포함한 요법에 더 잘 순응할 수 있도록 차가운 종양에 긍정적인 영향을 줄 수 있는 것으로 결정되었다. 따라서, 바비특시맵 면역 바이오마커는 바비특시맵 요법을 위한 환자를 선별 할뿐만 아니라, 바비특시맵으로 치료할 환자를 식별하고 병용 요법을 위해 지능적으로 선택된 제제를 식별하는데 추가의 용도를 갖는다.

[0255] **D1. 샘플**

[0256]  $\beta$ 2GPI (부문 E) 이외의 바이오마커에 대해, 본 발명은 대변물을 포함하여, 동물, 대상체 또는 환자로부터 임의의 조직 샘플 또는 생검을 포함한, 바이오마커 중 하나 이상을 함유하거나 또는 함유하는 것으로 의심되는 임의의 생물학적 샘플을 시험하기 위해 사용될 수 있다. 생물학적 조직 샘플로부터 정화된 용해물이 사용될 수 있다. 그러나, 본 발명은 바람직하게는 천연 체액을 사용하고, 따라서 최소로- 또는 비-침습성 기술, 또한 일명 "액체 생검"을 사용하여 획득된 생물학적 샘플에 대해 수행될 수 있는 시험을 제공한다. 이것은 전형적으로 결과를 제공하는 데 시간이 더 걸리고 건강에 그 자체로 위험을 초래할 수 있는 생검과 같은 보다 엄격한 기술에 비해 이점이 있다.

[0257] 하나 이상의 바이오마커를 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 생물학적 체액 (생체액)의 예는 혈액, 소변, 복수, 뇌 및 뇌척수액 (CSF), 가래, 타액, 비강분비, 골수천자, 관절 또는 활막유체, 안방수, 양수, 여포성유체, 귀지, 모유 (초유를 포함함), 기관지폐포 세척 유체, 정자, 정액 (전립선 유체를 포함함), 쿠퍼액 또는 사정전 유체, 여성 사정액, 땀, 눈물, 낭포 유체, 늑막 및 복막 유체 또는 세척액, 심장 주위 유체, 림프, 유미즙, 유미, 담즙, 간상층액, 간질액, 월경, 고름, 피지, 구토물, 질 분비액, 점막 분비물, 대변물, 대변 유체, 침착액, 부비동으로부터의 세척 유체, 기관지 폐 흡인물 또는 다른 세척 유체를 포함한다. 생물학적 샘플은 또한 태아 또는 모계 기원의 것일 수 있는 포배강 공동, 탯줄 혈액 또는 모계 순환을 포함할 수 있다.

[0258] 시험하기 위한 생체액의 바람직한 예는 혈액, 소변 및 복수 유체, 특히 난소암이 있거나 있는 것으로 의심되는 동물, 대상체 또는 환자의 복수 유체이다. 소변 샘플이 사용된 경우, 이것은 바람직하게는 비뇨기, 비뇨 생식 및 생식계의 암, 예컨대, 예를 들어, 난소, 전립선, 신장, 방광, 고환, 요도 및 음경 암과 연결하여 사용될 것

이다.  $\beta$ 2GPI에서와 같이, 다른 바이오마커 중 하나 이상을 검출하고 정량하는 하는 것을 바람직하게는 말초 혈액 샘플, 바람직하게는 혈장, 그리고 가장 바람직하게는 혈청으로부터 수행된다.

[0259] **D2. PS-양성 엑소좀**

[0260] 엑소좀은 암과 관련하여 최근에 주목을 끌었다. 엑소좀은 *생체내* 및 *시험관내* 모든 세포에 의해 구성적으로 방출된 40-50 내지 100 나노미터 (nm) 크기의 막-유래된 소포이다. 엑소좀은 세포간 연통에서 중요한 역할을 하고, 많은 생리적 및 병리적 과정에 영향을 미치는 생물학적 활성 분자 서틀이다. 암에서, 엑소좀 기능은 전이성 확산에 대한 소위 "전이성 틈새"를 준비하는 암 세포와 종양 기질 사이의 종양 유전자의 이송을 포함한다 (An 등, 2015).

[0261] 엑소좀 형성에 관여된 다중 세포내 융합 사건에 기인하여, 세포외로 방출된 엑소좀의 내강 내용물 및 단백질 프로파일은 유래하는 세포의 것들을 반영한다. 따라서, 종양-유래된 엑소좀 ("종양 엑소좀")은 이들이 발생하는 암 세포를 반영하는 프로파일을 갖는다. 사실상, 유래하는 세포로부터의 세포질 (특히 핵산) 및 원형질막 성분의 존재는 순환하는 엑소좀이 바이오마커 분석을 위한 모세포의 특성을 반영하는 쉽게 접근가능한 대용물이라는 것을 의미한다.

[0262] 정상 세포로부터의 엑소좀과는 대조적으로 종양 엑소좀은 그것의 표면 상에 PS를 갖는 것을 특징으로 한다. PS-양성 종양 엑소좀은 따라서 암의 진단에 사용될 수 있다. 고상 검정을 사용하여 생체액 샘플에서 PS-양성 종양 엑소좀을 검출하고 정량함에 의해 암을 진단하는 신규하고 개선된 방법, 조성물 및 키트가 최근에 보고되었다. 이러한 기술은 하기에서 기재되어 있다: 미국 특허 출원 일련번호 15/177,747 및 PCT 특허 출원 번호 PCT/US16/036629로, 이들 각각은 2016년 6월 9일 출원되었다 (각각은 구체적으로 본 명세서에 참고로 편입된다).

[0263] PS는 고도로 면역 억제성이기 때문에, PS-양성 종양 엑소좀의 방출은 종양이 면역억제성 환경을 조성하는 또 다른 수단이다. 따라서, 전처리 PS-양성 종양 엑소좀의 수준은 임의의 암 치료를 위한 요법에 대한 반응에 대한 예측의 마커로서 사용하기 위해 제안되어 왔다. 분명하게, PS-표적화 항체는 질환 미세환경에서 PS에 결합할 필요가 있다. 따라서, 전처리 PS-양성 종양 엑소좀의 수준을 측정하는 것은 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵을 사용한 요법에 대한 반응에 대한 예측의 바이오마커로서 사용하기에 특히 매력적이다.

[0264] U.S. 일련번호 15/177,747 및 PCT 출원 번호 PCT/US16/036629에서의 것들과 같은 방법은 따라서 본 발명의 바이오마커 시험의 일부로서 사용될 수 있다. 본 명세서에 개시된  $\beta$ 2GPI, 및/또는 다른 바이오마커의 본 정량화와 그것의 조합된 사용은 특정 구현예에서, 예를 들어, 전체적인 예측의 분석의 민감성을 증진하기 위해 바람직할 수 있다.

[0265] **D3. 낮은 전처리 IFN  $\gamma$**

[0266] PS-표적화 항체 (예를 들어, 바비투시맵)에 대한 하나의 적합한 면역 바이오마커는 낮은 전처리 IFN  $\gamma$ , 바람직하게는 낮은 전처리 혈청 IFN  $\gamma$ 로, 이것은 바비투시맵 치료에 대한 더 나은 생존 결과와 상관된다 (실시예 XVIII). 바람직하게는, 전처리 혈청 IFN  $\gamma$ 는 Simoa<sup>®</sup> 면역검정에 의해 측정된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "낮은 전처리 혈청 IFN  $\gamma$ "는 제어된 연구에서, 바람직하게는 임상 시험에서의 종양 전처리 혈청 IFN  $\gamma$  수준 미만, 그리고 가장 바람직하게는 임상 시험의 처리 아암에서의 종양 전처리 혈청 IFN  $\gamma$  수준 미만의 전처리 혈청 IFN  $\gamma$ 의 수준으로 정의된다. 낮은 전처리 혈청 IFN  $\gamma$  수준의 일 예는, 바람직하게는 Simoa<sup>®</sup> 면역검정에 의해 측정될 때 0.093 pg/mL이다.

[0267] 바비투시맵 치료에 대한 증가된 전체 생존과 낮은 전처리 IFN  $\gamma$ , 바람직하게는 낮은 전처리 혈청 IFN  $\gamma$ 의 상관관계는 다른 면역 요법에 대한 현행 기술로 놀라운 것이고, 대비된다. 예를 들어, PD-1 및 PD-L1에 대한 항체와 같이, 관문 억제제로 치료된 암 환자에 대한 증가된 생존은 전형적으로 전처리 IFN  $\gamma$ 의 더 높은 수준과 상관된다. 예를 들어, 본 바이오마커 분석이 부분적으로 기반된, 항-PD-L1 항체인, 아테졸리주맵으로 NSCLC를 치료하는 Fehrenbacher 등, 2016 연구에서, 증가된 전체 생존은 IFN  $\gamma$  수준 증가, 즉, 바비투시맵에 대한 본 발견에 대한 반대편 추세와 연관되었다. 바비투시맵에 대한 면역 바이오마커로서 낮은 전처리 IFN  $\gamma$ 의 확인은 따라서 대부분 신규한 치료의 요구가 있는 "차가운 면역" 종양을 갖는 환자를 치료하기 위한 바비투시맵의 사용을 지지한다.

[0268] **D4. 음성 전처리 PD-L1 발현**

- [0269] PS-표적화 항체 (예를 들어, 바비투시맵)에 대한 또 다른 적합한 면역 바이오마커는 바비투시맵 치료에 대해 더 나은 생존 결과와 상관되는, "음성" PD-L1 발현으로 분류된, 초저 전처리 PD-L1 발현이다 (실시예 XV). 특정 바람직한 구현예에서, PD-L1 발현은 토끼, 항-인간 PD-L1 항체 일명E1L3N<sup>®</sup> (Cell Signaling Technology, 카탈로그 #13684; Mahoney 등, 2015)을 사용하여 OPAL<sup>®</sup> 면역조직화학 (IHC) 검정 (PerkinElmer, 미국 매사추세츠주 윌섬 소재)의 일부로 측정된다. 다른 바람직한 및 추가로 적합한 검정은 당해 분야의 숙련자에게 알려져 있고 아래에 예시되어 있다.
- [0270] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "음성" PD-L1 발현은 바람직하게는 Fehrenbacher 등, 2016에 의해 교시된 방법 및 분류에 따라 측정될 때, "TC0<1%"로 자체 정의된 "TC0"으로 정의된다. 당해 분야에서 알려진 바와 같이, PD-L1 발현의 맥락에서 "TC"는 종양 세포를 지칭하고 음성 PD-L1 발현은 바람직하게는 전처리 종양 세포 상에서 측정된다. 그러나, 음성 PD-L1 발현은 또한 전처리 면역-세포 상에서 측정될 수 있고 (Fehrenbacher 등, 2016), 이 음성 PD-L1의 형태는 또한 바비투시맵 치료에 대한 생존과 상관되었다.
- [0271] 전처리 PD-L1 발현을 측정하기 위한 특정 적합한 검정 및 항체는 니블루맵, 특히 상보적 진단 시험으로 FDA에 의해 승인된, 토끼, 항-인간 PD-L1 항체 일명28-8 (Abcam, 카탈로그 #ab205921)을 사용하여, Brahmer 등, 2015에서 기재된 바와 같이, 입증된 자동화 IHC 검정 (Dako, North America)과 연계하여 사용된 것들이다. 다른 적합한 검정 및 항체는 펨브롤리주맵, 특히 동반 진단 시험으로 FDA에 의해 승인된, 마우스항-인간 PD-L1 항체 클론 일명22C3 (Merck)을 사용하여, Garon 등, 2015에서 기재된 IHC 검정과 연계하여 사용된 것들이다. 추가의 적합한 검정 및 항체는 더발루맵, 특히 Ventana 항-PD-L1 항체 일명SP263을 사용하여, Rebelatto 등, 2016에 기재된 바와 같이, 자동화 Ventana BenchMark Ultra 플랫폼 (Ventana Medical Systems, 애리조나주 투손 소재)을 사용한 Ventana OptiView<sup>®</sup> DAB IHC 검출 키트의 형태에서 입증된 검정과 연계하여 사용된 것들이다. 아벨루맵과 연계하여 사용된 바와 같은, 73-10 항-PD-L1 항체 (Dako)가 또한 사용될 수 있고; 항-PD-L1 항체 일명5H1, 7G11, 015, 9A11, CD274, MAB1561 및 SAB2900365와 같을 수 있다.
- [0272] IHC에서 E1L3N<sup>®</sup> 항체를 사용하는 것 (실시예 XV)에 부가하여, 전처리 PD-L1 발현을 측정하기 위한 다른 바람직한 검정 및 항체는 아테졸리주맵, 특히 Ventana 항-PD-L1 항체 일명SP142 (예를 들어, 특허 출원 US 2016-0009805)를 사용하여 Fehrenbacher 등, 2016에 기재된 바와 같은 자동화 Ventana BenchMark Ultra 플랫폼을 사용한 Ventana OptiView<sup>®</sup> DAB IHC 검정의 형태에서 입증된 검정과 연계하여 사용된 것들이다. 유전자적으로 조작된 세포주에서, E1L3N 항체를 사용한 PD-L1 발현 수준은 발색 IHC 및 정량적 면역 형광을 사용한 SP142 항체를 사용한 것들과 고도로 조화된다 (Gaule 등, 2017). 이것은 실시예 XV에서의 본 연구와 Fehrenbacher 등, 2016의 것들 사이에 기술 연관 (및 예측의 결과에서의 놀라운 차이)를 강조한다.
- [0273] "SP142" PD-L1 검정에서, 샘플은 바람직하게는 연관된 기질을 갖는 적어도 약 50개 종양 세포를 가져야 한다; PD-L1은 이들 세포에서 막성 및 과립 세포질 염색으로 발현된다. SP142 검정은 단계적인 접근법을 사용하여 수행된다; 종양 세포는 PD-L1 양성 생존가능한 종양 세포 및 연관된 종양내 및 인접 종양 주위 기질에 의해 커버된 영역의 백분율을 결정함에 의해 채점된다. 요망하는 경우, 면역 세포는 임의의 강도의 PD-L1 양성 면역 세포에 의해 점유된 종양 면적의 비율을 결정함에 의해 채점될 수 있다. 이 검정은 아테졸리주맵 요법에 대한 진단된 요상피암종 및 진단된 NSCLC가 있는 환자를 선정하기 위한 상보적 진단 도구로서 FDA에 의해 승인되었다.
- [0274] 바비투시맵 치료에 대한 개선된 생존과 음성 PD-L1 발현의 상관관계는 또한 다른 면역요법에 대한 기술의 상태로 놀라운 것이고 다시 이와 대비된다. 특히, PD-1 및 PD-L1에 대한 항체와 같은 관문 억제제로 치료된 암 환자에 대한 증가된 생존은 전형적으로 전처리 PD-L1의 더 높은 수준과 상관된다. 현저히, 본 바이오마커 분석이 기반된 항-PD-L1 항체인, 아테졸리주맵으로 NSCLC를 치료하기 위한 Fehrenbacher 등, 2016 연구에서, 증가된 전체 생존은 바비투시맵에 대해 본 발견의 반대편인 종양 세포 (및 종양-침윤하는 면역 세포) 상에 증가하는 PD-L1 발현과 연관되었다. 바비투시맵에 대한 면역 바이오마커로서 음성 PD-L1의 확인은 또한, 환자가 현재, 있다면, 관문 억제제로부터 적어도 이점을 받고 따라서 대부분 신규한 치료의 요구가 있는, "차가운 면역" 종양을 갖는 환자를 치료하기 위한 바비투시맵의 사용을 지지한다.
- [0275] **E. 바이오마커로서  $\beta$ 2GPI**
- [0276] 달리 지시하는 광범위한 데이터 (예를 들어, 실시예 I, E)에도 불구하고, 본 발명자들은  $\beta$ 2GPI의 전처리 수준이 바이오마커로서 또는 바이오마커의 패널의 일부로서 사용될 수 있는지 여부를 조사하여, PS-표적화 항체 (예를 들어, 바비투시맵 및 관련된 항체)를 사용한 요법에 대한 치료 결과를 예측할 것을 결정하였다. 본 개시

내용에 부가하여, 이러한 기술은 2016년 9월 27일 출원된 가출원, 일련 번호 62/400,589; 2016년 10월 11일 출원된 일련 번호 62/406,727; 및 2016년 10월 13일 출원된 일련 번호62/407,983에 기재되어 있다 (그 각각은 구체적으로 본 명세서에 참고로 편입된다).

- [0277] β2GPI는 지질단백질과 연관이 없는 및 연관된 둘 모두에서 발견된 풍부한 혈장 (혈청) 당단백질이다. 마우스, 랫트, 개, 소, 침팬지 및 인간을 포함한 다양한 포유동물 종의 DNA 및 β2GPI의 아미노산 서열이 알려져 있다 (Steinkasserer 등, 1991). 예시적인 참고로, 인간 β2GPI 아미노산 서열이 수탁번호 1C1ZA로 제공되어 있다. β2GPI는 당화되고 일상적으로 50 kDa 단백질로 보고되어 있다 (실시에 I; 또한 하기를 참조한다: 도 4에서 McNeil 등, 1990; 도 1에서 Balasubramanian 등, 1998; 도 1D에서 Luster 등, 2006). 비록 β2GPI가 수십년 간 연구되어 왔지만, β2GPI에 대한 정확한 생리적 역할을 알려지지 않았다 (Prakasam & Thiagarajan, 2012). 사실상, β2GPI가 결핍된 녹아웃 마우스의 명백하게 건강한 삶은 그것의 역할이 중요하지 않다는 것을 나타낸다 (Sheng 등, 2011).
- [0278] 놀랍게도, β2GPI, 특히 기능적 β2GPI의 전처리 혈액 농도는 PS-표적화 항체 예컨대 바비톡시맵을 사용한 요법에 대해 성공적인 반응을 예측하는 바이오마커로서 효과적이라는 것이 결정되었다. 사실상, PS 및 PS-표적화 항체 예컨대 바비톡시맵 둘 모두에 결합하는 β2GPI를 의미하는, "기능적" β2GPI의 수준은 바비톡시맵에 대한 반응에 대하여 다만 바이오마커로서 유용할 뿐이다.
- [0279] 전처리 β2GPI 수준이 PS-표적화 항체 예컨대 바비톡시맵에 대한 반응에 대해 다만 바이오마커로서 사용될 뿐인 본 발명의 구현예들에서, 이들 β2GPI 수준 둘 모두는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 "기능적" β2GPI를 검출할 수 있는 검정에서 수치로 정의되고 측정된다. 그러나, 전처리 β2GPI 수준이 PS-표적화 항체 예컨대 바비톡시맵에 대한 반응에 대하여 2 이상, 또는 복수의 바이오마커 중 하나로 사용된 본 발명의 구현예들에서, β2GPI 수준은 그렇게 엄격히 수치로 정의될 필요가 없을뿐만 아니라 기능적 β2GPI에 대한 검정에서만 측정되지도 않는다.
- [0280] 따라서, 바비톡시맵-함유 요법에 대한 이중 또는 다중-마커 서명의 일부로서 β2GPI 수준은 설명 예컨대 VeriStrat<sup>®</sup> 양호 (VS 양호) 및 VS 불량, 및 "고온" 또는 "차가운" 종양에 유사한, "β2GPI 높은" 대 "β2GPI 낮은" 것일 수 있다. 이 문락에서, "β2GPI 높은" β2GPI의 수준은 약180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250 또는 260 μg/mL이거나 또는 그 초과, 바람직하게는 약 200 μg/mL이거나 또는 그 초과인 총 β2GPI, 또는 바람직하게는 기능적 β2GPI 중 어느 하나인, β2GPI의 전처리 수준이다. "β2GPI 높은" 것은 따라서 약180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310 또는 320 μg/mL인 총 β2GPI, 또는 바람직하게는 기능적 β2GPI 중 어느 하나인, β2GPI의 전처리 수준을 포함한다.
- [0281] 본 발명은 또한 기능적 β2GPI를 검출할 수 있는 검정에서 측정된, 기능적 β2GPI의 특정 수치로 정의된 양 및 범위의 관점에서 바이오마커를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 200 μg/mL이거나 또는 그 초과 (실시에 XIII; 도 3; 실시에 XIV; 실시에 XVII), 즉, 약 200 μg/mL의 기능적 β2GPI의 전처리 수준에 기반한 환자의 선택 및 치료에 대한 것이다. 이것은 약200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310 또는 320 μg/mL인 기능적 β2GPI의 전처리 수준을 포함한다.
- [0282] 현재, 특정 바람직한 본 발명의 구현예들은 200-240 μg/mL (실시에 XIII; 도 4), 즉, 특히 NSCLC를 치료하기 위한, 약200-240 μg/mL의 범위에서 기능적 β2GPI의 전처리 수준에 기반한 환자의 선택 및 치료에 관한 것이다. 이것은 또한 200-210, 200-220, 200-230, 210-220, 210-230, 210-240, 220-230, 220-240 및 230-240 μg/mL의 범위인 기능적 β2GPI의 전처리 수준을 포함한다.
- [0283] 추가 구현예에서, 본 발명은 낮은 수로 약180, 190, 200, 210 또는 220 μg/mL 중 어느 하나로부터 높은 수로 약230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310 또는 320 μg/mL 중 어느 하나까지의 범위에서 기능적 β2GPI의 전처리 수준에 기반한 환자의 선택 및 치료에 관한 것이다. 이들 범위는 다음의 모든 범위를 포함하고, 이들 내에서 약200-280 μg/mL의 범위가 바람직하다:
- [0284] 약 180-230, 180-240, 180-250, 180-260, 180-270, 180-280, 180-290, 180-300, 180-310 및 180-320;
- [0285] 약 190-230, 190-240, 190-250, 190-260, 190-270, 190-280, 190-290, 190-300, 190-310 및 190-320;
- [0286] 약 200-230, 200-240, 200-250, 200-260, 200-270, 200-280, 200-290, 200-300, 200-310 및 200-320;
- [0287] 약 210-230, 210-240, 210-250, 210-260, 210-270, 210-280, 210-290, 210-300, 210-310 및 210-320; 및

- [0288] 약 220-230, 220-240, 220-250, 220-260, 220-270, 220-280, 220-290, 220-320, 220-310 및 220-320.
- [0289] 상기 수 또는 범위 중 하나 이상이 선택되더라도, 바이오마커로, 또는 바이오마커의 패널의 일부로서 전처리 수준의  $\beta$ 2GPI, 바람직하게는 기능적  $\beta$ 2GPI의 사용은 PS가 마커인 광범위한 질환, 가장 특히 암 및 바이러스성 감염뿐만 아니라 세포내 기생충의 감염이 있는 환자의 선택 및 임의의 PS-표적화 항체, 예컨대 바비투시맙을 단독으로, 또는 바람직하게는 임의의 병용 요법으로 사용한 그것의 치료에 적용한다.
- [0290] **F.  $\beta$ 2GPI에 대한 검정**
- [0291]  $\beta$ 2GPI의 전처리 수준은 PS-표적화 항체 (예를 들어, 바비투시맙 및 관련된 항체)에 대한 바이오마커이기 때문에,  $\beta$ 2GPI에 대한 검정에 관한 하기 안내가 제공된다. 본 발명은 또한 기능적  $\beta$ 2GPI를 정량하기 위한 특정 바람직한 검정을 제공한다 (부문 G).
- [0292] **F1.  $\beta$ 2GPI 샘플**
- [0293] 혈청 단백질과 같이,  $\beta$ 2GPI는 아래에 기재된 바와 같이 말초 혈액 (혈장, 혈청) 샘플에서 검출에 이상적이다. 그러나, PS가 관여된 다양한 병리생리학적 상태하에서,  $\beta$ 2GPI는 *생체내* 내피 세포에 국소화한다는 연구가 제안되었다 (Agostinis 등, 2011). 따라서, 생물학적 샘플의 전체 범위 (부문 D1)가  $\beta$ 2GPI 검출에 대해 잠재적으로 사용될 수 있다.
- [0294] 그럼에도 불구하고, 말초 혈액, 혈장 및 혈청 샘플이 총  $\beta$ 2GPI이거나 또는 기능적  $\beta$ 2GPI (부문 G) 이든 간에  $\beta$ 2GPI를 검출하고 정량하는데 특히 바람직하다. 전 혈액이 사용될 수 있다 (적혈구, 백혈구, 혈소판, 단백질 및 혈장). 바람직하게는, 적혈구 및 백혈구의 침전 후 남아 있는 액체인 혈장이 사용된다. 피브리노겐 및 다른 응고 인자를 함유하는 혈장은 그래서 정치 상에서 응고하는 경향이 있다. 바람직하기로는, 덜 응고-경향의 혈장이 이용가능하다; 혈소판-없는 혈장이 또한 사용될 수 있다. 가장 바람직하게는, 혈청은  $\beta$ 2GPI를 검출하고 정량하기 위해 사용될 수 있다. 혈청은 응고인자 없는, 주로 피브리노겐 없는 혈장이고, 따라서 혈청은 정치 상에서 응고하지 않는다. 동물 및 인간 혈청은 일상적으로 진단 목적을 위해 사용되고, 그리고 제조 기술은 널리 알려져 있다.  $\beta$ 2GPI 시험을 위한 혈청 샘플을 제조하는 예시적인 방법은 본 명세서에 나타나 있다 (실시예 XI, A).
- [0295] 시험이 생물학적 샘플, 바람직하게는 혈액, 혈장 또는 혈청 상에서 직접적으로 수행될 수 있는 것이 본 발명의 이점이다. 민감성에 기인하여,  $\beta$ 2GPI는 (비록 이것이 배제되지는 않지만) 임의의 사전 강화 또는 농축 없이 쉽게 검출될 수 있다. 테스트 샘플, 바람직하게는 혈청 샘플은 신선하게 되거나 또는 미리 냉동될 수 있고 그런 다음 해동될 수 있다. 실시예 XI, 실시예 XII, 실시예 XIII 및 실시예 XIV는  $\beta$ 2GPI가  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 장기간 저장에 대해 안정하다는 것을 나타낸다. 전체적인 단백질 분해를 제한하기 위해 극저온 튜브 또는 바이알 및/또는 프로테아제 억제제를 사용하는 것과 같은, 냉동, 저장 및/또는 해동하는 산업-표준 기술이 바람직하게 사용되어야 한다.
- [0296] **F2.  $\beta$ 2GPI 검정의 범위**
- [0297] 이것이 "기능적"  $\beta$ 2GPI인지 여부에 관계없이  $\beta$ 2GPI를 측정하기 위한 광범위한 검정, 즉, "총"  $\beta$ 2GPI에 대한 검정은 전처리  $\beta$ 2GPI 수준이 바비투시맙에 대한 2 또는 그 초과 바이오마커 중 단 하나로서 사용된 본 발명의 이들 구현예들과 함께 사용하기 위해 적용가능하다.  $\beta$ 2GPI의 수준이 다만 바비투시맙에 대한 바이오마커로만 사용되는 경우, "기능적"  $\beta$ 2GPI 검정은 부문 G에서 기재된 바와 같이 사용되어야 한다.
- [0298] 총  $\beta$ 2GPI 수준은 당 업계에서 알려진 수많은 *시험관내* 결합 검정 및 키트 중 임의의 하나 이상을 사용하여 검출되고 바람직하게는 정량화될 수 있다. 적합한 결합 검정은, 예를 들어, 면역 블랏, 웨스턴 블랏, 닷 블랏, RIA, 면역조직화학, 형광 활성화된 세포 분류 (FACS), 면역침강, 친화성 크로마토그래피, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 비록 고상 결합 검정이 전형적으로 바람직하지만,  $\beta$ 2GPI를 검출하기 위한 다양한 다른 방법이 문헌에 기재되었고, 이들 중 어떤 것이라도 사용될 수 있다. 예를 들어,  $\beta$ 2GPI 수준은 방사상 면역확산에 의해 정확하게 결정될 수 있다. 사실상, 방사상 면역확산은 1960년대 후반부터 현대에 이르기까지  $\beta$ 2GPI를 정량화하는데 사용되었다 (예를 들어, Balasubramanian 등, 1998). 등전점전기영동 (IEF) 이어서 면역블로팅이 또한 웨스턴 블랏팅, 면역전기영동 및 오우크테를로니 이중 면역확산 (Takeuchi 등, 2000)과 마찬가지로  $\beta$ 2GPI를 정량화하는데 사용될 수 있다 (Kamboh 등, 1988).
- [0299] **F3. 고상  $\beta$ 2GPI 결합 검정**
- [0300]  $\beta$ 2GPI에 대한 수많은 감수성, 고상 결합 검정이 당해 기술에 공지되어 있고 총  $\beta$ 2GPI는 이러한 검정 중 하나

이상을 사용하여 바람직하게 검출 및 정량화될 것이다. 이러한 검정의 바람직한 예는 효소 연결된 면역흡착 검정 (ELISA)이다. 변형된 포획 ELISA (예를 들어, Mehdi 등, 1999) 및 경쟁적 ELISA (예를 들어, Balasubramanian 등, 1998)를 포함한 총  $\beta$ 2GPI에 특이적인 다양한 ELISA가 문헌에 보고되었다. 진단 라벨에 부착된 것들을 포함하여, 상업적으로 입수가 가능한 항- $\beta$ 2GPI 항체와 같이, 총  $\beta$ 2GPI를 검정하기 위한 수많은 상업적 키트가 이용가능하다. 임의의 이러한 키트 또는 항체는 총  $\beta$ 2GPI를 검출하고 정량하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, US Biological로부터의 항- $\beta$ 2GPI 항체가 본 명세서에서 비교 검정에 사용된다 (실시예 XI I, A10, B2).

[0301] 일반적인 관점에서, 총  $\beta$ 2GPI에 대한 ELISA는 하나 이상의 항- $\beta$ 2GPI 항체를 사용한다. 비록 항체 기술이 매우 진전되었지만, 상업적 키트 및 상업적 항- $\beta$ 2GPI 항체는 종종 그와 같은 구현예에서 사용하기에 완전히 적합한 다클론성 항- $\beta$ 2GPI 항체를 사용한다. 총  $\beta$ 2GPI에 대한 예시적인 검정에서, 항- $\beta$ 2GPI 항체는 단단한 표면, 예컨대 96 웰 플라스틱 플레이트에 흡착되고,  $\beta$ 2GPI를 함유하는 것으로 의심되는 생물학적 샘플 (이 경우에는, "항원")로 인큐베이션된다. 결합된  $\beta$ 2GPI (항원)는 검출가능한 제제, 즉, 검출가능한 신호, 예컨대 검출 및 정량화될 수 있는 색상 또는 형광을 생성하는 제제와 직접적으로 또는 간접적으로 라벨링된 이차 결합체를 사용하여 검출된다. 바람직하게는, 이차 결합체는 검출가능한 제제로 라벨링된 항- $\beta$ 2GPI 항체이다.

[0302] 총  $\beta$ 2GPI에 대한 이러한 ELISA는 실시예 XII, A10, B2에 예시되어 있고, 많은 일반적인 성분 및 단계, 예컨대 고정 지지체 및 검출가능한 제제가 또한 본 발명의 기능적  $\beta$ 2GPI 검정의 관점에서 하기에 보다 완전하게 기재되어 있다 (부문 G). 따라서, 특정 시약 또는 단계가 단지 기능적  $\beta$ 2GPI 검정에 사용하기 위해 적용하는 것이 분명하지않는 한, 총  $\beta$ 2GPI를 검출하기 위한 검정에 그것의 적용이 본 명세서에서 고려된다.

[0303] **G. 기능적  $\beta$ 2GPI에 대한 바람직한 ELISA**

[0304] 비록 더 나은 결과를 예측하기 위한 바이오마커에 대한 임상 시험 결과를 분석하기 위해 다양한 상업적 검정 및 연구 도구가 이용가능하지만, PS-표적화 항체 예컨대 바비톡시맵에 독특하게 적용가능한 것으로 알려진 것은 없다. 낮은 및/또는 다양한 수준의 혈청  $\beta$ 2GPI가 바비톡시맵에 대한 치료 결과에 상당히 영향을 미치지 않을 것임을 나타내는 광범위한 전-임상 모델링 및 상당한 이전 임상 경험에도 불구하고 (실시예 I, E; 도5), 페이스 III 시험 (실시예 X)으로부터 환자에서  $\beta$ 2GPI 농도의 분석이 모색되었다.

[0305] 그러나, 총  $\beta$ 2GPI와는 대조적으로 PS에 결합할 수 있는  $\beta$ 2GPI를 구체적으로 검출하기 위한 신뢰할 수 있고 정량적인  $\beta$ 2GPI 검정은 이용불가능하였다. 이러한 검정은, 특히  $\beta$ 2GPI의 일부분 ("총"  $\beta$ 2GPI)이 PS에 결합할 수 없고 따라서 질환 부위에서 항체 결합을 매개할 수 없는 흡집있는  $\beta$ 2GPI로 존재할 것이라는 것이 잘 알려져 있기 때문에 바이오마커에 적용된 것으로 가장 정확한 측정을 위해 필요하다. 나아가, PS뿐만 아니라 PS-표적화 항체 예컨대 바비톡시맵에 결합할 수 있는  $\beta$ 2GPI를 구체적으로 검출하기 위한 임의의 검정의 현저한 결여가 있었다. 이것은 임의의 이러한  $\beta$ 2GPI 변경이 치료적 활성을 위해 필요한 항체 결합 및 항체: $\beta$ 2GPI:PS 복합체의 형성을 감소시키거나 또는 무효화할 것이기 때문에, 예를 들어, 다른 유의미한 변화를 갖는  $\beta$ 2GPI가 검출되는 가능성, 특히 도메인 II에서 돌연변이 및/또는 결합 또는 절단, 또는 영향을 미칠 가능성을 배제하기 위해, 최고 충실도 바이오마커 측정을 위해 특히 중요하다.

[0306] 따라서, 페이스 III 시험 (실시예 X)으로부터의 환자를 포함하여, PS-표적화 항체 예컨대 바비톡시맵으로 치료된 (또는 치료되는) 환자에서  $\beta$ 2GPI 농도의 최적의 분석을 수행하기 위해, 먼저 신규한 검정을 발명하는 것이 필요하였다. 본원은 인간 혈액 샘플, 예컨대 혈장 및 혈청에서 기능적 (활성)  $\beta$ 2GPI의 양을 검출하고 정량하는 목적에 독특하게 적합한 이러한 유리한 검정을 개시하고, 이 검정은 PS 및 PS-표적화 항체 예컨대 바비톡시맵 둘 모두에 결합할 수 있는  $\beta$ 2GPI의 수준을 결정할 수 있다.

[0307] 본 발명이 바비톡시맵 및 관련된 PS-표적화 항체로 치료에 대한 반응에 대하여 단일 바이오마커로서 사용을 위한 전처리  $\beta$ 2GPI의 정의된 수준을 제공하는 것이 기능적  $\beta$ 2GPI에 대한 이러한 검정의 용도이다. 현저히, 200  $\mu$ g/mL이거나 또는 그 초과인 기능적  $\beta$ 2GPI (실시예 XIII; 도 3; 실시예 XIV; 실시예 XVII) 및 200-240  $\mu$ g/mL의 범위인 기능적  $\beta$ 2GPI (실시예 XIII; 도 4). 본 발명에 제공된 기능적  $\beta$ 2GPI의 바람직한 ELISA는 실시예 XII에 상세한 교시로 예시되어 있고 또한 하기에 보다 완전하게 기재되어 있다.

[0308] **G1. 검정 방법**

[0309] 일반적인 관점에서, 기능적  $\beta$ 2GPI에 대한 고정 검정 예컨대 ELISA는 PS 및 PS-표적화 항체 예컨대 바비톡시맵 둘 모두를 사용하고, 그 중 적어도 하나는 고정 지지체와 작동가능하게 연관되고 및/또는 그 중 적어도 하나는 검출가능한 제제와 직접적으로 또는 간접적으로 라벨링된다. 모든 결합 포맷이 사용될 수 있다. 예를 들어, PS-

표적화 항체는 고형 지지체에 흡착될 수 있고 PS는 검출가능한 제제로 라벨링될 수 있다. 많은 지질 예컨대 검출가능한 제제로 라벨링된 PS는 당해 기술에 공지되어 있고, 이들 중 어떤 것도 사용될 수 있다. 그러나, 간단히, 현재 바람직한 구현에는 PS가 단단한 표면, 예컨대 96 웰 플라스틱 플레이트에 흡착된 것들이다. 이것은 PS-표적화 항체, 예컨대 바비투시맵 또는 1N11이, 바람직하게는 항체 부착된 직접적인 표지인, 검출가능한 제제로 라벨링될 수 있다는 것을 의미한다.

[0310] 검정 단계를 수행함에 있어, PS-코팅된 고형 지지체, 예컨대 ELISA 웰은  $\beta$ 2GPI를 함유하는 것으로 의심되는 생물학적 샘플 ("항원")로 인큐베이션된다. "인큐베이션"은 특이적 결합을 허용하는데 효과적인 조건하에서 일정 시간 동안 된다. PS에 결합할 수 있는  $\beta$ 2GPI 만이 PS-코팅된 고형 지지체에 특이적으로 결합하고, 즉, 일상적인 세척에 의해 제거되지 않는다.

[0311] 결합된  $\beta$ 2GPI (항원)는 검출가능한 제제로 직접적으로 또는 간접적으로 라벨링된, 적어도 PS-표적화 항체, 바람직하게는 바비투시맵 또는 1N11의 형태인 적어도 이차 결합제를 사용하여 검출된다. 비표지된 PS-표적화 항체는 PS-표적화 항체에 결합하고 검출가능한 제제로 직접적으로 라벨링된 삼차 결합제, 바람직하게는 또 다른 항체와 연계하여 사용될 수 있다. 그러나, 다시 간단히, 현재 바람직한 구현에는 PS-표적화 항체가 검출가능한 제제에 자체로 직접적으로 부착된 것들이다. 검출가능한 제제는 검출 및 정량화될 수 있는 검출가능한 신호, 예컨대 색상 또는 형광을 생성하는 제제이다. 전형적으로, 신호로부터 측정된 결합된 물질의 양은 "참조 신호", 예컨대 표준 곡선의 수준에 비교된다.

[0312] 바람직한 구현예에서, 기능적  $\beta$ 2GPI는 따라서 하기를 포함하는 검정에서 측정된다:

[0313] (a) PS-코팅된 ELISA 플레이트를 제조하기 위해 PS로 ELISA 플레이트를 코팅하는 단계;

[0314] (b) PS 및  $\beta$ 2GPI-코팅된 ELISA 플레이트를 제조하기 위해 PS-코팅된 ELISA 플레이트에 생체액 샘플 내  $\beta$ 2GPI의 결합을 허용하기에 효과적인 조건하에서 PS-코팅된 ELISA 플레이트에 생체액 샘플, 바람직하게는 혈액, 혈장 또는 혈청 샘플을 부가하는 단계;

[0315] (c) PS 및  $\beta$ 2GPI-코팅된 ELISA 플레이트에 PS-표적화 항체의 결합을 허용하기에 효과적인 조건하에서 PS 및  $\beta$ 2GPI-코팅된 ELISA 플레이트에 PS-표적화 항체, 바람직하게는 바비투시맵 또는 1N11, 가장 바람직하게는 바비투시맵을 부가하는 단계; 및

[0316] (d) PS 및  $\beta$ 2GPI-코팅된 ELISA 플레이트에 대한 PS-표적화 항체의 결합을 검출하고, 그것에 의해 샘플 내 기능적  $\beta$ 2GPI를 측정하는 단계.

[0317] 바람직하게는, PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵은 검출가능한 신호를 생성하는 검출가능한 제제에 부착되고, 그리고 여기서 PS 및  $\beta$ 2GPI-코팅된 ELISA 플레이트에 대한 PS-표적화 항체의 결합은 상기 검출가능한 신호를 검출하고 측정함에 의해 검출되고 측정된다. 예시적인 검출가능한 제제는 효소 홀스래디쉬 페록시다아제 (HRP) 이고, 여기서 HRP는 기질 3,3',5,5' 테트라메틸벤지딘 (TMB)을 단리하여 450 nm에서 검출 및 측정되는 착색된 신호를 생성한다.

[0318] 이들 검정의 모든 포맷에서, 궁극적으로 검출된  $\beta$ 2GPI 만이 PS 및 PS-표적화 항체 둘 모두에 결합할 수 있는  $\beta$ 2GPI, 즉, 일상적인 세척에 의해 전반적으로 제거되지 않는  $\beta$ 2GPI이다. 이들 검정은 따라서, 임상 치료와 가장 관련된 형태인 전처리  $\beta$ 2GPI, 즉, 질환 부위에, 바람직하게는 중앙 미세환경에 노출된 PS 및 투여된 항체, 바람직하게는 바비투시맵과 결합 복합체를 형성하도록 "기능화"하는  $\beta$ 2GPI를 검출하기에 독특하게 적합하게 된다. 이들 검정의 사용은 따라서 바비투시맵 요법에 대한 개선된 치료 결과에 대하여 환자의 선택에서 유리하다.

[0319] 본 발명에 의해 제공된 기능적  $\beta$ 2GPI 검정은 또한 최소로 침습성 기술에 의해 획득된 생물학적 샘플, 특히 혈액 (혈청 및 혈장) 샘플을 사용하기에 간단하고, 재생가능하고, 감수성이고, 비용-효율적이고 그리고 이상적이다. 본 검정의 신속 특성은 바이오마커 테스트가 빠르게 수행될 수 있고 치료 결정이 시기 적절한 방식으로 수행 및 시행될 수 있는 중요한 이점을 제공한다.

[0320] **G2. 고형 지지체**

[0321] 본 발명의 고상 결합 검정은 전형적으로 (코팅 또는 부착을 위한 적어도 하나의 표면을 갖는) 고형 지지체 또는 기질과 결합 작제물을 작동가능하게 연계시키는 것을 요한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "결합 작제물"은 바이오마커의 검출에 유용한 성분을 결합하는 작제물을 포함한다.  $\beta$ 2GPI 바이오마커와 연계하여, 결합 작제물은 항- $\beta$ 2GPI 항체, PS 및 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵을 포함한다.

[0322] 이러한 고흥 지지체 또는 기질은, 예를 들어, 플레이트, 비드 및 섬유를 포함한다. 바람직한 본 발명의 구현예들에서, 고흥 지지체 또는 기질은 다중-웰 플레이트, 예컨대 표준 96-웰 플레이트이다. 고흥 지지체 또는 기질은 임의의 적합한 물질, 예컨대 세파로스, 라텍스, 유리, 폴리스티렌, 폴리비닐, 니트로셀룰로스, 실리콘, 실리카, 폴리디메틸실록산 (PDMS) 및 기타 동종의 것으로부터 제작될 수 있다. 결합 작제물은 고흥지지체 또는 기질과, 결합 작제물과 지지체 또는 기질의 적어도 하나의 표면을 효과적으로 접촉시킴에 의해 작동가능하게 연계된다. 바람직하게는, 결합 작제물은 고흥 지지체 또는 기질의 적어도 하나의 표면 상에 고정된다. 결합 작제물은 또한 코팅된 유리 슬라이드 상으로 인쇄될 수 있고 바이오마커어레이 또는 마이크로어레이에 사용될 수 있다. 비-접촉 및 접촉 인쇄 둘 모두가 이러한 마이크로어레이를 제조하기 위해 사용될 수 있고, 접촉 인쇄가 바람직하다.

[0323] **G3. 검출가능한 제제**

[0324] 적합한 검출가능한 제제는, 예를 들어, 효소, 예컨대 홀스래디쉬 페록시다아제 (HRP), 알칼리성 포스파타제 (AP), β-갈락토시다아제 및 우레아제를 포함한다. 홀스래디쉬-페록시다아제 검출 시스템이 예를 들어 발색 기질 테트라메틸벤지딘 (TMB)과 함께 사용될 수 있고, 이것은 450 nm에서 검출가능한 과산화수소의 존재에서 가용성 생성물을 생성한다. 다른 편리한 효소-결합 시스템은, 예를 들어, 알칼리성 포스파타제 검출 시스템을 포함하고, 이것은 405 nm에서 쉽게 검출가능한 가용성 생성물을 생성하도록 발색 기질 p-니트로페닐포스페이트와 함께 사용될 수 있다. 유사하게, β-갈락토시다아제 검출 시스템이 410 nm에서 검출가능한 가용성 생성물을 생성하도록 발색 기질 0-니트로페닐-β-D-갈락토피라노시드 (ONPG)와 함께 사용될 수 있거나, 또는 우레아제 검출 시스템이 기질 예컨대 우레아-브로모크레졸 자주색과 함께 사용될 수 있다.

[0325] 검출가능한 제제의 추가의 예는 화학발광 라벨 및 형광 검출을 위한 라벨을 포함한다. 유용한 형광 색소는 DAPI, 플루오레세인, Hoechst 3325S, R-파이코시아닌, B-파이코에리트린, R-파이코에리트린, 로다민, 텍사스 레드 및 리스사민을 포함한다. 플루오레세인 또는 로다민 라벨링된 항체 또는 아넥신, 및/또는 플루오레세인- 또는 로다민-라벨링된 이차 항체가 사용될 수 있다. 동위원소가 또한, 모이어티 및 검정이 당해 기술에 공지되어 있는, 검출 방법에 유용할 수 있다.

[0326] 검출가능한 제제는 검출가능한 신호를 생산하고, 이것은 그 다음 검출되고 바람직하게는 정량화된다. 검출가능한 신호는, 예를 들어, 발색 기질로부터 색상을 검출하는 분광측정기; 방사선을 검출하는 방사선 계수기, 예컨대 <sup>125</sup>I의 검출을 위한 감마 계수기; 또는 특정 파장의 광의 존재에서 형광을 검출하는 형광측정기를 사용하여 분석될 수 있다. 효소-결합 검정이 사용된 경우, 검출가능한 신호의 정량 분석은 분광측정기를 사용하여 수행될 수 있다.

[0327] **G4. 키트**

[0328] 본 발명은 또한 진단, 예후 및 예측의 요법 키트를 포함한, 일련의 바이오마커-기반 키트를 제공한다. 바이오마커 키트는 전형적으로 본 명세서에서 교시된 바이오마커의 검출에 유용한 결합 작제물 중 하나 이상을 포함할 것이다. β2GPI 바이오마커와 연계하여 키트는 일반적으로 적어도 제1 β2GPI 결합 작제물, 예컨대 항-β2GPI 항체, PS 및PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵을 포함할 것이다.

[0329] 다른 키트는 바이오마커 검출을 위한 결합 작제물 및 선택된 환자를 치료하는데 사용하기 위한 적어도 제1 치료제, 예를 들어, PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵 또는 1N11, 또는 이들의 면역접합체 둘 모두를 포함할 것이다. 이러한 키트는 PS-표적화 항체와 병용 치료에 사용하기 위한 적어도 제2 또는 제3의 별개의 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 화학치료제, 방사선요법, 항-혈관신생, 면역치료제 및/또는 항-바이러스제.

[0330] 일반적으로, 키트는 적어도 제1 적합한 용기 (또는 용기 수단)에서 언급된 성분을 함유할 것이다. 용기는 일반적으로, 원하는 제제가 그 안에 배치되고, 바람직하게는, 적합하게 분취되는, 적어도 하나의 바이알, 시험관, 플라스크, 병, 주사기 또는 다른 용기 또는 용기 수단을 포함할 것이다. 키트는 또한 전형적으로, 전달을 위한 폐쇄 갭형태로 개별 바이알, 또는 이와 유사한 것, 예컨대, 예를 들어, 주사 또는 원하는 바이알 및 다른 장치 그 안에 배치되고 유지된 취입 성형 플라스틱 용기를 함유하기 위한 수단을 포함할 것이다.

[0331] 키트의 성분은 수성 매질 또는 동결 건조된 형태로 함유될 수 있다. 시약 또는 성분이 건조 분말로 제공되는 경우, 분말은 적합한 용매의 첨가에 의해 재구성될 수 있다. 용매는 또한 키트 내의 또 다른 용기에 제공될 수 있다. 임의의 치료적 성분은 바람직하게는 약제학적으로 허용가능한 제형으로 되거나, 또는 이와 같이 재구성을 위해 준비될 것이다. 키트는 또한 동물 또는 환자에게 치료제를 투여하기 위한 수단, 예를 들어, 제형이 동물에

게 주사될 수 있거나 또는 신체의 이환 영역에 적용될 수 있는, 하나 이상의 니들 또는 주사기, 또는 점안기, 피펫, 또는 다른 이와 같은 장치를 함유할 수 있다.

[0332] 키트는 바람직하게는 각각의 원하는 구성요소 또는 제제, 특히 바이오마커 검출 및 진단 성분에 대한 별개의 용기를 가질 것이다. 그러나, 조합된 요법에서 사용하기 위해, 키트는 몰 당량 조합으로, 또는 다른 것의 초과로 일 성분과 함께; 사전-혼합된 2 또는 그 초과 치료제를 함유하는 1 용기를 포함할 수 있다. 키트는 완전하게 접합된 형태, 또는 키트의 사용자에 의해, 바람직하게는 부착을 위한 지침으로 접합되어 지는 별개의 표지 모이 어터에 사전-라벨링된 항체를 포함할 수 있다. 면역검출을 위해, PS와 같은 성분 중 하나 이상이 고품 지지체, 예컨대 미세적정 플레이트에 미리 결합될 수 있다.

[0333] 키트는 바람직하게는 또한, 예를 들어, 병용 요법에서의 사용에 대한 것을 포함한, 정량화, 전-임상, 임상 및/또는 수의과 구현예에서 사용에 대한 기록된 또는 전자적 사용 지침을 포함할 것이다. 바이오마커-기반인 경우, 키트는 바람직하게는, 검출 검정을 위한 표준 곡선을 제조하기 위해 사용될 수 있는 바와 같이, 라벨링되거나 또는 비표지된 조절제, 예컨대 적합하게 분취된 생물학적 조성물을 추가로 포함할 것이다.

[0334] **G5. 칩 및 나노 검정 포맷**

[0335] 총  $\beta$ 2GPI 및/또는 기능적  $\beta$ 2GPI에 대한 것을 포함한, 고상 및 ELISA-유형 바이오마커 검정은 요망하는 경우 자동될 수 있거나 또는 로봇으로 수행될 수 있고, 다중 샘플로부터의 신호는 동시에 검출될 수 있다. 다양한 이러한 검정 포맷이, 비록 본 발명의 맥락에서 아니지만, 일반적으로 바이오마커를 검출하고 정량하기 위해 사용되었다. 예를 들어, 나노-플라즈몬 센서 및 미세유체 디바이스 일명 "칩"이 암 환자로부터 순환하는 바이오마커의 온-칩 분리, 정량화 및 특성구명을 위해 기재되었고 사용되었다. 본 검정은 따라서, 본 발명의 특이성을 여전히 보유하면서, 이러한 미세유체, 칩, 나노-기술 및 다른 유전형 및 자동화 검정을 사용하여 달성될 수 있다.

[0336] 예측의 방법 및 바이오마커-유도된 치료 방법에 부가하여, 본 발명은 또한 컴퓨터-기반 하드웨어 및 시험을 제공한다. 본 발명의 이러한 컴퓨터-기반 구현예들은 총  $\beta$ 2GPI 및/또는 기능적  $\beta$ 2GPI를 포함한 하나 이상의 실험실 바이오마커를 판독하기 위해 구성된 계면, 및 이러한 바이오마커 시험으로부터 데이터를 분석하기 위해, 그리고 바람직하게는 테스트 데이터 세트를 포함한 확립된 데이터 세트에 대해 분석된 데이터를 비교하고 데이터 세트를 조절하기 위해 프로그래밍된 컴퓨터를 포함한다. 본 발명의 컴퓨터-시행된 구현예들은 바람직하게는 메모리 저장, 출력 기능 및 출력에 기반된 요법을 안내하도록 구성된 지침을 포함할 것이다.

[0337] **H. 면역요법 (I0) 조합**

[0338] 효과적인 면역요법에 대한 어려움은 선천적 또는 적응성 면역 활성화를 억제하는 다중 경로를 극복하는 것이다. PD-1 면역관문은 주요한 면역억제성 경로로 확인되었고 화학요법보다 낮은 독성으로 암 면역요법에 대한 유망한 표적으로 부각되었다. 이것은 활성화된 종양 특이적 T 세포를 소거하고 그것의 종양-사멸 활성을 약화시키는 기능을 한다. PD-1은 미접촉 T 세포, B 세포, 대식세포, DC, 및 단핵구에서 부재하지만 그것의 활성화된 대응물 상에는 고도로 발현된다. 현저히, 종양 및 연관된 골수 세포는 PD-1 경로를 개척하여 PD-L1 발현의 상호조절을 통해 선천적 및 적응성 면역저항을 발생시킨다. 기계론적인 연구는 이들 면역관문의 차단은 드노보 또는 기존의 항종양 면역반응이 있는 경우 가장 효과적이라는 것을 나타낸다. 불행하게도, 기존의 종양 특이적 면역활성은 종양 미세환경을 종종 억누르는 PS 및 다른 면역억제성 인자의 노출로 인해 암 환자에서 제한된다.

[0339] 비록 내구성 항종양 면역반응이 PD-1 신호전달을 차단하는 제제로 다중 암 유형에서 관측되었지만, 단지 환자의 서브셋 만이 반응하여; 결과적으로, 상당한 미충족 의학적 필요가 남아 있다. 특히, 종양 미세환경에서 저수준의 PD-1 및 PD-L1 (면역억제의 바이오마커 및 T 세포 활성화의 결여)을 발현하는 환자는 관문 차단 요법에서 보다 낮은 반응성을 보인다. 이 맥락에서, 본원은 바비투시맵 치료가 항 PD-1/PD-L1 및 다른 관문 요법으로부터 이점이 있을 수 있는 환자의 비율을 증가시킬 수 있다는 것을 보여준다

[0340] 사실상, 바비투시맵 및 면역요법으로 치료된 인간 환자가 유의미한 생존 이점을 가진다는 것을 나타내는 임상 데이터가 처음으로 본 명세서에서 제시된다. 특히, 실시예 XVI에서의 결과는 바비투시맵 (및 도세탁셀) 이어서 후속적인 면역요법 ("SACT-I0")으로 치료된 환자가 위약 (도세탁셀 단독) 이어서 후속적인 면역요법으로 치료된 환자에 비교하여 통계적으로 상당히 더 나은 전체 생존을 가진다는 것을 입증한다. 장기적인 생존은 후속적인 I0를 받은 바비투시맵 환자에 대한 mOS가 이미 도달되었기 때문에 (실시예 XVI; 도 6; 표 11) 통계적으로 상당하였고 (p=0.006) 더욱더 인상적이었다. 따라서, 바비투시맵은 사실상 인간 환자에서 면역요법제의 활성을 증진한다.

[0341] 그것의 PS-표적화 활성 때문에, 바비투시맵은 다른 PS 수용체 중에서도 TIM 및 TAM의 활성을 차단하고, 다른 곳

에 언급된 바와 같이, 외부 세포막 상에 노출된 포스파티딜세린은 암 및 세포자멸사의 특징이다. 중앙 미세환경에서 풍부하고 활성화된 TIM 및 TAM은 면역억제에 기여하여, 암성 세포의 적절한 면역반응을 방지한다. 낮은 IFN $\gamma$  수준을 갖는 환자에 의해 예시된 바와 같이, 소모된 또는 저조하게 기능화한 항종양 면역반응이 있는 환자는 면역 관문 억제제 (ICI), 예컨대 PD-1 및 PD-L1의 억제제에 대해 지향된 항체요법에 대해 거의 반응하기 쉽지 않다. 낮은 IFN $\gamma$  수준과 바비투시맵에 대한 반응 사이의 상관관계는 현재까지 높은 IFN $\gamma$  수준이 면역 관문 억제제와 상관되었기 때문에 놀라운 것이었다. 실시예 XVI에 기재된 임상 시험에서, 후속적인 관문 억제제 요법 (SACT-IO) 이전에 일정 시간 동안 바비투시맵으로 치료된 환자는 훨씬 더 나은 반응을 가졌다 (도 6, 7, 및 8). 이들 데이터는 바비투시맵이 항-PD-1 및 항-PD-L1 요법에 대한 환자의 민감성을 증가시켜, 바비투시맵에 기인하여, 완전하게는 아니지만, 면역 세포가 관문 차단에 의해 최적으로 향상될 수 있는 지점까지 소모된 항종양 면역반응의 회복된 효력을 가질 수 있다는 것을 강하게 시사한다. 따라서, 실시예 XVI에서 표 12의 항-PD-1 및 항-PD-L1 치료제와 함께 바비투시맵의 병용 요법은 동일한 환자에게 투여될 때 민감성을 회복하고 관문 억제제에 대한 반응을 증가시키는 놀라운 이점을 제공하였다. 따라서 표 F에 열거된 억제제는, 동일한 환자에게 바비투시맵과 함께 제공될 때 이들 약물 단독보다 더 나은 환자 결과를 제공할 것이다. 바비투시맵은 중앙 미세환경을 변경하고 관문 억제제에 대한 항종양 면역반응을 개선하는데 효과적인 진정한 면역조절물질이다.

[0342] 따라서, 실시예 XVI에서의 데이터에 의해 예시된 바와 같이, 본 발명의 중요한 구현에는 면역요법 또는 면역-종양학 (IO) 제제와 조합하여 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵으로 암 환자의 치료이다. 병용 요법에 대한 예시적인 면역치료적 제제는 표 D에 열거되어 있다. IO 제제의 특정 바람직한 예는 임상 치료에 대해 또는 인간 임상 시험, 바람직하게는 후기 단계 임상 시험에서 승인된 것들, 예컨대 표 E에 기재된 것들이다. 사용에 대한 용량 및 치료를 위한 징후는 표 E에서 세부사항에 의해 예시된 바와 같이 당해 분야의 숙련가에게 잘-알려져 있다.

[0343] 실시예 XVI에서 데이터에 의해 직접적으로 지지된 바와 같이, PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵과 함께 병용 요법에 대해 특히 바람직한 IO 제제는 "관문 억제제", 또한 본 명세서에서 일명 "면역 관문 항체"이다. 적합한 "면역 관문 항체"는 CD28, OX40 및/또는 GITR과 같이, 활성화 면역 관문, 수용체 또는 분자에 결합하는 효능적 (활성화) 항체, 및 PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3 및/또는 LAG-3과 같이, 억제성 면역 관문, 수용체 또는 분자에 결합하는 길항적 (차단) 항체를 포함한다. 이러한 차단 항체는 일상적으로, 또한 본 명세서에서 사용된, 일명 "면역 관문 억제제"이다. 임상 치료를 위해 또는 후기 단계 임상 시험에서 승인된 바와 같은, 몇개의 이러한 항체가 표 E에 또한 기재되어 있다.

[0344] 면역 관문 항체 (면역 관문 억제제)의 현재 가장 바람직한 예는 "CTLA-4, PD-1 또는 PD-L1에 결합하는 차단 항체"이다. CTLA-4, PD-1 또는 PD-L1에 결합하는 몇개의 이러한 차단 항체, 및 기능적 검정을 포함하여, 그것의 선택, 제조 및 사용에 대한 방법은 표 F에서 기재된 바와 같이 당해 분야의 숙련가에게 잘-알려져 있다. 이들은 CTLA-4에 대한 차단 항체, 예컨대 이필리무맵 및 트레멜리무맵; PD-1에 대한 차단 항체, 예컨대 니볼루맵, 세미프루맵 (REGN2810), CBT-501, CX-072, 및 펌브롤리주맵; PD-L1에 대한 차단 항체, 예컨대 더발루맵 (MEDI4736), 아벨루맵, LY-3300054, CX-188, 및 아테졸리주맵; 및 "IO 이중항"으로 알려진, 이러한 항체 중 임의의 하나 이상의 조합을 포함한다.

[0345] 상기 차단 항체 중, 트레멜리무맵, 니볼루맵, 더발루맵 및 아테졸리주맵이 바람직하고, 아테졸리주맵이 특히 바람직하다. 트레멜리무맵, 니볼루맵, 더발루맵 및 아테졸리주맵에 대한 주요 미국 특허는 각각 미국 특허 번호 6,682,736, 미국 특허 번호 8,008,449, 미국 특허 번호 8,779,108 및 미국 특허 번호 8,217,149이다. 아테졸리주맵과 조합하여 바비투시맵의 사용은 실시예 XIX에 상세히 제시되어 있다. 동일한 연구의 일부로서 뿐만 아니라 하나 이상의 다른 치료 선택에서, 아테졸리주맵은 또 다른 면역 관문 항체, 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1에 결합하는 또 다른 차단항체, 또는 임의의 관문 억제제에 결합하는 이중 특이적 차단 항체로 대체될 수 있다. 상이한 차단 항체를 선정함에 있어서, 당해 분야의 숙련가는, 예를 들어, 표 E, 선택적으로 표 F에 언급된 바와 같이, 문헌으로부터 적합한 용량 및 투여 계획을 알 것이다.

[0346] 표 F에 부가하여, 항-CTLA-4 항체의 다른 적합한 예는, 특히 기탁된 하이브리도마로부터 정의된 항체로부터 선택된 CDR (CDR3, CDR2 또는 CDR1)을 포함하는 항-CTLA-4 항체에 관한 것인, 미국 특허 번호 6,207,156에 기재된 것들이다.

[0347] 표 F에 부가하여, 항-PD-L1 항체의 다른 적합한 예는, 특히 화학요법 조합을 포함한, 인간 항-PD-L1 항체로 PD-L1 과발현 암을 치료하는 것에 관한, 미국 특허 번호 8,168,179; 특히 키메라, 인간화된 및 인간 항체를 포함하여, PD-L1에 대한 항체로 종양을 치료하는 것에 관한, 미국 특허 번호 9,402,899; 및 특히 항-PD-L1 항체

및 화학요법으로 암을 치료하는 것에 관한, 미국 특허 번호 9,439,962에 기재된 것들이다. 이들 항-PD-L1 항체 조성물 및 방법은 Ono Pharmaceuticals 및 동업자들에 의해 개발중인 것들을 포함한다.

[0348] PD-L1에 대한 추가의 적합한 항체는 미국 특허 번호 7,943,743, 번호 9,580,505 및 번호 9,580,507에 기재된 것들, 이들의 키트 (미국 특허 번호 9,580,507) 및 항체를 인코딩하는 핵산 (미국 특허 번호 8,383,796)이다. 이러한 항체는 PD-L1에 결합하고 기준 항체와 결합에 대해 경쟁하고; VH 및 VL 유전자에 의해 정의되거나; 또는 정의된 서열 또는 이들의 보존적 변형의 중쇄 및 경쇄 CDR3 (미국 특허 번호 7,943,743), 또는 중쇄 CDR3 (미국 특허 번호 8,383,796)에 의해 정의되거나; 또는 기준 항체에 대해 90% 또는 95% 서열 동일성을 가진다. 이들 항-PD-L1 항체는 또한 정의된 정량적 (결합 친화도를 포함함) 및 정성적 특성, 면역접합체 및 이중 특이적 항체를 갖는 것들을 포함한다. 추가로, 이러한 항체를 사용하는 방법, 및 단일 사슬 형식 항체와 면역 반응을 향상시키는 데 있어 단리된 CDR의 형식으로 되는 것들 (미국 특허 번호 9,102,725)을 포함하여, 정의된 정량적 (결합 친화도를 포함함) 및 정성적 특성을 갖는 것들이 포함된다. 미국 특허 번호 9,102,725에서와 같이 면역 반응을 향상시키는 것은 암 또는 감염성 질환, 예컨대 바이러스, 박테리움, 진균 또는 기생충에 의한 병원성 감염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이들 항-PD-L1 항체 조성물 및 방법은 제품, BMS936559를 포함한다.

[0349] PD-L1에 대한 추가의 적합한 항체는 정의된 CDR 서열의 항체 및 경쟁 항체를 포함한, PD-L1 상의 특정 에피토프에 대한 항체; 핵산, 벡터, 숙주 세포, 면역접합체; 검출, 진단, 예후 및 바이오마커 방법; 및 치료 방법에 관한, 미국 특허 출원 번호 2016/0009805에서의 것들이다.

[0350] *관문 조절제의 조합*

[0351] 본 발명은, 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 예를 들어, PS-표적화 항체 분자와 공조하여 사용하기 위한, 면역 관문 조절제 (예를 들어, 면역 관문 억제 분자 및 면역 관문 자극 분자)에 결합할 수 있는 항체 분자를 특징으로 한다. 이러한 항체 분자는, 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 예를 들어, PS-표적화 항체 분자와 나란히 조합하여 투여될 수 있다. 예시적인 면역 관문 항체 분자는 활성화 면역 관문, 수용체 또는 분자에 결합하는 효능적 (활성화) 항체 분자 및 면역 관문 조절제 (예를 들어, 억제성 또는 자극 수용체 또는 분자)에 결합하는 길항적 (차단) 항체 분자를 포함한다. 면역 관문 조절제의 예는, 비제한적으로, PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFRR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGF-β를 포함한다. 면역 관문 항체 분자의 예는, 비제한적으로, 아벨루맘, 이필리무맘, 트레멜리무맘, 니볼루맘, 펠트롤리주맘, 더발루맘, 아테졸리주맘, 피달리주맘, XmAb20717, 세미프리맘 (REGN2810), CBT-501, CX-072, CX-188, 및 LY3300054를 포함한다.

[0352] 구현예들에서, 면역 관문 항체 분자는 PD-1에 결합할 수 있다 (예를 들어, 항-PD-1 항체 분자). 구현예들에서, 항-PD-1 항체 분자는 공동자극 분자의 조절제, 예를 들어, 효능제와 조합하여 투여된다. 일 구현예에서, 공동자극 분자의 효능제는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFRR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, 또는 CD160의 효능제 (예를 들어, 효능적 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 가용성 융합)로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 공동자극 분자, 예를 들어, CD28, CD27, ICOS 및 GITR의 공동자극 도메인을 포함하는 양성 신호와 연관된 효능제와 조합 사용된다.

[0353] 예시적인 GITR 효능제는, 예를 들어, GITR 융합 단백질 및 항-GITR 항체 (예를 들어, 2가 항-GITR 항체), 예컨대, 미국 특허 번호: 6,111,090, 유럽 특허 번호: 090505B1, 미국 특허 번호: 8,586,023, PCT 공개 번호: WO 2010/003118 및 2011/090754에 기재된 GITR 융합 단백질, 또는 예를 들어, 미국 특허 번호: 7,025,962, 유럽 특허 번호: 1947183B1, 미국 특허 번호: 7,812,135, 미국 특허 번호: 8,388,967, 미국 특허 번호: 8,591,886, 유럽 특허 번호: EP 1866339, PCT 공개 번호: WO 2011/028683, PCT 공개 번호: WO 2013/039954, PCT 공개 번호: WO2005/007190, PCT 공개 번호: WO 2007/133822, PCT 공개 번호: WO2005/055808, PCT 공개 번호: WO 99/40196, PCT 공개 번호: WO 2001/03720, PCT 공개 번호: WO99/20758, PCT 공개 번호: WO2006/083289, PCT 공개 번호: WO 2005/115451, 미국 특허 번호: 7,618,632, 및 PCT 공개 번호: WO 2011/051726에 기재된 항-GITR 항체를 포함한다.

[0354] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 면역 관문 분자의 억제성 분자의 억제제와 조합하여 투여된다. 용어 "면역 관문"은 CD4 및 CD8 T 세포의 세포 표면 상의 분자의 그룹을 의미한다는 것이 당해 분야의 숙련가에 의해 이해될 것이다. 이들 분자는 항종양 면역 반응을 하향-조절하거나 또는 억제하는 "브레이크"로서 효과적으로 작용할 수 있다. 면역 관문 분자는, 비제한적으로, 프로그래밍된 사망 1 (PD-1), 세포독성 T-림프구 항원 4 (CTLA-4),

B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40, LAG-3 및 TIM-3을 포함하여, 직접적으로 면역 세포를 억제한다. 본 발명의 방법에서 유용한 면역 관문 억제제로 작용할 수 있는 면역 치료적 제제는, 비제한적으로, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, 및/또는 TGF-베타의 억제제를 포함한다. 억제성 분자의 억제는 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서 억제에 의해 수행될 수 있다. 구현예들에서, 억제성 핵산 (예를 들어, dsRNA, siRNA 또는 shRNA)이 억제성 분자의 발현을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 억제성 신호의 억제제는 억제성 분자에 결합하는 폴리펩타이드 예를 들어, 가용성 리간드, 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0355] 일 구현예에서, 억제제는 PD-L1, PD-L2 또는 CTLA4에 결합하는 가용성 리간드 (예를 들어, CTLA-4-Ig 또는 TIM-3-Ig), 또는 항체 또는 항체 단편이다. 예를 들어, 항-PD-1 항체 분자는, 예를 들어, 암 (예를 들어, 흑색종, 예를 들어, 전이성 흑색종; 폐암, 예를 들어, 비-소세포 폐암종; 또는 전립선암으로부터 선택된 암)을 치료하기 위해, 항-CTLA-4 항체, 예를 들어, 이필리무맙과 조합하여 투여될 수 있다. 예시적인 항-CTLA4 항체는 트레멜리무맙 (예전에 틸실리무맙, CP-675,206으로 알려진, Pfizer로부터 이용가능한 IgG2 단클론성 항체); 및 이필리무맙 (MDX-010, CAS No. 477202-00-9로도 알려진, CTLA-4 항체)을 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 치료 후, 예를 들어, BRAF 억제제 (예를 들어, 베무라페닙 또는 다브라페닙)와 함께 또는 없이 항-CTLA4 항체 (예를 들어, 이필리무맙)로 흑색종의 치료 후 투여된다. 사용될 수 있는 예시적인 용량은 약 1 내지 10mg/kg, 예를 들어, 3mg/kg의 항-PD-1 항체 분자의 용량, 및 약 3mg/kg의 항-CTLA-4 항체, 예를 들어, 이필리무맙의 용량을 포함한다.

[0356] **I. 질환 치료 및 예방**

[0357] 본 발명은 동물 및 인간을 선정하고 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙으로 치료를 최적화하기 위한 바이오마커 방법, 조성물 및 키트를 제공하기 때문에, 인간 환자를 포함한, 동물, 대상체 및 환자에 관한 하기 안내는 바이오마커 검출 및 선택된 모집단의 치료 둘 모두에 적용한다.

[0358] **I1. 동물, 대상체 및 환자**

[0359] 본 발명은 인간의 선택 및 치료가 가장 바람직한 구현예가 되도록 인간 대상체 및 환자에게 가장 직접적으로 적용가능하다. 그럼에도 불구하고, 종에 걸친 바이오마커의 공통성 및 보존은 발명이 인간 이외의 동물에 적용가능하다는 것을 의미한다. 동물 내에서, 포유동물이 바람직하고, 실험적 동물이 또한 포함되지만, 가장 바람직하게는, 소중하였고 귀중한 동물 예컨대 가정용 애완 동물, 경주마 및 인간 소비를 위한 음식을 직접적으로 생산하거나 (예를 들어, 고기) 또는 간접적으로 생산하기 위해 (예를 들어, 밀크) 사용된 동물이다. 본 발명은 따라서 임상, 수의과 및 연구 용도를 포함한다. 인간에 부가하여, 본 발명은 따라서 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 수탉, 양, 염소, 버팔로, 들소, 라마, 사슴, 엘크 및 다른 큰 동물뿐만 아니라 송아지와 양을 포함한 그것의 어린 것과 마우스, 랫트, 토끼, 기니아 피그, 영장류 예컨대 원숭이 및 다른 실험적 동물에 적용한다.

[0360] **I2. 항체 용량**

[0361] PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙의 "치료적으로 효과적인" 양 또는 용량은 병용 요법의 일부로서 투여된 경우를 포함하여, 이러한 요법을 요하는 동물, 바람직하게는 인간 환자에게 투여될 때 유의한 치료 효과를 발휘하는 양 또는 용량이다. 예를 들어, 치료적으로 효과적인 항암 용량은 조합 암 요법의 일부로서 투여된 경우를 포함하여, 암이 있는 동물, 바람직하게는 인간 환자에게 투여될 때 유의한 항암 효과를 발휘하는 양 또는 용량이다. 치료적으로 효과적인 항-바이러스 용량은 조합 바이러스 요법의 일부로서 투여된 경우를 포함하여, 바이러스성 감염 또는 질환이 있는 동물, 바람직하게는 인간 환자에게 투여될 때 유의한 항-바이러스 효과를 발휘하는 양 또는 용량이다.

[0362] "유의한 항암 효과"는 종양 맥관구조 혈전증 및/또는 파괴, 종양 괴사, 종양 퇴화 및 종양 차도를 포함하여, 최대로 치료를 포함한, 임의의 일관되게 검출가능한 항종양 및 항암 효과를 포함한다. 유의한 항암 효과의 임상 측정은, 예를 들어, 완전한 반응 (CR), 부분적인 반응 (PR), 및 CR + PR을 포함한 전체적인 반응 속도 (ORR); 종양 진행에 대한 시간 (TTP); 반응의 기간 (DOR 또는 DR)에서의 개선; 및 적용가능하면, 개별 환자, 환자 모집단 및 하위-모집단에서 중앙 전체 생존 (mOS)을 포함하여, 무진행 생존 (PFS), 질환-없는 생존 (DFS) 및 전체 생존 (OS)에서의 개선 또는 연장을 포함한다.

[0363] "유의한 항-바이러스 효과"는 바이러스성 감염, 복제, 성숙, 생식 및 출현 및/또는 추가의 세포 (숙주 세포) 또는 조직의 진행중인 감염, 또는 확산을 억제하는 것을 포함한, 임의의 일관되게 검출가능한 항-바이러스 효과를 포함한다. 유의한 항-바이러스 효과의 임상 측정은, 예를 들어, 초기 바이러스 반응, 바이러스 부하 및 바이러

스의 청소능에서의 감소뿐만 아니라 바이러스성 감염에 의해 야기된 증상에서의 개선을 포함한다.

- [0364] 유익한 치료적 효과, 특히 항암 효과는 특히 중간 또는 장기간으로 치료적이지 않을 수 있지만, 요법의 유용성을 무효화하지는 않는 것으로 이해될 것이다. 일반적으로 뿐만 아니라 이와 관련하여, "유익한" 치료적, 항암 및 항-바이러스 효과는 또한 비교 및/또는 보통의 치료 효과를 포함하지만, 임의의 하나 이상의 안전성의 측정치가 개선된다. "유익한" 치료적 효과에 대한 또 다른 고려는 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙이 질환 또는 종양을 추가의 치료적 처치에 우선하여 후속적인 치료가 전체적인 개선된 효과를 초래할 수 있다는 사실이다.
- [0365] PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙 또는 1N11의 치료적으로 효과적인 용량은 동물 모델로부터의 것을 포함하지만, 특히 본 명세서에서 상세한 것들 및 문헌에 공개된 것들과 같은, 임상연구에 기반한, 광범위한 데이터를 사용하여 이제 쉽게 접근가능하다. 일반적으로, 정맥내로 (IV) 주어지고mg/kg으로 인용된 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙의 효과적인 용량 범위는 약 0.1 내지 약 13-15, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 6-10; 바람직하게는, 약 0.3 내지 약 6; 더 바람직하게는, 약 0.5 내지 약 6; 더 바람직하게는, 약 1 내지 약 6; 더 바람직하게는, 약 0.5 내지 약 3 또는 약 3 내지 약 6; 더 바람직하게는, 약 1 내지 약 3일 것이다. IV로 주어지고mg/kg으로 인용된 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙의 예시적인 효과적인 용량은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 및 약 15; 바람직하게는 약 0.1, 0.3, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5 및 약 6; 더 바람직하게는, 약 2 또는 3; 그리고 가장 바람직하게는, 약 3 mg/kg일 것이다. 본 개시내용의 방법 및 투약량에 관한 "균일한 용량" 또는 중량에 대해 참조를 포함하거나 포함하지 않을 수 있는 용어 용량의 일 사용은 환자의 중량 또는 체표면적 (BSA)에 관계 없이 환자에게 투여된 용량을 의미한다. 균일한 용량은 따라서mg/kg 용량으로 제공되지 않을 수 있지만, 제제 (예를 들어, 바비투시맙 항체 및 또는 면역-종양학 (IO) 제제 예컨대 관문 억제제 항체)의 절대적인 양으로 제공될 수 있다. 예를 들어, 60 kg 사람과 100 kg 사람은 동일한 용량의 항체 (예를 들어, 약 100mg, 110mg, 120mg, 130mg, 140mg, 150mg, 160mg, 170mg, 180mg, 190mg, 200mg, 210mg, 220mg, 230mg, 240mg, 250mg, 260mg, 270mg, 280mg, 290mg, 300mg, 310mg, 320mg, 330mg, 340mg, 350mg, 360mg, 또는 그 초과)를 투여받을 수 있다.
- [0366] 특히 모든 종양학 징후에 대해, 임상적 치료를 위해 정맥내로 (IV)로 주어진 3 mg/kg 바비투시맙의 현재 바람직한 용량은, 광범위한 안전성 데이터와 함께, 광범위한 전-임상 및 임상 데이터, 및 특히 인간에서의 약동학적 프로파일 (실시예 II)에 기반하여 권고된다. 그럼에도 불구하고, 0.3 mg/kg에서 임상 항-바이러스 활성을 포함한, 용량의 범위가 효과적인 것으로 밝혀졌다 (실시예 II). 또한, 바비투시맙은 10 mg/kg 이상, 최대 100 mg/kg 용량에서 랫트 및 원숭이에게 안전하게 투여되었다. 원숭이에서 100mg/kg 용량 수준에서, 바비투시맙은 일시적으로 체순환계에서  $\beta$ 2GPI를 감소시켰고, 그래서 이러한 초-고용량은 권고되지 않는다.
- [0367] 따라서, 광범위한 데이터로부터, 비록 바람직하지만, 3mg/kg의 용량을 본 발명에서 제한하지 않는 것은 분명하다. 따라서, 본 명세서에 제시된 파라미터 및 상세한 지침이 주어지면, 활성 또는 최적 용량 범위 및 용량에서의 추가의 변이가 본 발명 내에 포괄될 것이라는 것을 이해할 것이다. 따라서, 보다 낮은 용량은 특정 제제와 조합하여 보다 적절할 수 있으며, 특히 일반적으로 치명적인 질병을 치료할 때 고용량은 여전히 용인될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0368] PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙을 투여함에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 조성물 (평균, 발열원성, 순도 및 일반적인 안전성의 FDA 표준에 따름)이 전신으로 동물 또는 환자에게 투여된다. 정맥내 주사가 일반적으로 바람직하고, 몇 시간의 기간에 걸친 연속적 주입이 가장 바람직하다.
- [0369] 용량 자체를 변경하는 것에 부가하여, 투여 레지멘은 또한 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 바와 같이 치료 전략을 최적화하도록 적용될 수 있다. 치료되고 있는 대상체의 상태에 따라 투약량 및 치료 레지멘에서의 일부 변경이 필요할 수 있다. 본 개시내용에 비추어 담당 의사 (들)는 개별 대상체에 대한 적절한 치료를 결정할 수 있을 것이다. 이러한 최적화 및 조정은 당 업계에서 일상적으로 수행되며, 이는 과도한 양의 실험과정을 반영하는 것을 의미하지 않는다.
- [0370] **I3.  $\beta$ 2GPI로 보충 치료**
- [0371] 단독 또는 다중-바이오마커 선택의 일부로, 그리고 총  $\beta$ 2GPI 또는 기능적  $\beta$ 2GPI가 측정되는지 여부에 무관하게, PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙에 대한 반응에 대하여 바이오마커로서 전처리  $\beta$ 2GPI 수준을 사용함에 있어서, 본 방법은 단지 치료를 위한 환자의 하위-세트를 선정할 것이다.
- [0372] 본원의 또 다른 구현에는 따라서 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙과 함께 이들 환자에게  $\beta$ 2GPI를 공동-투여함에 의해 치료 적격성에 대한 비-선택된 환자를 그리고 회복시키는 것이다. 이런식으로, 전체 모집단은 PS-표

적화 항체로 치료 가능하게 된다. 예를 들어, 200  $\mu\text{g/mL}$ 이거나 또는 그 초과와 기능적  $\beta 2\text{GPI}$ 의 전처리 수준에 기반된 치료를 위한 환자를 선정함에 있어서, 150  $\mu\text{g/mL}$ 의 기능적  $\beta 2\text{GPI}$ 의 전처리 수준을 갖는 환자는 적어도 약 200  $\mu\text{g/mL}$ 의  $\beta 2\text{GPI}$  수준을 회복하기 위해 충분한 기능적  $\beta 2\text{GPI}$ 와 공조하여 바비투시맵을 공동-투여함에 의해 치료가능한 그룹으로 복원될 수 있다. 샘플은 바이오마커 분석에 사용되는  $\beta 2\text{GPI}$ 의 전처리 수준에서 적용한다.

[0373] J. PS가 마커인 질환 치료

[0374] PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵은 구체적으로 PS를 표적화하기 때문에, 치료에 대한 제1, 및 가장 중요한 조짐은 암 (부분 L), 특정 고형 종양 및 그것의 전이뿐만 아니라 액체 종양, 예컨대 백혈병, 및 바람직하게는, 호지킨 림프종이다.

[0375] 정상이고 건강한 세포에서, PS는 세포막 내부에 유지되고 결합에 대해 접근가능하지 않다. 단지 질환에 있는 세포만 세포막, 가장 특히, 종양 미세환경뿐만 아니라 죽은 세포, 비정상적인 세포, 부적절하게 활성화된 세포, 감염된 세포 및 병원성 유기체 자체에서 세포의 외측으로 PS가 노출된다. 암에서, 종양 미세환경에서 PS 노출은 "면역억제성"으로, 신체가 적절하게 암에 대처할 수 없다는 것을 의미한다. PS를 차단함에 의해, 바비투시맵은 PS-매개된 면역억제를 무시하여, 신체가 종양을 공격하는 것을 돕는다.

[0376] 종양 미세환경 내 세포, 가장 특히는 종양 내 (및 바이러스로-감염된 세포 및 바이러스 내) 혈관을 라이닝하는 세포에서, PS는 상대적으로 안정한 마커로, 이것은 요법에 대한 이상적인 표적이라는 것을 의미한다. 많은 세포사가 있는 질환에서, PS는 세포의 외측 상에 또한 노출되고, 이는 바비투시맵이 진단에서 그리고 특히, 예를 들어, 암 및 심장 마비 (이미지형성에 대해 하기 참고)와 같은 이러한 상태를 포함하여, 증가된 또는 부적절한 세포사가 그 안에서 발생하는 다양한 질환의 "이미지형성", 즉, 생체내 진단을 위해 사용될 수 있다는 것을 의미한다.

[0377] 숙주 세포가 PS를 외부화하도록 하는 두드러진 병원체는 바이러스이다 (부분 K). 사실상, 외피보유 바이러스 진입 및 감염의 향상제로서 PS 및 PS 수용체의 역할은 현재 잘-문서로 기록되어 있으며 광범위한 바이러스에 적용된다. 나아가, PS와 바이러스 사이의 연결은 비제한적으로 외피보유 바이러스이지만 비-외피보유 바이러스로 확장된다. 특히, 바이러스로-감염된 세포로부터 방출된 "PS 지질 소포"는 장 바이러스의 효율적인 전염 전달을 가능하게하는 것으로 알려져 있다.

[0378] 암 및 바이러스성 감염에 부가하여, 광범위한 질환 및 병원성 감염이 PS가 건강한 세포에서의 그것의 내측 위치에서 뒤집어져 세포의 외부에 노출되게 하여, PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵이 이들 세포 및 병원체에 국한될 수 있고 유익한 효과를 발휘할 수 있다는 것을 의미한다. 집합적으로, 이들은 "PS가 마커인 질환 및 장애"이다.

[0379] 암, 바이러스 및 병원성 감염이외에, PS가 마커인 두드러진 질환 및 장애는 전혈전성 혈관 (응고하기 쉬움)을 갖는 질환 및 장애 그리고 비정상적인 혈관신생을 포함한 것들을 포함하여, 비정상적인 맥관구조 (혈관)가 관여된 질환이다. 혈관신생은 신규한 혈관이 기존의 혈관으로부터 이를 통해 형성되는 과정이고; 신규한 혈관의 발달은 PS를 필요로 하는 내피 세포 발아의 형성으로 시작된다 (Weihua 등, 2005). 비정상적인 혈관신생은 많은 질환, 가장 현저히는 암에 관여된다. 그것의 비정상적인 맥관구조에 비추어, PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵은 (악성과는 대조적으로) 양성 종양, 예컨대 양성 전립선 과다형성 (BPH), 청신경종, 신경섬유종, 트라코마, 화농성육아종 및 유육종증을 포함한 육아종 (유육종증), 수막종, 혈관섬유종, 맥관종, 혈관종 및 혈관종의 전신 형태, 혈관종증을 치료할 수 있다.

[0380] PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵으로 치료될 수 있는 비정상적인 맥관구조와 직접적으로 연관된 병태는 혈관 성형술에 따른 재협착증, 정맥폐색, 동맥폐색 및 경동맥폐쇄성 또는 폐쇄성 질환을 포함한 혈관 재협착증 (혈관의 좁아짐); 베체트 질환 (또한 안구질환), 결절성다발동맥염 (범동맥염결절성 또는 PAN) 및 베게너육아종증 (WG) 또는 유육종증 (다발성맥관염이 있는 육아종증, GPA)을 포함한 혈관염 (염증에 의해 혈관을 파괴하는 장애); 동정맥기형 (AVM) 및 동정맥루; 비출혈 (코피); 혈관 접착; 및 과다점성 증후군을 포함한다.

[0381] 비정상적인 맥관구조와 그것의 연관성으로 인해, PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵은 류마티스성 관절염 및 골관절염, 윤활막염, 혈우병관절 및 파켓 질환을 포함한 관절 질환에 건대 관절염; 피부 질환 예컨대 건선, 피부염, 경피증 (전신경화증 또는 크레스트 증후군), 탄력섬유가황색증 (PXE, 그윈블라드-스트랜드버그 증후군으로 알려짐), 주사비, 스티븐-존슨 증후군 또는 질환 (PXE, 주사비 및 스티븐-존슨 증후군은 또한 안구질환임), 유사천포창, 비대성흉터 및 켈로이드; 그레이브스병; 자궁내막증; 및 오슬러-웨버 (또는 오슬러-웨버-랑뒤) 증후

군 또는 질환 (선천성 출혈성 모세혈관확장증, HHT로도 알려짐)을 비롯한 임상적으로 중요한 질환을 치료할 수 있다.

- [0382] PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙에 의해 치료되는 비정상적인 맥관구조를 포함한 질환의 특히 중요한 예는 안구 신생혈관 질환이다. 이들 질환은 눈, 예컨대 망막, 맥락막 및/또는 각막의 구조 안으로 신규한 혈관의 침습을 특징으로 한다. 이들은 시각 상실의 가장 흔한 원인이고 대략 20가지 안구 질환에 관여된다. 가장 흔한 안구 신생혈관 질환은 (증식성) 당뇨 망막병증, 연령 관련 황반변성 (AMD)을 포함한 황반변성, 미숙아 망막증 (ROP 또는 테리 증후군, 이전에 수정체위 섬유증, RLF로 알려짐), 신생혈관 녹내장, 각막 이식 신생혈관 형성 및 각막 이식 거부이다. 맥락막 신생혈관 형성 (CNV) 은 진행성 AMD가 있는 환자에서 중증 시력 손실 사례의 90%를 설명하고, 그리고 직접적인 및 간접적인 PS-결합 항체 둘 모두를 포함한 PS-표적화 항체로 효과적으로 치료되었다 (Li 등, 2015).
- [0383] PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙으로 치료될 수 있는 망막/맥락막 신생혈관 형성과 연관된 다른 질환은 망막염 또는 맥락막염을 야기하는 매독, 마이코박테리아 및/또는 다른 눈 감염; 유리체염 및 평면부염을 포함한 포도막염 (홍채모양체염); 이글스 질환, 추정된 안구 히스토플라즈마증 증후군 (POHS), 베스트의 질환 (난황상황반 이상증), 스타가르트 질환, 눈 트라우마 및 후-레이저 합병증을 포함한다.
- [0384] PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙으로 치료될 수 있는 각막 신생혈관 형성과 특히 연관된 추가의 질환은 각막염 (단지 각막만 염증성임) 및 결막염 (단지 결막만 염증성임)을 포함한 모든 형태의 각결막염, 예컨대 아토피성 각막염, 상윤부 각막염, 익상편 각막염 시카 및 가장자리 각질 용해; 폴리덴각결막염; 무륜 궤양; 화학적 화상, 박테리아 궤양, 진균 궤양, 헤르페스 감염 및 눈과 콘택트 렌즈 과도착용의 트라우마를 포함한다.
- [0385] PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙으로 치료될 수 있는 다른 안구 질환은 공막염, 조홍 (홍채의 신생혈관 형성), 각의 신생혈관 형성 (NVA), 및 당뇨병과 연관되든 되지 않든 모든 형태의 증식성 유리체 망막병증 (PVR)을 포함한, 섬유막관 또는 섬유질 조직의 비정상 증식에 의해 야기된 질환을 포함한다.
- [0386] 내피 세포 발아의 형성은 PS를 필요로 하고, 그래서 신규한 혈관의 발달 또한 PS를 필요로 한다 (Weihua 등, 2005). 이 과정은 또한 특정 정상 생리적 사건, 특히 상처 치유 및 생식에 관여되고, 배란 및 수정 후 주머니배의 이식에 중요하다. 바비투시맙을 사용하여 이 과정의 예방은 따라서 무월경 (생식 연령의 여성들에서 생리기간의 부재)을 유도하고, 배란을 차단하고 및/또는 주머니배에 의한 이식을 방지하기 위해, 즉 피임약으로서 사용될 수 있다. 상처 치유에서, 과도한 회복 또는 섬유증은 수술 과정의 해로운 부작용이 될 수 있으며 유착은 수술의 빈번한 합병증으로, 소장 폐쇄와 같은 문제로 이어질 수 있다. 이들은 또한 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙에 의해 치료될 수 있다.
- [0387] 만성염증은 또한 비정상적인 및 병리적 맥관구조를 포함한다. 특히, 만성염증성 질환 상태 예컨대 궤양성 대장염 및 크론병은 염증성 조직 안으로 신규한 혈관의 성장으로 조직학적 변화를 나타낸다. 이들 질환은 따라서 또한 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙에 의해 치료될 수 있다.
- [0388] 숙주 세포가 PS를 노출시키고 및/또는 PS-양성 세포의 미세세포 및 엑소좀이 문서로 기록된 몇 개의 다른 질환 및 장애가 알려져 있다. 예를 들어, 겸상적혈구 질환 (또한 소위 겸상적혈구 빈혈) 및 위기에서, 건강한 사람에서는 단지 약 1%인 것과는 대조적으로, 적혈구 중 30-40%는 조기에 노화하고 PS-양성 ("겸상 적혈구")이다. PS-양성 겸상 적혈구는 순환에서 유지되고, 내피에 부착하고, 그것의 노출된 PS는 응고 번식을 담당하는 응고 캐스케이드의 개시를 위한 플랫폼으로서 작용한다 (Kennedy 등, 2015).
- [0389] PS는 또한 죽상경화증에서 발현되고 PS-양성 세포의 미세세포는 죽상경화 플라크로부터 방출된다 (Mallat 등, 1999). PS에 대해 양성인 혈관의 내강 내에 형성된 플라크는 또한 혈관신생 자극 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 인간 관상 동맥 죽상경화증의 진행뿐만 아니라 폐쇄성 관상 동맥 질환의 재관통 과정에서 VEGF와 같은 혈관신생 마커의 병리생리적 유의성의 특별한 증거가 있다. PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙은 따라서 죽상경화증 및 폐쇄성 관상 동맥 질환에 대한 효과적인 치료를 제공한다.
- [0390] 1형 및 2형 당뇨 환자 둘 모두는 아넥신 V-양성인 것으로 나타난 바와 같이, PS-양성 세포의 미세세포를 갖는다 (Sabatier 등, 2002). 알츠하이머병에서, 뇌 엑소좀은 PS 및 질환의 병원성 체제인, 아밀로이드  $\beta$ -펩타이드 ( $A\beta$ )를 갖는다 (Yuyama 등, 2012). PS 및 PS-양성 세포의 미세세포는 또한 패혈증 (패혈성 쇼크)와 관여되고, 여기서 이들은 패혈증-유도된 미세혈관 기능이상 및 면역억제의 마커 및 매개체이다 (Souza 등, 2015).
- [0391] 항체가 신체의 자신의 인지질에 대해 생산된 자가면역 장애인, 항인지질 증후군 (APS) 및 전신 홍반성낭창 (SLE 또는 낭창)은 유산 및 혈소판감소증 (낮은 혈소판 수)를 포함한 응고 장애와 연관된다. 따라서, 이들 환자에서

항-인지질 항체는 병원성 항체로, 혈전증을 야기한다. 그러나, PS-표적화 항체 예컨대 바비톡시맵은 임의의 이러한 부작용을 나타내지 않고 PS를 표적화한다. 따라서, 바비톡시맵은 또한 항인지질 증후군, 이들의 연관된 질환 및 합병증을 치료할 수 있다. 특히, 바비톡시맵은 APS 환자에서 병원성 항체와 길항시키거나 또는 경쟁할 수 있고, 따라서 병원성 항체를 신체에서 그것의 인지질-단백질 표적으로부터 치환시킬 수 있다.

[0392] 병원성 감염에 관하여, 예를 들어, 세포내 기생충, 예컨대 기생충 원생동물인, *라이쉬마니아 아마조넨시스*, 이것은 라이쉬마니증을 야기하고 (Zandbergen 등, 2006; Wanderley 등, 2009; Wanderley 등, 2013); *플라스모디움 팔시파럼*, 이것은 말라리아를 야기하고 (Eda & Sherman, 2002; Pattanapanyasat 등, 2010); 및 트라파노스마증을 야기하는 기생충 원생동물인, *트라이파노소마 크루지*, (DaMatta 등, 2007)로, 이들 모두는 PS 노출을 초래한다. 마찬가지로, 주혈협착증을 야기하는 기생충 편형동물인, *주혈흡충* 또한 PS를 노출하고 (van der Kleij 등, 2002), 특소플라스마증을 야기하는 *특소플라스마콘디이* 도 마찬가지이다 (Seabra 등, 2004).

[0393] PS 노출은 또한 각각 흑사병 및 야토병을 야기하는 세포내 박테리아 병원체, 예컨대 *예르시니아 페스티스* 및 *프란시셀라 톨라렌시스*에 의한 감염에 따라 외측 세포 표면 상에서 나타났다 (Lonsdale 등, 2011). 리스테리아증을 야기하는 *리스테리아 모노사이토게네스*는 또한 감염된 숙주 세포로부터 외막 PS를 갖는 막-유래된 소포의 방출을 촉진한다 (Czuczman 등, 2014). 유사하게, 수막염-야기 병원체인, *나이세리아 매닝기티디스*로 감염된 내피 세포는 세포 표면에 대해 PS 전좌를 나타낸다 (Schubert-Unkmeir 등, 2007). 대식세포에서 세포내에서 복제되고 결핵 (TB)을 야기하는 *마이코박테리움 투베르쿨로시스로*의 감염은 결핵 병변에서 중성구에서 PS 외부화와 연관된다 (Francis 등, 2014). 마찬가지로, 레지오네어 질환을 야기하는 조건적 세포내 기생충인, *레지오넬라 뉴모필라*는 인간 단핵구에서 PS 외부화를 유도한다 (Hagele 등, 1998).

[0394] 따라서, 상기에 상세한 조건적 세포내 기생충에 일반적인 PS 외부화는 다른 이와 같은 병원체, 예컨대 각각 브루셀라증 및 병 예컨대 장티푸스 열, 파라티푸스 열 및 식중독을 야기하는 *브루셀라* 및 *살모넬라*에 대해 발생하기 쉽다. 이것은 또한 PS 외부화가 발병에 대해 중요하고 감염된 상피성, 내피, 과립구성 및 단구성 세포에 나타났다. 성매개성 클라미디아 감염을 야기하는 절대적인 세포내 기생충, 예컨대 *클라미디아* 속에 의한 감염에 대해 문서로 기록되었다 (Goth & Stephens, 2001). 트라코마를 야기하는 *클라미디아 트라코마티스* 또한 치료될 수 있다 (또한 상기 참조).

[0395] 사실상, 숙주 세포 상에 PS 외부화는 이제 광범위한 박테리아 및 병원체로 감염에 대한 반응에서 일반적으로 인식된 현상이다 (Wandler 등, 2010). 이것은 추가로 위 상피 세포로 침입하고 (Petersen & Krogfelt, 2003) 위 궤양을 야기하는 *헬리코박터 파일로리*를 포함한다. *H. 파일로리*가 위 상피 세포와 직접 접촉하는 경우, 이것은 숙주 원형질막의 외부 소엽에 대해 PS의 외부화를 유도한다 (Murata-Kamiya 등, 2010). PS는 또한 매독을 야기하는 *트레포네마 팔리둠* 상에 존재한다. 남 아메리카에서 발견된 박테리아 감염인, 바르토넬라증은, 특히 바르토넬라증이 혈관 내피 세포의 증식을 특징으로 하는 만성 상태를 초래하고, 암 치료에서 분명히 나타난 바와 같이, 바비톡시맵의 작용기전 중 하나는 혈관 내피 세포를 파괴하는 것이기 때문에, 바비톡시맵으로 치료될 수 있다.

[0396] *생체내* 진단과 관련하여, PS-표적화 항체 예컨대 바비톡시맵은 임의의 전술한 질환, 장애 및 감염을 이미지형성하기 위해, 가장 바람직하게는 혈관발달된 종양을 이미지형성하기 위해 사용될 수 있다 (Jennewein 등, 2008; Marconescu & Thorpe, 2008; Saha 등, 2010; Stafford & Thorpe, 2011; Gong 등, 2013; Stafford 등, 2013; 미국 특허 번호 7,790,860). 바비톡시맵은 또한, 특히 심장에서 또는 그 근처에서 혈관 혈전증, 예컨대 심부정맥 혈전증, 폐색전증, 심근경색증, 심방세동, 보철 심혈관 물질의 문제, 뇌졸중 (뇌혈관 사고 (CVA) 또는 뇌혈관 상해 (CVI)), 및 기타 동종의 것을 이미지형성하기 위해 사용될 수 있다. PS-표적화 항체 예컨대 바비톡시맵은 또한, 예를 들어, 농양, 재협착증, 관절의 염증과 같은 병태에서, 지혈 장애, 예컨대 동맥, 관상동맥, 정맥 및 뇌혈전증 및 기타에서 활성화된 혈소판을 이미지형성하는데 사용될 수 있다.

[0397] PS-표적화 항체 예컨대 바비톡시맵은 따라서 PS가 문서로 기록된 마커인 모든 상기 질환 및 장애를 치료 및/또는 진단하는데 적합하다.

[0398] **K. 바이러스성 감염 치료**

[0399] 숙주 세포가 PS를 외부화하는 두드러진 병원체는 바이러스이다. PS의 존재는 표 B1 및 표 B2에서 제시된 바와 같이, 광범위한 바이러스 계열로부터 바이러스 및 바이러스로-감염된 세포의 표면 상에서 실증되었다. 또한, 바이러스 및 바이러스로-감염된 세포 상에 이러한 PS 노출은 단지 부수적이지 않고, 바이러스성 감염에서 중요한 역할을 가진다는 것을 입증하는 데이터가 표 B3 및 표 B4에 제시되어 있다 (또한, 미국 특허 번호 7,906,115;

WO 2015/131153 A1 참고). 이것은 시험관내 및 생체내 둘 모두에서 다양한 바이러스 계열로부터 감염을 억제하기 위한 PS-표적화 항체의 사용에 의해 도시된다.

표 B1 다양한 바이러스 계열 - 바이러스에 걸친 PS 발현 및 중요성				
바이러스 계열	바이러스	모델용	방법	PS+ve
아레나바이러스	피친데 바이러스	라사열	유세포 측정 ELISA	YES
	뉴턴 바이러스 Candid #1	출혈열	비드고갈 ELISA 면역금 표지	YES
분야바이러스	푼타트로 바이러스	리버 밸리 열바이러스	ELISA	YES
플라비바이러스	소과바이러스 설사 바이러스	간염 C	RT-PCR	YES
필로바이러스	에볼라자이레 바이러스 (균주 ME718)	에볼라	ELISA	YES
헤르페스바이러스	수두-대상포진 바이러스 1	대상포진	PCR	YES
오토믹소바이러스	인플루엔자 A	인플루엔자	Q RT-PCR	YES
	인플루엔자 B	인플루엔자	RT-PCR	YES
	조류 인플루엔자 (H5N1)	인플루엔자	RT-PCR	YES
파라믹소바이러스	소과 파라 인플루엔자 3	인플루엔자	RT-PCR	YES
	홍역	홍역	RT-PCR	YES
	호흡 합포체 바이러스 (RSV)	폐렴	RT-PCR	YES
레트로바이러스	고양이 면역결핍 바이러스 (FIV)	AIDS	RT-PCR	YES
	인간 면역결핍 바이러스 1 (HIV-1)	AIDS	ELISA	YES
	인간 면역결핍 바이러스 2 (HIV-2)	AIDS	ELISA	YES

[0400]

표 B2				
다양한 바이러스 계열 - 감염된 세포에 걸친 PS 발현 및 중요성				
바이러스 계열	바이러스 및 세포	모델용	방법	PS+ve
아레나바이러스	P388D1 세포; 피친데	라사열	FACS 분석	YES
	베르 세포; 주닌바이러스 칸다드 #1	출혈열	면역형광 현미경검사	YES
분야바이러스	RAW 264.7 세포; 푼타토르 바이러스	리버 밸리 열바이러스	FACS 분석	YES
플라비바이러스	베르 세포; 황열병 바이러스	황열병	FACS 분석	YES
	라지 세포; 뎅기열 바이러스 1 및 3 형	뎅기열	FACS 분석	YES
필로바이러스	베르 세포; 에볼라자이레 바이러스 (균주 ME718)	에볼라	FACS 분석	YES
헤르페스바이러스	인간 일차 포피섬유 모세포; 인간 CMV	폐렴	FACS 분석	YES
	마우스 CMV 로 감염된 마우스 세포	폐렴	FACS 분석	YES
오토믹소바이러스	U937 세포; 인플루엔자	인플루엔자	FACS 분석	YES
포스바이러스	U937 세포; 백시니아	천연두	FACS 분석	YES
레트로바이러스	H9 T 세포; HIV-1	AIDS	FACS 분석	YES

표 B3				
시험관내 다양한 바이러스 계열 - PS-표적화 Abs 에 걸친 PS 발현 및 중요성				
바이러스 계열	시험관내 감염	모델용	제제	억제
아레나바이러스	P388D1 세포; 피친데	라사열	PS-표적화 Abs	YES
	기니아피그 비장세포; 피친데	라사열	PS-표적화 Abs	YES
	베르 세포; 피친데	라사열	PS-표적화 Abs	YES
헤르페스바이러스	HHF-R2 세포; 인간 CMV	폐렴	PS-표적화 Abs	YES
파라믹소바이러스	A549 세포; 각각	폐렴	PS-표적화 Abs	YES
레트로바이러스	PBMCs; HIV-1	AIDS	PS-표적화 Abs	YES

[0401]

표 B3				
시험관내 다양한 바이러스 계열 - PS-표적화 Abs 에 걸친 PS 발현 및 중요성				
바이러스계열	시험관내 감염	모델용	제제	억제
라브도비리다에	HHF-R2 세포; 소포성구내염 바이러스 (VSV)	호흡질환	PS-표적화 Abs	YES

표 B4			
생체내 다양한 바이러스 계열: PS-표적화 Abs 에 걸친 PS 발현 및 중요성			
바이러스 계열	생체내 감염	모델/질환	억제 및 코멘트
아레나비리다에	기니아피그; 피친테의 치명적인 용량	라사열	YES; 50% 생존 vs. 0% 대조군
	기니아피그; 증상 전개 후 치명적인 피친테	라사열	YES 50% 생존 vs. 0% 대조군
	치명적인 피친테로 재공격된 생존한 기니아 피그	라사열	YES 100% 생존
	기니아피그; 치명적인 피친테, 리바비린과 조합	라사열	YES 첨가제 항-바이러스 효과
	햄스터 - 피친테	라사열	YES 30% 생존 vs. 5% 대조군
플라비비리다에	인간 환자; 간염 C 바이러스 (HCV)	간염 C	YES 용량- 의존적 감소된 바이러스 부하
헤르페스비리다에	BALB/c 마우스; LD <sub>80</sub> mCMV	폐렴	YES 100% 생존 vs. 21% 대조군
	SCID 마우스; LD <sub>80</sub> mCMV	폐렴	YES 67% 생존 vs. 17% 대조군
	토끼; 안구 HSV-1	포진성각막염	YES 관리기준과 동등하거나 더 나음 (강시클로비르)
오토믹소비리다에	흰담비; 낮은 병원성 인플루엔자	인플루엔자	YES 감소된 폐 병리학

[0402]

표 B4			
생체내 다양한 바이러스 계열: PS-표적화 Abs 에 걸친 PS 발현 및 중요성			
바이러스 계열	생체내 감염	모델/질환	억제 및 코멘트
라브도비리다에	마우스; 비-치명적인 VSV	호흡질환	YES 상당히 낮은 바이러스 역가

[0403]

[0404]

PS와 바이러스성 감염 사이의 연관성은 또한 이제 문헌에 문서로 잘 기록되어 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 7,906,115; Soares 등, 2008; Mercer and Helenius, 2008; Moody 등, 2010; Morizono 등, 2011; Meertens 등, 2012; Best, 2013; Bhattacharyya 등, 2013; Jemielity 등, 2013; Moller-Tank & Maury, 2014; Birge 등, 2016). 이것은 외피보유 바이러스 도입 및 감염의 향상제로서 PS 및 PS 수용체의 역할을 포함한다 (예를 들어, Moller-Tank & Maury, 2014에서의 표 1 참고). PS, 바이러스성 감염 및 세포외 미세소포 예컨대 엑소좀 사이의 관계가 또한 최근에 점점 더 명백해지고 (Meckes & Raab-Traub, 2011; Sims 등, 2014), 다시 광범위한 바이러스에 적용한다 (예를 들어, Walker 등, 2009; Meckes 등, 2010; Izquierdo-Useros 등, 2010; Meckes & Raab-Traub, 2011).

- [0405] 나아가, PS와 바이러스 사이의 연계성은 외피보유 바이러스에 제한되지 않지만, 비-외피보유 바이러스로 확장한다 (Clayson 등, 1989; Chen 등, 2015). 특히, "PS 지질 소포"를 보여주고, PS 소포가 엔테로바이러스의 효율적인 전염 전달을 가능하게 한다는 것을 보여주는 데이터를 수반하는 Chen 등, 2015의 *Cell* 기사의 표지 페이지 상의 도면을 참고한다. 특정한 기전에 구속되지는 않지만, 하기 근거는 PS가 외피보유 및 비-외피보유 바이러스 둘 모두의 감염에 관여한다는 것을 설명한다.
- [0406] 모든 바이러스는 신규한 숙주 세포의 성공적인 감염을 보장하기 위해 숙주 세포로부터 성숙한 비리온의 적시의 퇴거를 조정한다. 외피보유 바이러스는 숙주 세포 원형질막을 이용하여 다음 숙주 세포로 자손 비리온의 효율적인 도입을 매개하는 바이러스 단백질을 포매한다. PS는 바이러스 방출 이전에 바이러스 감염된 세포의 외측 상에서 발견되며 외피보유 바이러스는 숙주 세포를 빠져나올 때 바이러스 외피 안으로 PS를 합체시킨다.
- [0407] 그것의 성숙한 비리온 안으로 외피를 합체시키지 않는 바이러스는 다른 기전에 의해 숙주 세포를 떠난다. 세포로부터 신규한 비리온을 방출하기 위한 일부 전략적 비-외피보유 바이러스 사용은 감염된 세포 (T 세포 또는 대식세포)에 대한 숙주 면역 반응에 의하거나, 또는 숙주 세포 단백질 합성 또는 셀 구조 상에서 직접적으로 바이러스의 활성으로 인해 직접적으로 야기될 수 있는 세포의 용해를 포함한다. 세포 용해를 유도하기 위해 세포 구조를 변경하는 바이러스의 예는 아데노바이러스이다. 아데노바이러스는 감염 동안 늦게 필라멘트 네트워크 및 단백질 합성을 방해함으로써 세포의 구조 완전성을 변경시키는 몇개의 단백질을 발현한다. 일부 비-외피보유 바이러스는 임의의 세포병리적 효과 없이 비 파괴적 기전을 통해 그것의 자손 바이러스를 방출할 수 있다. 폴리오 바이러스가 세포 용해를 빠르게 (약 8시간) 유도하지만, 이것은 또한 신규한 숙주 세포를 감염시킬 수 있는 PS 지질 소포 내 세포로부터 방출된다. PS-소포에서 폴리오바이러스 입자는 PS-소포로부터 제거된 바이러스 입자보다 HeLa 세포 및 일차 대식세포를 감염시키는 데 더 효율적이고, 아넥신 V로 소포를 차단하면 용량 의존적 방식으로 감염된 세포로부터 소포를 억제하여, PS 지질이 폴리오바이러스 감염에 대한 보조인자이라는 것을 시사한다. 폴리오바이러스에 부가하여, 콕사키바이러스 B3 및 리노바이러스 입자가 또한 PS 지질 소포 안으로 방출되어 (Chen 등, 2015), 세포의 용해없이 성숙한 입자를 선택적으로 방출하기 위해 엔테로바이러스에 의해 이용되는 일반적인 기전을 나타낸다.
- [0408] SV40에 관련하여, SV40은 또한 상기 유형의 PS-지질 소포에서의 세포로부터 방출될 가능성이 있다. 예를 들어, SV40 입자는 세포병리적 효과의 유도 전에 세포로부터 방출이 발견될 수 있는 것으로 보고되었다 (Clayson 등, 1989). 또한, SV40 비리온은 감염 48시간 후에 세포질 평활 소포에서 관측되었고, SV40 입자의 방출은 지질 막을 통한 양이온 수송을 차단함에 의해 세포 내 단백질 수송을 차단하는 나트륨 이온투과담체인 모넨신에 의해 억제되었다. SV40이 속하는 바이러스의 계열인 폴리오마바이러스의 다른 예는 비제한적으로, JC 바이러스, BK 바이러스, 및 머켈 세포 암종 바이러스 (MCV)를 포함한다.
- [0409] 또한, 효율적으로 복제하기 위한 환경을 만들기 위해 많은 바이러스가 숙주 세포의 활성화를 유도해야 할 필요가 있다. 바이러스성 또는 비-바이러스성 활성화제에 의한 세포 활성화는 PS 전좌를 활성화시키는 세포내 칼슘 ( $Ca^{2+}$ )의 상승을 유발시킨다. PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵의 잠재적 작용기전은 따라서 세포 활성화에 필요한 단백질과의 간섭 또는 바이러스 방출을 매개하는 그것의 능력을 유도하여, 면역 청소능 기전에 의한 감염된 세포 또는 바이러스의 PS-매개된 면역 억제 및 청소능을 역전시킨다.
- [0410] 생체내 바이러스 모델은 PS-표적화 항체로 치료된 바이러스-감염된 동물의 증가된 생존을 입증한다. PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵가 이러한 항-바이러스 특성을 발휘하는 것으로 밝혀진 잠재적 기전은 하기를 포함한다: 1) 바이러스 입자에 결합; 2) 감염된 세포에 결합; 3) 바이러스 복제의 억제; 및 4) PS에 결합하는 면역 억제성 세포 수용체를 차단함에 의해 면역 반응의 향상. HIV-1 모델에서의 데이터는 바이러스로 감염된 대식세포에 의해 생성된 비리온이 대식세포의 HIV-1 감염에 대한 보조인자 역할을 하는 PS의 상승된 수준을 갖는다는 것을 입증한다. PS-표적화 항체로 HIV-1에 대한 PS를 차단하는 것은 세포-세포 상호작용을 방지하고 바이러스-표적 세포 융합을 차단할 수 있다. 결과는 또한 바비투시맵이 피친데 바이러스 입자에 결합하고 피친데 바이러스-감염된 기니아 피그의 치료가 항 피친데 항체 및 세포 반응 둘 모두의 발달을 향상시킨다는 것을 나타낸다.
- [0411] 전반적으로, PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵을 사용하여, 외피보유 및 비-외피보유 바이러스를 포함한 모든 바이러스성 감염의 치료는 미국 특허 번호 7,611,704 및 미국 특허 번호 7,906,115에 교시되어 있고, 이 둘 모두는 이러한 치료에 관한 본 개시내용을 보충하기 위해 참고로 본 명세서에 구체적으로 편입된다. 특히, 이들 특허의 표 H, 표 J 및 표 G는 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵 (표 G)과 병용 요법으로 사용될 수 있는 일반적인 항-바이러스 약물과 함께 동물 및 인간에서의 바이러스 감염 및 연관된 질환 (표 H, 표 J)의 치료를 예시하기 위해 구체적으로 편입된다.

[0412] **L. 암 치료**

[0413] 본원의 광범위한 부분은 PS-표적화 항체 분자, 예컨대 바비투시맙을 사용하여, 예를 들어, 면역 관문 항체 분자와 조합하여 종양 및 암을 치료하는 것에 관한 것이다. 양성 종양, 예컨대 청신경종, 신경섬유종, 트라코마, 화농성육아종 및 BPH의 치료가 포함된다. 악성 종양의 치료가 바람직하다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "종양, 종양들, 암 및 암들"은, 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 악성 종양을 나타내는 것으로 일반적으로 의도된다.

[0414] 혈액-발생 종양, 예컨대 백혈병 및 림프종, 및 골수의 다양한 급성 또는 만성 신생물성 질환의 치료가 포함된다. 바람직하게는, 치료되는 종양은 혈관신생이 활성인 종양 및 전혈성 혈관을 갖는 종양을 포함하여 고형 또는 혈관발달된 종양이다. "고형" 및 "혈관발달된" 종양은 혈관 성분을 갖는 종양, 즉, 종양 세포에 산소 및 영양소의 공급을 위해 종양 혈관을 필요로 하는 종양이다.

[0415] 원발성이든 또는 전이성이든, 유방, 난소, 흉부, 폐, 간 (간세포 암종, HCC), 결장, 결장직장, 직장, 전립선, 췌장, 뇌 (신경아교종 및 교모세포종), 자궁경부, 자궁, 자궁내막, 두경부, 귀밑샘, 식도, 위식도, 후두, 갑상선, 위장, 위, 신장 (신장세포 암종, RCC), 담관, 방광, 고환 그리고 암종 (편평상피 및 비-편평상피, 소세포 및 비-소세포), 선암종 및 신경교세포종을 포함한 다른 암뿐만 아니라 흑색종, 머털 세포암종 및 혈액학적 악성 종양에 의해 예시된 바와 같은, 모든 암이 포함된다. 특정 구현예에서, 본 발명은 특히 비-소세포 폐암 (NSCLC) 또는 유방, 췌장, 간, 신장, 직장 또는 난소 암 또는 흑색종에 적용한다. 가장 특히는, 본 발명은 NSCLC 예컨대 비-편평상피 NSCLC에 적용한다.

[0416] 공개된 문헌에 추가하여, PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙을 사용한 모든 암의 치료는 수 많은 미국 특허에 교시되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 6,406,693; 7,422,738; 8,486,391; 7,247,303; 및 7,572,448로, 이들 모두는 이러한 치료에 관한 본 개시내용을 보충하기 위해 참고로 본 명세서에 구체적으로 편입된다. 또한 하기를 참조한다: 치료적으로 효과적인 항암 양에 관한 상기 논의 (부문 I2). PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙의 작용방식이 모든 고형 종양에서 실질적으로 또는 전적으로 동일하기 때문에, 본 발명은 종양 세포 자체의 특정한 표현형 또는 유전자형에 무관하게 모든 고형 종양의 치료에 널리 적용가능하다는 것이 이해될 것이다.

[0417] **M. 병용 요법**

[0418] 본 출원의 상당한 부분, 공개된 문헌 및 수많은 미국 특허는 또한 병용 요법으로 PS-표적화 항체, 예컨대 바비투시맙을 사용하여 암을 치료하는 것에 관한 것이다 (예를 들어, 미국 특허 번호 7,422,738; 미국 특허 번호 8,486,391; 미국 특허 번호 7,572,448).

[0419] 따라서, 치료 방법은 동물 또는 환자가 나타내는 특정 질환 또는 장애, 특히 암 및 바이러스성 감염 및 질환의 치료에 일반적으로 사용되는 임의의 다른 방법과 조합될 수 있다. 주어진 치료적 접근법이 그 자체로 환자의 상태에 해로운 것으로 알려져 있지 않고 PS-표적화 항체 요법을 상당히 상쇄시키지 않는 한, 본 발명과 그것의 조합이 고려된다. 비-악성 질환에 대한 병용 요법이 또한 고려된다.

[0420] 암 치료와 관련하여, 본 발명은 고전적 접근법, 예컨대 수술, 화학 요법, 방사선 요법, 사이토카인 요법, 항-혈관신생 및 동종의 것, 및 새로운 접근법 예컨대 면역-종양학 (IO) 제제와 함께 사용될 수 있다. 본 발명은 따라서 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙이 수술 또는 방사선 치료와 동시에, 전 또는 후에 사용되는 조합된 요법; 또는 종래의 화학요법제 또는 방사선요법 제제, 사이토카인, 항-혈관신생제, 세포자멸사-유도제, 표적화된 요법, IO 제제 또는 기타와 함께, 전 또는 후에 환자에게 투여되는 조합된 요법을 제공한다.

[0421] 수술의 관점에서, 임의의 수술 개입이 본 발명과 조합하여 실시될 수 있다. 방사선요법과 관련하여, 종양 세포 내에서 국소적으로 DNA 손상을 유도하기 위한 임의의 기전, 예컨대  $\gamma$ -조사, X-선, UV-조사, 마이크로웨이브 및 심지어 전자 방출 및 기타 동종의 것이 고려된다. 종양 세포로 방사성 동위원소의 지향된 전달이 또한 고려되며, 이것은 표적화 항체 또는 다른 표적화 수단과 관련하여 사용될 수 있다.

[0422] 암 치료에서 물질의 조합의 일반적인 사용은 잘 알려져 있다. 하나 이상의 제제가 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙과 조합하여 사용되는 경우, 각각의 치료가 별도로 수행될 때 관측된 효과의 조합된 결과가 부가될 필요는 없다. 비록 적어도 부가적인 효과가 일반적으로 바람직하지만, 단일 요법 중 하나 이상의 임의의 증가된 치료 효과 또는 이점 (예를 들어, 감소된 부작용)이 가치가 있을 것이다. 또한, 병행 치료가 상승작용 효과를 나타내는데 특정 요건은 없지만, 이것이 가능하고 유리하다.

[0423] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 발명의 "일차 치료제" 또는 "제1 항암제"는 PS-표적화 항체 예컨대 바비투

시말이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "이차 치료제" 또는 "적어도 제2 항암제"는 면역-종양학 (IO) 제제, 또는 항-바이러스제를 포함한 제2의, 별개의 치료제, 항암제, 즉, 일차 치료제 "이외의" 면역-종양학 (IO) 제제, 또는 항-바이러스제를 포함한 치료제, 항암제이다. 임의의 이차 치료제는 본 발명의 병용 요법에서 사용될 수 있다. 또한, 이차 치료제, "제2 항암제" 또는 "제2 항-바이러스제"는 본원의 지식과 당해 분야의 숙련가의 지식에 따라, 첨가제보다 큰 및 잠재적으로 상승작용 효과인, 첨가제를 달성하는 관점에서 선택될 수 있다.

[0424] 병용 요법, 항종양 요법 또는 항-바이러스 요법을 실시하기 위해, 단순히 동물 또는 환자에게 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵을 또 다른 것, 즉, 제2의, 별개의 치료제, 항암 또는 항-바이러스제와 조합하여, 동물 또는 환자 내에서 그것의 조합된 치료제, 항종양 또는 항-바이러스 작용을 초래하는 효과적인 방식으로 투여할 수 있다. 따라서, 제제는 질환 부위, 예를 들어, 종양, 종양 환경 또는 미세환경 내에서 그것의 조합된 존재를 초래하고 및/또는 동물 또는 환자에서 그것의 조합된 치료적 작용을 발휘하고, 바람직하게는 동물 또는 환자의 면역계 상에 그것의 조합된 치료적 작용을 발휘하기에 효과적인 양 및 효과적인 기간 동안 제공될 것이다. 이 목표를 달성하기 위해, 일차 치료제 및 제2의, 별개의 치료제는 단일 조성물로, 또는 상이한 투여 경로를 사용하는 2 개의 별개의 조성물로서 실질적으로 동시에 투여될 수 있다.

[0425] 대안적으로, PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵은, 예를 들어, 수분 내지 수주 범위인 간격으로 제2의, 별개의 치료제, 항암제 또는 항-바이러스제를 선행 또는 후속할 수 있다. 일차 치료제 및 제2의, 별개의 치료제가 동물 또는 환자에게 별도로 적용되는 특정 구현예에서, 각각의 전달 시간 사이에 작동불능 기간이 존재하지 않도록, 각각의 제제가 여전히 유익하게 조합된 효과를 발휘할 수 있도록 보장할 것이다. 바비투시맵에 관한 현재까지의 임상 경험을 포함한 표준 관행으로부터, 1주 또는 2주는 바비투시맵과 제2의, 별개의 치료제를 투여하는 것 사이의 작동불능 기간이 아니다. 사실상, 약 1주의 간격이 바람직할 수 있다. 바비투시맵과 제2의, 별개의 치료제, 예컨대 면역-종양학 (IO) 제제의 전달 사이의 3, 4, 5 또는 6-주 전달 간격은 또한 유리한 효과를 발휘할 수 있고 병용 요법에 사용될 수 있다.

[0426] 별도로 적시의 병용 요법을 위한 이차 치료제는 본 명세서에서 논의되고 당 업계에서 알려진 것들을 포함한 특정 기준에 기반하여 선택될 수 있다. 그러나, 이전 또는 후속적 투여를 위한 하나 이상의 제2의, 별개의 치료제를 선택하기 위한 선호는 요망하는 경우 실질적으로 동시 투여에서의 이의 사용을 배제하지는 않는다.

[0427] 암의 관점에서, 일차 치료제를 "사전" 투여하기 위해 선택되고 증가되고 잠재적으로 상승작용 효과를 달성하도록 설계된 제2의, 별개의 항암제는 종양 미세환경에서 PS의 발현을 유도하는 제제를 포함한다. 예를 들어, 국소화된 칼슘 생성을 자극하고, 원형질막의 외부 표면으로 PS를 이동시키는 막 수송체를 활성화시키고, 종양 내피를 손상시키고, 사전세포자멸적 변화를 유발하고 및/또는 종양 내피 또는 종양 세포에서 세포자멸사를 유도하는 제제는 일반적으로 증가된 PS 발현을 초래할 것이다. 이러한 제제의 예는 도세탁셀 및 파클리탁셀이다. PS는 그런 다음 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵을 사용하여 표적화될 수 있고, 따라서 전체적인 치료적 효과를 증폭시키고, 또한 숙주 효과기 (보체, ADCC, 항체-매개된 식균작용, CDC)를 통한 증가된 공격을 제공한다.

[0428] 종양 혈관에는 존재하지만 정상 휴식 혈관에는 존재하지 않는 것과 같은 혈관신생, 리모델링 또는 활성화된 내피 세포에 대한 선택성을 갖는 약물이 또한 종양 미세환경에서 PS의 노출을 선택적으로 야기하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 제제의 예는 콤프레타스타틴 및 도세탁셀이다. 이는 다시 증가된 항체 결합 및 숙주 효과기 기전의 향상된 개시로 이어질 것이다.

[0429] 일차 치료제 "에 후속적인" 투여하기 위해 선택되고 증가되고 잠재적으로 상승작용 효과를 달성하도록 설계된 제2의, 별개의 항암제는 일차 치료제의 효과로부터 이점이 있는 제제를 포함한다. PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵은 종양 괴사를 야기한다. 따라서, 후속적인 투여를 위한 효과적인 제2의, 별개의 항암제는 전이를 억제하는 항-혈관신생제; 생체내 악성 세포로부터 접근가능한 세포내 항원에 대해 특이적인 항체와 같은, 괴저성 종양 세포를 표적화하는 제제 (미국 특허 번호 5,019,368; 4,861,581 및 5,882,626); 및 주변에서 생존할 수 있는 임의의 종양 세포를 공격하는 화학치료제 및 항종양 세포 면역접합체를 포함한다.

[0430] 일부 상황에서, 치료에 대한 기간을 상당히 연장시키는 것이 바람직할 수 있어, 며칠 (2, 3, 4, 5, 6 또는 7), 몇 주 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8) 또는 심지어 몇 개월 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8)이 각각의 투여 사이에 경과한다. 이는 하나의 치료가 실질적으로 종양을 파괴하려는 의도이고, 그리고 또 다른 치료는 항-혈관신생제의 투여와 같은 미세 전이 또는 종양 재생을 방지하기 위한 의도인 상황에서 유리할 것이다. 그러나, 항-혈관신생제는 효과적인 상처 치유를 위해 수술 후 신중한 시간에 투여되어야 한다. 항-혈관신생제는 그런 다음 환자의 수명 동안 투여될 수 있다.

- [0431] 일차 치료제 또는 제2의, 별개의 치료제 중 1 초과의 투여가 이용될 것으로 또한 구상된다. 일차 치료제 및 제2의, 별개의 치료제는 격일 또는 주에 상호교환적으로 투여될 수 있거나; 또는 하나의 제제의 순서가 주어지고, 이어서 다른 치료의 순서가 제공될 수 있다. 임의의 경우에, 병용 요법을 사용하여 치료 효과를 달성하기 위해, 요구되는 모든 것은 투여의 시간에 무관하게 치료적 효과를 발휘하기에 효과적인 조합된 양으로 두 제제를 전달하는 것이다.
- [0432] **M1. 화학요법**
- [0433] 실질적으로 동시에 투여되든 또는 순차적으로 투여되든, PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵은 하나 이상의 화학 치료제 또는 약물과 조합하여 투여될 수 있다. 화학치료 약물은 증식하는 종양 세포를 사멸시킬 수 있어, 전체적인 치료에 의해 생성된 괴저성 영역을 향상시킬 수 있다. 따라서, 약물은 본 발명의 일차 치료제의 작용을 향상시킬 수 있다.
- [0434] 대부분의 암 화학치료 약물은 분열하는, 산소화된 세포에 대해 선택적이다. 이들은 화학치료 약물이 일차 치료제와 상이한 표적에 작용하여 보다 완전한 항종양 효과를 초래하므로 병용 요법에서 이점을 갖는다. 예를 들어, 화학치료 약물은 종양 주변에서 빠르게 분열하는 산소화된 종양 세포에 대해 선택적으로 활성이다. 종양 주변의 잘-산소화된, 혈관신생 혈관에 대해 선택적인 항-혈관신생약물도 또한 조합에 효과적일 수 있다.
- [0435] 종양 혈관에서 혈전의 형성을 유도함으로써, 본 발명의 일차 치료제는 또한 종양 내에 약물을 보유 또는 포획함으로써 화학치료 약물의 작용을 향상시킬 수 있다. 따라서 화학치료제는 종양 내에 유지되고, 반면에 약물의 나머지는 신체에서 제거된다. 따라서, 종양 세포는 장기간 동안 더 높은 농도의 약물에 노출된다. 종양 내에 약물의 이 포획은 약물의 용량을 감소시켜, 치료를 더 안전할뿐만 아니라 더 효과적으로 하는 것을 가능하게 한다.
- [0436] 본 발명에서 조합되는 추가의 약물은, 그것의 항종양 효과를 달성하기 위해 감소된 용량의 제2 약물이 필요하도록, 일차 치료제의 작용에 의해 약물에 "감작된" 세포에 작용하는 것들이다. 예를 들어, 이것은 제2 약물의 작용의 주요 구성요소가 종양 혈관에 발휘되어 본 발명의 항체 또는 제제가 세포를 약물에 감작시키는 경우에 발생할 수 있다. 본 발명의 일차 치료제가 직접적으로 또는 사이토카인 방출의 자극을 통해 종양 세포를 제2 약물에 감작시키는 경우에도 마찬가지이다.
- [0437] 병용 요법에 대해 다른 적합한 제2 항암제는, 예를 들어, 면역계의 면역억제성 성분의 활성을 선택적으로 억제함에 의해 숙주 효과기 세포의 활성을 증진시키는 것들이다. 이러한 제제는 그것의 기전의 일부로서 효과기 세포에 의한 공격을 자극하는 본 발명의 일차 치료제가 보다 공격적으로 작용할 수 있게 한다. 이러한 제제의 예는 도세탁셀이다.
- [0438] 다른 바람직한 항암제는, 예를 들어, TGFβR1 키나제 억제제 II LY3200882, 렌반티닙 (VEGFR1, VEGFR2, 및 VEGFR3 키나제에 대한 활성), 및 메레스티닙 (MET의 소분자 억제제 및 몇 개의 다른 수용체 티로신 키나제 예컨대MST1R, FLT3, AXL, MERTK, TEK, ROS1, NTRK1/2/3, 및 DDR1/2)을 포함한다.
- [0439] 비록 일차 치료제의 작용의 정확한 기전(들)을 이해하는 것이 본 발명의 치료를 실시하기 위해 필요하지는 않지만, 이러한 기전에 관한 데이터 및 합리적 추론이 본 발명에서 조합된 사용을 위한 특정 제2 항암제를 선택하는데 사용될 수 있다. 선택된 병용 요법의 유효성은 최초 데이터 및 제안된 작용 기전을 차례로 뒷받침하며, 병용 요법을 실시하기 위한 바람직한 카테고리의 제 2 항암제를 또한 초래한다.
- [0440] 세포사멸사를 유도하는 약물은 병용 요법에서 사용하기에 바람직하다. 예를 들어, 도세탁셀은 미세소관에 결합하고 세포 유사분열을 파괴함에 의해 세포사멸사 및 따라서 PS 노출을 유도한다 (Hotchkiss 등, 2002). 준임상 농도에서 도세탁셀을 갖는 종양 혈관 및 종양 세포를 정렬하는 내피 세포의 치료는 세포 표면에서 PS 발현을 유도하는 것으로 알려져 있다.
- [0441] PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맵의 항종양 효과는 면역 효과기 기능의 Fc 도메인-매개된 확대, 예컨대 ADCC, CDC, 사이토카인 생산의 자극, 및 이러한 기전의 조합을 포함한다. 이것은 또한, 다른 연구가 도세탁셀로 유발된 암 환자의 치료가 혈청 IFNγ, IL-2, IL-6 및 GM-CSF 사이토카인 수준에서의 증가를 유발시켜, 자연 살해 (NK) 및 림포카인 활성화된 살해 (LAK) 세포의 활성을 향상시킴에 의해 이들 환자에서 항종양 면역 반응을 확대한다는 것을 나타낸 바와 같이, 도세탁셀에 관련된다.
- [0442] 따라서, 도세탁셀은 투여된 항체의 PS 발현 및 결합 둘 모두를 유도하고, 또한 항종양 효과를 매개하는 면역 효과기의 활성을 향상시킬 것이다. 전술한 고려사항들에 기반하여, 항체와 도세탁셀의 조합이 바람직한 구현예이다.

[0443] 따라서, 세포자멸사를 유도하는 도세탁셀 및 다른 화학치료제가 본 발명의 병용 치료에 사용하기에 바람직한 제제이다. 도세탁셀과 같은 세포자멸사를 유도하는 화학치료제 약물과의 조합은 종양 맥관구조 내피 세포 및 종양 세포 구획을 상승작용으로 공격하여, 치료 효능을 현저하게 향상시킬뿐만 아니라 독성을 낮추어야 한다. 이들 조합은 유방암 치료, 특히 도세탁셀을 사용한 메트로놈 화학요법과 본 발명의 항체의 조합에 사용하기 위해 고려된다.

[0444] 병용 요법을 위한 예시적인 화학치료제가 표 C에 열거되어 있다. 열거된 각각의 제제는 예시적이고 제한되지 않는다. 치료되는 병태에 의존하여 투약량에서의 변화가 발생할 수 있다. 치료하는 의사는 개별 대상체에 대해 적절한 용량을 결정할 수 있을 것이다. 특정 바람직한 구현예에서 도세탁셀이 사용되며, 예컨대 도세탁셀은 60 mg/m<sup>2</sup>의 개시 용량 투여되거나 또는 도세탁셀은 75mg/m<sup>2</sup>의 양으로 환자에게 투여된다.

**표 C**  
병용 요법을 위한 예시적인 화학치료제

부류	제제의 유형	예	질환
알킬화제	질소 머스타드	메클로르에타민 (클로르메틴, 무스틴, 길소머스타드, HN <sub>2</sub> ) Mustargen <sup>®</sup>	호지킨 질환, 비-호지킨 림프종
		사이클로포스파마이드 (사이토포스판) Cytosan <sup>®</sup> , Neosar <sup>®</sup> , Revimmune <sup>®</sup>	급성 및 만성림프구성 백혈병, 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 신경교세포종, 유방, 난소, 폐, 윌름스종양, 자궁경부, 고환, 연조직 육종
		이포스파마이드 Mitoxana <sup>®</sup> , Ifex <sup>®</sup>	비-호지킨 림프종, 연조직 육종, 골형성육종, 고환, 유방, 폐, 자궁경부, 난소, 뼈
		멜팔란 (L-사르콜라이신) Alkeran <sup>®</sup>	다발성골수종, 유방, 난소, 흑색종
		클로르암부실 Leukeran <sup>®</sup>	만성 림프구성 백혈병, 일차 거대 글로블린 혈증, 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 난소
	에틸렌이렌 및 메틸멜라민	헥사메틸멜라민(알트레 타민, HMM) Hexalen <sup>®</sup>	난소
		티오테파	방광, 유방, 난소
	알킬설폰네이트	부설판 Myleran <sup>®</sup> , Busulfex <sup>®</sup>	만성과립구성 백혈병
	니트로소우레아	카부스틴 BiCNU <sup>®</sup>	호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 원발성뇌종양, 다발성골수종, 악성흑색종, 신경아교종, 다형상교모세포종, 수모세포종, 별아교세포종
		로부스틴 (CCNU) CeeNU <sup>®</sup>	호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 원발성뇌종양, 소세포폐
		세부스틴 (메틸-CCNU)	원발성뇌종양, 위, 결장
		스트렙토조신 (스트렙토조토신) Zanosar <sup>®</sup>	악성 체장 인슐린종, 악성암양종

[0445]

부류	제제의 유형	예	질환
	트리아진	다카바진 (디메틸트리아제노- 이미다졸-카복사미드, 이미다졸카복사미드) DTIC <sup>®</sup> , DTIC-Dome <sup>®</sup>	악성 흑색종, 호지킨 질환, 연조직육종, 악성 체장 인슐린종
		테모졸로마이드 Temodar <sup>®</sup> , Temodal <sup>®</sup>	성상세포종
	메틸하이드라진 유도체	프로카바진 (N-메틸하이드라진, MIH) Matulane <sup>®</sup> , Natulan <sup>®</sup> , Indicarb <sup>®</sup>	호지킨 질환, 다형상교모세포종
항-대사들	엽산유사체	메토티렉세이트 (아메토프테린)	급성 림프구성 백혈병, 용모막암종, 근상식육종, 유방, 두경부, 폐, 골원성육종, 교모세포종
		아미노프테린	백혈병
	엽산 항대사물질	페메트렉세드 Alimta <sup>®</sup>	늑막중피종, 비-소세포폐암, 식도
		탈티트렉세드 Tomudex <sup>®</sup>	결장직장
	피리미딘유사체	플루오로우라실 (5-플루오로우라실, 5-FU, 플루오우라실, 플루오로데옥시우리딘) Efudex <sup>®</sup> , Carac <sup>®</sup> , Fluoroplex <sup>®</sup> 플록수리딘(전구약물) FUDR <sup>®</sup> 독시플루리딘	유방, 결장, 위, 체장, 난소, 두경부, 비노기방광, 전암성피부병변 (국소)
		사이타라빈 (시토신아라비노시드, ara C) Cytosar-U <sup>®</sup> , Tarabine PFS <sup>®</sup> , Depocyt <sup>®</sup> 카페시타빈 (전구약물) Xeloda <sup>®</sup> 아자시티딘	급성 과립구성 및 급성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종

[0446]

부류	제제의 유형	예	질환
		젬시타빈 Gemzar®	체장, 방광, 유방, 식도 및 비-소세포폐암, 림프종
	퓨린 유사체 및 관련된 억제제	티오구아닌 (티오구아닌, 6-티오구아닌; TG)	급성 과립구성, 급성 림프구성, 만성 과립구성 및 만성 골수 백혈병
		펜토스타틴 (2-데옥시코포르마이신)	모발세포 백혈병, 근상식육종, 만성 림프구성 백혈병
		머캅토피린 (6-머캅토피린, 6-MP) Purinethol®	급성 림프구성, 급성 과립구성 및 만성 과립구성 백혈병, 비-호지킨 림프종
		클라드리빈 (2CDA) Leustatin®	모발세포 백혈병, B 세포 백혈병, 림프종
		클로파라빈 Clolar®, Evoltra®	급성 림프아구성 백혈병, 급성골수 백혈병, 유년 골수단구성 백혈병
		플루다라빈 (플루다라빈포스페이트) Fludara®	혈액학적 악성종양
		빈카알카로이드	빈블라스틴 (VLB)
	빈크리스틴 Oncovin®		급성 림프구성 백혈병, 신경교세포종, 윌름스종양 (신아세포종), 횡문근육종, 호지킨질환, 비-호지킨 림프종, 소세포폐
	빈데신 Eldisine®		백혈병, 림프종, 흑색종, 유방, 폐
	비노렐빈 Navelbine®		유방, 비-소세포폐
	포도필로록신 에피포도-필로록신 토포이소머라제 II의 억제제	에토포시드 (에토포시드포스페이트) Eposin®, Etopophos®, Vepesid®, VP-16®	고환, 소세포폐 및 다른 폐, 유방, 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 급성 과립구성 백혈병, 카포시육종, 다형상교모세포종
		테니포시드 Vumon®, VM-26®	급성 림프구성 백혈병

[0447]

부류	제제의 유형	예	질환
천연 생성물	안트라사이클린 항생제 (안트라사이클린)	다우노루비신 (다우노마이신, 루비도마이신) Cerubidine®	급성 과립구성 및 급성 림프구성 백혈병, 신경교세포종
		독소루비신 (하이드록시- 다우노루비신, 아드리아마이신) Rubex®, Doxil®	연조직, 골발생 및 다른 육종; 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 급성 백혈병; 유방, 비뇨생식, 갑상선, 폐, 위, 난소, 갑상선, 방광, 신경교세포종, 다발성골수종
		에피루비신 Ellence®, Pharmorubicin®, Ebewe®	유방, 난소, 위, 폐; 림프종
		이다루비신 (4- 데메톡시-다우노루비신) Zavedos® Idamycin®	급성 골수 백혈병
		발루비신 (N- 트리플루오로-아세틸- 아드리아마이신-14- 발레레이트) Valstar®	방광
	안트라센디온	미록산트론	급성 과립구성 백혈병, 유방, 비-호지킨 림프종
		픽산트론	유방, 비-호지킨 림프종
	폴리펩타이드 및 펩타이드 항생제	블레오마이신 Blenoxane®	고환, 두경부, 피부, 식도, 폐 및 비뇨생식관; 호지킨 질환, 비- 호지킨 림프종, 편평상피세포암종
		악티노마이신-D Dactinomycin®	응모막암종, 윌름스종양, 횡문근육종, 고환, 카포시육종
		펠리카마이신(미트라마 이신) Mithracin®	고환, 악성 고칼슘혈증
		미토마이신 (미토마이신 C)	위, 자궁경부, 결장, 유방, 췌장, 방광, 두경부, 식도
	효소	L-아스파라기나제 Elspar®	급성 림프구성 백혈병, 비만세포종양

[0448]

부류	제제의 유형	예	질환
천연 생성물	생물학적 반응 조절제	인터페론알파 (IFN 알파)  페길화된인터페론 Multiferon <sup>®</sup> , Roferon <sup>®</sup> , Pegasys <sup>®</sup> , IntronA <sup>®</sup> , PegIntron <sup>®</sup>	모발세포 백혈병, 카포시육종, 흑색종, 암양종, 신장세포, 난소, 방광, 비-호지킨 림프종, 균상식육종, 다발성 골수종, 만성 과립구성 백혈병
세포골격 교란물질	탁산	탁솔 (파클리탁셀) Abraxane <sup>®</sup>	유방, 난소, 폐, 두경부, 카포시육종
		도세탁셀 Taxotere <sup>®</sup>	유방, 난소, 폐, 결장직장, 난소, 위, 신장, 전립선, 간, 두경부, 흑색종
	콤브레타스타틴	콤브레타스타틴 A-4 CA-4-P	갑상선
다른 제제	백금 배위 착물	시스플라틴 (시스-DDP, 시스플라티넘)	고환, 난소, 방광, 두경부, 폐, 갑상선, 자궁경부, 자궁내막, 신경교세포종, 골원성육종, 림프종
		카보플라틴 Paraplatin <sup>®</sup>	난소, 폐, 두경부
		옥살리플라틴 Eloxatin <sup>®</sup> , Oxaliplatin Medac <sup>®</sup>	결장직장
	캄프토테신 토포이소머라제 I의 억제제	토포테칸 Hycamtin <sup>®</sup>	난소, 폐
		이리노테칸 (CPT-11) 캄프토테사르	결장
	치환된 우레아	하이드록시우레아 (하이드록시카바마이드)	만성 과립구성 백혈병, 진성 적혈구 증가증, 필수 혈소판 증가증, 악성 흑색종
	에포틸론	에포틸론	전이성 또는 국소적으로 진행된 유방암
	히스톤탈아세틸화 효소억제제	보리노스타트 Zolinza <sup>®</sup>  로미덱신 Istodax <sup>®</sup>	피부 T 세포 림프종 (CTCL) 주변 T-세포 림프종 (PTCL)

[0449]

부류	제제의 유형	예	질환
	프로테아솜억제제	보르테조미드 Velcade®	재발한 다발성 골수종 및 외투세포 림프종
	레티노이드	트레티노인 알리트레티노인 벡사로텐 Targretin®	전골수구성 백혈병 카포시육종 피부 T 세포 림프종
	부신피질	미토탄 ( <i>o,p'</i> -DDD) Lysodren®	부신피질
	스테로이드억제제	아미노글루테티미드 Cytadren®	유방
	티로신키나제 억제제	약시티닙	유방, 신장세포암종, 췌장
		다사티닙 (BMS-354825) Sprycel®	만성골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 전이성 흑색종
		에블로티닙 (OSI-774) Tarceva®	비-소세포폐암, 췌장
		제피티닙 (ZD1839) Iressa®	비-소세포폐암
		이마티닙 (CGP57148B 또는 STI-571) Gleevec®, Glivec®	만성 골수성 백혈병, 위장
		라파티닙 (GW572016) Tykerb®, Tyverb®	유방
		소라페닙 Nexavar®	신장세포암종, 간세포암종
		렌바티닙 LENVIMA®	신장세포암종, 방사성 요오드-내성 분화된 갑상선암 (RAI-내성 DTC)
		메레스티닙 (LY2801653) LY3200882	AML, NSCLC, 고형 종양,
		수니티닙 (SU11248) Sutent®	진행된 또는 전이 암 신장세포암종, 위장, 비- 소세포폐암, 유방

[0450]

부류	제제의 유형	예	질환
		베부라페닙 Zelboraf <sup>®</sup>	후기 단계 흑색종
		비스모데킵 Erivedge <sup>®</sup>	기저-세포암종 (BCC)
단클론성 항체	수용체티로신키나제항체	세록시맵 (항-EGFR) Erbix <sup>®</sup>	결장직장, 두경부
		파니투맵 (항-EGFR) Vectibix <sup>®</sup>	결장직장
		트라스투주맵 (항-HER2/neu, erbB2 수용체) Herceptin <sup>®</sup>	유방, HER2/neu 암
	CD20	리툽시맵 Rituxan <sup>®</sup> , MabThera <sup>®</sup> , Reditux <sup>®</sup>	비-호지킨 림프종, B-세포 백혈병
		토시투맵 (항-CD20- <sup>131</sup> I) Bexxar <sup>®</sup>	여포 림프종, 비-호지킨 림프종
		알렘투주맵 (항-CD52) Campath <sup>®</sup>	만성 림프구성 백혈병 (CLL), T-세포 림프종
		베바시주맵 (항-VEGF) Avastin <sup>®</sup>	결장, 비-소세포폐암, 유방, 신장세포암종, 다형상교모세포종, 호르몬-내성 전립선암, 뇌종양
		젬투주맵 (항-CD33-칼리키아마이신) Mylotarg <sup>®</sup>	급성 골수성 백혈병
	호르몬 및 길항제	아드레노-코르티코스테로이드	프레드니손
프로게스틴		하이드록시프로게스테론카프로에이트 메드록시프로게스테론아세테이트 메게스트롤아세테이트 Megace <sup>®</sup>	자궁내막, 유방

[0451]

부류	제제의 유형	예	질환
	에스트로겐	디에틸stil베스트롤 에티닐에스트라디올 Estramustine <sup>®</sup> (메클로르에타민유도체)	유방, 전립선
	항에스트로겐	타목시펜 Nolvadex <sup>®</sup> , Istubal <sup>®</sup> , Valodex <sup>®</sup>	유방
	안드로겐	테스토스테론프로피오네이트 플루옥시메스테론(할로테스틴)	유방
	안티안드로겐	플루타미드 (Flutamin) Eulexin <sup>®</sup>	전립선
	유형 II 5-알파-환원 효소 억제제	피나스테라이드 Proscar <sup>®</sup> , Fincar <sup>®</sup>	전립선
	안드로겐 수용체 길항제	닐루타마이드 Anandron <sup>®</sup> , Nilandron <sup>®</sup>	전립선
		바이칼루타마이드 Casodex <sup>®</sup>	전립선
	고나도트로핀-방출 호르몬 (GnRH) 길항제	아바렐릭스 Plenaxis <sup>®</sup>	전립선
	고나도트로핀-방출 호르몬 (GnRH) 유사체 또는 효능제	고세렐린 Zoladex <sup>®</sup>	전립선
		듀프롤라이드 Lupron <sup>®</sup> , Lupron Depot <sup>®</sup> , Viadur <sup>®</sup> , Eligard <sup>®</sup> , Prostap <sup>®</sup>	전립선, 유방

[0452]

[0453]

**N. 면역요법(IO) 조합**

[0454]

본 발명의 구현에는 면역요법 또는 면역-종양학 (IO) 제와 조합한 PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙으로 암 환자의 치료를 포함한다. 병용 요법을 위한 예시적인 면역치료적 제제는 **표 D**에 열거되어 있다. IO 제제의 특정 바람직한 예는 임상 치료 또는 인간 임상 시험, 바람직하게는 후기 단계 임상 시험에 대해 승인된 것들, 예컨대 **표 E**에 기재된 것들이다. 치료를 위한 사용 및 징후에 대한 용량은 **표 E**의 세부 사항에 의해 예시된 바와 같이 당해 분야의 숙련가에게 잘-알려져 있다.

[0455]

실시에 XVI에서의 데이터에 의해 직접적으로 지지된 바와 같이, PS-표적화 항체 예컨대 바비투시맙과 병용 요법을 위해 특히 바람직한 IO 제제는 "관문 억제제"로, 또한 본 명세서에서 일명 "면역 관문 항체"이다. 적합한 "면역 관문 항체"는 활성화 면역 관문, 수용체 또는 분자에 결합하는 효능적 (활성화) 항체, 예컨대 CD28, OX40 및/또는 GITR, 및 억제성 면역 관문, 수용체 또는 분자에 결합하는 길항적 (차단) 항체, 예컨대 PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3 및/또는 LAG-3을 포함한다. 이러한 차단 항체는 일상적으로 "면역 관문 억제제"로 지칭되고, 또한 본 명세서에서 사용된다. 몇 개의 이러한 항체가 또한 **표 E**에 기재되어 있고, 임상 치료 또는 후기 단계 임상 시험에서 승인되었다.

[0456]

면역 관문 항체 (면역 관문 억제제)의 현재 가장 바람직한 예는 "CTLA-4, PD-1 또는 PD-L1에 결합하는 차단 항체"이다. CTLA-4, PD-1 또는 PD-L1에 결합하는 몇 개의 이러한 차단 항체, 및 그것의 선택, 제조 및 사용을 위한, 기능적 검정을 포함한 방법은, **표 F**에 기재된 바와 같이, 당해 분야의 숙련가에게 잘-알려져 있다. 이들은 CTLA-4에 대한 차단 항체, 예컨대 이필리무맙 및 트레멜리무맙; PD-1에 대한 차단 항체, 예컨대 니볼루맙, 세미프리맙 (REGN2810), CBT-501, CX-072, 및 켈브롤리주맙; PD-L1에 대한 차단 항체, 예컨대 더발루맙 (MEDI4736), 아벨루맙, LY-3300054, CX-188, 및 아테졸리주맙; 및 "IO 이중항"으로 알려진, 이러한 항체 중 임의의 하나 이상의 조합을 포함한다.

- [0457] 상기 차단 항체 중, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 더발루맙 및 아테졸리주맙이 바람직하고, 아테졸리주맙이 특히 바람직하다. 트레멜리무맙, 니볼루맙, 더발루맙 및 아테졸리주맙에 대한 주요 미국 특허는 각각 미국 특허 번호 6,682,736, 미국 특허 번호 8,008,449, 미국 특허 번호 8,779,108 및 미국 특허 번호 8,217,149이다. 아테졸리주맙과 조합한 바비톡시맙의 사용은 실시예 XIX에 상세히 제시되어 있다. 동일한 연구의 일부로서 뿐만 아니라 하나 이상의 다른 치료 선택에서, 아테졸리주맙은 또 다른 면역 관문 항체, 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1에 결합하는 또 다른 차단 항체, 또는 임의의 관문 억제체에 결합하는 이중 특이적 차단 항체에 의해 대체될 수 있다. 상이한 차단 항체를 선정함에 있어서, 당해 분야의 숙련가는, 예를 들어, 표 E, 선택적으로 표 F에서 언급된 바와 같이, 문헌으로부터 적합한 용량 및 투여 계획을 알 것이다.
- [0458] 표 F에 부가하여, 항-CTLA-4 항체의 다른 적합한 예는, 특히 기탁된 하이브리도마로부터 정의된 항체로부터 선택된 CDR (CDR3, CDR2 또는 CDR1)을 포함하는 항-CTLA-4 항체에 관한 것인, 미국 특허 번호 6,207,156에 기재된 것들이다.
- [0459] 표 F에 부가하여, 항-PD-L1 항체의 다른 적합한 예는, 특히 화학요법 조합을 포함한, 인간 항-PD-L1 항체로 PD-L1 과발현 암을 치료하는 것에 관한, 미국 특허 번호 8,168,179; 특히 키메라, 인간화된 및 인간 항체를 포함하여, PD-L1에 대한 항체로 종양을 치료하는 것에 관한, 미국 특허 번호 9,402,899; 및 특히 항-PD-L1 항체 및 화학요법으로 암을 치료하는 것에 관한, 미국 특허 번호 9,439,962에 기재된 것들이다. 이들 항-PD-L1 항체 조성물 및 방법은 Ono Pharmaceuticals 및 동업자들에 의해 개발 중인 것들을 포함한다.
- [0460] PD-L1에 대한 추가의 적합한 항체는 미국 특허 번호 7,943,743, 번호 9,580,505 및 번호 9,580,507에 기재된 것들, 이들의 키트 (미국 특허 번호 9,580,507) 및 항체를 인코딩하는 핵산 (미국 특허 번호 8,383,796)이다. 이러한 항체는 PD-L1에 결합하고 기준 항체와 결합에 대해 경쟁하고; VH 및 VL 유전자에 의해 정의되거나; 또는 정의된 서열 또는 이들의 보존적 변형의 중쇄 및 경쇄 CDR3 (미국 특허 번호 7,943,743), 또는 중쇄 CDR3 (미국 특허 번호 8,383,796)에 의해 정의되거나; 또는 기준 항체에 대해 90% 또는 95% 서열 동일성을 가진다. 이들 항-PD-L1 항체는 또한 정의된 정량적 (결합 친화도를 포함함) 및 정성적 특성, 면역접합체 및 이중 특이적 항체를 갖는 것들을 포함한다. 추가로, 이러한 항체를 사용하는 방법, 및 단일 사슬 형식 항체와 면역 반응을 향상시키는 데 있어 단리된 CDR의 형식으로 되는 것들 (미국 특허 번호 9,102,725)을 포함하여, 정의된 정량적 (결합 친화도를 포함함) 및 정성적 특성을 갖는 것들이 포함된다. 미국 특허 번호 9,102,725에서와 같이 면역 반응을 향상시키는 것은 암 또는 감염성 질환, 예컨대 바이러스, 박테리움, 진균 또는 기생충에 의한 병원성 감염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이들 항-PD-L1 항체 조성물 및 방법은 제품, BMS936559를 포함한다.
- [0461] PD-L1에 대한 추가의 적합한 항체는 정의된 CDR 서열의 항체 및 경쟁 항체를 포함한, PD-L1 상의 특정 에피토프에 대한 항체; 핵산, 벡터, 숙주 세포, 면역접합체; 검출, 진단, 예후 및 바이오마커 방법; 및 치료 방법에 관한, 미국 특허 출원 번호 2016/0009805에서의 것들이다.

표 D  
 병용요법에 대한 예시적인 면역치료제 제제

항종양제	표적	요법	병용사항 포함	주제	시험법
ACA-125 아티무	CA-125 / MUC16	단일요법		난소암	I/II
	면역계	조합	아티무, 부가로: 항PD1	난소암	II
	면역계	조합	아티무, 플라스, 카보플리딘, 및 파클리탁셀	난소암	III
ADITAP Ad-REC/Dkk-3	면역계	조합	아티무, 온코인, 및 니볼루맙	고형 종양	I
	면역계	단일요법		유방암	I
	면역계	단일요법		전립선암	I
ADU-214 ADU-623 ADU-741	면역계	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	I
	면역계	단일요법		뇌암 (양성 신경아교종, AA 및 GBM)	I
	면역계	단일요법		전립선암	I/II
ADXS-CHER2	면역계	단일요법		유방암	I
	면역계	단일요법		전립선암	I
	면역계	단일요법		유방암	I/II
ADXS-PSA	면역계	단일요법		고형암	I/II
	면역계	단일요법		전립선암	I/II
	면역계	단일요법		전립선암	I/II
AE37	면역계	단일요법	ADXS-PSA + 펠트롤리주맙	전립선암	I/II
	면역계	단일요법		유방암	II
	면역계	단일요법	AE37 + GM-CSF	전립선암	I
AEZS-120 AG-858	면역계	단일요법		전립선암	I
	면역계	단일요법	플라스클라비, 이리디나비리딘, 및 비르마텐, (CM1)	양성 고소성 백혈병 (CM1)	I
	면역계	단일요법	AG-858, 플라스, 클리넥	양성 고소성 백혈병 (CM1)	II
AGL101H AGS-003	면역계	단일요법		홍역증	I/II
	면역계	단일요법	AGS-003 + 후린	신장세포암 (RCC)	II
	면역계	단일요법		신장세포암 (RCC)	I/II
ALEC/AT	면역계	단일요법	AGS-003 + 후린/니비	신장세포암 (RCC)	II
	면역계	단일요법	AGS-003 + 후린/니비	신장세포암 (RCC)	III
	면역계	단일요법		신장세포암 (RCC)	II
알루스틸	면역계	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	면역계	단일요법		뇌암 (양성 신경아교종, AA 및 GBM)	I
	면역계	단일요법		전립선암	I
알루스틸 + 그주파 필러	면역계	단일요법		전립선암	I
	면역계	단일요법		전립선암	I
	면역계	단일요법		전립선암	I
알루스틸 + 닥트셀	면역계	단일요법		유방암	I/II
	면역계	단일요법		유방암	I/II
	면역계	단일요법		전립선암	I/II
알루스틸 + 닥트셀 + 닥트셀	면역계	단일요법		전립선암	I/II
	면역계	단일요법		전립선암	I/II
	면역계	단일요법		전립선암	I/II
알루스틸 + 그주파 필러 + 닥트셀 + 닥트셀	면역계	단일요법		간세포 (간) 및 (HCC) (아차킨어 포함)	I/II
	면역계	단일요법		유방암	I/II
	면역계	단일요법		유방암	I/II
알루스틸 + 그주파 필러 + 닥트셀 + 닥트셀 + 닥트셀	면역계	단일요법		전립선암	I/II
	면역계	단일요법		전립선암	I/II
	면역계	단일요법		전립선암	I/II
알루스틸 + 그주파 필러 + 닥트셀 + 닥트셀 + 닥트셀 + 닥트셀	면역계	단일요법		간세포 (간) 및 (HCC) (아차킨어 포함)	I/II
	면역계	단일요법		유방암	II
	면역계	단일요법		유방암	III
알루스틸 + 그주파 필러 + 닥트셀 + 닥트셀 + 닥트셀 + 닥트셀 + 닥트셀	면역계	단일요법		전립선암	II
	면역계	단일요법		전립선암	III
	면역계	단일요법		전립선암	III

[0462]

[0463]

이동매	표적	유형	세포사멸 조합	조직	시점/비이식
모노클로날 항체	IL2R	단일유형		종괴종	전이성
AIVAC	면역계	조합	AIVAC 및 GM-CSF 주사, 인터페론 베타	종괴종	II
아플리모진	HPV	단일유형		자궁경부외형이상	III
	HPV	단일유형		자궁경부외형이상	IIIh
AMP-224	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		고형종양	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합		결장직장암 (CRC)	I
임플라민	IL13	조합	신장외 종양 세포 유세포 (DC-1) + 액티비틴 + 프리비나	난소암	III
	IL13	조합	임플라민 + HER-2 억제제,  엠폴리진 + GM-CSF + HER-2 억제제	유방암	III
	IL13	조합	베레포신 + 리툰리머드 + TNF	결장직장암 (CRC)	III
	IL13	단일유형		결장직장암 (CRC)	III
	IL13	단일유형		종괴종	전이성
	IL13	단일유형		난소암	III
	IL13	단일유형		고형종양	I
메노스틴	면역계	단일유형		고형종양	I
항-GD2 CAR 조작된 T 세포	CAR-T, GD2, 줄기세포, T 림프구	조합	항-GD2 CAR-T 및 림프구 고형 화학요법	고형종양	I
항-미소텔린 CAR	CAR-T, 미소 텔린, 줄기세포, T 림프구	조합	항-미소텔린 CAR-T 및 림프구 고형 화학요법	고형종양	III
안아라	5T4 종양항원	조합	ABR-217620, IFN-감마, 3 MUI, 6 MUI, 및 9 MUI, 피아 또는 근육내 주사 3 회/주	신장세포암 (RCC)	III
APC-101	면역계	단일유형		암	전이성
APVAC	면역계	단일유형		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	III
AST-VAC1	면역계	단일유형		급성 골수성 백혈병 (AML)	III
아테플리우말	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	MPDL3280A + 0비스틴 +/- 화학요법	비-소세포 폐암 (NSCLC)	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	MPDL3280A + 0비스틴 +/- 화학요법	비-소세포 폐암 (NSCLC)	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	MPDL3280A + 0비스틴 +/- 화학요법	흑색종	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	MPDL3280A + 0비스틴 +/- 화학요법	종괴종	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		종괴종	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		비-소세포 폐암 (NSCLC)	III
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		비-소세포 폐암 (NSCLC)	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		고형종양	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		비-소세포 폐암 (NSCLC)	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		신장세포암 (RCC)	II
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		방광암	II
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		방광암	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	MPDL3280A + 이필리우말   아테플리우말 +/- 화학요법	고형종양	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	MPDL3280A + 이필리우말   아테플리우말 +/- 화학요법	고형종양	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	RG7446 플라스마 기반이바	모용성 비-소세포 림프종 - NHL	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	RG7446 플라스마 기반이바	미만성 모-세포 림프종 (DLCL) - NHL	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		방광암	III
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		비-소세포 폐암 (NSCLC)	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		유방암	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		고형종양	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일유형		고형종양	I

약물명	표적	요법	체부사상 조합	조합	시험제이스
아테졸리주맙	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	MPDL3280A + 파클리탁셀 + 카보플라틴 +/- 비타사주맙	비-소세포 폐암 (NSCLC)	III
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	MPDL3280A + 난-파클리탁셀 + 카보플라틴	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	MPDL3280A + 파클리탁셀 + 카보플라틴 또는 MPDL3280A + 난-파클리탁셀 + 카보플라틴	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	비리루말 + MPDL3280A	신장세포암 (RCC)	I/II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법	(카보플라틴 또는 시스플라틴) + 페메트릭세드	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법 및 조합요법		신장세포암 (RCC)	II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	MPDL3280A 플러스, 난-파클리탁셀	유방암	II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		방광암	II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	GDC-0919 + MPDL3280A	난소암	I
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법	MPDL3280A + 레날리도마이드	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	루비테리브 + 아테졸리주맙	비-소세포 폐암 (NSCLC)	I/II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	CMR305 + 아테졸리주맙	유방암	II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	메티노스타트 + 아테졸리주맙	유방암	I/II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	아테졸리주맙 + 카보플라틴 +/- 파클리탁셀 또는 페메트릭세드 또는 나-파클리탁셀	비-소세포 폐암 (NSCLC)	I
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	아프스티타 + MPDL3280A	골수외혈색소종괴 (MDS)	I
PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	I	
PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	오비누주맙 플러스, 레날리도마이드와 조합한 아테졸리주맙	미안징은 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	I/II	
PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	아테졸리주맙 + 페르투주맙 + 트라스투주맙, 아테졸리주맙 + 트라스투주맙/엠펙신, 아테졸리주맙 + 카보플라틴 + 페르투주맙	유방암	I	
PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	아테졸리주맙 + 카보플라틴 또는 시스플라틴 + 레날리도마이드	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II	
PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	아테졸리주맙 + 오비누주맙 + CHOP	미안징은 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	I/II	
PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	다란투주맙 + 아테졸리주맙	고형 종양	I	
PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법 및 조합요법	CP-444 + 아테졸리주맙	고형 종양	I	
PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		고형 종양	I	
PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		근성 골수성 백혈병 (AML)	II	
PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	I	
AT1RL1	CAR-T			뇌암	I
AJ05	CAR-T			고형 종양	I
AJNP-12	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		고형 종양	관영상
자가제형 특이형 백신 (제그니온)	단일요법			무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	I
AV013	중기세포, 종양세포	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	II
오비루말	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	I
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		머델세포암종	I

[0464]



이름 및 제시명	표지	유비	생물시약 조합	주지	시험표이스
EGE-A317	항원세포	단일요법		병감염	IV기
	항원세포	단일요법		병감염	IV기
BovedD 백신	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	I
	항원세포	단일요법		무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	항원세포	단일요법		무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
BMS-936559	항원세포	조합		고형 종양	II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		고형 종양	II
BMS-986016	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		고형 종양	I
	LAG3/CD223	단일요법 및 조합요법		고형 종양	I
BPX-101	LAG3/CD223	단일요법		고형 종양	I
	CD40, PSMA, 줄기세포	단일요법	5 또는 8D 주사로 BP-GMAX-CD1; 각각의 백신접종 24시간 후, AP1903을 0.4mg/kg 으로 IV 를 통한 2 시간에 걸친 주입	진입선암	IV기
BPX-201	CD40, PSMA, 줄기세포, TLR계열	조합	BPX-201 백신 + AP1903	진입선암	I
BPX-601	CAR-T, 줄기세포, T 림프구	단일요법		혈액암	진입선
CA-170	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2, VISTA	단일요법		암	진입선
CA-4046	IPAKA	단일요법		암	진입선
	백혈구	단일요법		혈색종	II
칸백신	백혈구	단일요법		혈색종	I
	백혈구	단일요법		혈색종	IV기
CAR-T CD19	CAR-T, CD19, 줄기세포	단일요법		급성 림프구성 백혈병 (ALL)	I
CAR-T CD20	CAR-T, CD20, 줄기세포	단일요법		미만 성근 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	IV기
CAR-T CD30	CAR-T, CD30 / TNFRSF8, 줄기세포	단일요법		호지킨 림프종	IV기
CART EGER (HER1)	CAR-T, EGER, 줄기세포	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	IV기
	CAR-T, IL-3/CD123, 줄기 세포, T 림프구	단일요법		혈액암	진입선
CART-메소	CAR-T, 메소텔린, 줄기세포, T 림프구	단일요법		고형 종양	I
	CAR-T, 메소텔린, 줄기세포, T 림프구	단일요법		고형 종양	I
CARTNK	CAR-T, 메소텔린, 줄기세포, T 림프구	단일요법		암	진입선
	카바틱 (종양4)	ICAM-1, 종양세포		혈색종	I
카바틱 (IV)	ICAM-1, 종양세포	단일요법		혈색종	I
	ICAM-1, 종양세포	단일요법		혈색종	II
	ICAM-1, 종양세포	단일요법		혈색종	II
	ICAM-1, 종양세포	단일요법		혈색종	진입선
	ICAM-1, 종양세포	단일요법		도관부위	I
	ICAM-1, 종양세포	단일요법	CAVATAK 및 이질리툰암	혈액암	I
	ICAM-1, 종양세포	단일요법 및 조합요법	CAVATAK 및 이질리툰암 [단계 2] 카바틱 + 키트루다	고형 종양	I
ICAM-1, 종양세포	단일요법		고형 종양	진입선	
ICAM-1, 종양세포	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	진입선	

[0466]

의약품	표제	유형	세부사항 조합	주요	시행제이스
카바텍 (V)	CAM-1, 종양세포	단일요법 및 조합요법		방광암	I
CC-122	혈관신생	단일요법		고혈압	I
	혈관신생	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	I
	혈관신생	단일요법		다발성 골수종 (MM)	I
	혈관신생	조합		미안성근 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	I
	혈관신생	단일요법 및 조합요법	CC-122 + 이브루티닙, CC-122 + 오비누주요법, CC-122 + 리록시안	만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	VI
	혈관신생	조합	CC-122 + 오비누주요법	미안성근 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	I
	혈관신생	조합	CC-122 + 고정된-용량 소라페닙	간세포 (간) 암 (HCC) (이차전이를 포함함)	I
CD19 CAR (타기라)	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		비호지킨 림프종 (NHL)	VI
CDX-1307	PCG	조합	CDX-1307 + 수송과 함께 경시타빈 및 시스플라틴 조합 화학요법	방광암	II
CDX-1401	NY-ESO-1	조합	CDX-1401 + 수송과 함께 경시타빈 및 시스플라틴 조합 화학요법	호색종	VI
	NY-ESO-1	조합	CDX-1401 + 리스퀴모드 및/또는 철폘놀	호색종	II
	NY-ESO-1	단일요법		난소암	VI
CGEN-15027	CD28, JACO5 및 RTRP-1	단일요법		양	전립선
CGEN-15049	비역제	단일요법		고혈압	전립선
CGEN-15052	비역제	단일요법		양	전립선
CLB520	줄기세포	단일요법		호색종	II
	줄기세포	단일요법		간세포 (간) 암 (HCC) (이차전이를 포함함)	I
	줄기세포	단일요법		난소암	II
	줄기세포	단일요법		호색종	II
	줄기세포	단일요법		호색종	II
	줄기세포	단일요법		고혈압	전립선
CMB305	NY-ESO-1	단일요법		고혈압	II
	NY-ESO-1	조합	CMB305 + 아티몰리주요법	양	II
CM-C51	CAR-T, NKG2D / NKG2D 리간드, 줄기세포	단일요법		결핵성암	VI
CMP-001	TLR 제명	조합	CMP-001 + 펄브롤리주요법	호색종	I
Colo401	종양세포	조합	화학요법, 플라스 (Colo401)	결핵성암 (CRCL)	VI
	종양세포	단일요법		난소암	VI
	종양세포	단일요법		난소암	전립선
콘테고	줄기세포, T 림프구	조합	양 T <sub>H</sub> + 배후라페닙 + 사이클로포스파마이드 + 톨루다라빈 + 암테스루킨	특색종	I
	줄기세포, T 림프구	조합	중양 정온하는 림프구 + 이질리우암 + 림프구교과 + 사이클로포스파마이드 + 톨루다라빈 + 고용량 IL-2	특색종	I
	줄기세포, T 림프구	조합	T <sub>H</sub> + 화학요법 + 2 Gy 조사 + 12 Gy 조사	특색종	II
	줄기세포, T 림프구	조합	T <sub>H</sub> + 나볼로만	호색종	I
	줄기세포, T 림프구	조합	T <sub>H</sub> + 나볼로만	호색종	II

[0467]

[0468]

이름	표지	유형	세부사항, 주효	조직	시행제이스
CRS-207	메소텔린	조합	GVAx, 혈장 + 사이클로포스파마이드 + CRS-207	폐암	I
	메소텔린	조합	메트포르민 + 메시나리딘 + 혈장	호피종	
	메소텔린	단일요법	CRS-207 + GVAx, 혈장 + / + 니로루민	폐암	
	메소텔린	조합	CRS-207 + 메포카노스타트	난소암	
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	
CTL019	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	II
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		리포종 (SLL) - NHL	
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		규성 림프구성 백혈병 (ALL)	
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		규성 림프구성 백혈병 (ALL)	
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (ALL)	
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (ALL)	
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		미만성근 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	조합	CTL019 플러스 오프-SC7	다발성 골수종 (MM)	
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		미만성근 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	
CV-301	CEA, MUC-1	조합	도세탄셀 + 표피마테르 + 이놀리타르브 + 사그리모스틸	유방암	II
	CEA, MUC-1	단일요법		난소암	
	CEA, MUC-1	단일요법		폐암	
	CEA, MUC-1	단일요법		결장직장암 (CRC)	
	CEA, MUC-1	조합	PANVAC + TICE 타실타스키메 투 구에린 (BCSG)	방광암	
	면역계	단일요법		자궁선암	
	종양세포	단일요법		자궁선암	
	종양세포	단일요법		바-소세포 폐암 (NSCLC)	
	줄기세포	단일요법		바-소세포 폐암 (NSCLC)	
	면역계	단일요법		바-소세포 폐암 (NSCLC)	
CV6c	줄기세포	단일요법		난소암	II
	줄기세포	단일요법		난소암	
	줄기세포	단일요법		난소암	
	줄기세포	단일요법		난소암	
	줄기세포	단일요법		난소암	
	면역계	단일요법		폐암	
	면역계	단일요법		폐암	
	면역계	단일요법		폐암	
	면역계	단일요법		폐암	
	면역계	단일요법		폐암	
사이토카인-유도된 살해 세포	면역계	단일요법		간세포 (간) 암 (HCC) (이차전이를 포함함)	II
	면역계	단일요법			

[0469]

상품명	표제	요약	세부사항, 조합	주요	시험법
사이토키린-유도된 살해 세포	면역계	단일요법		간세포 (간) 암 (HCC) (이차전이를 포함함)	II
DC 백신	종기세포	단일요법		근성 골수성 백혈병 (AMU)	I/II
	종기세포	단일요법		자립선암	I/II
DC-AdGM-CAX	종기세포	단일요법		근성 골수성 백혈병 (AMU)	전임상
	임신혈수소효소, 종기세포	단일요법		근성 골수성 백혈병 (AMU)	I/II
dCeVax	IDO, 종기세포	단일요법		신장세포암 (RCC)	전임상
	IDO, 종기세포	단일요법		유방암	전임상
DCP-001	종기세포	단일요법		근성 골수성 백혈병 (AMU)	I/II
	종기세포	조합	표준 1차 화학요법 플러스 카보플라틴 및 파클리탁셀 +/- 면역활성제에 첨가된 DCVAC/IL2	비소세포 폐암 (NSCLC)	I/II
DCVAC/IL2	종기세포	조합	표준 화학요법에 첨가된 DCVAC/IL2	난소암	II
	종기세포	조합	DCVAC/IL2 플러스 화학요법	난소암	II
	종기세포	조합	화학 IL2와 병행적으로 DCVAC/IL2	난소암	II
	종기세포	단일요법	DCVAC + 호르몬 요법	자립선암	II
	종기세포	조합		자립선암	II
	종기세포	단일요법		자립선암	II
	종기세포	단일요법		자립선암	II
	종기세포	단일요법		자립선암	II
	종기세포	단일요법		자립선암	II
	종기세포	조합	방사선 및 테모다르요법을 포함한 치료의 표준 및 DCVax-IL2	자립선암	II
DCVax-IL2	면역계	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종; AA 및 GBM)	I
	면역계	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종; AA 및 GBM)	I
	면역계	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종; AA 및 GBM)	I
	면역계	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종; AA 및 GBM)	II
DCVax-결장	면역계	단일요법		결장직장암 (CRC)	I/II
DCVax-두경부	면역계	단일요법		결장직장암 (CRC)	전임상
	면역계	단일요법		두경부암	I/II
DCVax-간	면역계	단일요법		두경부암	전임상
	면역계	단일요법		간세포 (간) 암 (HCC) (이차전이를 포함함)	I/II
	면역계	단일요법		간세포 (간) 암 (HCC) (이차전이를 포함함)	전임상
DCVax-폐	면역계	단일요법		비소세포 폐암 (NSCLC)	I/II
	면역계	단일요법		비소세포 폐암 (NSCLC)	전임상
DCVax-복강	면역계	단일요법		복강암	I/II
	면역계	단일요법		복강암	전임상
DCVax-전립선	면역계	단일요법		전립선암	II
	면역계	단일요법		전립선암	II
테넨 나르킨	IL-21	조합	IL-21 플러스 비사타르	신장세포암 (RCC)	I/II
	IL-21	조합	IL-21 플러스 퀴리수	난소암	II
테넨 나르킨	IL-21	단일요법		흑색종	II
	IL-21	단일요법		흑색종	IIb
테넨 나르킨	IL-21	조합		흑색종	I
	IL-21	단일요법	BMS-986470 + BMS-536558	고형 종양	I
	IL-21	단일요법		신장세포암 (RCC)	I

이동머	표지	유형	세부사항 조합	조직	시행메이스	
DN24-02 DPX-0907	HR23me1 또는 EtbB-2	단일요법		원관만	II	
	Abi-2, Bsp31, EDDR1, ITG88, JUP/강마-카타닌, TACE/ADAM 17, 토포이소미라제 II	단일요법		고형 중앙		
DPX-서타베	서타비베크	단일요법		단소양	I/II	
	서타비베크	단일요법		척양 (약성 신경아교종, AA 및 GBM)		
	서타비베크	조합	DPX-서타베 + 저용량 척양 사이클로포스파미드	단소양	II	
	서타비베크	조합	DPX-서타베 + 사이클로포스파미드	고형 중앙		
	서타비베크	단일요법		단소양	전임상	
	서타비베크	조합	DPX-서타베, 에파카도스타트 및 저용량 척양 사이클로포스파미드	단소양		
	DSP-7888 더블루람	WT1	단일요법		골소아형성종양(MDS)	I/II
		WT1	단일요법		골소아형성종양(MDS)	
		PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	단일요법		고형 중앙	I/II
		PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	단일요법		고형 중앙	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2		조합	MED14736 + 트레멜리우마	통상조	I/II	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2		조합	MED14736 + 트레멜리우마	비-소세포 폐암 (NSCLC)		
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2		단일요법		고형 중앙	I	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2		단일요법		골소아형성종양(MDS)		
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2		단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	II	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2		단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)		
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2		조합		고형 중앙	I/II	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2		조합	MED14736 + JNC8024360	비-소세포 폐암 (NSCLC)		
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2		단일요법 및 조합요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	III	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2		단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)		
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2		단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	III	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2		단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)		
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2		단일요법 및 조합요법		자궁경부암	I/II	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2		단일요법 및 조합요법	MED1-4736 + ADX5-HPV	자궁경부암		
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	단일요법 및 조합요법	ADX511-001 + MED14736	두경부암	I/II		
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	단일요법 및 조합요법	ADX511-001 + MED14736	두경부암			
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	조합		MED14736 + 모가블리주마, 트레멜리우마 + 모가블리주마	고형 중앙	I	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	조합		MED14736 + 모가블리주마, 트레멜리우마 + 모가블리주마			
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	조합		MED14736 + 모가블리주마, 트레멜리우마 + 모가블리주마	비-소세포 폐암 (NSCLC)	I	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	단일요법		MED14736 + 모가블리주마, 트레멜리우마 + 모가블리주마			
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	I/II		
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)			
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	조합		인보루비카 + MED14736	고형 중앙	I/II	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	단일요법		인보루비카 + MED14736			
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	단일요법		MED14736 + 트레멜리우마	두경부암	II	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	단일요법		MED14736 + 트레멜리우마			
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	조합		MED14736 + 트레멜리우마	고형 중앙	I	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	조합		MED14736 + 트레멜리우마			
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	조합		AZD9291+AZD6094/AZD9291+MED14736/AZD9291+AZD9291+MED14736	비-소세포 폐암 (NSCLC)	I	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	조합		AZD9291+AZD6094/AZD9291+MED14736/AZD9291+AZD9291+MED14736			
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	조합		셀툼메티니	고형 중앙	I	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	조합		셀툼메티니			
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	단일요법 및 조합요법		MED14736 + 트레멜리우마	고형 중앙	II	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	단일요법 및 조합요법		MED14736 + 트레멜리우마			
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	단일요법 및 조합요법		MED14736 + 트레멜리우마	두경부암	III	
PD-1 / PD-1.1 및 PD-1.2	단일요법 및 조합요법		MED14736 + 트레멜리우마			

[0470]

[0471]

인용예	표지	유형	세부사항, 조합	주제	시행예이스
다발투약	PD-1 / PD-11 및 PD-12	조합	MED4736 + 지이델리그	고형 종양	I
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	조합	MED4736 + 지이델리그	비-호지킨 림프종 (NHL)	
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	단일요법 및 조합요법	MED4736+트라벨리무인 발효요법 또는 MED4736 리우오비	비-소세포 폐암 (NSCLC)	I
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	조합	MED4736 + 트라벨리무인	고형 종양	
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	단일요법 및 조합요법	MED4736 + 트라벨리무인	난소암	VII
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	단일요법 및 조합요법	MED4736 + 트라벨리무인	위암	
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	조합	MED4736 + 도셀레리무인	위암	I
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	조합	MED4736 + 도셀레리무인 + 트라벨리무인	비-소세포 폐암 (NSCLC)	
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	단일요법 및 조합요법	MED4736 + 트라벨리무인	방광암	III
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	단일요법 및 조합요법	MED4736 + 트라벨리무인	간세포 (간) 암 (HCC) (이차전이를 포함함)	
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	조합	AZD5069 + MED4736, AZD9159 + MED4736	도관암	VII
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	단일요법	트라벨리무인 + 트라벨리무인	고형 종양	
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	조합	트라벨리무인 + 트라벨리무인	비-소세포 폐암 (NSCLC)	III
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	조합	MED4736 + 올리파레 또는 MED4736 + 세티리나	고형 종양	
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	단일요법 및 조합요법	MED4736 + 남-파클리탁셀 + 펠시타빈   MED4736+AZD5069	비-소세포 폐암 (NSCLC)	III
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	조합	MED4736 + 남-파클리탁셀 + 펠시타빈   MED4736+AZD5069	위암	
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	단일요법	트라벨리무인	도관암	III
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	단일요법 및 조합요법	트라벨리무인	위암	
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	단일요법 및 조합요법	트라벨리무인	다발성 골수종 (MM)	I
	PD-1 / PD-11 및 PD-12	단일요법 및 조합요법	트라벨리무인	비-호지킨 림프종 (NHL)	
PD-1 / PD-11 및 PD-12	조합	트라벨리무인	골수이형성증후군 (MDS)	I	
PD-1 / PD-11 및 PD-12	조합	트라벨리무인	골수이형성증후군 (MDS)		II
PD-1 / PD-11 및 PD-12	조합	트라벨리무인	도관암	II	
PD-1 / PD-11 및 PD-12	조합	트라벨리무인	특이종		VII
PD-1 / PD-11 및 PD-12	단일요법	트라벨리무인	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II	
PD-1 / PD-11 및 PD-12	조합	트라벨리무인 + 라벨리도마이드, 다발투약 + 라벨리도마이드	다발성 골수종 (MM)		VII
EBV-CTL	EBV-I 리프구	단일요법	라벨리도마이드	혈액종양	
EC17	EBV-I 리프구	단일요법	라벨리도마이드	혈액종양	VII
EGFR/III CAR	면역계	조합	라벨리도마이드	고형 종양	
	CAR-T, EGFR, 줄기세포, T 리프구	조합	항-EGFR/III CAR + 알데스루마 + 사이클로포스파미드 + 플루다리빈	뇌암 (역성 신경아교종, AA 및 GBM)	VII
ETBX-011	면역계	단일요법	라벨리도마이드	혈액종양	
	면역계	단일요법	라벨리도마이드	혈액종양	VII
일선수용체 플라이드 백신	FOUR1	단일요법	라벨리도마이드	고형 종양	
	FOUR1	단일요법	라벨리도마이드	관상동맥질환 (CAD)	I
	FOUR1	단일요법	라벨리도마이드	위암	
	FOUR1	단일요법	라벨리도마이드	난소암	I
	FOUR1	단일요법	라벨리도마이드	난소암	

[0472]

이름명	표제	유형	세부사항 포함	주제	시퀀스/비고
염산수용액 펠타이드 백신	FOLR1	단일요법		단일요법	II
	FOLR1	단일요법		단일요법	II
FPL-01	WT1	단일요법		단일요법	II
	WT1	조합	WT1-백신 + 유티미드 + GM-CSF	단일요법	II
G17DT	WT1	조합	WT1-백신 + 유티미드 + GM-CSF	단일요법	II
	G17-단백질합성	단일요법		단일요법	II
	G17-단백질합성	단일요법		단일요법	II
	G17-단백질합성	단일요법		단일요법	II
GALE-301	폴리머트 결합 단백질	단일요법		단일요법	II
	폴리머트 결합 단백질	단일요법		단일요법	II
GALE-301/302	폴리머트 결합 단백질	단일요법		단일요법	II
	폴리머트 결합 단백질	단일요법		단일요법	II
칼리페르두트-S	CD4	단일요법		단일요법	I
	CD4	단일요법		단일요법	I
	CD4	단일요법		단일요법	I
	CD4	조합	WT1-폴리머트-GM-CSF 및 칼리페르두트-티미드	단일요법	II
캘릭시맵	CLA4	단일요법		단일요법	II
	CLA4	조합	캘릭시맵, 폴리스, 리톡신	단일요법	II
	CLA4	조합	리톡신과 결합	단일요법	II
	CLA4	조합	캘릭시맵 + 리톡신	단일요법	II
	CLA4	조합	리톡시맵 + 캘릭시맵	단일요법	II
	CLA4	단일요법		단일요법	II
	면역계	단일요법		단일요법	II
GBR-1302	CD3, HER2/neu 또는 ErbB-2	단일요법		단일요법	II
GC LINK	줄기세포	단일요법		단일요법	I
GI-4000	Bax	단일요법		단일요법	II
	Bax	조합	펠타이드와 조합된 GI-4000	단일요법	II
	Bax	단일요법	GI-4000 w/백신시준법 단독으로 또는 + FOLFOX/플리리	단일요법	II
GI-6207	Bbs	단일요법		단일요법	II
	CEA	단일요법		단일요법	II
GI-6301	CEA	단일요법		단일요법	II
	브러큐리, 종양세포	단일요법		단일요법	II
	브러큐리, 종양세포	단일요법		단일요법	II
GI-0817	MAGE	단일요법		단일요법	II
GMK	면역계	조합	고유관 합과-인터페론과 함께 GMK	단일요법	II
	면역계	조합		단일요법	II
GRN-1201	HLA-A	단일요법		단일요법	II
GV1001	텔로머라제	단일요법		단일요법	II
	텔로머라제	조합		단일요법	II
	텔로머라제	단일요법		단일요법	II
	텔로머라제	단일요법		단일요법	II
	면역계	단일요법		단일요법	II
GVAX 백신별 백신		조합	폴리스 GVAX 백신에 따른 화학요법 및 줄기세포이식여 대한 상공적인 반응	단일요법	II
GVAX 백신별 백신	면역계	조합		단일요법	I
GVAX 면역중 백신	줄기세포	단일요법 및 조합요법	면역중 GVAX + 사이클로포스파마이드	면역중	I
GVAX 백신별 백신	GM-CSF/CD116, 줄기세포	조합		면역중	II

[0473]

항목명	요법	비특사항 조항	시험법/이스
GVAX 확장 백신	GM-CSF/CD116 중기세포	GVAX 확장 백신 + 사이클로포스파마이드 GM-CSF/CD116 중기세포 (제독시험) + 사이클로포스파마이드	확장암
	GM-CSF/CD116 중기세포		확장암
GVAX 전립선암 백신	GM-CSF/CD116 중기세포	이멀리우만 + PANC.1005 pCDNA-1/GM-내오 및 PANC 501.pCDNA.1 내오 백신	확장암
	GM-CSF/CD116 중기세포		확장암
HLA-MB1	단일요법	CR5-207 + GVAX 확장 백신 + G. 니콜로만	확장암
	조합		확장암
HLA-DR/CD5 콜로이드	단일요법	GVAX 백신 플라스. 틱스텐토	확장암
	조합		확장암
H5-120	단일요법	GVAX 및 이멀리우만	확장암
	조합		확장암
H5F9-G4	단일요법	HL-8 LMB 및 위양	확장암
	조합		확장암
조합형 배	단일요법	조합형 배 + 도세탁셀 + 정시타빈 + 레미트렉세드	확장암
	조합		확장암
조합형 독세포	단일요법	조합형 백신 + 광역화인 인터페론-알파 2b	확장암
	조합		확장암
조합형 핵심	단일요법	조합형 독세포 (HAM) 면역요법 + 이멀리우만	확장암
	조합		확장암
ICT-107	단일요법	이주한트 바이러스 (캘시타빈 단독으로 또는 5-FU 위양제와 함께)	확장암
	조합		확장암
ICT-107	단일요법	화학요법 및 화학방사선과 함께 화학요법 및 화학방사선과 함께 또는 없이	확장암
	조합		확장암
LAB22/M2C	단일요법	플리니놀스 90(양전면용액)	확장암
	조합		확장암
ICT-107	단일요법	수술, 방사선 및 화학요법과 함께	확장암
	조합		확장암
ICT-107	단일요법	관리 기준과 조합형 ICT-107, 티루몰로마이드 (TMZ)	확장암
	조합		확장암

[0474]

항목명	표지	도면	세포시형 조합	주지	시험법/이스
ICT-121	CD133/PROM1, 줄기세포	단일도면		뇌암 (역성 신경아교종, AA 및 GBM)	면역형
	CD133/PROM1, 줄기세포	단일도면		뇌암 (역성 신경아교종, AA 및 GBM)	I
ID-G100	ILR4	다일도면		머델리프암종	I
	ILR4	다일도면		유종	I
	ILR4	조합	G100 + 키트루다	비-중지키 리프종 (NH1)	IIb
	ILR4	다일도면		비-중지키 리프종 (NH1)	IIb
	ILR4	다일도면		비-중지키 리프종 (NH1)	재위상
	ILR4	다일도면		머델리프암종	재위상
ID-IV305	NK-FSO-1	다일도면	ID-G100 + 키트루다	고형 종양	I
	NK-FSO-1	조합		홍색종	I
IL-33 DNA 백신	IL-33, IL-33 수용체	다일도면		고형 종양	재위상
	면역계	조합		신장세포암(RCC)	II
IMA901	면역계	조합	IMA901 + GM-CSF	신장세포암(RCC)	II
	종양세포	조합		결장직장암(CRC)	IIb
IMA950	종양세포	조합		뇌암 (역성 신경아교종, AA 및 GBM)	I
	종양세포	다일도면		뇌암 (역성 신경아교종, AA 및 GBM)	I
임리직	GM-CSF/RCD116	조합		결장직장암(CRC)	II
	GM-CSF/RCD116	다일도면		홍색종	II
	GM-CSF/RCD116	조합		홍색종	II
	GM-CSF/RCD116	조합	결장직장암, 췌장 또는 암이	도관부위	II
	GM-CSF/RCD116	조합	ChicoVEX, GM-CSF + 화학요법	도관부위	IIb
	GM-CSF/RCD116	다일도면		홍색종	IIb
	GM-CSF/RCD116	조합		홍색종	II
	GM-CSF/RCD116	다일도면		홍색종	II
	GM-CSF/RCD116	조합	키트루다 + T-VEC	두경부암	I
	GM-CSF/RCD116	조합	키트루다 + T-VEC	홍색종	II
IMM-101	면역계	조합	키트루다 + T-VEC	홍색종	II
	면역계	다일도면 및 조합도면	IMM-101 + 켈시타빈	위암	II
임무신	면역계	다일도면		결장직장암(CRC)	II
	면역계	다일도면		홍색종	IIb
	MUC-1	다일도면		다발성 유선종(NM)	IIb
	MUC-1	다일도면		다발성 유선종(NM)	재위상
	MUC-1	다일도면		다발성 유선종(NM)	IIb
	MUC-1	다일도면		유방암	IIb
임뮤백트 IMP321	LAG3/CD223	조합	IMP321 + 파롤리틴셀	유방암	IIb
	LAG3/CD223	조합	IMP321 + 파롤리틴셀	홍색종	I
	LAG3/CD223	조합		홍색종	I
	LAG3/CD223	조합		홍색종	IIb
IMP201	면역계	조합	LAG3/5 및 PR001	홍색종	IIb
	면역계	조합	이리노타반과 함께 또는 없이 아비투스(세포사멸)과 조합한 이리노타반과 함께	결장직장암(CRC)	IIb
임프라임 PGG	면역계	조합	면역계/면역계	결장직장암(CRC)	II
	면역계	조합	면역계/면역계/면역계	비-소세포 췌장(NSCLC)	IIb
	면역계	조합	면역계/면역계/면역계/면역계	비-소세포 췌장(NSCLC)	IIb

[0475]

이동액	표제	유형	세포사멸 조건	조건	시험체이스
임프라이밍 PGG	보체 단백질	조합	임프라이밍 PGG + 리튬시암 + 알릴부주암	만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (CLL), NHL	II
	보체 단백질	조합	임프라이밍 PGG + 세토시암	결장직장암 (CRC)	II
	보체 단백질	단일요법		결장직장암 (CRC)	II
	보체 단백질	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (CLL), NHL	II
	보체 단백질	단일요법		홍색종	II
	보체 단백질	단일요법		결장암	II
	보체 단백질	단일요법		비소세포 폐암 (NSCLC)	II
	보체 단백질	단일요법		비소세포 폐암 (NSCLC)	II
	IDO	단일요법		고형 종양	II
	IDO	조합	1-메틸-D-트립토판 + AMGS3 DC 백신	고형 종양	II
	IDO	조합	1-메틸-D-트립토판 + 도세탄셀	전립선암	II
	IDO	조합	도세탄셀 + 인독시메드	유방암	II
	IDO	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	II
	IDO	단일요법		홍색종	II
	IDO	단일요법		고형 종양	II
	IDO	조합	인독시메드 + 펙시타비 + 난코클리타셀	결장암	II
	IDO	조합	인독시메드 + 티모졸로마이드	뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	II
	INO-1400	IDO	단일요법		홍색종
	델로미라셀	단일요법		고형 종양	II
	델로미라셀	단일요법 및 조합요법	INO-1400 + INO-9012	고형 종양	II
INO-3106	HPV	단일요법 및 조합요법	INO-3106 단독으로 또는 INO-9012와 조합함	두경부암	II
INO-3112	HPV	단일요법		두경부암	II
	HPV	조합	INO-3112 (V5X3102-DNA노클레티드) + 시스플라틴 경화요법	자궁경부암	II
INO-5150	PSA, PSMA	단일요법		전립선암	II
	PSA, PSMA	단일요법 및 조합요법	INO-5150 + INO-9012	전립선암	II
INZAC-1	델로미라셀	단일요법		고형 종양	II
IPH 2101	KIR	단일요법		다발성 골수종 (MM)	II
IPH 2101	KIR	조합	IPH2101 + 레나리노마이드	다발성 골수종 (MM)	II
	KIR	단일요법		다발성 골수종 (MM)	II
	KIR	단일요법		다발성 골수종 (MM)	II
IPH 2102	KIR	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	II
	KIR	단일요법		고형 종양	II
	KIR	단일요법		고형 종양	II
	KIR	단일요법		비소세포 폐암 (NSCLC)	II
	KIR	단일요법		다발성 골수종 (MM)	II

이름	표제	유형	세포사상 조항	주제	시퀀스
IPH 2102	KIR	단일요법	리질루판 + 리독시판	다발성 골수종 (MM)	전이상
	KIR	조합			
IPH2201	KIR	단일요법	IPH2201 + 세포사판	골수이형성증후군 (MDS)	II
	KIR	조합			
IPH411	KIR	단일요법	IPH2201 + 세포사판	만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	VII
	KIR	조합			
IPH4102	KIR	단일요법	디발루판 + IPH2201	고형 종양	I
	KIR	조합			
JRX-2	면역계	단일요법	PRX-2 + 사이클로포스파미드 + 인드메타신 + 아연-장유	피로 T세포 림프종 (CTCL) - NHL	전이상
	면역계	조합			
JSA101	면역계	단일요법	델타타민 + 오메크라졸	도관부양	II
	면역계	조합			
JSA102	면역계	단일요법 및 조합요법	JSA101 + 카보플라틴/세플리타셀 +/- 폐결핵인 인터페론	사중정부양	I
	면역계	단일요법			
JSE35	CD40	단일요법	JSA101 + 나볼투만	만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	II
	CD40	단일요법			
JTK-1	HLA-A	단일요법	TK1 + 에스트라보스티 포스페이트 (EMP)	미만성 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	II
	HLA-A	조합			
JCAR014	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법	JSA101 + 나볼투만	고형 종양	II
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법			
JCAR015	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법	JSA101 + 나볼투만	만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	II
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법			
JCAR015	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법	TK1 + 에스트라보스티 포스페이트 (EMP)	미만성 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	II
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법			
JCAR017	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법	TK1 + 에스트라보스티 포스페이트 (EMP)	고형 종양	I
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법			
JCAR018	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법	TK1 + 에스트라보스티 포스페이트 (EMP)	만성 림프구성 백혈병 (ALL)	I
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법			
JCAR018	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법	TK1 + 에스트라보스티 포스페이트 (EMP)	미만성 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	I
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법			
JCAR018	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법	TK1 + 에스트라보스티 포스페이트 (EMP)	고형 종양	II
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법			
JCAR018	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법	TK1 + 에스트라보스티 포스페이트 (EMP)	만성 림프구성 백혈병 (ALL)	VII
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법			
JCAR018	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법	TK1 + 에스트라보스티 포스페이트 (EMP)	비호지킨 림프종 (NHL)	I
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법			
JCAR018	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법	TK1 + 에스트라보스티 포스페이트 (EMP)	미만성 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	I
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법			

[0476]

인용문	표지	유형	세부사항 조항	주제	시행예이스
CA0018	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		금성 림프구성 백혈병 (ALL)	I
CA0023	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		신경내분비종양 (NET)	I
JHER	HR2/neu 또는 ErbB-2	단일요법		유방암	제외사항
JTC0016	줄기세포, TCR, WT1	단일요법		근성 포도선 백혈병 (AML)	VI
	줄기세포, TCR, WT1	조합	임태스투린+자가 WTL-TCR+4 유전자-정제도입된 CD8+ 양성 Tcm1/n 림프구+사이클로포스페마이드, 또는 + 지지적인 통상의 수송	비소세포 폐암 (NSCLC)	VI
JK-929	EGFR	단일요법		고형 종양	I
KAHR-102	CTLA4, FasR/CD95/아포-1/TNFRSF16	단일요법		암	VI
키트루다	PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		흑색종	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		흑색종	II
	PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		비소세포 폐암 (NSCLC)	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		고형 종양	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		흑색종	III
	PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법 및 조합요법		비소세포 폐암 (NSCLC)	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		비소세포 폐암 (NSCLC)	II/III
	PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		호지킨 림프종	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		경장직장암 (CRC)	II
	PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		고형 종양	II
	PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법 및 조합요법	MK-3475 + 파조파닌	신장세포암 (RCC)	VI
	PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		비소세포 폐암 (NSCLC)	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		단양성 포도종 (MM)	I
	PD-1/PD-L1 및 PD-12	조합	펠브롤리주마, 플라스 파클라탁셀/카보플리틴, 파클라탁셀/카보플리틴/베바시주마, 카보플리틴/세미트렉세드, 이필리무맙, 에볼로티닙, 영시타닙 + MK-3475	비소세포 폐암 (NSCLC)	VI
PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		고형 종양	I	
PD-1/PD-L1 및 PD-12	조합		신장세포암(RCC)	I	
PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		고형 종양	VI	
PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		흑색종	III	
PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		단양성 포도종 (MM)	제외사항	
PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		고형 종양	VI	
PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		흑색종	VI	
PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		비소세포 폐암 (NSCLC)	III	
PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		도관암	III	
PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		비소세포 폐암 (NSCLC)	III	
PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		도관암	III	
PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법 및 조합요법	펠브롤리주마 + 이필리무맙, 펠브롤리주마 + PegIFN-2b	흑색종	VI	
PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법 및 조합요법		신장세포암 (RCC)	I	
PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		암	I	
PD-1/PD-L1 및 PD-12	단일요법		방광암	I	

[0477]

항목명	표제	단백	실험사항 조항	주제	시험법/이스
키트루다	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		정관염	II
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		도관염	II
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		염막염	I
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		염막염	VI
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법 및 조합요법	펄브롤리주맙 + 시스플라틴 및 5-플루오로우라실 (5-FU)	위암	II
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		백혈암	II
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	조합	ADX331-142 + 펄브롤리주맙 (MK-3475)	켄터신양 다발성 골수종 (MM)	VI I
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법 및 조합요법		두경부암	III
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		홍채종	II
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		위암	III
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	조합	펄브롤리주맙 + 케티티나	귀환 종양	VI
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	조합	펄브롤리주맙 + 에리布林	유방암	VI
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		중피종	I
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	조합	키트루다 + PX3397	중피종	VI
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		난소암	I
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		중기신 원포종	II
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	조합	키트루다 + T/MC	두경부암	I
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	조합	니라파렐 + 펄브롤리주맙	난소암	VI
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법 및 조합요법		염막염	VI
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법	펄브롤리주맙 + 이펠리주맙, 펄브롤리주맙 + PegIFN2b	신장세포암 (RCC)	I
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		소세포 폐암 (SCLC)	I
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	조합	SD-101 + 펄브롤리주맙	경장직장암 (CRC)	II
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법 및 조합요법		흑색종	VI
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		위암	III
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	조합	키트루다 + 키트루다	비-호지킨 림프종 (NHL)	VI
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법 및 조합요법	키트루다 + 펄브롤리주맙 + 시스플라틴 + 5-플루오로우라실 (5-FU) 또는 키트루다	난소암	II
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법	ACP-196 + 펄브롤리주맙	인장 원근 구상 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성	VI
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	조합	무플리톡시맙 + 펄브롤리주맙 + TGR-1202	림프종 (SLL) - NHL	VI
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	조합	CC-486 + 펄브롤리주맙	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		항문암	I
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		경장직장암 (CRC)	I
	PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		염막염	I
PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		홍채종	I	
PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		염막염	III	
PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		외도염	II	
PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		두경부암	I	
PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		면역세포암종	II	
PD-1/ PD-11 및 PD-12	조합	키트루다 + 에티노스타트	비-소세포 폐암 (NSCLC)	VI	
PD-1/ PD-11 및 PD-12	조합	에티노스타트 + 펄브롤리주맙	홍채종	VI	
PD-1/ PD-11 및 PD-12	단일요법		외도염	II	

[0478]

의용외 키트루트	표지	요법	세부사항 포함	주요	시행예이스
KTE-C19	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	펩티돌리주맙 + 프말리도피마이드 + 엑사메티누스	조합	시행예이스 I
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	펩티돌리주맙 + 카보록리핀 + 시스플라틴 + 페메트루세드	조합	시행예이스 II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	펩티돌리주맙 + 펠보롤리주맙	조합	시행예이스 III
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법	펩티돌리주맙 + 리날리도마이드 + 엑사메티누스	조합	시행예이스 IV
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		조합	시행예이스 V
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합		조합	시행예이스 VI
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	포말리도피마이드 + 엑사메티누스 + MK-3475	조합	시행예이스 VII
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합		조합	시행예이스 VIII
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		조합	시행예이스 IX
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		조합	시행예이스 X
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		조합	시행예이스 XI
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		조합	시행예이스 XII
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		조합	시행예이스 XIII
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		조합	시행예이스 XIV
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		조합	시행예이스 XV
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		조합	시행예이스 XVI
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		조합	시행예이스 XVII
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		조합	시행예이스 XVIII

[0479]

인용문	표지	유비	생체시상, 조항	조직	시정제이스
KTE-C19	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	조합	사이클로포스피라이드 + 톨루스타틴 + 항-CD19-키메라-항원 수용체-식각 T 세포	외투세포 림프종 - NHL	I
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	조합	사이클로포스피라이드 + 톨루스타틴 + 항-CD19-키메라-항원 수용체-식각 T 세포	미만성 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	I
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	VI
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		미만성 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	VI
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	VI
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		외투세포 림프종 - NHL	II
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		급성 림프구성 백혈병 (ALL)	VI
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		급성 림프구성 백혈병 (ALL)	VI
	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	조합		비-호지킨 림프종 (NHL)	VI
LAG-3 항체	LAG3/CD223	단일요법		고형 종양	관외상
필립	면역계	단일요법		피톤인-기저세포암종 (BCCL)	I
Ludo-MERIT	면역계	단일요법		흑색종	I
LN-145	HPV, 줄기세포, T 림프구	조합		자궁경부암	II
	HPV, 줄기세포, T 림프구	조합	IL1 + 티렐루말	흑색종	II
	HPV, 줄기세포, T 림프구	조합	IL1 + 티렐루말	두경부암	II
LOM4703	CD40L / m39	조합	LOM4703 + 톨루스타틴 + 난-코플리제	혈관암	VI
LIX-315/GV21001	세포외-멜라닌계	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	I
루카네스	IGF-1R 및 식각	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	IGF-1R 및 식각	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
루릴리시맙	CD23/FC 결합론 R0	조합	루릴리시맙+플루다리엔, 사이클로포스피라이드, 및 리복산 (FCR) 대 FCR 단독 w/FCR	만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	II/III
	CD23/FC 결합론 R0	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	VI
L-Vax	줄기세포	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	VI
M7824	면역계	단일요법		고형 종양	I
말백스, 신경교세포종 백신	강클리오사이드 GD2, 항글리오사이드 GD3	단일요법		신경세포종양 (NET)	VI
mAbXc16	면역계	단일요법			관외상
MAGE A3 TCR	MAGE, 줄기세포, T 림프구	조합	항-MAGE-A3 HLA A2-제한 TCR + 엘테스투린 + 사이클로포스피라이드 + 플루다리엔	암	VI
	MAGE, 줄기세포, T 림프구	조합	항-MAGE-A3-DP4 TCR + 엘테스투린 + 사이클로포스피라이드 + 플루다리엔	암	VI
MAGE A10 T	줄기세포, 종양세포	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	VI
	줄기세포, 종양세포	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	관외상
MAGE A3	MAGE	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	IIb
	MAGE	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	II

[0480]

[0481]

이름명	표지	유형	세부사항 포함	주지	시행분야
IMAGE A3	MAGE	조합	AS15 또는 AS028 중 어느 하나의 조합된 MAGE-A3 단백질	홍석중	II
	MAGE	단일요법		홍석중	II
	MAGE	단일요법	단카타진과 조합한 GSK157293A	홍석중	III
	MAGE	조합		홍석중	II
	MAGE	단일요법	trc-MAGE-A3 단백질 플라스-AS15 아중버트	단카타진, 홍수중 (MM)	I
	MAGE	단일요법		홍석중	II
MCNA	MAGE	단일요법 및 조합요법	바소세포 폐암 (NSCLC)		I
	MAGE	단일요법		방관만	II
	MAGE	단일요법		방관만	I
	MAGE	단일요법		홍석중	II
	홍양세포	단일요법		방관만	III
	홍양세포	단일요법		방관만	III
MDX-1379	HIA-A	단일요법 및 조합요법	MDX-1379 과 조합한 MDX-010	홍석중	III
	HIA-A	조합	MDX-010 및 MDX-1379	홍석중	II
MED0680	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		고형 종양	I
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	MED0680 + MED4736 MED1-551 및 MED0680	미안성민 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	I, II
MED6383	OX40/CD134 및 OX40	단일요법		고형 종양	I
	OX40/CD134 및 OX40	단일요법		고형 종양	진위상
	OX40/CD134 및 OX40	단일요법		홍석중	II
	OX40/CD134 및 OX40	조합	OX40 + 사이클로포스피타이드 + 반시사	진위상	I, II
	OX40/CD134 및 OX40	단일요법		홍석중	I, II
	OX40/CD134 및 OX40	단일요법		홍석중	I, II
MED9197	TR7, TR8	단일요법		고형 종양	I
	MAGE 중기세포	단일요법		고형 종양	I
	MAGE 중기세포	단일요법		결장직장암 (CRC)	II
	MAGE 중기세포	조합	백색사백 + 셀레코신	결장직장암 (CRC)	II
	MAGE 중기세포	단일요법		바소세포 폐암 (NSCLC)	II
	MAGE 중기세포	단일요법		근위 관상지 혈관벽 (AMI)	진위상
MGD006	CD3	단일요법		근위 관상지 혈관벽 (AMI)	I
	CD3	단일요법		근위 관상지 혈관벽 (AMI)	I
MGD007	CD3, alpha33	단일요법		결장직장암 (CRC)	진위상
	CD3, alpha33	단일요법		결장직장암 (CRC)	I
MGN1601	TR9	단일요법		시상세포암 (RCC)	I, II
	면역계	단일요법 및 조합요법	화학요법과 함께 또는 없이 슈노반	폐암	III
미파우르타이드	면역계	단일요법		폐암	II
	면역계	단일요법		홍석중	II
MKC1106-MT	면역계	단일요법		진위상	I
	TR5	단일요법		고형 종양	진위상
모디나	면역계	단일요법		홍석중	III
	면역계	조합	델타클론 플라스-단카타진	두려움암	II
델타클	면역계	단일요법			
	면역계	단일요법			

[0482]

이름	표적	유형	세포사멸 조건	조건	시험제어
델타인	면역계	조합	세포사멸 유도제 (델타인주사 스케줄 개시 이전) 및 저-용량 인터페틴과 함께	유방암	II
MVA-BN, 브란부리	브란부리	단일요법		고형 종양	I
MVA-BN, HER2	HER2/neu 또는 ErbB-2	단일요법		유방암	I
MVA-BN, PRO	HER2/neu 또는 ErbB-2	단일요법		전립선암	II
M-Vax	PSA	조합	M-Vax 이어서 CY 및 플라스미드, 그 다음 저용량 IL-2	홍채염	II
	면역계	단일요법		홍채염	II
	면역계 o53	단일요법		소생모세포암 (SCC)	II
	면역계 o53	조합	Ad53, DC 백신 + ADPA + 레고 리인 결합	소생모세포암 (SCC)	II
마이백스	면역계	단일요법	STOP-99와 함께 과립구 대식세포 콜로니-자극인자 (GM-CSF)	무릎염 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	면역계	단일요법		무릎염 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	면역계	단일요법		무릎염 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	면역계	단일요법		무릎염 비-호지킨 림프종 - NHL	II
뉴코플라스트	종기세포	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	I
	종기세포	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	I
뉴백스	GM-CSF/CD116, HER2/neu 또는 ErbB-2	조합	관리 기준으로	유방암	II
	GM-CSF/CD116, HER2/neu 또는 ErbB-2	조합	관리 기준으로	유방암	II
	GM-CSF/CD116, HER2/neu 또는 ErbB-2	단일요법 및 조합요법	Soc로	유방암	II
	GM-CSF/CD116, HER2/neu 또는 ErbB-2	조합	헤르셉틴 + 뉴백스 백신	유방암	Ib
	GM-CSF/CD116, HER2/neu 또는 ErbB-2	조합	뉴백스 + GM-CSF (과립구 대식세포-집적자극인자) + 트라스투수맙 또는 트라스투수맙 + GM-CSF	유방암	II
	GM-CSF/CD116, HER2/neu 또는 ErbB-2	단일요법		위암	II
	GM-CSF/CD116, HER2/neu 또는 ErbB-2	단일요법		위암	II
NK 세포 암 면역요법 프로그램	종양세포	단일요법		암	전임상
NKR-2	CAR-T	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	II
	CAR-T	단일요법		다발성 골수종 (MM)	II
비-바이러스 CAR-T 프로그램	CAR-T	단일요법		홍채염	전임상
	CAR-T	조합		홍채염	I
비-바이러스 CAR-T 프로그램	CAR-T	단일요법 및 조합요법		혈액종양	I
	CAR-T	단일요법		고형 종양	전임상
	CAR-T	단일요법		암	전임상
NR2E5, T 세포면역요법 프로그램	Tbx	단일요법		고형 종양	I
NY-ESO-1 백신	면역계	단일요법	NY-ESO-1 백신 + 라파마이신	유방암	II/III
OBI-822	면역계	단일요법		난소암	II
	면역계	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	I
OCV-501	WT1	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	I
	WT1	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	II
온코파라지	종양세포	단일요법		신장세포암 (RCC)	II

[0483]

대상명	구분	유형	세부사항	주요	시험법
온코라자	종양세포	단일유형		단일유형	신장세포암(RCC)
	종양세포	단일유형		단일유형	신장세포암(RCC)
온게스트-1 백신	IL-2	단일유형		단일유형	만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종(SLL) - NHL
	IL-2	단일유형		단일유형	무통의 비 호지킨 림프종 - NHL
ONCOS-102	99	조합	CGTG-102 + 사이클로포스페타이드	단일유형	폐암
	99	단일유형		단일유형	폐암
온코백스	99	단일유형		단일유형	종양종
	99	조합	ONCOS-102 + 레티로비나이드 + 시스플라틴	단일유형	경장직장암(CRC)
ONO-728MX1	종양세포	단일유형		단일유형	경장직장암(CRC)
	면역계	단일유형		단일유형	간세포 (간) 암 (HCC) (아차전어를 포함함)
ONO-728MX2	면역계	단일유형		단일유형	간세포 (간) 암 (HCC) (아차전어를 포함함)
ONT-10	MUC-1.TIR4	단일유형		단일유형	고형 종양
	MUC-1.TIR4	단일유형		단일유형	고형 종양
옵디보	MUC-1.TIR4	조합	ONT-10 + 비리루민	조합	고형 종양
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	신장세포암(RCC)
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	조합	니볼루맙 (BMS-936558) 다음과 조합함: 플라스젠사타브/시스플라틴, 레메트렉세드/시스플라틴, 카보플라틴/기롤라티넥셀, 베버시주맙유지, 에볼로티닙, 이말리우맙 또는 단일유형으로 1 차로 또는 소위진 유지함	조합	비-소세포 폐암 (NSCLC)
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	종양종
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	종양종
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	조합		조합	종양종
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형	BMS-936558	단일유형	신장세포암(RCC)
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	고형 종양
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	비-소세포 폐암 (NSCLC)
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	간세포 (간) 암 (HCC) (아차전어를 포함함)
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	종양종
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	신장세포암(RCC)
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	비-소세포 폐암 (NSCLC)
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	종양종
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	비-소세포 폐암 (NSCLC)
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형	니볼루맙 및 조합유형	단일유형	종양종
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형	니볼루맙 + 이말리우맙 + 리블루맙	단일유형	종양종
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형	니볼루맙 + 이말리우맙	단일유형	비-소세포 폐암 (NSCLC)
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	조합	니볼루맙 + 이말리우맙, 피조피리 또는 수니티니	조합	신장세포암(RCC)
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	신장세포암(RCC)
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	비-소세포 폐암 (NSCLC)
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	신장세포암(RCC)
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	경장직장암(CRC)
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	면역계
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형	니볼루맙 및 조합유형	단일유형	종양종
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형	니볼루맙 +/- 이말리우맙	단일유형	종양종
	PD-1/ PD-1.1 및 PD-1.2	단일유형		단일유형	종양종

[0484]

요약문 용디포	구분	유형	세포사멸 조건	주제	시퀀싱메이스
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법		홍석중	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	니볼루맙 + 이말리우맙	홍석중	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법 및 조합요법	니볼루맙 + 이말리우맙	고형 용양	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법		홍석중	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법	니볼루맙 + 이말리우맙	비-소세포 폐암 (NSCLC)	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법		낙임 (약장 신장암과증, AA 및 GBM)	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법		비-호지킨 림프종 (NHL)	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법		비-호지킨 림프종 (NHL)	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	용디포 + JAK280 및 용디포 + EGF316	비-소세포 폐암 (NSCLC)	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	용디포 + 임브롤리진	비-호지킨 림프종 (NHL)	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법		항암	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법	니볼루맙 + 이말리우맙	둔경복양	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	니볼루맙 + 이말리우맙	신장암요법 (RCC)	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법		고형 용양	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법	아브루티너 + 니볼루맙	항암 작용	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법	니볼루맙 + 칼록니세르틴	항암 작용	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	비리툼안 + 니볼루맙	고형 용양	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	CBS-207 + GVAx 화장 백신 +/- 니볼루맙	항암양	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법		항암양	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법		홍석중	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합		간세포 (간) 암 (HCC) (이차점을 포함함)	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법 및 조합요법		소세포 폐암 (SCLC)	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법	비리툼안 + 니볼루맙	난소암	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	비리툼안 + 니볼루맙	난소암	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법 및 조합요법	니볼루맙 + 이말리우맙; 니볼루맙 + 백금 이종양 화학요법	비-소세포 폐암 (NSCLC)	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법		소세포 폐암 (SCLC)	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	니볼루맙 + 남-파클리탁셀 +/- 캄시타빈 +/- 카보플리딘	유방암	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	조합	니볼루맙 + 남-파클리탁셀 +/- 캄시타빈 +/- 카보플리딘	항암양	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법	니볼루맙 + 남-파클리탁셀 +/- 캄시타빈 +/- 카보플리딘	항암양	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법	니볼루맙 + 남-파클리탁셀 +/- 캄시타빈 +/- 카보플리딘	비-소세포 폐암 (NSCLC)	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법	비리툼안	홍석중	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법 및 조합요법	이말리우맙과 조합한 니볼루맙	홍석중	ICI
	PD-1/PD-L1 및 PD-L2	단일요법 및 조합요법		홍석중	ICI

[0485]

이동머	표지	유형	세부사항 조항	주제	시퀀스/이벤트
멀티모	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법 및 조합요법	니볼루맙 + 이말리두맙	결장직장암 (CRC)	VI
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	오가틀리주맙 + 니볼루맙	고형 종양	VI
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법 및 조합요법	FPA008 및 니볼루맙 IV 주입	소세포 폐암 (SCLC)	III
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합		고형 종양	I
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법	니볼루맙 + SOC 유전자형 또는 아틀로티닙 또는 크리조티닙	최도 약	III
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법 및 조합요법	니볼루맙 + 니볼루맙	비-소세포 폐암 (NSCLC)	VI
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	니볼루맙 + 크렌돌시맙 또는 도티	비-호지킨 림프종 (NHL)	VI
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합	비전특시인페도티 + 니볼루맙	호지킨 림프종	VI
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법	니볼루맙 + 방사선 요법 어양	간세포 (간) 암 (HCC) (이차전이를 포함함)	III
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	조합		뇌암 (악성 신경외과종, AA 및 GBM)	III
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		방광암	III
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	III
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		홍채종	III
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		난소암	VI
	WT1	단일요법		만성 골수성 백혈병 (CM1)	II
	WT1	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	II
	WT1	단일요법		만성 골수성 백혈병 (CM1)	II
	비도주, 폴링세포	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		고형 종양	전임상
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법 및 조합요법	AG525 + PD001	고형 종양	VI
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법	MG543 + PD001	고형 종양	VI
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		고형 종양	I
	HPV	단일요법		자궁경부암	I
	HPV	단일요법		자궁경부암	I
	HPV	단일요법		자궁경부암	I
	GM-CSF/CD116	조합		간세포 (간) 암 (HCC) (이차전이를 포함함)	전임상
	GM-CSF/CD116	단일요법		간세포 (간) 암 (HCC) (이차전이를 포함함)	II
	GM-CSF/CD116	단일요법		간세포 (간) 암 (HCC) (이차전이를 포함함)	II
	GM-CSF/CD116	단일요법 및 조합요법	IK-594 플라스 필요에 따른 적응의 지지적 관리	홍채종	VI
	GM-CSF/CD116	단일요법		간세포 (간) 암 (HCC) (이차전이를 포함함)	IIIb
	GM-CSF/CD116	단일요법		결장직장암 (CRC)	II
	GM-CSF/CD116	단일요법		결장직장암 (CRC)	I
	GM-CSF/CD116	단일요법 및 조합요법	IK-594 +/- 이리노테칸	결장직장암 (CRC)	VI
	GM-CSF/CD116	단일요법		간세포 (간) 암 (HCC) (이차전이를 포함함)	II
	GM-CSF/CD116	단일요법		간세포 (간) 암 (HCC) (이차전이를 포함함)	전임상
	GM-CSF/CD116	단일요법		결장직장암 (CRC)	전임상

이름/약제	표제	유형	세부사항/조합	조직	시퀀스/이벤트
백신백	5M-SFRCD116	단일요법	백신백 + 메트포르민/아미노글리코사이드	홍석준	II/III
	5M-L-SFRCD116	조합	백신백 + 소라페닙	고형/윤영	II
	GM-CSF/RCD116	단일요법 및 조합요법		간세포 (간) 암 (HCC) (이차점을 포함함)	II
피달리주입	5M-S-SFRCD116	단일요법		고형/윤영	I
	T 림프구	단일요법		미만성인 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	II
	T 림프구	조합	CT-011 + 리툰시판	무관종 비-호지킨 림프종 - NHL	II
다발성 암 환자/극한자	T 림프구	조합	PD-1 억제제와 함께	결장직장암 (CRC)	II
	T 림프구	단일요법		간세포 (간) 암 (HCC) (이차점을 포함함)	II/III
	T 림프구	조합	CT-011 + DC AMI 백신	급성 골수성 백혈병 (AML)	II
다발성 암 환자/극한자	T 림프구	단일요법		홍석준	II
	T 림프구	단일요법		다발성 골수종 (MM)	II/III
	T 림프구	단일요법		미만성인 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	II
다발성 암 환자/극한자	G17	단일요법		윤영환	III
	G17	조합	w/ 시스플라틴 및 5-FU 와 조합한 G17DT 용액	위암	II
	면역계	단일요법	백신 + OPT-821 아류벤트	결장직장암 (CRC)	II
다발성 암 환자/극한자	면역계	단일요법		납소암	II
	면역계	조합	PV-K1H 관주게이트백신 + 어바스틴 (배타시주입) + OPT-821	납소암	I
	면역계	단일요법		납소암	I
프롤라이저	PRAME/MPPE/OP4	단일요법		바-세포 폐암 (NSCLC)	I
	면역계	단일요법		바-세포 폐암 (NSCLC)	II
	면역계	단일요법		홍석준	II
프롤라이저	면역계	단일요법		홍석준	II
	면역계	단일요법		납소암	II/III
	면역계	조합	온코파지 (비티스펜) + 티모롤로마이드 및 아류벤트 요법	납소암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	II
프롤라이저	면역계	조합	HSPC-96 + 배타시주입	납소암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	II
	면역계	조합	프롤라이저 + 메트포르민 +/- 사이클로포스파미드	홍석준	II
	면역계	조합	GM-CSF 와 공동의 PROSTVAC-VF/TRICOM	전립선암	II
프로스트텍	PSA	단일요법 및 조합요법	PROSTVAC + GM-CSF	전립선암	II
	PSA	조합	도세탁셀 및 프렌드니소과 함께	전립선암	II
	PSA	조합	LEISIN-EDIMP + PROSTVAC V 또는 F /TRICOM	전립선암	II
프로스트텍	PSA	조합	사티그리모스틴 + MDX-010 (이질리툰) + PROSTVAC	전립선암	I
	PSA	단일요법	PSA-TRICOM 백신 + GM-CSF	전립선암	II
	PSA	단일요법		전립선암	II/III
프로벤지	PAP-줄기세포	단일요법		전립선암	II
	PAP-줄기세포	단일요법		전립선암	II
	PAP-줄기세포	조합	프로벤지, 플라스, 이바스티	전립선암	II
프로벤지	PAP-줄기세포	단일요법		전립선암	II
	PAP-줄기세포	조합	w/ IAHH 효능제	전립선암	II
	PAP-줄기세포	조합		전립선암	II

[0486]

[0487]

상품명	표제	유형	세부사항 포함	조직	시험법/어스
이플리마 프로보지	PAP, 줄기세포	단일요법		전립선암	II
	PAP, 줄기세포	단일요법		전립선암	II
	PAP, 줄기세포	조합	프로보지 + PA2024, 항원	전립선암	II
	PAP, 줄기세포	조합	시프로퓨셀 T, 이어서 ADT	전립선암	II
	PAP, 줄기세포	조합	아비라타론, 아세타이트, 플러스, 프라드니손과 동반하여 또는 순차적으로 시프로퓨셀 T	전립선암	II
	PAP, 줄기세포	단일요법		전립선암	II
	PAP, 줄기세포	단일요법		전립선암	II
	PAP, 줄기세포	단일요법		전립선암	II
	PAP, 줄기세포	단일요법		전립선암	II
	PAP, 줄기세포	단일요법		전립선암	II
PV-10	미어제	조합	시프로퓨셀 T, 플러스, 엠일루티마이드 (엠스타디)	전립선암	II
	미어제	단일요법		홍색종	II
	미어제	단일요법	항상 집단 2, PV-10 + 소라페닙	간세포 (간) 임 (HCC) (아자전이를 포함함)	I
	미어제	단일요법		홍색종	II
	미어제	단일요법		홍색종	I
	미어제	단일요법		간세포 (간) 임 (HCC) (아자전이를 포함함)	I/II
	미어제	단일요법		우방암	전임상
	미어제	단일요법		우방암	I
	미어제	조합	PV-10 + 펠트롤리주마	홍색종	II
	미어제	단일요법		경장전암 (CRC)	II
PVRPPO	중양세포	단일요법		시정내포도피종 (NET)	전임상
	CSLSLAMF7	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	I
	CSLSLAMF7	조합	PV-410 + 펠토놀	다발성 골수종 (MM)	I
	중양세포	단일요법		다발성 골수종 (MM)	전임상
	중양세포	단일요법		홍색종	I
	중양세포	단일요법		홍색종	I
	헬란신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		골수 이형성증후군 (MDS)	II
	헬란신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법	레날리도마이드 + 프라드니손	골수염류종 (MF)	II
	헬란신생, E3 유비퀴틴 리가제	조합	저용량 (81 mg) 아스피린과 레날리도마이드, 플러스, 엑사메타손	다발성 골수종 (MM)	II
	헬란신생, E3 유비퀴틴 리가제	조합	레날리도마이드 및 고-용량 엑사메타손	다발성 골수종 (MM)	III
레날리도이드	헬란신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		골수 이형성증후군 (MDS)	II
	헬란신생, E3 유비퀴틴 리가제	조합	레날리도마이드 및 고-용량 엑사메타손	다발성 골수종 (MM)	III
	헬란신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법 및 조합요법	레날리도마이드 + 리록시마	민성 림프구성 백혈병 (CLL)/스세포 림프구성 림프종 (SLL)-NHL	II
	헬란신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		골수 이형성증후군 (MDS)	I/II
	헬란신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		다발성 골수종 (MM)	I

요구면	표지	유법	세부사항 포함	주지	시행예이스
레플리미드	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		다발성 골수종 (MM)	I
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		골수이형성증후군 (MDS)	III
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		신장세포암 (RCC)	II
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		미만성 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	II
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	조합	엑사메타손 및 엑사메타손 단독에 비교된 레플리도미드	다발성 골수종 (MM)	III
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		다발성 골수종 (MM)	II
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		피부 T-세포 림프종 (CTCL) - NHL	II
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	조합	레플리미드/플라스 맵발란 및 프레드니손	다발성 골수종 (MM)	II
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	VI
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	조합	45 pb 레플리미드 및 리복산 IV	무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	조합	레플리도미드 + 방사선 요법	뇌암 (악성 신경아교종 AA 및 GBM)	II
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	조합	레플리미드/플라스 엑사메타손 (Dex)	다발성 골수종 (MM)	III
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		미만성 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	II
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	조합	레플리도미드 + MP	다발성 골수종 (MM)	III
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	조합	레플리도미드/플라스 저-용량 엑사메타손	다발성 골수종 (MM)	III
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법	레플리미드	만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	II
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법 및 조합요법	레플리미드 또는 레플리미드 + 엑사메타손	골수이형성증후군 (MDS)	III
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		호지킨 림프종	II
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	조합	레플리미드/플라스 맵발란	다발성 골수종 (MM)	II
	혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	조합	레플리미드, 저용량 엑사메타손/플라스 사이클로포스파미드 (합진제형으로 아스피린)	다발성 골수종 (MM)	II
혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	조합	레플리미드/플라스 볼케이드 + 엑사메타손	다발성 골수종 (MM)	II	
혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	II	
혈관신생, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		주변 T-세포 림프종 (PTCL) - NHL	II	

[0488]

이동면	표지	유역	세포사멸 조화	조직	시행예이스
레플리미드	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	II
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	II
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		골수이형성증후군 (MDS)	II
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	II
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		골수이형성증후군 (MDS)	II
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		미만성관 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	II
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		신장세포암 (RCC)	II
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		복사종	III
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		흑색종	IV/VI
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		다발성 골수종 (MM)	III
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		다발성 골수종 (MM)	III
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		다발성 골수종 (MM)	VI
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	조합	벨케이드 + 리플리미드 + 텍사메타손	다발성 골수종 (MM)	II
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법 및 조합요법	질량 진행 또는 안정한 질환이 있는 환자에서 허용된 병용	다발성 골수종 (MM)	II
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법	텍스	무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	조합	레플리미드 + 리독산	무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	조합	레플리미드 + 텍사메타손	미만성관 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	II
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	III
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		외투세포 림프종 - NHL	II
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법	멜팔란 + 프레드니손으로	다발성 골수종 (MM)	III
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	조합	텍사메타손, 레플리미드, 보르타조미드	다발성 골수종 (MM)	III
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	조합	리독산 + R-CHOP	미만성관 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	III
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	III
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		골수성유종 (MF)	II
	헬관신성, E3 유비퀴틴 리가제	단일요법		천막신양	VI

[0489]

의용어	표제	단어	세부사항 조항	조항	시행페이지
레플리미드	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		외부세포 림프종 - NHL	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리도마이드 + 액사메타손	다발성 골수종 (MM)	III
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		골수이형성증후군 (MDS)	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리도마이드 + 액사메타손	다발성 골수종 (MM)	III
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리도마이드와 조합한 결사타핀	혈관암	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리미드 + 리록산	민성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리도마이드 + 액사메타손	다발성 골수종 (MM)	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리도마이드 + 액사메타손 + 독실	다발성 골수종 (MM)	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리미드 + 벨게이트 + 액사메타손 + 독실	다발성 골수종 (MM)	III
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	<u>유도</u> <u>A1</u>: 보르타조민 + 페길화인-리포플-독소-투버신 + 액사메타손 <u>BR</u> <u>자기아</u> <u>멜발린 + 홍가세포 지티다</u> <u>BR</u> <u>패주크 경화</u> <u>리플리도마이드 + 프레드니손 이머시 레플리도마이드 단독 리록산 + CHOP (RCHOP)로	미만장근 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	III
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	리록산 (리록시안)으로	무통성 비-조직인 림프종 - NHL	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리도마이드 + 리록시안	외부세포 림프종 - NHL	III
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리미드 + 도세탁셀 + 프레드니손	진립암	III
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법	레플리미드 (레플리도마이드), 멜발린 및 프레드니손	다발성 골수종 (MM)	III
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		외부세포 림프종 - NHL	III
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법 및 조합요법	레플리도마이드 + 세록시안	결장직장암 (CRC)	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리도마이드 + 수니티닙	신장세포암 (RCC)	III
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법	올라트트로마신 + 레플리도마이드 + 액사메타손	다발성 골수종 (MM)	II
혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		피부 T-세포 림프종 (CTCL) - NHL	II	

[0490]

이름	표제	유형	세부사항	주제	시행예이스
이름 레플리미드	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		미만성큰 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	II/III
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리도마이드 + 사이클로포스파마이드 + 프레드니손	다발성 골수종 (MM)	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		골수이형성증후군 (MDS)	III
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	지용형 엑사메타손 플라스 리독시탐과 함께	무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	베비시주암 + 레플리도마이드 + 도세탁셀 + 프레드니손	전립선암	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	렐시롤리푸스 + 레플리도마이드	다발성 골수종 (MM)	I
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법 및 조합 요법	아자시타딘 + 레플리도마이드	급성 골수성 백혈병 (AML)	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리도마이드 + 리독시탐	무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	III
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리도마이드 + 엑사메타손	다발성 골수종 (MM)	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	리독신 + CHOP (RCHOP)와 함께	무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II/III
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		외투세포 림프종 - NHL	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		주변 T-세포 림프종 (PTCL) - NHL	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		외투세포 림프종 - NHL	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		주변 T-세포 림프종 (PTCL) - NHL	II
	혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	리독시탐 + 사이클로포스파마이드 + 독소플루비신 + 비크리스티 + 프레드니손 + 레플리미드	미만성큰 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	II
혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리도마이드 + 탈리도마이드 + 엑사메타손	다발성 골수종 (MM)	II/III	
혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	II/III	
혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		다발성 골수종 (MM)	II	
혈관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레플리도마이드 + 아자시타딘	급성 골수성 백혈병 (AML)	II/III	

[0491]

이름	표지	유법	세부사항, 조합	주제	시행분야
레블리마이드	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레블리도마이드 + 오파투주마	무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	VII
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		미안징은 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	II
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		난소암	VII
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		난소암	VII
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법	레블리도마이드 + 리포플록소부비신 + 배부시주마	난소암	I
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		골수이형성혈구증 (MDS)	II
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레블리도마이드 + 라릭시마	무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		일차종양 Nervously-출기림프종 (PCNSL) -NHL	I
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레블리도마이드 + 엑사메타손   레블리도마이드 + 엑사메타손 + 오파투주마	다발성 골수종 (MM)	III
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	VII
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레블리도마이드 및 CC-292	미안징은 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	I
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	CC-292 + 레블리도마이드	외투세포 림프종 - NHL	I
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	CC-292 + 레블리도마이드	무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	I
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법 및 조합요법		무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	III
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법	레블리도마이드 영역에 이어 6-9 사이클에 대한 엘엘리/프레드니손/베르타모진(VMP)으로 유도	다발성 골수종 (MM)	III
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법 및 조합요법	레블리도마이드 (10-20mg) 및 리릭시마	무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	III
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합		미안징은 B-세포 림프종 (DLBCL) - NHL	III
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법	레블리도마이드 및 리릭시마, 유도 및 유지 단계	외투세포 림프종 - NHL	II
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	사이클로포스파마이드 300 mg/m <sup>2</sup> 용 1, 8, 및 15 일째에 레블리도마이드 25 mg 용 1-21 일에 그리고 프레드니손 100 mg 용 각 일로 28-일 주기	다발성 골수종 (MM)	VII
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	엑사메타손, 카르플로미, 레블리도마이드	다발성 골수종 (MM)	II
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	레블리도마이드 + 라릭시마	변연부림프종 - NHL	III
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법 및 조합요법		변연부림프종 - NHL	III
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	II
	헬관신생, E3 유비쿼틴 리가제	조합	사이클로포스파마이드 + 엑사메타손 + 레블리도마이드	다발성 골수종 (MM)	III

[0492]

인용번호	표제	요약	생분사형 조항	주제	시행예시
라플라미드	혈관신생, E3 유터부민 리가제	단일요법		주변 T-세포 림프종 (PTCL) - NHL	I
R67888	혈관신생, E3 유터부민 리가제	조합		다발성 골수종 (MM)	II
린타가	OX40/CD134 및 OX40L	단일요법	MOXR0216 + MPDL3280A	고형 종양	I
	OX40/CD134 및 OX40L	조합		고형 종양	I
EGFR	EGFR	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	II
	EGFR	조합	관리기준 플라스 CDX-110	뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	IIb
	EGFR	조합	TMZ + CDX-110	뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	II
	EGFR	조합		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	II
EGFR	EGFR	조합	린도페루트/GM-CSF 플라스 태오톨로마이드	뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	III
	EGFR	단일요법 및 조합요법	린도페루트 w/GM-CSF + 아비스틴	뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	II
S-288310	면역계	단일요법		병관만	VIa
S-588410	면역계	단일요법		외도염	VIa
	면역계	단일요법		병관만	II
SB-313	면역계	조합	GRm13Z40-2 치료제 동종이계 림프구 + 엠데스류킨	뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	I
SCTR1	TRP2	단일요법		홍색종	VIa
	TRP2	단일요법 및 조합요법		흑색종	진입상
SCTR2	NY-ESO-1	단일요법		염	진입상
	면역계	단일요법		종피종	VIa
	면역계	단일요법		고형 종양	I
	면역계	단일요법		간세포(간) 암 (HCC) (이차점을 포함함)	진입상
세비프로타무트	면역계	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	I
	면역계	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	I
	면역계	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	I
	면역계	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	I
세비프로타무트	면역계	단일요법		홍색종	III
	면역계	단일요법		홍색종	II
SHR-1210	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		홍색종	II
	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		고형 종양	I
SL-701	EphA2, IL-13, 줄기세포, 서바이빈	조합	GAA/TT-플타이드 백신 및 플라3C1C	고형 종양	I
	EphA2, IL-13, 줄기세포, 서바이빈	조합	GAA/TT-플타이드 백신 및 플라3C1C	뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	VIa
EphA2, IL-13, 줄기세포, 서바이빈	EphA2, IL-13, 줄기세포, 서바이빈	조합		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	VIa
	EphA2, IL-13, 줄기세포, 서바이빈	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	VIa

[0493]

이동매	표적	유형	세포사멸 조항	조건	시험제이스
SL-701	HPA2, IL-13, 줄기세포, 서버이민	단일요법 및 조합요법		낙암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	II
특정화질	면역계	단일요법 및 조합요법		무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	면역계	조합	EM1d + 복귀	무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	면역계	단일요법		무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	면역계	단일요법		무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	면역계	조합	리툰산과 함께	무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
	면역계	조합	리툰산과 플라스-EMD 및 GM-CSF	무통성 비-호지킨 림프종 - NHL	II
SL-A1010	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		정위사양	제1상
SL-A1110	PD-1 / PD-L1 및 PD-L2	단일요법		정위사양	제1상
스-티백스	줄기세포	단일요법		낙암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	I
SurvImm	서버이민	조합	몬타나이드 ISA-51/서버이민 플랫폼 백신 C 이어서 SurvImm, 테오필로스테이드	낙암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	II
	서버이민	조합	몬타나이드 백신	낙암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	I
	서버이민	조합	몬타나이드 ISA-51 SC 및 사르그라모스틴 SC 내 SWN53-67/M57-K1H 플랫폼 + 카보플라틴과 함께	다발성 골수종 (MM)	II
타락토펬린	면역계	단일요법	피클리틴산 + 카보플라틴과 함께	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	면역계	단일요법	CP와 함께	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	면역계	조합	표준 지지요법과 함께	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
IDO/IDO-억제제	IDO, IDO	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	제1상
티세모티아이드	MUC-1	조합	L-BIP25의 제1 백신 접종 3 일 이전 사이클로포스파마이드	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	MUC-1	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	MUC-1	조합		정위사양	II
	MUC-1	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	MUC-1	조합	스티무백스(L-BIP25) 사이클로포스파마이드, 영화나드를	유방암	II
	MUC-1	조합	사이클로포스파마이드 + L-BIP25 + BIP25	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	MUC-1	조합	L-BIP25 + 안드로겐 차단 요법 (ADT)	정위사양	II
	MUC-1	조합	L-BIP25 + 사이클로포스파마이드 + 화학방사선 요법, 또는 L-BIP25 + 화학방사선 요법	결장직장암 (CRC)	II
	MUC-1	단일요법 및 조합요법	L-BIP25 + 사이클로포스파마이드	다발성 골수종 (MM)	II
	MUC-1	조합	파클리탁셀, 카보플라틴, 사이클로포스파마이드, 배타시 주입, BIP25 리포솜 백신	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
타도피	MUC-1	단일요법	EMD531444 + 사이클로포스파마이드 + BSC	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	MUC-1	조합	항생제티아이드 + 사이클로포스파마이드	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
텔슈린	면역계	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	IL-2	조합	F16-12 + 피클리틴산	유방암	II
	IL-2	조합	F1612 + 토스토테라시	유방암	II
	IL-2	조합	F1612 + 피클리틴산	머랭세포염종	II
TG01	Bsc	단일요법		결장암	II
TG4001	HPV	단일요법		자궁경부암	II
	HPV	단일요법		자궁경부암	II
	HPV	조합	TG4001 + 화학-백신서 요법	자궁경부암	II
TG4010	IL-2, MUC-1	조합	MUC-1,2 + 사이클로포스파마이드/노틸비그린/화학 요법	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II

[0494]

[0495]

인용예	표제	유형	제보사항 조항	주제	시행분야
TG401.0	IL-2, MLC-1	조합	TG401.0 + 시스폴리민 및 케시타비	비-시스폴리민 INSCIC	II
	IL-2, MLC-1	조합	TG401.0 + 케리진	비-시스폴리민 INSCIC	II/III
	STn	단일유형		유방암	III
	면역계	단일유형		골수이식 및 줄기세포이식	II
	면역계	단일유형	티모글로블린 + 플루타리민 + 부속백스	골수이식 및 줄기세포이식	II
	면역계	조합	부속백, 엠판틴, 및 플루타리민과 함께	골수이식 및 줄기세포이식	II
	면역계	단일유형		골수이식 및 줄기세포이식	III
	면역계	단일유형		홍색종	II
	면역계	단일유형		홍색종	III
	면역계	단일유형		홍색종	III
트래멜리두맙	CTLA4	단일유형		결장직장암(CRC)	II
	CTLA4	단일유형		결장직장암(CRC)	II
	CTLA4	단일유형		비-시스폴리민 INSCIC	II
	CTLA4	조합	HDI와 함께	홍색종	II
	CTLA4	단일유형		간세포(간)암 (HCC) (이차전이를 포함함)	IIIb
	CTLA4	단일유형		홍색종	II
	CTLA4	단일유형		뇌종양	I
	CTLA4	단일유형		홍색종	II
	CTLA4	단일유형		홍색종	II
	CTLA4	단일유형		홍색종	II
3차원폴리오사이드 배식 트로닉스	CTLA4	조합	MDJ4736 + 오기몰리두맙, 트래멜리두맙 + 오기몰리두맙	고형 종양	I
	CTLA4	조합	MDJ4736 + 트래멜리두맙	고형 종양	I
	CTLA4	단일유형 및 조합유형	MDJ4736 + 트래멜리두맙	두경부암	I
	CTLA4	조합	MDJ4736 + 트래멜리두맙	고형 종양	I
	CTLA4	단일유형 및 조합유형	MDJ4736 + 트래멜리두맙	두경부암	II
	CTLA4	단일유형 및 조합유형	MDJ4736 + 트래멜리두맙	고형 종양	II
	CTLA4	단일유형 및 조합유형		간세포(간)암 (HCC) (이차전이를 포함함)	II
	CTLA4	단일유형 및 조합유형	올리파립 + 트래멜리두맙	난소암	III
	3D2, GD3, GM2	단일유형		복통	II
	5T4 종양항원	단일유형		결장직장암(CRC)	II
5T4 종양항원	조합	1차, 5FU/IV 및 이리노테칸, IR133과 함께 트로닉스	결장직장암(CRC)	II	
5T4 종양항원	조합	1차, 5FU/IV 및 옥살리플루린 (FOXO)과 함께 트로닉스	결장직장암(CRC)	II	
5T4 종양항원	조합	트로닉스, 플라스미다, 지용형 IL-2	시상세포암(RCC)	II	
5T4 종양항원	조합	트로닉스 w/플론-코팅 IL-2	시상세포암(RCC)	II	
5T4 종양항원	조합	트로닉스 단독, D-GM-CSF와 함께 트로닉스	치질치명	II	
5T4 종양항원	단일유형		유방암	II	
5T4 종양항원	조합	수컷 트래진과 함께	시상세포암(RCC)	III	

[0496]

항목명	표지	유형	실험사항 조항	조건	시험패아스
트로백스	514 종양항원	조합	트로백스, 플라스미드, 유전자 발현	결장외양양 (CRC)	II
	514 종양항원	단일요법 및 조합요법	트로백스 단독으로 또는 PNa와 조합하여	신장 세포암 (RCC)	
	514 종양항원	조합	트로백스 + 도세타셀	결장외양양 (CRC)	
	514 종양항원	조합	트로백스 + 도세타셀	결장외양양 (CRC)	
	514 종양항원	단일요법		결장외양양 (CRC)	
	514 종양항원	단일요법		종양종	
TT10 EB-VST	EBV	조합	자가 EBV 특이적 세포독성 T 림프구 + IV 경시타민 + IV 키보롤리틴	두경부암	II
	HPV	단일요법		자궁경부암	I
TM-54-1	줄기세포, T 림프구	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	VI
	줄기세포, T 림프구	단일요법		뇌암 (악성 신경아교종, AA 및 GBM)	II
UCART123	CAR-T, IL-3 수용체/CD123, 줄기세포, T 림프구	단일요법		급성 골수성 백혈병 (AML)	전임상
UCART19	CAR-T, CD19, 줄기세포, T 림프구	단일요법		급성 림프구성 백혈병 (ALL)	전임상
UCARTCS1	CAR-T, CS1/SLAMF7, 줄기세포	단일요법		다발성 골수종 (MM)	전임상
유혈투입	CD 137	단일요법		홍색종	II
	CD 137	단일요법		비-호지킨 림프종 (NHL)	I
	CD 137	조합	유혈투입 + 리독산	인장 림프구성 백혈병 (CLL)/소세포 림프구성 림프종 (SLL) - NHL	I
	CD 137	조합	유혈투입 + 리독산	비-호지킨 림프종 (NHL)	I
유비렐	줄기세포	단일요법		홍색종	II
	줄기세포	단일요법 및 조합요법	유비렐 단독으로 또는 제그인터베크를 일과-2b 와 조합된 유비렐	확석종	II
V934/V935	줄기세포	조합	요비렐 + 지-용량 사이클로포스파마이드	홍색종	II
	멜로마리제	단일요법		고형 종양	I
	줄기세포	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	전임상
	IL189	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	III
V6X-3100	줄기세포	단일요법 및 조합요법		방광암	VI
	HPV	단일요법		자궁경부암	III
비아겐퀴마부셀-1	줄기세포	단일요법		자궁경부암	I
	줄기세포	조합	아플로리닌과 함께	자궁경부암	II
	줄기세포	단일요법 및 조합요법	HS-110 + 사이클로포스파마이드	비-소세포 폐암 (NSCLC)	II
	줄기세포	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	I
비아겐퀴마부셀-1	줄기세포	단일요법		비-소세포 폐암 (NSCLC)	전임상
	줄기세포	단일요법	비아겐퀴마부셀-1 + 고-무동 산소 +/- 테오필린	비-소세포 폐암 (NSCLC)	I
비질백신	줄기세포	조합	HS-110, 플라스미드	비-소세포 폐암 (NSCLC)	I
	표리, 줄기세포	단일요법		뇌암	II

이름	표지	유형	세부사항 조합	주제	시퀀스
비밀백신	단일요법	단일요법		결장외염 (BC)	II
	복리, 중기세포	단일요법		나소염	II
비백사	복리, 중기세포	단일요법		홍삼종	I
	프로게스테론 수용체	조합	메그스트롤아세레이트 또는 메드록시프로게스테론아세레이트와 조합한 나트륨 크리다나모드	자궁 (자궁내막) 암	II
빌부리진	면역계	조합	결장외염, 조합된 빌부리진	혈장염	III
	면역계	단일요법		혈장염	III
VM206	면역계	단일요법		혈장염	III
	면역계	단일요법		혈장염	III
MDVAX	HR23neu 또는 ErbB-2	단일요법		유방암	I
	중기세포, 종양세포	단일요법		종양암	I
WT1 항원 특이적 임 면역 치료제 (A5C)	면역계	단일요법		유방암	II
	WT1-CTL	조합	부상관, 명망관, 플루다리진, 및 항-종양세포 글로블린 (ATG), 및 조직 침투가능원 관련원 또는 결장외염은 공여세포부터 T 세포	다발성 골수종 (MM)	I
WT1-CTL	T 림프구, WT1	조합		혈액암	I
	T 림프구, WT1	단일요법		고혈, 종양	I
WT2725	WT1	단일요법		고혈, 종양	I
	WT1	단일요법		고혈, 종양	I
WT4869	WT1	단일요법		골수이형성증후군 (MDS)	I
	WT1	단일요법		고혈, 종양	I
XpAb. (양성)	CD3, CD38	단일요법		다발성 골수종 (MM)	제외상
	CTLA4	단일요법 및 조합요법	MDX-1379와 조합한 MDX-010	흑색종	III
에르보이	CTLA4	조합	MDX-010 + MDX-1379	홍삼종	II
	CTLA4	조합	MDX-010 및 고-용량 IL-2 요법	홍삼종	III
	CTLA4	단일요법		홍삼종	II
	CTLA4	단일요법		홍삼종	II
	CTLA4	단일요법		홍삼종	II
	CTLA4	단일요법		홍삼종	II
	CTLA4	조합	이비리투만, 플라스 디카버진	자립서양	II
	CTLA4	조합	이비리투만, 플라스 디카버진	홍삼종	III
	CTLA4	단일요법 및 조합요법	이비리투만, 플라스 디카버진, 및 항-종양세포 글로블린 (ATG) 또는 결장외염은 공여세포부터 T 세포	홍삼종	II
	CTLA4	단일요법		홍삼종	II
	CTLA4	단일요법		홍삼종	II
	CTLA4	단일요법		홍삼종	II
	CTLA4	조합	이비리투만, 및 타사, 및 파라클라리	비-나소염, 폐암, INSCC	II
	CTLA4	조합	이비리투만, 및 타사, 및 파라클라리	수소염, 폐암, ISCC	II
	CTLA4	단일요법 및 조합요법	MDX-010 + 다카버진 (DTX)	흑색종	II
	CTLA4	단일요법		홍삼종	II
	CTLA4	조합	이비리투만과 함께 또는 없이, 비사서, 요법	자립서양	III
	CTLA4	조합	이비리투만과 함께 또는 없이, 비사서, 요법	자립서양	III
	CTLA4	조합	플루론 + 키스켄스 + MDX-010	자립서양	III
	CTLA4	단일요법 및 조합요법	이비리투만 +/- 스테로이드	홍삼종	II
	CTLA4	단일요법		홍삼종	II
	CTLA4	단일요법		자립서양	III
	CTLA4	조합	90분에 걸쳐 1, 4, 7, 및 10주에 이비리투만 IV + 1, 4, 7, 및 10주에 다음 3주 후에 비사서주만 IV	홍삼종	II
	CTLA4	조합	90분에 걸쳐 1, 4, 7, 및 10주에 이비리투만 IV + 1, 4, 7, 및 10주에 다음 3주 후에 비사서주만 IV	홍삼종	II

[049]

구분	표제	유형	제출사항 조항	조건	시행태이스
인용예 예 100	표제	표제	제출사항 조항	조건	시행태이스
	CLA4	조합	이벌리문법 + 비로리문법	홍색종	II
	CLA4	조합	이벌리문법 + 파올리문법 + 카모블리	비.소.포.문법 (NSCLC)	II
	CLA4	조합	이벌리문법 + 에포포시드 + 시스플리틴/카보플리	소.포.문법 (SCLC)	II
	CLA4	단일요법		홍색종	II
	CLA4	단일요법		위암	II
	CLA4	단일요법		홍색종	IV
	CLA4	단일요법		난소암	II
	CLA4	조합	이벌리문법 + 다카바지	홍색종	II
	CLA4	단일요법		홍색종	II
	CLA4	단일요법		홍색종	II
	CLA4	조합	이벌리문법 + 나토제트/제사	오방암	II
	CLA4	조합	이벌리문법 및 옥시타빈	혈전암	I
	CLA4	단일요법		홍색종	II
	CLA4	단일요법 및 조합요법	서브 그룹으로서 함께 또는 같이	흑색종	II
	Z.100 자단신	CLA4	단일요법		비.소.포.문법 (NSCLC)
CLA4		단일요법		홍색종	II
CLA4		조합	이벌리문법 + 파올리. 이티메론 및 파-2a	홍색종	II
CLA4		단일요법		홍색종	I
CLA4		조합	서브 그룹으로서 + MDX-010. 이벌리문법) + PROSTVAC	전립선암	I
CLA4		단일요법		미생세포암종	II
CLA4		단일요법		홍색종	II
CLA4		단일요법		간세포암	III
면역계		면역계	DTC 화학요법 및 무작위로 배열된 자단신, 인터페론 중 어느 하나, 또는 자단신 플라스 인터페론	홍색종	II
면역계		조합		간세포 (간) 암 (HCC) (이자전이 포함)	II

[0498]

표 D에 대한 약어

Abi-2, 아벨슨 상호 작용제 2	CD47, 분화 47의 클러스터	IL-2, 인터류킨-2 수용체	PSA, 전립선-특이적 항원
Bap31, B-세포 수용체-연관된 단백질 31	CD133, 분화 133의 클러스터	IL-3, 인터류킨-3 수용체	PSMA, 전립선-특이적 막항원
CAR-T, 키메라 항원 수용체 T-세포	CD137, 분화 137의 클러스터	IL-13R, IL-13 수용체	RB, 망막모세포종
CEA, 암종-배아 항원	CD171, 분화 171의 클러스터	IL-21, 인터류킨-21	SIn, 시알릴 Tn
CD3, 분화 3의 클러스터	CTLA4, 세포독성 T-림프구 항원 4	IL-33, IL-33 수용체	TCR, T-세포 수용체
CD4, 분화 4의 클러스터	EBV, 엡슈타인바르 바이러스	IRAK4, 인터류킨-1 수용체-연관된 키나제 4	TDO, 트립토판 2,3-디옥시게나제
CD5, 분화 5의 클러스터	EDDRI, 상피 성디스코이민도메인 수용체	ITGB8, 인터그린 베타-8	TGF-베타, 영질 전환 성장인자-베타
CD19, 분화 19의 클러스터	EGFR, 표피 성장인자 수용체	KIR, 사멸 면역글로불린-유사 수용체	TLR3, Toll-유사 수용체 3
CD20, 분화 20의 클러스터	EphA2, 에프린 수용체	LAG3, 림프구-활성과 유전자 3	TLR4, Toll-유사 수용체 4
CD22, 분화 22의 클러스터	FasR, Fas 수용체	MAGE, 흑색종 항원-인코딩 유전자	TLR5, Toll-유사 수용체 5
CD23, 분화 23의 클러스터	FOLR1, 엽산 수용체	MUC-1, 뮤신 1	TLR7, Toll-유사 수용체 7
CD28, 분화 28의 클러스터	G17, 가스트린 1-17	NY-ESO-1 (암-고환항원)	TLR8, Toll-유사 수용체 8
CD30, 분화 30의 클러스터	GM-CSFR, 과립구 대식세포 콜로니-자극인자 수용체	PAPm 전립선 산 포스파타제	TLR9, Toll-유사 수용체 9
CD38, 분화 38의 클러스터	HPV, 인간 파필로마 바이러스	PD-1, 프로그래밍된 세포사 단백질-1	TRP2, 티로시나제-관련된 단백질 2
CD40, 분화 40의 클러스터	ICAM-1, 세포간접착 분자-1	PD-L1, 프로그래밍된 사멸-리간드 1 (또는 프로그래밍된 세포사 리간드-1)	VISTA, T-세포 활성화의 V-도메인 면역글로불린-함유 억제제
CF40L, CD40 리간드	IDO, 인돌아민 2,3-디옥시게나제	PD-L2, 프로그래밍된 사멸-리간드 2 (또는 프로그래밍된 세포사 리간드-2)	WT1, 윌름스 종양단백질 1

표 E - 임상 치료 또는 임상 시험에 대해 승인된 IO 제제

속명	다른 명칭	표적	징후	투약량	주
니블루맙	옵디보	PD-1	흑색종	옵디보 240 mg 매 2 주. 옵디보 플러스 이필리무맙: 옵디보 1 mg/kg 매 3 주 x 4 용량, 그 다음 옵디보 240 mg 매 2 주.	시판되는 (CheckMate 067, NCT01844505)
니블루맙	옵디보	PD-1	비-소세포폐암	옵디보 240 mg 매 2 주.	시판되는 (CheckMate 227, NCT02477826)
니블루맙	옵디보	PD-1	신장세포암종	옵디보 240 mg 매 2 주.	시판되는 (CheckMate 025, NCT01668784)
니블루맙	옵디보	PD-1	고전적 호지킨 림프종	옵디보 3 mg/kg 매 2 주.	시판되는 (CheckMate 205, NCT02181738)
니블루맙	옵디보	PD-1	두경부의 편평상피세포암종	옵디보 3 mg/kg 매 2 주.	시판되는 (CheckMate 141, NCT02105636)
니블루맙	옵디보	PD-1	방광암	옵디보 240 mg 매 2 주.	시판되는 (CheckMate 274, NCT02632409)
니블루맙	옵디보	PD-1	소세포폐암		Ph 3 (CheckMate 451, NCT02538666)
니블루맙	옵디보	PD-1	뇌암 (악성 신경아교종; AA 및 GBM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 니블루맙 1mg/kg 매 3 주 x 4 용량, 그 다음 니블루맙 3mg/kg 매 2 주.</li> <li>• 4 용량 동안 니블루맙 3mg/kg 매 3 주, 그 다음 니블루맙 3mg/kg 매 2 주.</li> <li>• 니블루맙 3mg/kg 매 2 주.</li> </ul>	Ph 3 (CheckMate 143, NCT02017717, CheckMate 498, NCT02617589, Checkmate 548, NCT02667587)

[0500]

표 E - 임상 치료 또는 임상 시험에 대해 승인된 IO 제제

속명	다른 명칭	표적	징후	투약량	주
니블루맙	옵디보	PD-1	간세포암		Ph 3 (CheckMate 459, NCT02617589, CheckMate 040, NCT01658878)
니블루맙	옵디보	PD-1	식도암	니블루맙 240 mg 매 2 주.	Ph 3 (CheckMate 473, NCT02569242, CheckMate 577, NCT02743494)
니블루맙	옵디보	PD-1	위암		Ph 3 (CheckMate 649, NCT02872116)
니블루맙	옵디보	PD-1	중피종		Ph 3 (CheckMate 743, NCT02899299)
니블루맙	옵디보	PD-1	다발성골수종		Ph 3 (CheckMate 602, NCT02726581)
팸브롤리주맙	키트루다	PD-1	흑색종	키트루다 2 mg/kg 매 3 주.	시판되는 (KEYNOTE 006, NCT01866319)
팸브롤리주맙	키트루다	PD-1	비-소세포폐암	키트루다 200 mg 매 3 주.	시판되는 (KEYNOTE 010, KEYNOTE 024, NCT02142738)
팸브롤리주맙	키트루다	PD-1	고전적 호지킨 림프종)	성인 동안 키트루다 200 mg 매 3 주. 소아 동안 키트루다 2 mg/kg (up 내지 200 mg) 매 3 주.	시판되는 (KEYNOTE 087, NCT02453594)
팸브롤리주맙	키트루다	PD-1	두경부의 편평상피세포암종	키트루다 200 mg 매 3 주.	시판되는 (KEYNOTE 048, NCT02358031)
팸브롤리주맙	키트루다	PD-1	위암	팸브롤리주맙 200 mg 매 3 주.	Ph 3 (KEYNOTE 062, NCT02494583)
팸브롤리주맙	키트루다	PD-1	유방암	팸브롤리주맙 200 mg 매 3 주.	Ph 3 (KEYNOTE 522, NCT03036488)

[0501]

표 E - 임상 치료 또는 임상 시험에 대해 승인된 IO 제제

속명	다른 명칭	표적	징후	투약량	주
팸브롤리주맙	키트루다	PD-1	방광암	팸브롤리주맙 200 mg 매 3 주.	Ph 3 (KEYNOTE 361, NCT02853305)
팸브롤리주맙	키트루다	PD-1	고형 종양		Ph 2 (KEYNOTE 158, NCT02628067)
팸브롤리주맙	키트루다	PD-1	결장직장암	팸브롤리주맙 200 mg 매 3 주.	Ph 3 (KEYNOTE 177, NCT02563002)
팸브롤리주맙	키트루다	PD-1	신장세포암종	팸브롤리주맙 200 mg 매 3 주.	Ph 3 (KEYNOTE 426, NCT02853331)
팸브롤리주맙	키트루다	PD-1	다발성골수종	팸브롤리주맙 200 mg 매 3 주.	Ph 3 (KEYNOTE 183, NCT02576977, KEYNOTE 185, NCT02579863)
팸브롤리주맙	키트루다	PD-1	식도암	팸브롤리주맙 200 mg 매 3 주.	Ph 3 (KEYNOTE 181, NCT02564263)
팸브롤리주맙	키트루다	PD-1	간세포암	팸브롤리주맙 200 mg 매 3 주.	Ph 3 (KEYNOTE 240, NCT02702401)
아테졸리주맙	TECENTRIQ MPDL3280A	PD-L1	방광암	TECENTRIQ 1200 mg 매 3 주.	시판되는 (IMvigor210 시험, NCT02108652)
아테졸리주맙	TECENTRIQ MPDL3280A	PD-L1	비-소세포폐암	TECENTRIQ 1200 mg 매 3 주.	시판되는 (OAK 시험, NCT02008227, 포플러 시험, NCT01903993)
아테졸리주맙	TECENTRIQ MPDL3280A	PD-L1	신장세포암종	아테졸리주맙 1200 mg 매 3 주.	Ph 3 (IMmotion 151, NCT03024996)
아테졸리주맙	TECENTRIQ MPDL3280A	PD-L1	결장직장암	28-일 주기로 1 및 15 일째에 아테졸리주맙 840 mg, 또는 21-일 주기로 1 일째에 1200 mg.	Ph 3 (COTEZO 시험, NCT02788279)
아테졸리주맙	TECENTRIQ MPDL3280A	PD-L1	전립선암	아테졸리주맙 1200 mg 매 3 주.	Ph 3 (IMbassador 250, NCT03016312)

[0502]

표 E - 임상 치료 또는 임상 시험에 대해 승인된 IO 제제

속명	다른 명칭	표적	정후	투약량	주
아테졸리주맙	TECENTRIQ MPDL3280A	PD-L1	흑색종		Ph 3 (NCT02908672)
아테졸리주맙	TECENTRIQ MPDL3280A	PD-L1	유방암		Ph 3 (Impassion 130, NCT02425891)
아테졸리주맙	TECENTRIQ MPDL3280A	PD-L1	난소암	아테졸리주맙 1200 mg 매 3 주.	Ph 3 (NCT03038100)
아테졸리주맙	TECENTRIQ MPDL3280A	PD-L1	소세포폐암	아테졸리주맙 1200 mg 매 3 주.	Ph 3 (IMpower 133, NCT02763579)
아벨루맙	BAVENCIO	PD-L1	전이성 머켈 세포암종	BAVENCIO 10 mg/kg 매 2 주.	시판되는 (JAVELIN Merkel 200, NCT02155647)
아벨루맙	BAVENCIO	PD-L1	비-소세포폐암	BAVENCIO 10 mg/kg 매 2 주.	Ph 3 (JAVELIN 페 200, NCT02395172)
아벨루맙	BAVENCIO	PD-L1	난소암	아벨루맙 10 mg/kg 매 2 주.	Ph 3 (JAVELIN 난소 200, NCT02580058)
아벨루맙	BAVENCIO	PD-L1	위암	아벨루맙 10 mg/kg 매 2 주.	Ph 3 (JAVELIN 위 100, NCT02625610, JAVELIN 위 300, NCT02625623)
아벨루맙	BAVENCIO	PD-L1	방광암	아벨루맙 10 mg/kg 매 2 주.	가속화된 승인 Ph 3 (JAVELIN 방광 100, NCT02603432)
아벨루맙	BAVENCIO	PD-L1	신장세포암종	아벨루맙 10 mg/kg 매 2 주.	Ph 3 (JAVELIN 신장 101, NCT02684006)
아벨루맙	BAVENCIO	PD-L1	미만성 큰 B- 세포 림프종 (DLBCL) - NHL		Ph 3 (JAVELIN DLBCL, NCT01741792)

[0503]

표 E - 임상 치료 또는 임상 시험에 대해 승인된 IO 제제

속명	다른 명칭	표적	징후	투약량	주
아벨루맘	BAVENCIO	PD-L1	두경부암	아벨루맘 10 mg/kg 을 도입 페이스의 1 일째; CRT 페이스의 8, 25, 및 39 일째; 및 유지 페이스 동안 매 2 주.	Ph 3 (JAVELIN 두경부 100, NCT02952586)
더발루맘	MEDI4736	PD-L1	비-소세포폐암	더발루맘 10 mg/kg 매 2 주.	Ph 3 (ARCTIC 시험, NCT02352948, MYSTIC 시험, NCT02453282)
더발루맘	MEDI4736	PD-L1	두경부암종		Ph 3 (EAGLE 시험, NCT02369874)
더발루맘	MEDI4736	PD-L1	방광암		Ph 3 (DANUBE 시험, NCT02516241)
더발루맘	MEDI4736	PD-L1	소세포폐암		Ph 3 (NCT03043872)
세미프리맘	REGN2810	PD-1	비-소세포폐암		Ph 3 (NCT03088540)
PDR001		PD-1	흑색종		Ph 3 (NCT02967692)
CBT-501		PD-1	고형 종양		Ph 1 (NCT03053466)
CX-072		PD-L1	고형 종양 또는 림프종		Ph 1 (NCT03013491)
LY-3300054		PD-L1	고형 종양		Ph 1 NCT03099109
이펠리루맘	에르보이 MDX-010	CTLA-4	절제불가능 또는 전이성 흑색종	총 4 용량 동안 에르보이 3 mg/kg 매 3 주.	시판되는 (MDX010-020, NCT00094653)
이펠리루맘	에르보이 MDX-010	CTLA-4	아주만트 흑색종	에르보이 10 mg/kg 매 3주 x 4 용량, 이어서 10 mg/kg 매 12 주.	시판되는 (CA184-029, NCT00636168)
트레멜리루맘	AZD9150	CTLA-4	흑색종	트레멜리루맘 15 mg/kg 매 3개월.	Ph 3 (NCT00257205)

[0504]

표 E - 임상 치료 또는 임상 시험에 대해 승인된 IO 제제

속명	다른 명칭	표적	징후	투약량	주
라코투모맙		N-글리코릴-GM3 갈락티오사이드	비-소세포폐암		Ph 3 (RANIDO 시험, NCT01460472)
AGS-003		종양항원 에 기반하여 개별화됨	신장세포암종		Ph 3 (ADAPT 시험, NCT01582672)
MEDI0562		OX40	진행된 고형 종양		Ph 1 (NCT02318394)
GSK3174998		OX40	진행된 고형 종양		Ph 1 (ENGAGE-1 시험, NCT02528357)
우렐루맙	BMS-663513	4-1BB	흑색종		Ph 2 (NCT00612664)
유포미루맙	PF-05082566	4-1BB	미만성 큰 B-세포 림프종		Ph 3 (NCT02951156)
BMS-986016		LAG-3	고형 종양		Ph 1/2a (NCT01968109)
LAG525		LAG-3	고형 종양		Ph 1 (NCT02460224)
JNJ-61610588		VISTA	고형 종양		Ph 1 (NCT02671955)
TSR-022		TIM-3	고형 종양		Ph 1 (NCT02817633)
MBG453		TIM-3	고형 종양		Ph 1 (NCT02608268)
MEDI1873		GITR	고형 종양		Ph 1 (NCT02583165)
INCAGN01876		GITR	고형 종양		Ph 1/2 (NCT02697591)

[0505]

표 F  
CTLA-4, PD-1 및 PD-L1에 대한 차단 항체 및 기능적 검정

표적	대표적인 속명	대표적인 브랜드명	미국 특허	교시	
CTLA-4	이 필리무맙	Yervoy®	6,984,720	서열에 의해 정의된 CTLA-4에 대한 항체; 정량적 및 정성적 특성	
			7,605,238	억제성 및 경쟁적 결합 검정을 포함한 결합 친화도; 서열에 의해 정의된 CTLA-4에 대한 항체	
	트레멜리 무맙			8,318,916	CDR3 서열에 의해 정의된 CTLA-4에 대한 항체용 핵산
				8,784,815	CDR3 서열 및 친화성, 또는 경쟁 플라스미드 혼합 및 친화성에 의해 정의된 CTLA-4 항체로 면역반응을 증가시키는 고암을 치료함
				8,017,114	
				6,682,736	VH 유전자 및 그안의 aa 치환; 결합 친화도, 정량적 특성, 항체 경쟁에 의해 정의된 CTLA-4에 대한 항체 (바람직하게는 인간 및 영장류)
				7,109,003	정량적 결합 특성 또는 VL 유전자; 친화성, 항체 경쟁에 의해 정의된, CTLA-4에 대한 발현 항체
				7,132,281	항체 경쟁 (예를 들어, 침착된 항체) 및 VL 유전자, 정량적 결합 특성, 90%, 95% 서열 동일성에 의해 정의된 CTLA-4에 대한 항체를 발현하고 정제하는, 숙주세포
				7,411,057	CDR 서열 및 침착된 항체에 의해 정의된, CTLA-4에 대한 핵산, 숙주세포 및 발현 항체
				7,807,797	중쇄 또는 경쇄 서열 (사슬-서플림) 또는 CDR, 단일 사슬 및 이중 특이적에 의해 정의된, CTLA-4에 대한 항체, 및 암을 치료하는 것
7,824,679					
8,143,379					
8,491,895					
8,883,984					

[0506]

표적	대표적인 속명	대표적인 브랜드 명	미국 특허	교시	
'D-1	니발루맵	Opdivo®	8,008,449	기준 항체와 결합에 대해 경쟁하는 PD-1 에 대한 항체; 면역 집합체; 이중 특이적; 정량적 및 정성적 특성	
			8,779,105		
			9,387,247		
			9,492,539		
			9,492,540		
			8,728,474		기준 항체와 결합에 대해 경쟁하는 PD-1 에 대한 항체, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%, 프레임워크 서열 동일성, 및 암을 치료하는 것
					키메라, 인간화된 및 인간을 포함한, PD-1 에 대한 항체로 종양을 치료하는 것
			9,067,999		조합을 포함하여 항체로 폐암을 치료하는 것
			9,073,994		조합을 포함하여 PD-1 에 대한 항체로 흑색종을 치료하는 것
			7,595,048		화학요법조합을 포함하여 인간 항-PD-1 항체로 PD-L1 또는 PD-L2 과발현 암을 치료하는 것
'D-L1	아테졸리주맵	Tecentriq®	8,354,509	PD-1 에 대한 경쟁적 결합 항체; 정량적 및 정성적 특성	
			8,900,587		
			8,952,136		
			심사중; 14/603,776		
			9,493,565		CDR 또는 특정 서열에 의해 정의된 PD-1 에 대한 항체
					CDR 또는 특정 서열에 의해 정의된 PD-1 에 대한 항체
			8,779,108		알러진 에피토프에 대한 결합에 대해 침착된 항체와 경쟁하고 증쇄 및 증쇄 가변 도메인에 90% 동일성을 갖는 PD-L1 (B7-H1)에 대한 항체; 돌연변이 분석에 대한 경쟁 검증
					CDR 또는 서열에 의해 정의된 PD-1(B7-H1) 에 대한 항체
			8,217,149		효과기-적은 Fc 돌연변이 및 무당화를 포함한 서열 변이체를 갖는 CDR 에 의해 정의된 PD-L1 에 결합하는 증쇄 가변 영역 및 항체; 화학 요법, 항-바이러스 및 백신조합

[0507]

표적	대표적인 수명	대표적인 브랜드명	미국 특허	교시
조합	CX-072		계류중인 15/069,622	CDR 또는 특정 서열 및 활성에 의해 정의된 PD-1 에 대한 항체
	LY300054		계류중인 15/239,959	CDR 또는 특정 서열에 의해 정의된 PD-1 에 대한 항체
			9,084,776 [8,728,474] [9,067,999] [9,073,994]	PD-1 및 CTLA-4 에 대한 항체로 종양을 치료하는 것
			9,358,289	치료 이하 용량 및 PD-L1 음성 종양을 포함한, PD-1 및 CTLA-4 에 대한 항체로 종양을 치료하는 것
			9,393,301 [9,402,899]	PD-L1 및 CTLA-4 에 대한 항체로 종양을 치료하는 것

[0508]

[0509]

[0510]

[0511]

[0512]

[0513]

[0514]

[0515]

\* \* \*

하기 실시예는 본 발명의 바람직한 구현예들을 입증하기 위해 포함된다. 이어지는 실시예에 개시된 기술은 본 발명의 실시에서 잘 기능하기 위해 발명자에 의해 발견된 기술을 나타내고, 따라서 그것의 실시를 위한 바람직한 방식을 구성하는 것으로 간주될 수 있음이 당해 분야의 숙련가에 의해 인정되어야 한다. 그러나, 당해 분야의 숙련가는 본 개시내용에 비추어, 개시된 특정 구현예에서 많은 변경이 이루어질 수 있고 본 발명의 사상 및 범위를 벗어남이 없이 같거나 유사한 결과를 여전히 얻을 수 있음을 인정해야 한다.

**실시예 I**

**바비톡시맵의 생성 및 특성규명**

본 실시예는 쥐와 PS-표적화 항체 일명 3G4의 생성 및 초기 특성규명, 및 지금은 바비톡시맵으로 불리는, 마우스-인간 키메라 항체 (ch3G4)를 포함한, 3G4 항체의 키메라 버전의 생성을 요약한다.

**A. 3G4 항체의 생성**

3G4 항체는 Ran 등, 2005에서 보고된 바와 같이, 자가, PS-양성 내피 세포로 마우스를 면역화함에 의해 생산되

었다. 3G4 항체는 혈청의 존재 및 부재하에 표준 ELISA에서 PS에 대한 결합이 시험되었으며, 초기에 "혈청-독립적인" 것으로, 즉, 혈청의 부재에서 PS에 결합하는 항체로 특성화되었다. 3G4 항체는 PS, CL, PI (포스포티딜이노시톨), PA (포스포티드산) 및 PG (포스포티딜글리세롤)에 결합하는 것으로 결정되었다. 종양에서 차등적으로 발현된 PS를 표적화하는 모델을 유지함에 있어서, 3G4 항체는 중성 인지질, PC 및 SM과 반응하지 않았다.

[0516] 3G4 항체는 표준 단백질 A 절차를 사용하여 배양된 하이브리도마의 상청액으로부터 명백한 균질성으로 정제되었다. 초기 전-임상 경험은 동계의 및 이종 발생성 종양 모델에서 3G4 항체의 항종양 효과의 일부를 나타냈고, 다시 Ran 등, 2005에 보고되었다 (예를 들어, Ran 등, 2005에서의 도 4 참고). 3G4 항체는 독성의 증거 없이 종양 혈관 손상, 국소화된 혈전증, 종양 괴사 및 지연된 종양 성장을 야기했다.

[0517] 6개의 상보성 결정 영역 (CDR)을 함께 포함하는, 3G4 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 전체 서열이 결정되었고, 이어서, 지금은 바비톡시맵으로 불리는, 마우스-인간 키메라 항체 (ch3G4)를 포함한 3G4 항체의 키메라 버전의 생성이 따랐다. 3G4 항체의 중쇄 (Vh)의 가변 영역의 핵산 및 아미노산 서열은 각각 서열번호:35 및 서열번호:36에 의해 제시된다. 중쇄 가변 영역 서열은 Kabat에 의해 예측가능한 위치에 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포괄한다 (Kabat 등, 1991).

[0518] 서열번호:35 및 서열번호:36은 도 1A에 도시된 바와 같이, 마우스 선도 서열 및 불변 사슬 서열의 일부를 포함한다. 선도 서열은 서열 번호:36의 아미노산 1 내지 19로 제시되고, 성숙한 단백질은 도 1A의 화살표로 도시된 바와 같이 시작된다. 충분한 가변 영역 및 CDR 서열 정보는 VSS를 포함하는 서열 부분까지 성숙한 단백질의 서열에 의해 포함되며, 그 후 아미노산은 항원 결합에 필수적이지 않다. 이와 같이, 핵산 서열에서 BstEII 부위는, 예를 들어, 인간 불변 영역으로의 이식에 사용하기 위한 기능적 마우스 가변 영역을 제조하기 위한 편리한 부위로서 사용될 수 있다 (도 1A).

[0519] 실제로, 3G4-2BVH 서열은 Lonza pEE 벡터를 사용하여 BstEII 부위에서 인간  $\gamma 1$  불변 영역 상으로 이식되었다. 수득한 생성물은 마우스 선도 서열을 함유하고 그것의 VH는 도 1A에 도시된 방식으로 인간 CH1 서열에 연결되고, 여기서 ASTLGPSVFPLAPSSKSTSG (서열번호:39)는 인간 CH1 서열의 제1 부분을 나타낸다.

[0520] 3G4 항체의 경쇄 (Vk)의 가변 영역의 핵산 및 아미노산 서열은 각각 서열번호:37 및 서열번호:38에 의해 제시된다. 경쇄 가변 영역 서열은 Kabat에 의해 예측가능한 위치에서 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포괄한다 (Kabat 등, 1991).

[0521] 서열번호:37 및 서열번호:38은 도 1B에 도시된 바와 같이, 마우스 선도 서열 및 불변 사슬 서열의 일부를 포함한다. 선도 서열은 서열 번호:38의 아미노산 1 내지 22이고, 성숙한 단백질은 도 1B의 화살표로 도시된 바와 같이 시작된다. 충분한 가변 영역 및 CDR 서열 정보는 TVF를 포함하는 서열 부분까지 성숙한 단백질의 서열에 의해 포함되며, 그 후 아미노산은 항원 결합에 필수적이지 않다. 이와 같이, 핵산 서열에서 BbsI 부위는, 예를 들어, 인간 불변 영역으로의 이식에 사용하기 위한 기능적 마우스 가변 영역을 제조하기 위한 편리한 부위로서 사용될 수 있다 (도 1B).

[0522] 실제로, 3G4-2BVL 서열은 Lonza pEE 벡터를 사용하여 BbsI 부위에서 인간 k 불변 영역 상으로 이식되었다. 수득한 생성물은 마우스 선도 서열을 함유하고 그것의 VL은 도 1B에 도시된 방식으로 인간 CL1 서열 내에 연결되고, 여기서 IFPPSDEQLKSGTAS (서열번호:40)은 인간 k 불변 영역 서열의 제1 부분을 나타낸다.

[0523] **B. 마우스 키메라 항체, 2aG4의 생성**

[0524] 바로 아래 기재된 바와 같이, 쥐와 3G4 항체의 인간 키메라 (ch3G4)는 인간 IgG<sub>1</sub> 아이소타입 (hIgG<sub>1</sub>)이다. ch3G4의 쥐와 IgG 동족체는 마우스 IgG<sub>2a</sub> 아이소타입 (mIgG<sub>2a</sub>)에 상응한다. 이 작제물이 제작되고 시험되었으며, 최초 마우스 IgG<sub>3</sub> 항체와 본질적으로 동일하게 거동하는 것으로 나타났다.

[0525] 간단히, 3G4 경쇄 코딩 서열은 3G4 하이브리도마 세포주로부터 단리된 총 RNA로부터 RT-PCR에 의해 증폭되었다. RT-PCR 프라이머는 증폭된 단편이 Lonza 발현 벡터인, pEE12.4 벡터 안으로 클로닝을 위해 증폭된 생성물의 어느 하나의 말단 상에 XmaI 및 EcoRI 제한 효소 부위를 함유하도록 설계되었다. 3G4 중쇄의 가변 영역은 3G4 하이브리도마 세포주로부터 단리된 총 RNA로부터 RT-PCR에 의해 증폭되었다. 프라이머는 증폭된 단편이 Lonza 발현 벡터인, pEE6.4 벡터 안으로 클로닝을 위해 증폭된 생성물의 어느 하나의 말단 상에 HindIII 및 XmaI 제한 효소 부위를 함유하도록 설계되었다.

[0526] 쥐와 IgG<sub>2a</sub> 불변 영역은 Shozo Izui 박사에 의해 제공된 플라스미드 벡터로부터 PCR에 의해 증폭되었다. PCR 프

라이머는 pEE6.4 + 3G4VH 벡터 안으로 클로닝을 위해 증폭된 생성물의 어느 하나의 말단 상에 BstII 및 EcoRI 제한 효소 부위로 설계되었다. BstEII 부위는 3G4 VH 가변 영역 서열 업스트림과 함께 인프레임되도록 설계되었다. 중쇄 및 경쇄 작제물은 SalI 및 NotI로 양 벡터를 절단함에 의해 단일 이중 유전자 벡터 (12.4 3G4 IgG2a) 안으로 조합되었다. 중쇄 및 경쇄 코딩 영역은 서열분석에 의해 확인되었다.

[0527] 12.4 3G4 IgG2a 벡터는 전기 천공에 의해 NS0 세포 안으로 형질감염되었다. 형질감염에 이어서, NS0 세포를 희석시키고 글루타민이 없는 배지에서 96-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 작제물로 형질감염된 세포 (양성 선택을 위해 글루타민 합성효소 유전자를 함유함)만이 글루타민의 부재에서 성장할 수 있다. 3G4 항체를 시험하기 위해 본래 사용된 것과 동일한 표준 ELISA를 사용하여 감염체를 확인하고 항체 분비에 대해 선별하였고, 최고 양의 항체를 분비하는 감염체를 대규모 배양에서 성장시켜 정제된 항체를 생성하였다.

[0528] 수득한 2aG4 항체는 명백한 균질성으로 정제하고 3G4 항체와 본질적으로 동일한 친화성 및 결합 프로파일을 갖는 것으로 나타났다.

[0529] **C. 인간 키메라 항체, ch3G4 (바비특시맵)의 생성**

[0530] 쥐와 가변 영역 및 인간 불변 영역을 함유한 키메라 작제물이 생산되고 (ch3G4) 최초 쥐와 항체와 본질적으로 동일한 특성을 갖는 것으로 나타났다.

[0531] 쥐와 3G4 항체는 인간-마우스 키메라 항체로 전환되었다. 쥐와 V<sub>H</sub>는 Lonza 2BVH 벡터의 BstEII 부위에서 인간  $\gamma_1$  불변 영역 상으로 클로닝되고 이식되었다. 쥐와 V<sub>K</sub>는 Lonza 2BVL 벡터의 BbsI 부위에서 인간 K 불변 영역 상으로 클로닝되고 이식되었다. 서열이 확인되었다. 전체 작제물은 CHO 세포 (차이니스 햄스터 난소)에서 발현되었고 항체가 정제되었다. 이것은 지금 바비특시맵으로 불리는 항체이다.

[0532] 수득한 ch3G4는 적어도 쥐와 3G4뿐만 아니라 3G4 항체를 시험하기 위해 본래 사용된 것과 동일한 표준 ELISA를 사용하여 인지질-코팅된 ELISA 플레이트에 결합하였다. 인지질, PS, PA, CL, PI 및 PG의 패널에 대한 키메라 3G4의 시험관내 결합 프로파일은 3G4와 동일한 것으로 나타났다. 생체내, ch3G4는 또한 중앙 혈관 내피에 위치하고 광범위한 연구에서 항종양 효과 및 항바이러스 효과를 발휘하는 것으로 나타났다.

[0533] **D.  $\beta$ 2GPI-의존 방식으로 PS를 표적화하는 3G4 항체 및 바비특시맵**

[0534] 키메라 3G4 작제물이 무혈청 조건하에서 CHO 세포에서 발현되고, 정제된 항체가 혈청의 부재에서 ELISA에서 PS에 대한 결합을 시험한 경우, PS에 대한 결합이 손실되었다. 최초 하이브리도마로부터의 3G4 항체 및 CHO 세포에서 발현된 키메라 항체의 PS 결합 프로파일에서 명백한 차이를 해결하기 위해 데이터가 생성되었다. 그렇게 함으로써, 3G4 항체와 PS 사이의 상호작용은 혈장 단백질인,  $\beta$ 2-당단백질 I ( $\beta$ 2GPI)에 의존한다는 것이 실증되었다.

[0535] 본 데이터는 3G4 (및 바비특시맵) 항체와 PS 사이의 상호작용이 혈장 단백질인,  $\beta$ 2GPI에 의존적이라는 것을 실증했다. 3G4는 도메인 II에서  $\beta$ 2GPI에 결합하는 것으로 나타나, 항-인지질 증후군 (APS)이 있는 환자로부터 단리된 병원성 항체에 연결되지 않고, 통상적으로  $\beta$ 2GPI 도메인 I을 인식한다. 본 데이터는 3G4 Fab' 단편이 이 활성을 가지지 않기 때문에, 2가 3G4/ $\beta$ 2GPI 복합체가 PS-양성 세포에 대한 것을 포함한, 향상된 PS 결합을 위해 필요하다는 것을 보여주었다. 세포 결합 검정에서, ch3G4 항체 및 h $\beta$ 2GPI는 노출된 PS와 ABAE 세포가 결합하기 위해 반드시 동시에 존재하여야 한다는 것을 나타내어, 이것은 ch3G4 항체가 PS에 대한  $\beta$ 2GPI의 친화성을 증진한다는 것을 시사한다 (Luster 등, 2006).

[0536] 요약하면, 3G4 항체는 도메인 II에서  $\beta$ 2GPI에 결합하고,  $\beta$ 2GPI 도메인 V의 지질 결합 영역은 세포 상에 노출된 PS에 대한 3G4 (및 ch3G4) 및  $\beta$ 2GPI의 공동-결합에 필요하다는 것이 밝혀졌다. 또한, 노출된 PS에 대한 3G4 (및 ch3G4) 및  $\beta$ 2GPI의 이러한 공동-결합에 항체 2원자가가 필요하다는 것이 실증되었다. 따라서, 항체 및  $\beta$ 2GPI는 막의 외부 표면 상에 노출된, 예컨대 활성화된 내피 세포, 중앙 혈관 내피 세포 및 중앙 세포뿐만 아니라 바이러스로 감염된 세포에서 발생하는 PS에 공동-결합한다.

[0537] **E. 바비특시맵과  $\beta$ 2GPI 사이 상호작용의 전-임상 모델링**

[0538] 항체의 바비특시맵 계열,  $\beta$ 2GPI와 PS 사이의 상호작용에 관한 전-임상 데이터는, 현저하게는 인간 모집단에서 전형적인 양 아래인, 상대적으로 낮은 수준의  $\beta$ 2GPI는 PS에 대한 바비특시맵의 효과적인 결합을 위해 충분하다는 것을 나타냈다.

[0539] 마우스에서의 초기 연구에 있어서, 0.12 내지 0.25 사이의 항체에 대한  $\beta$ 2GPI의 몰비가 항종양 활성에 대해 효

과적이라는 것이 계산되었고, 따라서 이는 높은 수준의  $\beta$ 2GPI가 항종양 활성을 위해 필요하지 않다는 것을 나타냈다.

[0540] 세포 상에서 PS에 대한 3G4- $\beta$ 2GPI 복합체의 결합을 위해 필요한  $\beta$ 2GPI 수준을 분석함에 있어서, 제1 연구에서 최대 상대 결합은 단지 0.5의  $\beta$ 2GPI 대 항체 비인 80 nM의 항체 농도에서 발생하였다. 최적의 항체 결합은 0.125, 0.5 및 2 사이의  $\beta$ 2GPI 대 항체의 몰비에서 발생한다고 결론지어 졌다. 따라서, 제1 시험관내 연구는 또한 낮은 수준의  $\beta$ 2GPI가 노출된 PS를 갖는 세포에 대한 바비투시맵 결합을 효과적으로 지지한다는 것을 보여 주었다.

[0541] 후속 연구에서, PS에 대한 2aG4 항체의 결합은 가변 농도의 인간  $\beta$ 2GPI의 존재하에 ELISA에서 시험되었다. 이 연구는 PS에 대한 2aG4 항체 결합이 약 1의  $\beta$ 2GPI 대 항체의 몰비에서 안정되기 시작한다는 것을 보여주었다. 보다 정확하게는, 0.93의  $\beta$ 2GPI 대 항체의 몰비는 PS로 코팅된 플레이트에 대한 항체 결합을 지지하는데 효과적인 것으로 나타났다.

[0542] 난백 알부민에서 가변 농도의 인간  $\beta$ 2GPI의 존재에서 ELISA에서 PS에 대한 바비투시맵의 결합을 시험하는 일련의 관련된 연구가 수행되었다. 바비투시맵 및  $\beta$ 2GPI 적정 둘 모두가 수행되었다. 이들 연구는 또한 아래로 0.5  $\mu$ g/ml의 농도까지 포함하여 낮은 수준의  $\beta$ 2GPI가 PS로 코팅된 플레이트에 결합에서 다양한 범위의 항체 농도를 지지하는데 효과적이었던 것을 또한 보여주었다.

[0543] 다양한 희석의 인간 혈청에서 PS에 대한 바비투시맵의 결합 및 기능을 시험하기 위한 또 다른 일련의 연구가 수행되었다. 이들은 ELISA에서 PS에 대한 결합, PS-양성 세포를 사용한 FACS 분석 및 NFAT 대체 ADCC 생물분석의 형태로 기능적 검정을 포함하였다 (Larson 등, 2013).

[0544] ELISA 검정의 예시적인 결과는 PS에 대한 바비투시맵 결합이 1% 인간 혈청에서  $\beta$ 2GPI의 농도에서 이미 포화된 것으로 나타났으며, 이는 2.86의  $\beta$ 2GPI 대 항체의 몰비이다. 0.5% 인간 혈청에서도, PS에 대한 바비투시맵 결합은 안정기에 접근하고, 이것은 1.43의  $\beta$ 2GPI 대 항체의 몰비에 상응한다. NFAT 대체 ADCC 생물검정으로부터의 결과는 이 일반적 범위에서  $\beta$ 2GPI 대 항체의 몰비가 바비투시맵 기능을 지지하는데 효과적이었던 것을 나타내었다. 예를 들어, 비록 본 연구는 바비투시맵 활성화에 대한 최적의 비를 식별하도록 설계되지 않았지만, 1.9의 (소과)  $\beta$ 2GPI 대 항체의 몰비는 NFAT 검정에서 바비투시맵 활성을 효과적으로 지지하는 것으로 나타났다.

[0545] 요약하면, 0.12 내지 2.86만큼 낮은  $\beta$ 2GPI 대 항체의 몰비는 PS 및 PS-양성 세포에 대한 항체 결합을 지지하고, 기능적 검정에서 활성을 촉진하며, 종양이 있는 마우스의 효과적인 치료를 허용하는 것으로 나타났다. 모든 상기 데이터의 관점에서, 그리고 예방조치적 접근법을 취함에 있어서, 바비투시맵 결합 및 기능을 최대화하기 위해,  $\beta$ 2GPI 대 항체의 몰비는 약 2.86이어야 하지만, 약 3보다 더 높을 필요는 없는 것으로 추론되었다.

[0546] **실시예 II**

[0547] **임상 연구에서 바비투시맵의 약동학**

[0548] 본 실시예는 PS가 마커인 질환, 특히 암 및 바이러스성 감염을 갖는 인간 대상체에게 투여될 때 바비투시맵의 약동학에 관한 것이다. 임상 경험은 상기에 기재된 바와 같이 전-임상 모델링과 일치하는 것으로 나타났다.

[0549] **A. 초기 페이스 I 연구**

[0550] 난치성 진행된 고형 종양이 있는 26명의 환자에게 정맥내로 투여될 때 (바비투시맵 단일요법) 바비투시맵의 안전성, 내성 및 약동학 (PK)을 평가하기 위한 페이스 I, 다중중심, 개방 라벨, 용량 단계적확대 연구가 수행되었다. 환자는 2 투약 계획으로 4가지 순차적인 용량-단계적확대 집단 (0.1, 0.3, 1 또는 3 mg/kg 바비투시맵 매주)으로 등록되었다. 0.1 mg/kg 및 0.3 mg/kg 집단에서, 환자는 0, 28, 35 및 42일째에 바비투시맵을 투여받고; 1 mg/kg 및 3 mg/kg집단에서, 환자는 0, 7, 14 및 21일째에 바비투시맵을 투여받았다.

[0551] 다른 환자 모집단에서는 전임상 모델링 (실시예 I, E) 및 경험에 기반하여 주당 3 mg/kg의 상위 용량이 선택되었다. 실시예 I 및 Ran 등, 2005의 것들에 후속적인 광범위한 동물 모델 연구에서, 최대 효능은 매주 3회 0.5 mg/kg의 항체 용량에서 달성되어, 48시간의 반감기를 갖는 5.5  $\mu$ g/mL의  $C_{max}$  및 치료의 과정에 걸쳐 2  $\mu$ g/mL의 모의실험된 평균 혈액 농도를 산출했다. 이러한 용량을 넘어서, PS-양성 세포에 대한 바비투시맵의 결합이 시험관내에서 포화되는 농도의 관찰에 기초하여, 바비투시맵에 의한 PS 결합은 아마도 포화되었을 것이다 (실시예 I, E).

[0552] 샘플은 0.1 및 0.3 mg/kg 용량 집단인 환자로부터 연구 전, 0, 1, 2, 4, 7, 10, 14일째, 및 21일째부터 70일째까지 매 7일 마다 수집되었다. 샘플은 1 및 3 mg/kg 용량 집단인 환자로부터 연구 전, 0, 1, 2, 4, 7, 14, 21, 22, 23, 25일째, 및 28일째부터 56일째까지 매 7일 마다 수집되었다.

[0553] 표 1은 최대 농도 (C<sub>max</sub>), 청소능 (CL), 반감기 (t<sub>1/2</sub>) 및 제로 시간부터 무한대까지의 혈장 농도-시간 곡선하 면적 (AUC<sub>inf</sub>)을 포함하여, 이 페이스 I 시험에서 단일-용량 투여 (0 일째) 및 다중-용량 투여 (21일째)에 따른 바비투시맙의 평균 (변동 계수, CV) PK 파라미터의 요약을 나타낸다.

[0554] 표 1

[0555] 페이스 I 시험에서 바비투시맙의 약동학적 파라미터

용량 (mg/kg)	0 일째				
	N =	평균 (CV %)			
		C <sub>max</sub> (µg/mL)	CL (mL/h/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (d µg/mL)
0.1	8	2.11(27.3)	1.10 (48.7)	43.9 (48.5)	113 (50.1)
0.3	6	5.13 (42.4)	1.39 (34.3)	39.8 (34.1)	241 (39.8)
1.0	6	16.6 (30.9)	1.14 (36.7)	40.3 (20.2)	966 (30.0)
3.0	6	56.4 (25.8)	1.34 (72.2)	37.2 (34.5)	3,017 (50.3)
용량 (mg/kg)	21 일째 (1 및 3 mg/kg 의 경우)				
	N =	평균 (CV %)			
		C <sub>max</sub> (µg/mL)	CL (mL/kg/d)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (d µg/mL)
1.0	6	18.7 (31.8)	1.12 (52.1)	46.8 (38.4)	1,053 (38.0)
3.0	4	59.6 (27.6)	1.51 (61.4)	46.0 (44.4)	2,672 (63.4)

[0556] 표 1에서 나타난 바와 같이, 단일-용량 투여에 이어, 바비투시맙의 평균 반감기는 37.2 내지 43.9 시간의 범위였다. 0일째에, 평균 최대 혈청 농도 (C<sub>max</sub>)는 투여 후 최대 혈청 농도가 도달될 때 (T<sub>max</sub>) (2.04 내지 3.73 시간의 범위인 값) 중앙 시간에서 (용량에 의존하여) 2.11 내지 56.4 µg/mL의 범위였다. 3 mg/kg로 투여된 바비투시맙의 경우, 최대 혈청 농도는 56.4 µg/mL였다. 전반적인 연구에 대해, 바비투시맙 반감기는 37 내지 47시간의 범위였다. 이 연구에서 최대 내성 용량은 도달되지 않았다.

[0558] 바비투시맙은 선형 단일-용량 (0일째) 및 다중-용량 (21 또는 42일째) PK 특성을 나타냈다. 바비투시맙은 다중-용량 투여에 따른 주목할만한 축적 또는 시간-의존적 PK 차이를 나타내지 않았다. 요약하면, 이 연구는 바비투시맙이 매주 최대 3mg/kg 범위인 용량에서 잘 용인되었고 약동학은 매주 투약 레지멘을 지지한다는 것을 나타냈다. 특히, 1 mg/kg의 용량에서 바비투시맙 농도는, 6일 동안 전임상 모델링에 기반한 예상된 치료적 역치인, 2 µg/mL 이상으로 남아 있었고; 그리고, 3 mg/kg의 용량에서, 바비투시맙 농도는 7일 동안 이 2 µg/mL 이상으로 남아 있었다는 것이 결정되었다. 매주 3 mg/kg의 용량은 따라서 중앙학에서 미래 사용을 위해 선택되었다.

[0559] B. 추가의 약동학적 연구

[0560] 상기 페이스 I 시험에 부가하여, 단일 용량, 매주 1회 또는 매주 2회 주입 (60-90분)으로 제공된 바비투시맙의 PK는 현재 암 또는 바이러스 감염이 있는 환자의 여러 다른 임상 연구에 걸쳐 120명 이상의 환자에서 평가되었다. 바비투시맙은 0.1 내지 6mg/kg의 범위인 용량에서 선형 단일-용량 및 다중-용량 PK 특성을 나타내며, 바비투시맙의 주목할만한 축적 또는 시간-의존적 PK 차이의 증거는 없음이 확인되었다. 중앙 T<sub>max</sub>는 주입의 종료 후 처음 2 내지 3시간 내에 발생하는 것으로 나타났다. 혈청 바비투시맙 농도는 명백한 단일-지수 또는 이중-지수 1차 방식으로 감소한다. 관측되는 경우, 보다 빠른 분포 단계는 본질적으로 6시간 내에 완료되고, 말단 제거 반감기는 대략 1 내지 2일 (21.9 내지 46.8시간)이다.

[0561] 1. 바이러스성 감염에서 PK

[0562] 바비투시맙 PK 특성은 일반적으로, HIV가 있는 및 없는, 만성적으로 HCV 감염된 환자에서 시험된 바와 같이, 암 및 만성 바이러스성 감염 환자에서 유사하다.

[0563] 만성적으로 HCV 감염된 환자에서 바비투시맙의 단일 정맥내 주입을 페이스 I, 개방 라벨, 단일 중심, 용량 단계

적확대 연구로 평가했다 (실시에 III, A). 표 2에서 나타난 바와 같이, 바비투시맙의 관측된 농도는 PK 모델링 데이터로부터의 예측과 매우 일치하였다는 것이 밝혀졌다.

**표 2**

**예상된 및 측정된 바비투시맙 농도**

파라미터	값				
	0.1	0.3	1	3	6
용량 (mg/kg)					
예상된 C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.2	6.5	21.8	65.4	130.8
관측된 C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.5	5.7	24.3	75.8	135.0

만성 HCV가 있는 환자에서 상응하는 페이스 Ib, 다중-중심, 개방 라벨, 비-무작위화된, 상승하는 반복-용량 연구에서, PK 데이터의 분석은 모든 용량 수준에서 0일째에 선형 단일-용량 PK 특성 및 10일째에 선형 다중-용량 특성을, 2주 투약 후 바비투시맙의 축적 또는 시간-의존적 PK 차이의 증거 없이 나타냈다.

만성 HCV 및 HIV로 공동-감염된 환자에서 페이스 Ib 연구에서 (실시에 III, C), 바비투시맙은 0일째에 선형 단일-용량 PK 특성 및 0.3 내지 6mg/kg의 범위인 용량으로 매주 1회 투여에 따라 49일째에 선형 다중-용량 PK 특성을 나타냈다. 바비투시맙은 8주 동안 매주 1회 다중-용량 투여에 따른 시간-의존적 PK 차이 또는 축적을 나타내지 않았다.

**2. 병용 요법에서 PK**

중요하게는, 바비투시맙 및 다른 약물 (특히 화학치료제)를 조합하여 제공했을 때, 약물 중 어느 하나에 대해서도 임의의 임상적으로 관련된 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이것은 바비투시맙과 도세탁셀을 조합하여 제공했을 때를 포함한다.

이와 관련하여, 페이스 Ib, 다중-중심, 개방 라벨, 비-무작위화된 연구는 먼저 난치성 진행된 고형 종양이 있는 환자에서 켈시타빈, 파클리탁셀 플러스 카보플라틴 또는 도세탁셀과 조합하여 사용될 때 3 mg/kg 바비투시맙의 매주 정맥내 투여의 안전성, 내성 및 PK를 평가했다. 단일-용량 (0일째) 또는 다중-용량 바비투시맙 투여 (21일째)에 따른 3 처리 그룹 중에서 임의의 측정가능한 파라미터에서 유의차는 없었다는 것이 결정되었다. C<sub>max</sub> 및 AUC의 평가는 8주 동안 매주 1회 다중-용량 투여에 따른 바비투시맙의 축적은 없다는 것을 나타냈다.

이전에 치료된 국소적으로 진행된 또는 전이성 비-편평상피 NSCLC가 있는 환자에서 바비투시맙 플러스 도세탁셀을 평가하는 페이스 II, 무작위화된, 이중맹검, 위약대조된 연구 내에서 (실시에 IX), 전체적인 연구 모집단의 서브셋 (아암당 6명 환자)이 또한 바비투시맙과 도세탁셀 사이의 임의의 약물-약물 상호작용을 조사하기 위해 PK 하위-연구에 참여하였다. 명시된 시점에서 사이클 1 및 2 동안 이들 환자에 대해 추가의 혈액 채취가 수행되었다. 도세탁셀과 바비투시맙에 대해 임상적으로 관련된 약동학적 약물-약물 상호작용은 관측되지 않았다. 또한, 도세탁셀은 바비투시맙의 투여와 함께 또는 없이 유사한 약동학적 특성을 나타냈다. 따라서, 이들 환자에서 바비투시맙과 도세탁셀에 대해 임상적으로 관련된 약동학적 약물-약물 상호작용은 관측되지 않았다.

**실시에 III**

**바비투시맙을 사용하여 환자에서 바이러스성 감염 치료**

이 실시예에서, 데이터는 리바비린과 조합한 바비투시맙을 포함하여, 바비투시맙을 사용하여 환자에서 바이러스성 감염을 치료하는데 임상 경험의 일부를 제시하기 위해 제시된다. 데이터는 또한 선택된 임상 용량에서, 바비투시맙의 투여가 인간 대상체에서의 β2GPI 수준을 현저히 감소시키지 않는다는 것을 나타내기 위해 제시된다.

**A. HCV 환자에서 페이스 I 연구**

바비투시맙은 만성적으로 간염 C 바이러스 (HCV)로 감염된 환자에서 페이스 I, 개방라벨, 용량 단계적확대 연구 및 페이스 Ib, 개방라벨, 상승하는 반복-용량 연구에서 먼저 평가되었다. 이들 연구는 바비투시맙의 안전성, 내성, PK 프로파일, 바이러스 동력학, 최대 내성 용량 (MTD) 및 최대 효과적인 용량(MED)에 관한 것이었다. 0.1, 0.3, 1, 3 및 6mg/kg의 용량이 페이스 I (30명 환자; 6명 환자의 연속적인 집단)에 투여되었고, 0.3, 1, 3 및 6mg/kg의 용량이 페이스 Ib (24명 환자; 6명 환자의 4 집단)에 투여되었다.

[0578] HCV 환자에서 페이스 I 및 페이스 Ib 연구에서, 모든 용량 수준의 바비투시맵이 잘 용인되었다. 페이스 I에서, 항-바이러스 활성을 시사하는 바이러스 부하에서의 일시적 감소가 모든 용량 수준에서 관측되었다. 페이스 Ib에서, 바이러스 부하에서의 작은 감소가 0.3, 1 및 6mg/kg의 용량에서의 바비투시맵으로 치료 후 획득되었다; 이들 감소는 종종 일시적이었지만, 각각의 집단에서 적어도 하나의 환자는 바이러스 부하에서의 지속된 감소를 가졌다. 현저히, 3mg/kg의 바비투시맵의 용량에서, HCV에서 일관된 감소는 연구 치료 및 후속 조치 전반에 걸쳐 실증되었다.

[0579] **B. 바비투시맵은 β2GPI를 고갈시키지 않는다**

[0580] 상기에 기재된 페이스 Ib 연구는 또한 환자에서 β2GPI의 수준을 측정하여, 바비투시맵의 투여가 이들 인간 대상체에서 β2GPI 수준을 변경했는지 여부를 결정하였다. 1 mg/kg 바비투시맵을 투여받은 환자에서, β2GPI 수준은 사실상 변함이 없었다. β2GPI의 혈청 수준에서 일시적 감소 (20 내지 25%)가 3 mg/kg 바비투시맵을 투여받은 환자에서 관측되었다. 그러나, 이러한 감소는 사전-용량 수준으로부터 통계적으로 상당히 변화되지는 않았다. 사실상, 3 mg/kg 바비투시맵 용량에서, β2GPI 수준은 정상 범위내에서 유지되었고 24시간 이내에 전처리 수준으로 복구되었다. 그에 반해서, 6 mg/kg 바비투시맵을 투여받은 환자에서, β2GPI 수준은 상당히 감소되었다 (p < 0.02). 6 mg/kg 용량에서, β2GPI 수준은 대략 정상 범위의 하한으로, 전처리 수준에 비하여 40%까지 하락하였다. 그럼에도 불구하고, 6 mg/kg의 바비투시맵으로 치료된 인간 대상체에서조차도, β2GPI는 3일 안에 기준선 수준으로 회복되었다.

[0581] 이들 데이터는 따라서 인간에서 사용하기 위한 3 mg/kg 용량의 바비투시맵의 선택을 입증했다. 이 용량은 바비투시맵 및 β2GPI가 혈장 β2GPI 수준을 고갈함에 없이 바비투시맵-β2GPI 복합체가 형성되도록하기에 효과적인 농도에서 함께 존재하고 질환 부위 내 세포 상에 노출된 PS에 결합하는 최대 용량인 것으로 결정되었다. 그러나, 데이터는 또한 바비투시맵 치료 동안 β2GPI에서 임의의 감소가 단지 일시적이고 β2GPI 수준은 3일 이내에 회복된다는 것을 보여준다.

[0582] **C. HCV-HIV 환자에서 페이스 I 연구**

[0583] 만성 HCV (다수의 HCV 유전자형 1) 및 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)로 공동-감염된 환자에서 바비투시맵을 평가하기 위해 별개의 페이스 Ib, 다중-중심, 개방라벨, 비-무작위화된, 용량-상승하는, 반복-용량 연구가 수행되었다. 일차 목표는 안전성, 내성, PK 프로파일, 바이러스 동력학, MTD 및/또는 MED를 결정하기 위한 것이었다. 연구는 대략 16주에 걸쳐 16번의 계획된 방문을 포함했다. 바비투시맵은 하기 용량으로 환자의 연속적인 집단에 투여되었다: 0.3mg/kg, 6 환자; 1 mg/kg, 6 환자; 3 mg/kg, 9 환자; 및 6mg/kg, 6 환자. 환자는 8주 동안 매주 바비투시맵을 정맥내로 투여받았다. 집단 내 모든 환자가 제1의 4주의 투약을 완료한 후 용량 단계적 확대는 심각한 유해사례 (SAE)로 분류된 혈전성 사건 없이 진행했다.

[0584] 중앙 기준선 HCV 바이러스 부하는 6.76 log<sub>10</sub>이었고 HIV에 대한 중앙 기준선은 3.99 log<sub>10</sub>였다. HCV 및 HIV의 혈장 바이러스 부하는 연구 동안 특이적 시점에서 측정되었다. 모든 용량 수준에서 바비투시맵으로 치료될 때, 각각의 처리 그룹에서 몇몇 환자는 일시적 항바이러스 활성을 나타냈다 (기준선으로부터 ≥0.5 log<sub>10</sub>의 HCV 및/또는 HIV 바이러스 부하에서의 최대 감소).

[0585] **D. HCV 환자에서 페이스 II 연구**

[0586] 만성 HCV (유전자형 1) 감염의 초기 치료를 위해 리바비린과 조합하여 바비투시맵을 평가하기 위해 페이스 II, 다중-중심, 무작위화된, 활성-대조군 연구가 수행되었다. 일차 중점은 HCV RNA 수준에서 2-log<sub>10</sub> 국제 단위 (IU) 감소이거나 또는 그 초과로 정의된 EVR로, 12주째 연구에서 초기 바이러스학의 반응 (EVR)을 나타낸 환자의 비율이었다. 안전성은 2차 중점 중에 포함되었다.

[0587] 환자는 최대 28일의 스크리닝/세정 기간을 거쳤고 이어서 무작위화 (1:1:1 비)되어, 모두 매일 2회 경구로 리바비린 1000mg (체중 < 75 kg) 또는 1200mg (체중 ≥ 75 kg)과 함께, 12주 동안 0.3 또는 3mg/kg 매주 바비투시맵 주입 또는 폐길화된 인터페론 알파-2a (폐길화된 인터페론, 또한 일명 PEG-IFN α-2a) 피하 주사를 투여받았다. 12주 후 EVR을 나타낸 환자는 최대 48주 과정까지 폐길화된 인터페론 플러스 리바비린으로 오프-연구 치료를 받았다.

[0588] 39.1세의 평균 연령을 갖는 총 66명 환자 (38명 남성 및 28명 여성)가 연구에 등록되었다. 22명 환자 각각은 0.3mg/kg 바비투시맵, 3mg/kg 바비투시맵 및 폐길화된 인터페론을 투여받았다. 투여받은 0.3 및 3mg/kg 바비투

시럽 용량의 중앙 수는 각각 12 용량이었고, 치료의 평균 기간은 각각 78 및 75일이었다.

[0589] 이 연구에서, 12주에 걸친 점진적인 바이러스 감소가 바비투시맙 플러스 리바비린으로 치료된 일부 환자에서 나타났다. 흥미롭게도, EVR은 더 높은 용량의 3 mg/kg 바비투시맙과는 대조적으로 낮은 용량의 바비투시맙 (0.3mg/kg)으로 치료된 환자에서 2배 많이 나타났다 (18% 대 9%). 비록 EVR 비가 어느 하나의 용량에서 바비투시맙보다 폐길화된 인터페론을 투여받은 환자에서 더 높았지만, 바비투시맙은 어느 하나의 바비투시맙-함유 아암에 비교하여 폐길화된 인터페론 아암 보고된 AE에서의 환자보다 거의 2배 많은; 보다 양호한 안전성 프로파일을 표시했다.

[0590] **실시예 IV**

[0591] **바비투시맙 및 파클리탁셀로 유방암 환자 치료**

[0592] 임상 암 치료로 돌아가서, 본 실시예는 탁산, 파클리탁셀과 조합하여 바비투시맙을 사용한 HER2-음성 전이성 유방암이 있는 환자의 치료로부터의 데이터를 제공한다.

[0593] 단일-중심, 조사자-후원자의 연구에서, HER2-음성 전이성 유방암이 있는 14명 환자는 4-주 사이클로 1, 8 및 15일째에 제공된 파클리탁셀 (80mg/m<sup>2</sup>)과 조합으로 매주 3 mg/kg로 바비투시맙을 투여받았다. 뼈 통증, 피로, 두통 및 호중구 감소증은 가장 흔한 유해 사례 (AE)였다. 감당할 수 있는 주입-관련된 반응은 바비투시맙에 관련된 가장 흔한 AE였다. 바비투시맙은 증가된 혈전형성성에 대한 증거를 보이지 않았다. 치료는 완전한 반응을 갖는 2명의 환자와 7.3개월의 중앙 무진행 생존 (PFS) (95% CI: 2.8, 10.8)으로 85%의 전체적인 반응 속도 (ORR)를 초래했다.

[0594] 요약하면, 이 연구는 파클리탁셀과 조합한 바비투시맙은 임상 반응 속도 (RR) 및 PFS의 관점에서 관측된 유망한 결과로 전이성 유방암이 있는 환자의 치료에 잘 용인된다는 것을 나타냈다.

[0595] **실시예 V**

[0596] **바비투시맙 및 파클리탁셀-카보플라틴으로 유방암 환자 치료**

[0597] 본 실시예는 호르몬 또는 HER2 상태에 의해 제한되지 않은, 국소적으로 진행된 또는 전이성 유방암이 있는 환자에서 바비투시맙 플러스 파클리탁셀 및 카보플라틴의 안전성 및 효능을 평가하는 페이스 II, 개방라벨, 단일 아암 연구로부터의 결과를 보고한다.

[0598] 이 페이스 II 연구는 Simon 2-단계 디자인을 이용했다. 15명 환자가 Stage A에 등록했고 시험은 단계 B에서 추가의 31명 환자로, 총 46명 환자에 대해 확대되었다. 일차 목표는 완전한 반응 (CR) 플러스 부분적인 반응 (PR), CR + PR으로 정의된 전체적인 반응 속도 (ORR)를 결정하는 것이다. 이차 목적은 중앙 진행 시간, 반응의 기간 (DOR 또는 DR), 전체 생존 (OS) 및 안전성을 포함했다.

[0599] 바비투시맙 (3 mg/kg)은 최대 6 사이클 동안 28-일 주기로 1, 8, 및 15일째에 카보플라틴 (AUC = 2의 용량으로) 및 파클리탁셀 100mg/m<sup>2</sup>과 조합하여 질환 진행 때까지 매주 제공되었다. 46명 환자 중 16명 (34.8%)은 치료에 미접촉이었다.

[0600] 가장 흔한 등급 4 치료-긴급 유해 사례 (TEAE)는 호중구감소증 (12명 환자, 26.1%)으로, 이 연구에서 사용된 화학요법으로 치료된 환자에서 기대된 발병률이다. 가장 흔한 등급 3 TEAE는 백혈구감소증 (11명 환자, 23.9%), 호중구감소증 (9명 환자, 19.6%), 및 빈혈 (5명 환자, 10.9%)이었다. 이들은 또한 이 연구에서 사용된 화학요법으로 치료된 환자에서 기대된 발병률이다.

[0601] 고형 종양 (RECIST)에서 반응 평가 기준당 객관적 반응은 46명 환자 중 34명 (73.9%)에서 발생했다; 46명 환자 중 5명 (10.9%)은 CR을 가졌고 29명 환자 (63.0%)는 PR을 가졌다. 중앙 반응의 기간 (DOR)은 3.7개월 (95% 신뢰구간 [CI]: 3.1, 5.8)이고 중앙 PFS는 6.9개월 (95% CI: 5.6, 7.7)이었다. 연구 마감에서, 중앙 OS는 23.2개월 (95% CI: '결정되지 않은 것'에 대해 553일)인 것으로 결정되었다. 이들 결과는, 특히 병용 요법에서, 바비투시맙의 진행중인 전개에 대해 아주 고무적이다.

[0602] **실시예 VI**

[0603] **바비투시맙 및 도세탁셀로 유방암 환자 치료**

[0604] 본 실시예는 국소적으로 진행된 또는 전이성 유방암이 있는 환자에서 도세탁셀과 조합할 때에, 바비투시맙의 안전성 및 효능을 평가하는 또 다른 페이스 II, 개방라벨, 단일 아암 연구로부터의 결과를 보고한다.

- [0605] 이 시험은 또한 Simon 2-단계 디자인을 이용한 페이스 II, 다기관 시험이었다. 15명 환자가 Stage A에 등록했고 시험은 단계 B에서 추가의 31 환자로, 총 46명 환자에 대해 확대되었다. 일차 목표는 ORR (CR + PR)을 결정하는 것이다. 이차 목적은 중앙 진행 시간, DOR, OS 및 안전성을 포함했다.
- [0606] 바비투시맙 (3 mg/kg)은 최대 6 사이클 동안 계획된 4-주 사이클로 1, 8, 및 15일째에 주어진, 도세탁셀 (35 mg/m<sup>2</sup>)과 조합하여 진행 때까지 매주 제공되었다. 모든 환자는 화학요법 레지멘 이전에 한번 투여받았다. 보고된 가장 흔한 TEAE 중, 단지 피로, 두통, 요통 및 고혈압만이 등급≥3이었다.
- [0607] 이 연구에서, 객관적 반응은 46명 환자 중 28명 (60.9%)에서 발생했다는 것이 결정되었다; 46명 환자 중 5명 (10.9%)은 CR을 가졌고 46명 환자 중 23명 (50.0%)은 PR을 가졌다. 6.1 개월 (95% CI: 5.7, 7.5)의 DOR 및 7.4 (95% CI: 6.1, 9.1) 개월의 중앙 PFS. 최종 분석시에서, 중앙 OS는 대략 20.7 개월 (95% CI: '결정되지 않은 것'에 대해 16.1개월)이었다. 이들 데이터는, 도세탁셀과 병용 요법을 포함하여, 바비투시맙의 추가의 전개에 대해 강한 지지를 제공한다.
- [0608] **실시예 VII**
- [0609] **바비투시맙 및 소라페닙으로 간암 환자 치료**
- [0610] 이 실시예에서, 데이터는 소라페닙과 조합하여 바비투시맙을 사용한 진행된 간세포 암종 (HCC)이 있는 환자의 치료로부터 제시된다.
- [0611] 진행된 간세포 암종 (HCC)에서 바비투시맙 및 소라페닙의 페이스 II, 단일 기관 연구가 수행되었다. 환자는 방사선학적 진행까지 매주 정맥내로 (IV) 3 mg/kg으로 바비투시맙 및 2회/일 (PO BID) 입으로 400 mg 소라페닙을 투여받았다. 2차 중점은 전체 생존 (OS), 질환 특이적 생존, 4 개월 무진행 생존, 안전성 및 반응 속도를 포함했다. 연구는 38명 환자에 발생했다.
- [0612] 이 연구에서 6명 환자로부터의 관련된 전사 데이터에서, 평가된 환자의 절반은, 다중 전임상 암 모델에서 관련된 PS-표적화 항체에 대해 나타난 것에 유사한, 바비투시맙 치료의 1 주기에 이어서 중앙 퇴치 면역 세포에서의 증가를 가졌다는 것이 결정되었다. 또한, 면역 반응에서의 증가는 임상적으로 유의미한 항종양 면역 반응을 시사하는, 더 긴 기간 동안 연구 치료에 남아 있는 환자들과 연관되었다. 평가된 6명 환자 중 3명은, 질환 진행까지의 장기적인 시간과 상관된, 중앙 미세환경으로 활성화된 중앙-퇴치 T-세포 (CD8)의 증가된 침윤을 가졌다. 또한, 이들 반응한 환자는, 바비투시맙 치료 후 측정가능한 상승이 따르는 요법의 개시 이전에, 초기에 낮은 수준의 PD-1 양성 세포, T-세포 활성화 및 질환 결과의 확립된 마커를 표현했다.
- [0613] 임상적으로, 기록된 등급 4 또는 5 유해 사례는 없었다. 가장 흔한 모든 등급 사건은 설사 (32%), 피로 (26%) 및 식욕부진 (24%)이었다. 중앙 OS (mOS)는 6.2 개월이었다. 2명 환자는 부분적인 반응을 달성하였고 4개월 PFS는 61%였다.
- [0614] 이들 결과는 바비투시맙 및 소라페닙이 다른 관문 면역요법에서 관찰된 자가면역 유해 사례의 징후 없이 진행된 HCC가 있는 환자에서 잘 용인되었다는 것을 실증했다. 진행 시간, 질환 조절비 및 4-개월 무진행 생존의 임상 결과는, 특히 고속의 거대혈관 침습을 포함한 그것의 이롭지않은 질환 생물학에 기인한 매우 불량한 예후가 있는 이 심하게 사전치료된 환자 집단에서 고무적이다.
- [0615] **실시예 VIII**
- [0616] **바비투시맙 및 켄시타빈으로 췌장암 환자 치료**
- [0617] 본 실시예에서, 데이터는 바비투시맙과 조합하여 켄시타빈을 사용한 이전에 미치료된 단계 IV 췌장암이 있는 환자의 치료로부터 제시된다.
- [0618] 이 연구(PPHM 1002)는 이전에 미치료된 단계 IV 췌장암이 있는 환자에서 바비투시맙과 함께 또는 없이 투여될 때 켄시타빈을 평가하기 위한 페이스 II, 무작위화된, 개방라벨 연구였다. 일차 목표는 치료 아암 중에서 환자의 OS를 비교하는 것이었다. 이차 목적은 PFS, ORR, DR 및 안전성을 비교하는 것을 포함했다.
- [0619] 등록된 환자는 1:1 비로 무작위추출되어 켄시타빈 단독으로 또는 매주 3mg/kg 바비투시맙과 함께 켄시타빈의 연구 치료를 받았다. 켄시타빈 (1000 mg/m<sup>2</sup>)은 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성까지 각각의 28-일 주기 (4주) 중 1, 8, 및 15일째에 주어졌다. 총 70명 환자가 연구에 등록되었다. 일반적으로, 환자 모집단은 아주 광범위한 질환 부담을 가져, 아암 둘 모두에서 감소된 반응을 가질 수 있다.

- [0620] 바비특시맵 플러스 켈시타빈 처리 그룹에 대한 가장 흔한 TEAE는 메스꺼움 (44.1%), 빈혈 (35.3%), 및 피로, 변비 및 식욕부진 (각각 환자 중 32.4%에서 발생함)이었다. 켈시타빈으로 무작위화된 3명 (9.1%) 환자만 등급 5 (치명적) 사건 (갑작스러운사망 [1명 환자], 간농양 [1명 환자], 및 심장정지 [1명 환자])을 가졌다. 켈시타빈 플러스 바비특시맵 그룹에서 등급 5 (치명적) 사건은 전혀 발생하지 않았다.
- [0621] 비록 대부분 효능 중점이 처리 그룹에 걸쳐 비교할만하였지만, 바비특시맵 및 켈시타빈 그룹에서 1년에서 수치로 더 높은 반응 속도 및 생존 개연성이 있었다. 연구 마감에서, 중앙 전체 생존 (95% CI)은 켈시타빈 단독 처리 그룹에서 5.2 (4.0 내지 6.3) 개월이고 바비특시맵 플러스 켈시타빈 처리 그룹에서 5.6 (4.7 내지 7.0) 개월이었다. 바비특시맵의 첨가에 대한 이들 결과는, 특히 아주 광범위한 질환 부담이 있는 이 환자 모집단에서 고무적이다.
- [0622] 실시예 X의 페이스 III 시험 및 기능적  $\beta$ 2GPI 수준이 치료 결과와 상관되는 것을 나타내는 실시예 XIII의 기능적  $\beta$ 2GPI 분석 후, 본 페이스 II 시험으로부터 저장된 샘플은 또한 기능적  $\beta$ 2GPI에 대해 시험되었다. 실시예 XIV에서 보고된 바와 같이 이들 분석으로부터의 결과는 기능적  $\beta$ 2GPI의 수준이 성공적인 바비특시맵 치료에 대한 바이오마커이라는 발견을 확실하게 하였다.
- [0623] **실시예 IX**
- [0624] **NSCLC 환자에서 바비특시맵 및 도세탁셀의 페이스 II 시험**
- [0625] 페이스 I 및 단일 아암 페이스 II 경험을 바탕으로, 본 실시예는 이전에-치료된 단계 IIIb/IV 비-편평상피 비-소세포 폐암 (NSCLC)이 있는 환자에서 바비특시맵 플러스 도세탁셀을 시험하는 페이스 II 시험에 관한 것이다.
- [0626] 이 연구 (PPHM 0902)는 이전에 치료된 국소적으로 진행된 또는 전이성 비-편평상피 NSCLC가 있는 환자에서 바비특시맵 플러스 도세탁셀을 평가하는 페이스 II, 무작위화된, 이중맹검, 위약 대조된 시험이었다. 이 연구의 일차 목표는 처리 아암 중에서 ORR (CR + PR)을 비교하는 것이었다. 이차 목표는 PFS, DR, OS, 안전성 및 PK을 비교하는 것을 포함했다.
- [0627] 환자는 1:1:1 비로 무작위추출되어 도세탁셀 플러스 위약, 도세탁셀 플러스 1 mg/kg로 바비특시맵, 또는 도세탁셀 플러스 3 mg/kg으로 바비특시맵을 투여받았다. 도세탁셀 75mg/m<sup>2</sup>은 최대 6 사이클 동안 각각의 21-일 주기 중 1일째에 제공되었고, 위약 또는 배정된 용량의 바비특시맵은 매주 제공되었다. 환자는 진행 또는 독성까지 매주 배정된 맹검 치료 (위약, 1 mg/kg 바비특시맵 또는 3 mg/kg 바비특시맵)를 계속받았다.
- [0628] 전체적인 연구 모집단의 서브셋 (아암 당 6명 환자)이 PK 하위-연구에 참여하여 바비특시맵과 도세탁셀 사이의 약물-약물 상호작용을 조사하였다. 추가의 혈액 채취가 명시된 시점에서 1 및 2 사이클 동안 이들 환자에 대해 수행되었다.
- [0629] 60.0세의 평균 연령을 갖는 총 121명 환자 (76명 남성 및 45명 여성)가 연구에 등록되었다. 연구 치료는 독립적인 데이터 모니터링 위원회 (IDMC) 회의에 따라 맹검되지 않았으며, 여기서 ORR의 일차 중점이 도달되었고 연구 치료의 공개가 따라서 권고되었다는 것이 결정되었다. 추가로, 안전성 우려 또는 문제는 IDMC에 의해 확인되지 않았다.
- [0630] 연구를 공개한 후, 위약 및 1mg/kg 아암을 포함한 패키지 및 라벨링 판매인에 의한 라벨링 실수가 발견되었다. 조사 요약은 식품의약품국 (FDA)에 제출되었고 위약 또는 1 mg/kg 바비특시맵이 투약된 환자로부터의 데이터가 수집되어 3 mg/kg 바비특시맵 그룹에 대한 탐구 분석 및 비교를 위해 조합된 대조군 아암을 형성하였다.
- [0631] 전반적으로, 처리 그룹 사이의 독성 등급에 의한 AE의 발병률에서 유의차는 관측되지 않았다. 처리 그룹 사이의 SAE에서 주목할만한 차이도 관측되지 않았다. 조합된 대조군 그룹에서 3명 환자 (3.8%) 및 도세탁셀과 함께 3mg/kg 바비특시맵 그룹에서 2명 환자 (5.0%)는 등급 5 (치명적) 사건을 가졌다. 치명적 사건을 갖는 조합된 대조군 환자는 폐혈증이 있는 1명 환자, 뇌혈관 사고가 있는 1명 환자, 및 폐렴 및 녹농균 폐혈증 둘 모두를 경험한 1명 환자를 포함했다. 3mg/kg 바비특시맵 플러스 도세탁셀 그룹에서, 1명 환자는 바비특시맵에 관련없는 치명적 폐혈증을 가졌고, 1명 환자는 또한 바비특시맵에 관련없는 번성 실패의 이벤트를 가졌다.
- [0632] 효능 중점의 요약은 표 3에 제시되고, 여기서 분석은 의도-대-치료 (ITT) 모집단 및 중심 검토 데이터에 기반된다. 모든 중점 (ORR, PFS, 및 OS)은 조합된 대조군 아암 (위약 또는 1 mg/kg 바비특시맵)에 비교하여 바비특시맵 3 mg/kg에 대한 우월성을 향한 경향을 실증했다. ORR은 조합된 그룹에 비교하여 바비특시맵 3mg/kg에 대해 대략 50% 더 컸다. 비록 중앙 PFS는 조합된 그룹과 3 mg/kg 바비특시맵 그룹 간에 유사하였지만, 중앙 OS는 바비특시맵 3mg/kg을 투여받은 환자에 대해 대략 60% 더 길었다. 특히, 3 mg/kg 바비특시맵 플러스 도세탁셀로

치료된 환자는 11.7 개월의 mOS를 가져 조합된 아암에서의 환자에 대한 단지 7.3 개월 mOS에 대비되었다 (HR = 0.66).

[0633] 표 3

[0634] 페이스 II 시험에 기반한 효능 분석의 요약

효능 측정	위약+바비투시맙 1 mg/kg	바비투시맙 3 mg/kg
N =	80	41
<b>전체적인 반응 속도 (CR+PR)</b>		
N (%)	9 (11.3)	7 (17.1)
95% CI	(4.3, 18.2)	(5.6, 28.6)
<b>무진행 생존</b>		
일자에서 중앙 (개월)	119 (3.9)	127 (4.2)
95% CI (일)	(79, 126)	(82, 197)
<b>전체 생존</b>		
사망의 수(%)	60 (75.0)	22 (53.7)
일자에서 중앙 (개월)	221 (7.3)	355 (11.7)
95% CI (일)	(169, 367)	(157, 525)

[0635]

[0636] 실시예 X의 페이스 III 시험, 및 기능적 β2GPI 수준이 치료 결과와 상관된다는 것을 나타낸, 실시예 XIII에서의 기능적 β2GPI의 분석에 후속하여, 본 페이스 II 시험으로부터 저장된 샘플이 또한 기능적 β2GPI에 대해 시험되었다. 실시예 XIV에 기재된 이들 분석으로부터의 결과가 기능적 β2GPI의 수준이 성공적인 바비투시맙 치료에 대한 바이오마커이라는 것을 추가로 입증한다.

[0637] 실시예 X

[0638] NSCLC 환자에서 바비투시맙 및 도세탁셀의 페이스 III 시험

[0639] 이전의 실시예에서 보고된 바와 같이, 페이스 I 및 페이스 II 연구로부터의 전체적인 결과는 바비투시맙의 임상적으로 유의미한 치료 효과를 실증했다. 이러한 결과 및 특히 상기 기재된 이중 맹검 페이스 II 시험에 기반하여, 페이스 III 시험이 착수되었고 본 실시예는 페이스 III 시험 및 얻어진 데이터를 기술한다.

[0640] 페이스 III 시험은 이전에-치료된 단계 IIIb/IV 비-편평상피 비-소세포 폐암 (NSCLC)이 있는 환자에서 바비투시맙 플러스 도세탁셀의 무작위화된, 이중맹검, 위약대조된 다기관 시험이었다. 이 전반적인, 이중맹검 페이스 III 시험은 2012년에 개시되었다. 선택 기준은 ECOG PS 0-1 및 이전에 허용된 면역요법 (ECOG는 Eastern Cooperative Oncology Group에 의해 정의된 성능 상태 척도임)을 갖는, 백금-이중항 화학요법 상에서 진행된 단계 IIIb/IV 비-편평상피 NSCLC (EGFR 또는 ALK 돌연변이가 알려진 경우 적절한 표적 요법상에서 진행되어야 함)가 있는 환자에 대해서 되었다. 시험은 진행 또는 독성까지 매주 3 mg/kg 바비투시맙 (바비투시맙 플러스 도세탁셀, B+D) 또는 위약 (도세탁셀 단독, D) 중 어느 하나와 조합한 도세탁셀 (D)의 최대 6번 21-일 주기로 투여받도록 1:1 비로 597명의 이러한 환자에서 발생했다. 일차 종점은 전체 생존 (OS)이었고 2차 종점은 객관적인 반응 속도 (독립적인 중심 검토, ICR), 무진행 생존 (ICR), 안전성, PK, 삶의 질 (LCSS) 및 면역 관련요인을 포함한 탐구의 바이오마커를 포함했다. 선택된 환자의 기준선 특성은 표 4에 나타나있고, 여기서 '위약' 칼럼은 도세탁셀 단독으로 치료된 환자를 지칭하고 '바비투시맙' 칼럼은 바비투시맙 플러스 도세탁셀로 치료된 환자를 지칭한다.

[0641] 표 4

[0642] 페이스 III 시험에서 환자의 기준선 특성

	위약 n = 300	바비투시맙 n = 297
중위 연령, 세 (범위) > 75 (%)	62 (30-82) 5	63 (37-85) 8
남성/여성 %	60/40	60/40
질환 단계 %		
단계 IIIb	5	5
단계 IV	95	95
현재/이전 흡연자 %	75	78
유전적 돌연변이 %		
EGFR/ALK	9	12
기타	14	9
없음	51	52
알려지지않거나 또는 시험되지 않음	27	28
성능 상태 %		
0	29	32
1	70	66
이전 요법 %		
유지 및/또는 표적 요법	57	57
면역요법	4	2

[0643]

[0644] A. 안전성

[0645] 표적화된 OS 사건의 70%가 도달된 경우, 중앙 OS (mOS)가 평가되었다 (하기 참고). 이 시점에서, 안전성 프로파일은 일반적으로 그룹 간에 유사하였다는 것이 결정되었다. 따라서, 도세탁셀과 바비투시맙의 조합의 안전성 프로파일은 위약 플러스 도세탁셀에 유사하다.

[0646] B. 효능

[0647] 표적화된 OS 사건의 70%가 도달된 경우, mOS는 바비투시맙 플러스 도세탁셀 그룹에서 297명 환자 중에서 10.7개월 (95% 신뢰구간 [CI], 8.6-11.5) 및 도세탁셀단독 그룹에서 300 환자 중에서 10.8개월 (95% CI, 9.2-12.6)이었다 (사망에 대한 위험 비율(HR), 1.10 (0.89, 1.37)). 후속적인 면역요법은 연구에서의 환자 중 약 15%에게 투여되었고, 바비투시맙 플러스 도세탁셀 아암 및 도세탁셀 단독 아암에 고르게 분포했다 (실시에 XVI 참고).

[0648] 무진행 생존(PFS)은 또한, 바비투시맙 플러스 도세탁셀 그룹에 대해 4.1개월 및 도세탁셀 단독 그룹에 대해 3.9개월의 중앙 PFS로, 표적화된 OS 사건의 70%가 도달된 경우 2개의 아암에서 유사했다. 이 단계에서 객관적인 반응 속도 (ITT) 및 반응의 기간 (DOR)의 분석은 표 5에 열거되어 있고, 여기서 P-값은 양측 계층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 정확한 방법에 기반된다. 계층화 인자는 질환 단계 (IIIB 대 IV), 지리학적 영역 (남미, 유럽, 나머지 세계), 이전의 유지 및/또는 표적 요법 (예 대 아니오)을 포함한다.

[0649] 표 5

[0650] 페이스 III 시험, 객관적 반응 속도

	위약 + 도세탁셀 n = 300	바비투시맙 + 도세탁셀 n = 297
ORR % (95% CI)	11 (8-15)	13 (10-18)
P-값	0.53	
최상의 전체적인 반응 %		
완전한 반응	<1	0
부분적인 반응	11	13
안정한 질환	53	54
진행성 질환	20	17
결정 불가능	16	16
중앙 DOR 개월 (범위)	3.9 (0.03+ 내지 11.6)	3.7 (0.03+ 내지 21.0)
중앙 반응 시간	2.6 (1.3-6.2)	2.7 (1.2-10.6)

[0651]

[0652] 무작위화된 마지막 환자로부터 12개월 후속 조치 및 표적화된 OS 사건의 약 85%가 도달된 경우, 중앙 OS는 바비투시맙 플러스 도세탁셀 그룹에서의 297명 환자 중에서 10.5개월 (95% 신뢰구간 [CI], 8.4-11.9) 및 도세탁셀 단독 그룹에서의 300명 환자 중에서 10.9개월 (95% CI, 9.2-12.1)이다 (HR, 1.06; P = 0.533). 이 단계에서 PFS는 바비투시맙 플러스 도세탁셀 그룹에서 4.2개월 (95% CI, 3.9-4.6) 및 도세탁셀 단독 그룹에서 4.1개월 (95% CI, 3.2-4.8)이었다 (HR, 1.02; P = 0.876). 이 단계에서 ORR은 바비투시맙 플러스 도세탁셀 그룹에서 15% 대 도세탁셀 단독 그룹에서 11%였다 (오즈 비, 0.7; P = 0.15). 이 단계에서 안전성 프로파일은 그룹들 간에 유사하였다. 등급 3 또는 더 높은 유해 사례가 바비투시맙 플러스 도세탁셀 그룹에서의 환자 중 68% 및 도세탁셀 단독 그룹에서의 환자 중 60%에서 발생했다.

[0653] 중앙 OS에서의 이들 결과는 실시예 IX에서 상기 기재된 페이스 II 데이터 및 연구 파워링에 대해 사용된 추정된 mOS와는 예상외로 상이하고, 그것의 후자는 바비투시맙 플러스 도세탁셀에 대해 9.1개월 mOS 대 도세탁셀 단독에 대해 7.0개월 mOS였다 (9.1 대 7.0개월 mOS; HR 0.77를 가정하여, 80% 파워 및 1-측면 2.5% 유의 수준을 제공하는 473 OS 사건).

[0654] Retrospective VeriStrat<sup>®</sup> 단백질 시험은 80%의 바비투시맙 플러스 도세탁셀 그룹 및 84%의 도세탁셀 단독 그룹에서 VS 양호한 특징을 실증했다 (실시예 XI). 비록 이전에 치료된 비-편평상피 NSCLC가 있는 환자에서의 이 페이스 III 시험이 바비투시맙 플러스 도세탁셀 아암에서 유일한 OS의 일차 목표를 충족하지 못했지만, 이 결과는 전반적으로, 그리고 특히 도세탁셀 단독 그룹에서 VS 양호한 특징의 기대된 비율보다 더 크게 영향을 받을 수 있다.

[0655] 실시예 XI

[0656] 바비투시맙 페이스 III 시험의 초기 바이오마커 분석

[0657] 상기 기재된 페이스 III 시험과 관련하여, 바이오마커 분석이 바비투시맙-함유 치료 레지멘으로부터 대부분의 이점을 받은 환자에 대해 하나 이상의 바이오마커, 또는 바이오마커의 패턴 (바비투시맙 "특징")을 확인하는 관점으로 수행되었다. 본 실시예는 바비투시맙의 바이오마커-유도된 진행중인 임상 전개에서 단백질 특징 분석 및 그것의 적용에 관한 것이다.

[0658] A. 샘플 수집

[0659] 페이스 III 시험이 설계되고, 환자 혈액 샘플의 수집을 위해 고지에 의한 동의가 얻어졌다. 환자 혈액 시료는 적절한 정맥절개술 기술을 사용하여 획득되었다. 지혈대는 정맥 천자 부위 7 내지 10cm 위에 배치되었지만, 예비 정맥 선택을 위한 지혈대 적용은 1분을 초과하도록 허용되지 않았다. 환자는 폐쇄를 요청했지만, 펌핑은 하지 않았으며, 그것의 제1 및 정맥 천자 부위는 중심에서 주변으로 원형 이동을 사용하여 70% 이소프로필 알코올 패드로 세척하고 공기 건조시켰다.

[0660] 21 게이지 바늘을 사용하여, 환자 혈액은 5.0mL 골드 최상부 혈청 분리기 튜브 (SST)에 수집되었다. 혈액이 흐르기 시작하고 튜브가 완전히 채워진 후 가능한 빨리 지혈대가 해제되었다. 수집 후 튜브를 즉시 5회 뒤집고 적

어도 30분 동안 응고시켰다. 혈청을 분리하기 위해, 튜브는 15분 동안 1,000 내지 1,300g에서 수집 30 내지 60 분 이내에서 원심분리되었다. 피펫을 사용하여 대략 1.25mL의 혈청을 3.6mL 냉동바이알 튜브 x2로 옮기고 이들 샘플을 냉동시켰다.

[0661] 냉동된 바이알은 시료 백 안에 배치되고 단단히 밀봉되었다. 드라이아이스 운송체의 바닥을 드라이아이스 및 박스 안에 배치된 시료 백으로 충상을 이루었다. 박스가 가득 찰 때까지 드라이아이스를 첨가하고, 뚜껑을 원위치에 고정시키고, 샘플을 섭씨 -70°C에서 저장하기 위해 중앙 연구소로 운송하였다.

[0662] 중앙 연구소는 샘플을 해동함에 의해 하위-분취액용 바이알을 준비했다. 피펫을 사용하여 적어도 250 μl의 혈청을 2ml 천연 캡 냉동바이알 튜브 x4로 옮기고 -70°C에서 다시 냉동시켰다. 동일한 선적 방향을 반복하여, 하위-분취된 샘플을 시험을 위한 바이오마커를 위해 시험 연구소로 드라이아이스에서 냉동 운송되었다.

[0663] **B. VeriStrat<sup>®</sup> 분석**

[0664] 암의 다중-차원 특성을 이해하는 것은 환자 선택 및 치료 계획에 중요하다. VeriStrat<sup>®</sup> 테스트는 진행된 NSCLC가 있는 환자에 대해 상업적으로 입수가 가능한, 혈액-기반 예측 및 예후 단백질 테스트이다. 예후적인 것에 부가하여, VeriStrat는 단일-제제 치료 선택들 사이에서 선택될 때 차별적인 치료 이점의 예측이다. VeriStrat는 페이스 III 시험으로부터 환자 샘플에 대해 후향적으로 수행되었다. 바비특시맵에 대해 별도의 단백질 접근법이 또한 구체적으로 탐구되고 있다.

[0665] 페이스 III 시험에서 환자로부터의 전처리 혈청 샘플이 질량 분광분석법을 사용하여 단백질 발현에 대해 시험되어, 환자를 보다 공격적인 질환과 상호연관되는 VeriStrat (VS) 불량 (VS-P), 또는 보다 양호한 예후와 상호연관되는 VS 양호 (VS-G)로 분류하였다. OS는 카플란-마이어 통계적인 방법을 사용하여 VeriStrat 하위 그룹에 의해 분석되었다.

[0666] VeriStrat 분류는 597명 무작위화된 환자 중 569명 환자에 대해 이용가능하였다. 바비특시맵 플러스 도세탁셀 그룹에서, 80%가 VS 양호였고 20%는 VS 불량이었다. 도세탁셀 단독 그룹에서, 84%는 VS 양호였고 16%는 VS 불량이었다. VeriStrat 양호/불량 특성은 따라서 페이스 III 시험에서 처리 그룹 간에 크게 균형을 이루었다.

[0667] 모든 VS 양호에서 중앙 전체 생존은 (mOS)은 11.5개월 (95% 신뢰구간 [CI], 10.6-12.9) 및 모든 VS 불량에서 5.7 (95% CI, 4.2-7.2)이었다; p<0.0001, 위험 비율 [HR] OS (VS-G 대 VS-P) 0.49 (95% CI 0.37-0.64); p<0.001. 이들 VeriStrat 결과는 PROSE 시험 (Gregorc 등, 2014)과 일치하고 PFS 및 OS에 대해 전체적인 예후이다.

[0668] VS 양호 환자 중에서, 바비특시맵 플러스 도세탁셀 아암의 mOS는 11.2개월 (95% CI, 10.2-12.8) 및 도세탁셀 단독 그룹에서는 11.8개월 (95% CI, 10.4-13.5)이었다; p=0.38. VS 불량 환자 중에서, 바비특시맵 플러스 도세탁셀 아암의 mOS는 5.8개월 (95% CI, 5.0-11.3) 및 도세탁셀 단독 그룹에서는 4.7개월 (95% CI, 3.4-7.2)이었다; p=0.27. 이 환자 그룹에 대해 제한된 치료 선택을 제공하는, VS 불량 환자에서 OS를 개선하는 바비특시맵의 능력은 중요하다.

[0669] 결론적으로, 페이스 III 시험에서 VeriStrat 결과는 PFS 및 OS에 대해서는 전체적인 예후이지만, 바비특시맵 치료 반응에 대해서는 예측적이지 않다. 도세탁셀 아암에서 예기치 못한 OS 결과는 VeriStrat 양호 환자의 상대적으로 높은 전체적인 비율에 의해 영향을 받았을 수 있다. 특히, 이 페이스 III 시험에서 VeriStrat 양호 환자의 백분율 (80% 초과)은 이전에 보고된 것 (대략 67%)보다 더 높아, 환자는 전반적으로 더 나은 예후를 가졌다는 것을 나타내고, 따라서 부분적으로 도세탁셀 아암의 기대된 성능보다 더 나은 것을 설명한다.

[0670] **C. 바비특시맵 면역 바이오마커**

[0671] 전술한 VeriStrat 분석 외에도, 바비특시맵에 대한 고유의 면역 바이오마커 특성의 개발이 진행 중이다. 먼저, 인터페론 감마 (IFN $\gamma$ ) 수준에 기반한 생존의 분석은 IFN $\gamma$ 가 바비특시맵으로의 성공적인 치료를 위한 바이오마커임을 보여주었다. 특히, 낮은 수준의 (말초) IFN $\gamma$ 를 갖는 환자에서, 사전-치료는 바비특시맵 치료에서 더 잘 수행된다 (실시에 XVII). IFN $\gamma$  수준은 또한 중앙 미세환경에서 측정될 수 있다.

[0672] 두 번째로, PD-L1 발현은 예후 바이오마커로서 탐구되었다. 환자 서브셋에서의 기준선 PD-L1 발현은 음성 PD-L1 발현 (TC0)이 바비특시맵-치료된 환자에서의 양성 PD-L1 발현 (TC1/2/3)과 비교하여 상당히 연장된 OS와 연관됨을 실증하였다 (실시에 XV).

[0673] 이와 함께, 이들 관찰은 "면역 차가운" 중앙인, PD-L1 음성에서 보다 큰 효과를 실증하는 바비특시맵과 일치한

다. 이들 및 관련된 면역 상관성 시험은 미래 임상 연구에서 환자 선택에 사용하도록 설계된다.

[0674] **실시예 XII**

[0675] **기능적  $\beta$ 2GPI에 대한 검정**

[0676] 본 실시예는 유체 샘플에서 기능적 (활성)  $\beta$ 2GPI의 검출을 위해 명백하게 설계된  $\beta$ 2GPI 검정의 전개에 관한 것이다. 이 테스트 방법은 PS 및 바비투시맵 둘 모두에 결합할 수 있는  $\beta$ 2GPI를 의미하는, 기능적  $\beta$ 2GPI를 검출하고 정량화하기 위해 독특하게 적응된다. 본 실시예는 따라서 바비투시맵 치료와 관련하여 추가의 유의미한 바이오마커 분석을 위해 필요한 이전에 이용할 수 없는 도구를 제공한다.

[0677] **A. 물질 및 방법**

[0678] **1. 물질 및 장비**

[0679] 하기 특정 물질 및 장비가 부문 B1 및 B2 하에서 이 실시예에서 제시된 결과를 생성하기 위한 검정에 사용되었다. 물질: 96-웰 배지 결합 평평한 바닥 플레이트 (Greiner Biol, cat# 655001); 96-웰 비-결합 라운드 바닥 플레이트 (Costar, cat# 3605); 헥산 (Sigma, cat# 32293); PS 항원 (Sigma, cat# P6641); 난백알부민 (Sigma, cat# A5503); 발색 기질, 테트라메틸벤지딘 (TMB), (KPL, cat# 50-76-00); 2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Fisher, Cat# SA818-4); 플레이트 커버 (Fisher 015-027-11); 접착성 플레이트 밀봉제 (VWR 232701); 시약 저장소 (VistaLab Cat# 3054-1000). 1.5mL 마이크로원심관, 50mL 원뿔형 튜브 및 15mL 원뿔형 튜브가 또한 이용되었다.

[0680] 장비: 와류기 (Scientific Industries); 타이머 (VWR 62344-64); 10 내지 1,000  $\mu$ L의 피펫터 (Rainin); 100 내지 300  $\mu$ L의 다중 채널 피펫터 (Rainin); 450 및 650nm에서 플레이트리더 (EN1835). 자, 교반 막대 및 37°C 인큐베이터도 또한 이용되었다. SoftMax<sup>®</sup> 프로 소프트웨어가 검정에 사용되었다.

[0681] **2. 완충액 및 기술**

[0682] 세정 완충액은 1X 포스페이트-완충 식염수 (PBS)이고 차단 완충액은 1X PBS 내 2% 난백알부민이다.

[0683] 검정 전반에 걸쳐, 큰 용적 (예를 들어,  $\geq$  500  $\mu$ L)으로 작업시 감산 피펫 탱이 이용되었다. 희석제의 전량이 먼저 피펫팅되었다. 추가의 시약을 부가하기 이전에 동등 용적의 희석제가 제거되었다. 잠재적으로 위험한 모든 증기는 폼 후드에서 처리되었다.

[0684] **3. 바비투시맵-HRP**

[0685] 바비투시맵 항체는 검정에서 사용하기 위한 바비투시맵-HRP 검출제를 제조하기 위해 홀스래디쉬 페록시다아제 (HRP)에 접합시켰다. 본 콘주게이션은 제조자에 의해 제공된, pH 7.2에서의 항체에 활성화된 페록시다아제를 콘주게이션하기 위한 절차에 따라 EZ-Link<sup>®</sup> 플러스 활성화된 페록시다아제 (Thermo Scientific, Cat# 31487)를 사용하여 수행되었다. 간단히, 1 mg의 바비투시맵을 PBS, pH 7.2에서 1mg/mL로 희석시켰다. 이것은 1mg의 동결건조된 EZ-Link 플러스 활성화된 페록시다아제에 첨가하여 재구성하였다. 재구성에 이어 즉시, 10  $\mu$ L의 5M 나트륨 시아노보로하이드라이드 용액을 반응물에 첨가하고 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. 일달 인큐베이션이 완료되면, 20  $\mu$ L의 케칭 완충액을 첨가하고 15분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 접합된 바비투시맵-HRP (1 mg/mL)을 최대 4주 동안 4°C에서 저장하였다.

[0686] **4. 코팅**

[0687] ELISA 플레이트를 아래와 같이 PS 항원으로 코팅하였다: 5  $\mu$ g/mL PS 항원을 꺼진 송풍기가 구비된 폼 후드에서 제조하고 6mL의 헥산으로 희석하였다. 50  $\mu$ L의 PS 용액을 12-채널 피펫을 사용하여 각 웰에 첨가하였다. 폼 후드 송풍기를 다시 켜고 헥산을 30-45분, 전형적으로 30분 동안 증발시켰다.

[0688] **5. 차단**

[0689] PS-코팅된 ELISA 플레이트를 아래와 같이 차단시켰다: 플레이트당 100mL의 차단 완충액 (1X PBS 내 2% 난백알부민)을 제조하였다. 200  $\mu$ L의 차단 완충액을 12-채널 피펫을 사용하여 각 웰에 첨가하였다. 차단된 ELISA 플레이트를 120분 ( $\pm$ 10분, 이것은 검정의 성능을 변경하지 않는다) 동안 37°C에서 인큐베이션하였다.

[0690] **6. 샘플 제조**

[0691] 검정을 위한 표준, 양성 대조군 및 샘플 제조는 아래에 기재된 바와 같이 수행되었다.

- [0692] 양성 대조군에 대한  $\beta$ 2GPI 표준은 0.2 M 글리신, 0.15 M NaCl, pH 7.4의 완충액 내에 Haematologic Technologies, Inc. (HTI; cat# B2G1-0001-C; 1.0mg/ml)로부터 취득되었다.  $\beta$ 2GPI의 바이알이 해동되고 표준 및 양성 대조군 제조는 아래와 같이 수행되었다:
- [0693] 1mL의  $\beta$ 2GPI 서브스톡 A를 10  $\mu$ g/mL로 차단 완충액에서 제조하였다;
- [0694] 1mL의  $\beta$ 2GPI 서브스톡 B를 1,000ng/mL로 서브스톡 A로부터 100  $\mu$ L를 감산 피펫팅함에 의해 차단 완충액에서 제조하였다;
- [0695] 1mL의  $\beta$ 2GPI 표준을 250ng/mL로 서브스톡 B로부터 250  $\mu$ L를 감산 피펫팅함에 의해 차단 완충액에서 제조하였다; 그리고
- [0696] 대조군 샘플을 200ng/mL, 75ng/mL, 30ng/mL 및 5ng/mL로 감산 피펫팅을 사용하여 1000ng/mL 서브스톡으로부터 제조하였다.
- [0697] 알려지지 않은 샘플을 아래와 같이 시험을 위해 제조하였다: 알려지지 않은 샘플은 1:4000 및 1:8000의 최종 희석으로 차단 완충액에서 제조하였고; 알려지지 않은 샘플의 1:100 희석을 먼저 제조하였고; 1:40 희석을 1:100 희석으로부터 제조하여 1:4000 희석을 달성하였고; 그리고 1:80 희석을 1:100 희석으로부터 제조하여 1:8000 희석을 달성하였다.
- [0698] 비-결합 플레이트 제조는 아래와 같이 수행하였다: 75  $\mu$ L의 차단 완충액을 열 B-H의 칼럼 1-3에 첨가하였다; 150  $\mu$ L의 250ng/mL 표준은 칼럼 1-3, 열 A에 첨가하였다; 다중 채널 피펫을 사용하여, 칼럼 1-3으로부터 75  $\mu$ L를 열 A 내지 열 G로 연속으로 희석하였다; 75  $\mu$ L의 양성 대조군 및 샘플을 지정된 웰들에 첨가하였다; 그리고 75  $\mu$ L의 차단 완충액을 임의의 블랭크 웰들에 첨가하였다. 플레이트 셋업은 표 6에 나타나 있다.

[0699] **표 6**

[0700] **기능적  $\beta$ 2GPI 검정을 위한 플레이트 셋업**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	250 ng/mL STD			(+ 대조군 200ng/mL			샘플 3 희석 1			샘플 7 희석 1		
B	125 ng/mL STD			(+ 대조군 75ng/mL			샘플 3 희석 2			샘플 7 희석 2		
C	62.5 ng/mL STD			(+ 대조군 30ng/mL			샘플 4 희석 1			샘플 8 희석 1		
D	31.3 ng/mL STD			(+ 대조군 5ng/mL			샘플 4 희석 2			샘플 8 희석 2		
E	15.6 ng/mL STD			샘플 1 희석 1			샘플 5 희석 1			샘플 9 희석 1		
F	7.8 ng/mL STD			샘플 1 희석 2			샘플 5 희석 2			샘플 9 희석 2		
G	3.9 ng/mL STD			샘플 2 희석 1			샘플 6 희석 1			샘플 10 희석 1		
H	0 ng/mL STD			샘플 2 희석 2			샘플 6 희석 2			샘플 10 희석 2		

[0701]

[0702] **7. 검출**

[0703] 차단이 마감 이전에, 6mL의 300ng/mL 바비톡시맵-HRP를 차단 완충액에서 제조하였다. 검정 플레이트는 각 웰에 250  $\mu$ L를 피펫팅함에 의해 1X PBS로 세정하고 이것은 2 이상 횟수로 반복했다. 플레이트 워셔가 사용될 수 있고, 이 경우에, 플레이트는 1X PBS로 한번 세정된다. 플레이트는 가능한 건조되는 것이 보장된다.

[0704] 50  $\mu$ L의 300ng/mL 바비톡시맵-HRP는 검정 플레이트의 모든 웰들에 첨가되었다. 50  $\mu$ L가 비-결합 플레이트의 각각의 상응하는 웰로부터 첨가되었다. 인큐베이션은 90분 동안 37°C에서 수행되었다.

[0705] **8. 전개**

[0706] TMB 페록시다아제 기관 및 TMB 페록시다아제 용액 B는 사용 적어도 1시간 전에 냉장고로부터 꺼냈다. 검정 플레이트는 각 웰에 250  $\mu$ L를 피펫팅함에 의해 1X PBS로 세정하고 이것을 2 이상 횟수로 반복했다. 플레이트 워셔가 사용될 수 있고, 이 경우에, 플레이트는 1X PBS로 한번 세정된다. 플레이트는 가능한 건조되는 것이 보장된다.

[0707] 12mL의 TMB 혼합물은 6mL의 TMB 페록시다아제 기질을 6mL의 TMB 용액 B와 혼합함에 의해 제조되었다. 100 μL의 TMB 용액을 검정 플레이트의 각 웰에 첨가하고 5-6분 동안 전개되도록 하였다. 전개는 검정 플레이트의 각 웰에 100 μL의 2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 부가함에 의해 중단되었다. 검정 플레이트가 판독되고 광학밀도 (OD)는 반응을 정지시킨 후 30분 이내에 450nm에서 결정되었다. 마이크로플레이트 판독기는 검정 데이터의 출력을 제공하는 SoftMaxPro 플레이트 데이터 및 분석 템플레이트와 함께 사용되었다.

[0708] **9. 새김눈을 낸 β2GPI의 제조**

[0709] 인간 혈장으로부터 정제된 β2GPI 및 재조합 인간 β2GPI의 샘플을 둘 모두 플라스민 (효소 가수분해)으로 처리하여 대다수의 새김눈을 낸 β2GPI를 함유하는 샘플을 제조하였다. 새김눈을 낸 β2GPI는 초기 연구를 위해 균질성으로 정제되지 않았지만, 새김눈을 낸 β2GPI는 비-새김눈을 내지 않은, 또는 "온전한" β2GPI에 비해 과잉으로 존재하는 것으로 결정되었다.

[0710] **10. 총 β2GPI에 대한 검정**

[0711] 사용된 항체에 대한 제조사의 사양에 기반하여 총 β2GPI를 검출하여야 하는 검정이 설계되었다. 이것은, 플레이트가 β2GPI에 대해 포획 항체로 코팅되고 임의의 결합된 β2GPI가 검출 항체로 항-β2GPI-HRP 콘주게이트를 사용하여 검출되는, US Biological로부터의 상업적으로 입수가 가능한 항체를 사용하는 검정이다. 항체 카탈로그 번호는 다음과 같다: 포획 항체, US Biological # A2299-81A, 친화성-정제된 항-β2GPI 및 검출 항체, US Biological #A2299-81B, 페록시다아제-접합된 항-β2GPI.

[0712] 포획 항체의 1:100 희석은 pH 9.6에서 카보네이트 완충액 (50 mM 중탄산나트륨)에서 제조되었다. 100 μL가 ELISA 플레이트의 각 웰에 첨가되고 실온에서 인큐베이션되었다. 플레이트는 트윈-20을 함유하는 1xPBS 완충액으로 세정되고, 그런 다음 1% BSA를 함유하는 검정 희석제의 200 μL/웰로 차단되고 37°C에서 인큐베이션되었다. 정제된 β2GPI는 검정 희석제에서 500 ng/mL에서 시작하는 2-배 희석 표준 곡선을 제작하기 위해 사용되었다. 샘플은 검정 희석제에서 희석되어 표준 곡선의 선형 영역 이내인 농도를 달성하였다. 차단 인큐베이션 후, 플레이트는 세정되고, 이어서 2회 또는 3회로 100 μL/웰의 표준 곡선 및 샘플의 첨가가 따랐다. 표준 곡선 및 샘플의 첨가 후, 플레이트는 37°C에서 인큐베이션되었다. 검출 항체는 검정 희석제에 1:400으로 희석되었다. 샘플 및 표준곡선을 인큐베이팅한 후, 플레이트는 세정되고, 이어서 100 μL/웰의 검출 항체의 첨가가 따랐다. 플레이트는 37°C에서 인큐베이션되었다. 이차 항체 인큐베이션 후, 플레이트는 세정되고, 그런 다음 TMB로 현상되었다. 플레이트는 450nm에서 플레이트 판독기 상에서 판독되고 샘플 농도는 표준 곡선으로부터 결정되었다.

[0713] **B. 결과**

[0714] **1. 새김눈을 낸 β2GPI로부터 기능성의 구별**

[0715] 인간 혈장 ("인간")으로부터 정제된 β2GPI 또는 이어지는 재조합 발현 ("재조합")을 플라스민으로 처리하여, PS에 결합하지 않는 대다수의 플라스민-절단된 (새김눈을 낸) β2GPI를 함유한 β2GPI 테스트 샘플을 제조하였다. 이들 샘플은 상업적으로 입수가 가능한 포획 및 검출 항체를 사용하여 총 β2GPI를 검출하기 위해 설계된 검정 (표 7A)을 사용하고 그리고 본 검정(표 7B)에서, 플라스민-없는 (온전한) β2GPI, 및 각각의 50:50 혼합물과 함께 시험되었다. 결과는 아래에 도시되어 있다.

[0716] **표 7A**

[0717] **총 β2GPI 검정에서 새김눈을 낸 및 기능적 β2GPI 시험**

샘플	농축 (ng/mL)	
인간	플라스민-치료된 β2GPI	104.12
	50:50 Mix	119.77
	플라스민-없는 β2GPI	140.90
재조합	플라스민-치료된 β2GPI	141.35
	50:50 Mix	134.51
	플라스민-없는 β2GPI	140.90

[0718] **표 7B**

[0719] **표 7B**

[0720] 기능적 β2GPI 검정에서 새김눈을 낸 및 기능적 β2GPI 시험

샘플	농축 (ng/mL)	
인간	플라스민-치료된 β2GPI	32.95
	50:50 Mix	80.86
	플라스민-없는 β2GPI	136.42
재조합	플라스민-치료된 β2GPI	33.26
	50:50 Mix	88.29
	플라스민-없는 β2GPI	136.42

[0721]

[0722] 상업적으로 입수가 가능한 항체를 사용하는 소위 "총 β2GPI 검정" (표 7A) 및 본, "기능성 β2GPI 검정" (표 7B)은 둘 모두 유사한 농도의 β2GPI (대략 141ng/mL 및 136ng/mL)를 판독한 것임을 먼저 알 수 있다. 총 β2GPI 검정을 사용하면, 플라스민-치료된 재조합 β2GPI를 검출하는데 있어 본질적으로 차이가 없고, 인간 혈장으로부터 플라스민-치료된 β2GPI의 양이 증가함에 따라 검출에서 단지 중간정도 감소 (141에서 104ng/mL)가 있다. 그에 반해서, 기능적 β2GPI 검정을 사용하면, 재조합 또는 혈장-유래된, 플라스민-치료된 β2GPI의 양의 증가는 결합의 상당한 감소 (136에서 33ng/mL)를 초래한다.

[0723] 검정의 디자인과 일치하여, 이들 결과는 따라서 본 검정이 기능적 β2GPI, 즉, 새김눈을 낸 β2GPI와는 대조적으로, PS 및 바비톡시맵 둘 모두에 결합하는 β2GPI를 효과적으로 검출할 수 있다는 것을 보여준다. 이것은, 본 기능적 β2GPI 검정을 상업적으로 입수가 가능한 검정 키트 (및 상업적으로 입수가 가능한 항-β2GPI 항체를 사용한 검정)와 구별하고, 이것은 PS에 결합하는 β2GPI와 함께 새김눈을 낸 β2GPI (비 PS-결합)를 검출한다.

[0724] **2. 기능적 β2GPI 정량화**

[0725] 본 검정은 PS 및 바비톡시맵 둘 모두에 결합하는 β2GPI인, 유체 샘플 내 기능적 β2GPI의 양을 성공적으로 결정할 수 있다. 이 검정은 이제 재생가능한 β2GPI 표준 곡선을 제작하기 위해 일상적으로 수행된다. 이와 관련하여, 비-선형 회귀 분석에 대해 사용된 통계적인 방정식인 4-파라미터 로지스틱 적합이 사용된다. 4-파라미터 적합 방정식은 다음과 같다:

$$y = \frac{(A - D)}{1 + \left(\frac{x}{C}\right)^n} + D$$

[0726]

[0727] 식중:

[0728] A는 X-축의 낮은 값에 대한 점근선 (즉 the 평평한일부 of the 곡선)에 상응하는 Y-값이고;

[0729] B는 곡선의 중심에서 점근선에서 곡선이 얼마나 빨리 전이하는지를 기술하는 계수이며, 이는 통상적으로 기울기 인자로 지칭되고;

[0730] C는 A와 D 사이의 중간점; 통상적으로 소위 EC50에 상응하는 X 값이고; 그리고

[0731] D는 X-축의 높은 값에 대한 점근선에 상응하는 Y-값이다.

[0732] 기능적 β2GPI에 대한 표준 곡선이 생성되고, 인간 혈액 샘플, 예컨대 혈장 또는 혈청 샘플에서 기능적 β2GPI의 농도는 이러한 표준 곡선으로부터 결정될 수 있다. 주로 정확도를 위해서뿐만 아니라 샘플 제조의 경제성을 위해, 표준 곡선은 ng/ml (나노그램/ml)로 제조된다. 정상 인간 모집단에서 β2GPI의 평균 수준은 약 200 μg/ml (마이크로그램/ml)이기 때문에 (Mehdi 등, 1999; Miyakis 등, 2004), 표준 곡선은 테스트 샘플이 검정에서 분석 전에 희석될 것이라는 기대에서 제조된다. 희석된 혈장 또는 혈청 테스트 샘플은 검정에서 수행되고 환자에서의 β2GPI의 농도는 희석 인자를 조정함에 의해 계산된다.

[0733] 이 검정은 이제 상기 페이스 III 시험으로부터 환자에서 기능적 β2GPI의 수준을 결정하기 위해 사용되었고, 그 결과는 아래 실시예 XIII, 그리고 실시예 XIV 및 실시예 XVII에 제시되어 있다.

[0734] **3. 대안적인, 동등한 검정 성분 및 단계**

[0735] 부문 A1-A8 하에서 이 실시예에서 기재된 특정한 물질, 장비 및 검정 단계에 추가하여, 기능적 β2GPI를 검출하고 정량화하기 위한 검정의 개념을 벗어나지 않으면서 성분 및 방법 단계에서의 변형이 만들어지고 실행될 수

있다. 하기의 결과는 관련된 제제가 부문 A1-A8에 기재된 제제로 대체될 수 있고 본질적으로 동일한 결과가 달성됨을 보여준다.

[0736] 특정 바람직한 ELISA 플레이트는 상기 부문 A1에서의 ELISA 플레이트를 대체하기 위해 사용될 수 있는, 지질 흡착에 대해 최적화된 것들이다. 더 나은 지질 (PS) 결합을 제공하는 표면 화학성을 갖는, 지질 흡착에 대해 최적화된 ELISA 플레이트가 알려져 있다. 하나의 이러한 ELISA 플레이트는 신규한 검정 형식에서 사용되는, ThermoFisher PolySorp<sup>®</sup> 플레이트이다.

[0737] 상기 부문 A4의 핵산-기반 PS 코팅 방법은 (핵산의 사용을 회피함에 의해) 사용자에게 특정 안전성 이점을 제공할 수 있는 이소프로판올-기반 PS 코팅 방법으로 바람직하게 대체될 수 있다. 신규한 검정 형식에서 코팅 완충액으로 이소프로판올을 사용함에 있어서, ELISA 플레이트는 이소프로판올에 희석된 10 µg/mL PS 항원을 사용하여 PS 항원으로 코팅되고 인큐베이션 시간은 90분이다.

[0738] 효과적인 β2GPI 보정 곡선을 생성하기 위해, β2GPI를 획득하는 임의의 알려진 방법이 이용될 수 있다. 예를 들어, 상업적 판매인으로부터 구매된 것과 같은, 예컨대 HTI (상기 부문 A6)이다. 대안적인 β2GPI 제제가 또한 정의된, 재생가능한 보정 조절을 위해 개발될 수 있다. 하나의 이러한 바람직한 방법은 CHO 세포에서 β2GPI를 발현시키고 발현된 β2GPI를 정제하는 것이다.

[0739] CHO 세포로부터 β2GPI의 바람직한 정제는 다음을 포함한다: 0.2 µm 필터를 통과하도록 오염물질을 제거하고 정화된 수확물을 허용하는, 수확물 정화, 염색질 추출 단계; 정화된 수확물을 완충액-교환하고 용적을 증가시킴에 없이 그것의 전도도를 감소시키기 위해, 접선 유동 여과 (TFF) 시스템의 사용; 추가의 오염물질을 제거하기 위해, 음이온 관통 유동 방식에서 Capto Adhere (GE Life Sciences) 단계; 응집물 및 다른 오염물질을 제거하고, 용리액을 농축시키고, 그리고 임의의 완충액 교환 단계를 촉진하기 위해, Nuvia<sup>™</sup> S를 사용한 강한 양이온 단계; 및, 선택적으로, 완충액을 교환하고 정제된 β2GPI를 농축하기 위해 TFF 시스템의 사용. β2GPI는 이런 식으로 표현 및 정제되고 신규한 검정 형식에서 사용되었다.

[0740] 상기 부문 A3에 추가하여, 특정 바람직한 바비톡시맵-HRP 검출제는 2개의 통상적으로-사용된, 비-전매 가교결합제인, SMCC (석신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트) 또는 SATA (N-석신이미딜 S-아세틸티오아세테이트) 중 어느 하나를 사용하여 가교결합된 콘주게이트이다. 다른 바람직한 바비톡시맵-HRP 검출제는 HRP의 수가 바비톡시맵 항체를 초과하는 콘주게이트, 특히 본질적으로 유리 (비접합된) 항체를 갖지 않는, 2:1 또는 3:1의 HRP:바비톡시맵 비율을 초래하는 것들이다. 이러한 콘주게이트는 미반응된 반응 성분을 제거하기 위해 S-300 사이징 칼럼에 의해 정제된다. 각각의 이들 구성성분 및 특성을 갖는 바비톡시맵-HRP 검출제는 매릴랜드주 프레데릭 4985 윈체스터 Blvd., 21703 소재의 Columbia Biosciences로부터 취득되었고, 신규한 검정 형식에서 600ng/mL로 사용되었다.

[0741] 상기 대안적인 성분들 및 검정 단계 중 하나 이상이 바람직할 수 있지만, 모든 이러한 대안의 조합된 사용도 또한 이 실시예에서, 즉, 부문 A1-A8 하에서, 본래 기재된 검정과 본질적으로 동일한 결과를 제공하는 기능적 β2GPI 검정을 제공한다. 이러한 비교 결과는 하기 표 8에 나타나 있으며, 이는 샌디에고 혈액 은행으로부터 취득된 4개의 랜덤 인간 샘플 (공여체)을 사용하여 2개의 상이한 검정 포맷으로 측정된 기능적 β2GPI 수준을 나타낸다.

[0742] 표 8

[0743] 기능적 β2GPI 검정의 비교할만한 성능

공여체	β2GPI 농도 (µg/mL)			
	검정 형식, 실시예 XII, A1-A8		검정 형식, 실시예 XII, B9	
	평균	SD	평균	SD
1	214	21	214	20
2	276	20	281	33
3	224	22	226	22
4	223	21	219	23

[0744]

[0745] 실시예 XIII

[0746] 바비톡시맵 페이스 III 시험에서 β2GPI 바이오마커 분석

[0747] 상기 기재된 기능적 β2GPI 검정을 이용하여, 본 실시예는 실시예 X의 페이스 III 시험의 환자에서 전처리 기능적 β2GPI의 수준을 보고한다. 기능적 β2GPI의 수준을 치료 결과와 상관시킴에 의해, 본 실시예는 또한 바비톡시맵 및 도세탁셀로 치료된 NSCLC 환자에서와 같이 성공적인 바비톡시맵 치료를 위한 바이오마커로서 기능성 β2GPI에 관한 것이다.

[0748] **A. 환자에서 기능적 β2GPI 수준**

[0749] 상기 기재된 페이스 III 시험에서 597명 환자가 발생했다. 페이스 III 시험에서의 환자로부터 혈액 샘플의 수집은 실시예 XI, A에 기재되어 있다. 본 분석시에, 기능적 β2GPI에 대해 평가가능한 592명 환자 샘플이 있었다. 이들 592명 환자 혈액 샘플의 하위-분취액은 바로 위의 실시예에 기재된 검정을 사용하여, 기능적 β2GPI에 대해 시험되었다.

[0750] μg/ml에서의 전처리 기능적 β2GPI의 수준 및 통계의 요약은 표 9에 제시되어 있고, 여기서 '바비톡시맵' 열은 바비톡시맵 플러스 도세탁셀로 치료된 환자를 지칭하고, '위약' 열은 도세탁셀 단독으로 치료된 환자를 지칭한다.

[0751] **표 9**

[0752] **페이스 III 환자에서 기능적 β2GPI 수준**

	N	평균 (SD)	최소	Q1	중앙	Q3	최대
바비톡시맵	294	202 (57.3)	22	162	207	240	365
위약	298	195 (59.7)	0.5	159	199	238	402
총	592	198 (58.6)	0.5	161	203	239	402

[0753]

[0754] 전처리 기능적 β2GPI의 수준은 0.5 내지 402 μg/ml의 범위였다. 바비톡시맵 플러스 도세탁셀로 치료된 환자 내에서, 기능적 β2GPI는 22 내지 365 μg/ml의 범위였다. 도세탁셀 단독으로 치료된 환자에서의 기능적 β2GPI의 분포는 연구에 대한 전체 범위 (0.5 내지 402 μg/ml)를 커버한다.

[0755] 각각의 처리 그룹 (202 및 195 μg/ml), 및 전반적인 연구 (198 μg/ml)에 대해, 전처리 기능적 β2GPI의 수준은 문헌에서 보고된 200 μg/ml의 평균과 일치한다 (Mehdi 등, 1999에 의한 20mg/dl 및 Miyakis 등, 2004에 의한 200mg/l).

[0756] 200 μg/ml이거나 또는 그 초과인 전처리 기능적 β2GPI의 수준을 갖는 환자의 백분율은 바비톡시맵 플러스 도세탁셀로 치료된 환자에 대해 56% 및 도세탁셀 단독으로 치료된 환자에 대해 49%였다는 것이 결정되었다.

[0757] **B. 초기 β2GPI 바이오마커 분석**

[0758] 바비톡시맵 플러스 도세탁셀 요법을 투여받은 환자에서 반응의 예측변수로서 기능적 β2GPI를 평가하기 위해 수행된 하위-그룹 분석은 장기적인 생존에 대한 경향을 실증했다.

[0759] 단일 컷오프 방법이 먼저 사용되어 환자 β2GPI 데이터를 평가했다. 이런 식으로 최적의 컷오프에 대해 조사에 있어서, 단계 1은 바비톡시맵 플러스 도세탁셀 그룹에서 환자에 대한 높은 β2GPI 대 낮은 β2GPI 그룹의 상당한 OS 분리에 대해 조사하는 것이고; 단계 2는 이들 높은 β2GPI 환자에 대한 바비톡시맵 플러스 도세탁셀 그룹 대 도세탁셀 단독 그룹 (위약)의 상당한 OS 분리에 대해 조사하는 것이다.

[0760] 578명 평가가능한 환자에 대해 단일 컷오프 방법을 적용함에 의해 가능한 바이오마커로서 기능적 β2GPI의 초기 분석은 놀랍게도 높은 β2GPI가 있는 환자에서 mOS가 바비톡시맵 플러스 도세탁셀 그룹에서의 167명 환자 중에서 11.9개월 (95% CI, 9.0-14.7) 및 도세탁셀 단독 그룹에서의 141명 환자 중에서 9.4개월 (95% CI, 7.7-11.7)이었다는 것을 나타냈다 (사망에 대한 HR, 0.77; P = 0.1). 이들 초기 분석에서, "높은 β2GPI"는 200 μg/mL이거나 또는 더 높은 (≥200 μg/mL)의 기능적 β2GPI의 전처리 수준으로 정의된다. 이들 분석은 단일 컷오프에 기반되기 때문에, "높은 β2GPI"를 갖지 않는 환자는 200 μg/mL 미만 (< 200 μg/mL)의 기능적 β2GPI를 갖는다.

[0761] 단일 컷오프 분석은 그런 다음 592명의 평가가능한 환자로 확대된다. 비록 통계적으로 유의하지는 않지만, 이들 분석은 또한 200 μg/mL이거나 또는 그 초과인 기능적 β2GPI의 전처리 수준을 환자가 가질 때 바비톡시맵 플러스 도세탁셀 그룹에서 장기적인 생존에 대해 놀라운 추세를 실증했다. 이들 결과는 도 3에서 ≥200 μg/mL의 기

능적  $\beta$ 2GPI에 대한 카플란-마이어 생존 곡선에 의해 제시된다. 592명 평가가능한 환자 중, 기능적  $\beta$ 2GPI  $\geq 200$   $\mu$ g/mL의 전처리 수준을 갖는 환자에서, mOS는 바비투시맙 플러스 도세탁셀 그룹에서의 167명 환자 중에서 11.9개월 (95% CI, 9.0-14.7) 및 도세탁셀 단독 그룹에서의 146명 환자 중에서 10.1개월 (95% CI, 8.5-11.7)이었다 (사망에 대한 HR, 0.81; CI (0.60, 1.09)로  $P = 0.155$ ).

[0762] **C. 상세한  $\beta$ 2GPI 바이오마커 분석**

[0763] 상기 기재된 초기 분석은 592명의 평가가능한 환자에서 데이터의 광범위한 분석을 추가로 촉진했다. 이들 분석은 2 컷오프 방법 (Klein & Moeschberger, 2003)을 사용했다. 2 컷오프 방법에서, 단계 1은 바비투시맙(플러스 도세탁셀)으로 치료된 환자에 대해 "범위 이내" 대 "범위 외부"의 상당한 OS 분리에 대해 조사하는 것이고, 단계 2는 "범위 이내"인 환자에 대해 바비투시맙 대 위약 아암의 상당한 OS 분리에 대해 조사하는 것이다.

[0764] 592명 평가가능한 환자에서 2 컷오프 방법을 사용한 이들 상세한 하위-그룹 분석은 200-240  $\mu$ g/mL의 범위 이내의 기능적  $\beta$ 2GPI의 전처리 수준은 바비투시맙 플러스 도세탁셀로 치료된 환자 대 도세탁셀 단독으로 치료된 이들에서 전체 생존에서의 이점을 예측하는 놀라운 발견을 생성했다. 이들 결과는 200-240  $\mu$ g/mL의 기능적  $\beta$ 2GPI 범위에 대해 카플란-마이어 생존 곡선에 의해 제시된다 (도 4).

[0765] 도 4에서의 결과를 요약하면, 200-240  $\mu$ g/mL ("200, 240" 또는 " $200 \leq \beta$ 2GPI  $\leq 240$ ")의 범위인 기능적  $\beta$ 2GPI를 갖는 환자에서, mOS는 바비투시맙 플러스 도세탁셀 그룹에서의 94명 환자 중에서 13.2개월 (95% CI, 9.0-17.9) 및 도세탁셀 단독 그룹에서의 77명 환자 중에서 7.7개월 (95% CI, 6.6-12.1)이다 (사망에 대한 HR, CI (0.44, 1.00)로 0.67; 로그-순위  $p$ -값 = 0.049). 따라서, 200 내지 240  $\mu$ g/mL (연구 모집단 중 약 30%) 사이의 전처리  $\beta$ 2GPI 수준을 보유한 바비투시맙 그룹에서의 환자는 동일한 범위의  $\beta$ 2GPI 수준을 갖는 대조군 그룹에서의 환자에 비교될 때 mOS에서 통계적으로 상당한 5.5-개월 개선을 경험했다.

[0766] 200  $\mu$ g/mL이거나 또는 그 초과인 기능적  $\beta$ 2GPI의 전처리 수준이 바비투시맙 치료에 대한 장기적인 생존에 대한 추세를 나타낼 것이라는 문헌에서의 암시는 없고, 200-240  $\mu$ g/mL의 기능적  $\beta$ 2GPI의 전처리 수준이 바비투시맙으로 치료된 환자에서 전체 생존에서 이점을 예측할 수 있는 암시도 없다. 사실상, 이러한 결과를 시사하는 바비투시맙으로의 상당한 이전의 임상 경험은 전혀 없다. 나아가, 이러한 발견은 다양한 수준의 혈청  $\beta$ 2GPI가 바비투시맙에 대한 치료 결과에 상당히 영향을 미치지 않을 것이라는 것을 나타내는, 광범위한 전-임상 모델링으로부터 데이터로는 극히 이례적이다. 전-임상 경험은, 특히, 10-20 내지 50-60  $\mu$ g/mL 또는 등등 정도와 같은, 매우 낮은 수준의 혈청  $\beta$ 2GPI가 바비투시맙 결합 및 활성을 뒷받침하기에 충분할 것이라는 것을 나타냈다 (실시예 I, E).

[0767] 특히, 상이한 검정을 사용하여, 실시예 I, E는 0.12 대 0.25; 0.125, 0.5 대 2; 0.93; 및 1.43 대 2.86의  $\beta$ 2GPI 대 항체의 몰비가 PS에 대한 바비투시맙의 결합을 지지하는데 효과적이라는 것을 보고한다. 약 2.86의  $\beta$ 2GPI 대 항체의 몰비에서 바비투시맙이 효과적이라는 것을 나타내는 전-임상 데이터를 포함하여, 몇 개의 상이한 결합 및 기능적 시험 시스템을 고려하면, 3 이상의  $\beta$ 2GPI 대 항체의 몰비는 필요하지 않아야 한다. 본 페이스 III 시험에서 3mg/kg의 바비투시맙의 용량을 사용함에 있어서, 이러한 비는 60  $\mu$ g/mL 아래의  $\beta$ 2GPI 수준에서 달성된다 (도 5). 참고로, 페이스 III 시험에 대한  $\beta$ 2GPI의 양, 항체 및 비교할만한  $\beta$ 2GPI-항체 비는 표 10에 도시되어 있고, 여기서  $N =$  각각의 정의된 증분 내에서 기능적  $\beta$ 2GPI의 수준을 갖는 (592명의 평가가능한 환자로부터) 환자의 수이다.

[0768] **표 10**

[0769] 페이스 III 환자에서 β2GPI 및 항체 수준 및 비

Bavi (mg/kg)	Cmax (μg/ml)	Bavi (μM)	β2GPI (μg/ml)	N=	β2GPI (μM)	Ab에 대한 몰비 β2GPI
3	56.4	0.389	10	3	0.2	0.514
3	56.4	0.389	20		0.4	1.028
3	56.4	0.389	30	1	0.6	1.542
3	56.4	0.389	40		0.8	2.057
3	56.4	0.389	50	0	1.0	2.571
3	56.4	0.389	60		1.2	3.085
3	56.4	0.389	80	9	1.6	4.113
3	56.4	0.389	100	26	2.0	5.141
3	56.4	0.389	120	28	2.4	6.170
3	56.4	0.389	140	43	2.8	7.198
3	56.4	0.389	160	36	3.2	8.226
3	56.4	0.389	180	43	3.6	9.254
3	56.4	0.389	200	90	4.0	10.283
3	56.4	0.389	220	101	4.4	11.311
3	56.4	0.389	240	70	4.8	12.339
3	56.4	0.389	260	62	5.2	13.368
3	56.4	0.389	280	44	5.6	14.396
3	56.4	0.389	300	23	6.0	15.424
3	56.4	0.389	320	7	6.4	16.452
3	56.4	0.389	340	2	6.8	17.481
3	56.4	0.389	360	1	7.2	18.509
3	56.4	0.389	380	1	7.6	19.537
3	56.4	0.389	402	2	8.0	20.566

[0770]

[0771]

모델링을 위해 사용된 데이터 (실시에 I, E)에 대해 표 10을 비교함에 있어서, 페이스 III 시험에서의 대다수의 환자는, 바비투시맵이 혈액에서 그것의 최대 농도 (56.4 μg/ml의 Cmax; 실시예 II; Gerber 등, 2011)에 있을 때에조차도, 바비투시맵 결합을 포화하기에 충분한 것보다 많은 β2GPI 대 항체 몰비 (≥2.86)에 동등한 기능적 β2GPI의 수준, 즉, 60 μg/ml 또는 1.2 μM (표 10; 도 5)에서 시작하는 수준을 갖는다는 것을 알 수 있다. 사실상, 592명 평가가능한 환자 중 단지 4명 (0.68%)이 60 μg/ml 미만의 기능적 β2GPI의 전처리 수준을 가진다. 나아가, 시험에서의 다수의 환자에 대한 경우인, 기능적 β2GPI의 수준이 증가함에 따라, β2GPI 대 바비투시맵의 몰비는 2 또는 3보다 훨씬 높고, 예컨대 200 μg/ml에서 10 이상 그리고 240 μg/ml에서 12 이상이다. 이전의 전-임상 모델링 또는 임상 경험에서 바비투시맵 요법에 유익한 이러한 β2GPI 수준 또는 비에 대해 지적한 것은 없다. 오히려, 도 5에서 나타낸 바와 같이, 전-임상 데이터는 약 10 μg/mL 또는 더욱이는 그 미만 (5 μg/mL에서 β2GPI는 0.257의 β2GPI:Ab 몰비를 가짐), 그리고 평안하게는 약 60 μg/mL에서 시작하는 낮은 수준의 혈청 β2GPI는 바비투시맵 결합 및 활성을 뒷받침하기에 충분할 것이라는 것을 나타냈다 (실시에 I, E).

[0772]

예상치 않았지만, 바비투시맵 결과에 대한 가능한 바이오마커로서 기능적 β2GPI의 전처리 수준의 이들 상세한 분석은 매우 고무적이다. 따라서 환자에서 기능적 β2GPI의 전처리 농도를 측정하는 것은 바비투시맵 요법에 대한 반응을 예측하는, 즉, 바비투시맵으로의 치료로부터 보다, 그리고 가장 이점이 있을 것 같은 환자를 선정하는 전략을 제공한다. 이것은 특히 NSCLC에서 도세탁셀과 함께 바비투시맵의 사용에서 먼저 관측되었다. 그러나, 기능적 β2GPI 및 PS와 복합체에서 바비투시맵 결합의 기전 및 바비투시맵의 면역 활성화 기전은 전반적으로 모든 바비투시맵 요법에 공통하기 때문에, 200 μg/mL이거나 또는 그 초과인 기능적 β2GPI의 전처리 수준, 예컨대 200-240 μg/mL의 범위인 전처리 기능적 β2GPI에 기반한 환자의 선택은 따라서 이것이 치료 결과를 개선할 것이라는 잘-확립된 기대로 바비투시맵을 사용하는 모든 미래 시험 및 요법에 포함될 수 있다. 사실상, 이것을 지지하는 추가의 증거가 실시예 XIV 및 실시예 XVII에 제공되어 있다.

[0773]

**실시에 XIV**

[0774]

**추가적 바비투시맵 임상 시험에서 β2GPI 바이오마커 분석**

[0775]

실시에 XIII에서 성공적인 바비투시맵 치료를 위한 바이오마커로서 기능적 β2GPI의 확인에 이어서, 본 실시예는 보다 초기의 바비투시맵 임상 시험으로부터 샘플에 대한 기능적 β2GPI 검정의 사용으로 확장한다. 하기 결과는 동일한 수준의 기능적 β2GPI가 또한 바비투시맵에 대한 성공적인 치료 결과와 상호연관된다는 것을 나타내고, 따라서 바비투시맵에 대한 바이오마커로서 기능적 β2GPI를 확인한다.

[0776] **A. 실시예 IX의 페이스 II 시험**

[0777] 실시예 IX의 NSCLC 페이스 II 시험으로부터의 샘플 (PPHM 0902)을 실시예 XII의 기능적 β2GPI 검정을 사용하여 시험하였다. 전처리 기능적 β2GPI의 수준이 평가가능한 119명의 환자 샘플이 있었고, 그 중 40명 환자는 바비투시맙 3mg/kg 아암에 있고 79명 환자는 조합된 대조군 아암 (위약 또는 1mg/kg 바비투시맙)에 있었다.

[0778] 전처리 기능적 β2GPI의 수준은 모든 환자에 대해 0.5 내지 266 μg/ml의 범위였다. 바비투시맙 3 mg/kg 플러스 도세탁셀로 치료된 환자에서, 기능적 β2GPI는 0.5 내지 266 μg/ml의 범위였다. 조합된 대조군 아암에서 환자에서의 기능적 β2GPI의 분포는 0.5 내지 257.4 μg/ml이었다. 각각의 처리 그룹 (바비투시맙 3mg/kg에 대해 169.4 μg/ml, 및 조합된 대조군 아암에 대해 171.8 μg/ml)에 대해, 그리고 연구 전체 (171.0 μg/ml)에 대해, 전처리 기능적 β2GPI의 수준은 문헌에서 보고된 평균과 일치한다.

[0779] 200 μg/mL이거나 또는 더 높은 (≥200 μg/mL) 기능적 β2GPI의 전처리 수준으로 정의된 "높은 β2GPI"의 컷-오프를 사용하여, β2GPI ≥200 μg/mL는 바비투시맙 3mg/kg 아암에서는 증가된 전체 생존을 갖는 경향이 있지만 다른 아암에서는 그렇지 않다는 것이 결정되었다. 예를 들어, 바비투시맙 3mg/kg으로 치료된 환자에 대해, 200 μg/mL이거나 또는 더 높은 기능적 β2GPI를 갖는 이들은 16.8개월의 mOS를 가져, 200 μg/mL 미만의 "낮은 β2GPI"에 대한 단지 9.4개월에 대비된다. 또한, 기능적 β2GPI ≥200 μg/mL를 갖는 환자에서, 바비투시맙 3mg/kg으로 치료된 환자에 대한 16.8개월 mOS는 조합된 대조군 아암에서 환자에 대한 단지 8.7개월 mOS의 것을 능가했다.

[0780] **B. 실시예 VIII의 페이스 II 시험**

[0781] 실시예 VIII의 페이스 II 체장암 시험의 샘플 (PPHM 1002)을 실시예 XII의 기능적 β2GPI 검정을 사용하여 시험하였다. 전처리 기능적 β2GPI의 수준이 평가가능한 31명 환자 샘플이 있었다. 전처리 기능적 β2GPI의 수준은 모든 환자에 대해 82.5 내지 343.2 μg/ml의 범위였다. 이들 31명 환자에 대해, 전처리 기능적 β2GPI의 평균 수준 (219.2 μg/ml)은 문헌에서 보고된 평균과 일치하였다.

[0782] 비록 샘플 크기가 작고, 질환이 매우 공격적이지만, 200 μg/mL이거나 또는 더 높은 (≥200 μg/mL) 기능적 β2GPI의 "높은 β2GPI"의 컷-오프를 사용하여, β2GPI ≥200 μg/mL는 바비투시맙에 대해 증가된 전체 생존을 갖는 경향이 있었다는 것이 결정되었다. 200 μg/mL이거나 또는 더 높은 기능적 β2GPI를 갖는 바비투시맙으로 치료된 환자는 7.4개월의 mOS를 가져, 200 μg/mL 미만의 "낮은 β2GPI"에 대한 5.3개월에 대비된다.

[0783] **C. NSCLC에서 바비투시맙 및 파클리탁셀/카보플라틴의 페이스 II 시험**

[0784] 바비투시맙과 함께 또는 없이 파클리탁셀/카보플라틴의 무작위화된, 개방라벨, 페이스 II 시험 (PPHM 1001)이 이전에 치료되지 않은 국소적으로 진행된 또는 전이성 비-편평상피 NSCLC가 있는 환자에서 수행되었다. 이 시험으로부터의 샘플은 실시예 XII의 기능적 β2GPI 검정을 사용하여 시험되었다. 전처리 기능적 β2GPI의 수준이 평가가능한 84명의 환자 샘플이 있었고, 그 중 44명 환자는 바비투시맙 아암에 있고 40명 환자는 파클리탁셀/카보플라틴 아암에 있었다.

[0785] 전처리 기능적 β2GPI의 수준은 모든 환자에 대해 0.5 내지 326 μg/ml의 범위였다. 바비투시맙으로 치료된 환자에서, 기능적 β2GPI는 0.5 내지 326 μg/ml의 범위였다. 파클리탁셀/카보플라틴 아암에서 환자에서의 기능적 β2GPI는 88.8 내지 292.7 μg/ml의 범위였다. 각각의 처리 그룹 (바비투시맙에 대해 187.9 μg/ml, 파클리탁셀/카보플라틴 아암에 대해 186.4 μg/ml)에 대해, 그리고 연구 전체 (187.2 μg/ml)에 대해, 전처리 기능적 β2GPI의 수준은 다시 문헌에서 보고된 평균과 일치한다.

[0786] 200 μg/mL이거나 또는 더 높은 (≥200 μg/mL) 기능적 β2GPI의 전처리 수준으로 되는 "높은 β2GPI"의 동일한 컷-오프를 사용하여, β2GPI ≥200 μg/mL는 다시 바비투시맙 아암에서는 증가된 전체 생존을 갖는 경향이 있지만 대조군 (파클리탁셀/카보플라틴) 아암에서는 그렇지 않다는 것이 결정되었다. 예를 들어, 바비투시맙으로 치료된 환자에 대해, 200 μg/mL이거나 또는 더 높은 기능적 β2GPI를 갖는 이들은 17.0개월의 mOS를 가져, 200 μg/mL 미만의 "낮은 β2GPI"에 대한 14.2개월에 대비된다. 또한, 기능적 β2GPI ≥200 μg/mL를 갖는 환자에서, 바비투시맙으로 치료된 환자에 대한 17.0개월 mOS는 대조군 아암에서 환자에 대한 단지 13.2개월 mOS의 것을 능가했다.

[0787] 결론적으로, 4개의 별개의 임상 시험으로부터의 실시예 XIII 및 실시예 XIV에서의 데이터는 기능적 β2GPI 수준이 치료 결과와 상호관련된다는 것을 일관되게 나타내고, 따라서 성공적인 바비투시맙 치료를 위한 바이오마커로서 기능적 β2GPI 수준을 검증한다.

- [0788] **실시에 XV**
- [0789] **바비특시맵에 대한 예후 바이오마커로서 PD-L1 발현**
- [0790] 본 실시예는 실시예 X의 페이스 III 시험의 환자에서 전처리 PD-L1 발현의 분석에 관한 것이다. 이들 연구는 TC0를 특징으로 하는 음성 PD-L1 발현이, 바비특시맵을 투여받은 환자에서 TC1/2/3을 특징으로 하는 양성 PD-L1 발현에 비교하여 상당히 장기적인 OS와 연관된다는 것을 나타낸다.
- [0791] **A. 방법**
- [0792] 진단 시에 수득된 기록 조직이, 꼭 필요한 것은 아니지만, 실시예 X의 페이스 III 시험에서 요청되었다. 포르말린-고정 파라핀-포매된 (FFPE) 슬라이드는 멀티플렉스 (6-plex) 정량적 면역조직화학 (IHC) 검정 (OPAL<sup>®</sup>, PerkinElmer, 미국 매사추세츠주 월샘 소재)를 사용하고 DAPI를 사용하여 Feng 등, 2015에서 기재된 바와 같이: CD3+, CD8+, FoxP3+, PD-L1+, CD163+ 및 CK+ (사이토허라틴, 상피성암종 마커)인 림프양 (또는 종양) 세포 마커의 패널에 대한 항체로 염색되었다. 사용된 PD-L1 항체는 토끼 항-PD-L1 항체 일명 E1L3N<sup>®</sup> XP<sup>®</sup> (Cell Signaling Technology, (CST), 매사추세츠주 덴보스 소재, 카탈로그 #13684; Mahoney 등, 2015)이었다. 기준선 PD-L1 발현은 종양 세포 (TC, 즉, CK+)에 대해 역행적으로 채점되었고 그리고 PD-L1 발현 종양 세포는, 아래와 같이 확립된 검정 및 분류 (Fehrenbacher 등, 2016)를 사용하여 종양 세포의 총수 내에서 그것의 백분율에 따라 분류되었다: TC3 ≥50%; TC2 ≥5% 및 <50%; TC1 ≥1% 및 <5%; 및 TC0 <1%. PD-L1 IHC 하위그룹 모집단에 대한 Cox 회귀 모델이 OS와 상관관계에 대해 사용되었다.
- [0793] **B. 결과**
- [0794] 이용가능한 진단 생검이 있는 환자의 서브셋 (597명의 무작위화된 환자 중 110명)에서, PD-L1 발현의 유병률은 TC3에 대해 5.45%; TC2/3에 대해 18.2%; TC1/2/3에 대해 34.5%; 및 TC0에 대해 65.5%였다. 바비특시맵 플러스 도세탁셀 그룹에서의 환자에 대한 mOS는, HR 0.38 (95% CI, 0.19-0.76); p-값=0.004로 더 높은 PD-L1 발현을 갖는 이들에 대한 단지 6.0개월 (TC1/2/3, ≥1%; "CK+>=1%")과 비교될 때 음성 PD-L1 발현을 갖는 이들에 대해 11.5개월 (TC0, <1%; "CK+<1%")이었다 (도 8A). 도세탁셀 단독 그룹에서 환자의 mOS는 HR 0.93 (95% CI, 0.47-1.87); p 값 =0.844로 음성 PD-L1에 대해 11.1개월 (TC0, <1%; "CK+<1%") 및 더 높은 PD-L1에 대해 10.4개월 (TC1/2/3, ≥1%; "CK+>=1%")이었다 (도 8B).
- [0795] 따라서, 페이스 III 시험으로부터 환자의 서브셋에서 기준선 PD-L1 발현은 음성 PD-L1 발현 (TC0)이 바비특시맵 플러스 도세탁셀을 투여받은 환자에서 양성 PD-L1 발현 (TC1/2/3)에 비교하여 상당히 장기적인 OS와 연관된다는 것을 실증했다. PD-L1 발현에 의한 도세탁셀 단독 그룹에서 환자에서 OS의 유의차는 관측되지 않았다. 도 8A에서의 곡선의 명확한 분리 (바비특시맵 환자의 경우)를 도 8B에서의 중첩 곡선 (대조군 환자의 경우)과 대비한다. 이들 관찰은 또한 "차가운 면역" 종양인, PD-L1 음성에서 더 효과를 입증하는 바비특시맵과 일치한다.
- [0796] **실시에 XVI**
- [0797] **후속적인 면역요법과 조합하여 바비특시맵에 대한 생존 이점**
- [0798] 비록 실시예 X의 페이스 III 시험의 초기 분석이 도세탁셀 단독 그룹과 비교될 때 바비특시맵 플러스 도세탁셀 아암에서 우월한 OS를 나타내지는 않았지만, 진행중인 연구는 바비특시맵 치료에 대한 치료적 이점의 다른 가능한 지표를 확인하는 관점으로 수행되었다. 본 실시예는 바비특시맵 및 도세탁셀과 이어서 후속적인 면역요법 (SACT-I0)으로 치료된 환자가 도세탁셀 단독과 이어서 후속적인 면역요법으로 치료된 환자와는 대조적으로 통계적으로 상당히 더 나은 mOS를 가진다는 것을 나타낸다.
- [0799] 바비특시맵 및 도세탁셀, 또는 도세탁셀 단독 중 어느 하나로 치료에 이어서, 환자 중 약 15% (597명 중 91명)는 후속적인 면역-종양학 (I0) 요법 (SACT-I0 또는 후속적인 I0)의 형태로 후속적인 항-암 요법 (SACT)을 투여받았다. 바비특시맵 및 도세탁셀로 전처리를 투여받은 45명 환자 및 도세탁셀 단독으로 전처리를 투여받은 46명 환자로, 이들 91명 환자는 처리 아암 사이에서 고르게 균형을 이루었다.
- [0800] 놀랍게도, 후속적인 I0로 처리될 때 위약과는 대조적으로 바비특시맵으로 전처리를 투여받은 환자에 대해 mOS에서 극적인 증가가 있었다는 것이 결정되었다 (도 6). 특히, 후속적인 I0를 투여받은 환자에 대해, mOS는 바비특시맵 및 도세탁셀 그룹에 대해서는 이미 도달되었고 (95% CI, 15.2-NA), 반면에 도세탁셀 단독 그룹에 대해서는 12.6개월이었다 (95% CI, 10.4-17.8); HR=0.46 및 p=0.006 (도 6; 표 11). 후속적인 I0를 투여받지 않

은 환자의 경우, mOS는 바비투시맙 및 도세탁셀 그룹에서는 9.2개월 및 도세탁셀 단독 그룹에서는 10.2개월이었다; HR=1.16 및 p=0.172.

표 11

후속적인 면역요법과 조합한 바비투시맙에 대한 생존 이점

처리 그룹	파라미터	바비투시맙 + 도세탁셀 n = 46	위약 + 도세탁셀 n = 47
후속적인 IO	중앙 개월 (95% CI)	N/A - 여전히 도달되지 않음 (15.2-N/A)	12.6 (10.4-17.8)
	HR (95% CI)	0.46 (0.24-0.79)	
	P-값	0.006	
후속적인 IO 없음	중앙 개월 (95% CI)	9.2 (7.2-11.0)	10.2 (8.9-11.9)
	HR (95% CI)	1.16 (0.94-1.42)	
	P-값	0.172	

후속적인 IO 그룹 내에서, "제1 후속적인 IO"의 특정한 면역요법제가 또한 확인되었다. 바비투시맙 (및 도세탁셀) 및 후속적인 IO로 치료된 45명 환자 내에서, 면역요법제가 표 12에 나타나 있고, 이들 모두는 CTLA-4, PD-1 또는 PDL-1에 결합하는 차단 항체의 형태로 관문 억제제 항체 (면역 관문 억제제)이다. 특히, 사용된 차단 항체는 CTLA-4에 결합하는 차단항체인, 트레멜리무맙; PD-1에 결합하는 차단항체인, 니볼루맙; 및 PD-L1에 결합하는 차단항체인, 더발루맙 (MEDI4736)이었다.

표 12

바비투시맙 및 후속적인 면역치료적 제제

바비투시맙 (+ 도세탁셀)	후속적인 IO	환자의 수
	더발루맙 (MEDI4736)	4
	니볼루맙 (옵디보 <sup>®</sup> )	40
	트레멜리무맙	2
	니볼루맙플러스 IL-10	1

4명 환자가 1 초과 IO 제제를 투여받았고, 즉, 그것의 "제1 후속적인 IO" 요법은 자체 "IO 조합", 즉, 제1 및 제2 관문 억제제 항체였다는 것이 인지될 것이다. 따라서, "ITT" (치료하려는 의도) 분석에서, 제1 후속적인 IO를 투여받은 바비투시맙으로 치료된 45명 환자가 있지만, 표 12에는 47 후속적인 IO 제제가 있다. 이것은 2명의 환자가 "IO 이중항"을 투여받았기 때문이다. 전반적으로, 4명 환자는 1 초과 후속적인 IO를 투여받았고, 그리고 각각의 이들은 MEDI4736 (더발루맙) 및 트레멜리무맙의 이중항을 투여받았다. 이들 4명 대상체 중에, 2명은 바비투시맙 아암이었고 2명은 위약 아암이었다.

후속적인 IO를 투여받은 91명 환자 내에서, 도세탁셀 단독 (위약)의 전처리를 갖는 환자는 또한 트레멜리무맙, 니볼루맙 또는 더발루맙 (MEDI4736)을 투여받았다. 또한, 위약 아암에서 2명 환자는 펌브롤리주맙 (예전의 MK-3475)을 투여받았고 위약 아암에서 1명 환자는 REGN2810을 투여받았고, 이 둘 모두는 PD-1에 결합하는 차단 항체이다. 전반적으로, 위약 아암에서의 제1 후속적인 IO는: 트레멜리무맙 (3), 니볼루맙 (39), 더발루맙 (3), 펌브롤리주맙 (2) 및 REGN2810 (1)으로, 이는 MEDI4736-트레멜리무맙의 IO 이중항을 투여받은 2명의 환자로, 46명의 환자에서 총 48개 제제이다.

결론적으로, 본 실시예에서의 데이터는 바비투시맙이 인간 환자에서 면역요법제의 활성을 증진한다는 것을 처음으로 나타낸다. 이들 결과는 따라서 면역요법제, 특히 면역 관문 억제제와 조합하여 바비투시맙으로 암 환자의 진행중인 및 미래의 치료를 강하게 뒷받침한다.

실시예 XVII

[0812] **바비투시맵 및 후속적인 면역요법에 대한  $\beta$ 2GPI 바이오마커 분석**

[0813] 실시예 XVI에서 나타낸 바와 같이, 바비투시맵 (플러스 도세탁셀) 및 후속적인 IO로 치료된 환자는 도세탁셀 단독 및 후속적인 IO로 치료된 환자보다 현저하게 더 나은 mOS를 갖는다. 본 실시예는, 동일한 수준의 기능적  $\beta$ 2GPI가 또한 면역요법과 조합한 바비투시맵에 의한 성공적인 치료와 상호관련된다는 것을 나타내는, 바비투시맵 바이오마커로서 기능적  $\beta$ 2GPI의 사용을 검증한다.

[0814] 실시예 XII의 검정을 사용하여, 200  $\mu$ g/mL 또는 더 높은 기능적  $\beta$ 2GPI 수준은 페이스 III 시험 (실시예 XIII) 에서를 포함하여, 성공적인 바비투시맵 치료와 상호관련되는 것으로 나타난다. 200  $\mu$ g/mL이거나 또는 더 높은 ( $\geq 200 \mu$ g/mL) 기능적  $\beta$ 2GPI의 전처리 수준으로 되는 "높은  $\beta$ 2GPI"의 동일한 컷-오프를 사용하여,  $\beta$ 2GPI  $\geq 200 \mu$ g/mL는 바비투시맵 및 후속적인 IO로 치료된 환자에서는 증가된 전체 생존과 상관되지만, 후속적인 IO를 투여받은 대조군 환자에서는 그렇지 않다는 것이 다시 결정되었다 (도 7A 및 도 7B).

[0815] 특히, 200  $\mu$ g/mL이거나 또는 더 높은 기능적  $\beta$ 2GPI를 갖는 환자의 경우, mOS는 바비투시맵 및 후속적인 IO로 치료된 환자에 대해서는 이미 도달되었고, 반면에 mOS는 도세탁셀 및 후속적인 IO로 치료된 환자에 대해서는 12.3개월 (10.2-17.6)이었다 (도 7A;  $p=0.002$ ). 실시예 XIII에서의 데이터에 의해 예상되는 바와 같이, 후속적인 IO가 없는 환자에서는,  $\beta$ 2GPI  $\geq 200 \mu$ g/mL는 여전히 대조군 (9.2개월)에 비교될 때 바비투시맵으로 치료된 환자에서 증가된 전체 생존 (10.5개월)을 갖는 경향이 있으나, 후속적인 IO 환자에 대한 곡선의 분리는 확연하게 관측되지는 않았다 (도 7A). 도 7A를 도 7B에 비교하는 것은, 후속적인 IO가 있는 것 (18.6 대 12.3개월) 및 후속적인 IO가 없는 것 (11.6 대 9.2개월) 둘 모두에 대해, 바비투시맵 치료에 대조적으로,  $\beta$ 2GPI가 200  $\mu$ g/mL 미만일 때, 대조군 아암에서 더 오래 생존하는 환자에 대한 추세가 있다는 것을 나타낸다. 도 7B에서의 데이터의 추가의 상세한 분석은  $\beta$ 2GPI  $< 200 \mu$ g/mL 그룹에서의 바비투시맵 및 후속적인 IO로 치료된 환자의 상대적으로 적은 수에 의해 방해된다 ( $n=12$ ).

[0816] 이들 임상 데이터는 따라서 기능적  $\beta$ 2GPI가 면역요법과 조합하여, 특히 면역 관문 억제제 예컨대 트레멜리루맵, 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 더발루맵 및 아테졸리주맵과 조합하여 바비투시맵으로의 성공적인 치료에 대한 바이오마커이다는 것을 나타낸다.

[0817] **실시예 XVIII**

[0818] **바비투시맵에 대한 바이오마커로서 낮은 인터페론-감마 ( $IFN\gamma$ )**

[0819] 본 실시예는 실시예 X의 페이스 III 시험의 환자로부터 혈액 및 조직에서 전처리  $IFN\gamma$ 의 측정 및 바비투시맵에 대한 포텐셜 바이오마커로서  $IFN\gamma$ 의 분석에 관한 것이다. OS에서 통계적으로 상당한 분리가 낮은 전처리 혈청  $IFN\gamma$ 에 유리한 바비투시맵 및 도세탁셀로 치료된 환자에서 관측된 반면 도세탁셀 단독 (위약) 그룹에서는 OS에서의 차이가 관측되지 않았다.

[0820] **A. 방법**

[0821] 실시예 X의 페이스 III 시험에서, 전처리 기록 생검은 선택적이고 주로 멀티플렉스-IHC를 위해 수집되었다. 가능하다면, 종양내  $IFN\gamma$ 를 포함한 나머지 종양 시료에서 면역 유전자 발현이 플루이다임<sup>®</sup>-기반 유전자 발현 플랫폼 (Sirona DX, 미국 오리곤주 레이크 오스웨고 소재)을 사용하여 분석되었다.

[0822] 혈청은 페이스 III 시험에서뿐만 아니라 치료 동안 및 질환 진행에서 주기적으로 모든 무작위화된 NSCLC 환자로부터 스크리닝에서 단리되었다. 혈청 샘플에서  $IFN\gamma$  수준은 Simoa<sup>®</sup>(Quanterix) 검정 (Myriad RBM, 미국 텍사스주 오우스틴 소재)을 사용하여 평가되었다. 597명 무작위화된 환자 중 582명으로부터 전처리 혈청 샘플이 OS와 상관관계에 대해 이용가능하였다.

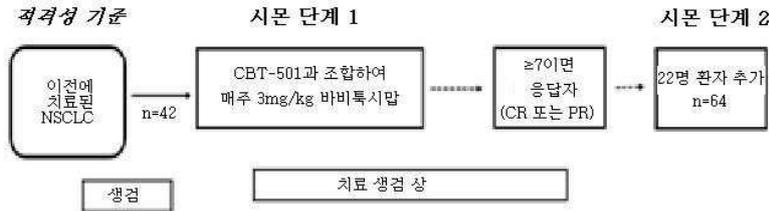
[0823] 카플란-마이어 통계적인 방법 및 Cox 비례 위험 모델이 2017년 2월 28일자의 페이스 III 시험 (실시예 X)으로부터 절단된 데이터에 기반한 OS와 말초 (및 종양내)  $IFN\gamma$  수준의 상관관계를 평가하고 대비하기 위해 이용되었다.  $IFN\gamma$  분류에 의한 OS는 또한 후속적인 항암 요법이 있거나 없이 실시예 XVI에서 기재된 바와 같이 면역 관문 억제제 (SACT-IO)와 상관된다.

[0824] **B. 결과**

[0825] 제한된 종양내  $IFN\gamma$  유전자 발현 데이터 ( $n=33$ )로는, 종양성  $IFN\gamma$ 에 대한 통계적인 상관관계가 가능하지 않다.

- [0826] 혈청 IFN $\gamma$ 에 대해, 바비투시맙 및 도세탁셀 그룹에서 중앙 전처리 혈청 IFN $\gamma$  값은 0.093pg/mL인 것으로 결정되었다. 어느 하나의 아암에서 각각의 환자는 컷-오프로서 0.093pg/mL의 중앙 IFN $\gamma$ 를 사용하여 전처리 혈청 "고 IFN $\gamma$ " ( $\geq$ 컷-오프) 또는 "낮은 IFN $\gamma$ " (<컷-오프)로 분류되었다.
- [0827] OS에서 통계적으로 유의미한 증가가 저 IFN $\gamma$  그룹에서 바비투시맙 및 도세탁셀로 치료된 환자에서 관측된 반면, 도세탁셀 단독으로 치료된 환자에 대해 OS에서의 차이는 관측되지 않았다. 특히, 바비투시맙 및 도세탁셀 그룹에서, mOS는 저 IFN $\gamma$ 에 대해 11.9개월로 고 IFN $\gamma$ 에 대한 9.2개월에 대비되었다; p=0.046. 그에 반해서, 도세탁셀 단독 그룹에 대해, mOS는 저 IFN $\gamma$ 에 대해 11.1개월로 고 IFN $\gamma$ 에 대한 10.6개월에 대비되었다.
- [0828] 후속적인 IO를 투여받은 낮은 전처리 IFN $\gamma$ 를 갖는 환자에 대해 (실시예 XVI), 바비투시맙 및 도세탁셀 그룹에서 mOS는 도달되지 않고; 상응하는 도세탁셀 단독 그룹에서 mOS는 12.1개월이었다; HR= 0.24 및 p<0.001. 후속적인 IO를 투여받지 않은 저 IFN $\gamma$ 를 갖는 환자에 대해, 바비투시맙 및 도세탁셀 그룹에서 mOS는 10.5개월이었고; 상응하는 도세탁셀 단독 그룹에서 mOS는 10.8개월이었다; HR=1.17 및 p=0.328. 후속적인 IO를 투여받은 높은 전처리 IFN $\gamma$ 를 갖는 환자에 대해, 바비투시맙 및 도세탁셀에서 mOS는 13.9개월이었고; 상응하는 도세탁셀 단독 그룹에서 mOS는 13.5개월이었다; HR=1.0 및 p=0.998. 후속적인 IO를 투여받지 않은 고 IFN $\gamma$ 를 갖는 환자에 대해, 바비투시맙 및 도세탁셀 그룹에서 mOS는 9.0개월이었고; 상응하는 도세탁셀 단독 그룹에서 mOS는 9.2개월이었다; HR=1.14 및 p=0.375.
- [0829] 요약하면, IFN $\gamma$  및 SACT-IO 분류 둘 모두에 의한 분석은 후속적인 IO를 투여받은 낮은 전처리 IFN $\gamma$ 를 갖는 환자 중에서 바비투시맙 및 도세탁셀 그룹을 선호하는 OS에서 통계적으로 유의차를 확인했다 (HR= 0.24, p<0.001). 후속적인 IO에 무관하게 높은 전처리 IFN $\gamma$ 를 갖는 환자에 대해 바비투시맙과 위약 간에 OS 차이가 관측되지 않았다.
- [0830] 전반적으로, 이들 임상 데이터는 바비투시맙이 면역요법제의 활성을 향상시키기 위해 면역 반응을 조절하는 기계론적인 관찰을 지지한다. 실시예 XVI에서의 데이터와 함께, 이들 결과는 면역요법제 예컨대 관문 억제제와 조합하여 바비투시맙을 사용한 암 환자의 추가의 임상 치료를 뒷받침한다.
- [0831] **실시예 XIX**
- [0832] **CBT-501와 조합하여 바비투시맙으로 암 치료**
- [0833] 실시예 XVI에서 나타난 바와 같이, 바비투시맙 및 도세탁셀과 이어서 면역요법 (SACT-IO)로 환자를 치료하는 것은 위약 및 도세탁셀과 이어서 후속적인 면역요법으로 먼저 치료된 환자와는 대조적으로 통계적으로 상당히 더 나은 mOS를 갖는다. 본 실시예는 인간에서 IO 제제의 활성을 증진하기 위한 바비투시맙의 사용에 관한 것이고, 특히 CBT-501과 조합하여 바비투시맙으로 암 환자를 치료하는 것에 관한 것이다.
- [0834] 본 실시예는 미국을 포함하여 전세계 대략 10개 센터에서 수행된, 이전에 치료된 전이성비-소세포폐암 (NSCLC)이 있는 환자에서 바비투시맙과 함께 CBT-501의 개방라벨, 페이스 II 시험을 기술한다. 대략 12개월 누적기간 (n = 42) 또는 18개월 누적기간 (n = 64)으로 설계되었으며, 12개월의 추정된 후속조치를 갖는다. 따라서, 등록은 42 또는 64명의 환자의 총 샘플 크기이다. 단계 1에는 42명의 환자가 등록하였다. 단계 2 동안, 추가의 22명의 환자가 등록되어 총 64명의 환자로 된다.
- [0835] 시험 생성물, 용량, 및 투여 방식은 아래와 같다: 바비투시맙은 멸균으로, pH 5.0에서 10 mM 아세트레이트 및 주사용 물과 함께 보존제-없는 용액으로 공급된다. 바비투시맙은 매주 적어도 3mg/kg 체중의 정맥내 (IV) 주입으로 또는 임상 프로토콜에 따라 균일한 용량으로 투여된다. CBT-501은 IV 주입으로 투여된다.
- [0836] 목적은 아래와 같다: 일차 목표는, 객관적인 반응속도 (ORR)에 의해 결정된 바와 같은 항종양 활성을 평가하는 것; 및 바비투시맙과 CBT-501의 조합의 안전성 및 내성을 특징화하는 것; 이차 목적은, 임상 이득 반응 속도 (CR + PR + SD 지속  $\geq$  16주)를 평가하는 것; 전체 생존 (OS), 무진행 생존 (PFS) 및 반응의 기간 (DOR)을 평가하는 것; 기준선  $\beta$ 2GP1 수준 및/또는 IFN $\gamma$  및/또는 PD-L1 발현에 의해 ORR을 평가하는 것; 탐구의/상관적인 목적은, 아테졸리주맙과 조합하여 바비투시맙으로 치료된 환자에서 면역 변화를 평가하는 것; 및 종양 및 면역세포 상의 PD-L1 발현의 수준을 임상 결과와 상호연관시키는 것.
- [0837] 연구 설계는 이전에 치료된 NSCLC가 있는 환자에서 CBT-501 플러스 바비투시맙의 개방라벨, 페이스 II 시험이다. 치료 단계에서, 시문의 2 단계 MinMax 디자인이 이용되어 CBT-501와 조합으로 바비투시맙을 투여받은 환자에 대한 객관적인 반응 속도 (ORR)를 평가한다. 단계 1에서, 최대 42명 환자가 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성때까지 CBT-501과 조합하여, 매주 적어도 3mg/kg 바비투시맙, 또는 균일한 용량을 투여받는다. 7 또는

그 초과 반응이 관측되고, 22명 추가의 환자가 단계 2에 동원되고 등록되었다. 각각의 환자에 대한 치료 단계는 C1D1에서 시작한다. 환자는 질환 진행, 독성에 기인한 중단, 동의의 회수, 또는 연구 단부까지 연구 치료를 지속할 것이다. 연구 설계의 개략도는 다음과 같다:



[0838]

[0839]

후처리 후속조치 페이스에서, 모든 연구 치료를 지속하지만 경험있는 질환 진행 또는 개시된 후속적인 항-암 요법을 갖지 않는 환자는 질환 진행 또는 후속적인 항-암 요법의 개시까지 연구 스케줄에 따라 중앙 및 상관적인 평가를 계속 받는다.

[0840]

생존 후속조치 페이스에서, 더 이상 임의의 연구 치료를 받지 않고 질환 진행 또는 개시된 후속적인 항-암 요법을 경험한 환자는 생존 후속조치에 들어간다. 생존 후속조치 정보는 사망, 후속조치에 대한 손실, 동의 철회 또는 연구 종결까지 대략 3개월마다 수집된다.

[0841]

진단 및 주요 포함/제외 기준은 다음과 같다:

[0842]

**포함 기준**

[0843]

1. 임의의 연구-특이적 평가 이전에 기관 검토 위원회/독립 윤리 위원회-승인된 고지에 의한 사전 동의서를 이해하고 서명할 수 있음.

[0844]

2. 표적 모집단

[0845]

a) 고지에 의한 동의서에 서명일에 적어도 18세의 남성 또는 여성.

[0846]

b) 백금 기반 레지멘에서 사전 진행이 있는 조직학적으로 문서로 기록된, 전이성 비-소세포 폐암 (유지 요법 예컨대 페메트렉세드는 1차 레지멘에 대한 성분으로 간주됨). 알려진 EGFR-활성화 돌연변이 또는 ALK 전좌가 있는 환자는 적절한 표적화된 치료 후 진행되어야 함 (또는 적절한 표적 요법을 용인하지 않음).

[0847]

c) 중앙 조직 (또는 기록 조직) 또는 기준선 연구 생검은 바이오마커 평가를 위해 이용가능하여야 함.

[0848]

3. RECIST 1.1 기준에 따라 단면 이미지형성에 대한 측정가능한 질환. 이러한 병변에서 진행이 실증된 경우 표적 중앙 병변은 이전에 조사된 영역에 있을 수 있음.

[0849]

4. 동양 협력 종양학 그룹 (ECOG) 성능 상태 0 또는 1.

[0850]

5. 적절한 장기 기능을 입증하는 실험실 요건:

[0851]

a) 혈액학:

[0852]

절대적인 중성구수 [ANC]  $\geq 1,000$  세포/ $\mu\text{L}$

[0853]

혈소판  $\geq 100,000$  세포/ $\mu\text{L}$

[0854]

헤모글로빈  $\geq 9$  g/dL

[0855]

b) 신장

[0856]

혈청 크레아티닌  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  -또는- 혈청 크레아티닌  $> 1.5 \times \text{ULN}$ 인 경우 측정된 또는 계산된 크레아티닌  $> 60$  mL/min; 크레아티닌 청소능은 기관/실험실 표준을 사용하여 계산될 수 있음

[0857]

c) 간

[0858]

총 빌리루빈  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  -또는- 총 빌리루빈  $> 1.5 \times \text{ULN}$ 을 갖는 환자에 대해 직접적인 빌리루빈  $< \text{ULN}$

[0859]

AST 및 ALT  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ ; ALT 및/또는 AST은 간 전이가 있는 환자에서  $\leq 5 \times \text{ULN}$ 일 수 있음

[0860]

d) 응고 [고려중]

- [0861] INR 또는 PT가 항응고제의 의도된 사용을 위한 권고된 범위를 초과하지 않는 한 환자가 항응고제 요법을 투여받지 않는 한 INR 또는 PT < 1.5 x ULN
- [0862] aPTT가 항응고제의 의도한 용도를 위한 권고된 범위를 초과하지 않는 한 환자가 항응고제 요법을 투여받지 않는 한 aPTT < 1.5 x ULN
- [0863] 6. 생식 상태
- [0864] a) 여성 환자는 1일째의 1주일 이내에 음성 혈청 인간 융모막 고나도트로핀 (hcG) 테스트를 받아야 함 (양측 난소 절제 및/또는 자궁 절제술을 받은 환자 또는 폐경 후 > 1년이 지난 이들 환자에 대해서는 임신 검사가 필요하지 않음).
- [0865] b) 생식 잠재력의 모든 환자 (즉, 수술로 불임 또는 폐경 이후가 아님)는 조사자에 의해 결정될 때 연구 치료의 마지막 용량 동안 및 그 후 5개월 동안 매우 효과적인 피임의 방법을 사용하기로 동의해야 함.
- [0866] **제외 기준**
- [0867] 1. 연구 일수 1 (C1D1) 이전 2주 이내에 또 다른 항-암 요법 또는 조사적인 약물로 치료
- [0868] 2. 이전의 항-PD-1, 항-PD-L1 또는 항-PD-L2 요법 [고려 중]
- [0869] 3. 이전의 요법과 관련된 지속적 > 등급 1 유해 사례
- [0870] 예외: 이전 요법으로 인한 등급 2의 신경 병증 및 탈모증은 허용됨
- [0871] 4. 다음을 제외한 이전의 악성 종양의 이력:  
[0872] 치료적으로 치료된 비-흑색종 피부암
- [0873] 5년 초과 이전에 재발의 증거 없이 치료적으로 치료된 고형 종양
- [0874] 조사자의 의견으로는 연구 치료 효과의 결정에 영향을 미치지 않을 다른 악성의 이력
- [0875] 5. 연구 일수 1 (C1D1) 이전 4주 이내에 혈액 체제 (혈소판 또는 적혈구 포함)의 수혈 또는 집락 자극 인자 (G-CSF, GM-CSF 또는 재조합 에리트로포이에틴 포함)의 투여
- [0876] 6. 알려진 활성 중추 신경계 (CNS) 전이 및/또는 암종 수막염
- [0877] 주석: 이전에 치료된 뇌 전이가 있는 환자는 이들이 안정하거나 (연구 치료 및 임의의 신경 증상의 첫 번째 용량 이전 적어도 4주 동안 이미지형성 [MRI 또는 CT 스캔 중 어느 하나의 각각의 평가에 대해 동일한 이미지형성 양식을 사용함]에 의해 기준선으로 복원된 진행의 증거 없음), 신규한 또는 확대된 뇌 전이의 증거가 없고 연구 치료 이전 적어도 7일 동안 스테로이드를 사용하지 않는 경우 참여할 수 있음. 이 예외는 임상 안정성에 무관하게 배제되는 암종 수막염을 포함하지 않음
- [0878] 7. 연구일수 1일 이전 7일 이내에 면역결핍의 진단 또는 전신 스테로이드 요법을 투여받음. HIV의 알려진 이력; 알려진 활성 B형 간염 또는 C형 간염.
- [0879] 8. 과거 2년 이내에 전신 치료가 요구된 활성 자가면역 질환 (즉 질환 조절제제, 코르티코스테로이드 또는 면역억제성 약물의 사용이 있음). 대체 요법 (예를 들어, 티록신, 인슐린, 또는 부신 또는 뇌하수체결핍에 대한 생리학적 코르티코스테로이드 대체 요법, 등)은 전신 치료의 형태로 간주되지 않음.
- [0880] 국소 코르티코스테로이드 또는 코르티코스테로이드를 함유하는 안약의 사용은 허용가능함.
- [0881] 흡입 스테로이드는 배제됨.
- [0882] 코르티코스테로이드의 생리적 용량의 사용은 후원자와 상담 후 승인될 수 있음
- [0883] 9. 전신 요법을 요하는 활성 감염.
- [0884] 10. 비-감염성 폐렴의 현행 증거.
- [0885] 11. 간질성 폐질환의 이력.
- [0886] 12. 조사자 재량에 따라 환자를 위험에 빠뜨릴 수 있는 임의의 다른 동반 이환 질병
- [0887] 13. 아테졸리주맙의 마지막 용량에 따른 90일 및 바비투시맙의 마지막 용량 후 30일을 포함하여, 예상된 시험

기간 이내에 아이를 임신 또는 모유 수유하거나 임신 또는 아버지가 되는 것을 기대함

- [0888] 14. 연구일수 1의 30일 이내에 생-바이러스 백신 접종; 생 바이러스를 함유하지 않는 계절성 독감 백신은 허용됨
- [0889] 15. 바비투시맵, 아테졸리주맵 또는 그것의 임의의 부형제에 대한 과민증의 이력.
- [0890] 16. 이차 의도에 의한 상처 치유를 포함한, 심각한 비-치유 상처.
- [0891] 17. CID1 이전 4주 이내에 주요한 수술.
- [0892] 18. 바비투시맵으로 이전 요법.
- [0893] 평가의 기준은 아래와 같다:
- [0894] **안전성:**
- [0895] 유해 사례 (AE).
- [0896] 실험실 측정: 혈액학 (혈소판 및 감별로 전혈구수), 생화학 (신장, 간을 포함함), 갑상선 기능 시험, 및 항-약물 항체 (ADA).
- [0897] 활력 징후 평가 (심박수, 수축기 및 이완기 혈압), ECOG 성능 상태, 및 신체 검사를 포함한 다른 안전성 평가.
- [0898] **효능:**
- [0899] ORR: 최상의 전체적인 반응이 완전한 반응 (CR) 또는 부분적인 반응 (PR)인 환자의 백분율.
- [0900] DOR: 반응의 기간 (DOR): 제1 CR 또는 PR (처음 기록된 날)로부터 처음 문서로 기록된 종양 진행 (RECIST 1.1 당) 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생하는 날까지의 일수
- [0901] PFS: 연구 치료의 첫 번째 용량으로부터 처음 문서로 기록된 종양 진행 (RECIST 1.1 당) 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생하는 날까지의 일수.
- [0902] OS: 연구 약물의 첫 번째 용량으로부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 일수.
- [0903] **탐구:**
- [0904] 면역 관련요인, 예컨대 IFN  $\gamma$  및 PD-L1 상태
- [0905]  $\beta$ 2-GP1의 혈청 수준
- [0906] **통계적인 고려사항들:**
- [0907] **샘플 크기:**
- [0908] 시몬 2-단계 MinMax 디자인을 이용하면, 연구가 단계 2를 통해 진행하는지 여부에 따라 42명 또는 64명 환자가 등록될 것이다.
- [0909] **데이터 분석:**
- [0910] **효능:**
- [0911] ORR은 Clopper Pearson 정확한 방법을 사용하여 95% 신뢰 구간 (CI)으로 보고될 것이다. PFS, DOR 및 OS를 포함한, 시간-대-사건 종점은 카플란-마이어 생성물-제한 방법을 사용하여 요약되고 그래프로 표시될 것이다.
- [0912] **안전성:**
- [0913] 안전성 평가는 임의의 양의 연구 치료 (바비투시맵 및/또는 아테졸리주맵)를 투여받은 모든 환자로부터의 데이터를 사용하여 수행될 것이다. AE 평가는 치료-긴급 사건에 중점을 둘 것이다. 전반적인 안전성 프로파일은 유형, 빈도, 중증도, 개시의 타이밍, 기간 및 실험실 시험의 임의의 AE 또는 비정상의 연구 치료에 대한 관계를 특징으로 할 것이다. 임의의 심각한 유해 사례 (SAE) 또는 연구 치료의 중단으로 이어지는 AE의 열거 및 설명이 발생할 것이다. 면역원성도 또한 평가될 것이다. AE (심각한 것으로 간주되는 것들 포함함), 실험실 결과 및 항-약물 항체 (ADA) 데이터에 대한 도표작성이 제공될 것이다.
- [0914] **탐구/상관:**

- [0915] 임상 결과에 대한 PD-L1 발현의 상관관계를 포함하여, 면역 효과가 평가될 것이다.
- [0916] **실시예 XX**
- [0917] 실시예 XVI에서 나타낸 바와 같이, 바비투시맙 및 도세탁셀과 이어서 면역요법 (SACT-IO)으로 환자를 치료하는 것은 먼저 위약 및 도세탁셀과 이어서 후속적인 면역요법으로 치료된 환자와는 대조적으로 통계적으로 상당히 더 나은 mOS를 갖는다. 본 실시예는 인간에서 IO 제제의 활성을 증진하기 위한 바비투시맙의 사용에 관한 것이고, 특히 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체와 조합하여 바비투시맙으로 암 환자를 치료하는 것에 관한 것이다.
- [0918] 본 실시예는 조사자의 선택으로 전이성 비-소세포 폐암 (NSCLC), 또는 전이성 위 식도암에서 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법에 대해 진행된 환자에서 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체의 바비투시맙의 개방라벨, 페이스 II 시험을 기술한다. 본 시험은 미국을 포함하여 전세계 대략 10개 센터에서 수행된다. 시험의 목표는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일 요법으로의 이력 결과에 비교된 병용 치료로부터 임상적으로 유의미한 개선을 알아보고 다른 바이오마커 하위그룹에 비해 통계적으로 상당한 병용 요법에 반응하는 바이오마커 하위그룹이 있는지를 알아보기 위한 것이다.
- [0919] 시험 생성물, 용량, 및 투여 방식은 아래와 같다: 바비투시맙은 멸균으로, pH 5.0에서 10 mM 아세트이트 및 주사용 물과 함께 보존제-없는 용액으로 공급된다. 바비투시맙은 적어도 3mg/kg 및 10mg/kg 체중 이하 정맥내 (IV) 주입으로 또는 임상 프로토콜에 따라, 매주 또는 덜 빈번하게, 균일한 용량으로 투여된다. 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법은 그것의 표지에 따라 또는 조합 용량 발견 연구를 통해 확립된 레지멘으로 투여된다.
- [0920] 시험은 바이오마커 상태에 따라 환자를 계층화함에 의해 수행된다. 바이오마커는, 비제한적으로, 기준선  $\beta$ 2GP1 수준 및/또는 IFN  $\gamma$  및/또는 PD-L1 발현; 환자의 기준선 면역 상태를 평가하는 것을 포함한다.
- [0921] **실시예 XXI**
- [0922] 본 실시예는 인간에서 IO 제제의 활성을 증진하기 위한 바비투시맙의 사용에 관한 것이고, 특히 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체와 조합하여 바비투시맙으로 암 환자를 치료하는 것에 관한 것이다.
- [0923] 본 실시예는 PD-1 억제제에 대해 진행한 재발성/전이성 편평상피 세포 두경부암 (HNSCC)이 있는 환자에서 펌브롤리주맙과 함께 바비투시맙의 개방라벨, 페이스 II 시험을 개시한다. 본 시험은 미국에서 수행된다. 시험의 목표는 바비투시맙이 PD-1 억제제에 대해 진행한 재발성/전이성 편평상피 세포 두경부암 (HNSCC)이 있는 환자에서 효과적인 항종양 면역반응을 발생하도록 PD-1 억제제 요법과 잠재적으로 상승작용을 할 수 있는지 여부를 결정하기 위한 것이다.
- [0924] 시험 생성물, 용량, 및 투여 방식은 아래와 같다: 바비투시맙은 멸균으로, pH 5.0에서 10 mM 아세트이트 및 주사용 물과 함께 보존제-없는 용액으로 공급된다. 바비투시맙은 적어도 3mg/kg 및 10mg/kg 체중 이하 정맥내 (IV) 주입으로 또는 임상 프로토콜에 따라, 매주 또는 덜 빈번하게, 균일한 용량으로 투여된다. 펌브롤리주맙은 그것의 표지에 따라 투여된다.
- [0925] 탐구 상관은 요법에 대해 반응하는 관련된 바이오마커를 결정하기 위해 사용된다. 혈액은 기준선에서, 그리고 사이클 1, 2, 4 동안 그리고 연구의 종단에서 수집된다. 신선한 생검 조직은 분석을 위해 제출되고, 실행가능한 경우 반복 종양 코어 생검이 요법의 개시 후 4-6주 동안 취득된다. 하기 상관적인 연구가 수행된다:
- [0926] ·  $\beta$ 2-GP1 - 혈액 샘플은 PS 발현을 평가하기 위해 수집된다.
- [0927] · PD-L1 발현 사전 및 사후 처리 - 이것은 종양 조직상에서 평가된다.
- [0928] ·  $\beta$ 2m, B7H3, B7H4, CSF1R, HLA-ABC, HLA-DR/DQ/DP, HLA-DR, IDO1, 및 TIM3을 포함하는 자동화 면역조직화학 염색
- [0929] · HPV 상태는 임상 표준당 취득된다. 이 데이터가 의료 기록에서 이용가능한 경우 반복 시험은 필요하지 않다.
- [0930] · 체세포 게놈 분석은 환자를 선정하기 위한 것으로 간주된다.
- [0931] · 추가의 면역 관련된 분석은 면역-관련된 유전자 발현 프로파일을 평가하기 위한 유전자 발현 프로파일링을 포함한, 연구 결과 및 물질 이용가능성에 의존하여 기탁된 물질에 대해 간주된다.
- [0932] **실시예 XXII**
- [0933] 본 실시예는 인간에서 IO 제제의 활성을 증진하기 위한 바비투시맙의 사용에 관한 것이고, 특히 항-PD-1 항체와

조합하여 바비특시맵으로 암 환자를 치료하는 것에 관한 것이다.

[0934] 본 실시예는 진행된 간세포 암종 (HCC)이 있는 환자에서 펙브롤리주맵과 함께 바비특시맵의 개방라벨, 페이스 II 시험을 기술한다. 본 시험은 미국에서 수행된다. 시험의 목표는 진행된 HCC가 있는 환자에서 조합 펙브롤리주맵 및 바비특시맵의 전체적인 반응 속도 (ORR)를 결정하기 위한 것이다.

[0935] 시험 생성물, 용량, 및 투여 방식은 아래와 같다: 바비특시맵은 평균으로, pH 5.0에서 10 mM 아세테이트 및 주 사용 물과 함께 보존제-없는 용액으로 공급된다. 바비특시맵은 적어도 3mg/kg 및 10mg/kg 체중 이하 정맥내 (IV) 주입으로 또는 임상 프로토콜에 따라, 매주 또는 덜 빈번하게, 균일한 용량으로 투여된다. 펙브롤리주맵은 그것의 표지에 따라 투여된다.

[0936] 이 연구에서 모든 환자는 잠재적으로 (임상 치료를 위한) 기준선 및 연구 약물 (단독 연구)의 개시 후 5 내지 6 주 사이에서 HCC의 단일 부위의 최대 2개의 이미지-유도된 (CT 또는 초음파 중 어느 하나) 코어 바늘 생검을 겪었다. 전처리 생검은 내구성 반응의 잠재적 마커를 평가하기 위해 사용된다. 이것은 면역조직화학에 의해 종양 내에 종양-침윤하는 림프구, 단핵구, 및 천연 살해 세포의 분석을 포함한다. 또한, PD-L1 발현은 기준선에서 분석되고 결과의 연관된 측정을 위해 분석된다. 병렬적으로, RNA 프로파일링은 충분한 물질이 있는 경우 국소 종양 미세환경을 포함한 종양 조직의 기준선 특징을 기술하기 위해 이용된다. RNA 프로파일링으로부터 종양의 분자 특징은 반응의 마커를 탐구하기 위해 질환의 ORR 및 다른 임상 특징과 회합을 위해 분석된다. 후처리 생검은 종양 마커에 대한 펙브롤리주맵 및 바비특시맵의 효과를 결정하고 RNA 프로파일링을 위해 사용된다. 임상 결과는 반응의 마커와 상관된다. 혈장, 혈청, 및 전혈 샘플은 기준선 및 치료하면서 매 9-12주에 수집된다. 혈액 샘플은 순환하는 종양 DNA 또는 종양 부담의 다른 특징을 측정하기 위해 사용되고 질환 반응과 상관된다.

[0937] \* \* \*

[0938] 본 명세서에서 개시되고 청구된 모든 조성물 및 방법은 본 개시내용에 비추어 과도한 실험 없이 제조되고 실행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법이 바람직한 구현예의 관점에서 기재되었지만, 본 발명의 개념, 사상 및 범위를 벗어나지 않고 변형이 본 명세서에서 기재된 조성물 및 방법에 그리고 방법의 단계 또는 단계의 서열에 적용될 수 있음은 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 더 구체적으로, 화학적 및 생리적으로 관련된 특정 제제는 본 명세서에서 기재된 제제로 대체될 수 있지만 동일 또는 유사한 결과가 달성될 수 있음이 명백할 것이다. 당해 분야의 숙련가에게 명백한 모든 이러한 유사한 대체물 및 변형은 첨부된 청구항들에 의해 정의된 바와 같이 본 발명의 사상, 범위 및 개념 내에 있는 것으로 간주된다.

[0939] **참조문헌**

[0940] 하기 참조는, 이들이 본 명세서에 제시된 것에 보충적인 예시적인 절차적 또는 다른 세부사항을 제공하는 정도로, 본 명세서에 구체적으로 참고로 편입된다.

- Agostinis *et al.*, "In vivo distribution of  $\beta$ 2GPI under pathophysiologic conditions", *Blood*, 118(15):4231-4238, 2011.
- An *et al.*, "Exosomes serve as tumour markers for personalized diagnostics owing to their important role in cancer metastasis", *J. Extracell. Vesicles*, 4:27522, 2015; <http://dx.doi.org/10.3402/jev.v4.27522>.
- Balasubramanian *et al.*, "Estimation of plasma beta-2-glycoprotein levels by competitive ELISA", *Thromb. Res.*, 92:91-97, 1998.
- Beck *et al.*, "Combination of a monoclonal anti-phosphatidylserine antibody with gemcitabine strongly inhibits the growth and metastasis of orthotopic pancreatic tumors in mice", *Int. J. Cancer*, 118:2639-2643, 2006.
- Best, "Viruses play dead to TAME interferon responses", *Cell Host & Microbe*, 14(2):117-8, 2013.
- Bhattacharyya *et al.*, "Enveloped viruses disable innate immune responses in dendritic cells by direct activation of TAM receptors", *Cell Host & Microbe*, 14(2):136-147, 2013.
- Birge *et al.*, "Phosphatidylserine is a global immunosuppressive signal in efferocytosis, infectious disease, and cancer", *Cell Death Differ.*, 23(6):962-78, 2016.
- Brahmer *et al.*, "Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer", *N. Engl. J. Med.*, 373(2):123-135, 2015.
- Chalasanani *et al.*, "A Phase I Clinical Trial of Baviximab and Paclitaxel in Patients with HER2 Negative Metastatic Breast Cancer", *Cancer Medicine*, 4(7):1051-1059, 2015.
- Chen *et al.*, "Phosphatidylserine Vesicles Enable Efficient En Bloc Transmission of Enteroviruses", *Cell*, 160:619-630, 2015.
- Cheng *et al.*, "Antibody-Mediated Blockade of Phosphatidylserine Enhances the Antitumor Effect of Sorafenib in Hepatocellular Carcinomas Xenografts", *Ann. Surg. Oncol.*, 5107-5, DOI 10.1245/s10434-016-5107-5, 2016.
- Clayson *et al.*, "Release of Simian Virus 40 Virions from Epithelial Cells is Polarized and Occurs without Cell Lysis", *J. Virology*, 63(5):2278-2288, 1989.
- Czuczman *et al.*, "*Listeria monocytogenes* exploits efferocytosis to promote cell-to-cell spread", *Nature*, 509:230-234, 2014.

[0941]

- DaMatta *et al.*, "Trypanosoma cruzi exposes phosphatidylserine as an evasion mechanism", *FEMS Microbiol. Lett.*, 266:29-33, 2007.
- Davra *et al.*, "Ligand Activation of TAM Family Receptors-Implications for Tumor Biology and Therapeutic Response", *Cancers*, 8:107-120, 2016.
- de Laat, Derksen, Urbanus, de Groot, "IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of  $\beta_2$ -glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis", *Blood*, 105(4):1540-5, 2005.
- de Laat, Derksen, van Lummel, Pennings, de Groot, "Pathogenic anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies recognize domain I of  $\beta_2$ -glycoprotein I only after a conformational change", *Blood*, 107(5):1916-24, 2006.
- DeRose *et al.*, "Development of bavituximab, a vascular targeting agent with immunomodulating properties, for lung cancer treatment", *Immunotherapy*, 3(8):933-944, 2011.
- Digumarti *et al.*, "Bavituximab Plus Paclitaxel and Carboplatin for the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer", *Lung Cancer*, 86:231-236, 2014.
- Eda & Sherman, "Cytoadherence of Malaria-Infected Red Blood Cells Involves Exposure of Phosphatidylserine", *Cell Physiol. Biochem.*, 12:373-384, 2002.
- Fehrenbacher *et al.*, "Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial", *The Lancet*, 387(10030):1837-1846, 2016.
- Feng *et al.*, "Multispectral imaging of formalin-fixed tissue predicts ability to generate tumor-infiltrating lymphocytes from melanoma", *J. ImmunoTher. Cancer*, 3:47, 2015.
- Francis *et al.*, "Mycobacterium tuberculosis ESAT-6 is a leukocidin causing Ca<sup>2+</sup> influx, necrosis and neutrophil extracellular trap formation", *Cell Death and Disease*, 5:e1474; doi:10.1038/cddis.2014.394, 2014.
- Freimark *et al.*, "Antibody-Mediated Phosphatidylserine Blockade Enhances the Antitumor Responses to CTLA-4 and PD-1 Antibodies in Melanoma", *Cancer Immunol. Res.*, 4(6):531-40, 2016.
- Garon *et al.*, "Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer", *N. Engl. J. Med.*, 372(21):2018-2028, 2015.
- Gaule *et al.*, "A quantitative comparison of antibodies to programmed cell death 1 ligand 1", *JAMA Oncol.*, 3(2):256-259, 2017.
- Gerber *et al.*, "Phase I Safety and Pharmacokinetic Study of Bavituximab, a Chimeric Phosphatidylserine-Targeting Monoclonal Antibody, in Patients with Advanced Solid Tumors", *Clin. Cancer Res.*, 17(21):1-9, 2011.

[0942]

- Gerber *et al.*, "Docetaxel Combined with Baviximab in Previously Treated, Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer", *Clinical Lung Cancer*, 17(3):169-176, 2016.
- Gong *et al.*, "Measuring Response to Therapy by Near-Infrared Imaging of Tumors Using a Phosphatidylserine-Targeting Antibody Fragment", *Molecular Imaging*, 12(4):244-256, 2013.
- Goth & Stephens, "Rapid, Transient Phosphatidylserine Externalization Induced in Host Cells by Infection with *Chlamydia* spp", *Infect. Immun.*, 69(2):1109-1119, 2001.
- Gray *et al.*, "Phosphatidylserine-targeting antibodies augment the anti-tumorigenic activity of anti-PD-1 therapy by enhancing immune activation and downregulating pro-oncogenic factors induced by T-cell checkpoint inhibition in murine triple-negative breast cancers", *Breast Cancer Research*, 18(1):50, DOI 10.1186/s13058-016-0708-2, 2016a.
- Gray *et al.*, "LAG3 is an immunotherapeutic target in murine triple negative breast cancers whose activity is significantly enhanced in combination with phosphatidylserine targeting antibodies", Poster B019, CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference, New York, NY, September 25-28, 2016b.
- Gregorc *et al.*, "Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial", *Lancet Oncology*, 15(7):713-721, 2014.
- Hägele *et al.*, "*Legionella pneumophila* kills human phagocytes but not protozoan host cells by inducing apoptotic cell death", *FEMS Microbiol. Lett.*, 169(1):51-58, 1998.
- He *et al.*, "Radiation-enhanced vascular targeting of human lung cancers in mice with a monoclonal antibody that binds anionic phospholipids", *Clin. Cancer Res.*, 13(17):5211-5218, 2007.
- He *et al.*, "Antiphosphatidylserine antibody combined with irradiation damages tumor blood vessels and induces tumor immunity in a rat model of glioblastoma", *Clin. Cancer Res.*, 15(22):6871-80, 2009.
- Hogg *et al.*, "Retargeting Adenoviral Vectors to Improve Gene Transfer into Tumors", *Cancer Gene Therapy*, 18:275-287, 2011.
- Hotchkiss *et al.*, "Inhibition of endothelial cell function *in vitro* and angiogenesis *in vivo* by docetaxel (Taxotere): association with impaired repositioning of the microtubule organizing center", *Mol. Cancer Ther.*, 1 (13):1191-200, 2002.
- Huang, Bennett, Thorpe, "A monoclonal antibody that binds anionic phospholipids on tumor blood vessels enhances the antitumor effect of docetaxel on human breast tumors in mice", *Cancer Res.*, 65(10):4408-4416, 2005.

[0943]

- Hunt, Simpson, Krilis, "Identification of a region of  $\beta_2$ -glycoprotein I critical for lipid-binding and anticardiolipin antibody cofactor activity", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:2141-2145, 1993.
- Hunt and Krilis, "The fifth domain of  $\beta_2$ -glycoprotein I contains a phospholipid-binding site (Cys281-Cys288) and a region recognized by anticardiolipin antibodies", *J. Immunol.*, 152:653-659, 1994.
- Ioannou, Pericleous, Giles, Latchman, Isenberg, Rahman, "Binding of antiphospholipid antibodies to discontinuous epitopes on domain I of human  $\beta_2$ -glycoprotein I: mutation studies including residues R39 to R43", *Arthritis Rheum.*, 56(1):280-90, 2007.
- Izquierdo-Useros *et al.*, "HIV and mature dendritic cells: Trojan exosomes riding the Trojan horse?", *PLoS Pathog.*, 6(3):e1000740, 2010.
- Jennewein *et al.*, "Vascular Imaging of Solid Tumors in Rats with a Radioactive Arsenic-Labeled Antibody that Binds Exposed Phosphatidylserine", *Clin. Cancer Res.*, 14(5):1377-1385, 2008.
- Jemielity *et al.*, "TIM-Family Proteins Promote Infection of Multiple Enveloped Viruses through Virion-Associated Phosphatidylserine", *PLoS Pathogens*, 9(3):e1003232; 2013.
- Judy *et al.*, "Vascular Endothelial-Targeted Therapy Combined with Cytotoxic Chemotherapy Induces Inflammatory Intratumoral Infiltrates and Inhibits Tumor Relapses after Surgery", *Neoplasia*, 14:352-359, 2012.
- Kabat *et al.*, "Sequences of Proteins of Immunological Interest" 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991, pp 647-669 in particular.
- Kamboh *et al.*, "Genetic Studies of Human Apolipoproteins. IV. Structural Heterogeneity of Apolipoprotein H ( $\beta_2$ -Glycoprotein I)", *Am. J. Hum. Genet.*, 42:452-457, 1988.
- Kennedy *et al.*, "Attenuating a sickle cell crisis with annexin V", *Medical Hypotheses*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2015.01.037>, 2015.
- Klein & Moeschberger, "Survival Analysis. Techniques for censored and truncated data", 2<sup>nd</sup> Edition, New York, 2003 (ISBN-10: 038795399X; ISBN-13: 978-0387953991).
- Larson, Iyengar, Kinjo, Pascual, Knauer, Chang, "Customization, Scale-Up and Qualification of an Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity (ADCC) Bioassay", *IBC's 23<sup>rd</sup> International Intensive Symposium Development, Validation and Maintenance of Biological Assays Conference*, Seattle, Washington, May 14-16, 2013; Poster Board #7.
- Li *et al.*, "Phosphatidylserine (PS) is Exposed in Choroidal Neovascular Endothelium: PS-Targeting Antibodies Inhibit Choroidal Angiogenesis *In vivo* and *Ex Vivo*", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 56:7137-7145, 2015.

[0944]

- Liang *et al.*, "Targeting Mutant P53 Protein and the Tumor Vasculature: An Effective Combination Therapy for Advanced Breast Tumors", *Breast Cancer Res. Treat.*, 125:407-420, 2011.
- Lonsdale *et al.*, "Phosphatidylserine as a Therapeutic Target for the treatment of *Francisella tularensis* and *Yersinia pestis* infections", Chemical & Biological Defense Science & Technology Conference, 2011 Las Vegas, NV Abstract W15-048.
- Luster *et al.*, "Plasma Protein  $\beta_2$ -glycoprotein I Mediates Interaction between the Anti-tumor Monoclonal Antibody 3G4 and Anionic Phospholipids on Endothelial Cells", *J. Biol. Chem.*, 281(40):29863-29871, 2006.
- Mahoney *et al.*, "PD-L1 Antibodies to Its Cytoplasmic Domain Most Clearly Delineate Cell Membranes in Immunohistochemical Staining of Tumor Cells", *Cancer Immunol Res.*, 3(12):1308-1315, 2015.
- Mallat *et al.*, "Shed Membrane Microparticles With Procoagulant Potential in Human Atherosclerotic Plaques", *Circulation*, 99:348-353, 1999.
- Marconescu & Thorpe, "Coincident Exposure of Phosphatidylethanolamine and Anionic Phospholipids on the Surface of Irradiated Cells", *Biochimica et Biophysica Acta*, 1778(10):2217-2224, 2008.
- McNeil, Simpson, Chesterman, Krilis, "Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation:  $\beta_2$ -glycoprotein I (apolipoprotein H)", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87(11):4120-4124, 1990.
- Meckes *et al.*, "Human tumor virus utilizes exosomes for intercellular communication", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107(47):20370-20375, 2010.
- Meckes and Raab-Traub, "Microvesicles and Viral Infection", *J. Virology*, 85(24):12844-12854, 2011.
- Mehdi *et al.*, "Genetic variation in the apolipoprotein H ( $\beta_2$ -glycoprotein I) gene affects plasma apolipoprotein H concentrations", *Hum. Genet.*, 105:6371, 1999.
- Meertens *et al.*, "The TIM and TAM families of phosphatidylserine receptors mediate dengue virus entry", *Cell Host & Microbe*, 12(4):544-557, 2012.
- Mercer and Helenius, "Vaccinia virus uses macropinocytosis and apoptotic mimicry to enter host cells", *Science*, 320:531-535, 2008.
- Miyakis *et al.*, " $\beta_2$ -glycoprotein I - function in health and disease", *Thromb. Res.*, 114:335-346, 2004.
- Moller-Tank & Maury, "Phosphatidylserine receptors: Enhancers of enveloped virus entry and infection", *Virology*, 468-470 (2014) 565-580, 2014.

[0945]

- Moody *et al.*, "Anti-phospholipid human monoclonal antibodies inhibit CCR5-tropic HIV-1 and induce  $\beta$ -chemokines", *J. Exp. Med.*, 207(4):763-776, 2010.
- Morizono *et al.*, "The soluble serum protein Gas6 bridges virion envelope phosphatidylserine C254 to the TAM receptor tyrosine kinase Axl to mediate viral entry", *Cell Host Microbe*, 9:286-298, 2011.
- Murata-Kamiya *et al.*, "*Helicobacter pylori* Exploits Host Membrane Phosphatidylserine for Delivery, Localization, and Pathophysiological Action of the CagA Oncoprotein", *Cell Host Microbe*, 7:399-411, 2010.
- Pattanapanyasat *et al.*, "Febrile temperature but not proinflammatory cytokines promotes phosphatidylserine expression on *Plasmodium falciparum* malaria-infected red blood cells during parasite maturation", *Cytometry, Part A*, 77A:515-523, 2010.
- Petersen & Kroghfelt, "*Helicobacter pylori*: an invading microorganism? A review", *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 36:117-126, 2003.
- Prakasam and Thiagarajan, " $\beta$ 2-Glycoprotein I - A Protein in Search of Function", In *Antiphospholipid Syndrome*, Ed. Alena Bulikova, ISBN: 978-953-51-0526-8, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/antiphospholipid-syndrome/beta2-glycoprotein-i-in-search-of-function>, 2012.
- Ran *et al.*, "Antitumor effects of a monoclonal antibody that binds anionic phospholipids on the surface of tumor blood vessels in mice", *Clin. Cancer Res.*, 11:1551-1562, 2005.
- Rebelatto *et al.*, "Development of a programmed cell death ligand-1 immunohistochemical assay validated for analysis of non-small cell lung cancer and head and neck squamous cell carcinoma", *Diagnos. Pathol.*, 11(1):95, 2016.
- Sabatier *et al.*, "Type 1 And Type 2 Diabetic Patients Display Different Patterns of Cellular Microparticles", *Diabetes*, 51:2840-2845, 2002.
- Saha *et al.*, "An Orthotopic Lung Tumor Model for Image-Guided Microirradiation in Rats", *Radiat. Res.*, 174:62-71, 2010.
- Schubert-Unkmeir *et al.*, "Gene Expression Pattern in Human Brain Endothelial Cells in Response to *Neisseria meningitidis*", *Infect. Immun.*, 75(2):899-914, 2007.
- Seabra *et al.*, "Toxoplasma gondii exposes phosphatidylserine inducing a TGF-beta1 autocrine effect orchestrating macrophage evasion", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 324(2):744-752, 2004.
- Sheng *et al.*, "Impaired Thrombin Generation in  $\beta$ 2-Glycoprotein I Null Mice", *J. Biol. Chem.*, 276(17):13817-13821, 2011.
- Sims *et al.*, "Neural stem cell-derived exosomes mediate viral entry", *Int. J. Nanomedicine*, 9:4893-4897, 2014.

[0946]

- Soares *et al.*, "Targeting inside-out phosphatidylserine as a therapeutic strategy for viral diseases", *Nature Medicine*, 14(12):1357-1362, 2008.
- Souza *et al.*, "Microparticles: markers and mediators of sepsis-induced microvascular dysfunction, immunosuppression, and AKI", *Kidney Int.*, doi: 10.1038/ki.2015.26, 2015.
- Stafford & Thorpe, "Increased Exposure of Phosphatidylethanolamine on the Surface of Tumor Vascular Endothelium", *Neoplasia*, 13:299-308, 2011.
- Stafford *et al.*, "Highly Specific PET Imaging of Prostate Tumors in Mice with an Iodine-124-Labeled Antibody Fragment that Targets Phosphatidylserine", *PLoS ONE*, 8(12):e84864, 2013.
- Steinkasserer *et al.*, "Complete nucleotide and deduced amino acid sequence of human  $\beta$ 2-glycoprotein I", *Biochem. J.*, 277:387-391, 1991.
- Takeuchi *et al.*, "Coagulation and fibrinolytic activities in 2 siblings with  $\beta$ 2-glycoprotein I deficiency", *Blood*, 96:1594-1595, 2000.
- U.S. Patent Application No. US 2016/0009805 A1.
- U.S. Patent No. 4,861,581
- U.S. Patent No. 5,019,368
- U.S. Patent No. 5,882,626
- U.S. Patent No. 7,247,303
- U.S. Patent No. 7,422,738
- U.S. Patent No. 7,455,833
- U.S. Patent No. 7,572,448
- U.S. Patent No. 7,611,704
- U.S. Patent No. 7,790,860
- U.S. Patent No. 7,906,115
- U.S. Patent No. 8,486,391
- U.S. Patent No. 8,956,616
- van der Kleij *et al.*, "A Novel Host-Parasite Lipid Cross-talk: schistosomal lysophosphatidylserine activates toll-like receptor 2 and affects immune polarization", *J. Biol. Chem.*, 277(50):48122-48129, 2002.

[0947]

- Walker *et al.*, "Cytomegalovirus-infected human endothelial cells can stimulate allogeneic CD4+ memory T cells by releasing antigenic exosomes" *J. Immunol.*, 182(3):1548-1559, 2009.
- Wanderley *et al.*, "Cooperation between apoptotic and viable metacyclics enhances the pathogenesis of leishmaniasis", *PLoS One*, 4(5):e5733, 2009.
- Wanderley *et al.*, "Phosphatidylserine exposure on the surface of *Leishmania amazonensis* amastigotes modulates in vivo infection and dendritic cell function", *Parasite Immunology*, 35:109-119, 2013.
- Wandler *et al.*, "A Greasy Foothold for *Helicobacter pylori*", *Cell Host Microbe*, 7:338-339, 2010.
- Weihua *et al.*, "Apoptotic Cells Initiate Endothelial Cell Sprouting via Electrostatic Signaling", *Cancer Res.*, 65(24):11529-11535, 2005.
- Yin *et al.*, "Phosphatidylserine-targeting antibody induces M1 macrophage polarization and promotes myeloid-derived suppressor cell differentiation", *Cancer Immunol. Res.*, 1(4):256-268, 2013.
- Yuyama *et al.*, "Sphingolipid-modulated Exosome Secretion Promotes Clearance of Amyloid- $\beta$  by Microglia", *J. Biol. Chem.*, 287(14):10977-10989, 2012.
- Zandbergen *et al.*, "Leishmania disease development depends on the presence of apoptotic promastigotes in the virulent inoculum", *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 103(37):13837-13842, 2006.
- Zhang *et al.*, "Phosphatidylserine-Targeted Bimodal Liposomal Nanoparticles for *in vivo* Imaging of Breast Cancer in Mice", *J. Control. Release*, 183:114-123, 2014.
- Zhao *et al.*, "Near-Infrared Optical Imaging of Exposed Phosphatidylserine in a Mouse Glioma Model", *Translational Oncology*, 4:355-364, 2011.
- Zhou *et al.*, "Phosphatidylserine-Targeted Molecular Imaging of Tumor Vasculature by Magnetic Resonance Imaging", *J. Biomed. Nanotechnol.*, 10:1-10, 2014.

[0948]

도면

도면1a

3G4-2BVH 원래 서열:

```

                M G W T W I F I L I L S V
121          ATG GGA TGG ACC TGG ATC TTT ATT TTA ATC CTG TCA GTA
            TAC CCT ACC TGG ACC TAG AAA TAA AAT TAG GAC AGT CAT
                PvuII
                ~~~~~
181      T T G V H S E V Q L Q Q S G P E L E K P
          ACT ACA GGT GTC CAC TCT GAG GTC CAG CTG CAG CAG TCT GGA CCT GAG CTG GAG AAG CCT
          TGA TGT CCA CAG GTG AGA CTC CAG GTC GAC GTC GTC AGA CCT GGA CTC GAC CTC TTC GGA
          G A S V K L S C K A S G Y S F T G Y N M
241      GGC GCT TCA GTG AAG CTA TCC TGC AAG GCT TCT GGT TAC TCA TTC ACT GGC TAC AAC ATG
          CCG CGA AGT CAC TTC GAT AGG ACG TTC CGA AGA CCA ATG AGT AAG TGA CCG ATG TTG TAC
          N W V K Q S H G K S L E W I G H I D P Y
301      AAC TGG GTG AAA CAG AGC CAT GGA AAG AGC CTT GAA TGG ATT GGA CAT ATT GAT CCT TAC
          TTG ACC CAC TTT GTC TCG GTA CCT TTC TCG GAA CTT ACC TAA CCT GTA TAA CTA GGA ATG
          Y G D T S Y N Q K F R G K A T L T V D K
361      TAT GGT GAT ACT TCC TAC AAC CAG AAG TTC AGG GGC AAG GCC ACA TTG ACT GTA GAC AAA
          ATA CCA CTA TGA AGG ATG TTG GTC TTC AAG TCC CCG TTC CGG TGT AAC TGA CAT CTG TTT
          S S S T A Y M Q L K S L T S E D S A V Y
421      TCC TCC AGC ACA GCC TAC ATG CAG CTC AAG AGC CTG ACA TCT GAG GAC TCT GCA GTC TAT
          AGG AGG TCG TGT CCG ATG TAC GTC GAG TTC TCG GAC TGT AGA CTC CTG AGA CGT CAG ATA
          Y C V K G G Y Y G H W Y F D V W G A G T
481      TAC TGT GTA AAG GGG GGT TAC TAC GGG CAC TGG TAC TTC GAT GTC TGG GGC GCA GGG ACC
          ATG ACA CAT TTC CCC CCA ATG ATG CCC GTG ACC ATG AAG CTA CAG ACC CCG CGT CCC TGG
                BstEII
                ~~~~~
          T V T V S S A T T T A P S V Y P L V P
541      ACG GTC ACC GTC TCC TCA GCT ACA ACA ACA GCC CCA TCT GTC TAT CCC TTG GTC CCG GGC
          TGC CAG TGG CAG AGG AGT CGA TGT TGT TGT CCG GGT AGA CAG ATA GGG AAC CAG GGC CCG
          BamHI                      EcoRI                      XhoI
                ~~~~~
601      GGA TCC CCC GGG CTG CAG GAA TTC GAT ATC AAG CTT ATC GAT ACC GTC GAC CTC GAG GGG
          CCT AGG GGG CCC GAC GTC CTT AAG CTA TAG TTC GAA TAG CTA TGG CAG CTG GAG CTC CCC
    
```

RACE 생성물 3G4-2BVH가 클론되고 BstEII 부위에서 인간  $\gamma$ 1 불변 영역 상에 이식된다. 따라서, 이것은 마우스 리더 서열을 함유하고 그것의 VH는 다음 방식으로 인간 CH1 서열과 결합된다: 리더/3G4VH/VSS-AST...

```

          마우스 리더          ↓성숙 단백질
1  MGWTWIFILI LSVTTGVHSE VQLQQSGPEL EKPGASVKLS CKASGYSFTG
51 YNMNVVVKQSH GKSLEWIGHI DPYYGDTSYN QKFRGKATLT VDKSSSTAYM
                                ↓BstEII 이식 부위
101 QLKSLTSEDS AVYYCVKGGY YGHWFYFDVWG AGTTVTVSS ASTKGPSVFPL
151 APSSKSTSG                                ↑인간  $\gamma$ 1 CH1
    
```

도면1b

3G4-2BVL 원래 서열:

```

61
                                     M D M R A
                                     ATG GAC ATG AGG GCT
                                     TAC CTG TAC TCC CGA
121 P A Q I L G F L L L L F P G T R C D I Q
    CCT GCA CAG ATT TTG GGC TTC TTG TTG CTC TTG TTT CCA GGT ACC AGA TGT GAC ATC CAG
    GGA CGT GTC TAA AAC CCG AAG AAC AAC GAG AAC AAA GGT CCA TGG TCT ACA CTG TAG GTC
181 M T Q S P S S L S A S L G E R V S L T C
    ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCC TTA TCT GCC TCT CTG GGA GAA AGA GTC AGT CTC ACT TGT
    TAC TGG GTC AGA GGT AGG AGG AAT AGA CGG AGA GAC CCT CTT TCT CAG TCA GAG TGA ACA
    R A S Q D I G S S L N W L Q Q G P D G T
241 CGG GCA AGT CAG GAC ATT GGT AGT AGC TTA AAC TGG CTT CAG CAG GGA CCA GAT GGA ACT
    GCC CGT TCA GTC CTG TAA CCA TCA TCG AAT TTG ACC GAA GTC GTC CCT GGT CTA CCT TGA
    I K R L I Y A T S S L D S G V P K R F S
301 ATT AAA CGC CTG ATC TAC GCC ACA TCC AGT TTA GAT TCT GGT GTC CCC AAA AGG TTC AGT
    TAA TTT GCG GAC TAG ATG CGG TGT AGG TCA AAT CTA AGA CCA CAG GGG TTT TCC AAG TCA
    G S R S G S D Y S L T I S S L E S E D F
361 GGC AGT AGG TCT GGG TCA GAT TAT TCT CTC ACC ATC AGC AGC CTT GAG TCT GAA GAT TTT
    CCG TCA TCC AGA CCC AGT CTA ATA AGA GAG TGG TAG TCG TCG GAA CTC AGA CTT CTA AAA
    V D Y Y C L Q Y V S S P P T F G A G T K
421 GTA GAC TAT TAC TGT CTA CAA TAT GTT AGT TCT CCT CCC ACG TTC GGT GCT GGG ACC AAG
    CAT CTG ATA ATG ACA GAT GTT ATA CAA TCA AGA GGA GGG TGC AAG CCA CGA CCC TGG TTC
                                     BbsI
                                     ~~~~~
                                     BamHI
                                     ~~~~~
481 L E L K R A D A A P T V F I F G R I P
    CTG GAG CTG AAA CGG GCT GAT GCT GCA CCA ACT GTC TTC ATC TTC GGG CGG ATC CCC CGG
    GAC CTC GAC TTT GCC CGA CTA CGA CGT GGT TGA CAG AAG TAG AAG CCC GCC TAG GGG GCC

```

RACE 생성물 3G4-2BVL은 BbsI 부위에서 인간 κ 불변 영역 상에 이식된다. 따라서, 이것은 마우스 리더 서열을 함유하고 그것의 VL은 다음 방식으로 인간 CL1 서열 내에서 결합된다: 리더/3G4-VL/TVF-IFP...

```

          마우스 리더          ↓성숙 단백질
1 MDMRAPAQIL GFLLLLLFPGT RCDIQMTQSP SLSASLGER VSLTCRASQD
51 IGSSLNWLQQ GPDGTIKRLI YATSSLD SGV PKRFSGSRSG SDYSLTISSL
                                     FR4↓          ↓BbsI 이식 부위
101 ESEDFVDYYC LQYVSSPPTF GAGTKLELKR ADAAPTVE IFPPSDEQLKSGTAS
                                     ↑인간 카파 불변

```

도면2a

뉴클레오타이드 서열

1N11

CCATGGCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTG

NcoI |-----VH 시작 (1N11, 서열번호:20 시작)

TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGAATTAATACTACTGGAGTTGGAT

CCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCT

ACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC

TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCCAGATCTGA

GTGGTCCCTAGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAAAAGCTT

VH 종료-----||-HindIII-링커 시작

TCAGGGAGTGCATCCGCCCAAACCTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGCC

링커 종료-----MluI---||-VL 시작

TGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCCCTTGTT

CTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAGGTAATGATGTATACTGGTACCAGCAAGTCCAGGAATG

GCCCCAAACTCCTCATCTATCGGAATCATCAGCGCCCTCAGGGTCCCTGACCGATTCTC

TGGCTCCAAGTCTGGCACCTCCGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGG

CTGATTATTATTGTGCAGCGTGGGATGACAGCCTGGGTGGGGTGGTGTTCGGCGGAGGGACC

AAGGTCACCGTCCTAGCGGCCGC

(1N11, 서열번호:20 종료) VL 종료 -| NotI

아미노산 서열

1N11

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTVSGSISGDIYWSWIRQPPGKLEWIGYIYYSGSTYYN

|-----V<sub>H</sub> 시작 (1N11, 서열번호:21 시작)

PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSEWSLAFDIWGQGMVTVSSKLSGSAS

V<sub>H</sub> 종료 -----|-----링커

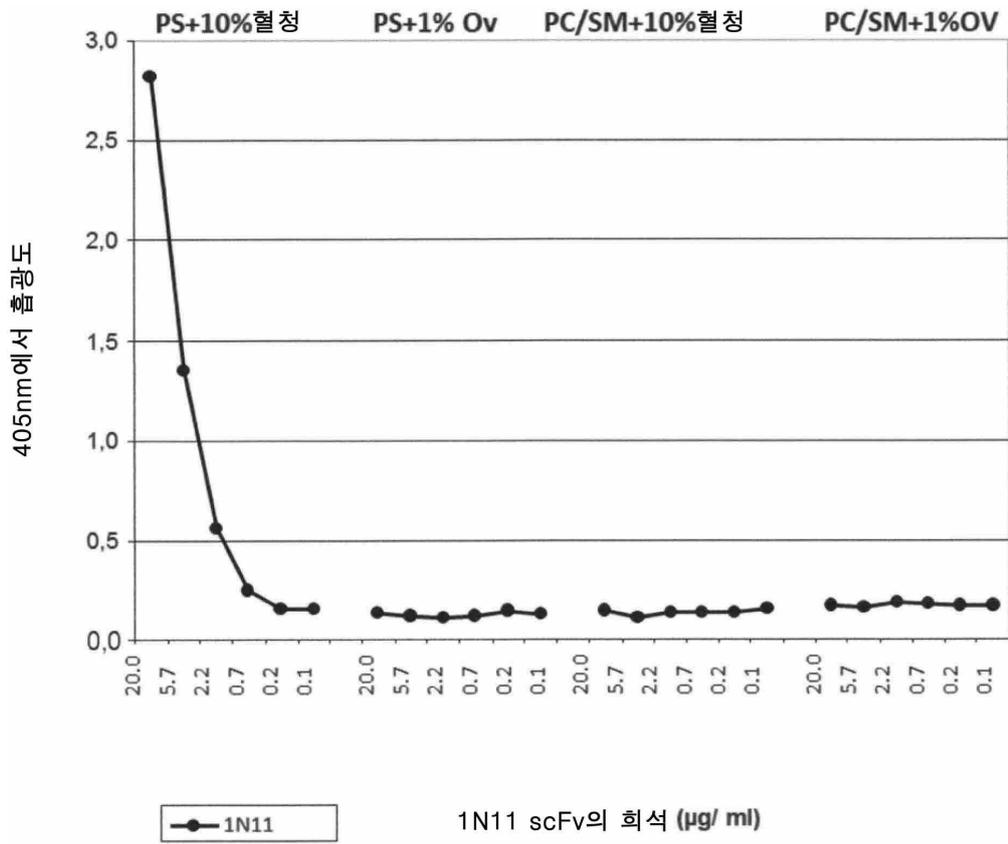
APKLEEGEFSEARVQPVLTSAAGTPGQRVTIPCSGSSSNIGGNDVYWYQQVPGMAPKLLIYR

----- --링커 -||-V<sub>L</sub> 시작

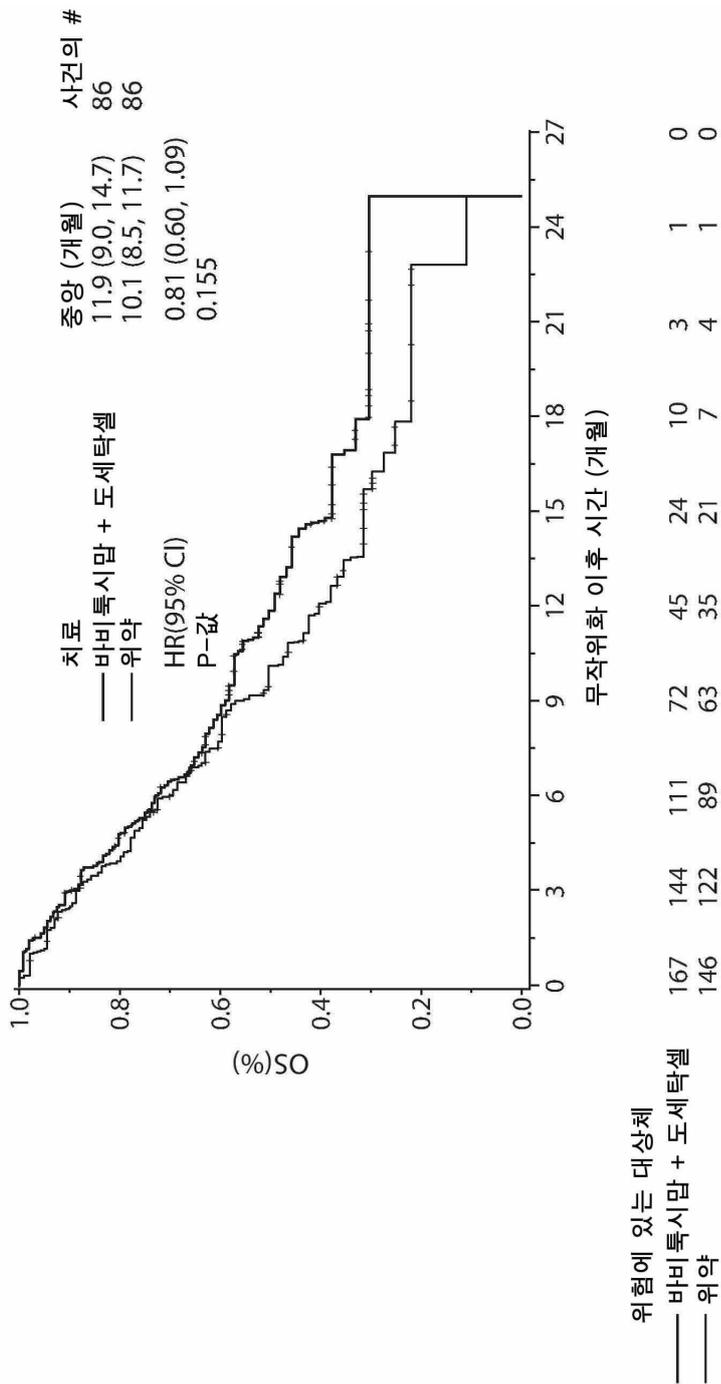
NHQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIISGLRSEADYYCAAWDDSLGGVVFVGGGTKVTVL

(1N11, 서열번호:21 종료) V<sub>L</sub> 종료 -----|

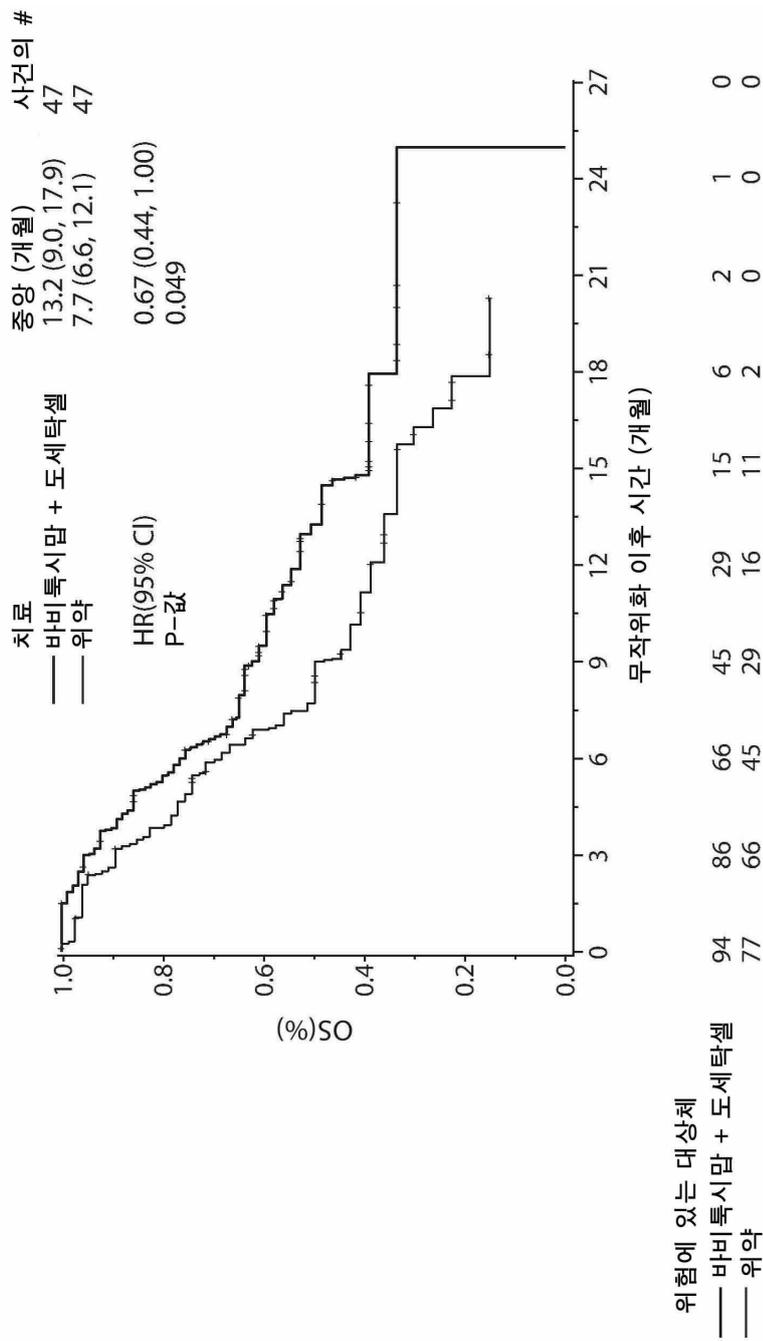
도면2b



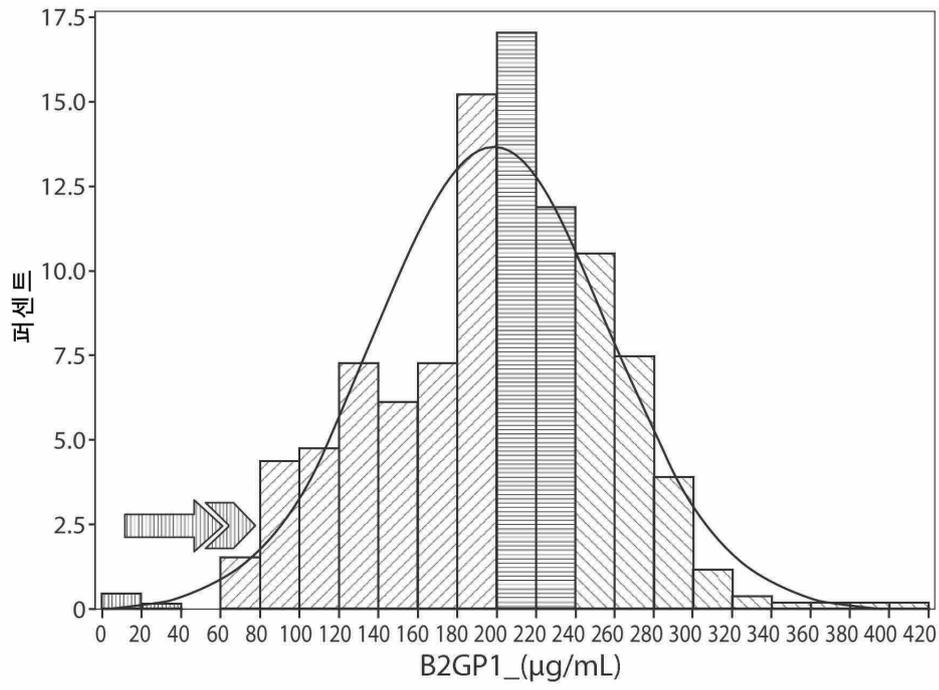
도면3



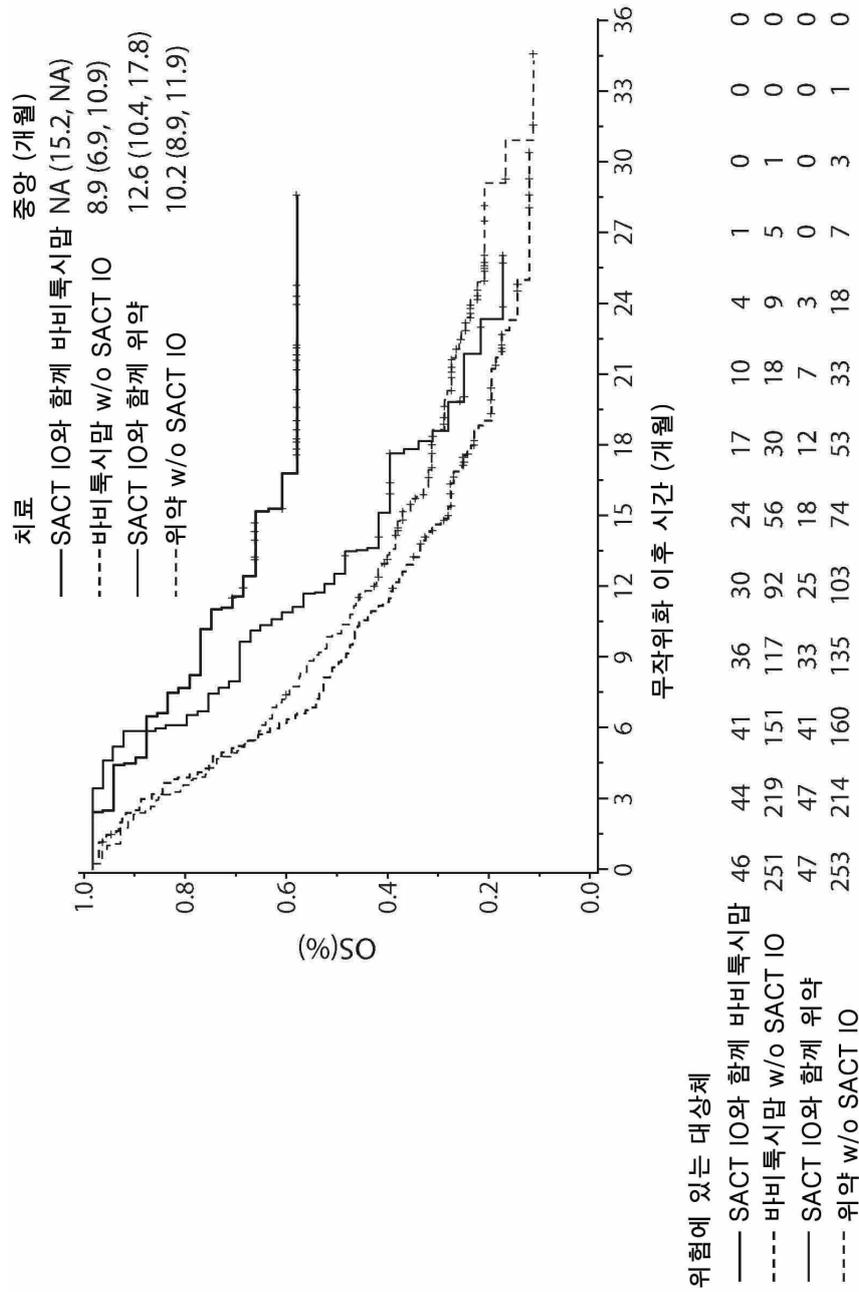
도면4



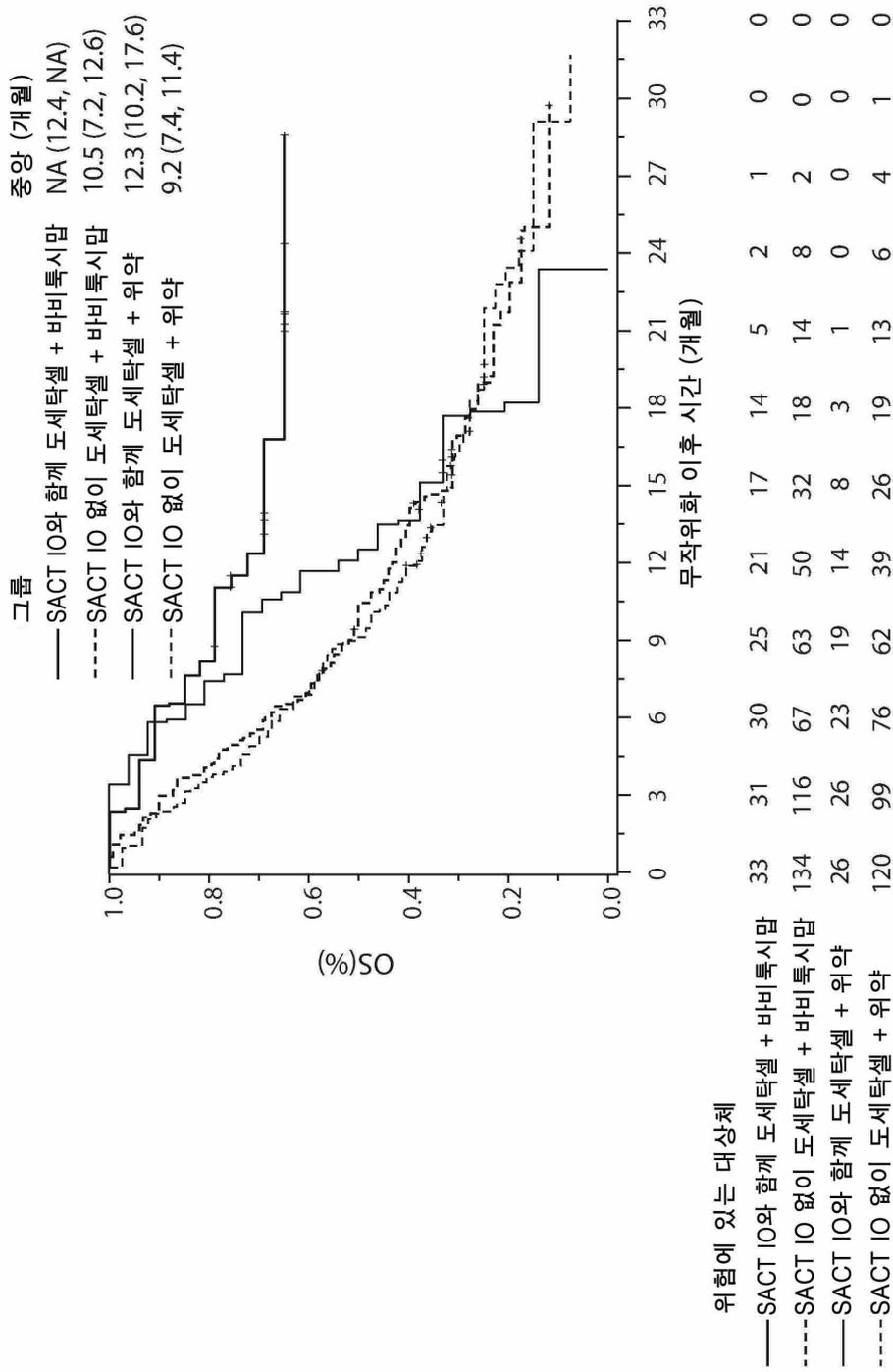
도면5



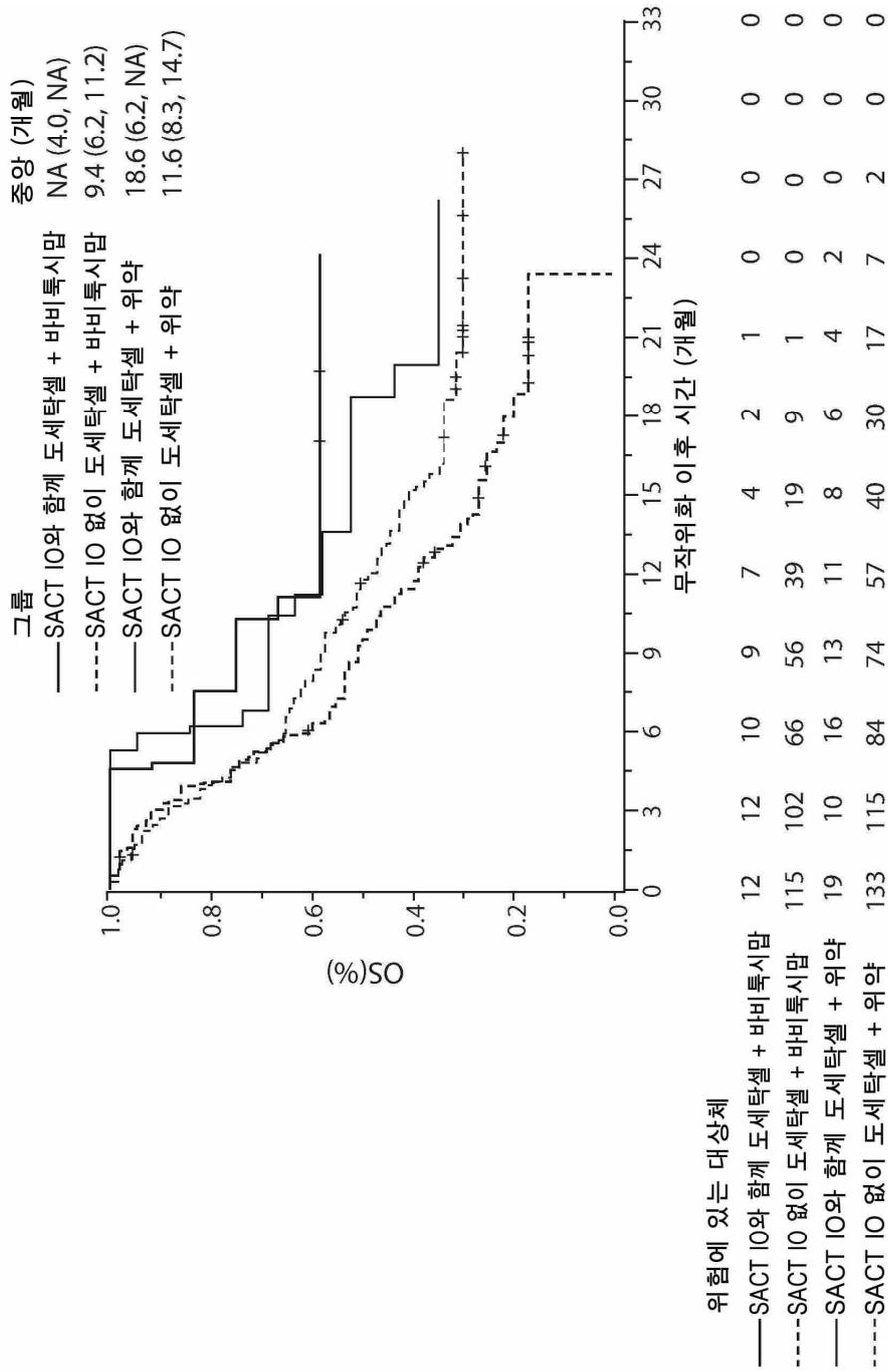
도면6



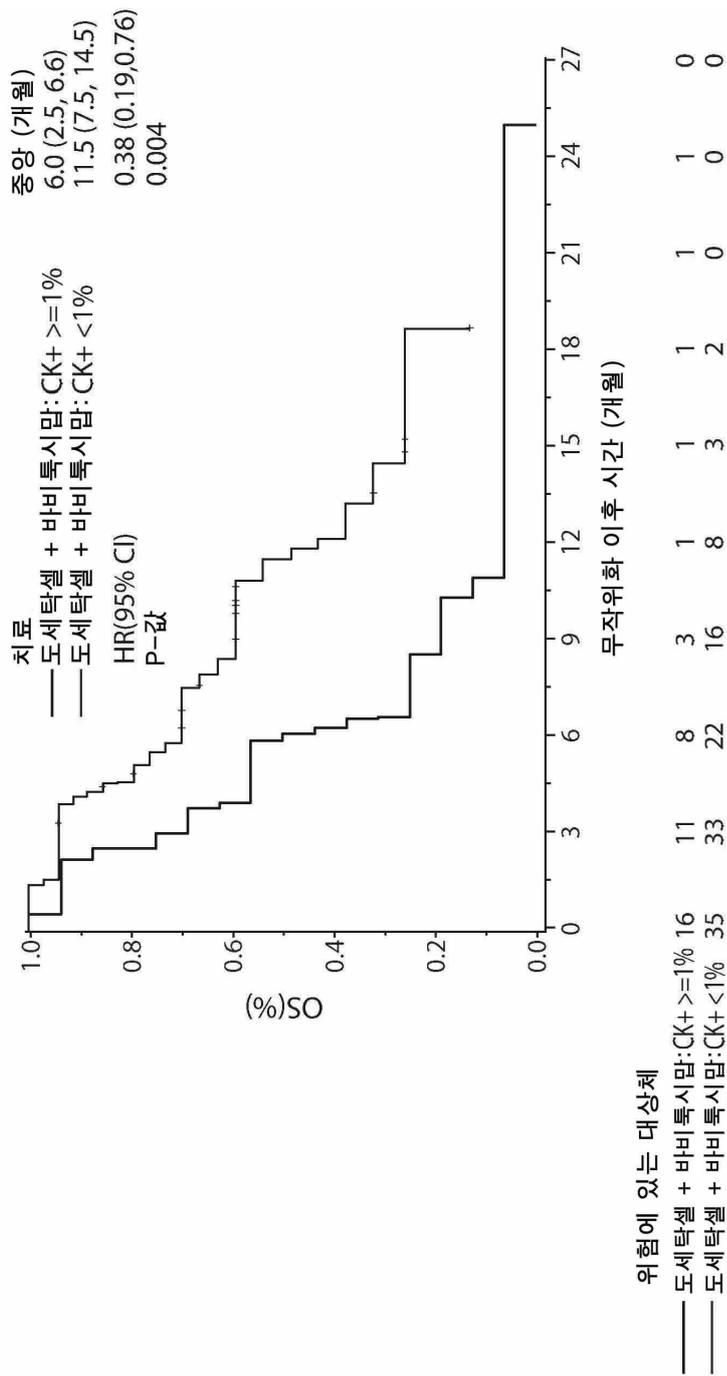
도면7a



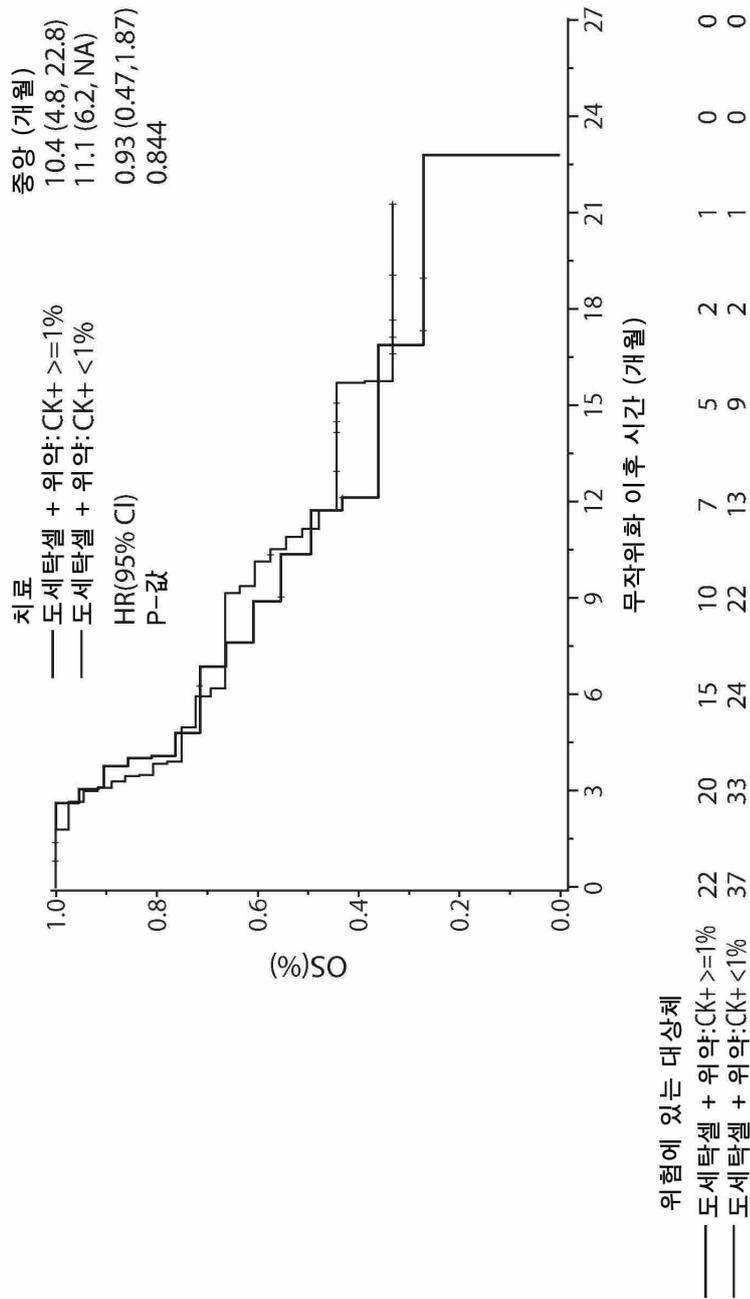
도면7b



도면8a



도면8b



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ONCOLOGIE, INC.

<120> METHODS FOR TREATING CANCER USING PS-TARGETING ANTIBODIES  
 WITH IMMUNO-ONCOLOGY AGENTS

<130> 02056-7001W0

<140><141><150> 62/507,545

<151> 2017-05-17

<150> 62/481,064  
 <151> 2017-04-03  
 <160> 44  
 <170> PatentIn version 3.5  
 <210> 1  
 <211> 357  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"  
 <400> 1  
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtcctc 60  
  
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ttggatccgc 120  
 cagccccag ggaagggctc ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gaggcacctac 180  
 tacaaccctg cctcaagag tgcagttacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240  
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgca gacacggccg tgtattactg tgccagatct 300  
 gagtggccc tagcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357  
 <210> 2  
 <211> 330  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"  
 <400> 2  
 cagcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cgggacagag ggtcaccatc 60  
 ccttgttctg gaagcagctc caacatcgga ggtaaatgatg tatactggta ccagcaagtc 120  
 ccaggaatgg cccccaaact cctcatctat cggaaatcgc agcggcctc aggggtcctt 180  
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tccgctccc tggccatcag tgggtccgg 240  
 tccgaggatg aggtctgatta ttattgtgca gcgtgggatg acagcctggg tggggtgggt 300  
 ttcggcggag ggaccaaggt caccgtccta 330  
 <210> 3

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly  
                   20                    25                    30  
 Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu  
                   35                    40                    45  
  
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser  
                   50                    55                    60  
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe  
 65                    70                    75                    80  
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
                   85                    90                    95  
 Cys Ala Arg Ser Glu Trp Ser Leu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly  
                   100                    105                    110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
                   115

<210> 4

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 4

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1                    5                    10                    15  
 Arg Val Thr Ile Pro Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn  
                          20                    25                    30  
 Asp Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Met Ala Pro Lys Leu Leu  
                          35                    40                    45  
 Ile Tyr Arg Asn His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
                          50                    55                    60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
 65                    70                    75                    80  
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
                          85                    90                    95  
 Gly Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

                         100                    105                    110  
 <210> 5  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                          peptide"

<400> 5  
 Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser  
 1                    5  
 <210> 6  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                          peptide"  
 <400> 6  
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1                    5                    10                    15

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 7

Ser Glu Trp Ser Leu Ala Phe Asp Ile

1                    5

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 8

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Asp Val Tyr

1                    5                    10

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 9

Arg Asn His Gln Arg Pro Ser

1                    5

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 10  
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Gly Gly Val Val  
 1                    5                    10

<210> 11

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 11  
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser  
                   20                    25                    30

<210> 12

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 12  
 Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly  
 1                    5                    10

<210> 13

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 13

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys

1                    5                    10                    15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

                  20                    25                    30

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 14

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1                    5                    10

<210> 15

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 15

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1                    5                    10                    15

Arg Val Thr Ile Pro Cys

                  20

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 16  
 Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Met Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
 1                    5                    10                    15

<210> 17

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 17

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys  
                   20                    25                    30

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 18

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
 1                    5                    10

<210> 19

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 19

Lys Leu Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe

1                    5                    10                    15

Ser Glu Ala Arg Val

20

<210> 20

<211> 750

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 20

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ttggatccgc	120
cagccccag ggaagggctc ggagtggatt ggtacatct attacagtgg gaggcacctac	180
tacaaccct cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc	240
tcctgaagc tgagctctgt gactgccgca gacacggccg tgtattactg tgccagatct	300
gagtggccc tagcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttcaaag	360
ctttcagga gtgcatccgc cccaaaactt gaagaagggt aattttcaga agcacgcgta	420
cagcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggacct cgggcagag ggtcaccatc	480
ccttgttctg gaagcagctc caacatcgga ggtaatgatg tatactggta ccagcaagtc	540
ccaggaatgg ccccaaaact cctcatctat cggaatcadc agcggcctc aggggtccct	600
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tccgcctccc tggccatcag tgggctccgg	660
tccgaggatg aggctgatta ttattgtgca gcgtgggatg acagcctggg tggggtggtg	720
ttcggcggag ggaccaaggt caccgtccta	750

<210> 21

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 21

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly  
                   20                    25                    30  
 Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu  
                   35                    40                    45  
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser  
  
                   50                    55                    60  
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe  
 65                    70                    75                    80  
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
                   85                    90                    95  
 Cys Ala Arg Ser Glu Trp Ser Leu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly  
                   100                    105                    110  
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Lys Leu Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro  
  
                   115                    120                    125  
 Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Pro Val Leu  
                   130                    135                    140  
 Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile  
 145                    150                    155                    160  
 Pro Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Asp Val Tyr Trp  
                   165                    170                    175  
 Tyr Gln Gln Val Pro Gly Met Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn  
  
                   180                    185                    190  
 His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser  
                   195                    200                    205

Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu  
 210                              215                              220  
 Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Gly Gly Val Val  
 225                              230                              235                              240  
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
    245                              250

<210> 22  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
    polypeptide"

<400> 22  
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 1                              5                              10                              15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly  
    20                              25                              30  
 Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu  
    35                              40                              45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser  
    50                              55                              60  
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe  
 65                              70                              75                              80  
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
    85                              90                              95  
 Cys Ala Arg Ser Glu Trp Ser Leu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly  
    100                              105                              110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
    115                              120                              125  
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
    130                              135                              140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145                      150                      155                      160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
                          165                      170                      175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
                          180                      185                      190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
                          195                      200                      205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
                          210                      215                      220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
 225                      230                      235                      240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
                          245                      250                      255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
                          260                      265                      270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
                          275                      280                      285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
                          290                      295                      300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305                      310                      315                      320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
                          325                      330                      335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
                          340                      345                      350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
                          355                      360                      365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
                          370                      375                      380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385                    390                    395                    400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
                           405                    410                    415  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
                           420                    425                    430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
                           435                    440                    445  
 Lys

<210> 23  
 <211> 216  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                           polypeptide"

<400> 23  
 Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Arg Val Thr Ile Pro Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn

                          20                    25                    30  
 Asp Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Met Ala Pro Lys Leu Leu  
                           35                    40                    45  
 Ile Tyr Arg Asn His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
                           50                    55                    60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
 65                    70                    75                    80  
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

                          85                    90                    95  
 Gly Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln  
                           100                    105                    110  
 Pro Lys Ala Ala Pro Ser 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 Ser Ser Pro Val Lys  
  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr 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

<210> 24  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide"

<400> 24  
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn  
 1                                      5                                      10  
 <210> 25  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide"

<400> 25  
 Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser  
 1                                      5

<210  
 > 26  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 26  
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Tyr Val  
 1                    5                    10

<210> 27  
 <211> 22  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 27  
 Gln Pro Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 1                    5                    10                    15

Arg Val Thr Ile Ser Cys  
 20

<210> 28  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 28  
 Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
 1                    5                    10                    15

<210> 29

<211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 29  
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys  
                   20                    25                    30

<210> 30  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 30  
 Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 1                    5                    10

<210> 31  
 <211> 333  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 31  
 cagccagggc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc            60  
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactgta ccagcagctc            120  
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtcctc            180  
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag            240

tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggcccttat 300

gtcttcggaac ctgggaccaa gctcaccgtc cta 333

<210> 32

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 32

Gln Pro Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Pro Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 33

<211> 753

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 33

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtcctc 60  
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ttggatccgc 120  
 cagccccag ggaagggctct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaaccctg ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240  
 tcctgaage tgagctctgt gactgccgca gacacggccg tgtattactg tgccagatct 300  
 gagtgggtccc tagcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttcaaag 360  
 ctttcagga gtgcatccgc cccaaaactt gaagaagggtg aattttcaga agcacgcgta 420  
 cagccagggc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cggggcagag ggtcaccatc 480  
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccagcagctc 540  
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggcctc aggggtcctt 600

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 660  
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggcccttat 720  
 gtcttcgaa ctgggaccaa gctcaccgtc cta 753

<210> 34

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 34

Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro  
 1                    5                    10                    15

Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser  
                   20                    25                    30

Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly  
                   35                    40                    45

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn  
                   50                    55                    60

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn  
 65                    70                    75                    80

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

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

Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu  
 210 215 220  
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly  
 225 230 235 240  
 Pro Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala  
 245 250 255

<210> 35  
 <211> 519  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"  
 <220><221> CDS  
 <222> (1)..(456)  
 <400> 35

atg gga tgg acc tgg atc ttt att tta atc ctg tca gta act aca ggt 48  
Met Gly Trp Thr Trp Ile Phe Ile Leu Ile Leu Ser Val Thr Thr Gly  
1 5 10 15  
gtc cac tct gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gag aag 96  
Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys  
20 25 30  
cct ggc gct tca gtg aag cta tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc 144  
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe  
35 40 45  
act ggc tac aac atg aac tgg gtg aaa cag agc cat gga aag agc ctt 192  
Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu  
50 55 60  
gaa tgg att gga cat att gat cct tac tat ggt gat act tcc tac aac 240  
Glu Trp Ile Gly His Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Asp Thr Ser Tyr Asn  
65 70 75 80  
cag aag ttc agg ggc aag gcc aca ttg act gta gac aaa tcc tcc agc 288  
Gln Lys Phe Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser  
85 90 95  
aca gcc tac atg cag ctc aag agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc 336  
Thr Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
100 105 110  
tat tac tgt gta aag ggg ggt tac tac ggg cac tgg tac ttc gat gtc 384  
Tyr Tyr Cys Val Lys Gly Gly Tyr Tyr Gly His Trp Tyr Phe Asp Val  
115 120 125  
tgg ggc gca ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca gct aca aca aca gcc 432  
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Thr Thr Thr Ala  
130 135 140  
cca tct gtc tat ccc ttg gtc ccg ggcggatccc ccgggctgca ggaattcgat 486  
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Val Pro  
145 150  
atcaagctta tcgataccgt cgacctcgag ggg 519

<210> 36

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 36

Met Gly Trp Thr Trp Ile Phe Ile Leu Ile Leu Ser Val Thr Thr Gly

1                    5                    10                    15  
Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys

                  20                    25                    30  
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe

                  35                    40                    45  
Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu

                  50                    55                    60  
Glu Trp Ile Gly His Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Asp Thr Ser Tyr Asn

65                    70                    75                    80  
Gln Lys Phe Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser

                  85                    90                    95  
Thr Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

                  100                    105                    110  
Tyr Tyr Cys Val Lys Gly Gly Tyr Tyr Gly His Trp Tyr Phe Asp Val

                  115                    120                    125  
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Thr Thr Thr Ala

                  130                    135                    140  
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Val Pro

145                    150

<210> 37

<211> 435

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> CDS

<222> (1)..(432)

<400> 37

atg gac atg agg gct cct gca cag att ttg ggc ttc ttg ttg ctc ttg 48

Met Asp Met Arg Ala Pro Ala Gln Ile Leu Gly Phe Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

ttt cca ggt acc aga tgt gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc 96

Phe Pro Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30

tta tct gcc tct ctg gga gaa aga gtc agt ctc act tgt cgg gca agt 144

Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser

35 40 45

cag gac att ggt agt agc tta aac tgg ctt cag cag gga cca gat gga 192

Gln Asp Ile Gly Ser Ser Leu Asn Trp Leu Gln Gln Gly Pro Asp Gly

50 55 60

act att aaa cgc ctg atc tac gcc aca tcc agt tta gat tct ggt gtc 240

Thr Ile Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val

65 70 75 80

ccc aaa agg ttc agt ggc agt agg tct ggg tca gat tat tct ctc acc 288

Pro Lys Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr

85 90 95

atc agc agc ctt gag tct gaa gat ttt gta gac tat tac tgt cta caa 336

Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln

100 105 110

tat gtt agt tct cct ccc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg 384

Tyr Val Ser Ser Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

115 120 125

aaa cgg gct gat gct gca cca act gtc ttc atc ttc ggg cgg atc ccc 432

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Phe Ile Phe Gly Arg Ile Pro  
 130 135 140

cgg 435

<210> 38

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 38

Met Asp Met Arg Ala Pro Ala Gln Ile Leu Gly Phe Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

Phe Pro Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30

Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser

35 40 45

Gln Asp Ile Gly Ser Ser Leu Asn Trp Leu Gln Gln Gly Pro Asp Gly

50 55 60

Thr Ile Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val

65 70 75 80

Pro Lys Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr

85 90 95

Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln

100 105 110

Tyr Val Ser Ser Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

115 120 125

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Phe Ile Phe Gly Arg Ile Pro

130 135 140

<210> 39

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 39  
 Ala Ser Thr Leu Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Gly  
 20

<210> 40

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 40

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser  
 1 5 10 15

<210> 41

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 41

Met Gly Trp Thr Trp Ile Phe Ile Leu Ile Leu Ser Val Thr Thr Gly  
 1 5 10 15  
 Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys

20

25

30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe

35

40

45

Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Ile Gly His Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Asp Thr Ser Tyr Asn  
 65 70 75 80  
 Gln Lys Phe Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser  
 85 90 95  
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Val Lys Gly Gly Tyr Tyr Gly His Trp Tyr Phe Asp Val  
 115 120 125  
 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 130 135 140  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

145 150 155  
 <210> 42  
 <211> 153  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 42  
 Met Asp Met Arg Ala Pro Ala Gln Ile Leu Gly Phe Leu Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Phe Pro Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser  
 20 25 30  
 Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser  
 35 40 45  
 Gln Asp Ile Gly Ser Ser Leu Asn Trp Leu Gln Gln Gly Pro Asp Gly  
 50 55 60  
 Thr Ile Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val  
 65 70 75 80

Pro Lys Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr  
 85 90 95  
 Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln  
 100 105 110  
 Tyr Val Ser Ser Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
 115 120 125  
 Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 130 135 140  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser  
 145 150

<210> 43

<211> 766

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 43

ccatggccca ggtgcagctg caggagtcgg gcccaggact ggtgaagcct tcacagacc 60  
 tgtccctcac ctgcactgtc tctggtggct ccatacagcag tgggtgattac tactggagtt 120  
 ggatccgcca gccccaggg aagggtctgg agtggattgg gtacatctat tacagtggga 180  
 gcacctacta caaccctgcc ctcaagagtc gagttaccat atcagtagac acgtccaaga 240  
 accagttctc cctgaagctg agctctgtga ctgccgcaga cacggccgtg tattactgtg 300  
 ccagatctga gtggtccta gcttttgata tctggggcca agggacaatg gtcaccgtct 360  
 ctccaagct ttcagggagt gcatccgcc caaaactga agaaggtgaa ttttcagaag 420  
  
 cacgcgtaca gcctgtgctg actcagccac cctcagcgtc tgggaccccc ggcagaggg 480  
 tcaccatccc ttgttctgga agcagctcca acatcggagg taatgatgta tactggtacc 540  
 agcaagtccc agaatggcc cccaaactcc tcactatcag gaatcatcag cggccctcag 600  
 gggccctga ccgattctct ggctccaagt ctggcacctc cgcctccctg gccatcagtg 660  
 ggctccggtc cgaggatgag gctgattatt attgtgcagc gtgggatgac agcctgggtg 720  
 ggggtgtgtt cggcggaggg accaaggtca ccgtcctagc ggccgc 766

<210> 44

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 44

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly  
                   20                    25                    30  
 Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu  
                   35                    40                    45  
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser  
  
                   50                    55                    60  
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe  
 65                    70                    75                    80  
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
                   85                    90                    95  
 Cys Ala Arg Ser Glu Trp Ser Leu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly  
                   100                    105                    110  
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Lys Leu Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro  
  
                   115                    120                    125  
 Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Pro Val Leu  
                   130                    135                    140  
 Thr Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Pro Cys Ser  
 145                    150                    155                    160  
 Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Asp Val Tyr Trp Tyr Gln Gln  
                   165                    170                    175  
 Val Pro Gly Met Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn His Gln Arg  
  
                   180                    185                    190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser  
195 200 205  
Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr  
210 215 220  
Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Gly Gly Val Val Phe Gly Gly  
225 230 235 240  
Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
245