(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020 년 3 월 5 일 (05.03.2020)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2020/045996 A1

(51) 국제특허분류:
G01N 33/68 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/011022

(22) 국제출원일: 2019 년 8 월 28 일 (28.08.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2018-0102288 2018 년 8 월 29 일 (29.08.2018) KR

(71) 출원인: 연세대학교 산학협력단 (**INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY**) [KR/KR]; 03722 서울시 서대문구 연세로 50, Seoul (KR). 대한민국 (식품의약품안전처장) (**REPUBLIC OF KOREA (MINISTER OF FOOD AND DRUG SAFETY)**) [KR/KR]; 28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187, Chungcheongbuk-do (KR).

(72) 발명자: 하상준 (**HA, Sang Jun**); 03722 서울시 서대문구 연세로 50, Seoul (KR). 김혜련 (**KIM, Hye Ryun**); 03722 서울시 서대문구 연세로 50-1, Seoul (KR). 심효섭 (**SHIM, Hyo Sup**); 03722 서울시 서대문구 연세로 50-1, Seoul (KR). 이보령 (**LEE, Bo Ryeong**); 03722 서울시 서대문구 연세로 50, Seoul (KR). 이정연 (**YI, Jung Yeon**); 30150 세종시 남세종로 384, 911-1301, Sejong (KR). 황대희 (**HWANG, Dae Hee**); 42758 대구시 달서구 조암남로 10, 106-1304, Daegu (KR).

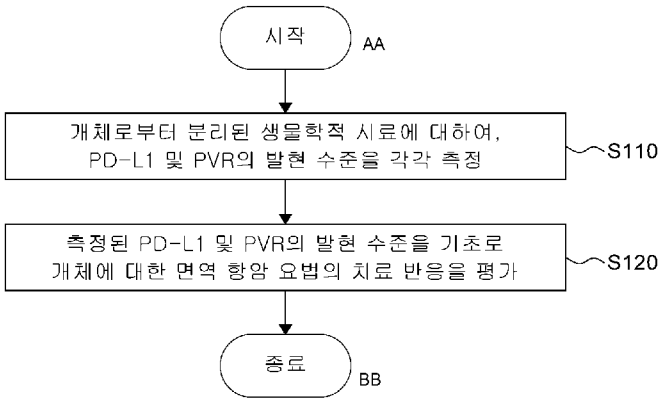
(74) 대리인: 특허법인 인벤싱크 (**INVENSYNC INTELLECTUAL PROPERTY GROUP**); 06222 서울시 강남구 언주로 425 재송빌딩 5층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,

WO 2020/045996 A1

(54) **Title:** METHOD FOR PROVIDING INFORMATION ON THERAPEUTIC REACTION OF CANCER IMMUNOTHERAPY AND KIT USING SAME

(54) **발명의 명칭:** 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법 및 이를 이용한 키트



S110 ... Measure respective expression levels of PD-L1 and PVR in biological sample isolated from subject
S120 ... Evaluate therapeutic reaction of cancer immunotherapy for subject on basis of measured expression levels of PD-L1 and PVR
AA ... Start
BB ... End

(57) **Abstract:** Provided in the present disclosure are a method for providing information on a therapeutic reaction of cancer immunotherapy and a kit using same for providing information, the method comprising the steps of: measuring respective expression levels of PD-L1 and PVR in a biological sample isolated from a subject; and evaluating the therapeutic reaction of cancer immunotherapy for the subject on the basis of the measured expression levels of PD-L1 and PVR.

(57) **요약서:** 본 명세서에서는, 개체로부터 분리된 생물학적 시료에 대하여, PD-L1 및 PVR의 발현 수준을 각각 측정하는 단계, 측정된 PD-L1 및 PVR의 발현 수준을 기초로 개체에 대한 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가하는 단계를 포함하는, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법 및 이를 이용한 정보 제공용 키트가 제공된다.

[다음 쪽 계속]

PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법 및 이를 이용한 키트

기술분야

[1] 본 발명은 면역 항암 요법의 치료 반응과 관련한 정보를 제공하는 방법에 관한 것으로, 보다 구체적으로 바이오 마커를 이용하여 비소세포성 폐암에 대한 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보를 제공하는 방법과 이를 기초한 키트에 관한 것이다.

배경기술

[2] 폐암 (lung cancer) 은 남녀 모두의 성별에서 흔히 발생하는 암 중 하나이다. 폐암 중에서 비소세포성 폐암 (non small lung cancer, NSLC) 은 상피성 암 (carcinoma) 의 일종으로 폐소성암 (small lung cancer) 이 아닌 모든 상피성 폐암 (epithelial lung cancer) 을 일컫는다. 이러한, 비소세포성 폐암은, 전체 폐암의 발병률에 있어서 높은 비율을 차지한다.

[3] 한편, 비소세포성 폐암은 종양 세포의 크기, 모양 및 화학적 구성에 따라 몇 가지 하위 종류로 나뉘며, 대표적으로는 선암 (adenocarcinoma), 편평상피암 (squamous cell carcinoma), 대세포암 (large cell carcinoma) 등이 있다. 선암은 폐의 바깥부위 (outer region) 에서 발견되며 다른 폐암보다 천천히 진행되는 경향이 있으나, 초기에 높은 전이 경향을 보이고 또한 높은 방사선 저항성을 보인다. 편평상피암은 기도 (airway) 를 이루고 있는 세포의 초기 단계 (early version) 에서 시작되며, 주로 흡연자에게서 높은 발병률을 보인다. 나아가, 대세포암은 폐의 어느 부위에서나 발병할 수 있으며, 그 진행속도가 소세포성 폐암 (small cell lung cancer) 과 유사할 만큼 빠르기 때문에 그 치료는 현재까지도 난제로 떠오르고 있다.

[4] 이와 같은 비소세포성 폐암의 증상으로는 지속적인 기침, 흉부 통증, 체중감소, 손톱 손상, 관절 통증, 호흡의 단기화 (shortness of breath) 등이 나타날 수 있다. 그러나, 비소세포성 폐암은 다른 암 보다 천천히 진행되기 때문에 초기에는 그 증상을 거의 보이지 않는다. 따라서, 비소세포성 폐암의 조기 발견 및 치료가 어려우며, 뼈, 간, 소장, 및 뇌 등 전신에 전이된 후에 발견할 가능성이 높다. 이에, 비소세포성 폐암의 진단 시 환자의 반수 이상이 수술을 할 수 없을 정도로 진행된 상태이므로 조기치료는 현실적으로 어렵다. 또한, 비소세포 암은 외과적 수술을 할 수 있을 만큼 진행되지 않은 경우라면 근치절제술과 같은 우선 수술을 시행하는데, 근치절제술을 시행할 수 있는 경우는 약 30 %에 불과한 실정이다. 나아가, 근치절제술을 시행한 전체환자들 대다수는 수술 절제 후에 보다 공격적인 질환으로 재발하여 사망하는 것으로 나타난다.

[5] 이러한 이유로 비소세포성 폐암의 조기 치료를 위해, 새로운 치료법의 개발,

나아가 기존의 치료법에 대한, 치료 반응을 예측할 수 있는 새로운 방법에 대한 개발이 지속적으로 요구되고 있는 실정이다.

[6] 발명의 배경이 되는 기술은 본 발명에 대한 이해를 보다 용이하게 하기 위해 작성되었다. 발명의 배경이 되는 기술에 기재된 사항들이 선행기술로 존재한다고 인정하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[7] 비소세포성 폐암의 치료 방법으로 면역 관문 차단제 (Immune checkpoint blockade) 의 이용이 제안되었다. 특히, 식품 의약청에 의해 승인된 PD-1 (programmed cell death-1) / PD-L1 (programmed cell death ligand-1) 차단은 비소세포성 폐암의 치료에 효과적인 것으로 나타났다.

[8] 한편, PD-L1 차단의 치료 반응 예측에 있어서, 면역 조직 화학 법 (immunohistochemistry, IHC) 에 의한 종양 PD-L1 발현이 현재 PD-1 차단에 대한 최선의 예측 바이오 마커로 사용될 수 있다. 그러나, 종양 세포에서의 PD-L1 발현 의존적인 PD-L1의 치료 반응 예측의 정확도는 약물 효능을 확정할 정도로 높지 않다. 보다 구체적으로, PD-L1 발현 음성 환자가 PD-1 차단에 반응 할 수 있고, PD-L1 발현 양성 환자가 PD-1 차단에 반응하지 않을 수 있다. 나아가, PD-L1이 없는 일부 반응 환자는 임상시험, (예를 들어 Checkmate 057) 에서 PD-L1 양성인 경우와 비슷한 반응 지속 기간을 보일 수 있다. 더욱이, PD-L1 발현은 동적이며, 시간적 및 공간적으로 변화할 수 있다. 이러한 PD-L1 발현의 변화 현상은 종양에 의해 발휘되는 적응 면역 저항성일 수 있다.

[9] 한편, 본 발명의 발명자들은, T 세포에 의한 항암 면역 반응에 PD-1뿐만 아니라 TIGIT과 같은 면역 관문들이 연관될 수 있으며, 종양 미세환경에 높게 발현되는 리간드가 수용체-리간드 상호작용을 통해 T 세포의 활성을 저해시킨다는 점을 주목하였다. 그 결과, 본 발명의 발명자들은 PD-1과 PD-L1의 결합 차단에 기초한 면역 항암 요법에 있어서, PD-L1과 상이한 TIGIT와 같은 수용체와 이에 결합하는 리간드의 상호작용에 의해 T 세포의 기능이 완전히 복구되지 못한다는 것을 발견할 수 있었다.

[10] 결과적으로, 본 발명의 발명자들은 항-PD-1/PD-L1 치료에 반응하지 않는 비소세포성 폐암 환자의 암조직에서, 다른 면역 관문 리간드의 발현이 높다는 것을 인식할 수 있었다.

[11] 이에, 본 발명의 발명자들은 비소세포성 폐암 환자의 조직에서 발현되는 면역 관문 수용체 또는 면역 관문 리간드의 발현 상관관계를 분석하였고, 대부분의 면역 관문 수용체의 발현이 PD-1과 높은 상관관계를 보이는 것과 상이하게 PD-L1과 독립적으로 클러스터를 형성하는 리간드를 발견할 수 있었다. 특히, 본 발명의 발명자들은, TIGIT의 리간드인 PVR (poliovirus receptor) 를 포함하는 특정 리간드들이 PD-L1 발현과 낮은 상관관계를 갖는 것으로 나타남에 따라

PD-1 치료 반응 예측에 있어서 PD-L1 이외에 독립적으로 사용될 수 있는 바이오 마커로 활용될 수 있다는 것을 인식하였다.

[12] 그 결과, 본 발명의 발명자들은 비소세포성 폐암에 대한 면역 항암 요법, 특히 PD-1 차단법에 대한 치료 반응 예측을 위한 바이오 마커로서, 종양 세포 혹은 면역세포에서 발현되는 PD-L1 및 PVR의 분석을 통한, 새로운 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법을 개발하기에 이르렀다.

[13] 이에, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 개체로부터 분리된 생물학적 시료에 대한, PD-L1 및 PVR의 발현 수준을 측정하고, 이들의 발현 양상을 기초로 면역 항압 요법에 대한 치료 반응을 예측하도록 구성된, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법을 제공하는 것이다.

[14] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는, 생물학적 시료로부터 측정된 PD-L1 및 PVR의 발현 양상을 기초로, 개체마다 예후가 좋을 것으로 예측되는 면역 항암 요법을 제시할 수 있는, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법을 제공하는 것이다.

[15] 본 발명이 해결하고자 하는 또 다른 과제는, 면역 항암 요법이 수행되기 전과 후에 개체로부터 분리된 생물학적 시료 각각에 대하여 PVR의 수준을 측정하고, 이를 기초로 면역 항암 요법에 대한 치료 반응을 예측하도록 구성된, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법을 제공하는 것이다.

[16] 본 발명이 해결하고자 하는 또 다른 과제는, 폐암, 특히 비소세포성 폐암에 대하여 진단에 연관된 정보를 제공할 수 있는, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공용 키트를 제공하는 것이다.

[17] 본 발명의 과제들은 이상에서 언급한 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

[18] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 개체로부터 분리된 생물학적 시료에 대하여, PD-L1 및 PVR의 발현 수준을 각각 측정하는 단계 및 측정된 PD-L1 및 PVR의 발현 수준을 기초로 개체에 대한 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가하는 단계를 포함하는, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법이 제공된다.

[19] 본 발명의 특징에 따르면, 개체는 비소세포성 폐암 의심 개체이고, 생물학적 시료는 종양 조직, 말초 혈액, 혈청 및 혈장으로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[20] 본 명세서에서 사용되는 용어 "비소세포성 폐암"은 상피성 암의 일종으로 폐소성암 (small lung cancer) 이 아닌 모든 상피성 폐암을 의미한다. 한편, 이러한 비소세포성 폐암의 면역 항암 요법으로, 항 PD-1 치료, 항 TIGIT 치료, 또는 항 PD-1/항 TIGIT 병용치료가 이용될 수 있다.

[21] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항 PD-1 치료"는, T 세포가 종양 세포를

공격하지 못하는 기전을 차단하도록 구성된 치료법일 수 있다. 보다 구체적으로, 항 PD-1 치료는, 종양 세포의 표면 단백질의 면역 관문 리간드인 PD-L1, 및 PD-L2가 T 세포의 표면에 있는 단백질의 면연 관문 수용체인 PD-1과 결합하는 것을 차단하는 것에 기초할 수 있다. 예를 들어, 면역 항암제가 T 세포의 PD-1 수용체에 결합하면, T 세포의 종양 세포에 대한 회피 기능을 억제할 수 있다. 이에, 본 명세서에서 "항 PD-1 치료"는 "PD-1 경로 차단"과 동일한 의미로 이용될 수 있다.

[22] 한편, 본 명세서에서 사용되는 용어 "항 TIGIT 치료"는, 종양 세포의 면역 관문 리간드인 PVR이 T 세포의 표면에 있는 단백질인 TIGIT와 결합하는 것을 차단하는 것에 기초할 수 있다. 예를 들어, TIGIT 차단제와 같은 면역 항암제가 T 세포의 TIGIT의 수용체에 결합하면, T 세포의 종양 세포에 대한 회피 기능을 억제할 수 있다. 이에, 본 명세서에서 "항 TIGIT 치료"는 "TIGIT 차단"과 동일한 의미로 이용될 수 있다.

[23] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 명세서에서 개시된 면역 항암 요법은 단독으로 개체에 수행되는 하나의 요법, 동시에 병용되어 수행되는 복수개의 요법을 의미할 수 있다. 예를 들어, 면역 항암 요법은, 항 CTLA-4 치료, 항 PD-1 치료, 항 CD28 치료, 항 KIR 치료, 항 TCR 치료, 항 LAG-3 치료, 항 TIM-3 치료, 항 TIGIT 치료, 항 A2aR 치료, 항 ICOS 치료, 항 OX40 치료, 항 4-1BB 치료 및 항 GITR 치료로 구성된 그룹 중 선택되어 단독으로 수행되는 하나의 요법 또는, 동시에 병용되는 복수개의 요법일 수 있다.

[24] 한편, 개체로부터 획득한 생물학적 시료에서 발현하는 PD-L1 또는/및 PVR은, 면역 항암 치료, 특히 항 PD-1 치료 또는 항 TIGIT 치료에 대한 반응 예측을 위한 마커로서 이용될 수 있다. 이때, 생물학적 시료는, 항 PD-1 치료가 수행되기 전 또는, 후에 개체로부터 획득된 종양 조직일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[25] 본 발명의 다양한 실시예에서, 항 PD-1 치료가 수행된 개체로부터 획득된 종양 조직에 대한 PD-L1 및 PVR의 발현 여부는, 개체의 항 PD-1 치료 반응 양성 또는 항 PD-1 치료 반응 음성을 결정하는 것에 이용될 수 있다. 예를 들어, PD-L1 발현 양성이고 PVR 발현 음성인 개체의 경우 (PD-L1+/PVR-), PD-L1 발현 양성이고 PVR 발현 양성인 개체 (PD-L1+/PVR+), PD-L1 발현 음성이고 PVR 발현 음성인 개체 (PD-L1-/PVR-) 및 PD-L1 발현 음성이고 PVR 발현 양성인 개체 (PD-L1-/PVR+) 중 하나의 개체보다 항 PD-1 치료에 대한 반응성이 높은 것으로 평가될 수 있다.

[26] 특히, PVR 발현 양성인 개체는, PD-1 차단제가 투여 되더라도 PVR 및 TIGIT에 의해 T 세포의 기능 상실이 매게되기 때문에, PD-1 차단에 대한 치료반응이 낮을 수 있다. 이에, PD-L1 발현 음성이고 PVR 발현 양성인 개체 (PD-L1-/PVR+) 는 항 PD-1 치료에 대한 치료 반응이 다른 개체보다 상대적으로 낮을 것으로 예측될 수 있다. 이러한 개체는, 본 발명의 일 실시예에 따른 정보 제공 방법에 따라, 항

PD-1 치료와 상이한 면역 항암 요법이 제안되거나, 항 PD-1 치료와 함께 또 다른 항암 요법의 병용치료가 제안될 수 있다. 예를 들어, PD-L1 발현 음성이고 PVR 발현 양성인 개체 (PD-L1-/PVR+) 는, 항 TIGIT 치료 또는 항 PD-1/ 항 TIGIT 병용치료가 제안될 수 있다.

[27] 이때, PD-L1 및 PVR의 발현 여부, 즉 발현 양성 (+) 또는 발현 음성 (-) 은, 미리 결정된 수준 이상의 발현률을 기초로 결정되 수 있다. 예를 들어, 종양 조직에서의 발현률이 Median cut-off value 이상인 경우 PD-L1 및 PVR은 발현 양성으로, Median cut-off value 미만인 경우 PD-L1 및 PVR은 발현 음성으로 결정될 수 있다. 이때, 발현 양성 또는 음성 판별을 위한 별현률은 보다 다양한 범위로 설정될 수 있다.

[28] 한편, 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료 반응 양성"은, PD-1 차단제, TIGIT 차단제와 같은 면역 관문 차단제에 의해 T 세포의 표면의 수용체가 종양 세포 표면의 리간드와의 결합이 차단되는 반응의 발생을 의미할 수 있다. 그러나, 이에 제한되지 않고, 치료 반응 양성은 면역 관문 차단제에 의한 비소세포성 폐암 증상의 완화 또는 좋은 예후 (favorable prognosis) 와 연관된 모든 반응의 발생을 포함할 수 있다. 따라서, 항 PD-1 치료 반응 양성인 개체는, 항 PD-1 치료에 따라 비소세포성 폐암의 증상이 완화될 수 있고, 항 PD-1 치료 반응 음성인 개체는 항 PD-1 치료에 따른 예후가 상대적으로 좋지 않을 수 있다.

[29] 한편, 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 면역 항암 요법이 수행되기 전 및 후에 개체로부터 분리된 생물학적 시료 각각에 대하여 PVR의 발현 수준을 측정하는 제1 단계, 및 PVR의 발현 수준을 기초로 개체에 대한 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가하는 제2 단계를 포함하는, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법이 제공된다.

[30] 본 발명의 특징에 따르면, 면역 항암 요법은 항 PD-1 치료일 수 있다. 나아가, PVR의 발현 수준이 항 PD-1가 수행되기 전의 수준보다 높은 개체의 경우, PVR의 발현 수준이 항 PD-1가 수행되기 전의 수준과 동일하거나 낮은 개체보다, 항 PD-1 치료에 대한 반응성이 낮은 것으로 평가될 수 있다.

[31] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 개체로부터 분리된 생물학적 시료에 대하여, PD-L1 및 PVR의 발현 수준을 각각 측정하도록 구성된 제제를 포함하는, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공용 키트가 제공된다.

[32] 본 발명의 특징에 따르면, 정보 제공용 키트는 PD-L1 및 PVR 각각의 미리 결정된 발현 양상을 기초로 면역 항암 요법의 치료 반응에 대하여 양성 또는 음성으로 나타나도록 구성되고, 면역 항암 요법은 항 PD-1 치료, 항 TIGIT 치료, 및 항 PD-1/항 TIGIT 병용치료로 구성된 그룹 중 선택된 하나일 수 있다.

[33] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 정보 제공용 키트는 PD-L1의 발현 수준이 미리 결정된 발현 수준 이상이고 PVR의 발현 수준이 미리 결정된 발현 수준 미만인 개체의 경우, 항 PD-1 치료 반응에 대하여 양성으로 나타나도록 더 구성될 수 있다.

[34] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 정보 제공용 키트는 PD-L1의 발현 수준이 미리 결정된 발현 수준 미만이고 PVR의 발현 수준이 미리 결정된 발현 수준 이상인 개체의 경우, 항 PD-1 치료에 대하여 음성으로 또는, 항 TIGIT 치료 또는 항 PD-1/항 TIGIT 병용치료에 대하여 양성으로 나타나도록 더 구성될 수 있다.

[35] 이때, 미리 결정된 발현 수준은, 1 % 내지 10 %의 발현률일 수 있고, 개체는 비소세포성 폐암 의심 개체이고며 생물학적 시료는, 종양 조직, 혈액, 혈청 및 혈장으로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나를 포함하고, 면역 항암 요법이 수행되기 전 또는, 후 개체로부터 분리된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[36] 나아가, 전술한 것에 제한되지 않고, 제제는 B7-1, B7-2, PD-L1/2, MHC I/II, CEACAM-1/PtdSer, PVR, ICOSL, OX40L, 4-1BBL, GITRL 중 선택된 적어도 하나일 수 있으며, 면역 항암 요법은 항 CTLA-4 치료, 항 PD-1 치료, 항 CD28 치료, 항 KIR 치료, 항 TCR 치료, 항 LAG-3 치료, 항 TIM-3 치료, 항 TIGIT 치료, 항 A2aR 치료, 항 ICOS 치료, 항 OX40 치료, 항 4-1BB 치료 및 항 GITR 치료로 구성된 그룹 중 선택된 적어도 하나의 요법일 수 있다.

[37] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 다만, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것에 불과하므로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것으로 해석되어서는 아니 된다.

발명의 효과

[38] 본 발명은, 면역 항암 요법, 특히 PD-1 차단에 대한 치료 반응을 예측할 수 있는 새로운 혈액 바이오 마커를 제공할 수 있는 효과가 있다.

[39] 보다 구체적으로, 본 발명은 두 가지 바이오 마커에 대한 발현 양상을 기초로 PD-1 차단에 대한 치료 반응을 예측할 수 있는 효과가 있다. 이에, 본 발명은 적어도 두 가지 바이오 마커를 이용하여, 개체의 PD-1 차단에 대한 조기 치료 반응을 예측함에 따라, 항 PD-1 치료에 대한 진행 여부를 보다 높은 예측력으로 결정하도록 정보를 제공할 수 있는 효과가 있다.

[40] 나아가 본 발명은, 바이오 마커 대한 발현 양상을 기초로 보다 효과적일 수 있는 면역 항암 요법을 제공할 수 있는 효과가 있다. 예를 들어, 본 발명은 항 PD-1 치료 반응 양성인 개체와 음성인 개체를 구별할 수 있고, 음성인 개체에 대하여 새로운 면역 관문 리간드-수용체의 차단에 기초한 면역 항암 요법을 제공할 수 있는 효과가 있다. 이에, 본 발명은 임상에 적용될 경우 면역 항암 치료 효과를 극대화하는 데 도움이 될 수 있다. 나아가, 환자의 치료 관련 부작용과 불필요한 지출을 최소화하는 데 도움이 될 수 있다.

[41] 본 발명에 따른 효과는 이상에서 예시된 내용에 의해 제한되지 않으며, 더욱 다양한 효과들이 본 명세서 내에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[42] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보

제공 방법의 절차를 예시적으로 도시한 것이다.

[43] 도 2a 및 2b는 비소세포성 폐암 환자들의 암 조직에서 PD-L1과 PVR의 발현 상관관계와 발현 양상을 도시한 것이다.

[44] 도 3a 내지 3c는 본 발명의 다양한 실시예에서 바이오 마커로서 이용되는 PD-L1과 PVR의 발현 양상에 따른, 비소세포성 폐암 환자의 항 PD-1 치료 반응 예측에 대한 평가 결과를 도시한 것이다.

[45] 도 4a 내지 4d는 본 발명의 다양한 실시예에서 바이오 마커로서 이용되는 PD-L1과 PVR의 발현 양상에 따른, 마우스 모델에 대한 항 PD-1 치료 반응 정도를 유전자 조절을 이용하여 검증한 결과를 도시한 것이다.

[46] 도 5a 및 5b는 본 발명의 일 실시예에 따른 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법에 따라, PD-1 차단 치료 반응 여부 또는 면역 관문 리간드 발현에 따라 적절한 면역 항암 치료 방법을 제시할 수 있는 결과를 도시한 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[47] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나, 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[48] 이하에서는 도 1을 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법의 절차에 대하여 구체적으로 설명한다.

[49] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법의 절차를 예시적으로 도시한 것이다.

[50] 도 1을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법은 먼저 개체로부터 분리된 생물학적 시료내의 PD-L1 및 PVR의 발현 수준을 각각 측정하고 (S110), 측정된 PD-L1 및 PVR의 발현 양상을 기초로 개체에 대한 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가하도록 구성된다 (S120).

[51] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 발현 수준을 측정하는 단계 (S110) 에서는 비소세포성 폐암 의심 개체로부터 분리된 종양 조직, 혈액, 혈청 또는 혈장의 생물학적 시료에 대하여, PD-L1 및 PVR의 수준을 측정하도록 구성될 수 있다.

[52] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가하는 단계 (S120) 에서는, 측정된 PD-L1 및 PVR 각각의 발현 수준이 미리 결정된 수준 이상일 경우 양성으로, 미리 결정된 수준 미만일 경우 음성으로 결정하고, PD-L1 및 PVR의 양성 또는 음성 여부를 기초로, 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가하도록 구성될 수 있다.

[53] 이때, 면역 항암 요법은 항 PD-1 치료, 항 TIGIT 치료, 또는 항 PD-1/항 TIGIT

병용치료일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 면역 항암 요법은 항 CTLA-4 치료, 항 CD28 치료, 항 KIR 치료, 항 TCR 치료, 항 LAG-3 치료, 항 TIM-3 치료, 항 A2aR 치료, 항 ICOS 치료, 항 OX40 치료, 항 4-1BB 치료 및 항 GITR 치료로 구성된 그룹 중 선택된 적어도 하나의 요법일 수 있다.

[54] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가하는 단계 (S120) 에서는, PD-L1 발현 양성이고 PVR 발현 음성인 개체의 경우, PD-L1 발현 양성이고 PVR 발현 양성인 개체, PD-L1 발현 음성이고 PVR 발현 음성인 개체 및 PD-L1 발현 음성이고 PVR 발현 양성인 개체 중 하나의 개체보다, 항 PD-1 치료에 대한 반응성이 높은 것으로 평가하도록 구성될 수 있다.

[55] 이상의 절차에 따라, 본 발명의 일 실시예에 따른 치료 반응에 관한 정보 제공 방법은, 다양한 마커의 수준을 측정함으로써 개체에 대한 면역 항암 요법, 특히 항 PD-1에 대한 치료 반응을 조기에 예측할 수 있도록 정보를 제공할 수 있다.

[56] 실시예 1: PD-1 차단제에 대한 조기 치료 반응 예측을 위한 바이오 마커의 설정

[57] 이하에서는, 도 2a 및 도 2b를 참조하여, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 면역 항암 요법, 특히 항 PD-1 치료 반응의 예측 방법에서 이용되는 바이오 마커와, 이를 이용한 치료반응 예측 방법에 대하여 설명한다.

[58] 도 2a 및 2b는 비소세포성 폐암 환자들의 암 조직에서 PD-L1과 PVR의 발현 상관관계와 발현 양상을 도시한 것이다.

[59] 도 2a를 참조하면, 환자공용 데이터 베이스로 TCGA (The cancer genome atlas) 를 이용하여, 비소세포성 폐암 환자 데이터를 대상으로 면역 관문 리간드의 발현에 대한 상관관계 분석한 결과가 도시된다. 보다 구체적으로, 비소세포성 폐암의 치료를 위한 타겟이 되는 면역 관문 리간드인 PD-L1 (CD 274) 의 발현은, CD 86, CD 80, BTN3A1과 높은 상관관계를 보이는 것으로 나타난다. 반면에, PVR은 PD-L1 및 PD-L1과 상관관계를 갖는 리간드와 낮은 상관관계를 갖는 것으로 나타난다. 이에, PVR의 발현은 PD-L1 발현과 독립적으로 나타남에 따라, PVR은 PD-1 차단 치료 반응의 예측에 있어서 PD-L1과 함께 또는 독립적으로 사용될 수 있는 바이오 마커로서 이용될 수 있다.

[60] 도 2b의 (a), (b), 및 (c)를 참조하면, 항 PD-1 치료가 수행된 비소세포성 폐암 환자들로부터 획득한 종양 조직에 대한 PD-L1 및 PVR의 발현 양상을 분석한 결과가 도시된다. 도 2b의 (b)를 참조하면, 각 환자의 종양 조직에서 분석한 PD-L1과 PVR의 Tumor proportion score (TPS) 분포 양상이 도시되어 있고, PD-L1과 PVR에 대한 median cut-off value 는 각각 TPS 10 %와 TPS 60 %로 나타난다. 이를 기준으로, 본 실험에서는 PD-L1 및 PVR 각각에 대하여 발현률이 median cut-off value (PD-L1: TPS 10 %, PVR: TPS 60 %) 이상인 경우 양성으로, median cut-off value 미만인 경우 음성으로 판별한다. 이에, 비소세포성 폐암 환자들은 PD-L1 양성 및 PVR 양성 (PD-L1+/PVR+), PD-L1 양성 및 PVR 음성 (PD-L1+/PVR-), PD-L1 음성 및 PVR 양성 (PD-L1-/PVR+) 및 PD-L1 음성 및 PVR 음성 (PD-L1-/PVR-) 으로 분류될 수 있다. 도 2b의 (c)를 참조하면, 비소세포성

폐암 환자 중 약 24 %는 PD-L1-/PVR-, 22 %는 PD-L1+/PVR-로 나타난다.

[61] 이상의 실시예 1의 결과로, PVR 또는, PD-L1 및 PVR은, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 치료 반응에 관한 정보 제공 방법에서 치료 반응의 예측을 위한 바이오 마커로서 이용될 수 있다.

[62] 실시예 2: PD-L1 및 PVR의 발현 양상에 기초한 PD-1 차단제에 대한 조기 치료 반응 예측_비소세포성 폐암 환자

[63] 이하에서는 도 3a 내지 3c를 참조하여, 비소세포성 폐암 환자의 종양 조직 내 PD-L1과 PVR의 발현 양상에 따른 항 PD-1 치료 반응 예측에 대한 평가 결과를 설명한다.

[64] 도 3a 내지 3c는 본 발명의 다양한 실시예에서 바이오 마커로서 이용되는 PD-L1과 PVR의 발현 양상에 따른, 비소세포성 폐암 환자의 항 PD-1 치료 반응 예측에 대한 평가 결과를 도시한 것이다.

[65] 이하의 실험에서는, 20 세 이상의 재발성/전이성 비소세포성 폐암으로 확진되었고 이전의 백금 기반 화학요법이 실패하였으며 PD-1 차단을 1 회 이상 수행한 119명의 환자가 실험군으로 설정되었다. 이때, 치료 효능은 1 차 니볼루맙 (nivolumab) 주입 후 약 8 주째에 조영 증강 CT를 사용하여 CR (complete response), PR (partial response) 및 SD (stable disease) 로 정의된 임상 반응에 기초하여 평가된다. 반응자 (R, responder) 는 PR 또는 SD가 6 개월 이상이고 비 반응자 (NR, non-responder) 는 6 개월 미만의 PD 또는 SD인 환자로 정의된다.

[66] 도 3a의 (a) 및 (b)를 참조하면 RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) 에 따른 항 PD-1 치료에 대한 반응성의 평가 결과가 도시된다. 보다 구체적으로, 도 3a의 (a)를 참조하면, 기저치 수준 (전처리) 에서 전체 환자군의 38 %는 항 PD-1 치료에 대하여 반응성을 보이는 것으로 나타난다. 한편, 도 3a의 (b)를 참조하면, PD-L1의 발현과 PVR의 발현을 함께 고려했을 때, 항 PD-1 치료에 대한 반응 예측력이 PD-L1을 단독으로 이용했을 때보다 높아진 것으로 나타난다. 특히, PD-L1 발현 양성인 환자군에 대하여 PVR 발현 음성인 환자 (PD-L1+/PCR-) 의 경우, PVR 발현 양성인 환자 (PD-L1+/PCR+) 보다 PD-1 차단 치료에 대한 반응성이 더 높은것으로 나타난다. 도 3a의 (c), (d) 및 (e)를 참조하면, PD-1 차단 치료에 대한 반응 예측용 바이오 마커로서 PD-L1 혹은 PVR을 단독으로 이용했을 때보다, PD-L1과 PVR을 함께 이용했을 때, 예측의 정확도가 높아질 수 있다.

[67] 도 3b를 참조하면, PD-L1+/PVR-, PD-L1+/PVR+, PD-L1-/PVR- 및 PD-L1-/PVR+의 4 가지 발현 양상을 갖는 비소세포성 폐암 환자들에 대한 무 진행 생존률 (progression free survival) 이 도시된다. 보다 구체적으로, PD-1 차단 치료에 대한 마커로서 PD-L1 및 PVR을 모두 고려했을 때, 치료 반응성이 가장 높은 것으로 예측되는 PD-L1+/PVR-의 환자군은 무 진행 생존률이 나머지 군들에 비하여 가장 높은 것으로 나타난다. 나아가, PD-1 차단에 대하여 치료

반응이 낮을 것으로 예측되는 PD-L1-/PVR- 및 PD-L1-/PVR+의 환자군은 무 진행 생존률이 나머지 군들에 비하여 낮은 것으로 나타난다.

[68] 도 3c의 (a) 및 (b)를 참조하면, PD-L1+/PVR-, PD-L1+/PVR+, PD-L1-/PVR- 및 PD-L1-/PVR+의 4 가지 발현 양상을 갖는 비소세포성 폐암 환자들에 대한 무 진행 생존률 및 전체 생존률 (overall survial) 이 도시된다. 전술한 도 3c의 결과와 마찬가지로, 치료 반응성이 가장 높은 것으로 예측되는 PD-L1+/PVR-의 환자군은 치료 경과에 따른 무 진행 생존률 및 전체 생존률이 나머지 군들에 비하여 가장 높은 것으로 나타난다. 그 다음, PD-L1+/PVR+의 환자군, PD-L1-/PVR-의 환자군 및 PD-L1-/PVR+의 환자군 순서로 치료 경과에 따른 무 진행 생존률 및 전체 생존률이 높은것으로 나타난다. 즉, PD-1 차단에 대하여 치료 반응이 낮을 것으로 예측되는 PD-L1-/PVR+의 환자군은 무 진행 생존률 및 전체 생존률이 가장 낮은 것으로 나타난다.

[69] 이상의 실시예 2의 결과로, PD-L1 및 PVR은 면역 항암 요법에 대한 반응 예측을 위한 마커로서 이용될 수 있으며, 두 개의 바이오 마커에 대한 발현 양상에 따라 PD-1 치료에 대한 반응을 평가할 수 있다. 예를 들어, PD-L1 발현 양성 및 PVR 발현 음성인 환자군은 PD-1 차단 반응에 대하여 높은 반응성을 갖는 것으로 평가할 수 있다. 나아가, PD-L1 발현 음성 및 PVR 발현 양성인 환자군은 PD-1 차단 반응에 대하여 낮은 반응성을 갖는 것으로 평가할 수 있고, 이러한 환자군에게는 PD-1 차단 요법과 상이한 면역 관문 차단 요법 예를 들어, PVR의 수용체인 TIGIT 차단 요법이 제안되거나 PD-1 차단 요법 및 TIGIT 차단 요법의 병용치료가 제안될 수 있다.

[70] 실시예 3: PD-L1 및 PVR의 발현 양상에 기초한 PD-1 차단제에 대한 조기 치료 반응 예측_마우스 모델

[71] 이하에서는 도 4a 내지 4d를 참조하여, 마우스 모델의 종양 조직 내 PD-L1과 PVR의 발현 양상에 따른 항 PD-1 치료 반응 예측에 대한 평가 결과를 설명한다.

[72] 도 4a 내지 4d는 본 발명의 다양한 실시예에서 바이오 마커로서 이용되는 PD-L1과 PVR의 발현 양상에 따른, 마우스 모델에 대한 항 PD-1 치료 반응 정도를 유전자 조절을 이용하여 검증한 결과를 도시한 것이다.

[73] 도 4a를 참조하면, PD-L1+/PVR-, PD-L1+/PVR+, PD-L1-/PVR- 및 PD-L1-/PVR+의 4가지 발현 양상을 갖는 종양 세포주를 획득하기 위해, PD-L1 및 PVR 발현 양성을 나타내는 마우스 모델의 종양 세포주 MC38에 대하여 선택적으로 PD-L1 및/또는 PVR을 KO (Knock-out) 하도록 CRISPR-Cas9 기술을 수행하였다. 그 결과, PD-L1+/PVR+의 세포주인 WT (wild type) MC 38, PD-L1-/PVR+의 세포주인 PD-L1 KO MC 38, PD-L1+/PVR-의 세포주인 PVR KO MC 38 및 PD-L1-/PVR-의 세포주인 dKO MC 38을 획득할 수 있었다.

[74] 도 4b를 참조하면, 도 4a에서 전술한 방법에 의해 구축된 4 가지 종양 세포주를 마우스 모델에 착상한 후, 종양 진행 대하여 분석한 결과가 도시된다. 보다 구체적으로, PD-L1 또는 PVR 발현 음성인 마우스 모델 (PD-L1 KO MC 38 착상

및 PVR KO MC 38 착상 모델) 의 경우, PD-L1 및 PVR 발현 양성인 마우스 모델 (WT MC 38 착상 모델) 보다 종양 진행이 느린 것으로 나타난다. 특히, PD-L1 및 PVR 발현 모두 음성인 마우스 모델 (dKO MC 38 착상 모델) 은 다른 마우스 모델보다 종양 진행 속도가 크게 느린 것으로 나타난다.

[75] 도 4c의 (a) 및 (b)를 참조하면, 종양 세포주 및 종양 세포주가 착상된 숙주 (host) 인 마우스의 PD-L1 또는 PVR의 발현 양성 여부에 따른 종양 진행의 분석 결과가 도시된다. 보다 구체적으로, 마우스 모델에 대하여 PD-L1 또는 PVR을 KO한 경우, PD-L1 및 PVR 발현 양성의 WT 마우스 모델과 유사한 정도로 종양이 빠르게 진행되는 것으로 나타난다. 이러한 결과는, 종양 세포주가 착상된 숙주 (host) 인 마우스 모델에서의 PD-L1 또는 PVR의 발현 양성 여부는, 종양 (tumor) 세포주에서의 PD-L1 또는 PVR의 발현 양성 여부보다, 영향력이 적은 것을 의미할 수 있다. 즉, 종양 진행의 진행은 마우스에 착상된 종양 세포주 의존적일 수 있다.

[76] 도 4d의 (a) 내지 (d)를 참조하면, PD-L1 KO MC38의 종양 세포주를 이식한 마우스 모델 및 PVR KO MC38의 종양 세포주를 이식한 마우스 모델에 대한 생존률 및 종양 진행 분석 결과가 도시된다. 보다 구체적으로, PD-L1+/PVR-의 PVR KO MC38의 종양 세포주를 이식한 마우스 모델은, PD-L1-/PVR+의 PD-L1 KO MC38의 종양 세포주를 이식한 마우스 모델보다, 항 PD-1 차단제 (αPD-1) 처리에 따라 생존률이 큰 폭으로 증가하고, 종양의 진행을 큰 폭으로 늦추는 것으로 나타난다.

[77] 이상의 실시예 3의 결과로 마우스 모델로부터 획득한 종양 조직 내의 PD-L1과 PVR의 발현 양상, 보다 구체적으로 이식된 종양 세포주 및 숙주의 PD-L1과 PVR의 발현 양상에 따라 항 PD-1 치료 반응의 차이를 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 이에, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 치료 반응에 대한 예측 반응에 관한 정보 제공 방법 및 이를 이용한 키트는 PD-L1 및 PVR의 발현 양상에 기초하여 면역 항암 요법의 치료 반응을 예측함에 따라, 환자의 종양 미세 환경을 고려한 맞춤형 면역 항암 요법을 제안할 수 있다.

[78] 실시예 4: PD-L1 및 PVR의 발현 양상에 기초한, 치료 반응성 높은 면역 항암 요법의 설정

[79] 이하에서는, 도 5a 및 도 5b를 참조하여 PD-L1 및 PVR의 발현 양상에 기초한, PD-1 차단의 대안 치료 요법을 설정하는 방법에 대하여 구체적으로 설명한다.

[80] 도 5a 및 5b는 본 발명의 일 실시예에 따른 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법에 따라, PD-1 차단 치료 반응 여부 또는 면역 관문 리간드 발현에 따라 적절한 면역 항암 치료 방법을 제시할 수 있는 결과를 도시한 것이다.

[81] 도 5a의 (a) 및 (b)를 참조하면, 실시예 3에서 전술한, PD-L1 KO MC38의 종양 세포주가 착상된 PD-L1-/PVR+의 마우스 모델에 대한, 면역 항암 요법에 따른 치료 반응의 분석 결과를 도시한다. 이때, 수행된 면역 항암 요법은 항 PD-1 치료, 항 TIGIT 치료, 및 항 PD-1/항 TIGIT의 병용치료이고, PD-L1-/PVR+의 마우스

모델은 본 발명의 다양한 실시예에 따른 치료 반응에 관한 정보 제공 방법에 따라 PD-1 차단에 대한 치료 반응성이 낮은 것으로 예측될 수 있다.

[82] 도 5a의 (a) 및 (b)를 참조하면 PD-L1-/PVR+의 마우스 모델의 경우, 항 PD-1 치료를 수행했을 때 보다 항 TIGIT 치료, 및 항 PD-1/항 TIGIT의 병용치료를 수행했을 때, 높은 생존률 및 낮은 속도의 종양 진행을 보인다. 즉, PD-L1-/PVR+의 마우스 모델은 항 TIGIT 치료, 및 항 PD-1/항 TIGIT의 병용치료에 대한 반응성이 항 PD-1 치료보다 높을 수 있다. 이와 같이 PD-L1 및 PVR의 발현 양상에 따라 치료 반응성이 높은 면역 항암 요법이 상이할 수 있다.

[83] 도 5b를 참조하면, 비소세포성 폐암 환자 1 (patient no. 1) 의 경우, 면역 관문 리간드인 PD-L1과 함께 B7-1 및 B7-2가 발현하는 것으로 나타난다. 즉, PD-L1 과 PD-1의 반응을 저해하는 PD-1 차단제가 투여되더라도, 환자 1은 종양 조직의 B7-1 및 B7-2와 T 세포의 CTLA-4의 반응에 의해 항 PD-1 치료에 대한 반응성이 낮을 수 있다. 이에, 환자 1은 항 PD-1 치료와 함께 항 CTL-4 치료를 함께 병용했을 때, 항 PD-1 치료를 단독으로 수행했을 때 보다 높은 항암 치료 효과를 기대할 수 있다.

[84] 나아가, 비소세포성 폐암 환자 2 (patient no. 2) 의 경우, PD-L1과 함께 B7-1 및 B7-2, PVR이 발현하는 것으로 나타난다. 즉, PD-L1 과 PD-1의 반응을 저해하는 PD-1 차단제가 투여되더라도, 환자 2는 종양 조직의 B7-1 및 B7-2와 T-세포의 CTLA-4의 반응 또는, 종양 조직의 PVR과 T-세포의 TIGIT의 반응에 의해 항 PD-1 치료에 대한 반응성이 낮을 수 있다. 이에, 환자 2는 항 PD-1 치료와 함께, 항 CTL-4 치료 또는/및 항 TIGIT 치료를 함께 병용했을 때, 항 PD-1 치료를 단독으로 수행했을 때 보다 높은 항암 치료 효과를 기대할 수 있다.

[85] 이상의 실시예 4의 결과로, 본 발명의 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법에 따라, 항 PD-1 치료에 대해 반응성이 낮을 것으로 평가된 PD-L1-/PVR+ 환자군에 대한 대안 치료로서 항 TIGIT 치료 또는 항 PD-1/항 TIGIT의 병용치료가 효과적일 수 있음을 확인하였다. 이에, 본 발명은 개체의 면역 항암 요법, 특히 PD-1 차단에 대한 조기 치료 반응을 높은 민감도로 예측함에 따라, 항 PD-1 치료에 대한 진행 여부 또는 타 면역 치료 요법과의 병용치료 여부를 빠르게 결정하도록 정보를 제공할 수 있는 효과가 있다.

[86] 실시예 1 내지 실시예 4의 결과는 PD-L1 및 PVR의 발현 양상에 기초하여 비소세포성 폐암 환자의 1 차 치료 후 반응이 조기에 예측될 수 있음을 나타낸다. 즉, PD-L1 및 PVR, 또는 PVR은 비소세포성 폐암의 치료 반응 예측에 대한 실용적인 지표가 될 수 있다.

[87] 그러나, 본 발명은 전술한 것에 제한되지 않고 보다 다양한 면역 치료 방법에 대하여 치료 반응 예측에 대한 정보를 제공하는 것에 이용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 항 CTLA-4 치료, 항 PD-1 치료, 항 CD28 치료, 항 KIR 치료, 항 TCR 치료, 항 LAG-3 치료, 항 TIM-3 치료, 항 TIGIT 치료, 항 A2aR 치료, 항 ICOS 치료, 항 OX40 치료, 항 4-1BB 치료 및 항 GITR 치료로 구성된 그룹 중 선택된

적어도 하나의 요법에 대하여 치료 반응의 예측에 관한 정보를 제공하도록 구성될 수 있다.

[88] 나아가, 본 발명은 개체로부터 분리된 생물학적 시료에 대하여, PD-L1 및 PVR의 발현 수준을 각각 측정하도록 구성된 제제를 포함함에 따라 면역 항암 요법에 대한 치료 반응을 예측하도록 구성된 정보 제공용 키트를 더 제공할 수 있다.

[89] 본 발명의 여러 실시예들의 각각 특징들이 부분적으로 또는 전체적으로 서로 결합 또는 조합 가능하며, 당업자가 충분히 이해할 수 있듯이 기술적으로 다양한 연동 및 구동이 가능하며, 각 실시예들이 서로에 대하여 독립적으로 실 시 가능할 수도 있고 연관 관계로 함께 실시 가능할 수도 있다.

[90] 이상 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 더욱 상세하게 설명하였으나, 본 발명은 반드시 이러한 실시예로 국한되는 것은 아니고, 본 발명 의 기술사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양하게 변형 실시될 수 있다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범 위가 한정되는 것은 아니다. 그러므로, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

[91] 이 발명을 지원한 국가연구개발사업 1, 과제고유번호: 2017R1A5A1014560, 부처명: 과학기술정보통신부, 연구관리전문기관: 한국연구재단, 연구사업명: 선도연구센터사업 이학분야 (SRC), 연구과제명: 비임파성 장기 면역 연구센터 (Center for Immune Research on Non-lymphoid Organ, 기여율: 1/5, 주관기관: 연세대학교 산학협력단, 연구기간: 20170601 ~ 20240228

[92] 이 발명을 지원한 국가연구개발사업 2, 과제고유번호: 2018M3A9H3024850, 부처명: 과학기술정보통신부, 연구관리전문기관: 한국연구재단, 연구사업명: 바이오의료기술개발사업-그랜드챌린지, 연구과제명: 엔지니어드 박테리아 기반 정밀 면역 치료법 개발, 기여율: 1/5, 주관기관: 연세대학교 산학협력단, 연구기간: 20180401 ~ 20261231,

[93] 이 발명을 지원한 국가연구개발사업 3,과제고유번호: 2015R1A2A1A10056084, 부처명: 식품의약품안전평가원, 연구관리전문기관: 식품의약품안전평가원, 연구사업명: 안전성 평가기술 개발 연구 사업(개인맞춤약물 평가기반연구), 연구과제명: 면역항암제 약물반응 예측/평가 방법 개발 연구, 기여율: 1/5, 주관기관: 연세대학교 산학협력단, 연구기간: 20180516 ~ 20201130,

[94] 이 발명을 지원한 국가연구개발사업 4, 과제고유번호: NRF-2017M3A9E9072669, 부처명: 과학기술정보통신부, 연구관리전문기관: 한국연구재단, 연구사업명: 바이오·의료기술개발사업, 연구과제명: 환자유래

순환 종양세포를 이용한 고정밀 전임상 모델, 구축을 통한 항암제에 대한 획득 내성 기전 규명과 치료전략 제시, 기여율: 1/5, 주관기관: 연세대학교 산학협력단, 연구기간: 20170901 ~ 20220531

[95] 이 발명을 지원한 국가연구개발사업 5, 과제고유번호: NRF-2017R1D1A1B03029874, 부처명: 과학기술정보통신부, 연구관리전문기관: 한국연구재단, 연구사업명: 이공학개인기초연구 (기본,지역), 연구과제명: 폐암환자 말초혈액의 면역마커를 이용 면역항암제, 치료예측인자 규명을 통한 효율적인 면역항암치료 전략구축, 기여율: 1/5, 주관기관: 연세대학교 산학협력단, 연구기간: 20170601 ~ 20200531

청구범위

[청구항 1] 개체로부터 분리된 생물학적 시료에 대하여, PD-L1 (programmed cell death ligand-1) 및 PVR (poliovirus receptor) 의 발현 수준을 각각 측정하는 단계; 및

측정된 상기 PD-L1 및 PVR의 발현 수준을 기초로 상기 개체에 대한 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가하는 단계를 포함하는, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법.

[청구항 2] 제1항에 있어서,

상기 개체는, 비소세포성 폐암 의심 개체이고,

상기 생물학적 시료는, 종양 조직, 혈액, 혈청 및 혈장으로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나를 포함하고, 면역 항암 요법이 수행되기 전 또는, 후 상기 개체로부터 분리된, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법.

[청구항 3] 제1항에 있어서,

상기 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가하는 단계는,

측정된 상기 PD-L1 및 PVR 각각의 발현 수준이 미리 결정된 수준 이상일 경우 양성으로, 상기 미리 결정된 수준 미만일 경우 음성으로 결정하는 단계, 및

상기 PD-L1 및 PVR의 양성 또는 음성 여부를 기초로, 상기 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가하는 단계를 포함하고,

상기 면역 항암 요법은,

항 PD-1 치료, 항 TIGIT 치료, 및 항 PD-1/항 TIGIT 병용치료로 구성된 그룹 중 선택된 하나의 요법인, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법.

[청구항 4] 제3항에 있어서,

상기 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가하는 단계는,

상기 PD-L1 발현 양성이고 상기 PVR 발현 음성인 개체의 경우,

상기 PD-L1 발현 양성이고 상기 PVR 발현 양성인 개체, 상기 PD-L1 발현 음성이고 상기 PVR 발현 음성인 개체 및 상기 PD-L1 발현 음성이고 상기 PVR 발현 양성인 개체 중 하나의 개체보다 상기 항 PD-1 치료에 대한 반응성이 높은 것으로 평가하는 단계를 포함하는, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법.

[청구항 5] 제3항에 있어서,

상기 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가하는 단계는,

상기 PD-L1 발현 음성이고 상기 PVR 발현 양성인 개체의 경우,

상기 항 PD-1 치료보다 상기 항 TIGIT 치료 또는, 상기 항 PD-1/항 TIGIT 병용치료에 대한 반응성이 높은 것으로 평가하는 단계를 포함하는, 면역

항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법.

[청구항 6] 제3항에 있어서,
상기 미리 결정된 수준은, 상기 PD-L1 및 상기 PVR 각각에 대하여 TPS (Tumor proportion score) 10 % 및 TPS 60 %인, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법.

[청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 면역 항암 요법은,
항 CTLA-4 치료, 항 PD-1 치료, 항 CD28 치료, 항 KIR 치료, 항 TCR 치료, 항 LAG-3 치료, 항 TIM-3 치료, 항 TIGIT 치료, 항 A2aR 치료, 항 ICOS 치료, 항 OX40 치료, 항 4-1BB 치료 및 항 GITR 치료로 구성된 그룹 중 선택된 적어도 하나의 요법인, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법.

[청구항 8] 면역 항암 요법이 수행되기 전 및 후에 개체로부터 분리된 생물학적 시료 각각에 대하여 PVR의 발현 수준을 측정하는 제1 단계, 및
상기 PVR의 발현 수준을 기초로, 상기 개체에 대한 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가하는 제2 단계를 포함하는, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법.

[청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 면역 항암 요법은, 항 PD-1 치료이고,
상기 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가하는 단계는,
상기 PVR의 발현 수준이 상기 항 PD-1가 수행되기 전의 수준보다 높은 개체의 경우,
상기 PVR의 발현 수준이 상기 항 PD-1가 수행되기 전의 수준과 동일하거나 낮은 개체보다, 상기 항 PD-1 치료에 대한 반응성이 낮은 것으로 평가하는 단계를 포함하는, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공 방법.

[청구항 10] 개체로부터 분리된 생물학적 시료에 대하여, PD-L1 및 PVR의 발현 수준을 각각 측정하도록 구성된 제제를 포함하는, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공용 키트.

[청구항 11] 제10항에 있어서,
상기 PD-L1 및 PVR 각각의 미리 결정된 발현 수준을 기초로 상기 면역 항암 요법의 치료 반응에 대하여 양성 또는 음성으로 나타나도록 구성되고,
상기 면역 항암 요법은,
항 PD-1 치료, 항 TIGIT 치료, 및 항 PD-1/항 TIGIT 병용치료로 구성된 그룹 중 선택된 하나의 요법인, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공용 키트.

[청구항 12] 제11항에 있어서,

상기 PD-L1의 발현 수준이 상기 미리 결정된 발현 수준 이상이고 상기 PVR의 발현 수준이 상기 미리 결정된 발현 수준 미만인 개체의 경우, 상기 항 PD-1 치료 반응에 대하여 양성으로 나타나도록 더 구성된, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공용 키트.

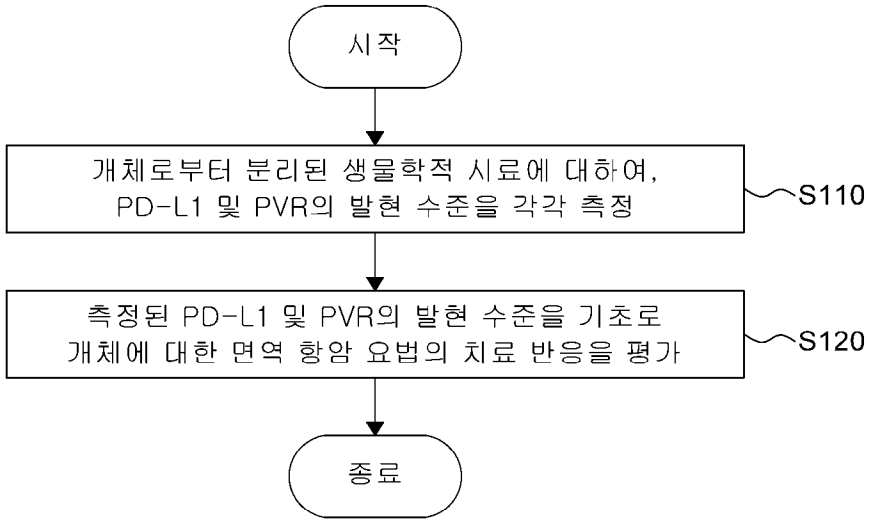
[청구항 13] 제11항에 있어서,
상기 PD-L1의 발현 수준이 상기 미리 결정된 발현 수준 미만이고 상기 PVR의 발현 수준이 상기 미리 결정된 발현 수준 이상인 개체의 경우, 상기 항 PD-1 치료에 대하여 음성으로 또는, 상기 항 TIGIT 치료 또는 상기 항 PD-1/항 TIGIT 병용치료에 대하여 양성으로 나타나도록 더 구성된, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공용 키트.

[청구항 14] 제11항에 있어서,
상기 미리 결정된 발현 수준은, 상기 PD-L1 및 상기 PVR 각각에 대하여 1 % 내지 10 %의 발현률인, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공용 키트.

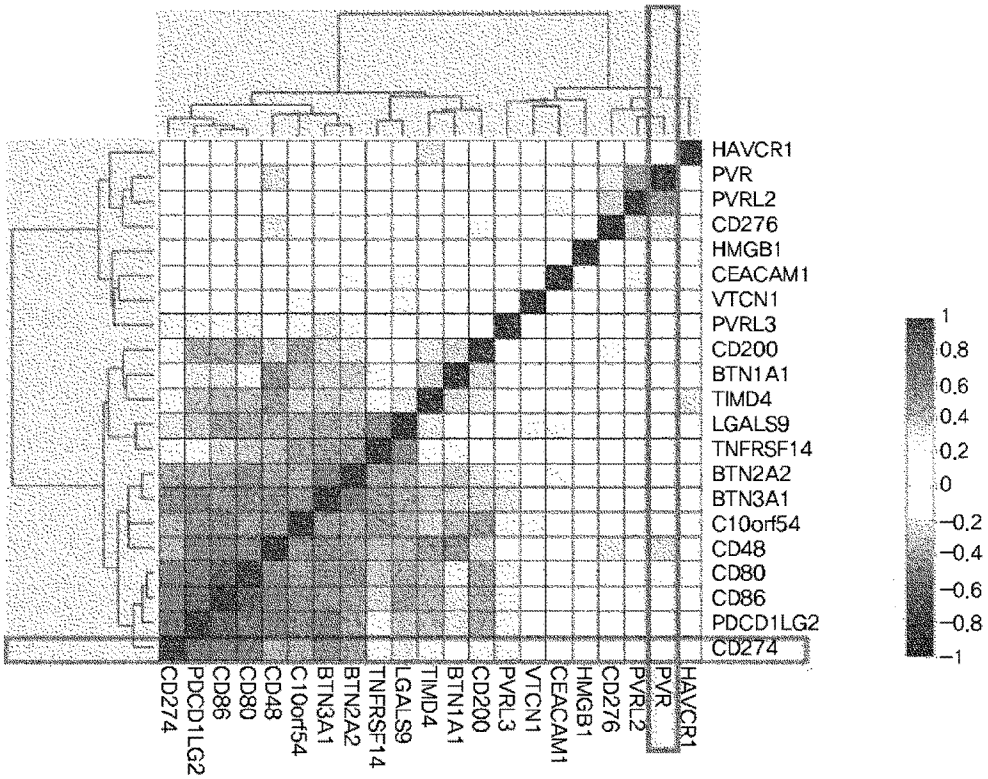
[청구항 15] 제10항에 있어서,
상기 개체는, 비소세포성 폐암 의심 개체이고,
상기 생물학적 시료는, 종양 조직, 혈액, 혈청 및 혈장으로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나를 포함하고, 면역 항암 요법이 수행되기 전 또는, 후 상기 개체로부터 분리된, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공용 키트.

[청구항 16] 제10항에 있어서,
상기 면역 항암 요법은,
항 CTLA-4 치료, 항 PD-1 치료, 항 CD28 치료, 항 KIR 치료, 항 TCR 치료, 항 LAG-3 치료, 항 TIM-3 치료, 항 TIGIT 치료, 항 A2aR 치료, 항 ICOS 치료, 항 OX40 치료, 항 4-1BB 치료 및 항 GITR 치료로 구성된 그룹 중 선택된 적어도 하나의 요법인, 면역 항암 요법의 치료 반응에 관한 정보 제공용 키트.

[도1]

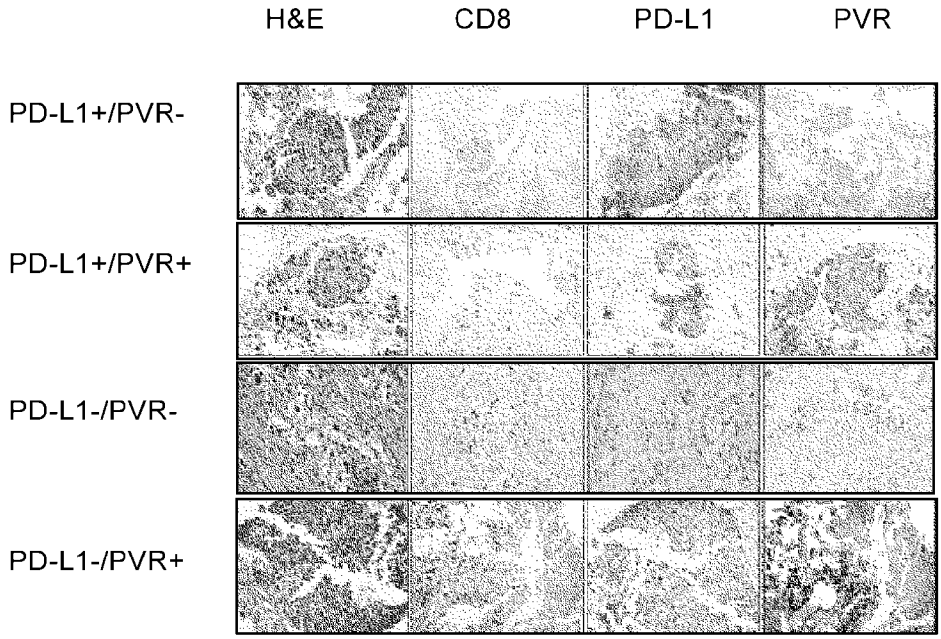

시작
개체로부터 분리된 생물학적 시료에 대하여,
PD-L1 및 PVR의 발현 수준을 각각 측정
S110
측정된 PD-L1 및 PVR의 발현 수준을 기초로
개체에 대한 면역 항암 요법의 치료 반응을 평가
S120
종료

[도2a]

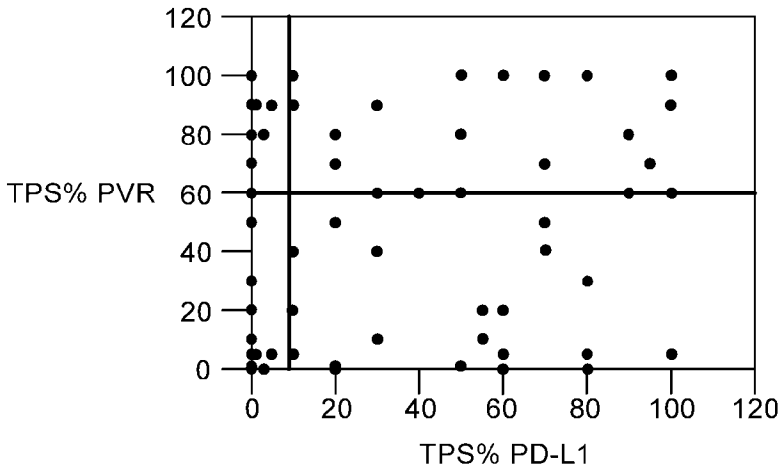

HAVCR1
PVR
PVRL2
CD276
HMGB1
CEACAM1
VTCN1
PVRL3
CD200
BTN1A1
TIMD4
LGALS9
TNFRSF14
BTN2A2
BTN3A1
C10orf54
CD48
CD80
CD86
PDCD1LG2
CD274
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
−0.2
−0.4
−0.6
−0.8
−1

[도2b]

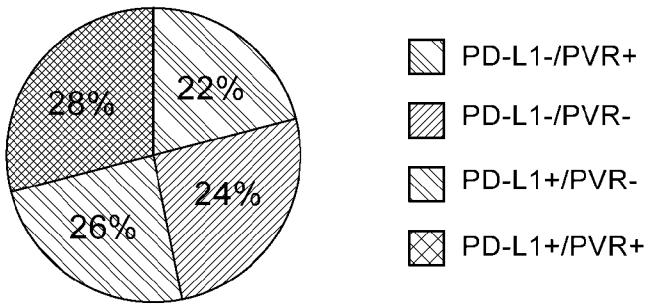
(a)


H&E
CD8
PD-L1
PVR
PD-L1+/PVR-
PD-L1+/PVR+
PD-L1-/PVR-
PD-L1-/PVR+

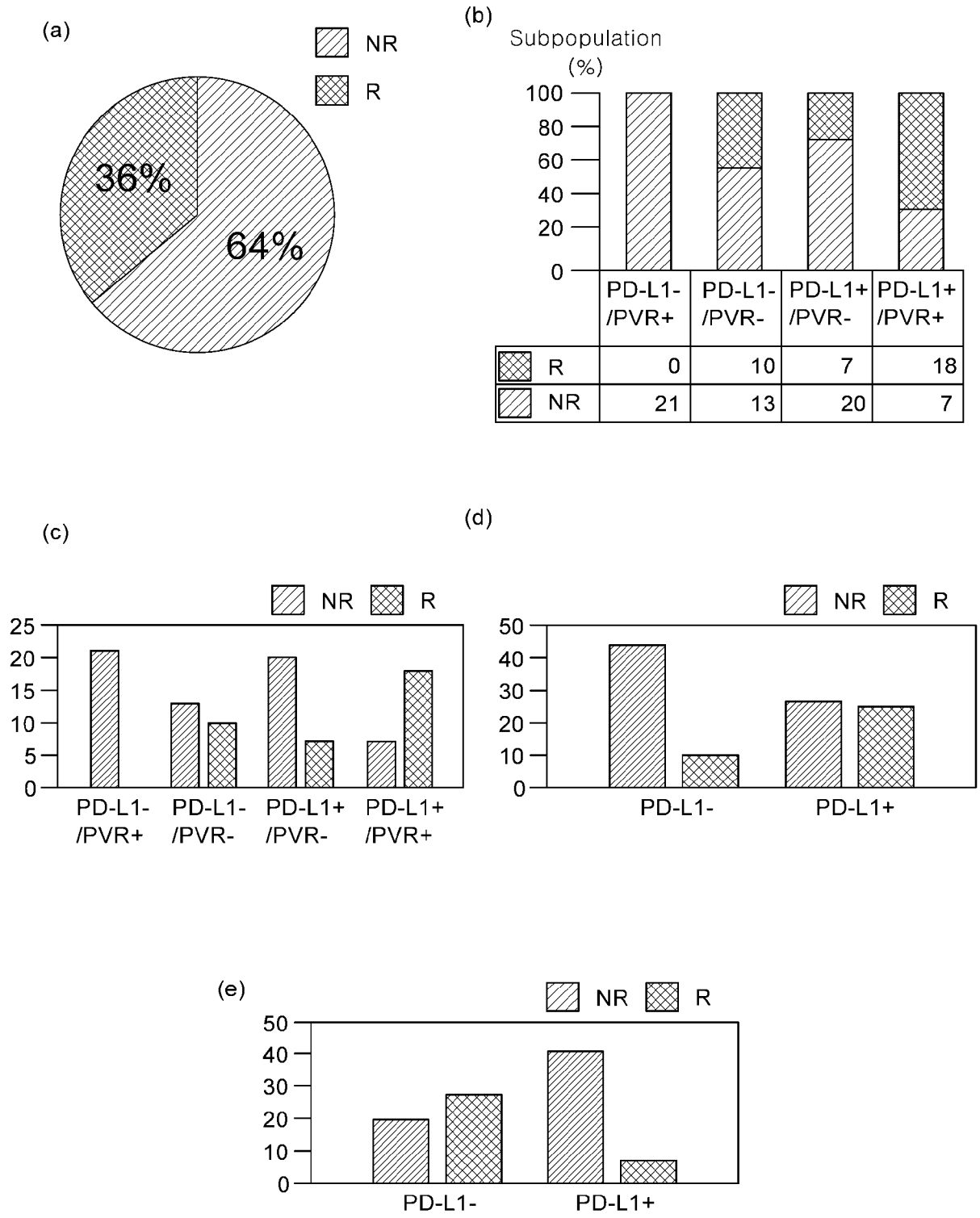
(b)


120
100
80
TPS% PVR 60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
120
TPS% PD-L1

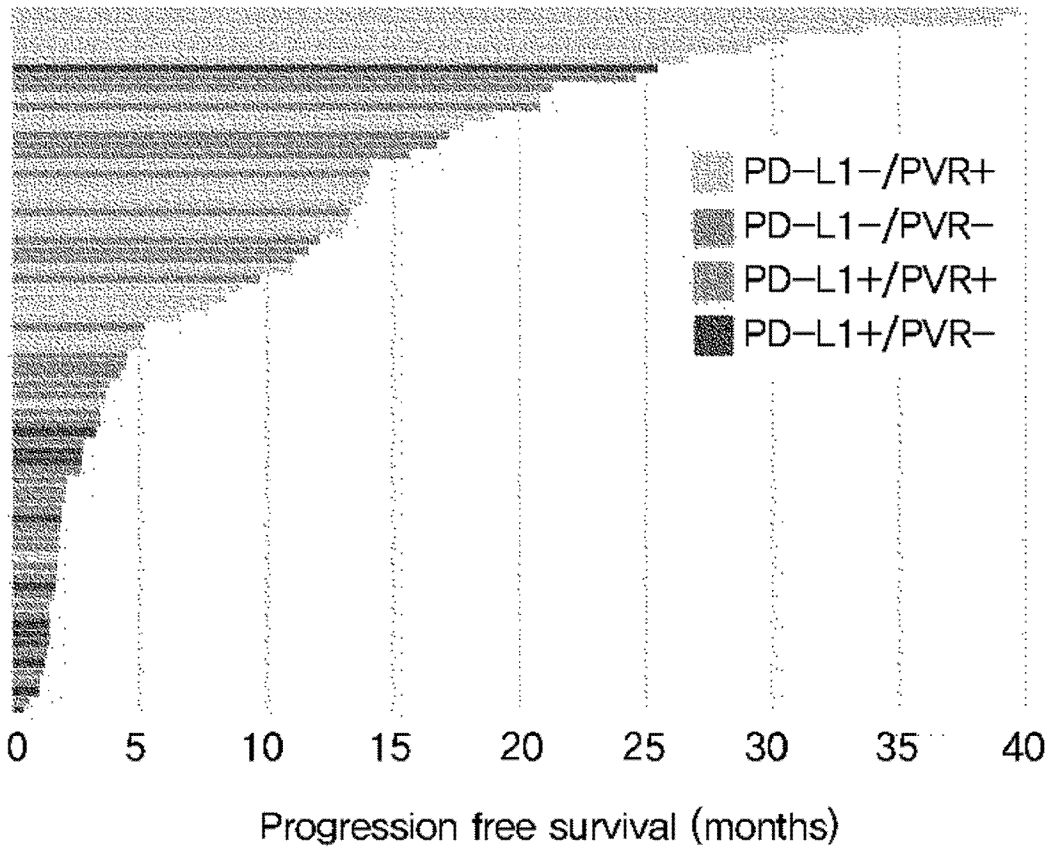
(c)


28%
22%
24%
26%
PD-L1-/PVR+
PD-L1-/PVR-
PD-L1+/PVR-
PD-L1+/PVR+

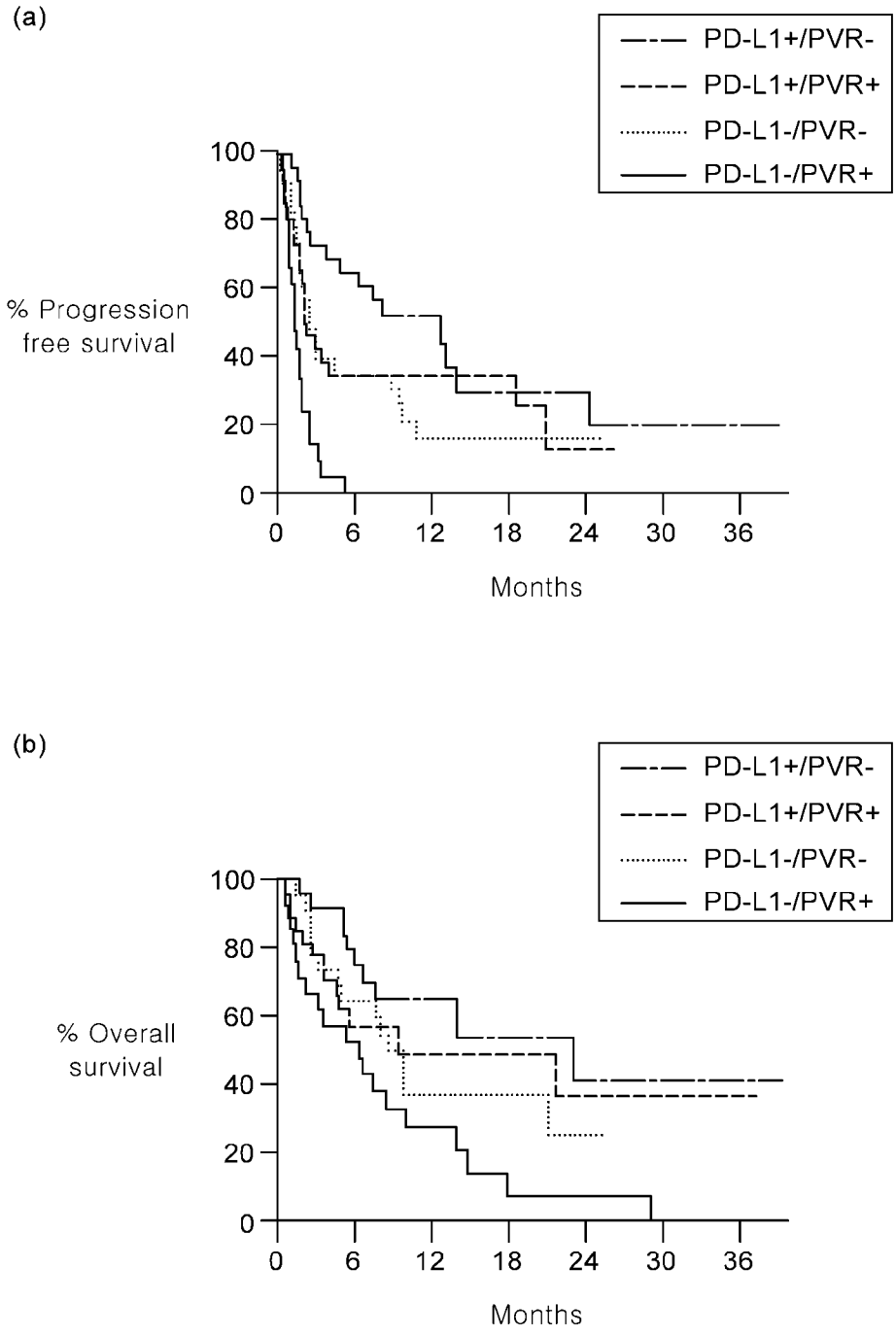
[도3a]


(a)
NR
R
36%
64%
(b)
Subpopulation
(%)
100
80
60
40
20
0
PD-L1-/PVR+
PD-L1-/PVR-
PD-L1+/PVR-
PD-L1+/PVR+
R 0 10 7 18
NR 21 13 20 7
(c)
NR R
25
20
15
10
5
0
PD-L1-/PVR+
PD-L1-/PVR-
PD-L1+/PVR-
PD-L1+/PVR+
(d)
NR R
50
40
30
20
10
0
PD-L1-
PD-L1+
(e)
NR R
50
40
30
20
10
0
PD-L1-
PD-L1+

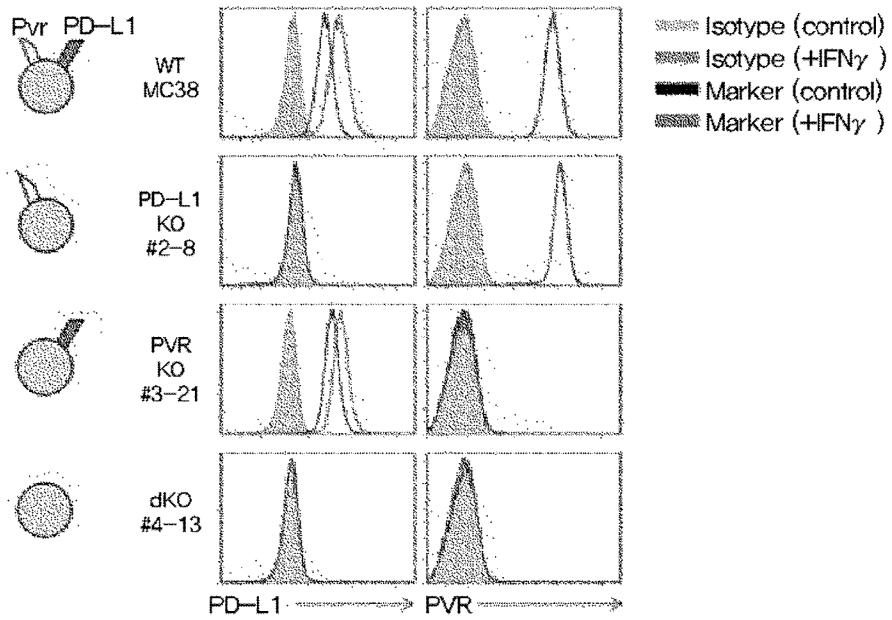
[도3b]


PD-L1-/PVR+
PD-L1-/PVR-
PD-L1+/PVR+
PD-L1+/PVR-
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Progression free survival (months)

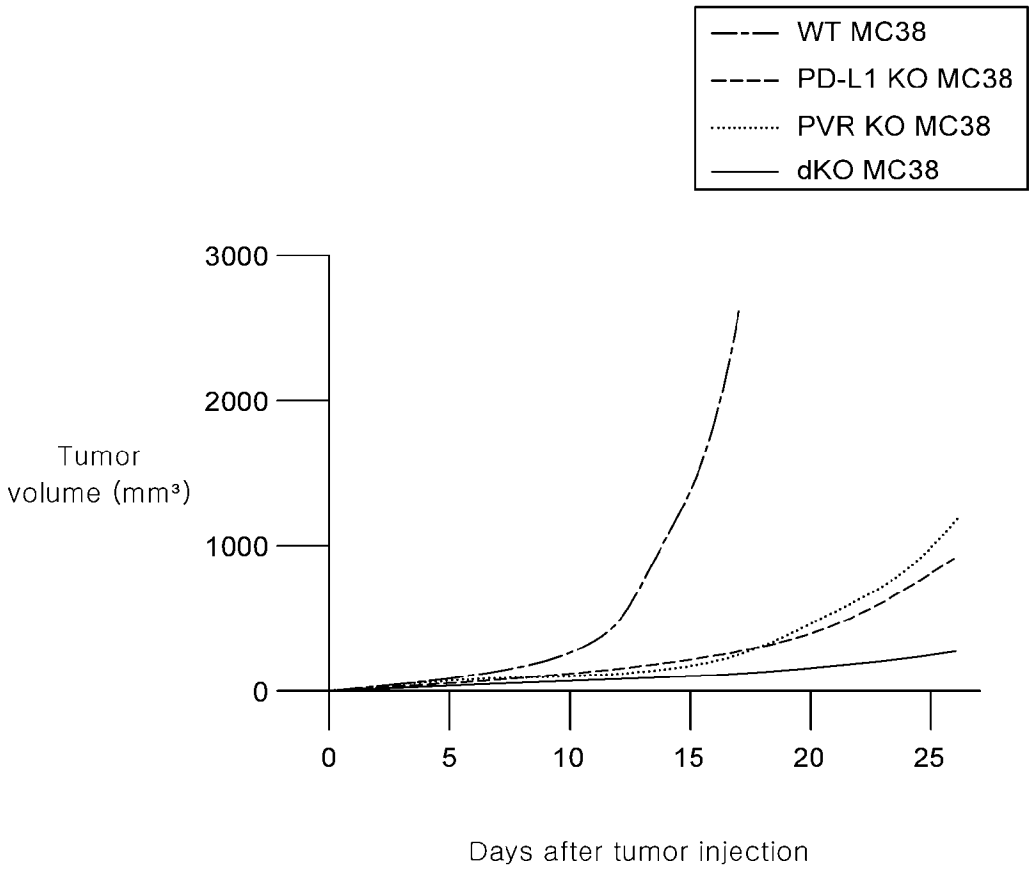
[도3c]


(a)
PD-L1+/PVR-
PD-L1+/PVR+
PD-L1-/PVR-
PD-L1-/PVR+
% Progression free survival
100
80
60
40
20
0
0
6
12
18
24
30
36
Months
(b)
PD-L1+/PVR-
PD-L1+/PVR+
PD-L1-/PVR-
PD-L1-/PVR+
% Overall survival
100
80
60
40
20
0
0
6
12
18
24
30
36
Months

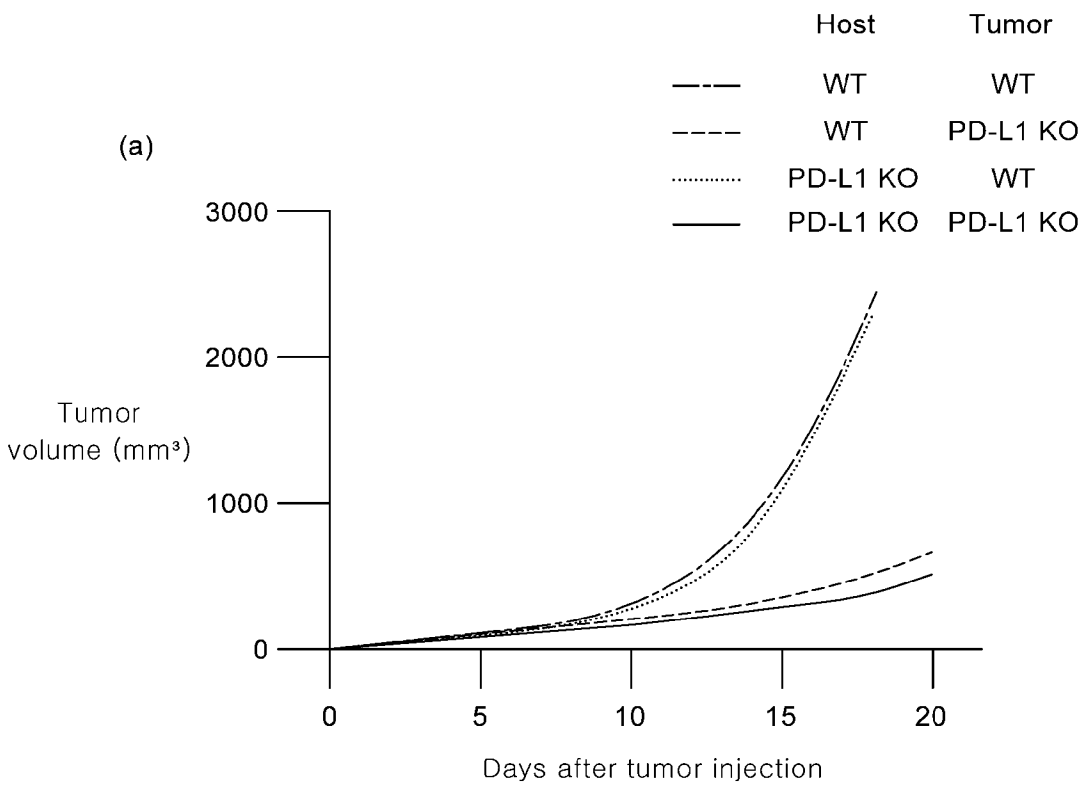
[도4a]

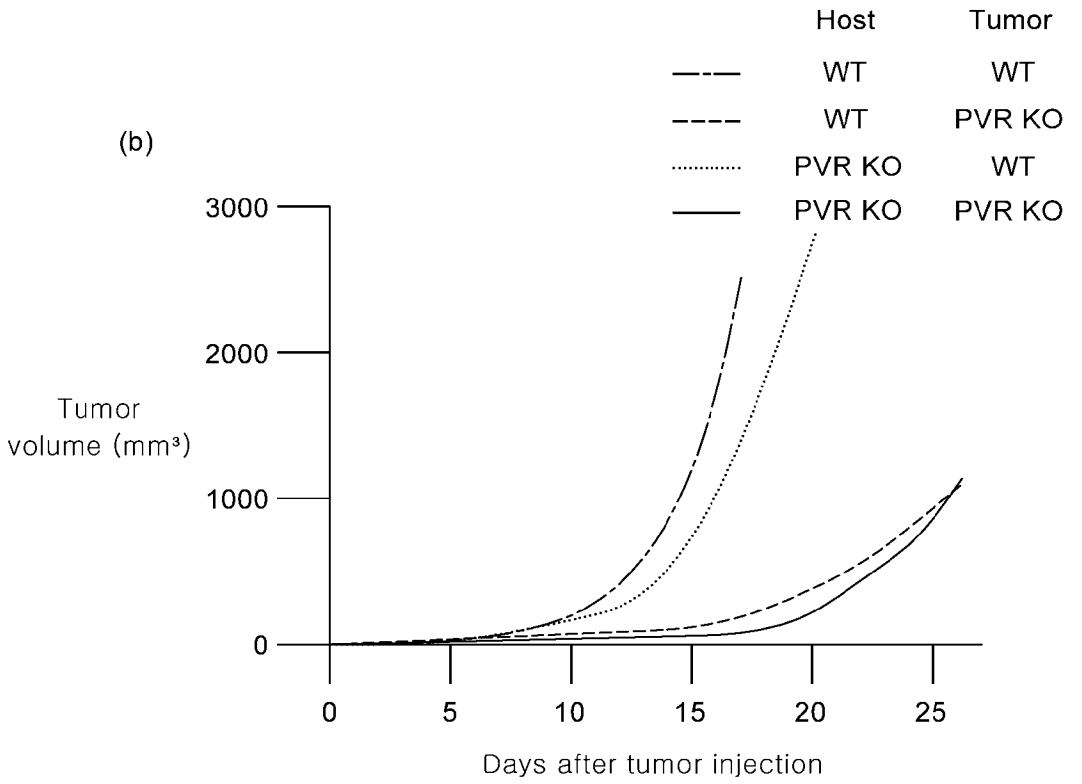

Pvr PD-L1
WT MC38
PD-L1 KO #2-8
PVR KO #3-21
dKO #4-13
Isotype (control)
Isotype (+IFNγ)
Marker (control)
Marker (+IFNγ)
PD-L1
PVR

[도4b]

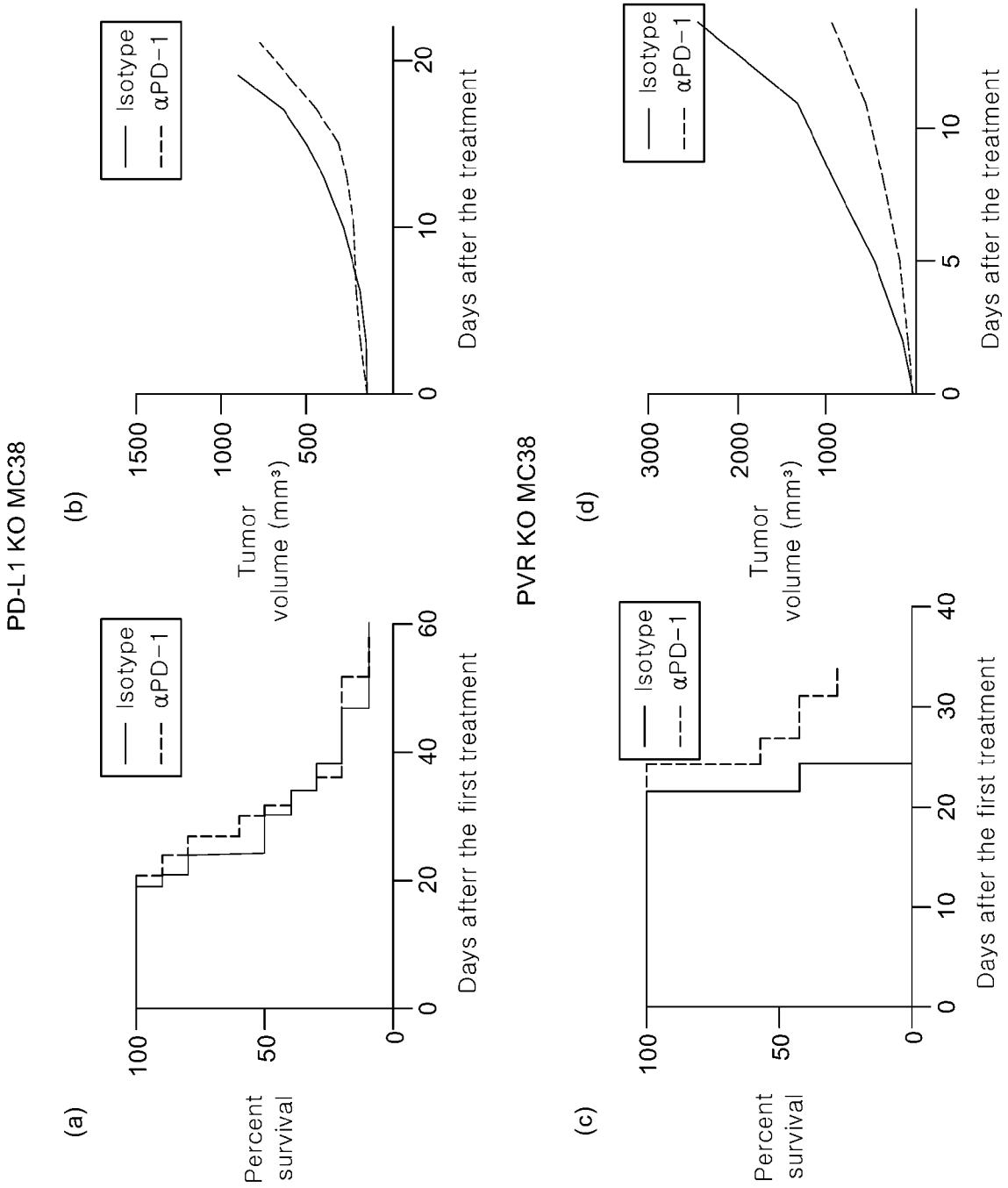

WT MC38
PD-L1 KO MC38
PVR KO MC38
dKO MC38
Tumor volume (mm³)
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
25
Days after tumor injection

[도4c]

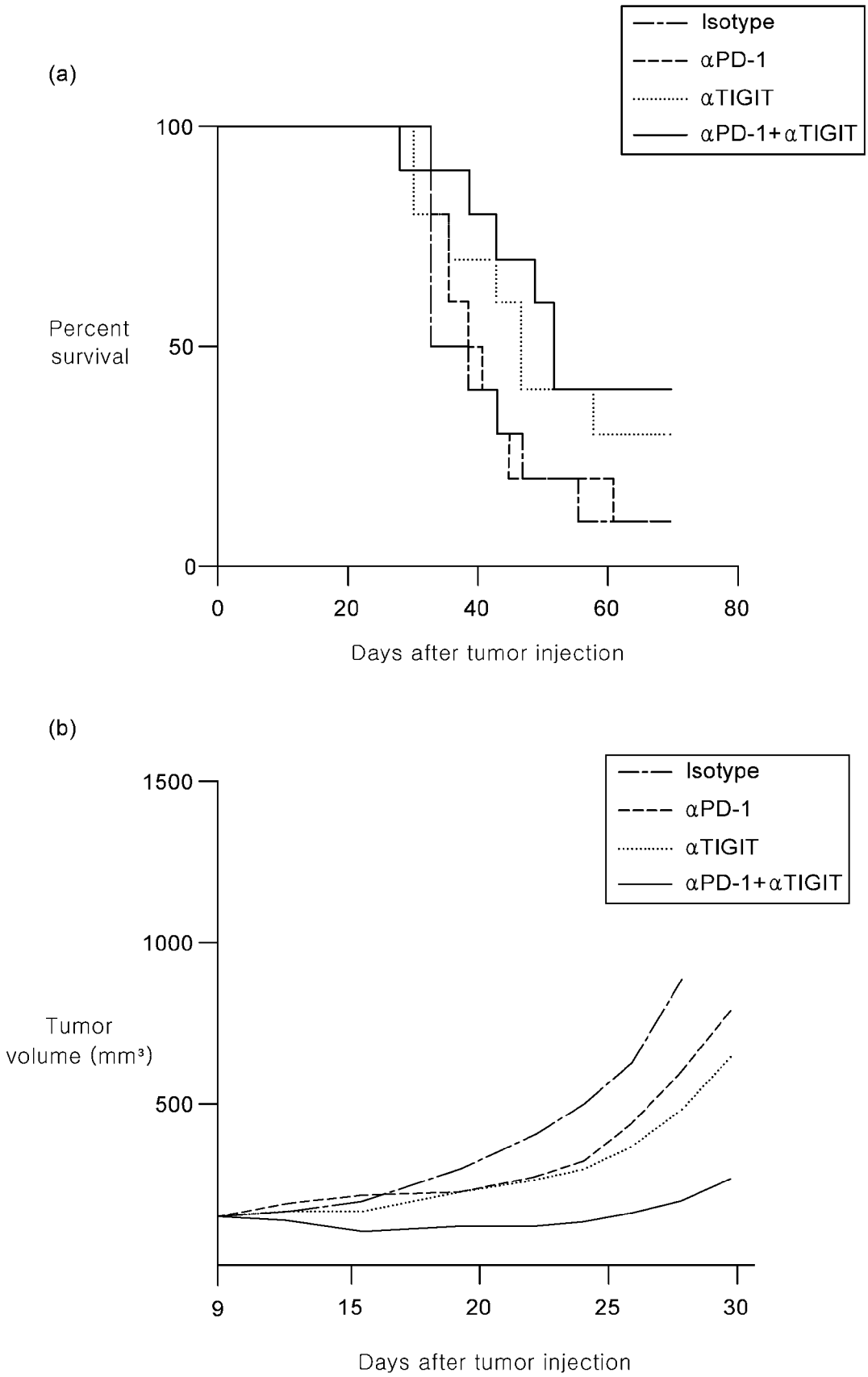

(a)
Host
Tumor
WT
WT
WT
PD-L1 KO
PD-L1 KO
WT
PD-L1 KO
PD-L1 KO
Tumor volume (mm³)
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
Days after tumor injection


(b)
Host
Tumor
WT
WT
WT
PVR KO
PVR KO
WT
PVR KO
PVR KO
Tumor volume (mm³)
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
25
Days after tumor injection

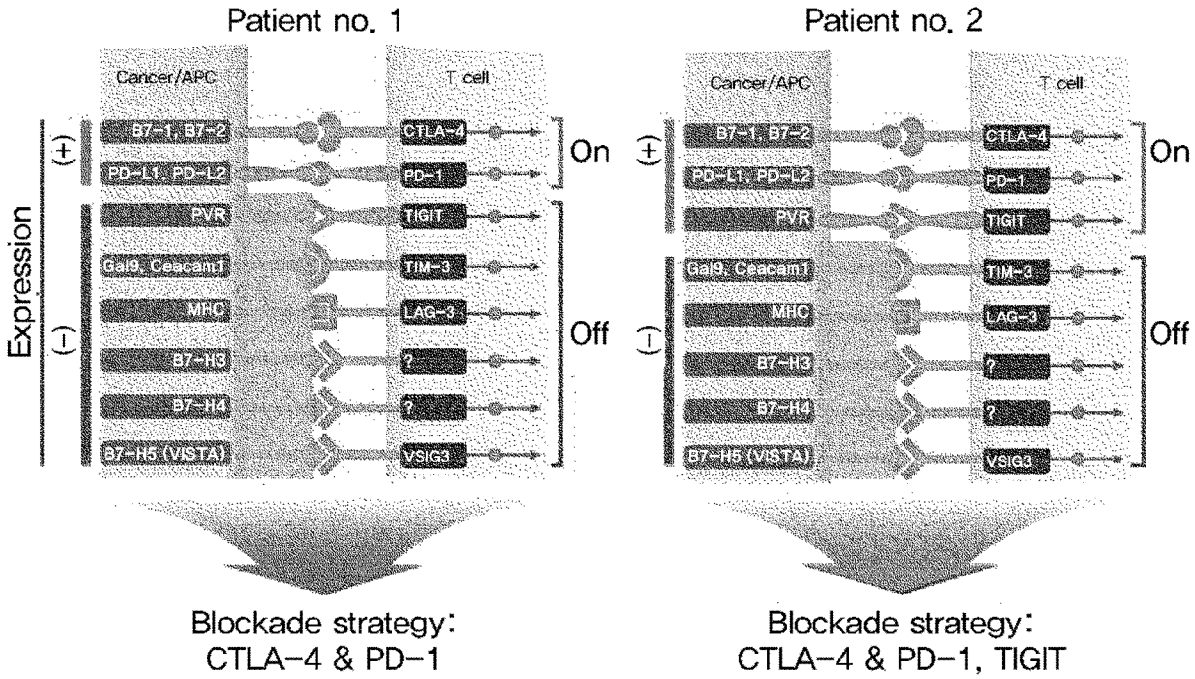
[도4d]


PD-L1 KO MC38
PVR KO MC38
(a)
(b)
(c)
(d)
Isotype
αPD-1
Percent survival
Tumor volume (mm³)
Days afterr the first treatment
Days after the first treatment
Days after the treatment
100
50
0
1500
1000
500
3000
2000
1000
0
10
20
30
40
60
5

[도5a]


(a)
Isotype
αPD-1
αTIGIT
αPD-1+αTIGIT
Percent survival
100
50
0
0
20
40
60
80
Days after tumor injection
(b)
Isotype
αPD-1
αTIGIT
αPD-1+αTIGIT
Tumor volume (mm³)
1500
1000
500
9
15
20
25
30
Days after tumor injection

[도5b]


Patient no. 1
Cancer/APC
T cell
B7-1, B7-2
PD-L1, PD-L2
PVR
Gal9, Ceacam1
MHC
B7-H3
B7-H4
B7-H5 (VISTA)
CTLA-4
PD-1
TIGIT
TIM-3
LAG-3
?
?
VSIG3
On
Off
Expression
(+)
(-)
Blockade strategy:
CTLA-4 & PD-1
Patient no. 2
Cancer/APC
T cell
B7-1, B7-2
PD-L1, PD-L2
PVR
Gal9, Ceacam1
MHC
B7-H3
B7-H4
B7-H5 (VISTA)
CTLA-4
PD-1
TIGIT
TIM-3
LAG-3
?
?
VSIG3
On
Off
Blockade strategy:
CTLA-4 & PD-1, TIGIT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2019/011022

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 33/68(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N 33/68; A61K 39/395; C07K 16/28; C12N 15/09; C12Q 1/68; G01N 1/30; G01N 21/64; G01N 33/50; G01N 33/574

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: PD-L1 (programmed cell death ligand-1), PVR (poliovirus receptor), immunity, kit

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2018-503373 A (GENENTECH INC.) 08 February 2018 See abstract; and claims 1, 10, 18-20, 27.	1-2,7,10,15-16
A		3-6,8-9,11-14
Y	HUNG, Alice L. et al. TIGIT and PD-1 dual checkpoint blockade enhances antitumor immunity and survival in GBM. ONCOIMMUNOLOGY. 2018, vol. 7, pages 1-13 See abstract; figure 8.	1-2,7,10,15-16
X	STAMM, Hauke et al. Immune checkpoints PVR and PVRL2 are prognostic markers in AML and their blockade represents a new therapeutic option. ONCOGENE. 2018, vol. 37, pages 5269-5280 See abstract; and figures 5, 6.	8
Y	KR 10-2018-0091024 A (CLEARLIGHT DIAGNOSTICS LLC.) 14 August 2018 See abstract; and claims 1, 4, 22-25.	1-2,7,10,15-16
A	KR 10-2018-0008449 A (GENENTECH, INC.) 24 January 2018 See abstract; and claims 8-11.	1-16
A	KR 10-2017-0032350 A (GENENTECH, INC. et al.) 22 March 2017 See abstract; and claims 25-28, 33, 38, 41-42.	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 NOVEMBER 2019 (27.11.2019)	**02 DECEMBER 2019 (02.12.2019)**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2019/011022

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2015-0131269 A (GENENTECH, INC.) 24 November 2015 See abstract; and claims 2, 10, 18-20, 27.	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2019/011022

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 2018-503373 A	08/02/2018	CN 107208138 A	26/09/2017
		EP 3240908 A2	08/11/2017
		US 2017-0260594 A1	14/09/2017
		WO 2016-109546 A2	07/07/2016
		WO 2016-109546 A3	01/09/2016
KR 10-2018-0091024 A	14/08/2018	AU 2016-364917 A1	21/06/2018
		CA 3007292 A1	08/06/2017
		CN 108474723 A	31/08/2018
		EP 3384269 A1	10/10/2018
		EP 3384269 A4	01/05/2019
		JP 2019-507352 A	14/03/2019
		US 2019-0113423 A1	18/04/2019
		WO 2017-096248 A1	08/06/2017
KR 10-2018-0008449 A	24/01/2018	AR 104613 A1	02/08/2017
		AU 2016-262074 A1	09/11/2017
		CA 2983282 A1	17/11/2016
		CN 107667119 A	06/02/2018
		EP 3294770 A1	21/03/2018
		JP 2018-520996 A	02/08/2018
		MX 2017014381 A	02/03/2018
		US 2018-0030138 A1	01/02/2018
		WO 2016-183326 A1	17/11/2016
KR 10-2017-0032350 A	22/03/2017	AU 2015-288232 A1	02/03/2017
		BR 112017000497 A2	07/11/2017
		CA 2954868 A1	14/01/2016
		CN 106604933 A	26/04/2017
		EP 3166974 A1	17/05/2017
		EP 3309174 A1	18/04/2018
		JP 2017-530691 A	19/10/2017
		MX 2017-000419 A	16/08/2017
		RU 2017-103495 A	14/08/2018
		RU 2017-103495 A3	15/01/2019
		SG 11201700207 A	27/02/2017
		US 2016-0009805 A1	14/01/2016
		US 2018-0022809 A1	25/01/2018
		WO 2016-007235 A1	14/01/2016
KR 10-2015-0131269 A	24/11/2015	AR 095363 A1	14/10/2015
		AU 2014-235453 A1	08/10/2015
		AU 2017-225061 A1	28/09/2017
		BR 112015023120 A2	21/11/2017
		CA 2905798 A1	25/09/2014
		CN 105209919 A	30/12/2015
		CN 105209919 B	05/03/2019
		CN 110079599 A	02/08/2019
		EP 2972373 A2	20/01/2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2019/011022

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		EP 2972373 B1	09/10/2019
		HK 1212769 A1	17/06/2016
		JP 2016-520800 A	14/07/2016
		JP 2019-060883 A	18/04/2019
		JP 6483082 B2	13/03/2019
		KR 10-2018-0103192 A	18/09/2018
		MX 2015-011774 A	01/12/2015
		RU 2015-139224 A	21/04/2017
		RU 2015-139224 A3	12/03/2018
		RU 2701378 C2	26/09/2019
		SG 10201701380 A	27/04/2017
		SG 11201507333 A	29/10/2015
		US 2015-0071910 A1	12/03/2015
		US 2016-0222118 A1	04/08/2016
		US 2017-0052188 A1	23/02/2017
		US 2018-0313845 A1	01/11/2018
		US 2019-0195882 A1	27/06/2019
		WO 2014-151006 A2	25/09/2014
		WO 2014-151006 A3	27/11/2014

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2019/011022

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G01N 33/68(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

G01N 33/68; A61K 39/395; C07K 16/28; C12N 15/09; C12Q 1/68; G01N 1/30; G01N 21/64; G01N 33/50; G01N 33/574

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: PD-L1(programmed cell death ligand-1), PVR(poliovirus receptor), 면역(immunity), 키트(kit)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	JP 2018-503373 A (GENENTECH INC.) 2018.02.08 요약; 및 청구항 1, 10, 18-20, 27 참조.	1-2,7,10,15-16
A		3-6,8-9,11-14
Y	Alice L. H. 등, `TIGIT and PD-1 dual checkpoint blockadeenhances antitumor immunity and survival in GBM', ONCOIMMUNOLOGY, 2018, 7권, 페이지 1-13 초록; 도면 8 참조.	1-2,7,10,15-16
X	Hauke S. 등, `Immune checkpoints PVR and PVRL2 are prognostic markers in AML and their blockade represents a new therapeutic option', ONCOGENE, 2018, 37권, 페이지 5269-5280 초록; 및 도면 5, 6 참조.	8
Y	KR 10-2018-0091024 A (클리어라이트 다이어그노스틱스 엘엘씨) 2018.08.14 요약; 및 청구항 1, 4, 22-25 참조.	1-2,7,10,15-16
A	KR 10-2018-0008449 A (제넨테크, 인크.) 2018.01.24 요약; 및 청구항 8-11 참조.	1-16
A	KR 10-2017-0032350 A (제넨테크, 인크. 등) 2017.03.22 요약; 및 청구항 25-28,33,38,41-42 참조.	1-16

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2019년 11월 27일 (27.11.2019)	2019년 12월 02일 (02.12.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
박제현
전화번호 +82-42-481-3349

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2019/011022

C (계속). 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2015-0131269 A (제넨테크, 인크.) 2015.11.24 요약; 및 청구항 2,10,18-20,27 참조.	1-16

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2019/011022

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 2018-503373 A	2018/02/08	CN 107208138 A	2017/09/26
		EP 3240908 A2	2017/11/08
		US 2017-0260594 A1	2017/09/14
		WO 2016-109546 A2	2016/07/07
		WO 2016-109546 A3	2016/09/01
KR 10-2018-0091024 A	2018/08/14	AU 2016-364917 A1	2018/06/21
		CA 3007292 A1	2017/06/08
		CN 108474723 A	2018/08/31
		EP 3384269 A1	2018/10/10
		EP 3384269 A4	2019/05/01
		JP 2019-507352 A	2019/03/14
		US 2019-0113423 A1	2019/04/18
		WO 2017-096248 A1	2017/06/08
KR 10-2018-0008449 A	2018/01/24	AR 104613 A1	2017/08/02
		AU 2016-262074 A1	2017/11/09
		CA 2983282 A1	2016/11/17
		CN 107667119 A	2018/02/06
		EP 3294770 A1	2018/03/21
		JP 2018-520996 A	2018/08/02
		MX 2017014381 A	2018/03/02
		US 2018-0030138 A1	2018/02/01
		WO 2016-183326 A1	2016/11/17
KR 10-2017-0032350 A	2017/03/22	AU 2015-288232 A1	2017/03/02
		BR 112017000497 A2	2017/11/07
		CA 2954868 A1	2016/01/14
		CN 106604933 A	2017/04/26
		EP 3166974 A1	2017/05/17
		EP 3309174 A1	2018/04/18
		JP 2017-530691 A	2017/10/19
		MX 2017-000419 A	2017/08/16
		RU 2017-103495 A	2018/08/14
		RU 2017-103495 A3	2019/01/15
		SG 11201700207 A	2017/02/27
		US 2016-0009805 A1	2016/01/14
		US 2018-0022809 A1	2018/01/25
		WO 2016-007235 A1	2016/01/14
KR 10-2015-0131269 A	2015/11/24	AR 095363 A1	2015/10/14
		AU 2014-235453 A1	2015/10/08
		AU 2017-225061 A1	2017/09/28
		BR 112015023120 A2	2017/11/21
		CA 2905798 A1	2014/09/25
		CN 105209919 A	2015/12/30
		CN 105209919 B	2019/03/05
		CN 110079599 A	2019/08/02
		EP 2972373 A2	2016/01/20

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2019/011022

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		EP 2972373 B1	2019/10/09
		HK 1212769 A1	2016/06/17
		JP 2016-520800 A	2016/07/14
		JP 2019-060883 A	2019/04/18
		JP 6483082 B2	2019/03/13
		KR 10-2018-0103192 A	2018/09/18
		MX 2015-011774 A	2015/12/01
		RU 2015-139224 A	2017/04/21
		RU 2015-139224 A3	2018/03/12
		RU 2701378 C2	2019/09/26
		SG 10201701380 A	2017/04/27
		SG 11201507333 A	2015/10/29
		US 2015-0071910 A1	2015/03/12
		US 2016-0222118 A1	2016/08/04
		US 2017-0052188 A1	2017/02/23
		US 2018-0313845 A1	2018/11/01
		US 2019-0195882 A1	2019/06/27
		WO 2014-151006 A2	2014/09/25
		WO 2014-151006 A3	2014/11/27