



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0103150
(43) 공개일자 2018년09월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2878 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2018-7024267
(22) 출원일자(국제) 2017년01월17일
심사청구일자 2018년08월23일
(85) 번역문제출일자 2018년08월23일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2017/050244
(87) 국제공개번호 WO 2017/130076
국제공개일자 2017년08월03일
(30) 우선권주장
62/286,616 2016년01월25일 미국(US)

(71) 출원인
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트
235
(72) 발명자
롱 후아
미국 캘리포니아주 94070 산 칼로스 브리탄 애비
뉴 3464
탈 아론 데이비드
미국 캘리포니아주 92129 샌 디에고 부르조이스
웨이 14381
(74) 대리인
제일특허법인(유)

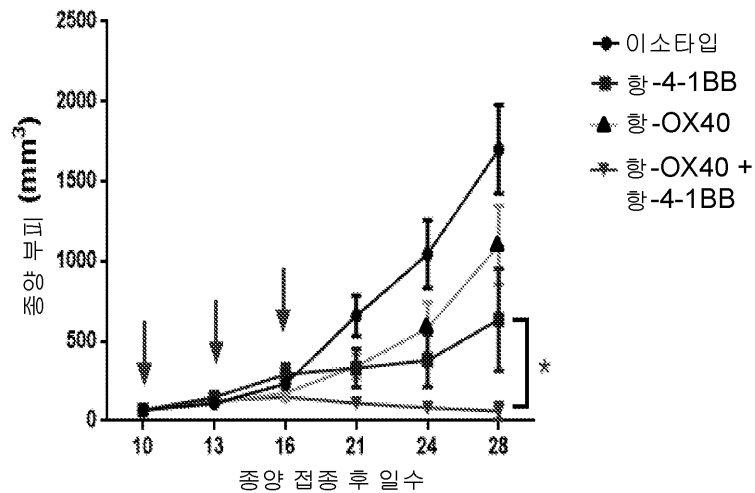
전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 암을 치료하기 위한 OX40 작용제 및 4-1BB 작용제 단클론 항체의 조합

(57) 요약

본원은 OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 병용 요법, 및 암의 치료를 위한 상기 병용 요법의 용도를 기재한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 16/2875 (2013.01)

A61K 2039/507 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

개체에게 OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 병용 요법을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

OX40 작용제가, OX40에 특이적으로 결합하고,

서열번호 7에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)의 VH 상보 결정 영역 1(CDR1), VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 및

서열번호 8에 나타난 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역(VL)의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL 을 포함하는 단클론 항체인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

4-1BB 작용제가, 4-1BB에 특이적으로 결합하고,

서열번호 17에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 및

서열번호 18에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL 을 포함하는 단클론 항체인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

OX40 단클론 항체가 서열번호 1에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 2에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 4에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 5에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하고;

4-1BB 단클론 항체가 서열번호 11에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 12에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 13에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 14에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 15에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 16에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

OX40 단클론 항체가 서열번호 9에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

4-1BB 단클론 항체가 서열번호 19에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,
OX40 작용제 및 4-1BB 작용제가 별개로, 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,
OX40 작용제가 4-1BB 작용제로부터 떨어진 시간에 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,
OX40 작용제가 2주마다 투여되고, 4-1BB 작용제가 4주마다 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,
OX40 작용제가 2주마다 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 1.5, 3, 5 및 10 mg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 투여되고, 4-1BB 작용제가 4주마다 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 및 500 mg으로 이루어진 군로부터 선택된 개체 당 고정된 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,
암이 고형 종양인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,
암이 흑색종, 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 간 세포 암종, 신장 세포 암종(RCC), 방광암, 자궁 경부암, 위암 또는 비소세포 폐암(NSCLC)인, 방법.

청구항 13

4-1BB 작용제와 병용으로 사용하기 위한, OX40 작용제를 포함하는 개체에서 암을 치료하기 위한 약제.

청구항 14

제13항에 있어서,
OX40 작용제가, OX40에 특이적으로 결합하고,
서열번호 7에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)의 VH 상보 결정 영역 1(CDR1), VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 및
서열번호 8에 나타난 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역(VL)의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL을 포함하는 단클론 항체인, 약제.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서,
4-1BB 작용제가, 4-1BB에 특이적으로 결합하고,
서열번호 17에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 및
서열번호 18에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL

을 포함하는 단클론 항체인, 약제.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

OX40 단클론 항체가 서열번호 1에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 2에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 3에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 4에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 5에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 6에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하고;

4-1BB 단클론 항체가 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 14에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 15에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 16에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 약제.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

OX40 단클론 항체가 서열번호 9에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 약제.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

4-1BB 단클론 항체가 서열번호 19에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 약제.

청구항 19

OX40 작용제와 병용으로 사용하기 위한, 4-1BB 작용제를 포함하는 개체에서 암의 치료를 위한 약제.

청구항 20

제19항에 있어서,

4-1BB 작용제가, 4-1BB에 특이적으로 결합하고,

서열번호 17에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 및

서열번호 18에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL

을 포함하는 단클론 항체인, 약제.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서,

OX40 작용제가, OX40에 특이적으로 결합하고,

서열번호 7에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)의 VH 상보 결정 영역 1(CDR1), VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 및

서열번호 8에 나타낸 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역(VL)의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL

을 포함하는 단클론 항체인, 약제.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

OX40 단클론 항체가 서열번호 1에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 2에 나타낸 아미노산 서

열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 4에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 5에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하고,

4-1BB 단클론 항체가 서열번호 11에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 12에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 13에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 14에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 15에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 16에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 약제.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

OX40 단클론 항체가 서열번호 9에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 약제.

청구항 24

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

4-1BB 단클론 항체가 서열번호 19에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 약제.

청구항 25

제1 용기, 제2 용기 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트로서, 상기 제1 용기는 OX40 작용제를 포함하는 약제의 1회 이상의 투여량을 포함하고, 상기 제2 용기는 4-1BB 작용제를 포함하는 약제의 1회 이상의 투여량을 포함하고, 상기 패키지 삽입물은 약제를 사용하여 암을 개체에서 치료하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 26

제25항에 있어서,

OX40 작용제가, OX40에 특이적으로 결합하고,

서열번호 7에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)의 VH 상보 결정 영역 1(CDR1), VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 및

서열번호 8에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL

을 포함하는 단클론 항체인, 키트.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서,

4-1BB 작용제가, 4-1BB에 특이적으로 결합하고,

서열번호 17에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 및

서열번호 18에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL

을 포함하는 단클론 항체인, 키트.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

OX40 단클론 항체가 서열번호 1에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 2에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 4에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 5에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하고;

4-1BB 단클론 항체가 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 14에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 15에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 16에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 키트.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

OX40 단클론 항체가 서열번호 9에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 키트.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

4-1BB 단클론 항체가 서열번호 19에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 키트.

청구항 31

암의 치료에서 사용하기 위한 OX40 작용제를 포함하는 조성물로서, 상기 OX40 작용제가 4-1BB 작용제와의 병용에서 별개로, 동시에 또는 순차적으로 사용하기 위한 것인, 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서,

OX40 작용제가, OX40에 특이적으로 결합하고,

서열번호 7에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)의 VH 상보 결정 영역 1(CDR1), VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 및

서열번호 8에 나타낸 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역(VL)의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL을 포함하는 단클론 항체인, 조성물.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서,

4-1BB 작용제가, 4-1BB에 특이적으로 결합하고,

서열번호 17에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 및

서열번호 18에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL

을 포함하는 단클론 항체인, 조성물.

청구항 34

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

OX40 단클론 항체가 서열번호 1에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 2에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 3에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 4에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 5에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 6에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하고;

4-1BB 단클론 항체가 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 14에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 15에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 16에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 조성물.

청구항 35

제31항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

OX40 단클론 항체가 서열번호 9에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 조성물.

청구항 36

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

4-1BB 단클론 항체가 서열번호 19에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 조성물.

청구항 37

암의 치료에서 사용하기 위한 4-1BB 작용제를 포함하는 조성물로서, 상기 4-1BB 작용제가 OX40 작용제와의 병용에서 별개로, 동시에 또는 순차적으로 사용하기 위한 것인, 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서,

4-1BB 작용제가, 4-1BB에 특이적으로 결합하고,

서열번호 17에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 및

서열번호 18에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL

을 포함하는 단클론 항체인, 조성물.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서,

OX40 작용제가, OX40에 특이적으로 결합하고,

서열번호 7에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)의 VH 상보 결정 영역 1(CDR1), VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 및

서열번호 8에 나타난 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역(VL)의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL

을 포함하는 단클론 항체인, 조성물.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

OX40 단클론 항체가 서열번호 1에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 2에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 4에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 5에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하고;

4-1BB 단클론 항체가 서열번호 11에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 12에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 13에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 14에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 15에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 16에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 조성물.

청구항 41

제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

OX40 단클론 항체가 서열번호 9에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 나타난 아미노산 서

열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 조성물.

청구항 42

제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

4-1BB 단클론 항체가 서열번호 19에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 조성물.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 방광암, 유방암, 위암, 투명 세포 신장암, 자궁 경부암, 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 폐 편평 세포 암종, 악성 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC), 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장 세포 암종(RCC), 간 세포 암종, 소세포 폐암(SCLC), 삼중 음성 유방암, 비-호지킨 림프종(NHL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), EBV-양성 DLBCL, 여포성 림프종, 급성 림프구 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구 백혈병(CLL), 만성 골수 백혈병(CML), 일차 중격 거대 B-세포 림프종, 맨틀 세포 림프종(MCL), 소림프구 림프종(SLL), T-세포/조각구-풍부 거대 B-세포 림프종, 호지킨 림프종(HL), 다발성 골수종(MM), 골수 세포 백혈병-1 단백질(Mcl-1) 또는 골수 이형성 증후군(MDS)인, 방법, 약제, 조성물 또는 키트.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

OX40 작용제가, OX40에 특이적으로 결합하고, 서열번호 7에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열번호 8에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 단클론 항체이고; 4-1BB 작용제가, 4-1BB에 특이적으로 결합하고, 서열번호 17에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 18에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 단클론 항체인, 방법, 약제, 조성물 또는 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암의 치료에 유용한 병용 요법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 OX40 단백질의 작용제 및 4-1BB 단백질의 작용제를 포함하는 병용 요법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 항-종양 T-세포 기능의 향상은 암 치료의 강력하고 신규한 접근법을 대표한다. 효과적인 항-종양 T-세포 반응을 생성하는 데 수반되는 중요한 요소는 CD4+ 헬퍼 T-세포 활성을 향상시켜 항-종양 세포 용해 T-세포의 생성을 촉진함 및 기억 및 효과기 T-세포에 대한 생존 신호를 제공함을 포함한다.

[0003] OX40 수용체(OX40)(CD134, TNFRSF4, ACT-4, ACT35 및 TXGPIL로도 공지됨)는 TNF 수용체 상과의 구성원이다. OX40은 활성화된 T-세포 상에 발현되는 것으로 밝혀졌다. 많은 수의 OX40+ T-세포가 종양(종양 침윤성 림프구) 내에서 및 암 환자의 배출 림프 노드에서 입증되었다(문헌[Weinberg, A. et al. J. Immunol. 164: 2160-69, 2000]; [Petty, J. et al. Am. J. Surg. 183: 512-518, 2002]). 대조군 처리된 마우스와 비교하여 종양 프라이밍 동안 생체내 OX40의 진입은 종양의 출현을 상당히 지연시키고 방지하였음이 마우스 종양 모델에서 나타났다(문헌[Weinberg et al., 2000]). 따라서, 항원에 대한 포유동물의 면역 반응을 OX40 작용제의 사용을 통해 OX40을 진입시킴으로써 향상시키는 것이 고려되었다(WO 99/42585; 문헌[Weinberg et al., 2000]).

[0004] 활성화된 T-세포 상에 발현된 유도성 상호자극성 수용체로서 처음 확인된 것인 4-1BB(CD137 및 TNFRSF9)는 종양 괴사 인자(TNF) 수용체 상과의 막 신장 당단백질이다. 4-1BB에 대한 현재 이해는, 발현이 일반적으로 활성화된 의존적이고 활성화된 NK 및 NKT-세포; 조절성 T-세포; 수지상 세포(DC)(여포성 DC를 포함함); 자극된 비만 세포, 분화성 골수 세포, 단핵 백혈구, 호중성 백혈구, 호산성 백혈구(문헌[Wang C, et al. Immunol Rev. 229(1):192-215, 2009]) 및 활성화된 B-세포(문헌[Zhang X, et al. J Immunol. 184(2):787-795, 2010])를 포함하는 면역 세포의 광대한 서브세트를 포함함을 명시한다. 또한, 4-1BB 발현이 종양 맥관(문헌[Broll K, et al. Am J Clin Pathol. 115(4):543-549, 2001]; [Seaman S, et al. Cancer Cell 11(6):539-554, 2007]) 및

죽상경화판 내피(21)(문헌[Olofsson PS, et al. Circulation (117(10):1292-1301, 2008])에 대해 입증되었다. 4-1BB를 자극하는 리간드(4-1BBL)는 활성화된 항원-제시 세포(APC), 골구 전구 세포 및 조혈 줄기 세포 상에 발현한다.

[0005] B-세포 수용체 진입시 활성화된 정상 인간 B-세포 상의 4-1BB와 이의 리간드의 상호작용은 증식을 고무시키고 생존을 향상시킨다(문헌[Zhang X, et al. J Immunol. 184(2):787-795, 2010]). B-세포 림프종에서 4-1BB 진입의 잠재적 영향이 2개의 발표된 연구에서 조사되었다. 여러 유형의 인간 일차 NHL 샘플의 평가는 4-1BB가 림프종 세포보다 침윤성 T-세포 상에서 우세하게 발현하였음을 나타냈다(문헌[Houot R, et al. Blood 114(16):3431-3438, 2009]). 4-1BB 작용제를 리투시맵(rituximab) 및 NK 세포와 함께 B 림프종 세포의 시험관 내 배양물에 첨가함은 증가된 림프종 사멸을 야기하였다(문헌[Kohrt HE, et al. Blood 117(8):2423-2432, 2011]). 또한, B-세포 면역 표현형을 0.001 내지 100 mg/kg의 투여량을 사용하여 시노물구스 원숭이에서 PF-05082566을 사용하는 2개의 실험에서 수행하였다; 이들 실험에서, 말초혈 B-세포 수는 변하지 않거나 감소하였다.

[0006] 4-1BB는 나이브(naive) T-세포의 표면 상에 검출가능하지 않으나 발현은 활성화시 증가한다. 4-1BB 활성화시에, TNFR-연관 인자(TRAF) 과의 프로(pro)-생존 구성원인 TRAF 1 및 TRAF 2는 4-1BB 세포질 테일(tail)을 구성하여 NFkB의 다운스트림 활성화 및 미토겐 활성화된 단백질(MAP) 키나제 캐스케이드(Erk, Jnk 및 p38 MAP 키나제를 포함함)를 야기한다. NFkB 활성화는 Bcl-1 및 Bcl-XL, Bcl-2 과의 프로-생존 구성원의 상향 조절을 야기한다. 프로-세포사멸 단백질 Bim은 TRAF1 및 Erk 의존적 방법으로 하향조절된다(문헌[Sabbagh L, et al. J Immunol. 180(12):8093-8101, 2008]).

[0007] 보고는, 4-1BB 작용제 mAb가 상호자극성 분자 발현을 증가시키고 세포 용해 T 림프구 반응을 현저하게 향상시켜 다양한 모델에서 항-종양 효능을 야기함을 보여준다. 4-1BB 작용제 mAb는 예방 또는 치료 세팅 및 단일 요법 및 병용 요법 종양 모델 둘 다에서 효능을 입증하였고, 지속성 항-종양 보호성 T-세포 기억 반응을 규명하였다(문헌[Lynch DH. Immunol Rev. 222:277-286, 2008]). 또한, 4-1BB 작용제는 다양한 자가면역 모델에서 자가면역 반응을 억제한다(문헌[Vinay DS, et al. J Mol Med. 84(9):726-736, 2006]).

[0008] 암 치료를 위한 개선된 치료법이 필요하다. 또한, 종래의 치료법보다 큰 효능을 갖는 치료법이 필요하다. 본 발명의 바람직한 병용 요법은 치료제를 단독으로 사용하는 치료보다 큰 효능을 나타낸다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 암 치료를 위한 치료 양생법에 관한 것이다.

[0010] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 병용 요법을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암의 치료 방법을 제공한다.

[0011] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 4-1BB 작용제와 병용으로 사용하기 위한, OX40 작용제를 포함하는 개체에서 암의 치료를 위한 약제를 제공한다.

[0012] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 OX40 작용제와 병용으로 사용하기 위한, 4-1BB 작용제를 포함하는 개체에서 암의 치료를 위한 약제를 제공한다.

[0013] 다른 실시양태는 4-1BB 작용제와 병용으로 투여되는 경우 개체에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 OX40 작용제의 용도, 및 OX40 작용제와 병용으로 투여되는 경우 개체에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 4-1BB 작용제의 용도를 제공한다.

[0014] 또 다른 추가적 실시양태에서, 본 발명은 개체에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 OX40 작용제 및 4-1BB 작용제의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 약제는 키트를 구성하고, 키트는 또한 개체에서 암을 치료하기 위해 4-1BB 작용제와 조합된 OX40 작용제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함한다.

[0015] 본원에 제공된 치료 방법, 약제, 조성물, 키트 및 용도의 실시양태에서, OX40 작용제는 OX40의 세포의 도메인에 결합하고 OX40을 에고나이징(agonizing)할 수 있다. 상기 치료 방법, 약제 및 용도의 일부 실시양태에서, OX40 작용제는 단클론 항체이다. 하나의 실시양태에서, OX40 작용제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 OX40 항체이되, 상기 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열번호 7 및 서열번호 8에 나타난 아미노산 서열을 포함한다.

[0016] 일부 실시양태에서, OX40 작용제는 서열번호 7에 나타난 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 단클론 항체이다.

- [0017] 일부 실시양태에서, OX40 작용제는 서열번호 8에 나타난 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 단클론 항체이다.
- [0018] 일부 실시양태에서, OX40 작용제는 서열번호 7에 나타난 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하고 추가로 서열번호 8에 나타난 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 단클론 항체이다.
- [0019] 일부 실시양태에서, OX40 작용제는 서열번호 9에 나타난 중쇄 아미노산 서열을 포함하고 추가로 서열번호 10에 나타난 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 단클론 항체이되, 서열번호 9의 C-말단 리신 잔기는 임의적으로 부재한다.
- [0020] 본원에 제공된 치료 방법, 약제, 키트, 조성물 및 용도의 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 4-1BB의 세포의 도메인에 결합하고 4-1BB를 에고나이징할 수 있다. 상기 치료 방법, 약제 및 용도의 일부 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 단클론 항체이다.
- [0021] 하나의 실시양태에서, 단리된 4-1BB 항체는 서열번호 21의 아미노산 잔기 115 내지 156 내에 위치한 에피토프에서 인간 4-1BB에 결합한다. 일부 실시양태에서, 4-1BB 항체는 서열번호 11의 H-CDR1 아미노산 서열, 서열번호 12의 H-CDR2 아미노산 서열 및 서열번호 13의 H-CDR3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 서열번호 14의 L-CDR1 아미노산 서열, 서열번호 15의 L-CDR2 아미노산 서열 및 서열번호 16의 L-CDR3 아미노산 서열을 포함하는 단클론 항체이다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 서열번호 17에 나타난 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 단클론 항체이다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 서열번호 18에 나타난 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 단클론 항체이다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 서열번호 17에 나타난 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하고 서열번호 18에 나타난 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 추가로 포함하는 단클론 항체이다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 서열번호 19에 나타난 중쇄 아미노산 서열을 포함하고 서열번호 20에 나타난 경쇄 아미노산 서열을 추가로 포함하는 단클론 항체이되, 서열번호 19의 C-말단 리신 잔기는 임의적으로 부재한다.
- [0026] 본 발명의 치료 방법, 약제, 조성물, 키트 및 용도의 일부 실시양태에서, 개체는 인간이고, 암은 고형 종양이고, 일부 실시양태에서, 고형 종양은 방광암, 유방암, 투명 세포 신장암, 결장암, 두경부 편평 세포암종, 폐 편평 세포암종, 악성 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC), 난소암, 췌장암, 전립선암, 신세포암, 소세포 폐암(SCLC), 간세포암 또는 삼중 음성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 진행성 고형 악성종양이다.
- [0027] 본 발명의 치료 방법, 약제, 조성물, 키트 및 용도의 다른 실시양태에서, 개체는 인간이고, 암은 림프종(lymphoma) 악성 종양이다. 일부 실시양태에서, 림프종 악성종양은 비-호지킨(non-Hodgkin) 림프종(NHL)이다. 일부 실시양태에서, 림프종 악성종양은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), EBV-양성 DLBCL, 여포성 림프종, 급성 림프구 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구 백혈병(CLL), 만성 골수 백혈병(CML), 일차 종격 거대 B-세포 림프종, 맨틀 세포 림프종(MCL), 소림프구 림프종(SLL), T-세포/조각구-풍부 거대 B-세포 림프종, 호지킨 림프종(HL), 다발성 골수종(MM), 골수 세포 백혈병-1 단백질(Mc1-1) 또는 골수이형성 증후군(MDS)이다.
- [0028] 실시양태에서, 본원에 제공된 약제는 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.
- [0029] 실시양태에서, 제1 용기, 제2 용기 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트가 본원에서 제공되되, 상기 제1 용기는 OX40 작용제를 포함하는 약제의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 10회의 투여량을 포함하고, 상기 제2 용기는 4-1BB 작용제를 포함하는 약제의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 10회의 투여량을 포함하고, 상기 패키지 삽입물은 약제를 사용하여 암을 개체에서 치료하기 위한 설명서를 포함한다.
- [0030] 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 적어도 용기 및 패키지 삽입물을 포함하되, 상기 용기는 OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 약제의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 10회의 투여량을 포함하고, 패키지 삽입물은 약제를 사용하여 암을 개체에서 치료하기 위한 설명서를 포함한다.
- [0031] 실시양태에서, 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, 개체는 인간이고, OX40 작용제는 인간 OX40에 특이적으로 결합하는 단클론 항체이다.

- [0032] 실시양태에서, 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, OX40 작용제는 각각 서열번호 7 및 서열번호 8의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단클론 항체이다.
- [0033] 실시양태에서, 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, OX40 작용제는 (a) 서열번호 1, 2 및 3의 중쇄 CDR 및 서열번호 4, 5 및 6의 경쇄 CDR; 또는 (b) 서열번호 22, 23 및 24의 중쇄 CDR 및 서열번호 25, 26 및 27의 경쇄 CDR을 포함하는 단클론 항체이다.
- [0034] 실시양태에서, 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, OX40 작용제는 (a) 서열번호 7을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는 (b) 서열번호 28을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 29를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단클론 항체이다.
- [0035] 실시양태에서, 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, OX40 작용제는 (a) 서열번호 9를 포함하는 중쇄 및 서열번호 10을 포함하는 경쇄; 또는 (b) 서열번호 30을 포함하는 중쇄 및 서열번호 31을 포함하는 경쇄를 포함하는 단클론 항체이다.
- [0036] 실시양태에서, 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, 4-1BB 작용제는 서열번호 11, 12 및 13을 포함하는 중쇄 CDR 및 서열번호 14, 15 및 16을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하는 단클론 항체이다.
- [0037] 실시양태에서, 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, 4-1BB 작용제는 서열번호 17을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 18을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단클론 항체이다.
- [0038] 실시양태에서, 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, 4-1BB 작용제는 서열번호 19를 포함하는 중쇄 및 서열번호 20을 포함하는 경쇄를 포함하는 단클론 항체이다.
- [0039] 실시양태에서, 암에 관해 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, 암은 고형 종양이다.
- [0040] 실시양태에서, 암에 관해 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, 암은 암종, 림프종, 백혈병, 아세포종, 육종, 방광암, 유방암, 위암, 투명 세포 신장암, 자궁 경부암, 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 폐 편평 세포 암종, 악성 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC), 난소암, 췌장암, 전립선암, 신세포암(RCC), 간 세포 암종, 소세포 폐암(SCLC), 삼중 음성 유방암, 비-호지킨 림프종(NHL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), EBV-양성 DLBCL, 여포성 림프종, 급성 림프구 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구 백혈병(CLL), 만성 골수 백혈병(CML), 일차 종격 거대 B-세포 림프종, 맨틀 세포 림프종(MCL), 소림프구 림프종(SLL), T-세포/조직구-풍부 거대 B-세포 림프종, 호지킨 림프종(HL), 다발성 골수종(MM), 골수 세포 백혈병-1 단백질(Mcl-1), 골수이형성 증후군(MDS), 골수종, 신경교종, 신장암, 간암, 림프아구 백혈병, 림프구 백혈병, 대장암, 내막암, 신장암, 갑상선암, 골암, 뇌암, 위암, 간세포암, 두경부암, 간담관암, 중추신경계암, 식도암, 머털 세포 암종, 고환암, 피부암, 소장암, 담관암, 신경 내분비 종양, 중피종, 자궁암, 외음부암, 음경암, 항문암, 용모암종, 흉선암 또는 구강암이다.
- [0041] 실시양태에서, 개체에서 암의 치료에 관해 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, 개체는 진행성 고형 악성 종양에 대해 이전에 치료받은 적이 없다.
- [0042] 실시양태에서, 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, 4-1BB 작용제는 PF-05082566이다.
- [0043] 실시양태에서, 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, OX40 작용제는 PF-04518600이다.
- [0044] 실시양태에서, OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 병용 요법을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암의 치료 방법이 본원에 제공되되, 상기 OX40 작용제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단클론 항체이고, 상기 중쇄 및 경쇄는 각각 서열번호 9 및 서열번호 10을 포함하고; 상기 4-1BB 작용제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단클론 항체이고, 상기 중쇄 및 경쇄는 각각 서열번호 19 및 서열번호 20을 포함한다.
- [0045] OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 병용 요법을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암의 치료를 수반하는 본원에 제공된 방법의 실시양태에서, OX40 작용제 및 4-1BB 작용제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 임의적으로, OX40 작용제는 4-1BB 작용제로부터 떨어진 시간에 투여된다.
- [0046] OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 병용 요법을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암의 치료를 수반하는 본원에 제공된 방법의 실시양태에서, OX40 작용제는 2주마다 투여되고, 4-1BB 작용제는 4주마다 투여된다.
- [0047] OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 병용 요법을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암의 치료

를 수반하는 본원에 제공된 방법의 실시양태에서, OX40 작용제는 1, 2, 3 또는 4주마다 투여되고, 4-1BB 작용제는 1, 2, 3 또는 4주마다 투여된다.

- [0048] OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 병용 요법을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암의 치료를 수반하는 본원에 제공된 방법의 실시양태에서, OX40 작용제는 2주마다 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 1.5, 3, 5 및 10 mg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 투여되고, 4-1BB 작용제는 4주마다 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 및 500 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 개체 당 고정된 투여량으로 투여된다.
- [0049] OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 병용 요법을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암의 치료를 수반하는 본원에 제공된 방법의 실시양태에서, OX40 작용제는 1, 2, 3 또는 4주마다 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 1.5, 3, 5, 10, 15 및 20 mg/kg으로부터 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 투여되고, 4-1BB 작용제는 1, 2, 3 또는 4주마다 a) 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 및 500 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 개체 당 고정된 투여량, 또는 b) 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 1.5, 3, 5, 10, 15 및 20 mg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 투여된다.
- [0050] OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 병용 요법을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암의 치료를 수반하는 본원에 제공된 방법의 실시양태에서, OX40 작용제는 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6주마다 a) 약 0.1, 0.5, 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 개체 당 고정된 투여량, 또는 b) 약 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 1.5, 3, 5, 10, 15, 20 및 25 mg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 투여된다.
- [0051] OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 병용 요법을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암의 치료를 수반하는 본원에 제공된 방법의 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6주마다 a) 약 0.1, 0.5, 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 개체 당 고정된 투여량, 또는 b) 약 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 1.5, 3, 5, 10, 15, 20 및 25 mg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 투여된다.
- [0052] OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 병용 요법을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 암의 치료를 수반하는 본원에 제공된 방법의 실시양태에서, OX40 작용제는 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6주마다 a) 약 0.1, 0.5, 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 개체 당 고정된 투여량, 또는 b) 약 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 1.5, 3, 5, 10, 15, 20 및 25 mg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 투여되고, 4-1BB 작용제는 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6주마다 a) 약 0.1, 0.5, 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 개체 당 고정된 투여량, 또는 b) 약 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 1.5, 3, 5, 10, 15, 20 및 25 mg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 투여된다.
- [0053] 실시양태에서, 4-1BB 작용제와 병용으로 사용하기 위한, OX40 작용제를 포함하는 개체에서 암을 치료하기 위한 약제가 본원에 제공되되, OX40 작용제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단클론 항체이고, 상기 중쇄 및 경쇄는 각각 서열번호 9 및 서열번호 10을 포함하고; 4-1BB 작용제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단클론 항체이고, 상기 중쇄 및 경쇄는 각각 서열번호 19 및 서열번호 20을 포함한다.
- [0054] 실시양태에서, OX40 작용제와 병용으로 사용하기 위한, 4-1BB 작용제를 포함하는 개체에서 암을 치료하기 위한 약제가 본원에 제공되되, OX40 작용제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단클론 항체이고, 상기 중쇄 및 경쇄는 각각 서열번호 9 및 서열번호 10을 포함하고; 4-1BB 작용제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단클론 항체이고, 상기 중쇄 및 경쇄는 각각 서열번호 19 및 서열번호 20을 포함한다.
- [0055] 실시양태에서, 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, OX40 작용제는 10 mg/ml OX40 작용제, 부형제 및 히스티딘 완충제(pH 5.5)를 포함하는 액체 약제로서 제형화된다.
- [0056] 실시양태에서, 본원에 제공된 방법, 약제, 용도, 조성물 또는 키트에서, 4-1BB 작용제는 10 mg/ml 4-1BB 작용제, α , α -트레할로스 건조물, 다이하이드레이트, 이나트륨 에틸렌다이아민테트라아세트산 건조물, 폴리소르베이트 80 및 히스티딘 완충제(pH 5.5)를 포함하는 액체 약제로 제형화된다.
- [0057] 실시양태에서, 제1 용기, 제2 용기 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트가 본원에 제공되되, 상기 제1 용기는 OX40 작용제를 포함하는 약제의 1회 이상의 투여량을 포함하고, 상기 제2 용기는 4-1BB 작용제를 포함하는 약제

의 1회 이상의 투여량을 포함하고, 상기 패키지 삽입물은 약제를 사용하여 암을 개체에서 치료하기 위한 설명서를 포함하되, OX40 작용제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단클론 항체이고, 상기 중쇄 및 경쇄는 각각 서열번호 9 및 서열번호 10을 포함하고; 4-1BB 작용제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단클론 항체이고, 상기 중쇄 및 경쇄는 각각 서열번호 19 및 서열번호 20을 포함한다.

[0058] 실시양태에서, 암의 치료를 위한 OX40 작용제를 포함하는 조성물이 본원에 제공되되, OX40 작용제는 4-1BB 작용제와의 병용에서 별개로, 동시에 또는 순차적으로 사용하기 위한 것이고, OX40 작용제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단클론 항체이고, 상기 중쇄 및 경쇄는 각각 서열번호 9 및 서열번호 10을 포함하고; 항-4-1BB 작용제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단클론 항체이고, 상기 중쇄 및 경쇄는 각각 서열번호 19 및 서열번호 20을 포함한다.

[0059] 실시양태에서, 암의 치료를 위한 4-1BB 작용제를 포함하는 조성물이 본원에 제공되되, 4-1BB 작용제는 OX40 작용제와의 병용에서 별개로, 동시에 또는 순차적으로 사용하기 위한 것이고, OX40 작용제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단클론 항체이고, 상기 중쇄 및 경쇄는 각각 서열번호 9 및 서열번호 10을 포함하고; 4-1BB 작용제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단클론 항체이고, 상기 중쇄 및 경쇄는 각각 서열번호 19 및 서열번호 20을 포함한다.

[0060] 실시양태에서, OX40 작용제를 포함하는 본원에 제공된 방법, 약제, 조성물 또는 키트에서, OX40 작용제는 OX40에 특이적으로 결합하고 하기를 포함하는 단클론 항체이다: 서열번호 7에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)의 VH 상보 결정 영역 1(CDR1), VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 및 서열번호 8에 나타난 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역(VL)의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL. 실시양태에서, OX40 단클론 항체는 서열번호 1에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 2에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 3에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 4에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 5에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 6에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다. 실시양태에서, OX40 단클론 항체는 서열번호 9에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0061] 실시양태에서, 4-1BB 작용제를 포함하는 본원에 제공된 방법, 약제, 조성물 또는 키트에서, 4-1BB 작용제는 4-1BB에 특이적으로 결합하고 하기를 포함하는 단클론 항체이다: 서열번호 17에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 및 서열번호 18에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL. 실시양태에서, 4-1BB 단클론 항체는 서열번호 11에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 12에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 13에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 14에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 15에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 16에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다. 실시양태에서, 4-1BB 단클론 항체는 서열번호 19에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0062] 실시양태에서, 제1 용기, 제2 용기 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트가 본원에 제공되되, 상기 제1 용기는 OX40 작용제를 포함하는 약제의 1회 이상의 투여량을 포함하고, 상기 제2 용기는 4-1BB 작용제를 포함하는 약제의 1회 이상의 투여량을 포함하고, 상기 패키지 삽입물은 약제를 사용하여 암을 개체에서 치료하기 위한 설명서를 포함한다.

[0063] 실시양태에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 OX40 작용제를 포함하는 조성물이 본원에 제공되되, OX40 작용제는 4-1BB 작용제와의 병용에서 별개로, 순차적으로 또는 동시에 사용하기 위한 것이다. 실시양태에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 4-1BB 작용제를 포함하는 조성물이 본원에 제공되되, 4-1BB 작용제는 OX40 작용제와의 병용에서 별개로, 순차적으로 또는 동시에 사용하기 위한 것이다.

[0064] 실시양태에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 OX40 작용제 및 암의 치료에서 사용하기 위한 4-1BB 작용제를 포함하는 조성물이 본원에 제공되되, OX40 작용제 및 4-1BB 작용제는 조합되거나 공동-제형화된다.

[0065] 실시양태에서, OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 본원에 제공된 방법, 약제, 조성물 또는 키트에서, 작용제 중 하나 또는 둘 다는 정맥내, 근육내 또는 피하 경로를 통해 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0066] 도 1은 치료에 반응하는 종양 부피를 요약한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0067] I. 정의
- [0068] 본 발명을 보다 용이하게 이해하기 위해, 특정 기술 및 과학 용어를 하기에 구체적으로 정의한다. 본원 다른 곳에서 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 다른 기술 및 화학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련자에게 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다.
- [0069] 수치적으로 한정된 파라미터(예를 들어 OX40 작용제 또는 4-1BB 작용제의 투여량, 또는 본원에 기재된 병용 요법에 의한 치료 시간의 길이)를 수식하는 데 사용된 경우 "약"은 파라미터가 그 파라미터에 대해 언급된 수치값 위아래로 10%만큼 변할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 약 5 mg/kg의 투여량은 4.5 내지 5.5 mg/kg로 변할 수 있다.
- [0070] 첨부된 특허청구범위를 포함하여 본원에 사용된 바와 같이, 단수형은 용어는 문맥상 달리 분명하게 언급되지 않는 한 이의 상응하는 복수 지시대상을 포함한다.
- [0071] 동물, 인간, 실험 개체, 세포, 조직, 장기 또는 생물학적 유체에 적용할 때 "투여" 및 "치료"는, 동물, 인간, 개체, 세포, 조직, 장기 또는 생물학적 유체에 대한 외인성 약학적, 치료적 또는 진단적 제제 또는 조성물의 접촉을 나타낸다. 세포의 치료는 세포에 대한 시약의 접촉, 뿐만 아니라 유체에 대한 시약의 접촉을 포함하되, 여기서 유체는 세포에 접촉한다. 또한, "투여" 및 "치료"는 시약, 진단, 결합 화합물에 의한 또는 또 다른 세포에 의한, 예를 들어 세포의 시험관내 및 생체외 치료를 의미한다. 용어 "개체"는 임의의 유기체, 바람직하게 동물, 보다 바람직하게 포유동물(예를 들어, 래트, 마우스, 개, 고양이, 래빗), 가장 바람직하게 인간을 포함한다.
- [0072] "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역에 위치한 하나 이상의 항원 인식 부위를 통해 표적, 예컨대 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 지질, 폴리펩티드 등에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 분자이다. 본원에 사용된 바와 같이, 상기 용어는 온전한 다클론 또는 단클론 항체를 포괄할 뿐만 아니라, 달리 언급되지 않는 한, 이의 임의의 항원 결합 부분을 포괄하고, 이는 특이적 결합을 위한 온전한 항체, 항원 결합 부분을 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변경된 배열의 면역글로불린 분자와 경쟁한다. 항원 결합 부분은 예를 들어 Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, 도메인 항체(dAb, 예를 들어 상어 및 낙타 항체), 상보 결정 영역(CDR)을 포함하는 단편, 단일쇄 가변 단편 항체(scFv), 맥시바디(maxibody), 미니바디(minibody), 인트라바디(intrabody), 다이아바디, 트라이아바디, 테트라아바디, v-NAR 및 비스-scFv 및 폴리펩티드(폴리펩티드에 대한 특이적 항원 결합을 부여하는 데 충분한 면역글로불린의 적어도 일부를 함유함)를 포함한다. 항체는 임의의 클래스, 예컨대 IgG, IgA 또는 IgM(또는 이의 서브클래스)의 항체를 포함하고, 상기 항체는 임의의 특정 클래스의 것일 필요는 없다. 중쇄의 불변 영역의 항체 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 상이한 클래스로 배정받을 수 있다. 면역글로불린의 5개의 주요 클래스, 즉, IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 존재하고, 이들 중 몇가지는 추가로 서브클래스(이소타입), 예를 들어 IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 및 IgA₂로 나뉠 수 있다. 상이한 클래스의 면역글로불린에 상응하는 중쇄 불변 영역은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤로 지칭된다. 상이한 클래스의 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3-차원 배열은 주지되어 있다.
- [0073] 본원에 사용된 용어 항체의 "항원 결합 단편" 또는 "항원 결합 부분"은 제공된 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 온전한 항체의 하나 이상의 단편(예를 들어 OX40 또는 4-1BB)을 나타낸다. 항체의 항원 결합 기능은 온전한 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다. 용어 항체의 "항원 결합 단편" 내에 포괄되는 결합 단편의 예는 Fab; Fab'; F(ab')₂; VH 및 CH1 도메인으로 구성되는 Fd 단편; 항체의 단일 아암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 구성되는 Fv 단편; 단일 도메인 항체(dAb) 단편(문헌[Ward et al., Nature 341:544-546, 1989]), 및 단리된 상보 결정 영역(CDR)을 포함한다.
- [0074] 표적(예를 들어 OX40 수용체)에 "우선적으로" 결합하거나 "특이적으로" 결합하는(본원에서 상호교환적으로 사용됨) 항체, 항체 접합체 또는 폴리펩티드는 당분야에 주지된 용어이고, 이러한 특이적 또는 우선적 결합을 측정하는 방법이 또한 당분야에 주지되어 있다. 분자가 대안적 세포 또는 기질에 대한 것보다 특정 세포 또는 기질에 대해 보다 빈번하게, 보다 신속하게, 보다 긴 지속 기간으로 및/또는 보다 큰 친화도로 반응하거나 결합하는 경우 분자가 "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"을 나타낸다고 한다. 항체가 다른 기질에 결합하는 것보다 큰 친화도로, 결합활성으로, 보다 용이하게 및/또는 보다 긴 지속기간으로 표적에 결합하는 경우 항체는 표적에 "특이적으로" 결합하거나 "우선적으로" 결합한다. 예를 들어, OX40 에피토프에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체는 다른 OX40 에피토프 또는 비-OX40 에피토프에 결합하는 것보다 상기 에피토프에 보다 큰 친화도로, 결합활성으로, 보다 용이하게 및/또는 보다 긴 지속기간으로 결합하는 항체이다. 또한, 이러한 정의를 이

해함으로써, 예를 들어, 제1 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체(또는 모이어티 또는 에피토프)는 제2 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하지 않거나 결합할 수 있는 것으로 이해된다. 이와 같이, "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"은 독점적 결합을 (포함할 수 있으나) 반드시 요구하는 것은 아니다. 일반적으로, 결합은 우선적 결합을 의미하나, 반드시 그러한 것은 아니다.

[0075] 항체의 "가변 영역"은 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역 단독 또는 조합을 나타낸다. 당분야에 공지된 바와 같이, 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 초가변 영역으로도 공지된 상보 결정 영역(CDR)에 의해 연결된 4개의 골격 영역(FR)으로 이루어진다. 각각의 쇠의 CDR은 FR에 근접하여 함께 묶이고, 다른 쇠의 CDR과 함께 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다. CDR을 결정하는 2개 이상의 기술이 존재한다: (1) 교차-종 서열 가변성을 기반으로 한 접근법(즉, 문헌[Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda MD)]); 및 (2) 항원-항체 복합체의 결정학 연구를 기반으로 한 접근법(문헌[Al-lazikani et al., 1997, J. Molec. Biol. 273:927-948]). 본원에 사용된 바와 같이, CDR은 상기 접근법 중 하나, 또는 상기 접근법 둘 다의 조합, 또는 본원에 제공된 임의의 다른 CDR 정의에 의해 정의된 CDR을 나타낼 수 있다.

[0076] 가변 영역의 "CDR"은 카바트(Kabat) 정의, 초티아(Chothia) 정의, 카바트 및 초티아 둘의 누적 정의, AbM 정의, 컨택트 정의 및/또는 배좌 정의, 또는 당분야에 주지된 임의의 CDR 결정 방법에 따라 확인되는 가변 영역 내의 아미노산 잔기이다. 항체 CDR은 본래 카바트 등에 의해 정의된 초가변 영역으로서 확인될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Kabat et al., 1992, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C.]을 참조한다. 또한, CDR의 위치는 본래 초티아 등에 의해 기재된 구조적 루프 구조로서 확인될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Chothia et al., Nature 342:877-883, 1989]을 참조한다. CDR 확인의 다른 접근법은 "AbM 정의"(이는 카바트와 초티아 사이의 절충물이고 옥스포드 몰레큘러(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어(현재, 액셀리스(Accelrys, 등록상표))로부터 유래됨) 또는 문헌[MacCallum et al., J. Mol. Biol., 262:732-745, 1996]에 제시된 관찰된 항원 컨택트를 기반으로 한 CDR "컨택트 정의"를 포함한다. 본원에서 CDR의 "배좌 정의"로서 지칭되는 또 다른 접근법에서, CDR의 위치는 항원 결합에 대한 엔탈피적 기여를 생성하는 잔기로서 확인될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Makabe et al., Journal of Biological Chemistry, 283:1156-1166, 2008]을 참조한다. 특정 잔기 또는 잔기의 군 또는 심지어 CDR 전체가 항원 결합에 유의미한 영향을 미치지 않는다는 예측이나 실험 결과에 비추어 볼 때 짧아지거나 길어질 수 있지만, 또 다른 CDR 경계 정의는 엄격하게 상기 접근법 중 하나를 따르지 않지만 그럼에도 불구하고 카바트 CDR의 적어도 일부와 중첩될 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, CDR은 당분야에 공지된 임의의 접근법(접근법의 조합을 포함함)에 의해 정의된 CDR을 나타낼 수 있다. 본원에 사용된 방법은 이들 접근법 중 하나에 따라 정의된 CDR을 사용할 수 있다. 하나 초과 CDR을 함유하는 임의의 제시된 실시양태에서, CDR은 카바트, 초티아, 익스텐디드, AbM, 컨택트 및/또는 배좌 정의 중 하나에 따라 정의될 수 있다.

[0077] "키메릭 항체"는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종(예를 들어 인간)으로부터 유도되거나 특정 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체의 서열과 동일하거나 그에 상동인 항체, 및 (목적하는 생물학적 활성을 나타낸다면) 이러한 항체의 단편을 나타내되, 쇠의 나머지는 또 다른 종(예를 들어 마우스)로부터 유도되거나 또 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체의 서열과 동일하거나 그에 상동이다.

[0078] "인간 항체"는 인간 면역글로불린 단백질 서열만을 포함하는 항체를 나타낸다. 인간 항체는 마우스에서, 마우스 세포에서, 또는 마우스 세포로부터 유도된 하이브리도마에서 생성되는 경우 무린 탄수화물 쇠를 함유할 수 있다. 유사하게, "마우스 항체" 또는 "랫 항체"는 각각 마우스 또는 랫 면역글로불린 서열만을 포함하는 항체를 나타낸다.

[0079] "인간화된 항체"는 비-인간(예를 들어 무린) 항체 및 인간 항체로부터의 서열을 함유하는 항체의 형태를 나타낸다. 이러한 항체는 비-인간 면역글로불린으로부터 유도된 최소 서열을 함유한다. 일반적으로, 인간화된 항체는, 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프가 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역이 인간 면역글로불린 서열의 것인, 하나 이상, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이다. 또한, 인간화된 항체는 임의적으로 면역글로불린 불변 영역(Fc), 전형적으로 인간 면역글로불린의 것을 적어도 일부를 포함할 것이다. 접두사 "hum", "hu" 또는 "h"는 모 설치류 항체로부터 인간화된 항체를 구별하는 것이 필요할 때 항체 클론 명칭에 덧붙인다. 설치류 항체의 인간화된 형태는 일반적으로, 친화도를 증가시키기 위해, 인간화된 항체의 안정성을 증가시키기 위해 또는 다른 이유로 특정 아미노산 치환이 포함될 수 있지만, 모 설치류 항체의 동일한 CDR 서열을 포함할 것이다.

- [0080] 용어 "암", "암의" 또는 "악성"은 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 상태를 나타내거나 설명한다. 암의 예는 비제한적으로 암종, 림프종, 백혈병, 아세포종 및 육종을 포함한다. 보다 특정항상기 암의 예는 편평 세포 암종, 골수종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암(NSCLC), 두경부 편평 세포 암종(HNSCC), 신경교종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종, 급성 림프구 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구 백혈병(CLL), 만성 골수 백혈병(CML), 일차 종격 거대 B-세포 림프종, 맨틀 세포 림프종(MCL), 소림프구 림프종(SLL), T-세포/조직구-풍부 거대 B-세포 림프종, 다발성 골수종, 골수 세포 백혈병-1 단백질(Mcl-1), 골수이형성 증후군(MDS), 위장(관)암, 신장암, 난소암, 간암, 림프아구 백혈병, 림프구 백혈병, 대장암, 내막암, 신장암, 전립선암, 갑상선암, 흑색종, 연골육종, 신경아세포종, 췌장암, 다형 교아세포종, 위암, 골암, 유잉(Ewing) 육종, 자궁 경부암, 뇌암, 위암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장 암종, 간 세포 암종(HCC), 투명 세포 신장 세포 암종(RCC), 두경부암, 간담관암, 중추신경계암, 식도암, 악성 흉막 증피종, 전신 경색 아밀로이드증, 림프형질세포성 림프종, 골수이형성 증후군, 척수증식성 신생물, 신경 내분비 종양, 머켈 세포 암종, 고환암 및 피부암을 포함한다.
- [0081] "생물 치료제"는 종양 유지 및/또는 성장을 지지하거나 항-종양 면역 반응을 억제하는 임의의 생물학적 경로에서 리간드/수용체 신호화를 차단하는 생물학적 분자, 예컨대 항체 또는 융합 단백질을 의미한다.
- [0082] "화학 치료제"는 암 세포의 사멸을 야기할 수 있거나 암 세포의 성장, 분할, 복구 및/또는 기능을 방해할 수 있는 화학적 또는 생물학적 물질을 나타낸다. 화학 치료제의 예는, 본원에 그 개시내용이 참고로 포함된 WO 2006/129163 및 US 2006/0153808에 개시된 것을 포함한다. 화학 치료제의 클래스는 비제한적으로 하기를 포함한다: 알킬화제, 항대사물질, 키나제 억제제, 방추 저해 식물 알칼로이드, 세포독성/항종양 항생물질, 토포이소머라제 억제제, 감광제, 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 항-프로게스테론, 에스트로겐 수용체 하향-조절제(ERD), 에스트로겐 수용체 길항제, 루틴화 호르몬-방출 호르몬 작용제, 항-안드로겐, 아로마타제 억제제, EGFR 억제제, VEGF 억제제, 비정상적 세포 증식 또는 종양 성장에 관련된 유전자의 발현을 억제하는 안티-센스 올리고뉴클레오타이드. 본 발명의 치료 방법에 유용한 화학 치료제는 세포 증식 억제제 및/또는 세포 독성제를 포함한다.
- [0083] 본원에 의해 제공된 항체 및 조성물은 투여의 임의의 적합한 장관 경로 또는 비경구 경로를 통해 투여될 수 있다. 용어 투여의 "장관 경로"는 위장관의 임의의 부분을 통한 투여를 나타낸다. 장관 경로의 예는 경구, 점막, 구강 및 직장 경로 또는 위내 경로를 포함한다. 투여의 "비경구 경로"는 장관 경로 이외의 투여 경로를 나타낸다. 투여의 비경구 경로의 예는 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 종양내, 방광내, 동맥내, 경막내, 피막내, 안와내, 심장내, 경기관내, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수강내, 경막외 및 흉골내, 피하 또는 국소 투여를 포함한다. 본원의 항체 및 조성물은 임의의 적합한 방법을 사용하여, 예컨대 경구 섭취, 경비위관, 위루관, 주사, 주입, 심을 수 있는 주입 펌프 및 삼투 펌프에 의해 투여될 수 있다. 투여의 적합한 경로 및 방법은 많은 인자, 예컨대 사용될 특이적 항체, 목적되는 흡수 속도, 사용되는 구체적 제형 또는 투여량 형태, 치료될 장애의 유형 또는 심각도, 특정 작용 부위, 및 환자의 상태에 따라 달라질 수 있고 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다.
- [0084] 약제의 투여와 관련되어 본원에 사용된 용어 "동시적 투여"는 개별적 약제가 개체 내에 동시에 존재하도록 하는 약제의 투여를 나타낸다. (동일하거나 대안적인 경로를 통한) 약제의 수반되는 투여에 더하여, 동시적 투여는 상이한 시간에서의 (동일하거나 대안적인 경로를 통한) 약제의 투여를 포함할 수 있다.
- [0085] 본원에 사용된 "초티아"는 문헌[Al-Lazikani et al., JMB 273:927-948 (1997)]에 기재된 항체 넘버링 시스템을 의미한다.
- [0086] "보존적으로 변경된 변이체" 또는 "보존적 치환"은 단백질에서 유사한 특징(예를 들어 전하, 측쇄 크기, 소수성/친수성, 주쇄 배좌 및 강성 등)을 갖는 다른 아미노산으로의 아미노산 치환을 나타내며, 이러한 변화는 생물학적 활성 또는 단백질의 다른 목적되는 특성, 예컨대 항원 친화도 및/또는 특이성의 변경 없이 빈번하게 이루어질 수 있다. 당업자는, 일반적으로 폴리펩티드의 비필수 영역에서의 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경하지 않음을 인지한다(예를 들어 문헌[Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)] 참조). 또한, 구조적으로 또는 기능적으로 유사한 아미노산의 치환은 생물학적 활성을 방해할 가능성이 더 적다. 예시적 보존적 치환이 하기 표 1에 제시된다.

표 1

예시적 보존적 아미노산 치환

원래 잔기	보존적 치환
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

[0087]

[0088]

본원 및 특허청구범위에 걸쳐 사용된 "~으로 본질적으로 이루어지다" 및 변형, 예컨대 "~으로 본질적으로 이루어짐"은 임의의 언급된 요소 또는 요소의 군의 포함, 및 명시된 투여량 양생법, 방법 또는 조성물의 기본적이거나 새로운 특성을 실질적으로 변화시키지 않는 언급된 요소와 유사하거나 상이한 성질의 다른 요소의 임의적 포함을 나타낸다. 비제한적 예로서, 언급된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어진 OX40 작용제는 또한 결합 화합물의 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 하나 이상의 아미노산 잔기의 치환을 포함하는 하나 이상의 아미노산을 포함할 수 있다.

[0089]

본원에 사용된 "골격 영역" 또는 "FR"은 CDR 영역을 제외한 면역글로불린 가변 영역을 의미한다.

[0090]

"상동성"은 2개의 폴리펩티드 서열이 최적으로 배열되었을 때 이들 사이의 서열 유사성을 나타낸다. 2개의 비교된 서열 둘 다에서의 위치가 동일한 아미노산 단량체 서브유닛에 의해 차지된 경우, 예를 들어, 2개의 상이한 Ab의 경쇄 CDR에서의 위치가 알라닌에 의해 차지된 경우, 상기 2개의 Ab는 그 위치에서 상동한다. 상동성 백분율은 비교된 위치의 총 수로 나눈 2개의 서열에 대해 공유된 상동 위치의 수 곱하기 100이다. 예를 들어, 서열이 최적으로 배열되었을 때 2개의 서열에서 10개의 위치 중 8개가 매칭되거나 상동인 경우, 2개의 서열은 80% 상동한다. 일반적으로, 2개의 서열이 최대 상동성 백분율을 제공하도록 배열되었을 때 비교한다. 예를 들어, 비교는 BLAST 알고리즘에 의해 수행될 수 있고, 여기서 알고리즘의 파라미터는 각각의 기준 서열의 전체 길이에 걸쳐 각각의 서열 사이의 가장 큰 매치를 제공하도록 선택된다.

[0091]

하기 참고문헌이 서열 분석에 사용되는 BLAST 알고리즘과 관련된다: 문헌[BLAST ALGORITHMS: Altschul, S.F., et al., (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410]; [Gish, W., et al., (1993) Nature Genet. 3:266-272]; [Madden, T.L., et al., (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141]; [Altschul, S.F., et al., (1997) Nucleic

Acids Res. 25:3389-3402]; [Zhang, J., et al., (1997) Genome Res. 7:649-656]; [Wootton, J.C., et al., (1993) Comput. Chem. 17:149-163]; [Hancock, J.M. et al., (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70]; [ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M.O., et al., "A model of evolutionary change in proteins." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC]; [Schwartz, R.M., et al., "Matrices for detecting distant relationships." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3." M.O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC]; [Altschul, S.F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565]; [States, D.J., et al., (1991) Methods 3:66-70]; [Henikoff, S., et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919]; [Altschul, S.F., et al., (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300]; [ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S., et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268]; [Karlin, S., et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877]; [Dembo, A., et al., (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039]; 및 [Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York].

- [0092] "단리된 항체" 및 "단리된 항체 단편"은 정제 상태를 나타내고, 이러한 맥락에서 상기 분자가 다른 생물학적 분자, 예컨대 핵산, 단백질, 지질, 탄수화물 또는 다른 물질, 예컨대 세포 잔해 및 성장 매질을 실질적으로 미함 유함을 의미한다. 일반적으로, 용어 "단리된"은, 본원에 기재된 결합 분자의 실험적 또는 치료적 사용을 실질적으로 방해하는 양으로 존재하지 않는 한 상기 물질의 완전한 부재 또는 물, 완충제 또는 염의 부재를 나타내지 않는다.
- [0093] 본원에 사용된 "카바트"는 엘빈 에이 카바트(Elvin A. Kabat)에 의해 개척된 면역글로불린 정렬 및 넘버링 시스템을 의미한다(문헌[(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.]).
- [0094] 본원에 사용된 "단클론 항체", "mAb" 또는 "Mab"는 실질적으로 상동인 항체의 집단, 즉, 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고 아미노산 서열에 있어서 동일한 집단을 포함하는 항체 분자를 나타낸다. 대조적으로, 종래의 (다클론) 항체 제제는 전형적으로 가변 도메인, 특히 CDR에서 상이한 아미노산 서열을 갖는 다수의 상이한 항체를 포함하고, 이는 흔히 상이한 에피토프에 대해 특이적이다. 수식어 "단클론"은 실질적으로 상동인 항체의 집단으로부터 수득된 항체의 특징을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의해 항체 생산을 요구하는 것으로 해석되어서는 안된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 단클론 항체는 문헌[Kohler et al. (1975) Nature 256: 495]에 기재된 하이브리도마 방법에 의해 생산되거나 재조합 DNA 방법에 의해(예를 들어, US 4,816,567 참조) 생산될 수 있다. 또한, "단클론 항체"는 예를 들어 문헌[Clackson et al. (1991) Nature 352: 624-628] 및 [Marks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222: 581-597]에 기재된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 또한, 문헌[Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731]을 참조한다.
- [0095] "환자" 또는 "개체"는, 치료가 필요하고 임상 시험, 전염병 연구에 참여하거나 대조군으로서 사용되는 임의의 단일 개체를 나타내고, 인간 및 포유류 수의학 환자, 예컨대 소, 말, 개 및 고양이를 포함한다.
- [0096] 본원에 사용된 "RECIST 1.1 반응 기준"은 반응이 측정되고 있는 상황을 기준으로 적절한 것으로 표적 병변 또는 비표적 병변에 대해 문헌[Eisenhauer et al., E.A. et al., Eur. J Cancer 45:228-247 (2009)]에 제시된 정의를 의미한다.
- [0097] "지속된 반응"은 본원에 기재된 치료제 또는 병용 요법에 의한 치료의 중단 후에 지속된 치료적 효과를 의미한다. 일부 실시양태에서, 지속된 반응은 적어도 치료 지속 기간과 동일한 지속 기간을 갖거나 치료 지속 기간보다 적어도 1.5, 2.0, 2.5 또는 3배 긴 지속 기간을 갖는다.
- [0098] "조직 부분"은 조직 샘플의 단일 부분 또는 조각, 예를 들어 정상 조직 또는 종양의 샘플로부터의 조직 덩어리의 얇은 슬라이스를 나타낸다.
- [0099] 본원에 사용된 암을 "치료하다" 또는 암을 "치료함"은 하나 이상의 치료제(예를 들어 OX40 작용제 및 4-1BB 작용제의 병용 요법)를 암을 앓거나 암을 진단받은 개체에게 투여하여 하나 이상의 긍정적 치료적 효과, 예컨대 감소된 수의 암 세포, 감소된 종양 크기, 말초 장기 내로의 암 세포 침입 속도의 감소, 또는 종양 전이 또는 종양 성장의 감소된 속도를 수득하는 것을 의미한다. 암에서의 긍정적 치료적 효과는 많은 방법으로 측정될 수 있다(문헌[W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009)] 참조). 예를 들어, 종양 성장 억제에 관해, NCI 기

준에 따라, 42% 이하의 T/C는 최소 수준의 항-종양 활성이다. 10% 미만의 T/C는 고 항-종양 활성 수준으로 간주된다(이때, $T/C (\%) = \text{처리군의 중간 종양 부피} / \text{대조군의 중간 종양 부피} \times 100$). 일부 실시양태에서, 본 발명의 병용에 의해 달성되는 치료는 PR, CR, OR, PFS, DFS 및 OS 중 어느 하나이다. "종양 진행 시간"으로도 지칭되는 PFS는 암이 성장하지 않는 치료 동안 및 치료 후 시간의 길이를 나타내고, 환자가 CR 또는 PR을 경험하는 시간의 양 및 환자가 SD를 경험하는 시간의 양을 포함한다. DFS는 환자가 질병을 앓지 않는 치료 동안 및 치료 후 시간의 길이를 나타낸다. OS는 나이브 또는 처리되지 않은 개체 또는 환자와 비교하여 기대 수명에 있어서의 연장을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 병용에 대한 반응은 PR, CR, PFS, DFS, OR 또는 OS 중 어느 하나이고, 이는 RECIST 1.1 반응 기준을 사용하여 평가된다. 암 환자를 치료하는 데 효과적인 본 발명의 병용에 대한 치료 양생법은 인자, 예컨대 환자의 질병 상태, 연령 및 중량, 및 개체에서 항암 반응을 유도하는 요법의 능력에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 임의의 양상의 실시양태가, 모든 개체에서 긍정적인 치료적 효과를 달성함에 있어서 효과적이지 않을 수 있지만, 당분야에 공지된 임의의 통계적 검정, 예컨대 스튜던트 t-검정, 카이²-검정, 만(Mann) 및 휘트니(Whitney)에 따른 U-검정, 크루스칼-월리스(Kruskal-Wallis) 검정(H-검정), 존키어-터프스프라(Jonckheere-Terpstra)-검정 및 윌콕슨(Wilcoxon)-검정에 의해 결정시 통계학적으로 유의미한 수의 개체에서 효과적이어야 한다.

[0100] 용어 "치료 양생법", "투여 프로토콜" 및 "투여 양생법"은 본 발명의 병용에서 각각의 치료제의 투여량 및 투여 시점을 지칭하는 데 상호교환적으로 사용된다.

[0101] 본원에 사용된 바와 같이, "치료"는 유익하거나 바람직한 임상적 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 바람직한 임상적 결과는 비제한적으로 하기 중 하나 이상을 포함한다: 신생물 또는 암 세포의 증식의 감소(또는 파괴), 신생물 세포 전이의 억제, 또는 종양 크기의 축소 또는 감소.

[0102] 본원에 사용된 "개선함"은, OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 투여하지 않는 것과 비교하여 하나 이상의 증상을 감소시키거나 또는 개선함을 의미한다. 또한, "개선함"은 증상의 지속 기간을 단축시키거나 감소함을 포함한다.

[0103] 본원에 사용된 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 "효과 투여량" 또는 "효과량"은 임의의 하나 이상의 유익하거나 바람직한 결과를 가져오는 데 충분한 양이다. 예방적 사용의 경우, 유익하거나 바람직한 결과는 위험의 제거 또는 감소, 심각도의 줄어듦, 또는 질병(질병의 생화학적, 조직학적 및/또는 거동적 증상, 및 이의 합병증 및 질병의 발달 동안 나타나는 중간 병리학적 표현형을 포함함)의 발병의 지연을 포함한다. 치료적 사용의 경우, 유익하거나 바람직한 결과는 임상적 결과, 예컨대 발생률의 감소 또는 다양한 질병 또는 질환(예컨대 암)의 하나 이상의 증상의 개선, 질병을 치료하는 데 필요한 다른 약제의 투여량의 감소, 또 다른 약제의 효과의 향상 및/또는 환자의 질병 진행의 지연을 포함한다. 효과 투여량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 효과 투여량은 직접적으로 또는 간접적으로 예방적 또는 치료적 치료를 달성하는 데 충분한 양이다. 임상적 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 효과 투여량은 또 다른 약물, 화합물 또는 약학 조성물과 함께 달성되지 않거나 달성될 수 있다. 따라서, "효과 투여량"은 하나 이상의 치료제를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있으며, 단일 제제는, 하나 이상의 다른 제제와 함께 바람직한 결과가 달성되거나 달성될 수 있는 경우 효과량으로 제공된 것으로 간주될 수 있다.

[0104] 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 결합 분자 전달을 위해 제형에서 사용하기에 적합한 임의의 불활성 물질을 나타낸다. 담체는 접착 방지제, 결합제, 코팅, 붕괴제, 충전제 또는 희석제, 방부제(예컨대 산화 방지제, 항세균제 또는 항진균제), 감미제, 흡수 지연제, 습윤제, 유화제, 완충제 등일 수 있다. 적합한 약학적으로 허용되는 담체는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 텍스트로스, 식물 오일(예컨대 올리브 오일), 염수, 완충제, 완충된 염수, 및 등장제, 예컨대 설탕, 다가 알코올, 솔비톨 및 염화나트륨을 포함한다.

[0105] 암을 진단받거나 암을 앓는 것으로 의심되는 개체에 적용될 때 "종양"은, 임의의 크기의 악성 또는 잠재적 악성 신생물 또는 조직 덩어리를 나타내고 일차 종양 및 이차 신생물을 포함한다. 고형 종양은 일반적으로 낭포 또는 액체 영역을 함유하지 않는 조직의 비정상적 성장물 또는 덩어리이다. 상이한 유형의 고형 종양은 이를 형성하는 세포의 유형에 의해 지칭된다. 고형 종양의 예는 육종, 암종 및 림프종이다. 백혈병(혈액암)은 일반적으로 고형 종양을 형성하지 않는다(국립 암 연구소, 암 용어 사전).

[0106] "진행성 고형 악성종양" 및 "진행성 고형 종양"은 재발되거나 진행되거나 초기 치료 또는 제1 라인 치료 후에 전이되거나 국소적으로 진행되고/되거나 초기 치료 또는 제1 라인 치료에 대해 불응성인 종양을 지칭하는 데 상

호교환적으로 사용된다. 진행성 고형 종양은 비제한적으로 뼈, 뇌, 유방, 간, 폐, 림프 노드, 췌장, 전립선 및 연조직(육종)에서의 전이성 종양을 포함한다.

[0107] "종양 하중(tumor loading)"으로도 지칭되는 "종양 부담(tumor burden)"은 몸에 걸쳐 분포된 종양 물질의 총량을 나타낸다. 종양 부담은 림프 노드 및 골수를 포함하는 몸에 걸친 암 세포의 총 수 및 종양의 총 크기를 나타낸다. 종양 부담은 당분야에 공지된 다양한 방법에 의해, 예컨대, 개체로부터 예를 들어 캘리퍼를 사용하여 제거시 종양의 치수 측정에 의해, 또는 체내의 이미지화 기술, 예를 들어 초음파, 골 스캔, 컴퓨터 단층촬영(CT) 또는 자기 공명 영상(MRI) 스캔을 사용하여 결정될 수 있다.

[0108] 용어 "종양 크기"는 종양의 길이 및 너비로서 측정될 수 있는 종양의 총 크기를 나타낸다. 종양 크기는 당분야에 공지된 다양한 방법에 의해, 예컨대 개체로부터 예를 들어 캘리퍼를 사용하여 제거시 종양의 치수 측정에 의해, 또는 체내의 이미지화 기술, 예를 들어 골 스캔, 초음파, CT 또는 MRI 스캔을 사용하여 결정될 수 있다.

[0109] 본원에 사용된 용어 "OX40 항체"는 인간 OX40 수용체에 결합할 수 있는, 본원에 정의된 바와 같은, 항체를 의미한다.

[0110] 용어 "OX40" 및 "OX40 수용체"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 임의의 형태의 OX40 수용체, 뿐만 아니라 OX40 수용체 활성의 적어도 일부를 보유하는 이의 변이체, 아형 및 중 상동체를 나타낸다. 따라서, 결합 분자는 본원에 정의되고 개시된 바와 같이, 또한 인간 이외의 종의 OX40에 결합할 수 있다. 다른 경우에, 결합 분자는 인간 OX40에 대해서 전적으로 특이적일 수 있고 중 또는 다른 유형의 교차-반응성을 나타내지 않을 수 있다. 예컨대 인간 OX40에 대해 특이적인 것으로 별도로 지시되지 않는 한, OX40은 모든 포유류 종의 네이티브 서열 OX40, 예를 들어 인간, 개, 고양이, 말 및 소의 것을 포함한다. 하나의 예시적 인간 OX40은 277 아미노산 단백질(유니프록(UniProt) 등록 번호: P43489)이다.

[0111] 본원에 사용된 "OX40 작용제 항체"는, 본원에 정의된 바와 같이, OX40에 결합시 (1) OX40을 자극하거나 활성화시키거나, (2) OX40의 활성, 기능 또는 존재를 향상시키거나 증가시키거나 촉진시키거나 유도하거나 연장시키거나, (3) OX40의 발현을 향상시키거나 증가시키거나 촉진시키거나 유도하는 임의의 항체를 의미한다. 본 발명의 임의의 치료 방법, 약제 및 용도에 유용한 OX40 작용제는 OX40에 특이적으로 결합하는 단클론 항체(mAb)를 포함한다.

[0112] 인간 OX40에 결합하고 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도에 유용한 mAb의 예는 예를 들어 US 7,960,515, WO 2009/079335, WO 2013/02823, WO 2013/119202 및 US 2015/0190506에 기재되어 있고, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 치료, 방법, 약제 및 용도에 유용한 항-OX40 항체는 각각 서열번호 7 및 서열번호 8에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 완전한 인간 작용제 단클론 항체이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 치료, 방법, 약제 및 용도에 유용한 항-OX40 항체는 각각 서열번호 28 및 서열번호 29에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 완전한 인간 작용제 단클론 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 완전한 인간 IgG2 또는 IgG1 항체이다.

[0113] 하기 표 2는 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도에서 사용하기 위한 예시적 항-OX40 항체 서열을 제공한다.

표 2

예시적 항-인간 OX40 단클론 항체 서열	
CDRH1 11D4	SYSMN (서열번호 1)
CDRH2 11D4	YISSSSSTIDYADSVKG (서열번호 2)
CDRH3 11D4	ESGWYLFY (서열번호 3)
CDRL1 11D4	RASQGISSWLA (서열번호 4)
CDRL2 11D4	AASSLQS (서열번호 5)
CDRL3 11D4	QQYNSYPPT (서열번호 6)
중쇄 VR 11D4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQA PGKGLEWWSYISSSSSTIDYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQ MNSLRDEDTAVYYCARESGWYLFDYWGQGTLVTVSS (서열번호 7)
경쇄 VR 11D4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPE KAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYQCQQYNSYPPTFGGGTKVEIK (서열번호 8)
중쇄 11D4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQA PGKGLEWWSYISSSSSTIDYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQ MNSLRDEDTAVYYCARESGWYLFDYWGQGTLVTVSSastkqp svfplapcsrstsestaalgclvkdyppepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgylsls vvtvpssnfgtqytqcnvdhkpstkvdkverkcvecppcpappvagpsvflfppk pkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstfrvvs vltvvhqdwlngkeykckvsnkglpapiektisktkgqprepqvylppsreemtknq vsltcivkgfypsdiavewesngqpennykttpmldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvmhealhnhytqkslsispkg (서열번호 9)
경쇄 11D4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPE KAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYQCQQYNSYPPTFGGGTKVEIKrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcl lnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdstyslsstltiskadyekhkvy cevtqglsspvtksfnrgec (서열번호 10)

[0114]

CDRH1 18D8	DYAMH (서열번호 22)
CDRH2 18D8	GISWNSGSGYADSVKG (서열번호 23)
CDRH3 18D8	DQSTADYFYGYMDV (서열번호 24)
CDRL1 18D8	RASQSVSSYLA (서열번호 25)
CDRL2 18D8	DASNRAT (서열번호 26)
CDRL3 18D8	QQRSNWPT (서열번호 27)
중쇄 VR 18D8	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSGISWNSGSGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTALYYCAKDQSTADYFYGYMDVWGQGTTVTV SS (서열번호 28)
경쇄 VR 18D8	EIVVTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFA VYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK (서열번호 29)
중쇄 18D8	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSGISWNSGSGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTALYYCAKDQSTADYFYGYMDVWGQGTTVTV SSastkgpsvflapcsrstsestaalgclvkdyppepvtvswngaltsgvhtfpavl qssglyslssvvtvpssnfgtqytctndhkpntkvdktkccvecppcpappva gpsvflfpkpkdltlmisrtpetcvvvdvshedpevqfnwyvdgvevhnaktkpre eqfnstfrvsvltvvhdwlngkeyckvsnkglpapiektisktgqprepqvyltp sreemtknqvslclvkgfypsdiavewesngqpennyktpmldsdgsfflyskltv dksrwqqgnvfscsvmhhealnhytqkslsispkg (서열번호 30)
경쇄 18D8	EIVVTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFA VYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIKrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcll nnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqsdskdstylsstlftskadyekhkvyac evthqglsspvtksfnrgec (서열번호 31)

[0115]

[0116]

본원에 사용된 용어 "4-1BB 항체"는 인간 4-1BB 수용체에 결합할 수 있는, 본원에 정의된 바와 같은, 항체를 의미한다.

[0117]

용어 "4-1BB" 및 "4-1BB 수용체"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 임의의 형태의 4-1BB 수용체, 뿐만 아니라 4-1BB 수용체의 활성을 적어도 일부 보유하는 이의 변이체, 아형 및 중 상동체를 나타낸다. 따라서, 결합 분자는, 본원에 정의되고 개시된 바와 같이, 또한 인간 이외의 종의 4-1BB에 결합한다. 다른 경우에, 결합 분자는 전적으로 인간 4-1BB에 특이적일 수 있고, 종 또는 다른 유형의 교차-반응성을 나타내지 않을 수 있다. 예컨대 인간 4-1BB에 대해 특이적인 것으로 별도로 지시되지 않는 한, 4-1BB는 모든 포유류 종의 네이티브 서열 4-1BB, 예를 들어 인간, 개, 고양이, 말 및 소의 것을 포함한다. 하나의 예시적 인간 4-1BB는 255 아미노산 단백질(등록 번호: NM_001561; NP_001552)이다. 전적인 인간 4-1BB 아미노산 서열의 하나의 실시양태는 서열번호 21에 제공된다.

[0118]

4-1BB는 신호 서열(아미노산 잔기 1-17), 뒤이어 세포외 도메인(169개의 아미노산), 막관통 영역(27개의 아미노산) 및 세포내 도메인(42개의 아미노산)을 포함한다(문헌[Cheuk ATC et al. 2004 Cancer Gene Therapy 11: 215-226]). 수용체는 단량체 및 이량체 형태로 세포 표면 상에 발현되고 4-1BB 리간드와 삼량체화하여 신호하기 쉽다.

- [0119] 본원에 사용된 "4-1BB 작용제"는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 의미하고, 본원에 정의된 바와 같이, 이는 4-1BB에 결합시, (1) 4-1BB를 자극하거나 활성화시키거나, (2) 4-1BB의 활성화, 기능 또는 존재를 향상시키거나 증가시키거나 촉진시키거나 유도하거나 연장시키거나, (3) 4-1BB의 발현을 향상시키거나 증가시키거나 촉진시키거나 유도한다. 본 발명의 임의의 치료 방법, 약제 및 용도에 유용한 4-1BB 작용제는 4-1BB에 특이적으로 결합하는 단클론 항체(mAb)를 포함한다. 4-1BB에 대한 대안적 명칭 또는 동의어는 CD137 및 TNFRSF9를 포함한다. 인간 개체가 치료되는 본 발명의 임의의 치료 방법, 약제 및 용도에서, 4-1BB 작용제는 4-1BB-매개된 반응을 증가시킨다. 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도의 일부 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 세포독성 T-세포 반응을 현저하게 향상시켜 여러 모델에서 항-종양 활성을 야기한다.
- [0120] 인간 4-1BB에 결합하고 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도에서 유용한 mAb의 예는 US 8,337,850 및 US 2013/0078240에 기재되어 있고, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도에서 4-1BB 작용제로서 유용한 특이적 항-인간 4-1BB mAb는 예를 들어 PF-05082566을 포함한다. PF-05082566은 4-1BB를 표적화하는 완전히 인간화된 IgG2 작용제 단클론 항체이다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 치료, 방법, 약제 및 용도에 유용한 항-4-1BB 항체는 각각 서열번호 17 및 서열번호 18에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 완전히 인간화된 IgG2 작용제 단클론 항체이다.
- [0122] 하기 표 3은 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도에 사용하기 위한 예시적 항-4-1BB 항체 서열을 제공한다.

표 3

예시적 항-인간 4-1BB 단클론 항체 서열	
CDRH1	STYWIS (서열번호 11)
CDRH2	KIYPGDSYTNYSFQ (서열번호 12)
CDRH3	RGYGIFDY (서열번호 13)
CDRL1	SGDNIGDQYAH (서열번호 14)
CDRL2	QDKNRPS (서열번호 15)
CDRL3	ATYTGFGLAV (서열번호 16)
중쇄 VR	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYISWVRQMP GKGLEWMGKIYPGDSYTNYSFQQTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCARGYGIFDYWGQGLTVTVSS (서열번호 17)
경쇄 VR	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQ SPVLVIYQDKNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEA DYCATYTGFGSLAVFGGGTKLTVL (서열번호 18)
중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYISWVRQMP GKGLEWMGKIYPGDSYTNYSFQQTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCARGYGIFDYWGQGLTVTVSSastkgpsvfp lapcsrstsastaalgclvdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavilqssgylsssvtv pssnfgtqttycndhkpntkvdktverkcceppcpappvagsvflfppkpkdt lmisrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvgvevhnaktkpreeqfnstfrvsvltv hqdwlngkeyckvsnkglpapiektisktkgqprepvytlppsreemtknqvslcl vkgfypsdiavewesngqpennykttpmldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfsc svmhealhnhytqkslslspgk (서열번호 19)
경쇄	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQ SPVLVIYQDKNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEA DYCATYTGFGSLAVFGGGTKLTVLgqpkaapsvtlfpssseelqank atlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvettpskqsnnyaassylsltpewks hrsycqvthegstvektvaptcs (서열번호 20)

[0123]

[0124] mAb는 인간 항체, 인간화된 항체 또는 키메라 항체일 수 있고, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 일부 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 일부 실시양태에서, 항체는 Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv 및 Fv 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0125] 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도의 일부 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 (a) 경쇄 CDR 서열번호 14, 15 및 16, 및 중쇄 CDR 서열번호 11, 12 및 13을 포함하는 단클론 항체이다.

[0126] 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도의 일부 실시양태에서, OX40 작용제는 (a) 경쇄 CDR 서열번호 4, 5 및 6, 및 중쇄 CDR 서열번호 1, 2 및 3을 포함하는 단클론 항체이다.

[0127] 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도의 일부 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 인간 4-1BB에 특이적으로 결합하고, (a) 서열번호 17을 포함하는 중쇄 가변 영역 또는 이의 변이체, 및 (b) 서열번호 18을 포함하는 아미노산 서열

을 포함하는 경쇄 가변 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 단클론 항체이다.

- [0128] 중쇄 가변 영역 서열의 변이체는 골격 영역에서(즉, CDR의 외부) 17개 이하의 보존적 아미노산 치환을 가짐을 제외하고 기준 서열과 동일하고, 바람직하게 골격 영역에서 10개 미만, 9개 미만, 8개 미만, 7개 미만, 6개 미만 또는 5개 미만의 보존적 아미노산 치환을 갖는다. 경쇄 가변 영역 서열의 변이체는 골격 영역에서(즉, CDR의 외부) 5개 이하의 보존적 아미노산 치환을 가짐을 제외하고 기준 서열과 동일하고, 바람직하게 골격 영역에서 4개 미만, 3개 미만 또는 2개 미만의 보존적 아미노산 치환을 갖는다.
- [0129] 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도의 일부 실시양태에서, OX40 작용제는, 인간 OX40에 특이적으로 결합하고, (a) 서열번호 7을 포함하는 중쇄 가변 영역 또는 이의 변이체, 및 (b) 서열번호 8로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 단클론 항체이다.
- [0130] 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도의 일부 실시양태에서, 4-1BB 작용제는, 인간 4-1BB에 특이적으로 결합하고, (a) 서열번호 19에 나타난 중쇄 아미노산 서열 및 (b) 서열번호 20에 나타난 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 단클론 항체이되, 서열번호 19의 C-말단 리신 잔기는 임의적으로 부재한다.
- [0131] 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도의 일부 실시양태에서, OX40 작용제는, 인간 OX40에 특이적으로 결합하고, (a) 서열번호 9에 나타난 중쇄 아미노산 서열 및 (b) 서열번호 10에 나타난 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 단클론 항체이되, 서열번호 9의 C-말단 리신 잔기는 임의적으로 부재한다.
- [0132] 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도의 일부 실시양태에서, OX40 작용제는 PF-04518600이다. PF-04518600은 OX40 수용체에 대한 작용제로서 기능하는 완전한 인간 IgG2 단클론 항체(mAb)이다.
- [0133] 실시양태가 본원에서 용어 "포함하는"과 함께 기재되는 모든 경우, "~으로 이루어진" 및/또는 "~으로 본질적으로 이루어진"이라는 용어로 기재된 유사한 실시양태가 또한 제공되는 것이 이해된다.
- [0134] 본 발명의 양상 또는 실시양태가 마르쿠쉬(Markush) 군 또는 대안의 다른 군 분류로 기재되는 경우, 본 발명은 개별적으로 군의 각각의 구성원 및 주요 군의 모든 가능한 하위군이 아닌 열거된 전체 군을 전체로서 포함할 뿐만 아니라, 군 구성원 중 하나 이상이 부재하는 주요 군도 포함한다. 또한, 본 발명은 청구된 본 발명에서 임의의 군 구성원 중 하나 이상의 명백한 배제를 예상한다.
- [0135] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련자에게 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 충돌이 있는 경우, 정의를 포함하는 본원이 우선된다. 본원 및 특허청구범위에 걸쳐, 용어 "포함하다", 또는 변형, 예컨대 "포함하는"은 언급된 정수 또는 정수의 군의 포함을 의미하나 임의의 다른 정수 또는 정수의 군을 배제함을 의미하지는 않음이 이해될 것이다. 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수형은 복수형을 포함할 것이고, 복수형은 단수형을 포함할 것이다. 용어 "예를 들어"에 뒤따르는 임의의 예는 완전하거나 제한하는 것을 의미하지 않는다.
- [0136] 본원에 기재된 것과 유사하거나 동일한 방법 및 재료가 또한 본 발명의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있으나 예시적 방법 및 재료가 본원에 기재된다. 재료, 방법 및 예는 단지 예시적인 것이며 제한하려는 것은 아니다.
- [0137] II. 방법, 용도 및 약제
- [0138] 본 발명의 하나의 양상에서, 본 발명은 OX40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 병용 요법을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암의 치료 방법을 제공한다.
- [0139] 또한, 병용 요법은 하나 이상의 추가적 치료제를 포함할 수 있다. 추가적 치료제는 예를 들어 화학 요법제, 생물 치료제(비제한적으로 VEGF, VEGFR, EGFR, Her2/neu, 다른 성장 인자 수용체, CD20, CD40, CD-40L, CTLA-4, PD-L1 및 ICOS에 대한 항체를 포함함), 면역원성 제제(예를 들어 약화된 암 세포, 종양 항원, 항원 제시 세포, 예컨대 종양 유도된 항원 또는 핵산에 의해 흥분된 수지상 세포, 면역 자극성 사이토카인(예를 들어 IL-2, IFN α 2, GM-CSF), 및 면역 자극성 사이토카인(예컨대 비제한적으로 GM-CSF)을 암호화하는 유전자로 형질감염된 세포)일 수 있다.
- [0140] 화학 치료제의 예는 하기를 포함한다: 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 사이클로포스파미드; 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 예컨대 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포라미드, 트라이에틸렌티오포스포라미드 및 트라이메틸올로멜라민; 아세토제닌스(특히 불라타신 및 불라타시논); 캄토테신(토포테칸 합성 유사체를 포함함); 브로스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(이의 아도젤레신, 카젤레신 및 바이젤레신 합성 유사체

를 포함함); 크립토피신(특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 듀오카마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CBI-TMI를 포함함); 엘루테로빈; 판크라티스타틴; 사르코타인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나프진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤펜, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로수레아, 예컨대 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생물질, 예컨대 엔다이인 항생물질(예를 들어 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마II 및 칼리케아미신 phiII, 예를 들어 문헌 [Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)] 참조; 딘미신 A를 포함하는 딘미신; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스파라미신; 및 네오카지노스타틴 크로모포어 및 관련된 크로모단백질 엔다이인 항생물질 크로모포어), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 각티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신(모폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신을 포함함), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투버시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질, 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 폴산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트라이메토크세이트; 푸린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토프린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시타딘, 6-아자우리딘, 카모피, 시타라빈, 다이테옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항-부신, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충물, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 다이아지퀴논; 엘포미틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에토틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라신; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카바진; 라족산; 리족신; 시조퓨란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트라이아지쿠온; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 트라이코테센(특히 T-2 톡신, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안귀딘); 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가사이토신; 아라비노시드("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 및 독세탁셀; 클로람부실; 챔시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토프린; 메토크세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 노반트론; 테니포시드; 에다트락세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸로니틴(DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 카페시타빈; 및 이들의 약학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체. 또한, 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하고 억제하는 작용을 하는 항-호르몬제, 예컨대 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 예를 들어 타목시펜, 탈록시펜, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(파레스톤(Fareston)); 부신에서 에스트로겐 생성을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예컨대, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게스트롤 아세테이트, 엑세메스탄, 포메스탄, 파드로졸, 보로졸, 레트로졸 및 아나스트로졸; 및 항-안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 및 이들의 약학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체가 포함된다.

[0141] 일부 실시양태에서, OX-40 작용제 및 4-1BB 작용제를 포함하는 본원에 제공된 병용 요법에서의 추가적 치료제는 예를 들어 항-CTLA4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-TIM3 항체, 항-LAG3 항체, 항-TIGIT 항체, 항-HVEM 항체, 항-BTLA 항체, 항-CD40 항체, 항-CD47 항체, 항-CSF1R 또는 CSF1 항체, 항-MARCO 항체, CCR2 억제제, 사이토카인 기반 요법[예를 들어 IL-2(또는 IL-2 변이체), IL-7(및 IL-7 변이체), IL-15(및 IL-15 변이체), IL-12(및 IL-12 변이체), IFN γ (또는 IFN γ 변이체), IFN α (또는 IFN α 변이체) IL-8 또는 항 IL-8 항체], 항-CXCR4 항체, 항-VEGFR1 또는 VEGFR2 항체, TNF α (또는 TNF α 변이체), 항-TNFR1 또는 TNFR2 항체, 키나제 억제제, ALK 억제제, MEK 억제제, IDO 억제제, GLS1 억제제, 항-CD3 이중특이적 항체, CART-세포 또는 T-세포 요법 표적화된 요법, 예컨대 PTK7-ADC, 항-종양 항체[예를 들어 항-CD19 항체, 항-CD20 항체 또는 항-Her2 항체], 종양 세포 붕괴성(oncolytic) 바이러스 또는 종양 백신일 수 있다.

[0142] 본 발명의 병용 요법의 각각의 치료제는 표준 약학 실행에 따라 단독으로, 또는 치료제 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 및 희석제를 포함하는 약제(본원에서 약학 조성물로도 지칭됨)로 투여될 수 있다.

[0143] 본 발명의 병용 요법의 각각의 치료제는 동시에(예를 들어 동일한 약제로 또는 동일한 시간에), 병행으로(즉,

임의의 순서로 하나가 투여된 직후에 나머지 하나가 투여되는 개별적 약제로) 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여는, 병용 요법의 치료제가 상이한 투여량 형태일 때(하나의 제제는 정제 또는 캡슐이고, 또 다른 하나의 제제는 멸균 액체임) 및/또는 상이한 투여 일정으로 투여될 때(예를 들어 화학 치료제가 적어도 매일 투여되고 생물 치료제가 덜 빈번하게, 예컨대 1주마다 1회, 2주마다 1회 또는 3주마다 1회 투여됨) 특히 유용하다.

- [0144] 투여량 단위는 예를 들어 mg(즉, 개체 당 mg), mg/kg(즉, mg/kg 체중) 또는 mg/m^2 로 표현될 수 있다. mg/m^2 투여량 단위는 체 표면적 1 제곱미터 당 밀리그램 수로 표현되는 양을 나타낸다.
- [0145] 일부 예에서, OX40 작용제 및 4-1BB 작용제는 조합되거나 단일 투여량 형태로 제형화된다.
- [0146] OX40 작용제 및 4-1BB 작용제의 동시적 투여가 치료 또는 예방 기간에 걸쳐 유지될 수 있지만, 항암 활성은 또한 병용 치료 후에 단리된 하나의 화합물의 순차적 투여(예를 들어 병용 치료 후에 4-1BB 작용제 없이 OX40 작용제, 또는 대안적으로 OX40 작용제 없이 4-1BB 작용제)에 의해 달성될 수 있다.
- [0147] 일부 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 OX40 작용제 투여 전에 투여되는 반면에, 다른 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 OX40 작용제 투여 후에 투여된다.
- [0148] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 병용 요법의 치료제 중 하나 이상은 전형적으로 제제가 동일한 암을 치료하기 위해 단일 요법으로서 사용될 때 사용되는 동일한 투여량 양생법(투여량, 빈도 및 치료 지속 기간)을 사용하여 투여된다. 다른 실시양태에서, 환자는 제제가 단일 요법으로서 사용될 때보다 낮은 총량(예를 들어 보다 적은 투여량, 덜 빈번한 투여량 및/또는 보다 짧은 치료 지속 기간)의 병용 요법의 치료제 중 하나 이상을 제공받는다.
- [0149] 본 발명의 병용 요법은 종양을 제거하는 수술 전에 또는 후에 사용될 수 있고 방사선 요법 전에, 동안에 또는 후에 사용될 수 있다.
- [0150] 일부 실시양태에서, 본 발명의 병용 요법은 이전에 생물 치료제 또는 화학 치료제로 치료받지 않은 환자, 즉 치료-무경험인 환자에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 병용 요법은 생물 치료제 또는 화학 치료제를 사용하는 이전 요법 후에 지속된 반응을 달성하는 데 실패한 환자, 즉, 치료-경험 환자에게 투여된다.
- [0151] 본 발명의 병용 요법은 전형적으로 촉진에 의해, 또는 당분야에 주지된 이미지화 기술, 예컨대 MRI, 초음파, 또는 CAT 스캔에 의해 발견되기에 충분히 큰 종양을 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 병용 요법은 적어도 약 200 mm^3 , 300 mm^3 , 400 mm^3 , 500 mm^3 , 750 mm^3 또는 최대 1000 mm^3 의 치수를 갖는 진행 단계 종양을 치료하는 데 사용된다.
- [0152] 하나의 실시양태에서, 투여량 양생법은 특정 환자의 상태, 반응 및 부처리에 대해 임의의 요법에 대해 관례적인 방식으로 조절되고, 상태의 변화에 대응하여 및/또는 다른 임상적 상태를 고려하여 조절되어야 한다.
- [0153] 일부 실시양태에서, 본 발명의 병용 요법에 대한 투여량 양생법(본원에서 투여 양생법으로도 지칭됨)의 선택은, 독립체의 혈청 또는 조직 대사회전율, 증상의 수준, 독립체의 면역원성, 및 치료받을 개체에서 표적 세포, 조직 또는 기관의 접근성을 포함하는 여러 인자에 좌우된다. 바람직하게, 투여량 양생법은 부작용의 허용가능한 수준과 일치하는 환자에게 전달된 각각의 치료제의 양을 최대화시킨다. 따라서, 각각의 생물 치료제 및 화학 치료제 조합의 투여량 및 투여 빈도는 특정한 치료제, 치료될 암의 심각도 및 환자 특징에 부분적으로 좌우된다. 항체, 사이토카인 및 소분자의 적절한 투여량 선택의 가이드가 이용가능하다. 예를 들어, 문헌[Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK]; [Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY]; [Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY]; [Baert et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608]; [Milgrom et al. (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973]; [Slamon et al. (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792]; [Benjaminovitz et al. (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619]; [Ghosh et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32]; [Lipsky et al. (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602]; [Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 57th Ed)]; [Medical Economics Company; ISBN: 1563634457; 57th edition (November 2002)]을 참조한다. 적절한 투여량 양생법의 결정은 예를 들어 당분야에서 치료에 영향을 미치는 것으로 공지되거나 예상되거나 치료에 영향을 미치는 것으로 예측되는 파라미터 또는 인자를 사용하여 임상적에 의해 수행될 수 있고, 예를 들어 환자의 임상적 이력(예를 들어 이전 요법), 치료될 암의 유형 및 단계, 및 병용 요법에서 치료제 중 하나 이상에 대한 반응의 바이오

마커에 좌우될 수 있다.

- [0154] 본 발명의 병용 요법에서 생물 치료제는 연속적 주입에 의해, 또는 예를 들어 매일, 격일, 1주일 당 3회, 또는 매주, 2주마다, 3주마다, 매달, 격월로 1회 간격의 투여량에 의해 투여될 수 있다. 총 주간 투여량은 예를 들어 적어도 0.05 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 0.2 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 1 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 10 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 100 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 0.2 mg/kg 체중, 1.0 mg/kg 체중, 2.0 mg/kg 체중, 10 mg/kg 체중, 25 mg/kg 체중, 50 mg/kg 체중 이상일 수 있다. 예를 들어, 문헌[Yang et al. (2003) New Engl. J. Med. 349:427-434]; [Herold et al. (2002) New Engl. J. Med. 346:1692-1698]; [Liu et al. (1999) J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67:451-456]; [Portielji et al. (20003) Cancer Immunol. Immunother. 52:133-144]을 참조한다. 본원에 제공된 치료제의 투여량은 예를 들어 질량 기준(예를 들어 mg/kg) 또는 고정된 투여량 기준(예를 들어 mg/개체)에 따라 개체에게 제공될 수 있다.
- [0155] 병용 요법에서 OX40 작용제로서 항-인간 OX40 mAb를 사용하는 일부 실시양태에서, 투여 양생법은 항-인간 OX40 mAb를 0.01, 0.1, 0.3, 1, 1.5, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 50, 75 또는 100 mg/kg의 투여량으로 약 7일 ($\pm$ 2일), 약 14일($\pm$ 2일), 약 21일($\pm$ 2일) 또는 약 30일($\pm$ 2일)의 간격으로 일련의 치료에 걸쳐 투여함을 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 투여 양생법은 항-인간 OX40 mAb를 약 0.01 내지 약 25 mg/kg의 투여량으로 약 7일($\pm$ 2일), 약 14일($\pm$ 2일), 약 21일($\pm$ 2일) 또는 약 30일($\pm$ 2일)의 간격으로 일련의 치료에 걸쳐 투여함을 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 투여 양생법은 OX40 작용제를 개체 당 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000 mg의 고정된 투여량으로 약 7일($\pm$ 2일), 약 14일($\pm$ 2일), 약 21일($\pm$ 2일) 또는 약 30일($\pm$ 2일)의 간격으로 일련의 치료에 걸쳐 투여함을 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 투여 양생법은 OX40 작용제를 개체 당 약 1 내지 500 mg의 고정된 투여량으로 약 7일($\pm$ 2일), 약 14일($\pm$ 2일), 약 21일($\pm$ 2일) 또는 약 30일($\pm$ 2일)의 간격으로 일련의 치료에 걸쳐 투여함을 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 투여 양생법은 OX40 작용제를 개체 당 약 6 내지 600 mg의 고정된 투여량으로 약 7일($\pm$ 2일), 약 14일($\pm$ 2일), 약 21일($\pm$ 2일) 또는 약 30일($\pm$ 2일)의 간격으로 일련의 치료에 걸쳐 투여함을 포함할 것이다.
- [0156] 병용 요법에서 OX40 작용제로서 항-인간 OX40 mAb를 사용하는 다른 실시양태에서, 투여 양생법은, 환자-내 투여량 단계적 확대와 함께, 항-인간 OX40 mAb를 약 0.005 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 내지 약 25 mg/kg, 약 0.1 내지 약 50 mg/kg 또는 약 1 내지 약 100 mg/kg의 투여량으로 투여함을 포함할 것이다. 다른 단계적으로 확대되는 투여량 실시양태에서, 투여량 사이의 간격은 계속해서 짧아지고, 예를 들어 제1 및 제2 투여량 사이에 약 30일($\pm$ 2일), 제2 및 제3 투여량 사이에 약 14일($\pm$ 2일)로 짧아진다. 특정 실시양태에서, 투여 간격은 제2 투여량 다음의 투여량에 대해 약 14일($\pm$ 2일)일 것이다.
- [0157] 특정 실시양태에서, 개체는 본원에 기재된 임의의 OX40 작용제를 포함하는 약제의 정맥내(IV) 주입을 투여받을 것이다. 실시양태에서, OX40 작용제는 액체 약제로서 IV 주입에 의해 약 30, 60 또는 90분 동안 투여된다. 실시양태에서, OX40 작용제는 히스티딘 완충제(pH 5.5) 및 부형제 중에 제조된 수용액으로 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 또는 200 mg/mL의 OX40 작용제를 포함하는 액체 약제로서 투여된다. 실시양태에서, OX40 작용제는 20 mm 세럼 스토포 및 20 mm 알루미늄 플립-오프(flip-off) 밀봉부를 갖춘 멸균된 10 mL 유형 1 투명 유리 바이알에 10 mL의 얼마 안 되는 충전 부피로 공급된다.
- [0158] 특정 실시양태에서, 병용 요법에서 OX40 작용제는 0.01 mg/kg Q2W(Q2W = 2주마다 1회의 투여량), 0.1 mg/kg Q2W, 0.3 mg/kg Q2W, 1 mg/kg Q2W, 1.5 mg/kg Q2W, 2 mg/kg Q2W, 3 mg/kg Q2W, 5 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q2W, 0.01 mg/kg Q3W(Q3W = 3주마다 1회의 투여량), 0.1 mg/kg Q3W, 0.3 mg/kg Q3W, 1 mg/kg Q3W, 1.5 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W, 3 mg/kg Q3W, 5 mg/kg Q3W, 10 mg/kg Q3W, 0.01 mg/kg Q4W(Q4W = 4주마다 1회의 투여량), 0.1 mg/kg Q4W, 0.3 mg/kg Q4W, 1 mg/kg Q4W, 1.5 mg/kg Q4W, 2 mg/kg Q4W, 3 mg/kg Q4W, 5 mg/kg Q4W 및 10 mg/kg Q4W로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 정맥내로 투여된다.
- [0159] 특정 실시양태에서, 병용 요법에서 OX40 작용제는 각각 서열번호 7 및 서열번호 8에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-OX40 단클론 항체를 포함하고, 0.01 mg/kg Q2W, 0.1 mg/kg Q2W, 0.3 mg/kg Q2W, 1 mg/kg Q2W, 1.5 mg/kg Q2W, 2 mg/kg Q2W, 3 mg/kg Q2W, 5 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q2W, 0.01 mg/kg Q3W, 0.1 mg/kg Q3W, 0.3 mg/kg Q3W, 1 mg/kg Q3W, 1.5 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W, 3 mg/kg Q3W, 5 mg/kg Q3W, 10 mg/kg Q3W, 0.01 mg/kg Q4W, 0.1 mg/kg Q4W, 0.3 mg/kg Q4W, 1 mg/kg Q4W, 1.5 mg/kg Q4W, 2 mg/kg Q4W, 3 mg/kg Q4W, 5 mg/kg Q4W 및 10 mg/kg Q4W로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 정맥내로 투여된다.

- [0160] 특정 실시양태에서, 병용 요법에서 OX40 작용제는 각각 서열번호 9 및 서열번호 10에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항-OX40 단클론 항체를 포함하고, 0.01 mg/kg Q2W, 0.1 mg/kg Q2W, 0.3 mg/kg Q2W, 1 mg/kg Q2W, 1.5 mg/kg Q2W, 2 mg/kg Q2W, 3 mg/kg Q2W, 5 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q2W, 0.01 mg/kg Q3W(Q3W = 3주마다 1회의 투여량), 0.1 mg/kg Q3W, 0.3 mg/kg Q3W, 1 mg/kg Q3W, 1.5 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W, 3 mg/kg Q3W, 5 mg/kg Q3W, 10 mg/kg Q3W, 0.01 mg/kg Q4W(Q4W = 4주마다 1회의 투여량), 0.1 mg/kg Q4W, 0.3 mg/kg Q4W, 1 mg/kg Q4W, 1.5 mg/kg Q4W, 2 mg/kg Q4W, 3 mg/kg Q4W, 5 mg/kg Q4W 및 10 mg/kg Q4W로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 정맥내로 투여된다.
- [0161] 일부 실시양태에서, 투여 양생법은 4-1BB 작용제를 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 50, 75 또는 100 mg/kg의 투여량으로 약 7일(± 2일), 약 14일(± 2일), 약 21일(± 2일) 또는 약 30일(± 2일)의 간격으로 일련의 치료에 걸쳐 투여함을 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 투여 양생법은 4-1BB 작용제를 약 0.01 내지 약 25 mg/kg의 투여량으로 약 7일(± 2일), 약 14일(± 2일), 약 21일(± 2일) 또는 약 30일(± 2일)의 간격으로 일련의 치료에 걸쳐 투여함을 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 투여 양생법은 4-1BB 작용제를 개체 당 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000 mg의 고정된 투여량으로 약 7일(± 2일), 약 14일(± 2일), 약 21일(± 2일) 또는 약 30일(± 2일)의 간격으로 일련의 치료에 걸쳐 투여함을 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 투여 양생법은 4-1BB 작용제를 개체 당 약 1 내지 500 mg의 고정된 투여량으로 약 7일(± 2일), 약 14일(± 2일), 약 21일(± 2일) 또는 약 30일(± 2일)의 간격으로 일련의 치료에 걸쳐 투여함을 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 투여 양생법은 4-1BB 작용제를 개체 당 약 6 내지 600 mg의 고정된 투여량으로 약 7일(± 2일), 약 14일(± 2일), 약 21일(± 2일) 또는 약 30일(± 2일)의 간격으로 일련의 치료에 걸쳐 투여함을 포함할 것이다.
- [0162] 다른 실시양태에서, 투여 양생법은 환자-내 투여량 단계적 확대와 함께, 약 0.005 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 내지 약 25 mg/kg, 약 0.1 내지 약 50 mg/kg 또는 약 1 내지 약 100 mg/kg의 투여량으로 투여함을 포함할 것이다. 다른 단계적으로 확대되는 투여량 실시양태에서, 투여량 사이의 간격은 계속해서 짧아지고, 예를 들어 제1 및 제2 투여량 사이에 약 30일(± 2일), 제2 및 제3 투여량 사이에 약 14일(± 2일)로 짧아진다. 특정 실시양태에서, 투여 간격은 제2 투여량 다음의 투여량에 대해 약 14일(± 2일)일 것이다.
- [0163] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 병용 요법에서 4-1BB 작용제는 1 mg/kg Q2W, 2 mg/kg Q2W, 3 mg/kg Q2W, 5 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q2W, 1 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W, 3 mg/kg Q3W, 5 mg/kg Q3W, 10 mg/kg Q3W, 1 mg/kg Q4W, 2 mg/kg Q4W, 3 mg/kg Q4W, 5 mg/kg Q4W 및 10 mg/kg Q4W로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 액체 약제로 투여된다.
- [0164] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 병용 요법에서 4-1BB 작용제는 각각 서열번호 17 및 서열번호 18에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-4-1BB 단클론 항체를 포함하고, 1 mg/kg Q2W, 2 mg/kg Q2W, 3 mg/kg Q2W, 5 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q2W, 1 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W, 3 mg/kg Q3W, 5 mg/kg Q3W, 10 mg/kg Q3W, 1 mg/kg Q4W, 2 mg/kg Q4W, 3 mg/kg Q4W, 5 mg/kg Q4W 및 10 mg/kg Q4W로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 액체 약제로 투여된다.
- [0165] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 병용 요법에서 4-1BB 작용제는 각각 서열번호 19 및 서열번호 20에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항-4-1BB 단클론 항체를 포함하고, 1 mg/kg Q2W, 2 mg/kg Q2W, 3 mg/kg Q2W, 5 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q2W, 1 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W, 3 mg/kg Q3W, 5 mg/kg Q3W, 10 mg/kg Q3W, 1 mg/kg Q4W, 2 mg/kg Q4W, 3 mg/kg Q4W, 5 mg/kg Q4W 및 10 mg/kg Q4W로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 액체 약제로 투여된다.
- [0166] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 병용 요법에서 4-1BB 작용제는 각각 서열번호 17 및 서열번호 18에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-4-1BB 단클론 항체를 포함하고, 개체 당 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 Q2W, Q3W 또는 Q4W의 빈도로 액체 약제로 투여된다.
- [0167] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 병용 요법에서 4-1BB 작용제는 각각 서열번호 19 및 서열번호 20에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-4-1BB 단클론 항체를 포함하고, 개체 당 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 Q2W, Q3W 또는 Q4W의 빈도로 액체 약제로 투여된다.

- [0168] 일부 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 액체 약제로서 투여되고, 선택된 투여량의 약제는 약 30, 60 또는 90분 동안 IV 주입에 의해 투여된다.
- [0169] 특정 4-1BB 작용제와 조합된 특정 OX40 작용제에 대한 최적 투여량은 이들 제제 중 하나 또는 둘 다의 투여량 단계적 확대에 의해 확인될 수 있다.
- [0170] 실시양태에서, 본원에 제공된 병용 요법은 개체에게 OX40 작용제를 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 1.5, 3, 5 또는 10 mg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 Q2W, Q3W 또는 Q4W의 빈도로, 4-1BB 작용제를 개체 당 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000 mg의 고정된 투여량으로 Q2W, Q3W 또는 Q4W의 빈도로 투여함을 포함할 수 있다.
- [0171] 실시양태에서, 본원에 제공된 병용 요법은 개체에게 OX40 작용제를 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 1.5, 3, 5 또는 10 mg/kg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 Q2W(2주마다 1회 투여량)의 빈도로, 4-1BB 작용제를 개체 당 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000 mg의 고정된 투여량으로 Q4W(4주마다 1회의 투여량)의 빈도로 투여함을 포함할 수 있다.
- [0172] 실시양태에서, 본원에 제공된 병용 요법에서, OX40 작용제 및 4-1BB 작용제 둘 다의 투여량이 개체에게 제공된 날에, OX40 작용제 및 4-1BB 작용제는 5, 10, 15, 30 또는 60분 이상 내지 360분 이하만큼 떨어진 시간 간격으로 개체에게 투여된다.
- [0173] 실시양태에서, OX40 작용제는 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 1.5, 3, 5 또는 10 mg/kg의 출발 투여량으로 Q2W로 투여되고, 4-1BB 작용제는 Q4W로 개체 당 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 mg의 고정된 출발 투여량으로 투여된다.
- [0174] 실시양태에서, OX40 작용제는 2 mg/kg의 출발 투여량으로 Q2W로 투여되고, 4-1BB 작용제는 Q4W로 0.3, 0.6, 1.2, 2.4 또는 5 mg/kg의 출발 투여량으로 투여된다.
- [0175] 또 다른 실시양태에서, OX40 작용제는 2 mg/kg의 출발 투여량으로 Q3W로 투여되고, 4-1BB 작용제는 Q3W로 0.3, 0.6, 1.2, 2.4 또는 5 mg/kg의 출발 투여량으로 투여된다.
- [0176] 또 다른 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 0.6 mg/kg의 출발 투여량으로 Q4W로 투여되고, OX40 작용제는 10 mg/kg의 출발 투여량으로 Q2W로 투여되고, 출발 투여량 조합이 환자에 의해 용인되지 않는 경우, OX40 작용제의 투여량은 2 mg/kg Q2W로 감소되고/되거나 4-1BB 작용제의 투여량은 0.3 mg/kg Q4W로 감소된다.
- [0177] 실시양태에서, 투여량 양생법은 2 mg/kg Q2W 및 10 mg/kg Q2W로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량의 OX40 작용제, 및 1.2 mg/kg Q4W, 2.4 mg/kg Q4W 및 5.0 mg/kg Q4W로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량의 4-1BB 작용제의 임의의 조합이다.
- [0178] 실시양태에서, OX40 작용제 및 4-1BB 작용제의 조합에 대한 예시적 투여량 양생법이 하기 표 4에 제공된다:

표 4

예시적 OX40 및 4-1BB 투여량 양생법

OX40 작용제	및	4-1BB 작용제
0.01 mg/kg Q2W	및	10 mg Q4W
0.01 mg /kg Q2W	및	20 mg Q4W
0.1 mg/kg Q2W	및	10 mg Q4W
0.1 mg/kg Q2W	및	20 mg Q4W
0.3 mg/kg Q2W	및	20 mg Q4W
0.3 mg/kg Q2W	및	100 mg Q4W
1 mg/kg Q2W	및	100 mg Q4W
3 mg/kg Q2W	및	100 mg Q4W

[0179]

[0180]

일부 실시양태에서, 당업자에 의해 결정되는 바와 같이, 다른 경우에 훨씬 더 큰 투여량이 사용될 수 있지만, 전술된 범위의 하한보다 낮은 투여량 수준이 충분할 수 있다.

[0181]

일부 실시양태에서, 치료 주기는 병용 치료의 제1 일에서 시작하여 3주 또는 4주 동안 지속된다. 약물이 공동-투여되는 치료 주기 중 임의의 날에, 실시양태에서, OX40 작용제 주입은 4-1BB 작용제 주입 완료 30분 후에 시작한다. 대안적으로, OX40 작용제는 4-1BB 작용제 주입 완료 후에 IV 주입에 의해 투여된다. 실시양태에서, OX40 작용제 및 4-1BB 작용제는 동시적 IV 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0182]

일부 실시양태에서, 본원에 제공된 병용 요법은 12주 이상(3회의 4-주 주기 또는 4회의 3-주 주기), 보다 바람직하게 24주 이상, 보다 더 바람직하게 환자가 완전한 퇴화를 달성한 후 적어도 2 내지 4주 동안 투여된다.

[0183]

일부 실시양태에서, 본 발명의 병용 요법에 의한 치료를 위해 선택된 환자는 진행성 고형 악성 종양으로 진단받았다. 실시양태에서, 환자는 진행성 종양에 대한 사전 전신 요법을 제공받지 않았다.

[0184]

또한, 본 발명은 상기에 기재된 OX40 작용제 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제를 제공한다. OX40 작용제가 생물 치료제, 예를 들어 mAb인 경우, 상기 작용제는 종래의 세포 배양 및 회수/정제 기술을 사용하여 CHO 세포에서 생산된다.

[0185]

일부 실시양태에서, OX40 작용제로서 항-OX40 항체를 포함하는 약제는 액체 제형으로서 제공될 수 있거나 사용 전 주사를 위해 동결건조된 분말을 멸균수를 사용하여 원상태로 만들어 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, OX40 작용제를 포함하는 약제는 약 100 mg의 OX40 작용제를 함유하는 유리 바이알로 제공된다.

[0186]

또한, 본 발명은 4-1BB 작용제 항체 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제를 제공한다. 4-1BB 작용제 항체는 예를 들어 US 8,337,850 또는 US 2013/0078240에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0187]

일부 실시양태에서, 4-1BB 작용제 항체는 10 mg/mL의 농도로 제형화되어 정맥내(IV) 투여될 수 있다. 상업적 제형은 L-히스티딘 완충제, 및 α , α -트레할로스 이수화물, 이나트륨 에틸렌다이아민테트라아세트산 이수화물 및 폴리소르베이트 80(pH 5.5)를 함유할 수 있다.

[0188]

본원에 기재된 OX40 및 4-1BB 약제는 제1 용기, 제2 용기 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트로서 제공될 수 있다. 제1 용기는 OX40 작용제를 포함하는 약제의 1회 이상의 투여량을 함유하고, 제2 용기는 4-1BB 작용제를 포함하는 약제의 1회 이상의 투여량을 함유하고, 패키지 삽입물 또는 라벨은 약제를 사용하여 환자의 암을 치료하

기 위한 설명서를 포함한다. 제1 및 제2 용기는 동일하거나 상이한 모양(예를 들어 바이알, 주사기 및 병) 및/또는 재료(예를 들어 플라스틱 또는 유리)로 구성될 수 있다. 키트는 약제의 투여에 유용할 수 있는 다른 물질, 예컨대 희석제, 충전제, IV 백(bag) 및 라인, 바늘 및 주사기를 추가로 포함할 수 있다. 키트의 일부 실시양태에서, OX40 작용제는 항-OX40 항체이다. 키트의 일부 실시양태에서, 4-1BB 작용제는 항-4-1BB 항체이다.

[0189] 본원에 제공된 키트의 일부 실시양태에서, 키트의 용기는 OX40 작용제 및 4-1BB 작용제 둘 다를 동일한 용기에 함유한다. 본원에 제공된 키트의 일부 실시양태에서, OX40 작용제 및 4-1BB 작용제는 개별적 용기에 제공된다.

[0190] US 62/286,616(출원일: 2016년 1월 25일)의 내용이 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된다.

[0191] 하기에 열거된 예시적 특정 실시양태를 포함하는 본 발명의 이들 양상 및 다른 양상은 본원에 포함된 교시로부터 명백해질 것이다.

[0192] III. 일반적 방법

[0193] 문헌[Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY]; [Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY]; [Wu (1993) Recombinant DNA, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA)]에 분자 생물학 표준 방법이 기재되어 있다. 또한, 표준 방법이 문헌[Ausbel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols.1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY]에 나타나 있고, 이는 박테리아 세포에서 클로닝 및 DNA 돌연변이 유발(Vol. 1), 포유동물 세포 및 효모에서 클로닝(Vol. 2), 당접합체 및 단백질 발현(Vol. 3) 및 생물정보학(Vol. 4)을 기술한다.

[0194] 면역침전, 크로마토그래피, 전기영동, 원심분리 및 결정화를 포함하는 단백질 정제 방법이 기재되어 있다(문헌[Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York]). 화학적 분석, 화학적 변형, 번역-후 변형, 융합 단백질 생산, 단백질의 글리코실화가 기재되어 있다(예를 들어 문헌[Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York]; [Ausubel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17]; [Sigma-Aldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, MO; pp. 45-89]; [Amersham Pharmacia Biotech (2001) BioDirectory, Piscataway, N.J., pp. 384-391] 참조). 다클론 및 단클론 항체의 생산, 정제 및 단편화가 기재되어 있다(문헌[Coligan, et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York]; [Harlow and Lane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY]; 상기 [Harlow and Lane]). 리간드/수용체 상호작용을 특성규명하기 위한 표준 기술이 이용가능하다(예를 들어 문헌[Coligan, et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New York] 참조).

[0195] 단클론 항체, 다클론 항체 및 인간화된 항체는 생산될 수 있다(예를 들어 문헌[Sheperd and Dean (eds.) (2000) Monoclonal Antibodies, Oxford Univ. Press, New York, NY]; [Kontermann and Dubel (eds.) (2001) Antibody Engineering, Springer-Verlag, New York]; [Harlow and Lane (1988) Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243]; [Carpenter, et al. (2000) J. Immunol. 165:6205]; [He, et al. (1998) J. Immunol. 160:1029]; [Tang et al. (1999) J. Biol. Chem. 274:27371-27378]; [Baca et al. (1997) J. Biol. Chem. 272:10678-10684]; [Chothia et al. (1989) Nature 342:877-883]; [Foote and Winter (1992) J. Mol. Biol. 224:487-499]; US 6,329,511 참조).

[0196] 인간화에 대한 대안은 파지 상에 나타난 인간 항체 라이브러리 또는 형질전환 마우스의 인간 항체 라이브러리를 사용하는 것이다(문헌[Vaughan et al. (1996) Nature Biotechnol. 14:309-314]; [Barbas (1995) Nature Medicine 1:837-839]; [Mendez et al. (1997) Nature Genetics 15:146-156]; [Hoogenboom and Chames (2000) Immunol. Today 21:371-377]; [Barbas et al. (2001) Phage Display: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York]; [Kay et al. (1996) Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press, San Diego, CA]; [de Bruin et al. (1999) Nature Biotechnol. 17:397-399]).

[0197] 항원의 정제는 항체 생산에서 반드시 필요한 것은 아니다. 동물은 관심 항원을 포함하는 세포로 면역될 수 있다. 이어서, 비장 세포는 면역된 동물로부터 분리될 수 있고, 상기 비장 세포는 골수종 세포주와 융합되어 하

이브리도마를 생산할 수 있다(예를 들어 문헌[Meyaard et al. (1997) *Immunity* 7:283-290]; [Wright et al. (2000) *Immunity* 13:233-242]; [Preston et al., supra]; [Kaithamana et al. (1999) *J. Immunol.* 163:5157-5164] 참조).

[0198] 항체는 예를 들어 작은 약물 분자, 효소, 리포좀, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)에 접합될 수 있다. 항체는 치료용, 진단용, 키트용 또는 다른 용도에 유용하며, 염료, 방사성 동위원소, 효소 또는 금속, 예를 들어 콜로이드성 금에 커플링된 항체를 포함한다(예를 들어 문헌[Le Doussal et al. (1991) *J. Immunol.* 146:169-175]; [Gibellini et al. (1998) *J. Immunol.* 160:3891-3898]; [Hsing and Bishop (1999) *J. Immunol.* 162:2804-2811]; [Everts et al. (2002) *J. Immunol.* 168:883-889] 참조).

[0199] 형광 활성화된 세포 분리(FACS)를 포함하는 유세포 분석 방법이 이용가능하다(예를 들어 문헌[Owens, et al. (1994) *Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ]; [Givan (2001) *Flow Cytometry*, 2nd ed.]; [Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) *Practical Flow Cytometry*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ] 참조). 예를 들어 진단 시약으로서 사용하기 위한, 핵산(핵산 프라이머 및 프로브를 포함함), 폴리펩티드 및 항체를 변형시키는 데 적합한 형광 시약이 이용가능하다(문헌 [Molecular Probes (2003) *Catalogue*, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR]; [Sigma-Aldrich (2003) *Catalogue*, St. Louis, MO]).

[0200] 면역계의 조직학의 표준 방법이 기재되어 있다(예를 들어 문헌[Muller-Harmelink (ed.) (1986) *Human Thymus: Histopathology and Pathology*, Springer Verlag, New York, NY]; [Hiatt, et al. (2000) *Color Atlas of Histology*, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA]; [Louis, et al. (2002) *Basic Histology: Text and Atlas*, McGraw-Hill, New York, NY] 참조).

[0201] 예를 들어 항원 단편, 리더 서열, 단백질 접합, 기능성 도메인, 글리코실화 부위 및 서열 정렬을 결정하기 위한 소프트웨어 패키지 및 데이터베이스가 이용가능하다(예를 들어 하기 참조: GenBank, Vector NTI(등록상표) Suite (Informax, Inc, Bethesda, MD); GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); DeCypher (등록상표) (TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada); 문헌[Menne, et al. (2000) *Bioinformatics* 16: 741-742]; [Menne, et al. (2000) *Bioinformatics Applications Note* 16:741-742]; [Wren, et al. (2002) *Comput. Methods Programs Biomed.* 68:177-181]; [von Heijne (1983) *Eur. J. Biochem.* 133:17-21]; [von Heijne (1986) *Nucleic Acids Res.* 14:4683-4690]).

[0202] IV. 실시예

[0203] 실시예 1: CT26 결장 암종 마우스 모델에서 항-OX40(OX86 mIgG1) 및 항-4-1-BB 단클론 항체의 조합 활성

[0204] 항-OX40 항체 mIgG1 및 항-4-1BB mIgG1 항체의 잠재적 조합 효과를 생체내 무린 CT26 결장 암종 동계 종양 모델에서 평가하였다.

[0205] 본 연구에서, 마우스 IgG1 골격의 작용제 항-마우스 OX40 항체(마우스 단편 결정화가 가능한 감마 수용체[Fc γ R] 결합에 대해 인간 IgG2의 마우스 등가물)를 모 클론 OX86으로부터 생산하였다. 본 연구에서 사용된 항-4-1BB 항체는 마우스 IgG1 작용제 항-마우스 4-1BB 항체였다.

[0206] CT26 종양 세포(0.1×10^6)를 암컷 Balb/C 마우스에게 피하 접종시켰다. 종양 세포 접종 후에 제10일에, 평균 종양 크기가 67 mm^3 에 도달하였고, 마우스를 처리군으로 무작위화하였다(10마리 마우스/군). 암컷 Balb/c 마우스를 종양 세포 접종 후에 제10일, 제13일 및 제16일에 0.1 mg/kg의 항-4-1BB 항체, 0.03 mg/kg의 항-OX40 항체, 0.1 mg/kg의 항-4-1BB 항체 및 0.03 mg/kg의 항-OX40 항체의 조합, 또는 이소타입 대조군 항체로 복강내로 처리하였다. 종양 성장 억제를 제28일까지 측정하였다. 종양 측정을 맹검 방식으로 연구에 걸쳐 주 2회 수행하였다. 제28일의 종양 성장 억제를 처리군과 이소타입 대조군 사이의 차이를 정규화함으로써 계산하였다. 결과를 도 1에 요약하여 나타냈다[X-축은 종양 접종 후 일수이고; Y-축은 종양 부피[mm^3]이고; 아래를 향하는 화살표는 항체 처리 날을 나타내고; 기호는 항체 처리를 나타낸다(정사각형: 항-4-1BB 단일 요법; 삼각형: 항-OX40 단일 요법; 역삼각형: 항-4-1BB 및 항-OX40 병용 요법; 원: 이소타입 대조군)]. 항-4-1BB 항체 단일 요법 및 항-OX40 단일 요법은 제28일에 각각 63.3% 및 35.3%의 종양 성장 억제를 야기하였다. 이소타입 대조군-처리된 동물과 비교시, 병용 치료는 종양 접종 후 제28일에 96.4% 억제를 야기하였다(도 1, 표 5). 적어도 <0.05 의 p 값을 갖는 의해 2-원(two-way) ANOVA 분석에 의해 병용 요법이 단일 항체 처리 단독보다 상당히 양호하였다. 본 연구를 제41일까지 수행하였다. 이소타입 대조군-처리된 군의 모든 동물은 종양을 발달시킨 반면에, 항-OX40

단일 요법 군 및 항-4-1BB 단일 요법 군은, 종양 접종 후 제41일에 무종양인 동물을 각각 10마리의 동물 중 1마리 및 10마리의 동물 중 7마리를 가졌다. 병용 요법 군에서, 10마리의 동물 중 9마리가 제41일에 무종양이었다 (표 5). 또한, 항-OX40 항체 및 항-4-1BB 항체 모두의 조합은 체중 감소 및 명백한 독성이 발견되지 않았기 때문에 이러한 모델에서 완전히 용인되었다.

[0207] 이들 데이터는, 항-OX40 항체 및 항-4-1BB 항체에 의한 병용 치료가 항체 단독에 의한 치료보다 큰 종양 성장 억제를 야기함을 입증한다.

표 5

OX86 mlgG1 및 항-4-1BB 의 병용 치료 후에 CT26 유린 결장암 동계 모델 종양 성장 억제

처리군	평균 $\pm$ SEM mm ³	N	종양 성장 억제 (제 28 일)	무종양 (제 41 일)
이소타입 대조군 0.2 mg/kg	1701 $\pm$ 279	10	0%	0/10
항-OX40 0.03 mg/kg	1101 $\pm$ 247, *	10	35.3%	1/10
항-4-1BB 0.1 mg/kg	625 $\pm$ 320, ****	10	63.3%	7/10
항-OX40 0.03 mg/kg + 항-4- 1BB 0.1 mg/kg	61 $\pm$ 55, ****, †	10	96.4%	9/10
N = 수; SEM = 평균의 표준 오차; * = 대조군과 비교시 통계적 유의도, p<0.05; ****= p<0.0001; † = 항-4-1BB 과 비교된 통계적 유의도, p<0.05.				

[0208]

[0209] 실시예 2: B16-F10 흑색종 마우스 모델에서 항-OX40(OX86 mlgG1) 및 항-4-1-BB 단클론 항체의 조합 활성화

[0210] 실시예 1에 기재된 대리 작용제 항-OX40 및 항-4-1BB 항체의 조합을 B16-F10 흑색종 동계 모델, 종양에서 보다 적은 T-세포 침윤을 갖는 보다 적은 면역원성 모델에서 연구하였다. C57BL/6 마우스를 B16-F10 세포로 접종시키고 종양 세포 접종 후에 제11일, 제14일, 제17일 및 제21일에 이들을 이소타입 대조군 항체, 5 mg/kg 항-OX40 항체 및 1 mg/kg 항-4-1BB 항체의 조합, 또는 각각의 단일 제제로 처리하였다. 결과는, 공개된 데이터와 일치하여, 항-OX40 항체 및 항-4-1BB 항체의 조합이 이러한 공격적인 모델에서 안정된 종양의 성장을 억제하지 않음을 보여준다(문헌[Gray et al., Eur J Immunol. 38(9): 2499-511, 2008]).

[0211] 분리된 실험에서, B16-F10(0.3×10^6) 세포를 C57B16 마우스에 주사하였다. 종양 세포 접종 후 제11일, 제14일 및 제18일에 이들을 이소타입 대조군 항체, 3 mg/kg 항-OX40 항체 및 1 mg/kg 항-4-1BB 항체의 조합, 또는 각각의 단일 제제로 처리하였다(군 당 4마리의 마우스). 종양 및 비장을 제19일에 채취하여 종양 및 비장에서 T-세포 표현형 변화를 조사하였다. 세포를 해리시키고 CD4, CD8, CD45, Ki67 항체 및 생존능 염료로 염색시켰다. 데이터를 유세포 분석에 의해 획득하고, 통계를 1-원 ANOVA에 의해 분석하였다. 통계적 분석을 이소타입 대조군과 비교하여 수행하였다. 종양에서, 항-OX40 단일 요법 처리는 CD4 T-세포 침윤을 약간 증가시킨 반면에, 항

-OX40 및 항-4-1BB 항체의 조합은 CD4 T-세포 백분율을 이소타입 대조군-처리된 동물의 $8.07 \pm 1.15\%$ 에서 $19.78 \pm 3.70\%$ 로 증가시켰다($p < 0.05$). 유사하게, CD8 종양 침윤은 이소타입 대조군의 $8.62 \pm 1.18\%$ 에서 병용 치료의 $27.55 \pm 1.78\%$ 로 증가하였다($p < 0.01$). 비장에서, 전체 CD4 및 CD8 T-세포 백분율이 유의미하게 변하지 않았으나, 세포 증식이 이소타입 대조군의 $27.53 \pm 2.31\%$ 와 비교하여 병용 요법 군에서 $63.98 \pm 6.36\%$ 의 증식 마커 Ki67을 발현하는 CD4 T-세포로 상당히 증가하였다($p < 0.0001$). 또한, 비장에서 증식하는 CD8 T-세포는 이소타입 대조군의 $28.30 \pm 1.49\%$ 에서 병용 요법 군의 $67.10 \pm 5.23\%$ 로 증가하였다($p < 0.0001$)(표 6).

[0212]

이들 데이터는 항-OX40 항체 및 항-4-1BB 항체에 의한 병용 치료가 항체 단독에 의한 치료보다 큰 T-세포 증식 및 종양 침윤을 야기함을 입증한다.

표 6

항-OX40 및 항-4-1BB 공동자극은 무린 B16-F10 흑색종 모델에서 T-세포 증식 및 종양 침윤을 증가시킨다.

	이소타입 대조군	항-OX40	항-4-1BB	항-OX40 + 항-4-1BB
종양 CD4%	8.07 ± 1.15	13.86 ± 2.15	11.39 ± 1.61	19.78 ± 3.70 , *
종양 CD8%	8.62 ± 1.18	13.25 ± 0.82	22.25 ± 5.27 , *	27.55 ± 1.78 , **
비장 CD4 Ki67%	27.53 ± 2.31	45.45 ± 1.43 , *	38.10 ± 2.98	63.98 ± 6.36 , ****
비장 CD8 Ki67%	28.30 ± 1.49	36.70 ± 3.13	43.45 ± 3.22 , *	67.10 ± 5.23 , ****
* = 이소타입 대조군 항체와 비교시 통계적 유의도. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, **** = $p < 0.0001$; CD = 분화 클러스터; Ki67 = Kiel 67 단백질				

[0213]

실시예 3: OX40 작용제 및 4-1BB 작용제에 의한 병용 치료

[0214]

본 실시예는 선택된 진행성 또는 고형 전이성 고형 종양을 갖는 환자에서 항-4-1BB 항체와 조합된 항-OX40 항체의 안전성, 효능, 항-종양 활성, 약동학, 약역학 및 바이오마커 조절 중 하나 이상을 평가하는 임상 시험 연구를 설명한다.

[0215]

본 연구의 하나의 목적은 선택된 진행성 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자에서 항-4-1BB 항체와 조합된 항-OX40 항체의 증가하는 투여량 수준에서 안전성 및 내성을 평가하고 조합의 MTD(최대 용인 투여량)를 평가하는 것이다. 병용 요법 투여량 단계적 확대 상은 약 53명의 환자를 등록할 것이다. 현재 이용가능한 요법에 대해 무반응이거나 표준 요법이 이용가능하지 않은, NSCLC, HNSCC, 흑색종, 방광, 위 또는 자궁 경부암을 앓는 성인 환자에서 항-OX40 항체(0.1, 0.3, 1.0 및 3 mg/kg)의 순차적 투여량 수준을 20 mg 또는 100 mg의 항-4-1BB 항체와 조합하였다. 출발 투여량 수준은 0.1 mg/kg의 항-OX40 항체 및 20 mg의 항-4-1BB 항체이고, 30분 이상 간격을 둘 것이다.

[0216]

항-4-1BB 항체를 격주기마다 제1일에(28일마다) 정맥내(IV) 주입으로서 60분($\pm$ 5분) 동안 투여할 것이다. 항-4-1BB 항체를 고정된 투여량을 사용하여 정맥내로 투여할 것이다. 항-OX40 항체를 각각의 14-일 주기의 제1일에 정맥내(IV) 주입으로서 60분($\pm$ 5분) 동안 외래 환자를 대상으로 투여할 것이다.

[0217]

항-OX40 항체를 체중에 대해 조절하면서 주기마다 정맥내로 투여할 것이다. 항-OX40 항체 및 항-4-1BB 항체 둘 다 동일한 날에 투여되는 주기에, 항-OX40 항체를 주입 반응의 부재 하에 항-4-1BB 항체 주입의 완료 후 30분

[0218]

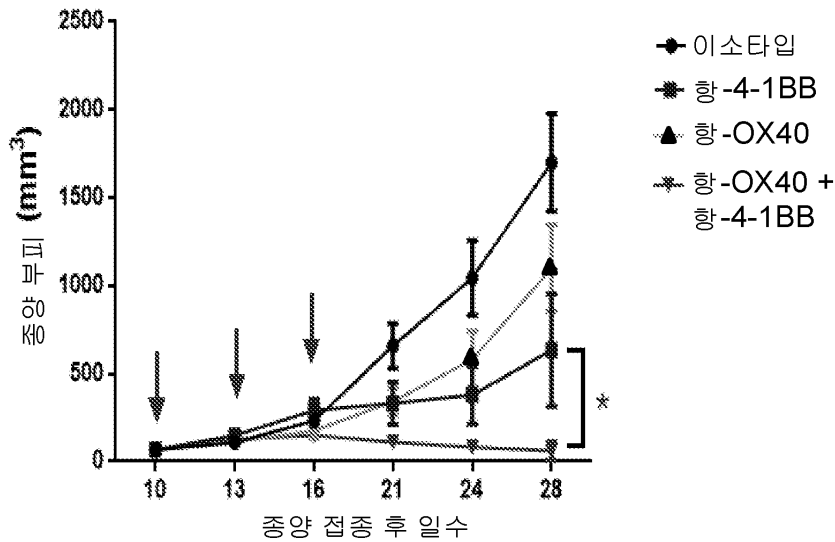
이상의 간격으로 및 항-4-1BB 항체-후 및 항-OX40 항체-전 약동학 체혈 후에 투여할 것이다.

- [0219] 주기는 항-OX40 항체의 제1일 투여량에서 다음 제1일 투여량의 시간으로서 정의된다. 치료 지연이 없는 경우, 주기는 14일일 것이다. 각각의 환자는 질병 진행, 허용가능하지 않은 독성, 동의 철회 또는 연구 종료까지 항-OX40 항체 및 항-4-1BB 항체를 제공받을 수 있다.
- [0220] 임의적으로, 항-OX40 항체의 출발 투여량은, 20 mg의 항-4-1BB 항체와 조합으로, 0.01 mg/kg일 것이다.
- [0221] 투여량 단계적 확대에 대해, 처음 2 내지 4명의 환자를 초기에 각각의 투여량 수준 조합으로 등록시킬 수 있다. 출발 투여량 조합 수준은 20 mg의 항-4-1BB 항체와 조합된 0.1 mg/kg의 항-OX40 항체일 것이다. DLT가 관찰되지 않는 경우, 다음 투여량 조합 수준은 20 mg의 항-4-1BB 항체와 조합된 0.3 mg/kg의 항-OX40 항체일 것이다. 독성이 관찰되지 않는 경우, 항-OX40 항체 및/또는 항-4-1BB 항체의 투여량은 100 mg의 항-4-1BB 항체와 조합된 0.3 mg/kg의 항-OX40 항체, 100 mg의 항-4-1BB 항체와 조합된 1 mg/kg 항-OX40 항체, 및 100 mg의 항-4-1BB 항체와 조합된 3 mg/kg 항-OX40 항체의 조합 수준으로 계속 증가할 것이다. 독성이 출발 투여량 조합 수준에서 관찰되는 경우, 10 mg의 항-4-1BB 항체와 조합된 0.1 mg/kg의 항-OX40 항체가 평가될 것이다. 초기 투여량 후에, 투여량 단계적 축소가 평가 후에 권고되는 경우, 이전 투여량 조합과 현재 투여량 조합 사이의 중간 투여량 수준이 연구될 수 있다. 관찰된 데이터를 사용하여, 25%의 사전 정의된 표적 비에 가까우나 이를 초과하지 않는 독성 비를 갖는 항-OX40 항체 및 항-4-1BB 항체의 하나 이상의 투여량 조합 수준이 확인될 것이다. 출발 투여량이 용인되지 않는 것으로 간주되는 경우, 다음 투여량 조합 수준은 10 mg의 항-4-1BB 항체와 조합된 0.1 mg/kg의 항-OX40 항체일 것이다. 또한, 10 mg의 항-4-1BB 항체와 조합된 0.01 mg/kg의 항-OX40 항체 또는 20 mg의 항-4-1BB 항체와 조합된 0.01 mg/kg의 항-OX40 항체의 투여량 수준이 제공될 수 있다.
- [0222] 투여량 조합 수준이 (항-OX40 항체의) 28일 또는 2주기의 DLT 관찰 기간 후에 안전한 것으로 간주되는 경우, 단계적 확대가 다음 투여량 조합 수준에 대해 발생할 것이다. 시차를 둔 출발이 모든 투여량 조합 수준에 대해 사용되었다; 즉, 임의의 투여량 조합 수준에 대해 첫 번째 환자는 투여받을 것이고 후속 환자에게 투여될 수 있기 전에 48시간 동안 관찰될 것이다. 상기 48시간 동안 안정성 우려가 발생하지 않는 경우, 두 번째 환자가 동일한 투여량 조합 수준에 등록될 것이다.
- [0223] 임의의 제공된 투여량 조합 수준의 말초 약역학 평가를, 투여량 조합 수준이 안전한 것으로 간주되고 다음 투여량 조합 수준에 대한 단계적 확대가 이미 발생한 후에 완료될 수 있다. 말초 모니터링이 처음 2 내지 4명의 환자에서 면역 조절을 나타낼 때, 투여량 수준은 약 10명 환자로 확대되어 약역학 효과의 보다 양호한 특성구명을 가능하게 하고 작은 샘플 크기로 인한 변산도를 감소시킬 것이다. 약역학 효과의 보다 양호한 특성구명을 가능하게 하기 위해, 이들 추가적 환자는 의무적인 사전-치료 및 치료 생검을 받게 될 것이다. 말초 약역학 효과가 처음 2 내지 4명의 환자에 대해 임의의 투여량 조합 수준에서 관찰되지 않는 경우, 투여량 조합 수준은 확대될 것이다.
- [0224] 병용 요법 투여량 확대 상은 조합의 안전성 및 항-종양 활성을 2개의 아암에 대해 추가로 평가할 것이다: 아암 1은 항-PD-L1 또는 항-PD-1 mAb로 치료받은 적 없는 HNSCC 환자를 등록할 것이다; 아암 2는 1) 가장 최근의 요법으로서 사전의 항-PD-L1 또는 항-PD-1 mAb를 이전에 제공받은 적 있는 NSCLC 환자, 2) 최근의 PD-L1/PD-1 요법에 대한 최상의 전체 반응으로서 진행성 질환을 갖지 않는 NSCLC 환자, 및 3) 후속적으로 진행하거나 이러한 요법을 용인하지 않는 NSCLC 환자를 등록할 것이다. 연구의 이러한 부분은 초기에 각각의 아암에 20명 이하의 환자를 등록할 것이며, 모든 환자는 필수적인 사전-치료 종양 생검 및 치료-중 종양 생검을 받을 것이다. 투여량 조합 수준 내의 항-OX40 항체의 투여량 수준 및 항-4-1BB 항체의 투여량 수준은 병용 요법의 초기 데이터에 따라 선택될 것이고, 예를 들어 상기에 기재된 임의의 조합 투여량 수준을 포함할 수 있다.
- [0225] 상기 연구는 선택된 진행성 또는 고형 전이성 고형 종양을 갖는 환자에서 항-4-1BB 항체와 조합된 항-OX40 항체의 병용 치료의 안전성, 효능, 항-종양 활성, 약동학, 약역학 및 바이오마커 조절 중 하나 이상에 관련된 데이터를 생성할 수 있다.
- [0226] 본원에 인용된 모든 참고 문헌은 각각의 개별적인 간행물, 데이터베이스 등재(예를 들어, Genbank 서열 또는 GeneID 등재), 특허 출원 또는 특허가 구체적으로 및 개별적으로 참고로 포함된 것으로 지시된 것과 동일한 범위로 참고로 포함된다. 이러한 "참고로 포함"이라는 표현이 출원인에 의해 37 C.F.R. § 1.57(b)(1)에 의하여 모든 개별적인 간행물, 데이터베이스(예를 들어 Genbank 서열 또는 GeneID 등재), 특허 출원 또는 특허에 관련된 것으로 의도되는 경우, 이들 각각은 이러한 인용구가 "참고로 포함"이라는 의도적인 표현에 직접 인접하지 않더라도 37 C.F.R. § 1.57(b)(2)에 따라 분명하게 확인된다. 존재하는 경우 본원 내에 "참고로 포함"이라는

의도적인 표현의 포함은 "참고로 포함"이라는 일반적인 표현을 어떤 식으로든 부실화시키지 않는다. 본원에서 참고 문헌의 인용은 참고 문헌이 관련 선행 기술이라는 인정으로서 의도되지 않고, 이들 간행물 또는 문서의 내용 또는 날짜에 관한 어떠한 인정도 성립되지 않는다.

도면

도면1



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> PFIZER INC.

<120> COMBINATION OF AN OX40 AGONIST AND A 4-1BB AGONIST MONOCLONAL ANTIBODY
FOR TREATING CANCER

<130> PC72275

<140> PCT/IB2017/050244

<141> 2017-01-17

<150> US 62/286,616

<151> 2016-01-25

<160> 31

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

2

Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Glu Ser Gly Trp Tyr Leu Phe Asp Tyr

1 5

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 7

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 9
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 9

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

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

100	105	110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro		
115	120	125
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly		
130	135	140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn		
145	150	155
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		
165	170	175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser		
180	185	190
Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser		
195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys		
210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe		
225	230	235
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val		
245	250	255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe		
260	265	270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro		
275	280	285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr		
290	295	300
Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
305	310	315
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr		
325	330	335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg		
340	345	350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 10

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 11
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 11

Ser Thr Tyr Trp Ile Ser
 1 5
 <210> 12
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12

Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 13
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr

1 5

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala His

1 5 10

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu Ala Val

1 5 10

<210> 17

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr

	20								25						30						
Trp	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met						
35				40								45									
Gly	Lys	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Ser	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe						
50				55								60									
Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr						
65					70					75					80						
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys						
					85					90					95						
Ala	Arg	Gly	Tyr	Gly	Ile	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val						
100				105								110									
Thr	Val	Ser	Ser																		
115																					
<210>	18																				
<211>	108																				
<212>	PRT																				
<213>	Homo sapiens																				
<400>	18																				
Ser	Tyr	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Gln						
1				5				10				15									
Thr	Ala	Ser	Ile	Thr	Cys	Ser	Gly	Asp	Asn	Ile	Gly	Asp	Gln	Tyr	Ala						
20					25					30											
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr						
35				40								45									
Gln	Asp	Lys	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser						
50				55								60									
Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr	Gln	Ala	Met						
65					70					75					80						
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Tyr	Thr	Gly	Phe	Gly	Ser	Leu						
					85					90					95						
Ala	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu										

100 105

<210> 19

<211> 442

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
290 295 300

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

Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 20

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu

85 90 95

Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln

115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly

130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly

145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala

165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser

180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val

195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 21

<211> 255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu

1 5 10 15

Asn Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro

20 25 30

Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys

35 40 45

Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile

50 55 60

Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser

65 70 75 80

Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly

85 90 95

Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu

100 105 110

Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln

115 120 125

Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys

130 135 140

Ser Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro

145 150 155 160

Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala

165 170 175

Pro Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu

180 185 190

Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu

195 200 205

Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
210 215 220

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
225 230 235 240

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
245 250 255

<210> 22
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 22

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 23

<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 23

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 24
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 24

Asp Gln Ser Thr Ala Asp Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 25
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 25

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

1 5

<210> 28

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
Ala Lys Asp Gln Ser Thr Ala Asp Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 30

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

20							25							30													
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val												
35							40							45													
Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val												
50							55							60													
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr												
65							70							75							80						
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys												
85							90							95													
Ala	Lys	Asp	Gln	Ser	Thr	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Phe	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp												
100							105							110													
Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys												
115							120							125													
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu												
130							135							140													
Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro												
145							150							155							160						
Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr												
165							170							175													
Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val												
180							185							190													
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn												
195							200							205													
Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg												
210							215							220													
Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly												
225							230							235							240						
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile												
245							250							255													
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu												
260							265							270													

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

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

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

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

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

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

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

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys

450

<210> 31

<211> 213

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210