



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0044481
(43) 공개일자 2022년04월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/17 (2006.01) A61K 38/20 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/155 (2006.01) C07K 14/55 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/1793 (2013.01)
A61K 38/2013 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7000553
(22) 출원일자(국제) 2020년06월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년01월06일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/066226
(87) 국제공개번호 WO 2020/249687
국제공개일자 2020년12월17일
(30) 우선권주장
62/860,182 2019년06월11일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
엘커메스 파마 아일랜드 리미티드
아일랜드 4 더블린 1 벨링턴 로드 코노트 하우스
(72) 발명자
로시 헤더 씨.
미국, 메사추세츠 02421, 렉싱턴, 12 테프트 애비뉴
선 레이
미국, 메사추세츠 02455, 월섬, 피.오. 박스 550221
(74) 대리인
특허법인한얼

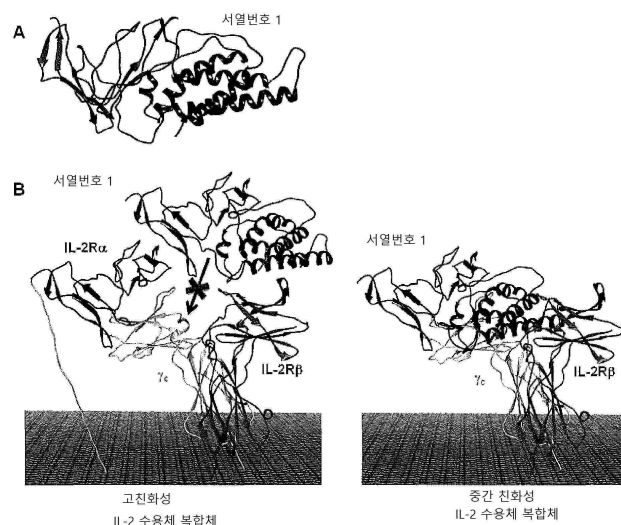
전체 청구항 수 : 총 103 항

(54) 발명의 명칭 암 면역요법을 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 IL-2 면역요법을 사용하여 암을 치료하기 위한 조성물 및 개선된 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 서열번호 1의 융합 단백질을 약 6 μ g/kg/일 내지 약 70 μ g/kg/일의 용량, 바람직하게는 적어도 약 6 μ g/kg/일 내지 약 15 μ g/kg/일의 용량으로, 또는, 예를 들어, 평균 약 60 내지 약 70kg의 성인 인간 기준으로 또는, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이를 기준으로 하는 상응하는 1일 고정 용량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 투여는 순환 면역억제성 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하며, 바람직하게는 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가는 순환 Treg 세포의 증가에 비해 더 크다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/155 (2013.01)
C07K 14/55 (2013.01)
C12N 5/0636 (2013.01)
C12N 5/0646 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
C12N 2501/2302 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/924,356 2019년10월22일 미국(US)
62/932,160 2019년11월07일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 1의 융합 단백질(fusion protein)의 적어도 약 $6\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량(dose)을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 용량이 $6\mu\text{g/kg/일}$, $8\mu\text{g/kg/일}$, $10\mu\text{g/kg/일}$, $12\mu\text{g/kg/일}$, $14\mu\text{g/kg/일}$, 또는 $15\mu\text{g/kg/일}$ 인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 투여가 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가(dose dependent increase)의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가가 기준선에 비해 적어도 2배인, 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가가 순환 Treg 세포의 증가와 비교하여 더 큰, 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가가, 고용량 rhIL-2 치료를 받고 있는 환자에서 순환 Treg 세포의 증가에 대한 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여, 순환 Treg 세포의 증가에 비해 더 큰, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 환자가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 개선된 안전성 프로파일(safety profile)을 갖는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 환자가 모세혈관 누출 증후군 또는 사이토카인 방출 증후군의 위험이 더 낮은, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 순환 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하고, 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자에서 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여 더 크고, 환자가 모세혈관 누출 증후군(capillary leak syndrome)의 위험이 더 낮은, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 용량이 정맥내(I.V.) 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 치료되는 암이 고형 종양(solid tumor)인, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 고형 종양이 암종(carcinoma), 육종(sarcoma) 또는 림프종(lymphoma)인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 치료되는 암이 신장 세포 암종(renal cell carcinoma; RCC), 흑색종(melanoma), 유방암(breast cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 전립선암(prostate cancer), 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer), 간암(liver cancer), 결장 및 직장암(colon and rectal cancer), 방광암(bladder cancer), 자궁경부암(cervical cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 식도암(esophageal cancer), 구강암(oral cancer), 중피종(mesothelioma), 및 비흑색종 피부암(non-melanoma skin cancer)인, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 치료되는 암이 혈액암(blood cancer)인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 혈액암이 백혈병(leukemia), 비호지킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma), 호지킨 림프종(Hodgkin lymphoma) 및 다발성 골수종(multiple myeloma)인, 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 서열번호 1의 융합 단백질이 약 1일 내지 약 5일 동안 1일 1회 투여로서 적어도 약 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 의 용량으로 정맥내 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 융합 단백질이 적어도 연속 약 2일 동안 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 융합 단백질이 적어도 연속 약 3일 동안 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 융합 단백질이 적어도 연속 약 4일 동안 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, 서열번호 1의 융합 단백질이 적어도 연속 약 5일 동안 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 21

제16항에 있어서, 서열번호 1의 융합 단백질이 약 5일 이하의 총 비연속 투여 일수 동안 비연속 일에 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 22

제16항에 있어서, 융합 단백질이 투여된 후, 적어도 연속 약 9일의 휴지 기간(rest period)이 이어지는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 휴지 기간이 적어도 연속 약 16일인, 방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 서열번호 1의 융합 단백질이 적어도 2개의 치료 과정으로 투여되고, 제1 치료 과정이 약 1 내지 약 5일 연속 또는 비연속 기간 동안 적어도 약 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 의 용량으로 정맥내 주사 또는 주입에 의한 투여에 이어, 적어도 연속 약 9일의 휴지 기간을 포함하고, 이어서 적어도 약 1 내지 적어도 약 5일 연속 또는 비연속 기간 동안 적어도 약 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 의 용량으로 정맥내 주사 또는 주입에 의한 서열번호 1의 융합 단백질의 투여에 이어, 적어도 연속 약 9일의 휴지 기간을 포함하는 제2 치료 과정이 이어지는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 제1 치료 과정 및 제2 치료 과정을 위한 서열번호 1의 융합 단백질의 투여가 적어도 약 9일의 휴지 기간 전에 연속 5일 동안 또는 비연속 5일 동안인, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 휴지 기간이 적어도 약 16일인, 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 제1 치료 과정 동안 휴지 기간이 연속 약 9일이고, 제2 치료 과정 동안 휴지 기간이 연속 약 16일 이상인, 방법.

청구항 28

제24항에 있어서, 제2 치료 과정이 제1 치료 과정의 완료 후 적어도 약 24시간 이상 후에 개시되는, 방법.

청구항 29

제24항에 있어서, 제2 치료 과정에 이어 제3 치료 과정을 추가로 포함하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 제3 치료 과정이 제2 치료 과정 완료 후 약 24시간 이상 이내에 개시되는, 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 제3 치료 과정에 이어 제4 치료 과정을 추가로 포함하는 방법.

청구항 32

제29항에 있어서, 제4 치료 과정이 제3 치료 과정의 완료 후 약 24시간 이상 후에 개시되는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 후속 치료 과정이 이전 치료 과정이 완료된 후 약 24시간 이상 후에 암이 치료될 때까지 또는 환자가 치료의 혜택을 더 이상 받지 않을 때까지 개시되는, 방법.

청구항 34

제1항에 있어서, 치료적 유효량의 치료제를 환자에게 공동 투여(co-administering)하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 치료제가 PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제(immune checkpoint inhibitor), 세포독성제 또는 화학요법제인, 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 치료제가 면역 체크포인트 억제제인, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제가 PD-1과 PD-L1의 상호작용을 억제하는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제가 펙트롤리주맙인, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 서열번호 1의 융합 단백질이 적어도 2개의 치료 과정으로 투여되고, 제1 치료 과정이 1 내지 5일 동안 1일 1회 적어도 약 $6\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량으로 정맥내 주사 또는 주입에 의한 투여에 이어, 적어도 연속 약 16일의 휴지 기간을 포함하고, 이어서 연속 1 내지 5일 동안 적어도 약 $6\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량으로 정맥내 주사 또는 주입에 의한 투여에 이어, 적어도 연속 약 16일의 휴지 기간을 포함하는 제2 치료 과정이 어어지고, 펌브롤리주마이 제1 치료 과정 및 제2 치료 과정 동안 1 내지 5일 투여 동안 1회 공동 투여되는, 방법.

청구항 40

제38항에 있어서, 융합 단백질이 적어도 연속 약 2일 동안 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 41

제38항에 있어서, 융합 단백질이 적어도 연속 약 3일 동안 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 42

제38항에 있어서, 융합 단백질이 적어도 연속 약 4일 동안 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 43

제39항에 있어서, 서열번호 1의 융합 단백질이 적어도 연속 약 5일 동안 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 44

제39항에 있어서, 서열번호 1의 융합 단백질이 약 5일 이하의 총 비연속 투여 일수 동안 비연속 일에 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 45

제39항에 있어서, 제2 치료 과정이 제1 치료 과정의 완료 후 적어도 약 24시간 이상 후에 개시되는, 방법.

청구항 46

제39항에 있어서, 제2 치료 과정에 이어 제3 치료 과정을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 제3 치료 과정이 제2 치료 과정의 완료 후 약 24시간 이상 이내에 개시되는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 제3 치료 과정에 이어 제4 치료 과정을 추가로 포함하는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 제4 치료 과정이 제3 치료 과정의 완료 후 약 24시간 이상 후에 개시되는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 후속 치료 과정이 이전 치료 과정의 완료 후 약 24시간 이상 후에 개시되고, 암이 치료될 때까지 또는 환자가 치료의 혜택을 더 이상 받지 않을 때까지 계속되는, 방법.

청구항 51

제39항에 있어서, 펌브롤리주마이 서열번호 1의 융합 단백질의 투여 전, 투여와 동시에 또는 투여 후에 공동 투여되는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 펌브롤리주마이 서열번호 1의 융합 단백질과 별개의 조성물로 공동 투여되는, 방법.

청구항 53

제38항에 있어서, 펙브롤리주맵이 I.V. 주사 또는 주입에 의해 200mg의 양으로 공동 투여되는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 펙브롤리주맵이 제1 치료 과정 동안 서열번호 1의 융합 단백질의 투여 첫날에 투여되는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 펙브롤리주맵이 제2 치료 과정 동안 서열번호 1의 융합 단백질의 투여 첫날에 투여되는, 방법.

청구항 56

제50항에 있어서, 펙브롤리주맵이 후속 치료 과정 동안 서열번호 1의 융합 단백질 투여 첫날에 투여되는, 방법.

청구항 57

제34항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하는 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가가 Treg 세포의 비용량 의존적 증가보다 큰, 방법.

청구항 59

제57항에 있어서, 환자가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 개선된 안전성 프로파일을 갖는, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 환자가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 사이토카인 방출 증후군의 위험이 더 낮은, 방법.

청구항 61

제59항에 있어서, 환자가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 모세혈관 누출 증후군의 위험이 더 낮은, 방법.

청구항 62

서열번호 1의 융합 단백질의 적어도 약 $6\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 투여가 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자의 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하는, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가가 서열번호 1의 융합 단백질을 환자에게 투여하기 전 기준선에 비해 적어도 2배인, 방법.

청구항 64

제62항에 있어서, 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가가 고용량의 rhIL-2 치료를 받고 있는 환자에서 순환 Treg 세포의 증가에 대한 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여 순환 Treg 세포의 증가에 비해 더 큰, 방법.

청구항 65

적어도 약 $6\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 서열번호 1의 융합 단백질의 1일 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 용량이 연속 또는 비연속 1 내지 약 5일 동안 정맥 주사 또는 주입에 의해 1일 1회 투여된 후 적어도 연속 약 9일의 휴지 기간이 이어져 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가가 서열번호 1의 융합 단백질을 환자에게 투여하기 전 기준선에 비해 적어도 2배인, 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가가 고용량의 rhIL-2 치료를 받고 있는 환자에서 Treg 세포의 확장에 대한 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여 Treg 세포의 확장에 비해 더 큰, 방법.

청구항 68

적어도 약 $6\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 서열번호 1의 융합 단백질의 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 용량이 연속 또는 비연속 1 내지 약 5일 동안 정맥내 주사 또는 주입으로 투여된 후 적어도 연속 약 9일의 휴지 기간이 이어져 T-조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하고, 환자가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 개선된 안전성 프로파일을 갖는, 방법.

청구항 69

서열번호 1의 융합 단백질의 적어도 약 $6\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 용량이 연속 또는 비연속 1 내지 약 5일 동안 정맥내 주사 또는 주입으로 1일 1회 투여된 후 적어도 연속 약 9일의 휴지 기간이 이어져 T-조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하고, 환자가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 모세혈관 누출 증후군의 위험이 더 낮은, 방법.

청구항 70

서열번호 1의 융합 단백질의 적어도 약 $6\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 용량이 연속 또는 비연속 1 내지 약 5일 동안 정맥내 주사 또는 주입으로 투여된 후 적어도 연속 약 9일의 휴지 기간이 이어져 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하고, 환자가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 사이토카인 방출 증후군의 위험이 더 낮은, 방법.

청구항 71

서열번호 1의 융합 단백질의 적어도 약 $6\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 용량이 연속 또는 비연속 1 내지 약 5일 동안 정맥내 주사 또는 주입으로 1일 1회 투여된 후 적어도 연속 약 9일의 휴지 기간이 이어져 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하고, 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자에서 순환 T 조절(Treg)의 증가에 대한 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여 더 크고, 환자가 모세혈관 누출 증후군의 위험이 더 낮은, 방법.

청구항 72

서열번호 1의 융합 단백질의 적어도 약 $6\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg}$ 의 1일 용량을 환자에게 투여하여 순환 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 순환 T 조절(Treg)의 증가에 대한 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자에서 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여 더 크고, 환자가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 모세혈관 누출 증후군의 위험이 더 낮은, 방법.

청구항 73

서열번호 1의 융합 단백질의 적어도 약 $40\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $70\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량을 환자에게 1주일에 1회 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법.

청구항 74

제71항에 있어서, 1일 용량이 약 $50\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $60\mu\text{g/kg/일}$ 인, 방법.

청구항 75

서열번호 1의 융합 단백질의 적어도 약 $50\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $60\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량을 환자에게 주당 1일 투여하여 순환 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 순환 T 조절(Treg)의 증가에 대한 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자에서 순환 T 조절(Treg)의 증가에 대한 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여 더 크고, 환자가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자과 비교하여 모세혈관 누출 증후군의 위험이 더 낮은, 방법.

청구항 76

서열번호 1의 융합 단백질의 적어도 약 $50\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $60\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 용량이 주당 1회 정맥내 주사 또는 주입으로 투여되어 순환 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하고, 순환 T 조절(Treg)의 증가에 대한 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자에서 순환 T 조절(Treg)의 증가에 대한 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여 더 크고, 환자가 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자과 비교하여 모세혈관 누출 증후군의 위험이 더 낮은, 방법.

청구항 77

약 0.4 내지 약 1mg의 서열번호 1의 융합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 78

적어도 약 $3\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $5.5\mu\text{g/kg}$ 의 서열번호 1의 융합 단백질의 1일 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법으로서, 투여가 순환 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하고, 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가가 순환 T 조절 세포(Treg)의 증가에 비해 더 큰, 방법.

청구항 79

제1항에 있어서, 용량이 60 내지 70kg의 인간을 기반으로 하는 고정 용량인, 방법.

청구항 80

제1항에 있어서, 용량이 고정 용량이고, 환자가 어린이인, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 어린이 체중이 약 15kg 내지 약 50kg인, 방법.

청구항 82

제1항에 있어서, 방법이 환자에게 적어도 부분 반응을 초래하는, 방법.

청구항 83

제11항에 있어서, 고형 종양의 크기가 감소되는, 방법.

청구항 84

제1항에 있어서, 종양이 재발하거나 환자에서 새로운 종양이 발생하는 경우, 서열번호 1의 융합 단백질을 반복 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 85

서열번호 1의 융합 단백질의 약 $16\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $70\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 의 용량 또는 약 60 내지 70kg의 성인 또는 약 12kg 내지 50kg 이상의 어린이를 기준으로 하는 상응하는 고정 용량을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 용량이 서열번호 1의 융합 단백질의 약 $16\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $50\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, 또는 약 60 내지 70kg의 성인 또는 약 12kg 내지 50kg 이상의 어린이를 기준으로 하는 상응하는 고정 용량인, 방법.

청구항 87

제85항에 있어서, 상응하는 고정 용량이 약 $5\mu\text{g}$ 내지 약 3mg인, 방법.

청구항 88

제85항에 있어서, 상응하는 고정 용량이 약 $5\mu\text{g}$ 내지 약 2mg인, 방법.

청구항 89

제85항에 있어서, 서열번호 1의 융합 단백질이 비연속 일에 투여되는, 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 서열번호 1의 융합 단백질이 치료 사이클의 7일 마다 1회, 14일 마다 1회, 또는 21일 마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 91

제89항에 있어서, 서열번호 1의 융합 단백질이 치료 사이클의 1일, 7일, 14일 및 21일째에 투여되는, 방법.

청구항 92

제89항에 있어서, 서열번호 1의 융합 단백질이 치료 사이클의 1일 및 14일째에 투여되는 방법.

청구항 93

제89항에 있어서, 서열번호 1의 융합 단백질이 치료 사이클의 1일 및 21일째에 투여되는, 방법.

청구항 94

제1항에 있어서, 환자의 말초 혈액, 혈청 또는 혈장에 존재하는 $\text{IFN}\gamma$ 의 기준선으로부터의 평균 배수 변화(FCB)가 적어도 약 2배인, 방법.

청구항 95

제1항에 있어서, 환자의 말초 혈액, 혈청 또는 혈장에 존재하는 $\text{IFN}\gamma$ 의 기준선으로부터의 평균 배수 변화(FCB)가 적어도 약 3배인, 방법.

청구항 96

제1항에 있어서, 환자의 말초 혈액, 혈청 또는 혈장에 존재하는 $\text{IFN}\gamma$ 의 기준선으로부터의 평균 배수 변화가 약 4배 내지 약 5배인, 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, IL-6의 기준선으로부터의 평균 배수 변화가 4배 미만인, 방법.

청구항 98

제96항에 있어서, 서열번호 1의 융합 단백질의 용량이 약 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 또는 약 $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 인, 방법.

청구항 99

제85항에 있어서, 환자의 말초 혈액, 혈청 또는 혈장에 존재하는 IFN γ 의 기준선으로부터의 평균 배수 변화(FCB)가 적어도 약 2배인, 방법.

청구항 100

제85항에 있어서, 환자의 말초 혈액, 혈청 또는 혈장에 존재하는 IFN γ 의 기준선으로부터의 평균 배수 변화(FCB)가 적어도 약 3배인, 방법.

청구항 101

제85항에 있어서, 환자의 말초 혈액, 혈청 또는 혈장에 존재하는 IFN γ 의 기준선으로부터의 평균 배수 변화가 약 4배 내지 약 5배인, 방법.

청구항 102

제99항에 있어서, IL-6의 기준선으로부터의 평균 배수 변화가 4배 미만인, 방법.

청구항 103

제99항에 있어서, 서열번호 1의 융합 단백질의 용량이 약 $30\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 또는 약 $50\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2019년 6월 11일에 출원된 미국 가출원 제62/860,182호; 2019년 11월 7일에 출원된 제62/932,160호 및 2019년 10월 22일에 출원된 제62/924,356호의 이점을 주장한다. 출원의 전체 교시는 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 인터류킨-2(IL-2)는 항원 활성화 T 세포의 증식을 유도하고 자연 살해(NK) 세포를 자극하는 사이토카인이다. IL-2의 생물학적 활성은 세포막에 걸쳐 있는 3개의 폴리펩티드 서브유닛의 다중 서브유닛 IL-2 수용체 복합체(IL-2R)를 통해 매개된다: p55(IL-2R α , 알파 서브유닛, 인간에서 CD25로서 공지되기도 함), p75(IL-2R13, 베타 서브유닛, 인간에서 CD122로서 공지되기도 함) 및 p64(IL-2R γ , 감마 서브유닛, 인간에서 CD132로서 공지되기도 함). IL-2에 대한 T 세포 반응은 다음을 포함하는 다양한 요인에 의존한다: (1) IL-2의 농도; (2) 세포 표면 상의 IL-2R 분자의 수; 및 (3) IL-2가 차지하는 IL-2R의 수(즉, IL-2와 IL-2R 사이의 결합 상호작용의 친화성). IL-2:IL-2R 복합체는 리간드 결합시 내재화되고, 상이한 구성 요소는 차등 분류를 거친다. IL-2R α 는 세포 표면으로 재활용되는 반면, IL-2:IL-2R β γ 복합체와 관련된 IL-2는 리소좀으로 이동하여 분해된다.

[0004] 암 환자에서 전신 IL-2 투여의 결과는 불량하다. 환자의 15 내지 20%가 고용량의 IL-2에 객관적으로 반응하지만, 대다수는 그렇지 않고, 많은 사람들이 심각한 생명 위협적 부작용으로 고통받고 있다. 알데스류킨(프로류킨으로 공지되기도 한 재조합 인간 IL-2(rhIL-2))이 승인되었으며 전이성 흑색종 및 RCC의 치료에 사용된다.

[0005] 현재 사용되는 요법 중에서, rhIL-2는 환자의 서브세트에서 흑색종에서 최대 12%, RCC에서 최대 7%에서 완전하고 지속적인 반응을 이끌어내는 몇 가지 치료 섭생 중 하나이다. 항암 면역 반응을 매개하는 1차 세포 유형인 메모리 CD8⁺ T 세포 및 자연 살해(NK) 세포를 포함하여 중간 친화성 IL-2 수용체를 발현하는 세포를 자극하기 위해 고용량의 rhIL-2가 필요하다.

[0006] rhIL-2의 치료 효과를 제한하는 기여 요인은 항암 면역 반응에 대항할 수 있는 면역억제 CD4⁺ T_{regs}의 확장을 우

선적으로 활성화하고 유도하는 것으로 가설이 세워졌다. 이러한 우선적인 활성화는 T_{regs} 에서 발현되는 고친화성 IL-2 수용체에 대한 IL-2의 결합을 통해 이루어진다. 또한, rhIL-2와 혈관 및 폐 내피 세포에서 발현되는 고친화성 IL-2R의 직접적인 상호 작용이 모세혈관 누출 증후군(capillary leak syndrome)을 통해 rhIL-2-매개 독성에 기여하는 것으로 가설이 세워졌다. rhIL-2에 의한 면역요법의 불량한 내약성에도 불구하고, 환자의 서브세트에서 완전하고 지속적인 반응을 이끌어내는 전이성 흑색종 및 RCC의 몇몇 치료 섭생 중 하나로 잔류한다. 따라서, 다양한 암을 더 효과적으로 퇴치하기 위해서는 새로운 IL-2 요법이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007]

본 발명에 따르는 조성물, 방법 및 치료 섭생은, 예를 들어, 고용량의 rhIL-2 요법(예: 알테스류킨)과 비교하여 IL-2 면역요법을 사용하는 암의 치료에 많은 이점을 제공한다. 서열번호 1의 융합 단백질(fusion protein)의 투여는, 약 $6\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $70\mu\text{g/kg/일}$, 바람직하게는 약 $6\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량으로 또는, 예를 들어, 평균 60 내지 70kg의 성인 인간을 기준으로 하거나(예: 0.4mg/일 내지 약 1 내지 4mg), 또는 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 50kg 이상의 어린이를 기준으로 하는 상응하는 1일 고정 용량으로 투여될 때, 순환 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가(dose dependent increase)의 부배하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 제공한다. 바람직하게는, 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가는, 예를 들어, 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자의 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여 본 발명의 방법에 따라 서열번호 1의 융합 단백질이 투여된 환자에서 더 크다. 고용량 IL-2의 용량과 동등하거나 그 이상의 용량으로 서열번호 1의 융합 단백질의 투여는 종종 고용량의 rhIL-2의 투여를 동반하는 모세혈관 누출 증후군(CLS)과 같은 독성 및 부작용을 동반하지 않는 것으로 또한 밝혀졌다.

과제의 해결 수단

[0008]

바람직하게는, 본 발명은 환자에게 적어도 약 $6\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량으로 또는, 예를 들어, 60 내지 70kg의 성인에 기초하는 이의 상응하는 고정 용량(예: 약 0.4mg/일 내지 약 1.0mg/일), 또는 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 50kg의 어린이에 기초하는 상응하는 고정 용량으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, $\mu\text{g/kg/일}$ 의 관점에서 서열번호 1의 융합 단백질의 용량은 약 $6\mu\text{g/kg/일}$, $8\mu\text{g/kg/일}$, $10\mu\text{g/kg/일}$, $12\mu\text{g/kg/일}$, $14\mu\text{g/kg/일}$, 또는 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량 또는, 예를 들어, 60 내지 70kg의 성인에 기초하거나, 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 50kg 이상의 어린이에 기초하는 이의 상응하는 고정 용량이다. 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질의 투여는 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부배하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래한다. 바람직하게는, 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가는 서열번호 1의 융합 단백질을 환자에게 투여하기 전 기준선에 비해 적어도 2배이다. 바람직하게는, 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가는 순환 Treg 세포의 증가에 비해 더 크다. 바람직하게는, 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가는 고용량의 rhIL-2 치료를 받고 있는 환자에서 순환 Treg 세포의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여 순환 Treg 세포의 증가에 비해 더 크다.

[0009]

바람직하게는, 환자는 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 개선된 안전성 프로파일(safety profile)을 갖는다. 바람직하게는, 환자는 모세혈관 누출 증후군 또는 사이토카인 방출 증후군의 위험이 더 낮다. 바람직하게는, 순환 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부배하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 생성되는 용량 의존적 증가이다. 바람직하게는, 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가는 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자에서 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여 더 크고, 환자는 모세혈관 누출 증후군의 위험이 더 낮다. 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질의 용량은 정맥내 주사 또는 주입에 의해 투여된다.

[0010]

바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 적어도 약 $6\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량으로 연속 또는 비연속 1 내지 약 5일 동안 정맥내 주사 또는 주입에 의해 투여된 후, 적어도 연속 약 9일의 휴지 기간(rest period)이 이어진다. 바람직하게는, 휴지 기간은 적어도 약 16일이다. 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 적어도 2개의 치료 과정으로 투여되고, 제1 치료 과정은 연속 또는 비연속 1 내지 약 5일 동안 적어도 약 $6\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량으로 정맥내 주사 또는 주입에 의한 투여 후 적어도 연속 약 9일의 휴지 기간이 이어져 총 14일 과정을 초래한 다음, 연속 또는 비연속 1 내지 약 5일 동안 적어도 약 $6\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량으로 정맥내 주사 또는 주입에 의한 투여 후 적어도 연속 약 16일의 휴지 기간이 이어져 총 21일 과정을 초래

함을 포함하는 제2 치료 과정이 이어진다. 바람직하게는, 제2 치료 과정은 제1 치료 과정의 완료 후 약 24시간 이상 이내에 개시된다. 바람직하게는, 제3 21일 치료 과정은 제2 투여 과정 후에 이어진다. 바람직하게는, 제3 치료 과정은 제2 치료 과정 완료 후 약 24시간 이상 이내에 개시된다. 바람직하게는, 제4 21일 치료 과정은 제3 투여 과정 후에 이어진다. 바람직하게는, 제4 치료 과정은 제3 치료 과정의 완료 후 약 24시간 이상 이내에 개시된다.

[0011] 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질을 투여하는 단계는 치료적 유효량의 치료제를 환자에게 공동 투여(co-administering)하는 단계를 추가로 포함한다. 바람직하게는, 치료제는 면역 체크포인트 억제제(immune checkpoint inhibitor) 또는 PARP 억제제이다. 바람직하게는, 치료제는 면역 체크포인트 억제제이다. 바람직하게는, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1과 PD-L의 상호작용을 억제한다. 바람직하게는, 면역 체크포인트 억제제는 펙트롤리주맙이다.

[0012] 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 적어도 2개의 치료 과정으로 투여되고, 제1 치료 과정은 연속 또는 비연속 1 내지 약 5일 동안 적어도 약 $6\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량으로 정맥내 주사 또는 주입에 의한 투여 후 적어도 연속 약 16일의 휴지 기간이 이어져 총 21일 과정을 초래한 다음, 적어도 연속 5일 동안 적어도 약 $6\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량으로 정맥내 주사 또는 주입에 의한 투여 후 적어도 연속 약 16일의 휴지 기간이 이어져 총 21일 과정을 초래함을 포함하는 제2 치료 과정이 이어지고, 여기서 펙트롤리주맙은 제1 과정의 첫 날 및 제2 과정의 첫 날에 공동 투여되고, 펙트롤리주맙은 서열번호 1의 융합 단백질의 투여 전, 투여와 동시에 또는 투여 후에 공동 투여되고, 바람직하게는 펙트롤리주맙은 서열번호 1의 융합 단백질과 별개의 조성물로 공동 투여된다. 바람직하게는, 펙트롤리주맙은 I.V. 주사 또는 주입에 의해 200mg의 양으로 공동 투여된다.

[0013] 바람직하게는, 본 발명의 모든 방법은 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래한다. 바람직하게는, 환자는 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 개선된 안전성 프로파일을 갖고; 바람직하게는, 환자는 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 사이토카인 방출 증후군의 위험이 더 낮다. 바람직하게는, 환자는 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 모세혈관 누출 증후군의 위험이 더 낮다.

[0014] 본 발명은 또한 환자에게 적어도 약 $6\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 서열번호 1의 융합 단백질의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 용량은 연속 또는 비연속 1 내지 약 5일 동안 정맥내 주사 또는 주입에 의해 투여된 후 적어도 연속 약 9일의 휴지 기간이 이어져 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하고; 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가가 환자에게 서열번호 1의 융합 단백질의 투여 전 기준선에 비해 적어도 2배이고; 바람직하게는, 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가는 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자에서 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여 더 크다.

[0015] 본 발명은 또한 환자에게 서열번호 1의 융합 단백질의 적어도 약 $6\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 용량은 연속 또는 비연속 1 내지 약 5일 동안 정맥내 주사 또는 주입에 의해 투여된 후 적어도 연속 약 9일의 휴지 기간이 이어져 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하고; 환자는 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 개선된 안전성 프로파일을 갖고; 바람직하게는, 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가는 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자에서 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여 더 크다.

[0016] 본 발명은 또한 환자에게 서열번호 1의 융합 단백질의 적어도 약 $6\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 용량은 연속 또는 비연속 1 내지 약 5일 동안 정맥내 주사 또는 주입에 의해 투여된 후 적어도 연속 약 9일의 휴지 기간이 이어져 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하고; 환자는 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 사이토카인 방출 증후군의 위험이 더 낮고; 바람직하게는, 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가는 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자에서 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와

비교하여 더 크다.

[0017] 본 발명은 또한 환자에게 서열번호 1의 융합 단백질의 적어도 약 $6\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg}$ /일의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 용량은 연속 또는 비연속 1 내지 약 5일 동안 정맥내 주사 또는 주입에 의해 투여된 후 적어도 연속 약 9일의 휴지 기간이 이어져 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 사이토카인 방출 증후군의 위험이 더 낮은 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하고; 바람직하게는, 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가는 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자에서 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여 더 크다.

[0018] 본 발명은 또한 약 $6\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $70\mu\text{g/kg}$, 바람직하게는 약 $6\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg}$ 의 서열번호 1의 융합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고; 바람직하게는, 약제학적 조성물은 약 $8\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg}$ 의 서열번호 1의 융합 단백질을 포함하고, 바람직하게는 약제학적 조성물은 약 $8\mu\text{g/kg}$ 의 서열번호 1의 융합 단백질을 포함하고; 바람직하게는, 약제학적 조성물은 약 $10\mu\text{g/kg}$ 의 서열번호 1의 융합 단백질을 포함하고; 바람직하게는, 약제학적 조성물은 약 $12\mu\text{g/kg}$ 의 서열번호 1의 융합 단백질을 포함하고; 바람직하게는, 융합 단백질은 약 $14\mu\text{g/kg}$ 의 서열번호 1의 융합 단백질을 포함하고; 바람직하게는, 융합 단백질은 약 $15\mu\text{g/kg}$ 의 서열번호 1의 융합 단백질을 포함한다.

[0019] 본 발명은 또한 환자에게 서열번호 1의 융합 단백질을 적어도 약 $50\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $60\mu\text{g/kg}$ /일의 용량으로, 또는 평균 60 내지 70kg 성인 인간에 기초하는 상응하는 1일 고정 용량(예: 약 3.0mg/일 내지 약 3.6mg/일)으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 용량은 주당 1일 정맥내 주사 또는 주입에 의해 투여되어 순환 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하고; 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가는 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자에서 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가와 비교하여 더 크고, 환자는 고용량의 재조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자와 비교하여 모세혈관 누출 증후군의 위험이 더 낮다.

[0020] 본 발명은 또한 적어도 약 $6\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $70\mu\text{g/kg}$, 바람직하게는 적어도 약 $6\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g/kg}$ 이상, 또는 평균 60 내지 70kg 성인 인간에 기초한 상응하는 1일 고정 용량(예: 약 0.4mg 내지 약 1.0mg) 또는 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이에 기초한 상응하는 고정 용량의 서열번호 1의 융합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0021] 본 발명은 또한 약 $40\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $70\mu\text{g/kg}$ 또는, 예를 들어, 평균 60 내지 70kg의 성인 인간에 기초한 상응하는 고정 용량(예: 약 3.0mg 내지 약 3.6mg) 또는 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이에 기초한 상응하는 고정 용량의 서열번호 1의 융합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고; 바람직하게는 조성물은 약 $40\mu\text{g/kg}$ 내지 약 $70\mu\text{g/kg}$ 의 서열번호 1의 융합 단백질을 포함한다.

[0022] 본 발명은 또한 환자에게 $6\mu\text{g/kg/일}$ 미만, 예를 들어, 약 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5 및 $5.9\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량, 또는, 예를 들어, 60 내지 70kg의 성인에 기초한 상응하는 고정 용량(예: 약 0.2mg/일 내지 약 0.4mg/일), 또는 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이에 기초한 상응하는 고정 용량의 서열번호 1의 융합 단백질을 투여하여 순환 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하는 단계를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가는 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 더 크다.

도면의 간단한 설명

[0023] 본 발명의 및 다른 목적, 특징 및 이점은 유사한 참조 문자가 상이한 도면 전체에 걸쳐 동일한 부분을 지칭하는 첨부 도면에 예시된 바와 같이 본 발명의 바람직한 구현예의 다음 보다 특별한 설명으로부터 명백할 것이다. 도면은 반드시 축척에 맞춰진 것은 아니며, 대신 본 발명의 원리를 설명하는 데 중점을 둔다.

도 1은 서열번호 1의 융합 단백질(패널 A) 및 그의 선택적 결합 중간 친화성 IL-2 수용체(패널 B)의 구조 모델의 다이어그램을 도시한다. 패널 1A 및 1B의 구조 모델은 삼량체 고친화성 수용체에 결합된 인간 IL-2의 제4 복합체의 실험적으로 결정된 결정 구조를 사용하여 생성되었다(참조: Wang et al., Science. 2005; 310(5751):1159-1163. doi: 10.1126/science.1117893).

도 2는 실시예 1에 기재된 인간의 첫 번째(FIH) 연구에서 단일 요법 및 펩트라이주맙과의 병용 요법으로서 서열번호 1의 융합 단백질의 정맥내(I.V.) 주입을 위한 치료 섭생의 다이어그램이다.

도 3은 본 발명에 따른 다양한 용량에서 서열번호 1의 융합 단백질에 대한 인간 환자의 전신 노출을 나타내는 그래프이다.

도 4는 본 발명에 따라 서열번호 1의 융합 단백질로 치료된 인간 환자에서 순환 Treg 세포, NK 세포 및 CD8+ 세포 반응을 나타내는 그래프이다.

도 5는 실시예 2에 기재된 바와 같이 고용량의 rhIL-2에 노출된 환자의 약력학적 반응을 나타내는 그래프이다.

도 6은 실시예 2에 기재된 바와 같이 고용량의 rhIL-2에 노출된 환자의 약력학적 반응을 나타내는 그래프이다.

도 7은 단일 요법으로서 서열번호 1로 치료된 환자에서 종양 유형에 따른 치료 기간 및 전반적인 반응을 나타내는 그래프이다.

도 8은 펩트라이주맙과의 병용 요법으로서 서열번호 1로 치료된 환자에서 종양 유형에 따른 치료 기간 및 전반적인 반응을 나타내는 그래프이다.

도 9는 펩트라이주맙과의 병용 요법으로서 8개의 서열번호 1로 치료된 환자에서 종양 유형에 따른 기준선으로부터의 종양 크기의 변화를 나타내는 그래프이다.

도 10은 서열번호 1의 마우스 오르소로그 8, 20 또는 30 μ g으로 처리된 마우스에서 염증성 사이토카인 TNF α 및 IL-6의 수준을 나타내는 일련의 그래프이다.

도 11은 서열번호 1의 최초 IV 용량(0.1, 0.3, 1, 3, 6, 또는 8 μ g/kg)(사이클 1 1일차(C1D1)) 이후 진행성 고형 종양 환자에서 서열번호 1의 평균(+표준 편차) 혈청 농도(ng/mL)를 나타내는 그래프이다.

도 12는 서열번호 1의 최초 IV 용량(0.1, 0.3, 1, 3, 6, 또는 8 μ g/kg)(사이클 1 1일차(C1D1)) 이후 진행성 고형 종양 환자에서 평균(+표준 편차) 최대 혈청 농도(C_{max})(왼쪽) 및 시간 0에서 마지막 측정 가능한 농도까지의 농도 대 시간 곡선하 면적(AUC_{last})(오른쪽)을 나타내는 그래프이다.

도 13은 0.1, 0.3, 1, 3, 6 또는 8 μ g/kg의 용량으로 IV 서열번호 1에 의한 처음 2회의 치료 사이클 후 진행성 고형 종양 환자에서 총 NK 세포(상부), 총 CD8+ T 세포(중부), T_{regs} (하부)의 평균 (\pm 표준 오차) 절대 계수(세포/ μ L 혈액)를 나타내는 그래프이다.

도 14는 기준선으로부터 평균 (\pm 표준 오차) 배수 변화(FCB)를 나타내는 그래프이다. 0.1, 0.3, 1, 3, 6 또는 8 μ g/kg의 용량으로 IV 서열번호 1에 의한 처음 2회의 치료 사이클 후 진행성 고형 종양 환자에서 사이클 1, 8일째(C1D8) 및 사이클 2 8일째(C2D8)에 총 NK 세포(좌측), 총 CD8+ T 세포(중부), T_{regs} (우측)의 절대 계수.

도 15는 0.1, 0.3, 1, 3, 6 또는 8 μ g/kg의 용량으로 IV 서열번호 1에 의한 처음 2회의 치료 사이클 후 진행성 고형 종양 환자에서 IFN γ (좌측) 및 IL-6(우측)의 평균 (\pm 표준 오차) 최대 혈청 농도(pg/mL)(\pm 표준 오차)를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 정의

[0025] 당업자는 본원에 기재된 본 발명에 따른 특정 구현예에 대한 많은 등가물을 일상적인 실험만을 사용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본 발명의 범위는 이하의 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않고, 오히려 첨부된 청구범위에 기재된 바와 같다.

[0026] 청구항에서, "a", "an", 및 "the"와 같은 관사는 반대로 나타내지 않는 한, 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 이상을 의미할 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구항 또는 설명은 반대로 나타내지 않는 한, 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 그룹 구성원 중 하나, 하나 이상 또는 모두가 소정의 생성물 또는 프로세스에 존재하거나 사용되거나 달리 관련되는 경우 충족된 것으로 간주된다. 본 발명은 그룹의 정확히 한 구성원이 소정의 생성물 또는 프로세스에 존재하거나 사용되거나 달리 관련되는 구현예를 포함한다. 본 발명은 그룹 구성원의 하나 이상 또는 모두가 소정의 생성물 또는 프로세스에 존재하거나 사용되거나 달리 관련되는 구현예를 포함한다.

- [0027] 또한, "포함하는"이라는 용어는 개방적인 것으로 의도되며, 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용하지만 요구하지는 않는다는 점에 유의해야 한다. "포함하는"이라는 용어가 본원에 사용될 때, "~로 구성되는"이란 용어도 따라서 포함되고 개시된다.
- [0028] 범위가 지정되면 중점이 포함된다. 또한, 달리 나타내지 않거나 달리 문맥 및 당업자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 그 범위의 하한치 단위의 1/10까지 본 발명의 상이한 구현예에서 언급된 범위 내에서 임의의 특정 값 또는 하위 범위를 가정할 수 있음을 이해해야 한다.
- [0029] 본원에서 사용된 바와 같이, 관심 있는 하나 이상의 값에 적용되는 용어 "약" 또는 "대략"은 명시된 참조 값과 유사한 값을 지칭한다. 특정 구현예에서, 용어 "대략" 또는 "약"은 달리 명시되지 않거나, 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한(이러한 숫자가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우 제외) 명시된 참조 값의 어느 하나의 방향(초과 또는 미만)으로 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하 이내에 속하는 값의 범위를 지칭한다.
- [0030] 본원에서 사용되는 용어 "실질적으로"는 관심 있는 특징 또는 특성의 전체 또는 거의 전체 범위 또는 정도를 나타내는 정성적 조건을 지칭한다. 생물학적 분야의 당업자는 생물학적 및 화학적 현상이 있다 해도 거의 완료되지 않고/않거나 완전하게 진행되거나 절대적인 결과를 달성하거나 회피하는 것을 이해할 것이다. 따라서, 용어 "실질적으로"는 많은 생물학적 및 화학적 현상에 고유한 완전성의 잠재적인 결여를 포착하기 위해 본원에서 사용된다.
- [0031] 본원에 사용된 바와 같이, "병용", "병용 요법" 및/또는 "병용 치료 섭생"의 임의의 형태의 투여 또는 공동 투여는 별개의 또는 병용 제형으로 동시에, 또는 분, 시간 또는 일로 분리된 상이한 시간에 순차적으로 투여될 수 있거나 공동 투여될 수 있는 적어도 2개의 치료적 활성제 또는 조성물을 지칭한다. 일반적으로, 각각의 제제는 그 제제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 것이다.
- [0032] 본원에 사용된 용어 "비경구"는 주사 또는 주입 투여용으로 의도된 투여 형태를 지칭하며, 피하, 정맥내, 동맥내, 복강내, 심장내, 척수강내, 및 근육내 주사, 및 통상 정맥내 경로에 의한 주입 주사를 포함한다.
- [0033] 용어 "치료제"는 서열번호 1에 부가하여 또는 이와 조합하여 이러한 치료를 필요로 하는 개체의 증상 또는 질환을 치료하기 위해 투여되는 임의의 제제를 포함한다. 이러한 추가의 치료제는 치료되는 특정 적응증, 바람직하게는 서로 악영향을 미치지 않는 보완적인 활성을 수반하는 적응증에 적합한 임의의 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0034] 용어 "화학요법제"는 암 세포와 상호작용하여, 예를 들어, 세포 분열 또는 DNA 합성을 손상시키거나 효과적으로 급속하게 분열하는 세포를 표적화하는 DNA를 손상시킴으로써 세포의 증식 상태를 감소시키고/시키거나 세포를 사멸시킬 수 있는 One of ordinary skill in the art is familiar with possible formulations and uses of depot injections. 화합물 또는 이의 유도체를 지칭한다. 화학요법제의 예는 알킬화제(예: 사이클로포스파미드, 이포스파미드); 대사 길항제(예: 메토트렉세이트(MTX), 5-플루오로우라실 또는 이의 유도체); 치환된 뉴클레오타이드; 치환된 뉴클레오사이드; DNA 탈메틸화제(항대사물질로서 공지되기도 함; 예: 아자시티딘); 항종양 항생제(예: 미토마이신, 아드리아마이신); 식물 유래 항종양제(예: 빈크리스틴, 빈데신, TAXOL®, 파클리탁셀, 아브락산); 시스플라틴; 카르보플라틴; 에토포사이드 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이러한 제제는 항암제 트리메토크세이트(TMTX); 테모졸로미드; 팔티트렉세드; S-(4-니트로벤질)-6-티오이노신(NBMPR); 6-벤지쿠아니딘(6-BG); 니트로소우레아(라비노피라노실-N-메틸-N-니트로소우레아(아라노스), 카무스틴(BCNU, BiCNU), 클로로조토신, 에틸니트로소우레아(ENU), 포테무스틴, 로무스틴(CCNU), 니무스틴, N-니트로소-N-메틸우레아(NMU), 라니무스틴(MCNU), 세무스틴, 스트렙토조신(스트렙토조토신)); 시타라빈; 캄프토테신; 또는 이들 중 어느 하나의 치료용 유도체를 추가로 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [0035] 본원에서 사용된 바와 같이, 제1 과정, 제2 과정, 제3 과정 등과 같은 단일 치료 "과정"은 융합 단백질이 연속 또는 비연속 1 내지 약 5일 치료 또는 주 1회 투여와 같은 목적하는 기간 동안 투여된 후 특정량의 연속일의 유지 기간이 이어지는 치료 섭생을 지칭한다. 따라서, 하나의 치료 과정은 환자에게 융합 단백질의 연속 또는 비연속 투여 기간에 이어, 환자에게 융합 단백질의 투여가 없는 연속일의 휴지 기간을 포함한다.
- [0036] 용어 "융합 단백질"은 각각의 N-말단 및 C-말단 아미노산 잔기 사이의 펩티드 결합 또는 그 반대에 의해, 또는 삽입된 단백질 또는 펩티드의 N-말단 및 C-말단에서 2개의 펩티드 결합에 의해 제1 단백질 또는 펩티드를 제2 단백질 또는 펩티드의 내부 영역으로 삽입함으로써 다른 단백질 또는 펩티드와 함께 연결된 단백질 또는 펩티드를 지칭한다. 펩티드 결합은 하나의 아미노산의 카르복실 그룹과 다른 아미노산의 아민 그룹 사이에 형성된 공

유 화학 결합이다. 융합 단백질은 발현 숙주에서 융합 단백질 유전자의 발현에 의해 생성되며, 여기서 제1 단백질 또는 펩티드의 코딩 서열은 제2 단백질 또는 펩티드의 코딩 서열에 연결된다.

[0037] 용어 "융합 단백질(Fusion Protein)"은 서열번호 1의 융합 단백질을 지칭한다. 본 발명은 또한 서열번호 1의 전장까지 약 20개 아미노산의 연속 스트레치에 걸쳐 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상인 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 서열번호 1의 융합 단백질의 변이체의 사용을 고려한다. 서열번호 1의 변이체는 규정된 길이의 연속 아미노산(예: "비교 윈도우")에 걸쳐서 서열번호 1과 비교하여 규정된 서열 동일성을 가질 수 있다. 비교를 위한 서열의 정렬 방법은 당업계에 익히 공지되어 있다. 비교를 위한 서열의 최적 정렬은, 예를 들어, 문헌[참조: Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482(1981)]의 국소 상동성 알고리즘에 의해, 문헌[참조: Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)]의 상동성 정렬 알고리즘에 의해, 문헌[참조: Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)]의 유사성 방법의 탐색에 의해, 이러한 알고리즘의 컴퓨터화된 구현(Wisconsin Genetics Software Package, Madison, Wis.의 GAP, BESTFIT, FASTA 및 TFASTA), 또는 수동 정렬 및 육안 검사(참조: 예를 들어, Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al., eds. 1995 supplement))에 의해 수행될 수 있다.

[0038] 예로서, 서열번호 1의 융합 단백질의 변이체는 적어도 20개 아미노산, 바람직하게는 약 20개 아미노산 내지 약 40개 아미노산, 약 40개 아미노산 내지 약 60개 아미노산, 약 60개 아미노산 내지 약 80개 아미노산, 약 80개 아미노산 내지 약 100개 아미노산, 약 100개 아미노산 내지 약 120개 아미노산, 약 120개 아미노산 내지 약 140개 아미노산, 약 140개 아미노산 내지 약 150개 아미노산, 약 150개 아미노산 내지 약 155개 아미노산, 약 155개 아미노산 내지 서열번호 1의 전장의 서열번호 1의 연속 스트레치에 대해 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0039] 용어 "IL-2 요법"은 $CD4^{+}$ 조절 T 세포의 유지 및 $CD4^{+}$ T 세포의 다양한 서브세트로의 분화; $CD8^{+}$ T-세포 및 NK 세포 세포독성 활성의 촉진, 및 T 헬퍼-17(Th17) 분화를 억제하면서 T 헬퍼-1(Th1) 및 T 헬퍼-2(Th2) 세포로 나이브 $CD4^{+}$ T-세포 분화를 촉진시키는 항원에 반응하는 T-세포 분화 프로그램의 조절을 포함하지만 이에 제한되지 않는 면역요법으로서 IL-2 및 이의 관련 생물학적 기능에 기초한 면역요법의 투여를 포함한다. 따라서, 본원에서 사용되는 "IL-2 요법"은 rhIL-2 또는 rhIL-2의 변이체, 예를 들어, 서열번호 1의 융합 단백질에 의한 면역요법을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0040] 용어 "고용량 IL-2" 및 "HD IL-2"는 약 또는 적어도 약 600,000 국제 단위(IU)/kg 체중(kg)/용량, 또는 약 또는 적어도 약 720,000IU/kg/용량의 인터류킨 -2(IL-2)의 용량을 포함한다.

[0041] 용어 "저용량 IL-2" 및 "LD IL-2"는 약 60,000 또는 약 72,000IU/kg/용량, 예를 들어, 약 60,000 내지 약 72,000IU/kg/용량과 같은 약 600,000IU/kg 체중/용량 미만의 인터류킨-2(IL-2)의 용량을 포함한다.

[0042] 본원에서 사용되는 용어 "대상체" 또는 "환자"는 본 개시내용에 따른 조성물이, 예를 들어, 실험, 진단, 예방 및/또는 치료 목적으로 투여될 수 있는 임의의 유기체를 지칭한다. 전형적인 대상체는 동물(예: 포유동물, 예를 들어, 마우스, 래트, 토끼, 비인간 영장류, 및 인간) 및/또는 식물을 포함한다. 바람직하게는, "환자"는 치료를 원하거나 필요로 할 수 있거나, 치료를 필요로 하거나, 치료를 받고 있거나, 치료를 받을 인간 대상체, 또는 특정 질환 또는 상태에 대해 숙련된 전문가에 의해 치료를 받고 있는 대상체를 지칭한다. "환자"는 어린이(>1-17세)일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 환자는 유아(1세 이하)일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 환자는 소아 환자일 수 있고, 여기서 용어 "소아"는 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 사용된다. 예를 들어, 소아 환자는 유아, 어린이 및 청소년을 포함한다.

[0043] "약제학적으로 허용되는"이라는 어구는 건전한 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 비례하는 화합물, 재료, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[0044] 본원에서 사용되는 용어 "예방하는"은 감염, 질환, 장애, 및/또는 상태의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시키고; 특정 감염, 질환, 장애 및/또는 상태의 하나 이상의 증상, 특징, 또는 임상 증상의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시키고; 특정 감염, 질환, 장애, 및/또는 상태의 하나 이상의 증상, 특징, 또는 증상의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시키고; 감염, 특정 질환, 장애 및/또는 상태로부터의 진행을 부분적으로 또는 완전히 지연시키고/시키거나; 감염, 질환, 장애 및/또는 상태와 관련된 병리학을 발병시킬 위험을 감소시키는 지

칭한다.

- [0045] 본원에서 사용되는 용어 "단백질" 또는 "펩티드"는 펩티드 결합에 의해 함께 연결된 적어도 2개 이상의 아미노산 잔기를 지칭한다. 단백질 또는 펩티드의 아미노산 서열은 표준 형식으로, 즉 아미노 말단(N-말단)으로부터 카르복실 말단(C-말단)까지 제시된다.
- [0046] 용어 "재조합 생산"은 재조합, PCR(중합효소 연쇄 반응), 시험관내 돌연변이 유발, 및 직접 DNA 합성을 포함하는 2개 이상의 DNA 서열을 함께 조작하고 조합하는 기술을 지칭한다. 이러한 기술은 "분자 생물학의 현재 프로토콜"(Ausubel eds. 2008. John Wiley & Son)을 포함한 다수의 출판된 서적과 매뉴얼에 기재되어 있다.
- [0047] 본원에서 사용되는 용어 "실질적으로"는 관심 있는 특징 또는 특성의 전체 또는 거의 전체 범위 또는 정도를 나타내는 정성적 조건을 지칭한다. 생물학적 분야의 당업자는 생물학적 및 화학적 현상이 있다 해도 거의 완료되지 않고/않거나 완전하게 진행되거나 절대적인 결과를 달성하거나 회피하는 것을 이해할 것이다. 따라서, 용어 "실질적으로"는 많은 생물학적 및 화학적 현상에 고유한 완전성의 잠재적인 결여를 포착하기 위해 본원에서 사용된다.
- [0048] 어구 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 대상체에게 투여시 질환, 장애 또는 상태의 임의의 증상, 측면 또는 특징에 대한 임의의 검출 가능한 양성 효과를 가질 수 있는 양으로 단독으로 또는 약제학적 조성물의 일부로서, 단일 투여 또는 일련의 투여의 일부로서 대상체에게 체제의 투여를 지칭한다. 치료적 유효량은 관련 생리학적 효과를 측정함으로써 확인될 수 있고, 대상체 상태의 투여 섭생(dosing regimen) 및 진단 분석 등과 관련하여 조정될 수 있다. 예로서, 투여 후 생성된 염증성 사이토카인의 양의 측정은 치료적으로 유효량이 사용되었는지를 나타낼 수 있다. 암 또는 조절되지 않은 세포 분열과 관련된 병리학과 관련하여, 치료적 유효량은 그 양이 (1) 종양의 크기를 감소시키고(즉, 종양 퇴행), (2) 비정상적인 세포 분열, 예를 들어, 암 세포 분열을 억제하고(즉, 어느 정도로 늦추고, 바람직하게는 중지시키고), (3) 암 세포의 전이를 예방 또는 감소시키고/시키거나, (4), 예를 들어, 암을 포함하는 조절되지 않거나 비정상적인 세포 분열과 관련되거나 이에 의해 부분적으로 야기되는 병리학과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도로 경감시키는(또는, 바람직하게는 제거하는) 효과를 갖는다는 것을 지칭한다. "유효량"은 또한 본 발명의 치료적 활성 조성물의 투여시에 바람직한 PD 및 PK 프로파일 및 바람직한 면역 세포 프로파일링을 초래하는 양이다.
- [0049] 본원에서 사용되는 질환(또는 상태 또는 장애)을 "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 질환이 진단될 수 있지만 아직 질환의 증상을 경험하거나 나타내지 않은 인간 대상체 또는 동물 대상체에서 질환이 발생하는 것을 예방하거나(예방적 치료), 질환을 억제하거나(이의 발병을 늦추거나 방지하고), 질환의 증상 또는 부작용의 경감을 제공하고(완화 치료 포함), 질환의 퇴행을 유발함을 지칭한다. 용어 "치료하다", "치료하는", "치료", "치료적", 및 "요법"은 반드시 질환 또는 상태의 완전한 치유 또는 폐지를 의미하는 것은 아니다. 질환 또는 상태의 임의의 원치 않는 징후 또는 증상의 어느 정도까지의 임의의 완화는 치료 및/또는 요법으로 간주될 수 있다. 또한, 치료는 환자의 전반적인 행복감 또는 외모를 악화시킬 수 있는 행위를 포함할 수 있다. 암과 관련하여, 이러한 용어는 또한 암에 영향을 받은 개체의 기대 수명이 증가될 수 있거나 질환의 증상 중 하나 이상이 감소될 것임을 의미한다. 암과 관련하여, "치료하는"은 또한 대상체에서 항종양 반응을 증강 또는 연장시킴을 포함한다.
- [0050] 본원에 기재된 암의 맥락에서 사용되는 "무진행 생존(PFS)"은 암의 치료 중 및 치료 후 환자의 객관적인 종양 진행 또는 사망까지의 시간의 길이를 지칭한다. 치료는 신체 검사, 신경학적 검사 또는 정신의학적인 평가 결과를 포함하여 객관적 또는 주관적 매개변수에 의해 평가될 수 있다. 바람직한 측면에서, PFS는 맹검 이미징 중앙 검토에 의해 평가될 수 있고, 추가로 ORR 또는 맹검 독립적 중앙 검토(BICR)에 의해 임의로 확인될 수 있다.
- [0051] "총 생존(OS)"은 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법에 의해 특정 시점(예: 1년 및 2년)에서의 OS 비율에 의해 평가될 수 있고, 상응하는 95% CI는 각 종양 유형의 연구 치료에 의한 그린우드 식(Greenwood formula)을 기반으로 유도된다. OS 비율은 그 시점에 생존하는 참가자의 비율로서 정의된다. 참가자의 OS는 첫 번째 투여일(dosing date)로부터 임의의 원인으로 인한 사망일까지의 시간으로 정의된다.
- [0052] 본원에서 사용되는 "완전한 반응"은 치료에 대한 반응으로 암의 모든 징후의 소실이다. 완전한 반응은 또한 본원에서 "완전 관해"로서 지칭될 수도 있다.
- [0053] 본원에서 사용되는 용어 "부분 반응"은 치료에 대한 반응으로 종양의 크기, 또는 신체의 암 정도의 감소를 의미한다. 부분 반응은 또한 본원에서 "부분 관해"로 지칭될 수도 있다.
- [0054] 본원에서 사용되는 용어 "암"은 비정상적인 세포가 통제 없이 분열되는 질환의 일반적인 용어로서 그 통상적인

의미를 부여받아야 한다.

[0055] 본원에서 사용되는 용어 "종양을 감소시키는" 또는 "종양 퇴행"은 종양 괴사의 크기 또는 용적의 감소, 대상체에서 전이된 종양 수의 감소, 암 세포의 증식 상태(암 세포가 증식되는 정도)의 감소 등을 지칭한다.

[0056] 본원에서 사용되는 용어 "증강시키는"은 대상체 또는 종양 세포가 본원에 개시된 치료에 반응하는 능력을 개선시키도록 허용함을 의미한다. 예를 들어, 증강된 반응은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 98% 이상의 반응성 증가를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "증강시키는"은 또한 화학요법, 약제 내성 면역 적격 세포 및 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 병용 요법과 같은 치료에 반응하는 대상체의 수를 증강시키는 것을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 증강된 반응은 치료에 반응하는 대상체의 총 백분율을 지칭할 수 있고, 여기서 백분율은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 98% 이상이다.

[0057] "면역 체크포인트 단백질"은 면역계에서 T 세포 기능을 조절한다. T 세포는 세포 매개 면역에서 중추적인 역할을 한다. 면역 체크포인트 단백질은 T 세포에 신호를 보내고, 본질적으로 T 세포의 기능을 끄거나 억제하는 특정 리간드와 상호작용한다. 암 세포는 종양 미세환경에 들어가는 T 세포의 표면에서 면역 체크포인트 단백질을 발현하는 T 세포의 제어를 초래하여 항암 면역 반응을 억제하는 표면에서 면역 체크포인트 단백질의 높은 발현 수준을 유도함으로써 이 시스템을 이용한다. 이와 같이, 본원에서 "면역 체크포인트 단백질 억제제" 또는 "면역 체크포인트 억제제"로 지칭되는 제제에 의한 면역 체크포인트 단백질의 억제는 T 세포 기능의 회복 및 암 세포에 대한 면역 반응을 초래할 것이다. 면역 체크포인트 단백질의 예는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, OX40, B-7 계열 리간드 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 면역 체크포인트 억제제는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, OX40, A2aR, B-7 계열 리간드 또는 이들의 조합일 수 있는 면역 체크포인트 단백질의 리간드와 상호작용한다. 면역 체크포인트 억제제의 예는 PD-1 길항제, PD-L1 길항제, CTLA-4 길항제, 아테노신 A2A 수용체 길항제, B7-H3 길항제, B7-H4 길항제, BTLA 길항제, KIR 길항제, LAG3 길항제, TIM-3 길항제, VISTA 길항제 또는 TIGIT 길항제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0058] 본원에서 사용되는 용어 "혈관신생 억제제"는 새로운 혈관이 형성되는 것을 방지하는 약물, 화합물, 항체 또는 다른 제제를 지칭한다. 암 치료에서, 혈관신생 억제제는 종양이 성장해야 하는 새로운 혈관의 성장을 예방할 수 있다. 혈관신생 억제제는 수용체 티로신 키나제(RTK)와 연관된 하나 이상의 신호전달 경로를 표적화할 수 있는 제제를 포함한다. RTK는 혈관 내피 성장 인자 수용체 유형 1, 2 및 3(VEGFR1-3); 혈소판 유래 성장 인자 수용체, 타입 알파 및 베타(PDGFR α/β) 및 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR), 타입 1, 2 및 3(FGFR1-3)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명에 따른 바람직한 혈관신생 억제제는 광범위한 표적 선택성을 가지며, 다중 RTK의 동시 표적화 억제할 수 있으며, 본원에서 "다중 수용체 티로신 키나제 억제제"로서 지칭된다.

[0059] "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되고 부모 화합물의 목적하는 약리학적 활성을 포함하는 본 개시내용의 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 이러한 염은 무독성이고, 무기 또는 유기산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 구체적으로, 이러한 염은 다음을 포함한다: (1) 무기산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로 형성된 산 부가염; 또는 유기산, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 4-메틸비사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, mycon산 등으로 형성된 산 부가염; 또는 (2) 부모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체될 때 형성되는 염; 또는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등의 유기 염기와 배위되는 염. 염은 단지 예로서 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 추가로 포함하고, 화합물이 염기성 작용기를 함유하는 경우, 무독성 유기산 또는 무기산의 염, 예를 들어, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이트, 옥살레이트 등을 함유한다.

[0060] 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매 중 또는 둘의 혼합물 중

화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적절한 염의 목록은 문헌[참조: Allen, Jr., L. V., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012)]에서 발견된다.

[0062] 서열번호 1의 융합 단백질

[0063] WO 2013/184942에 기재된 재조합 인간 IL-2 변이체 융합 단백질은 IL-2 수용체의 IL-2R α 부분의 세포외 도메인에 융합된 원형으로 치환된(cp) IL-2 변이체이고 본원에서 "서열번호 1의 융합 단백질" 또는 "융합 단백질"로서 지칭되고 하기 아미노산 서열을 갖는다:

[0064] SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFKF
YMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSGGGSELDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCTSSAT
RNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG
(서열번호 1).

[0065] 서열번호 1과 밀접하게 관련된 융합 단백질, 예를 들어, 서열번호 1의 전장에 걸쳐 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성의 서열 동일성을 갖는 융합 단백질이 또한 본 발명의 방법에 따르는 투여에 적합할 수 있다고 예상된다. 서열번호 1과 밀접하게 관련된 융합 단백질, 예를 들어, 서열번호 1의 전장까지 적어도 약 20개 아미노산의 연속 서열에 걸쳐 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성의 서열 동일성을 갖는 융합 단백질이 또한 본 발명의 방법에 따르는 투여에 적합할 수 있다고 고려된다.

[0066] 서열번호 1의 융합 단백질은 생물학적 재조합 발현 시스템 또는 임의의 단백질 합성 장치를 사용하여 생산될 수 있다. 재조합 단백질 발현 전략은 당업계에 익히 공지되어 있으며, 전형적으로 서열번호 1의 융합 단백질을 인코딩하는 유전자 주형을 함유하는 DNA 벡터로 세포를 형질감염시킨 다음 세포를 배양하여 융합 단백질을 전사 및 번역하도록 하는 단계를 포함한다. 전형적으로, 이어서 세포를 용해시켜 후속적 정제를 위해 발현된 단백질을 추출한다. 원핵생물과 진핵생물 모두의 생체내 단백질 발현 시스템이 널리 사용되고 있다. 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 CHO 세포에서 생산된다.

[0067] 본 발명은 적어도 약 6 μ g/kg 내지 약 70 μ g/kg의 용량의 서열번호 1의 융합 단백질의 약제학적 조성물, 바람직하게는 적어도 약 6 μ g/kg 내지 적어도 약 15 μ g/kg의 서열번호 1의 융합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 평균 60 내지 70kg의 성인 인간에 기초하는 상응하는 고정 용량(예: 약 0.4mg 내지 약 1.0mg) 또는 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이에 기초한 상응하는 고정 용량의 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 적어도 약 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 또는 15 μ g/kg의 용량, 또는, 예를 들어, 평균 60 내지 70kg의 성인을 기초로 하거나, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이를 기초로 하는 상응하는 고정 용량의 약제학적 조성물을 제공한다.

[0068] 본 발명은 또한 적어도 약 3 μ g/kg 내지 적어도 약 5.5 μ g/kg의 용량의 서열번호 1의 융합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 평균 60 내지 70kg의 성인 인간에 기초한 상응하는 고정 용량(예: 약 0.2mg 내지 약 0.4mg)의 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 적어도 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5 μ g/kg의 용량 또는 평균 60 내지 70kg의 성인 인간을 기초로 하거나, 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이를 기초로 하는 상응하는 고정 용량의 약제학적 조성물을 제공한다.

[0069] 본 발명은 또한 적어도 약 40 μ g/kg 내지 적어도 약 70 μ g/kg의 용량의 서열번호 1의 융합 단백질 및 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 평균 60 내지 70kg의 성인 인간에 기초한 상응하는 고정 용량(예: 약 3.0mg 내지 약 3.6mg) 또는 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이에 기초하는 상응하는 고정 용량의 약제학적 조성물을 제공한다.

[0070] 본원에서 사용되는 바와 같이, 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장성 제제, 증점제 또는 유화제, 방부제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함하는 약제학적으로 허용되는 부형제는 목적하는 특정 투여 형태에 적합하다. 문헌[참조: Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2006; 본원에 참조로 포함됨)]은 약제학적 조성물의 제형화에 사용되는 다양한 부형제 및 이의 제조를 위한 공

지된 기술을 개시한다.

- [0071] 임의의 통상적인 부형제 매질이 임의의 원치 않는 생물학적 효과를 생성하거나, 또는 달리 약제학적 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용하는 것과 같이 물질 또는 그의 유도체와 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 그의 사용은 본 발명의 개시내용의 범위내에 있는 것으로 고려된다.
- [0072] 경구 및 비경구 투여용 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽, 및/또는 엘릭서를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 활성 성분 이외에, 액체 투여 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르피릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0073] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 보조제, 예를 들어, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 및/또는 방향제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 특정 구현예에서, 조성물은 가용화제, 예를 들어, CREMOPHOR®, 알코올, 오일, 변성 오일, 글리콜, 폴리소르베이트, 사이클로텍스트린, 중합체 및/또는 이들의 조합과 혼합한다.
- [0074] 주사 가능한 제제, 예를 들어, 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적절한 분산제, 습윤제 및/또는 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는, 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 및/또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액, 현탁액 및/또는 에멀전, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 멸균 불휘발성 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함한 임의의 브랜드 불휘발성 오일이 사용될 수 있다. 지방산, 예를 들어, 올레산이 주사제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0075] 주사 가능한 제형은, 예를 들어, 박테리아 보유 필터를 통한 여과에 의해 및/또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사 가능한 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 포함함으로써 멸균될 수 있다. 약제학적 제제의 제형화 및/또는 제조에서 일반적인 고려 사항은, 예를 들어, 문헌[참조: Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2006; 본원에 참조로 포함됨)]에서 찾을 수 있다.
- [0076] 서열번호 1의 융합 단백질(도 1a)은 중간-친화성 IL-2R에 선택적으로 결합하고 활성화하도록 고안되었지만, 고친화성 IL-2R에는 그렇지 않다. 서열번호 1의 융합 단백질의 IL-2R α 도메인은 고친화성 IL-2R에 대한 서열번호 1의 융합 단백질의 결합을 입체적으로 방해하는 역할을 하지만, 여전히 중간-친화성 IL-2R에 대한 결합은 허용한다.
- [0077] 시험관내 및 생체내 비임상 약력학적(PD) 데이터는 서열번호 1의 융합 단백질에 의한 중간 친화성 IL-2 수용체를 통한 선택적 신호전달을 지원하여 면역억제성 T_{regs}의 활성화 및 확장을 최소화하면서 NK 세포 및 CD8⁺ 세포와 같은 이펙터 세포의 활성화 및 확장을 초래한다. 추가로, 생체내 마우스에서, 서열번호 1의 융합 단백질은 T_{regs}에 비해 이펙터 세포의 동등하거나 더 큰 확장을 유도하는 용량에서 rhIL-2에 비해 개선된 내약성을 나타낸다.
- [0078] 추가의 비임상 데이터는 서열번호 1의 융합 단백질의 IV 또는 SC 투여가 마우스 동계 종양 모델에서 동등한 종양 성장 억제뿐만 아니라 시노물구스 원숭이에 대한 어느 하나의 투여 경로 후 NK 및 CD8⁺ T 세포의 유사한 말초 확장을 초래한다는 것을 입증한다.
- [0079] 먼저, 실시예 1에 기재된 인간 임상 데이터에서, 서열번호 1의 융합 단백질은 Tregs의 용량 의존적 활성화의 부재하에 용량 의존적 방식으로 CD8⁺ 세포 및 NK 세포의 확장을 활성화한다는 것을 나타낸다. 따라서, 서열번호 1의 융합 단백질은 고용량 rhIL-2와 비교하여 NK 세포 및 CD8⁺ 세포의 동등하거나 더 큰 확장을 유도하기 위해 고용량 rhIL-2와 비교되는 농도로 인간 환자에게 투여될 수 있지만, 고용량의 rhIL-2와 비교하여 면역억제성 Tregs의 상대적인 확장이 훨씬 더 적다(적어도 2배 미만)(표 2). 이 결과는 예기치 못했다.
- [0080] 투여 섭생
- [0081] 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 본 발명의 방법 및 투여 섭생에 따라 암 환자에게 투여된다. 바람

직한 투여 경로는 정맥내, 예를 들어, 중심 정맥 접근을 통한, 예를 들어, 정맥내 주사 및 정맥내 주입이다. 추가의 투여 경로는 피하, 근육내, 경구, 비강 및 폐 투여를 포함한다. 바람직하게는, 융합 단백질은 적어도 하나의 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다.

[0082] 바람직하게는, 본 발명은 소아 환자의 용량을 계산하기 위해 종종 바람직하지만, 성인의 용량을 계산하는데 또한 유용한 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 관점에서 서열번호 1의 융합 단백질의 용량, 바람직하게는 약 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $70\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $70\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $50\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $30\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $25\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $10\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $5\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $3\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $6\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $70\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $6\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $50\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $6\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $30\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $6\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $25\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $6\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $6\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $10\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $6\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $8\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $8\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $70\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $8\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $50\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $8\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $30\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $8\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $25\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $8\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $8\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $10\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $70\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $50\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $30\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $25\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $12\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $12\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $12\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $50\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $12\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $30\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $12\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $25\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $12\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $15\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $14\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $70\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $14\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $50\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $14\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $30\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $14\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $25\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $30\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $70\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $30\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $50\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $40\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $70\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $40\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $50\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $70\mu\text{g}/\text{kg}$; 약 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $60\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량; 또는, 예를 들어, 60 내지 70kg 성인에 기초한 이의 상응하는 고정 용량(예: 약 1mg 내지 약 4mg), 또는 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이에 기초한 상응하는 고정 용량으로 포함하는 정맥내(I.V.) 투여용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0083] 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 적어도 약 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 적어도 약 $15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 의 용량으로, 또는, 예를 들어, 평균 60 내지 70kg 성인 인간에 기초한 상응하는 1일 고정 용량(예: 약 $0.4\text{mg}/\text{일}$ 내지 약 $1.0\text{mg}/\text{일}$) 또는 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이에 기초한 상응하는 1일 고정 용량으로 환자에게 I.V. 주입에 의해 투여된다. 바람직하게는, 용량은 약 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 바람직하게는, 용량은 약 $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 바람직하게는, 용량은 약 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 바람직하게는, 용량은 약 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 바람직하게는, 용량은 약 $14\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 바람직하게는, 용량은 약 $15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 바람직하게는, 용량은 약 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $6.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $7.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $8.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $9.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $10.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $11\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $11.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $12.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $13\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $13.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $14\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $14.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 또는 평균 60 내지 70kg 성인에 기초한 상응하는 1일 고정 용량 또는 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이에 기초한 상응하는 1일 고정 용량이다.

[0084] 환자에게 투여하기 위해 더 높은 용량, 예를 들어, $16\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $18\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $22\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $24\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $26\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $28\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $30\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $50\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $60\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, $70\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 의 용량 또는, 예를 들어, 평균 60 내지 70kg의 성인에 기초한 상응하는 1일 고정 용량(예: 약 1mg 내지 약 4mg) 또는, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이에 기초한 상응하는 1일 고정 용량이 고려될 수 있다.

[0085] 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 하루에 단일 I.V. 주입으로 투여된다. 단일 I.V. 주입에는 5분 내지 2시간이 소요될 수 있다.

[0086] 바람직하게는, 융합 단백질의 투여를 위한 투여 섭생은 하나 이상의 치료 과정을 제공한다. 단일 치료 과정은 1일 내지 90일 범위의 일수에 걸쳐 수행될 수 있다. 바람직하게는, 단일 치료 과정은 14일 또는 21일 기간 동안 연장된다. 치료 과정은 융합 단백질이 1일 1회 I.V. 주입을 통해 환자에게 투여되는 다수의 연속 날에 이어, 융합 단백질이 환자에게 투여되지 않는 "휴지 기간"으로 지칭되는 다수의 연속 날을 포함할 수 있다. 예를 들어, 환자가 연속적인 매일 투여로 불편함을 경험하는 경우, 투여 일수는 비연속적일 수 있는 것으로 고려된다. 바람직하게는, 융합 단백질은 적어도 연속 약 1, 2, 3, 4 또는 5일 동안 환자에게 투여된다. 바람직하게는, 융합 단백질의 투여는 연속적일 필요는 없으며, 비연속적 1일, 2일, 3일, 4일 또는 5일의 기간 동안 발생할 수 있다. 바람직하게는, 융합 단백질은 연속 1 내지 약 5일 동안 I.V. 주입에 의해 1일 1회로서 환자에게 투여된다. 바람직하게는, 융합 단백질은 1 내지 5일 동안 비연속적으로, 예를 들어, 다음 주입 전 1일 또는 2일 사이를 두고 휴지 기간 전 목적하는 총 주입 일수 동안 1일째 주입 등으로 환자에게 투여된다.

[0087] 바람직하게는, 첫 번째 치료 과정은 연속 5일 동안 1일 1회 I.V. 주입에 의해 융합 단백질을 투여함을 포함하고, 약 14일 지속하는 제1 치료 과정을 위해 9일의 휴지 기간이 이어진다. 바람직하게는, 제2 치료 과정이 제1 치료 과정에 뒤따른다. 제2 치료 과정은 제1 치료 과정 이후 언제든지 개시될 수 있지만, 바람직하게는

제1 치료 과정이 종료된 후 약 24시간 이상 이내에 개시된다.

- [0088] 바람직하게는, 제2 치료 과정은 서열번호 1의 융합 단백질을 연속 5일 동안 1일 1회 I.V. 주입에 의해 투여함을 포함하고, 약 21일 지속되는 치료 과정을 위해 적어도 연속 약 16일의 휴지 기간이 이어진다. 추가의 치료 과정, 예를 들어, 제3, 제4 및 제5 치료 과정이 바람직하게는 이전 과정이 완료된 후 약 24시간 이내에 개시되는 제2 치료 과정에 뒤따를 수 있다. 바람직하게는, 제1 치료 과정 후 모든 치료 과정은 적어도 약 21일 치료 과정이다.
- [0089] 바람직하게는, 융합 단백질은 하기 기재된 바와 같이 다른 치료제 및/또는 항암제와 함께 투여된다. 바람직하게는, 치료제는 면역 체크포인트 억제제인 펌브롤리주맵이다. 바람직하게는, 펌브롤리주맵은 융합 단백질과 별개의 조성물로 투여되고, 바람직하게는 융합 단백질의 주입 전, 주입 후 또는 주입과 동시에 I.V. 주입에 의해 투여된다. 바람직하게는, 펌브롤리주맵은 약 200 μ g의 용량으로 1일 1회 또는 표준 처방 권고사항에 따라 투여된다. 바람직하게는, 펌브롤리주맵은 융합 단백질에 의한 각 치료 과정의 첫날에 투여된다. 예시적인 치료 섭생은 도 2에 제시된다. 바람직하게는, 융합 단백질을 펌브롤리주맵과 공동 투여하는 경우, 융합 단백질에 의한 제1 치료 과정 및 모든 후속적 치료 과정(예: 치료 과정 2, 3, 4 및 5)은 일반적으로 약 21일 과정이고, 여기서 융합 단백질은 연속 5일 동안 1일 1회 I.V. 주입에 의해 투여되고, 다음 투여 과정 전에 적어도 연속 약 16일의 휴지 기간이 이어진다. 논의된 바와 같이, 투여일은 연속적일 필요는 없으며, 비연속적 1일, 2일, 3일, 4일 또는 5일의 과정에 걸쳐 일어날 수 있다.
- [0090] 본 발명은 또한 서열번호 1의 융합 단백질이 주기적으로, 예를 들어, 약 3일마다 1회 내지 약 60일마다 1회 투여되는 투여 섭생을 제공한다. 바람직하게는, 주기적인 투여는 약 3일마다 1회 내지 약 21일마다 1회이다. 바람직하게는, 주기적인 투여(dosing)는 3일마다 1회, 4일마다 1회, 7일마다 1회, 14일마다 1회, 또는 21일마다 1회이다. 이 주기적인 투여, 예를 들어, 주당 1회 투여 섭생에 따라, 융합 단백질의 용량은, 예를 들어, 주당 1회 기준으로 투여되고, 여기서 용량은 약 40 μ g/kg 내지 약 70 μ g/kg이고; 바람직하게는, 용량은 약 50 μ g/kg 내지 약 60 μ g/kg이고; 또는, 예를 들어, 60kg 내지 70kg 성인에 기초하는, 또는 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이에 기초한 이의 상응하는 고정 용량이다.
- [0091] 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 각 치료 사이클 동안 1일, 7일, 14일 및 21일째에 I.V. 주입에 의해 투여된다. 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 각 치료 사이클 동안 1일 및 14일째에 I.V. 주입에 의해 투여된다. 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 각 치료 사이클 동안 1일 및 21일째에 I.V. 주입에 의해 투여된다. 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 각 치료 사이클 동안 1일, 7일 및 14일째에 I.V. 주입에 의해 투여된다. 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 각 치료 사이클 동안 1일, 7일 및 21일째에 I.V. 주입에 의해 투여된다.
- [0092] 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 주기적으로 투여되고, 예를 들어, 서열번호 1의 융합 단백질은 치료 사이클 동안 하루 이상째에 I.V. 주입에 의해 환자에게 투여되고, 여기서 치료 사이클 동안 각각의 I.V. 투여는 서열번호 1의 투여가 약 6 μ g/kg/일 내지 약 15 μ g/kg/일의 용량, 또는 약 16 μ g/kg/일 내지 약 70 μ g/kg/일의 용량 또는, 예를 들어, 평균 60 내지 70kg의 성인에 기초하는 상응하는 1일 고정 용량(예: 약 1mg 내지 약 4mg) 또는 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이에 기초하는 상응하는 1일 고정 용량으로 연속일에 발생하지 않는 한 약 7일, 약 14일 또는 약 21일 또는 이의 임의의 조합에 의해 분리된다.
- [0093] 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 주기적으로 투여되고, 예를 들어, 환자는 치료 사이클 동안 하루 이상째에 I.V. 주입에 의해 환자에게 투여되고, 여기서 치료 사이클 동안 각 I.V. 투여는 서열번호 1의 투여가 연속적인 날에 바람직하게는 약 16 μ g/kg/일 내지 약 70 μ g/kg/일의 용량; 바람직하게는 약 16 μ g/kg/일 내지 약 50 μ g/kg/일의 용량; 바람직하게는 약 16 μ g/kg/일 내지 약 30 μ g/kg/일의 용량; 바람직하게는 약 16 μ g/kg/일 내지 20 μ g/kg/일의 용량; 바람직하게는 약 30 μ g/kg/일 내지 약 50 μ g/kg/일의 용량으로; 또는 평균 60 내지 70kg 성인에 기초한 상응하는 1일 고정 용량(예: 약 1mg 내지 약 4mg) 또는, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이에 기초한 상응하는 1일 고정 용량으로 발생하지 않는 한 약 7일, 약 14일, 또는 약 21일 또는 이의 임의의 조합에 의해 분리된다.
- [0094] 바람직하게는, 주기적인 투여는 I.V. 주입에 의해 투여된다. 바람직하게는, 펌브롤리주맵과 같은 제2 치료제/항암제는 바람직하게는 서열번호 1의 융합 단백질의 투여 전, 투여 후, 또는 투여와 동시에, 또는 투여와 같은 날에 서열번호 1의 융합 단백질과 함께 바람직하게는 I.V. 주입에 의해 공동 투여된다.
- [0095] 본 발명의 방법은 또한 서열번호 1의 융합 단백질이 약 6 μ g/kg/일 미만의 용량으로 또는 60 내지 70kg 인간에

기초한 또는 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이에 기초한 이의 증가의 고정 용량으로 1일 1회 투여되는 투여 섭생을 고려한다. 예를 들어, 환자는 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5 μ g/kg/일의 용량 또는, 예를 들어, 평균 60 내지 70kg 성인 인간에 기초한 상응하는 1일 고정 용량 또는 어린이, 예를 들어, 약 12kg 내지 약 50kg 이상의 어린이에 기초한 상응하는 고정 용량으로 투여될 수 있다. 약 6 μ g/kg/일 미만 또는 60 내지 70kg 인간에 기초한 이의 증가의 고정 용량의 1일 1회 투여 섭생은 6 μ g/kg/일과 15 μ g/kg/일 사이의 용량에 관하여 기재된 임의의 투여 섭생에 따라 투여될 수 있다.

[0096] 기재된 본 발명의 모든 투여 섭생은 바람직하게는 T 조절(Treg) 세포의 용량 의존적 증가의 부재하에 환자에서 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 용량 의존적 증가를 초래하며, 바람직하게는 환자에서 순환 Treg 세포의 증가에 비해 더 큰 순환 NK 세포 및 CD8+ 세포의 증가를 초래한다. 고용량 또는 저용량의 rhIL-2 요법과 비교하여, 본 발명의 모든 투여 섭생은 바람직하게는 고용량 또는 저용량 rhIL-2의 1일 투여당 3회 투여와 비교하여 서열번호 1의 융합 단백질의 덜 빈번한 투여, 예를 들어, 1일 1회 투여를 필요로 한다.

[0097] 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질의 투여로 인한 순환 CD8+ T-세포의 증가는 기준선과 비교하여 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 약 10배, 또는 그 이상이다. 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질의 투여로 인한 순환 CD8+ T 세포의 증가 비율은 순환 T 조절 세포의 증가 비율에 비해 더 크다.

[0098] 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질 및 이의 약제학적 조성물은 다양한 질환, 장애 및 상태(예: 암)를 치료 및/또는 예방하기 위한 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제와 조합하여 개별 요법 자체의 투여와 관련된 임의의 부작용을 최소화하는 역할을 하는 특정 투여 매개변수를 이용함으로써 영향을 받는다. 예를 들어, 면역 체크포인트 억제제(예: 펩트롤리주맵)를 포함하는 치료 섭생에서 서열번호 1의 융합 단백질의 투여의 첨가는 치료 목적을 달성하는데 필요한 면역 체크포인트 억제제의 양의 감소를 허용하여 FDA가 특정 면역 체크포인트 억제제(예: 펩트롤리주맵)에 대해 "블랙 박스" 경고를 요구하도록 촉구한 심각하고 치명적인 면역 매개 부작용을 감소(또는 심지어 제거)할 수 있다.

[0099] 일반적으로, 서열번호 1의 융합 단백질에 의한 단일요법 또는 본원에 기재된 임의의 병용 요법의 투여 매개변수는 투여량이 대상체에게 비가역적으로 독성일 수 있는 양(즉, 최대 허용 용량, "MTD") 미만 및 대상체에 대한 측정 가능한 효과를 생성하는 데 필요한 양 이상임을 나타낸다. 이러한 양은, 예를 들어, 투여 경로 및 기타 요인을 고려하여 ADME와 연관된 약동학적 및 약력학적 매개변수에 의해 결정된다.

[0100] 유효 용량(ED)은 그것을 복용하는 대상체의 일부 분획에서 치료 반응 또는 목적하는 효과를 생성하는 제제의 용량 또는 양이다. 제제의 "중간 유효 용량" 또는 ED50은 투여되는 집단의 50%에서 치료 반응 또는 목적하는 효과를 생성하는 제제의 용량 또는 양이다. ED50은 통상적으로 제제의 효과에 대한 합리적인 기대의 척도로 사용되지만, 모든 관련 요인을 고려하여 임상치가 적절하다고 판단할 수 있는 용량일 필요는 없다. 따라서, 어떤 상황에서는 유효량이 계산된 ED50 이상일 수 있고, 다른 상황에서는 유효량이 계산된 ED50 미만일 수 있으며, 다른 상황에서는 유효량이 계산된 ED50과 동일할 수 있다.

[0101] 또한, 서열번호 1의 융합 단백질의 유효 용량은 대상체에게 하나 이상의 용량으로 투여될 때 건강한 대상체에 비해 목적하는 결과를 생성하는 양일 수 있다. 예를 들어, 특정 장애를 경험하는 대상체의 경우, 유효 용량은 그 장애의 진단 매개변수, 측정치, 마커 등을 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 90% 이상 향상시키는 것일 수 있고, 여기서 100%는 정상적인 대상체가 나타내는 진단 매개변수, 측정치, 마커 등으로 정의된다.

[0102] 바람직하게는, 환자는 초기 치료 후 암이 재발하면, 다시 서열번호 1의 융합 단백질이 투여된다. 예를 들어, 환자가 초기에 고형 종양의 치료를 받고, 종양이 재발하거나 더 많은 종양이 발생하는 경우, 환자는, 예를 들어, 서열번호 1의 또 다른 과정 또는 일련의 과정으로서 서열번호 1이 투여된다.

[0103] 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 본 발명의 방법 및 투여 섭생에 따라 암 환자에게 투여된다. 바람직한 투여 경로는 정맥내, 예를 들어, 중심 정맥 접근을 통한, 예를 들어, 정맥내 주사 및 정맥내 주입이다. 추가의 바람직한 투여 경로는 피하, 근육내, 경구, 비강 및 폐 투여를 포함한다.

[0104] 본 발명의 치료 섭생은 환자가 치유될 때까지 또는 환자가 더 이상 치료 섭생의 혜택을 받지 않을 때까지 환자에게 투여된다.

- [0105] 향상된 안전성 프로파일
- [0106] 인간과 동물에서 rhIL-2의 독성은 잘 문서화되어 있다. 대부분의 암 시험에서 사용되는 고용량의 rhIL-2에서, 단지 간헐적인 종양 반응과 함께 상당한 독성이 문서화되었다. 인간 재조합 인터류킨-2(rhIL-2)의 한 가지 주요 용량 제한 독성은 본원에서 혈관 누출 증후군(VLS)으로도 지칭되는 모세혈관 누출 증후군(CLS)이다. CLS는 간질 부종 및 기관 부전을 초래하는 체액 및 단백질의 혈관외 유출을 수반하는 혈관 투과성의 증가를 특징으로 한다. CLS의 증상은 체액 저류, 체중 증가, 말초 부종, 흉막 및 심낭 저장, 복수, 전신 부종, 심한 형태의 경우, 폐 및 심혈관 부전의 징후를 포함한다. 증상은 환자마다 매우 다양하며, 원인은 불량하게 이해된다.
- [0107] 내피 세포(EC) 손상의 병인은 복잡하며, EC 및 백혈구의 활성화 또는 손상, 사이토카인 및 염증성 중재자의 방출, 세포-세포 및 세포-매트릭스 부착 및 세포골격 기능의 변경을 수반할 수 있다. CLS는 인간에게 투여될 수 있는 IL-2의 용량을 제한하고, 일부 경우에는 요법의 중단을 필요로 한다.
- [0108] 본 발명의 방법은 CLS 및 종종 CLS를 동반하고/하거나 이와 중복되는 사이토카인을 사용한 면역 요법과 관련된 또 다른 증후군인 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 IL-2 요법의 목적하는 치료 활성을 유지하면서 고용량 요법과 종종 관련된 부작용의 위험을 감소시킨다.
- [0109] 실시예에 기재된 인간 임상 시험에서의 용량 증량 연구는 놀랍게도, 고용량 rh-IL-2의 농도와 동등한 농도로 환자에게 서열번호 1의 융합 폴리펩티드의 투여는 특정 부작용의 빈도와 중증도, 예를 들어, 종종 고용량의 rhIL-2 요법과 관련된 모세혈관 누출 증후군을 초래하지 않았음을 나타냈다. 인간 임상 연구를 요약하는 실시예에 기재된 바와 같이, 자연 살해 세포 및 CD8+ T 세포 활성화의 EC50 값을 초과하더라도, 용량 제한 독성(DLT)은 여전히 6 μ g/kg/일 이상의 용량에 도달하지 않았다. 따라서, 본 발명의 방법은, 예를 들어, 표준 rhIL-2 요법과 비교하여, 특히 고용량의 rhIL-2 요법과 비교하여 암을 갖고 IL-2 요법을 필요로 하는 환자에 대한 개선된 안전성 프로파일을 초래할 수 있다.
- [0110] 본원에서 사용되는 바와 같이, 예를 들어, 표준 rhIL-2 요법과 관련된, 특히 고용량의 rhIL-2 요법과 비교하여 "개선된 안전성 프로파일", 또는 "낮은 부작용 위험", 또는 "감소된 부작용의 빈도 또는 중증도"는 다수의 방식으로 평가될 수 있다. IL-2 요법의 부작용 또는 증상이 정량화될 수 있다. IL-2 요법의 부작용 또는 증상은 반-정량적 규모로, 예를 들어, 0 내지 5로 정량화될 수 있고, 여기서 0은 부재를 나타내고, 1 내지 4는 식별 가능한 중증도의 증가를 나타내고, 5는 최대 중증도를 나타낸다. 임상 시험에서는 종종 1 내지 5의 스케일이 사용되고, 여기서 1은 경미한 이상 반응(부작용)을 나타내고; 2는 중간 정도의 이상 반응(부작용)을 나타내고; 3은 심각한 이상 반응(부작용)을 나타내고; 4는 생명을 위협하거나 무효화하는 이상 반응(부작용)을 나타내고; 5는 이상 반응(부작용)과 관련된 사망을 나타낸다. 대안적으로, IL-2 요법의 부작용 또는 증상은 이원적 사건, 즉 존재 또는 부재, 0 또는 1로서 정량화될 수 있다. 다른 반-정량적 스케일은 당업자에게 쉽게 명백해질 것이다. 또 다른 구현예에서, IL-2 요법의 부작용 또는 증상은 정량적 스케일, 예를 들어, 용적당 질량; 예를 들어, 조직액의 용적당 사이토카인의 질량; 온도; 지속 기간; 비율; 효소 활성; 산소 포화도 등으로 정량화될 수 있다. 당업자는 IL-2 요법의 임의의 부작용 또는 증상을 평가하고 정량화하는 방법을 쉽게 이해할 것이고, 어려움 또는 과도한 부담 없이 그렇게 할 수 있을 것이다. 예를 들어, 당업자는 다음을 측정할 수 있을 것이다: 혈장 또는 혈청 중 사이토카인 농도; 온도(발열); 심박수(빈맥); 혈압(저혈압); 심장 기능 장애; 신장 장애; 혈청 또는 혈장 효소 농도(간 기능) 등등. IL-2 요법의 부작용 또는 증상의 임의의 정량화는 대조군, 예를 들어, IL-2 요법을 받지 않은 건강한 대조군 대상체와 비교하거나, 예를 들어, 표준 고용량의 rhIL-2 요법을 받고 있는 다른 대조군 대상체와 비교할 수 있다.
- [0111] IL-2 요법의 부작용의 "위험 감소"는, 예를 들어, 고용량의 rhIL-2 요법과 비교하여, IL-2 요법의 부작용 또는 증상의 징후에서 약 1% 감소, 약 2% 감소, 약 3% 감소, 약 4% 감소, 약 5% 감소, 약 6% 감소, 약 7% 감소, 약 8% 감소, 약 9% 감소, 약 10% 감소, 약 20% 감소, 약 30% 감소, 약 40% 감소, 약 50% 감소, 약 60% 감소, 약 70% 감소, 약 80% 감소, 약 90% 감소, 약 100% 감소일 수 있다. 대안적으로, IL-2 요법의 부작용 또는 증상을 치료하는 것은 IL-2 요법의 부작용 또는 증상의 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배, 약 10배 또는 그 이상 감소일 수 있다. "덜 심각한 부작용"은 IL-2 요법의 부작용 또는 증상에서 이러한 감소를 지칭함을 따른다.
- [0112] 바람직하게는, 본 발명에 따른 융합 단백질의 투여 섭생은 본원에서 혈관 누출 증후군(VLS)으로도 지칭되는 모세혈관 누출 증후군(CLS)의 빈도 및 중증도를 감소시킨다.
- [0113] 본 발명의 치료 섭생에 의해 또한 감소될 수 있는 rhIL-2 면역요법과 종종 관련된 다른 부작용의 위험은 사이토

카인 방출 증후군(CRS)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. CRS는 CLS 증상과 임상적으로 중복될 수 있는 증상을 갖지만 CRS와는 완전히 다른 증상을 일으킬 수 있는 면역요법의 심각한 부작용이다. CRS는 IL-6, IFN- γ , TNF, IL-2, IL-2 수용체 α , IL-8, IL-10, GM-CSF를 포함하는 사이토카인을 대량으로 방출하는 T 세포의 증식에 기인하는 것으로 생각된다. CRS 환자는 발열(fever), 빈맥(tachycardia), 저혈압(hypotension), 부정맥(arrhythmias), 심장 배출률 감소(decreased cardiac ejection fraction)를 포함하는 심혈관 증상(cardiovascular symptoms), 부종(edema), 저산소증(hypoxia), 호흡 곤란(dyspnea) 및 폐렴(pneumonitis)과 같은 폐 증상, 일반적으로 신관류 감소(reduced renal perfusion)로 인한 급성 신장 손상(acute renal injury), 상승된 혈청 트랜스아미나제 및 빌리루빈, 설사(diarrhea), 대장염(colitis), 메스꺼움(nausea) 및 복통(abdominal pain)을 포함한 간 및 위장 증상, 3 내지 4등급 빈혈(anemia)과 같은 혈구감소증(cytopenia), 혈소판 감소증(thrombocytopenia), 백혈구 감소증(leukopenia), 호중구 감소증(neutropenia) 및 림프구 감소증(lymphopenia)을 포함한 혈액학적 증상(hematologic symptoms), 프로트롬빈 시간 및 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(PTT)의 연장, D-이량체 상승, 저피브리노겐, 파종성 혈관내 응고(disseminated intravascular coagulation), 대식세포 활성화 증후군(macrophage activation syndrome; MAS), 출혈(hemorrhage), B-세포 무형성증(aplasia) 및 저감마글로불린혈증(hypogammaglobulinemia)을 포함한 응고 장애(derangements of coagulation), 세균혈증(bacteremia), 살모넬라(Salmonella), 요로 감염증(urinary tract infections), 바이러스 감염증(viral infections), 예를 들어, 인플루엔자(influenza), 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus) 및 대상포진 바이러스(herpes zoster virus)를 포함하는 감염성 질환(infectious diseases), 크레아틴 키나제 상승(elevated creatine kinase), 근육통(myalgias) 및 쇠약(weakness)을 포함하는 근골격계 증상(musculoskeletal symptoms), 섬망(delirium), 착란(confusion) 및 발작(seizure)을 포함하는 신경학적 증상(neurological symptoms) 중 임의의 하나 이상을 경험할 수 있다.

[0114] 서열번호 1의 투여는, 예를 들어, 마우스에서 rhIL-2와 비교하여 낮은 수준의 염증성 사이토카인을 유도하는 것으로 나타났다. 실시예 4 및 도 10을 참조한다.

[0115] 서열번호 1의 투여는 또한 인간에서 IL-6과 같은 낮은 수준의 염증성 사이토카인을 유도하면서 IFN과 같은 더 높은 수준의 바람직한 사이토카인을 유도하는 것으로 나타났다. 실시예 5 및 도 15를 참조한다.

[0116] MAS는 간비종대(hepatosplenomegaly), 림프절병증(lymphadenopathy), 범혈구감소증(pancytopenia), 간 기능 장애(liver dysfunction), 파종성 혈관내 응고, 저섬유소원혈증(hypofibrinogenemia), 고페리틴혈증(hyperferritinemia) 및 고중성지질혈증(hypertriglyceridemia)을 잠재적으로 경험하는 대상체와 CRS와 임상적으로 중복된다. CRS와 마찬가지로 MAS를 갖는 대상체는 IFN- γ 와 GM-CSF를 포함하여 상승된 수준의 사이토카인을 나타낸다.

[0117] IL-2 요법을 포함한 면역요법의 또 다른 부작용은 중양 용해 증후군(TLS)이고, 이는 가장 흔히 림프종(lymphoma) 및 백혈병(leukemia)과 함께 세포 사멸을 유발하는 요법의 결과로 세포 내용물이 방출될 때 발생한다. TLS는 혈중 이온과 대사산물 불균형을 특징으로 하며, 증상은 메스꺼움, 구토(vomiting), 급성 요산 신병증(acute uric acid nephropathy), 급성 신부전(acute kidney failure), 발작, 심부정맥(cardiac arrhythmias) 및 사망을 포함한다.

[0118] 신경독성(Neurotoxicity)은 IL-2 요법을 포함한 면역요법으로 인해 발생할 수 있으며, 증상은 뇌 부종(cerebral edema), 선망, 환각(hallucinations), 실어증(dysphasia), 무동무언증(akinetic mutism), 두통(headache), 혼란(confusion), 각성 변화(alterations in wakefulness), 운동 실조(ataxia), 실행증(apraxia), 안면 신경 마비(facial nerve palsy), 진전(tremor), 운동 조절 실조(dysmetria) 및 발작(seizure)을 포함할 수 있다.

[0119] IL-2 면역요법을 받은 환자는 빈혈, 실어증, 부정맥, 관절통(arthralgia), 요통(back pain), 혈액 및 골수 장애(blood and bone marrow disorders), 혈액 및 림프계 장애(blood and lymphatic system disorders), 심장 장애(cardiac disorders), 한기(chills), 응고 장애(coagulation disorders), 대장염(colitis), 혼란 상태(confused state), 전신 증상(constitutional symptoms), 기침(cough), 식욕 감퇴(decreased appetite), 설사, 방향 감각 상실(disorientation), 현기증(dizziness), 호흡 곤란(dyspnea), 뇌병증(encephalopathy), 피로(fatigue), 발열, 위장 장애(gastrointestinal disorders), 일반적인 심혈관 장애, 출혈, 간 장애, 고혈당증(hyperglycemia), 저칼륨혈증(hypokalemia), 갑상선기능저하증(hypothyroidism), ALT 증가, AST 증가, C 반응성 단백질 증가, 감염 열성 호중구 감소증(infection febrile neutropenia), 백혈구 감소증(leukopenia), 불쾌감(malaise), 비정상적인 대사 실험실 검사 결과(abnormal metabolic laboratory-testing results), 대사 영양 장애(metabolism nutrition disorders), 점막 염증(mucosal inflammation), 근골격 장애(musculoskeletal

disorders), 근육통 구역(myalgia nausea), 신경계 장애(nervous system disorders), 신경학적 장애(neurologic disorders), 호중구 감소성 부종(neutropenia edema), 통증, 손바닥-발바닥 홍반감각이상(palmar-plantar erythrodysesthesia), 감각 이상(paresthesia), 폐렴, 소양증(pruritus), 폐 장애, 발열(pyrexia), 발진(rash), 신장 비뇨생식기 장애(renal genitourinary disorders), 호흡기 장애(respiratory disorders), 피부 및 피하 조직 장애(skin and subcutaneous tissue disorders), 졸음(somnolence), 언어 장애(speech disorders), 발한 흉부 종격동 장애(sweats thoracic mediastinal disorders), 혈소판 감소증(thrombocytopenia), 떨림(tremor), 종양 발작(tumor flare), 종양 용해 증후군, 혈관 장애, 및 구토를 포함하여 CLS, CRS, MAS 또는 TLS에 의해 반드시 일어나지는 않는 하나 이상의 부작용 또는 증상을 경험할 수 있다.

[0120] 암 징후

[0121] 서열번호 1의 융합 단백질을 사용하는 본 발명의 치료 섭생은 많은 유형의 암의 치료에 유용하다. 본원에서 사용되는 용어 "암"은 비정상적인 세포가 통제 없이 분열되는 질환의 일반적인 용어로서 그의 통상적인 의미를 부여받아야 한다. 특히, 그리고 본 발명의 구현예의 맥락에서, 암은 혈관신생 관련 암을 지칭한다. 암 세포는 가까운 조직에 침입하여 혈류와 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 몇 가지 주요 유형의 암이 존재하고, 예를 들어, 암종은 피부 또는 내부 장기를 라이닝하거나 덮고 있는 조직에서 개시되는 암이다. 육종은 뼈, 연골, 지방, 근육, 혈관 또는 기타 결합 또는 지지 조직에서 개시되는 암이다. 백혈병은 골수와 같은 혈액 형성 조직에서 시작하고 많은 수의 비정상적 혈액 세포가 생성되어 혈류로 들어가는 암이다. 림프종은 면역계의 세포에서 시작하는 암이다.

[0122] 정상적인 세포가 지정되고 통제되고 조정된 단위로 행동하는 능력을 잃으면 종양이 형성된다. 일반적으로, 고형 종양은 일반적으로 낭종 또는 액체 영역을 함유하지 않는 조직의 비정상적인 괴사이다(일부 뇌 종양은 낭종과 액체로 채워진 종양 괴사 영역을 갖는다). 단일 종양은 실패된 상이한 과정을 갖는 세포의 다른 집단을 가지고 있을 수 있다. 고형 종양은 양성(암성이 아님) 또는 악성(암성)일 수 있다. 상이한 종류의 고형 종양은 그들을 형성하는 세포의 유형에 따라 명명된다. 고형 종양의 예는 육종, 암종 및 림프종이다. 백혈병(혈액 암)은 일반적으로 고형 종양을 형성하지 않는다.

[0123] 대표적인 암은 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 급성 림프모구성 백혈병, 성인(Acute Lymphoblastic Leukemia, Adult); 급성 림프모구성 백혈병, 소아기; 급성 골수성 백혈병, 성인(Acute Myeloid Leukemia, Adult); 부신피질 암종(Adrenocortical Carcinoma); 부신피질 암종, 소아기; AIDS-관련 림프종(AIDS-Related Lymphoma); AIDS-관련 악성 종양(AIDS-Related Malignancies); 항문암(Anal Cancer); 성상세포종, 소아 소뇌(Astrocytoma, Childhood Cerebellar); 성상세포종, 소아 대뇌(Astrocytoma, Childhood Cerebral); 담관암, 간외(Bile Duct Cancer, Extrahepatic); 방광암(Bladder Cancer); 방광암, 소아기; 골암(Bone Cancer), 골육종(Osteosarcoma)/악성 섬유성 조직구종(Malignant Fibrous Histiocytoma); 교모세포종, 소아기(Glioblastoma, Childhood); 교모세포종, 성인; 뇌간 신경교종, 소아기(Brain Stem Glioma, Childhood); 뇌종양, 성인(Brain Tumor, Adult); 뇌종양, 뇌간 신경교종, 소아기; 뇌종양, 소뇌 성상세포종, 소아기; 뇌종양, 대뇌 성상세포종/악성 신경교종, 소아기(Brain Tumor, Cerebral Astrocytoma/Malignant Glioma, Childhood); 뇌종양, 뇌실막종, 소아기(Brain Tumor, Ependymoma, Childhood); 뇌종양, 수모세포종, 소아기(Brain Tumor, Medulloblastoma, Childhood); 뇌종양, 천막상 원시 신경외배엽 종양, 소아기(Brain Tumor, Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors, Childhood); 뇌종양, 시각 경로 및 시상하부 신경교종, 소아기(Brain Tumor, Visual Pathway and Hypothalamic Glioma, Childhood); 뇌종양, 소아기(기타); 유방암(Breast Cancer); 유방암 및 임신(Pregnancy); 유방암, 소아기; 유방암, 남성; 기관지 선종(Bronchial Adenomas)/카시노이드(Carcinoids), 소아기; 카시노이드 종양, 소아기(Carcinoid Tumor, Childhood); 카시노이드 종양, 위장; 암종, 부신피질; 암종, 섬 세포; 미지의 원발성 암종; 중추신경계 림프종, 원발성(Central Nervous System Lymphoma, Primary); 소뇌 성상세포종, 소아기(Cerebellar Astrocytoma, Childhood); 대뇌 성상세포종/악성 신경교종, 소아기(Cerebral Astrocytoma/Malignant Glioma, Childhood); 자궁경부암(Cervical Cancer); 소아암(Childhood Cancers); 만성 림프구성 백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia); 만성 골수성 백혈병(Chronic Myelogenous Leukemia); 만성 골수증식성 장애(Chronic Myeloproliferative Disorders); 건초의 투명 세포 육종(Clear Cell Sarcoma of Tendon Sheaths); 결장암(Colon Cancer); 결장 직장암, 소아기(Colorectal Cancer, Childhood); 피부 T 세포 림프종(Cutaneous T-Cell Lymphoma); 자궁내막암(Endometrial Cancer); 뇌실막종, 소아기(Ependymoma, Childhood); 상피암, 난소(Epithelial Cancer, Ovarian); 식도암(Esophageal Cancer); 식도암, 소아기; 종양의 유잉 계열(Ewing's Family of Tumors); 두개의 생식 세포 종양, 소아기(Extracranial Germ Cell Tumor, Childhood); 성선의 생식 세포 종양(Extragenital Germ Cell Tumor); 간의 담관암(Extrahepatic Bile Duct

Cancer); 안암, 안내 흑색종(Eye Cancer, Intraocular Melanoma); 안암, 망막모세포종(Eye Cancer, Retinoblastoma); 담낭암(Gallbladder Cancer); 위(위)암(Gastric (Stomach) Cancer); 위(위)암, 소아기; 위장 카르시노이드 종양(Gastrointestinal Carcinoid Tumor); 생식 세포 종양, 두개외, 소아기(Germ Cell Tumor, Extracranial, Childhood); 생식 세포 종양, 성선외; 생식 세포 종양, 난소; 임신성 용모성 종양(Gestational Trophoblastic Tumor); 신경교종, 소아기 뇌간(Glioma, Childhood Brain Stem); 신경교종, 소아기 시각 경로 및 시상하부(Glioma, Childhood Visual Pathway and Hypothalamic); 모세포 백혈병(Hairy Cell Leukemia); 두경부암(Head and Neck Cancer); 간세포(간)암, 성인(원발성)(Hepatocellular (Liver) Cancer, Adult (Primary)); 간세포(간)암, 소아기(원발성); 호지킨 림프종, 성인; 호지킨 림프종, 소아기; 임신 중 호지킨 림프종(Hodgkin's Lymphoma During Pregnancy); 하인두암(Hypopharyngeal Cancer); 시상하부 및 시각 경로 신경교종, 소아기; 안내 흑색종(Intraocular Melanoma); 섬 세포 암종(내분비 췌장)(Islet Cell Carcinoma (Endocrine Pancreas)); 카포시 육종(Kaposi's Sarcoma); 신장암(Kidney Cancer); 후두암(Laryngeal Cancer); 후두암, 소아기; 백혈병, 급성 림프모구성, 성인; 백혈병, 급성 림프모구성, 소아기; 백혈병, 급성 골수성, 성인; 백혈병, 급성 골수성, 소아기; 백혈병, 만성 림프성; 백혈병, 만성 골수성; 백혈병, 모 세포; 입술 및 구강암(Lip and Oral Cavity Cancer); 간암, 성인(원발성); 간암, 소아기(원발성); 폐암, 비소세포; 폐암, 소세포; 림프구성 백혈병, 성인 급성; 림프구성 백혈병, 소아기 급성; 림프구성 백혈병, 만성; 림프종, AIDS 관련; 림프종, 중추신경계(원발성); 림프종 경피 T-세포; 림프종, 호지킨, 성인; 림프종, 호지킨, 소아기; 림프종, 임신 중 호지킨; 림프종, 비호지킨, 성인; 림프종, 비호지킨, 소아기; 림프종, 임신 중 비호지킨; 림프종, 원발성 중추신경계; 거대글로불린혈증(Macroglobulinemia), 발덴스트롬(Waldenstrom's); 남성 유방암; 악성 중피종, 성인(Malignant Mesothelioma, Adult); 악성 중피종, 소아기; 악성 흉선종(Malignant Thymoma); 수모세포종, 소아기; 흑색종; 흑색종, 안내; 메르켈 세포 암종(Merkel Cell Carcinoma); 중피종, 악성; 잠복 원발성을 동반한 전이성 편평 경부암(Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary); 다발성 내분비 종양 형성 증후군, 소아기(Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome, Childhood); 다발성 골수종(Multiple Myeloma)/형질 세포 신생물(Plasma Cell Neoplasm); 균상 식육종(Mycosis Fungoides); 골수이형성 증후군(Myelodysplastic Syndromes); 골수성 백혈병, 만성; 골수성 백혈병, 소아기 급성; 골수종, 다발성; 골수증식성 장애, 만성; 비강 및 부비동암(Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer); 비인두암(Nasopharyngeal Cancer); 비인두암, 소아기; 신경모세포종(Neuroblastoma); 신경섬유종(Neurofibroma); 비호지킨 림프종, 성인; 비호지킨 림프종, 소아기; 임신 중 비호지킨 림프종; 비소세포 폐암; 구강암, 소아기; 구강 및 입술 암; 구강인두암(Oropharyngeal Cancer); 골육종(Osteosarcoma)/뼈의 악성 섬유성 조직구종(Malignant Fibrous Histiocytoma of Bone); 난소암, 소아기; 난소 상피암; 난소 생식 세포 종양; 난소 저악성 잠재적 종양; 췌장암; 췌장암, 소아기, 췌장암, 섬 세포; 부비동 및 비강 암; 부갑상선암(Parathyroid Cancer); 음경암(Penile Cancer); 갈색세포종(Pheochromocytoma); 송과체 및 천막상 원시 신경외배엽 종양, 소아기(Pineal and Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors, Childhood); 뇌하수체 종양(Pituitary Tumor); 형질 세포 신생물/다발성 골수종; 흉막폐모세포종(Pleuropulmonary Blastoma); 임신 및 유방암; 임신 및 호지킨 림프종; 임신 및 비호지킨 림프종; 원발성 중추신경계 림프종; 원발성 간암, 성인; 원발성 간암, 소아기; 전립선암; 직장암; 신장 세포(신장) 암; 신장 세포암, 소아기; 신우 및 요관, 이행 세포 암(Renal Pelvis and Ureter, Transitional Cell Cancer); 망막세포종(Retinoblastoma); 횡문근육종(Rhabdomyosarcoma), 소아기; 침샘암(Salivary Gland Cancer); 침샘암, 소아기; 육종, 종양의 유잉 계열; 육종, 카포시; 육종(골육종)/뼈의 악성 섬유성 조직구종; 육종, 횡문근육종, 소아기; 육종, 연조직, 성인; 육종, 연조직, 소아기; 세자리 증후군(Sezary Syndrome); 피부암(Skin Cancer); 피부암, 소아기; 피부암(흑색종); 피부 암종, 메르켈 세포; 소세포 폐암; 소장암(Small Intestine Cancer); 연조직 육종(Soft Tissue Sarcoma), 성인; 연조직 육종, 소아기; 잠재성 원발성을 동반한 편평 경부암, 전이성; 위(위) 암; 위(위)암, 소아기; 천막상 원시 신경외배엽 종양, 소아기; T-세포 림프종, 피부; 고환암(Testicular Cancer); 흉선종(Thymoma), 소아기; 흉선종, 악성; 갑상선암(Thyroid Cancer); 갑상선암, 소아기; 신우 및 요관의 이행 세포 암(Transitional Cell Cancer of the Renal Pelvis and Ureter); 영양막 종양, 임신(Trophoblastic Tumor, Gestational); 미지의 원발성 부위, 소아기 암; 소아기의 비정상적인 암; 요관 및 신우, 이행 세포암; 요도암(Urethral Cancer); 자궁 육종(Uterine Sarcoma); 질암(Vaginal Cancer); 시각 경로 및 시상하부 신경교종, 소아기; 외음부암(Vulvar Cancer); 발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's Macroglobulinemia); 및 윌름스 종양(Wilms' Tumor) 등.

[0124] 종양은 악성 또는 양성으로 분류될 수 있다. 두 경우에, 세포의 비정상적인 응집과 증식이 있다. 악성 종양의 경우, 이들 세포는 보다 적극적으로 행동하고, 침습성이 증가하는 특성을 획득한다. 궁극적으로, 종양 세포는 그들이 발생한 미시적 환경에서 벗어나 신체의 다른 영역(매우 다른 환경을 갖고, 일반적으로 성장에 도움이 되

지 않음)으로 확산하고, 이 새로운 위치에서 그들의 빠른 성장 및 분열을 계속하는 능력을 달성할 수 있다. 이는 전이라고 칭명된다. 악성 세포가 전이되면, 치료를 달성하는 것은 더 어렵다. 악성 종양은 침습하는 경향이 적고 전이 가능성이 적다.

[0125] 본원에서 사용되는 용어 "종양을 감소시키는"은 종양 괴사의 크기 또는 용적의 감소, 대상체에서 전이된 종양 수의 감소, 암 세포의 증식 상태(암 세포가 증식하는 정도)의 감소 등을 지칭한다.

[0126] 본 발명의 치료 섭생은 림프종, 흑색종, 신장 세포 암종(RCC), 진행성 고형 종양, 이전에 치료 요법으로 치료되었지만 이전 요법에 대해 난치성으로 잔류하는 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는 고형 종양을 치료하는 데 특히 적합하다. 바람직하게는, 본 발명의 치료 섭생은 림프종, 흑색종, 신장 세포 암종(RCC), 간세포 암종(HCC), 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 두정부 편평 세포 암종(SCCHN)을 포함하지만 이에 제한되지 않고 진행성 고형 종양 및 이전에 항암 요법으로 치료되었지만 이전 요법에 대해 난치성으로 잔류하는 종양을 포함하는 고형 종양을 치료하는 데 특히 적합하다.

[0127] 보완 면역 요법 및 기타 병용 요법

[0128] 서열번호 1의 융합 단백질은 본 발명에 따른 치료 섭생에서 단일 요법으로서 사용될 수 있지만, 본 발명의 맥락에서 다른 항암 치료와 서열번호 1의 융합 단백질의 조합도 또한 고려된다. 다른 치료적 치료 섭생은 다른 치료적 면역요법, 예를 들어, 입양 세포 전달 섭생, 항원 특이적 예방접종, DNA 복구 단백질의 억제(예: 핵 효소 폴리(아데노신 5'-디포스포-리보스) 중합효소의 억제제["폴리(ADP-리보스) 중합효소" PARP 억제제]) 및 면역 체크포인트 억제 분자, 예를 들어, 세포독성 T 림프구-관련 항원 4(CTLA-4) 및 프로그램된 사망 1(PD-1) 항체의 차단을 포함한다.

[0129] 면역 체크포인트 단백질은 면역계의 T 세포 기능을 조절한다. T 세포는 세포 매개 면역에서 중추적인 역할을 한다. 면역 체크포인트 단백질은 T 세포에 신호를 보내고, 본질적으로 T 세포 기능을 끄거나 억제하는 특정 리간드와 상호작용한다. 암 세포는 종양 미세환경에 들어가는 T 세포의 표면에서 면역 체크포인트 단백질을 발현하는 T 세포의 제어를 초래하는 표면에서 면역 체크포인트 단백질의 높은 발현 수준을 유도함으로써 이 시스템을 이용하여 항암 면역 반응을 억제한다. 이와 같이, 본원에서 "면역 체크포인트 단백질(ICP) 억제제"로 지칭되는 제제에 의한 면역 체크포인트 단백질의 억제는 T 세포 기능의 회복 및 암 세포에 대한 면역 반응을 초래할 것이다. 면역 체크포인트 단백질의 예는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, OX40, B-7 계열 리간드 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 면역 체크포인트 억제제는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, OX40, A2aR, B-7 계열 리간드 또는 이들의 조합일 수 있는 면역 체크포인트 단백질의 리간드와 상호작용한다. 바람직하게는, 면역 체크포인트 억제제는 생물학적 치료제 또는 소분자이다. 바람직하게는, 면역 체크포인트 억제제는 모노클로날 항체, 인간화 항체, 완전 인간 항체, 융합 단백질 또는 이들의 조합이다. 바람직하게는, PD1 면역 체크포인트 억제제는 니볼루맵 및 펌브롤리주맵을 포함하는 하나 이상의 항-PD-1 항체를 포함한다.

[0130] 본원에 기재된 병용 요법 방법은 서열번호 1의 융합 단백질과 조합하여 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 면역 체크포인트 억제제가 단일요법으로서 또는 서열번호 1의 융합 단백질과 조합하여 유효량으로 투여될 때 표적 면역 체크포인트 단백질의 하나 이상의 활성을 억제하는 한, 임의의 특정 면역 체크포인트 억제제에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 예를 들어, 상승 효과로 인해, 면역 체크포인트 억제제에 의한 면역 체크포인트 단백질의 최소 억제는 서열번호 1의 존재하에 충분할 수 있다. 많은 면역 체크포인트 억제제가 당업계에 공지되어 있다.

[0131] 예시적인 PD-1/PD-L1 기반 면역 체크포인트 억제제는 항체-기반 치료제를 포함한다. PD-1/PD-L1 기반 면역 체크포인트 억제를 사용하는 예시적인 치료 방법은 미국 특허 제8,728,474호 및 제9,073,994호 및 EP 특허 제1537878B1호에 기재되어 있으며, 예를 들어, 항-PD-1 항체의 사용을 포함한다. 예시적인 항-PD-1 항체는, 예를 들어, 미국 특허 제8,952,136호, 제8,779,105호, 제8,008,449호, 제8,741,295호, 제9,205,148호, 제9,181,342호, 제9,102,728호, 제9,102,727호, 제8,952,136호, 제8,927,697호, 제8,900,587호, 제8,735,553호 및 제7,488,802호에 기재되어 있다. 예시적인 항-PD-1 항체는, 예를 들어, 니볼루맵(OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb Co.), 펌브롤리주맵(KEYTRUDA®, Merck Sharp & Dohme Corp.), PDR001(Novartis Pharmaceuticals) 및 피달리주맵(CT-011, Cure Tech)을 포함한다. 예시적인 항-PD-L1 항체는, 예를 들어, 미국 특허 제9,273,135호, 제7,943,743호, 제9,175,082호, 제8,741,295호, 제8,552,154호 및 제8,217,149호에 기재되어 있다. 예시적인 항-PD-L1 항체는, 예를 들어, 아테졸리주맵(TECENTRIQ®, Genentech), 두르발루맵

(AstraZeneca), MEDI4736, 아벨루맵, 및 BMS 936559(Bristol Myers Squibb Co.)를 포함한다.

- [0132] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법 또는 조성물은 CTLA-4 억제제와 조합하여 투여된다. CTLA-4 경로에서, T-세포 상의 CTLA-4와 (암 세포보다는) 항원 제시 세포의 표면 상의 그의 리간드(예: B7-1로도 공지된 CD80, 및 CD86)의 상호작용은 T-세포 억제로 이어진다. 예시적인 CTLA-4 기반 면역 체크포인트 억제 방법은 미국 특허 제5,811,097호, 제5,855,887호, 제6,051,227호에 기재되어 있다. 예시적인 항-CTLA-4 항체는 미국 특허 제6,984,720호, 제6,682,736호, 제7,311,910호, 제7,307,064호, 제7,109,003호, 제7,132,281호, 제6,207,156호, 제7,807,797호, 제7,824,679호, 제8,143,379호, 제8,263,073호, 제8,318,916호, 제8,017,114호, 제8,784,815호, 제8,883,984호 및 국제 (PCT) 공개 번호 제W098/42752호, 제W000/37504호 및 제W001/14424호, 및 유럽 특허 제EP 1212422 B1호에 기재되어 있다. 예시적인 CTLA-4 항체는 이필리무맵 또는 트레멜리무맵을 포함한다.
- [0133] 바람직하게는, 본 발명의 방법 또는 조성물은 (i) PD-1 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어, 본원에 개시된 PD-1 또는 PD-L1 억제제, 및 (ii) CTLA-4 억제제, 예를 들어, 본원에 개시된 CTLA-4 억제제와 함께 투여된다.
- [0134] FDA 승인 면역 체크포인트 단백질 억제제의 예는 다음을 포함한다:
- [0135] · 이필리무맵(YERVOY®)
- [0136] · 켈브롤리주맵(KEYTRUDA®)
- [0137] · 아테졸리주맵(TECENTRIQ®)
- [0138] · 두르발루맵(IMFINZ®)
- [0139] · 아벨루맵(BAVENCIO®)
- [0140] · 니볼루맵(OPDIVO®).
- [0141] 본 발명의 바람직한 치료 섭생은 본 발명에 따라 투여된 서열번호 1의 융합 단백질을 면역 체크포인트 억제제인 켈브롤리주맵과 조합한다. 바람직하게는, 켈브롤리주맵은 본 발명에 따른 치료 섭생의 각 치료 사이클의 첫날에 투여된다. 바람직하게는, 200mg의 켈브롤리주맵은 제조사의 권고에 따라 일반적으로 3주 마다 또는 21일에 1회 투여된다.
- [0142] 본 발명에 따른 서열번호 1의 융합 단백질에 의한 치료 섭생은 또한 면역 체크포인트 억제제 이외에 또는 대신 다른 치료제 및/또는 항암제와 조합될 수 있다. 바람직하게는, 치료제 및/또는 항암제는 항체이다. 바람직하게는, 치료제는 치료 단백질이다. 바람직하게는, 치료제는 소분자이다. 바람직하게는, 항암제는 항원이다. 바람직하게는, 치료제는 세포 집단이다. 바람직하게는, 치료제는 치료 항체이다. 바람직하게는, 치료제는 다른 세포독성 및/또는 화학요법제이다. 본원에서 사용되는 용어 "세포독성제"는 세포 기능을 억제 또는 예방하고/하거나 세포 사멸 또는 파괴를 야기하는 물질을 지칭한다. "화학요법제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물을 포함한다.
- [0143] 항체
- [0144] 바람직하게는, 서열번호 1의 투여는 치료 항체와 조합될 수 있다. 항체를 생산하는 방법 및 이의 항원 결합 단편은 당업계에 익히 공지되어 있으며, 예를 들어, 미국 특허 제7,247,301호, US2008/0138336 및 미국 특허 제7,923,221호에 개시되어 있고, 이들 모두는 전문이 본원에 참고로 포함된다. 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 치료 항체는 사용, 임상 시험, 또는 임상 사용을 위한 개발에서 승인된 당업계에서 인정된 치료 항체 중 어느 하나를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 치료 항체가 본 발명의 병용 요법에 포함될 수 있다. 치료 항체의 비제한적인 예는, 제한 없이, 다음을 포함한다:
- [0145] · HER-2/neu 양성 유방암 또는 전이성 유방암의 치료에 사용되는 트라스투주맵(HERCEPTIN™, Genentech, South San Francisco, Calif.);
- [0146] · 결장직장암, 전이성 결장직장암, 유방암, 전이성 유방암, 비소세포 폐암, 또는 신장 세포 암종의 치료에 사용되는 베바시주맵(AVASTIN™, Genentech);
- [0147] · 비호지킨 림프종 또는 만성 림프성 백혈병의 치료에 사용되는 리투시맵(RITUXAN™, Genentech);
- [0148] · 유방암, 전립선암, 비소세포 폐암 또는 난소암의 치료에 사용되는 페르투주맵(OMNITARG™, Genentech);

- [0149] · 결장직장암, 전이성 결장직장암, 폐암, 두경부암, 결장암, 유방암, 전립선암, 위암, 난소암, 뇌암, 췌장암, 식도암, 신장 세포암, 전립선암, 자궁경부암, 또는 방광암의 치료에 사용될 수 있는 세톡시맵(ERBITUX™, ImClone Systems Incorporated, New York, N.Y.);
- [0150] · 결장 직장암, 두경부암 및 기타 잠재적인 암 표적의 치료에 사용되는 IMC-1C11(ImClone Systems Incorporated);
- [0151] · 형질전환을 사용하거나 사용하지 않고 CD20 양성일 수 있는 비호지킨 림프종, 여포성 비호지킨 림프종의 치료에 사용되고, 이의 질환이 리톡시맵에 대해 난치성이고 화학요법 후 재발되는 토시투모맵 및 토시투모맵 및 요오드 I¹³¹(BeXXAR™, Corixa Corporation, Seattle, WA);
- [0152] · 재발성 여포성 림프종을 포함할 수 있는 림프종 또는 비호지킨 림프종; 재발성 또는 난치성, 저등급 또는 여포성 비호지킨 림프종; 또는 형질전환된 B-세포 비호지킨 림프종의 치료에 사용되는 In¹¹¹ 이비르투모맵 티옥세탄; Y⁹⁰ 이비르투모맵 티옥세탄; I¹¹¹ 이비르투모맵 티옥세탄 및 Y⁹⁰ 이비르투모맵 티옥세탄(ZEVALIN™, Biogen Idec, Cambridge, Mass.);
- [0153] · 비소세포 폐암 또는 자궁경부암의 치료에 사용되는 EMD 7200(EMD Pharmaceuticals, Durham, N.C.);
- [0154] · 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종의 치료에 사용되는 SGN-30(CD30 항원에 표적화된 유전적으로 조작된 모노클로날 항체, Seattle Genetics, Bothell, Wash.);
- [0155] · 비소세포 폐암의 치료에 사용되는 SGN-15(독소루비신에 접합된 루이스 γ-관련 항원에 표적화된 유전적으로 조작된 모노클로날 항체, Seattle Genetics);
- [0156] · 급성 골수성 백혈병(AML) 및 골수이형성 증후군(MDS)의 치료에 사용되는 SGN-33(CD33 항원에 표적화된 인간화 항체, Seattle Genetics);
- [0157] · 다발성 골수종 또는 비호지킨 림프종의 치료에 사용되는 SGN-40(CD40 항원에 표적화된 인간화 모노클로날 항체, Seattle Genetics);
- [0158] · 비호지킨 림프종의 치료에 사용되는 SGN-35(오리스타틴 E에 접합된 CD30 항원에 표적화된 유전적으로 조작된 모노클로날 항체, Seattle Genetics);
- [0159] · 신장암 및 비인두 암종의 치료에 사용되는 SGN-70(CD70 항원에 표적화된 인간화 항체, Seattle Genetics);
- [0160] · SGN-75(SGN70 항체와 오리스타틴 유도체로 구성된 접합체, Seattle Genetics); 및
- [0161] · 흑색종 또는 전이성 흑색종의 치료에 사용되는 SGN-17/19(멜라닌 프로드럭에 접합된 항체 및 효소를 함유하는 융합 단백질, Seattle Genetics).
- [0162] 본 발명의 방법에 사용되는 치료 항체는 본원에 기재된 것들에 제한되지 않는다. 예를 들어, 하기 승인된 치료 항체가 또한 본 발명의 방법에 사용될 수 있다: 역형성 대세포 림프종 및 호지킨 림프종의 경우 브렌텍시맵 베도틴(ADCETRIS™), 흑색종의 경우 이필리무맵(MDX-101; YERVOY™), 만성 림프구성 백혈병의 경우 오파투무맵(ARZERRA™), 결장직장암의 경우 파니투무맵(VECTIBIX™), 만성 림프구성 백혈병의 경우 알렘투주맵(CAMPATH™), 만성 림프구성 백혈병의 경우 오파투무맵(ARZERRA™), 급성 골수성 백혈병의 경우 겐투주맵 오조가마이신(MYLOTARG™).
- [0163] 본 발명에 따라 사용하기 위한 항체는 또한, 예를 들어, CTLA4를 표적으로 하고, 종양 거부 효과, 재도전으로부터 보호 및 개선된 종양 특이적 T 세포 반응을 갖는 트레멜리무맵(CP-675,206) 및 이필리무맵(MDX-010); OX40을 표적화하고 종양 부위에서 항원 특이적 CD8+ T 세포를 증가시키고 종양 거부를 향상시키는 OX86; PD 1을 표적으로 하고, 종양 특이적 메모리 T 세포를 유지 및 확장하는 효과를 갖고, NK 세포를 활성화시키는 CT-011; CD137을 표적화하고 확립된 종양의 퇴행, 및 CD8+ T 세포의 확장 및 유지를 일으키는 BMS-663513, 및 CD25를 표적으로 하고, CD4+CD25+FOXP3+Tregs의 일시적인 고갈을 일으키고, 종양 퇴행을 향상시키고 이펙터 T 세포의 수를 증가시키는 다클리주맵(ZENAPAX™)에 제한되지 않는, 면역 세포에 의해 발현된 분자를 표적으로 할 수 있다. 이들 항체에 대한 보다 상세한 논의는 예를 들어, 문헌(참조: Weiner et al., Nature Rev. Immunol 2010; 10:317-27)에서 찾을 수 있다.
- [0164] 바람직하게는, 항체는 항-TNF 항체, 항-IL-1Ra 수용체 표적화 항체, 항-IL-1 항체, 항-IL-6 수용체 항체 및 항-

IL-6 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 전염증성 및/또는 전종양 형성 사이토카인 표적화 항체이다. 바람직하게는, 항체는 전염증성 T 헬퍼 유형 17 세포(TH17)를 표적으로 하는 것들을 포함한다.

[0165] 치료 항체는 항체의 단편; 항체를 포함하는 복합체; 또는 항체를 포함하는 접합체일 수 있다. 항체는 임의로 키메라 또는 인간화 또는 완전 인간일 수 있다.

[0166] 치료 단백질 및 폴리펩티드

[0167] 바람직하게는, 본 발명의 방법은 치료 단백질 또는 펩티드와 조합하여 본 발명의 치료 섭생에 따라 서열번호 1의 융합 단백질의 투여를 포함한다. 암의 치료에 효과적인 치료 단백질은 당업계에 익히 공지되어 있다. 바람직하게는, 치료 폴리펩티드 또는 단백질은 그 자체로 또는 다른 화합물의 존재하에 세포 사멸을 야기하는 "자살 단백질"이다.

[0168] 이러한 자살 단백질의 대표적인 예는 단순 헤르페스 바이러스의 티미딘 키나제이다. 추가의 예는 수두 대상포진 바이러스의 티미딘 키나제, 박테리아 유전자 시토신 테아미나제(이는 5-플루오로시토신을 매우 독성 화합물인 5-플루오로우라실로 전환시킨다), p450 옥시도리덕타제, 카르복시펩티다제 G2, 베타-글루쿠로니다제, 페니실린-V-아미다제, 페니실린-G-아미다제, 베타-락타마제, 니트로리덕타제, 카르복시펩티다아제 A, 리나마라제(β -글루코시다제로서 지칭되기도 함), 이. 콜라이(E. coli) gpt 유전자, 및 이. 콜라이 Deo 유전자를 포함하지만, 기타가 당업계에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 자살 단백질은 프로드럭을 독성 화합물로 전환시킨다.

[0169] 본원에 사용된 바와 같이, "프로드럭"은 독성 생성물, 즉 종양 세포에 대해 독성으로 전환될 수 있는 본 발명의 방법에 유용한 임의의 화합물을 의미한다. 프로드럭은 자살 단백질에 의해 독성 생성물로 전환된다. 이러한 프로드럭의 대표적인 예는 티미딘 키나제의 경우, 간시클로비르, 아사이클로비르 및 FIAU(1-(2-데옥시-2-플루오로- β -D-아라비노푸라노실)-5-요오도우라실); 옥시도리덕타제의 경우 이포스파미드; VZV-TK의 경우 6-메톡시푸린 아라비노사이드; 시토신 테아미나제의 경우 5-플루오로시토신; 베타-글루쿠로니다제의 경우 독소루비신; 니트로리덕타제의 경우 CB 1954 및 니트로푸라존; 및 카르복시펩티다제 A의 경우, N-(시아노아세틸)-L-페닐알라닌 또는 N-(3-클로로프로피오닐)-L-페닐알라닌을 포함한다. 프로드럭은 당업자에 의해 용이하게 투여될 수 있다. 당업자는 프로드럭의 투여에 가장 적합한 용량 및 경로를 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

[0170] 바람직하게는, 치료 단백질 또는 폴리펩티드는 암 억제 인자, 예를 들어, p53 또는 Rb, 또는 이러한 단백질 또는 폴리펩티드를 인코딩하는 누드산이다. 당업자는 다양한 이러한 암 억제 인자 및 그들 및/또는 그들을 인코딩하는 핵산을 획득하는 방법을 알고 있다.

[0171] 항암/치료 단백질 또는 폴리펩티드의 다른 예는 전아포토시스 치료 단백질 및 폴리펩티드, 예를 들어, p15, p16 또는 p21^{WAF-1}을 포함한다.

[0172] 사이토카인 및 그들을 인코딩하는 핵산은 또한 치료 단백질 및 폴리펩티드로서 사용될 수 있다. 예는 GM-CSF(과립구 대식세포 콜로니 자극 인자); TNF- α (종양 괴사 인자 α); IFN-알파 및 IFN-감마를 포함하지만 이에 제한되지 않는 인터페론; 및 인터류킨-1(IL-1), 인터류킨-베타(IL-베타), 인터류킨-2(IL-2), 인터류킨-4(IL-4), 인터류킨-5(IL-5), 인터류킨-6(IL-6), 인터류킨-7(IL-7), 인터류킨-8(IL-8), 인터류킨-10(IL-10), 인터류킨-12(IL-12), 인터류킨-13(IL-13), 인터류킨-14(IL-14), 인터류킨-15(IL-15), 인터류킨-16(IL-16), 인터류킨-18(IL-18), 인터류킨-23(IL-23), 인터류킨-24(IL-24)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 인터류킨을 포함하지만, 다른 구현예가 당업계에 공지되어 있다.

[0173] 세포 파괴성 유전자의 추가의 예는 돌연변이된 사이클린 G1 유전자를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 세포 파괴성 유전자는 사이클린 G1 단백질의 우성 음성 돌연변이일 수 있다(예: W0/01/64870).

[0174] 백신

[0175] 바람직하게는, 본 발명의 치료 섭생은 암 특이적 면역 반응, 예를 들어, 암에 대한 숙주 면역을 생성하기 위한 선천적 및 적응 면역 반응을 자극하기 위해 암 백신의 투여와 함께 서열번호 1의 융합 단백질의 투여를 포함한다(참조: 예를 들어, Overwijk, et al. Journal of Experimental Medicine 2008; 198:569-80). 예시적인 백신은, 예를 들어, 항원 백신, 전체 세포 백신, 수지상 세포 백신 및 DNA 백신을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 유형의 백신에 따라, 백신 조성물은 백신에 대한 대상체의 면역 반응을 향상시키는 것으로 공지된 하나 이상의 적합한 보조제를 포함할 수 있다.

[0176] 백신은, 예를 들어, 세포-기반일 수 있고, 즉 항원을 동정하고 획득하기 위해 환자 자신의 암 세포로부터의 세

포를 사용하여 생성될 수 있다. 예시적인 백신은 종양 세포 기반 및 수지상 세포 기반 백신을 포함하며, 여기서 대상체로부터의 활성화된 면역 세포는 다른 단백질과 함께 동일한 대상체로 다시 전달되어 이들 종양 항원 프라이밍된 면역 세포의 면역 활성화를 추가로 촉진한다. 종양 세포 기반 백신은 전체 종양 세포와 유전자 변형된 종양 세포를 포함한다. 전체 종양 세포 백신은, 예를 들어, 종양 세포 또는 종양 용해물의 조사에 의해 항원 제시를 증강시키도록 임의로 처리될 수 있다. 백신 투여에는 사용되는 백신의 종류에 따라 칼메트-게랭균(bacillus calmette-guerin; BCG) 또는 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanin; KLH)과 같은 보조제가 동반될 수도 있다. 플라스미드 DNA 백신도 또한 사용될 수 있으며 직접 주사 또는 생물학적으로 투여될 수 있다. 또한 펩티드 백신, 바이러스 유전자 전달 벡터 백신 및 항원 변형된 수지상 세포(DC)의 사용도 고려된다.

[0177] 바람직하게는, 백신은 치료적 암 펩티드-기반 백신이다. 펩티드 백신은 공지된 서열을 사용하여, 또는 대상체 자신의 종양(들)으로부터 단리된 항원으로부터 생성될 수 있고, 신생 항원 및 변형된 항원을 포함한다. 예시적인 항원-기반 백신은 항원이 종양-특이적 항원인 것들을 포함한다. 예를 들어, 종양 특이적 항원은 특히 암-고환 항원, 분화 항원, 및 널리 발생하는 과발현된 종양 관련 항원으로부터 선택될 수 있다. 종양 관련 항원으로부터의 펩티드에 기초한 재조합 펩티드 백신은 본 발명의 방법에 사용되는 경우 보조제 또는 면역 조절제와 함께 투여되거나 제형화될 수 있다. 펩티드-기반 백신에 사용하기 위한 예시적인 항원은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는데, 이는 이 목록이 순수하게 예시적인 것임을 의미하기 때문이다. 예를 들어, 펩티드 백신은 일반적으로 성인 조직에서 사일렌싱되지만 종양 세포에서 전사적으로 재활성화되는 유전자에 의해 인코딩되는 MAGE, BAGE, NY-ESO-1 및 SSX-2와 같은 암-고환 항원을 포함할 수 있다. 대안적으로, 펩티드 백신은 조직 분화 관련 항원, 즉 정상 조직 기원이며, 정상 조직 및 종양 조직 모두에 의해 공유되는 항원을 포함할 수 있다. 예를 들어, 백신은 gp100, 멜란-A/Mart-1, MAGE-3, 또는 티로시나제와 같은 흑색종 관련 항원을 포함할 수 있거나; PSA 또는 PAP와 같은 전립선암 항원을 포함할 수 있다. 백신은 맘마글로빈-A와 같은 유방암 관련 항원을 포함할 수 있다. 본 발명의 방법에 사용하기 위한 백신에 포함될 수 있는 다른 종양 항원은, 예를 들어, CEA, MUC-1, HER1/Nue, hTERT, ras, 및 B-raf를 포함한다. 백신에 사용될 수 있는 다른 적합한 항원은 암 줄기 세포 또는 EMT 과정과 관련된 SOX-2 및 OCT-4를 포함한다.

[0178] 항원 백신은 다중 항원 및 단일 항원 백신을 포함한다. 예시적인 암 항원은 약 5 내지 약 30개의 아미노산, 또는 약 6 내지 25개의 아미노산, 또는 약 8 내지 20개의 아미노산을 갖는 펩티드를 포함할 수 있다.

[0179] 상기한 바와 같이, 면역 자극 보조제(RSLAIL-2와 상이함)는 백신, 특히 종양-관련 항원-기반 백신에 사용하여 효과적인 면역 반응의 생성을 도울 수 있다. 예를 들어, 백신은 면역력 향상을 돕기 위해 병원체 관련 분자 패턴(PAMP)을 포함할 수 있다. 추가의 적합한 보조제는 모노포스포릴 지질 A, 또는 다른 지질다당류; 톨-유사 수용체(TLR) 작용제, 예를 들어, 이미퀴모드, 레시퀴모드(R-848), TLR3, IMO-8400, 및 런타톨리모드를 포함한다. 사용에 적합한 추가의 보조제는 열 충격 단백질을 포함한다.

[0180] 유전자 백신은 전형적으로 발현 카세트를 운반하는 바이러스 또는 플라스미드 DNA 벡터를 사용한다. 투여시, 그들은 염증 반응의 일부로서 체세포 또는 수지상 세포를 형질감염시켜 교차-프라이밍 또는 직접 항원 제시를 초래한다. 바람직하게는, 유전자 백신은 단일 면역화로 복수의 항원의 전달을 제공하는 것이다. 유전자 백신은 DNA 백신, RNA 백신, 바이러스 기반 백신을 포함한다.

[0181] 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 DNA 백신은 종양 항원을 전달하고 발현하도록 작제된 박테리아 플라스미드이다. DNA 백신은 임의의 적절한 투여 방식, 예를 들어, 피하 또는 피내 주사에 의해 투여될 수 있지만, 림프절에 직접 주사될 수도 있다. 추가의 전달 방식은, 예를 들어, 유전자총, 전기천공, 초음파, 레이저, 리포솜, 미립자 및 나노입자를 포함한다.

[0182] 바람직하게는, 백신은 신생 항원, 또는 복수의 신생 항원을 포함한다. 바람직하게는, 백신은 신생 항원-기반 백신이다. 바람직하게는, 신생 항원-기반 백신(NBV) 조성물은 복수의 암 신생 항원을 탠덤으로 인코딩할 수 있으며, 여기서 각각의 신생 항원은 암 세포에서 돌연변이된 단백질로부터 유래된 폴리펩티드 단편이다. 예를 들어, 신생 항원성 백신은 다수의 면역원성 폴리펩티드 단편을 인코딩하는 핵산 작제물을 포함하는 제1 벡터를 포함할 수 있고, 각각의 단백질은 암 세포에서 돌연변이되고, 여기서 각각의 면역원성 폴리펩티드 단편은 원래 단백질로부터 다양한 수의 야생형 아미노산이 인접된 하나 이상의 돌연변이된 아미노산을 포함하고, 각각의 폴리펩티드 단편은 머리-대-꼬리 결합하여 면역원성 폴리펩티드를 형성한다. 면역원성 폴리펩티드를 형성하는 면역원성 폴리펩티드 단편 각각의 길이는 다양할 수 있다.

[0183] 바이러스 유전자 전달 벡터 백신도 사용될 수 있고; 이러한 백신에서 재조합 조작된 바이러스, 효모, 박테리아

등을 사용하여 암 특이적 단백질을 환자의 면역 세포에 도입한다. 종양 용해성 또는 비종양 용해성일 수 있는 벡터-기반 접근법에서, 벡터는, 예를 들어, 그의 고유한 면역 자극 특성으로 인해 백신의 효율을 증가시킬 수 있다. 예시적인 바이러스-기반 벡터는 백시니아, 변형된 백시니아 균주 앙카라 및 아비폭스 바이러스와 같은 폭스바이러스과의 벡터를 포함한다. 또한 복제-적격 백시니아 프라이밍 벡터 및 복제-부적격 가금류 부스팅 벡터를 함유하는 암 백신 PROSTVAC도 사용하기에 적합하다. 각 벡터는 PSA를 위한 도입유전자 및 집합적으로 TRICOM이라고 지칭되는 3개의 공자극 분자, CD80, CD54 및 CD58을 함유한다. 다른 적합한 벡터-기반 암 백신은 Trovax 및 TG4010(MUC1 항원 및 IL-2를 인코딩함)을 포함한다. 사용하기 위한 추가 백신에는 박테리아 및 효모 기반 백신, 예를 들어, 재조합 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*) 및 사카로마이세스 세레비지에(*Saccharomyces cerevisiae*)가 포함된다.

[0184] 전술한 백신은 효능을 증가시키기 위해 보조제 및 다른 면역 부스터와 조합되고/되거나 제형화될 수 있다. 특정 백신에 따라, 투여는 종양내 또는 비종양내(즉, 전신)일 수 있다.

[0185] 예방접종에 사용될 수 있는 다른 암 항원은 (i) 종양 특이적 항원, (ii) 종양 관련 항원, (iii) 종양 특이적 항원을 발현하는 세포, (iv) 종양 관련 항원을 발현하는 세포, (v) 종양 상의 배아 항원, (vi) 자가 종양 세포, (vii) 종양 특이적 막 항원, (viii) 종양 관련 막 항원, (ix) 성장 인자 수용체, (x) 성장 인자 리간드 및 (xi) 암과 관련된 임의의 다른 유형의 항원 또는 항원 제시 세포 또는 물질을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0186] 암 항원은 상피암 항원(예: 유방, 위장, 폐), 전립선 특이적 암 항원(PSA) 또는 전립선 특이적 막 항원(PSMA), 방광암 항원, 폐(예: 소세포 폐) 암 항원, 결장암 항원, 난소암 항원, 뇌암 항원, 위암 항원, 신장 세포 암종 항원, 췌장암 항원, 간암 항원, 식도암 항원, 두경부암 항원, 또는 결장직장암 항원일 수 있다.

[0187] 또 다른 구현예에서, 암 항원은 림프종 항원(예: 비호지킨 림프종 또는 호지킨 림프종), B-세포 림프종 암 항원, 백혈병 항원, 골수종(즉, 다발성 골수종 또는 형질 세포 골수종) 항원, 급성 림프모구성 백혈병 항원, 만성 골수성 백혈병 항원, 또는 급성 골수성 백혈병 항원이다. 기재된 암 항원은 단지 예시적인 것이며, 그 임의의 암 항원은 본 발명에서 표적화될 수 있다.

[0188] 바람직하게는, 암 항원은 다발성 골수종 및 일부 B 세포 림프종을 포함하여 모든 인간 선암: 췌장, 결장, 유방, 난소, 폐, 전립선, 두경부에서 발견되는 뮤신-1 단백질 또는 펩티드(MUC-1)이다. 크론병 또는 궤양성 대장염 중 어느 하나의 염증성 장 질환 환자는 결장직장 암종이 발병할 위험이 증가된다. MUC-1은 I형 막관통 당단백질이다. MUC-1의 주요 세포외 부분에는 면역원성 에피토프를 포함하는 20개의 아미노산으로 이루어진 다수의 탠덤 반복체가 있다. 일부 암에서, 그것은 면역계에 의해 인식되는 비-글리코실화 형태로 노출된다(참조: Gendler et al., J Biol Chem 1990; 265:15286-15293).

[0189] 또 다른 구현예에서, 암 항원은 흑색종 및 결장암과 관련된 돌연변이된 B-Raf 항원이다. 이들 돌연변이의 대부분은 뉴클레오타이드 1796에서 T-A의 단일 뉴클레오타이드 변화를 나타내며, B-Raf의 활성화 세그먼트 내의 잔기 599에서 발린으로부터 글루탐산으로의 변화를 초래한다. Raf 단백질은 활성화된 Ras 단백질의 이펙터로서 암과 간접적으로 연관되어 있으며, 이의 발암성 형태는 모든 인간 암의 약 1/3에 존재한다. 정상적인 돌연변이되지 않은 B-Raf는 세포 신호 전달에 관여하고 세포막에서 핵으로 신호를 릴레이한다. 단백질은 일반적으로 신호를 릴레이하는 데 필요한 경우에만 활성화된다. 대조적으로, 돌연변이체 B-Raf는 항상 활성화되며 신호 전달 릴레이를 파괴하는 것으로 보고되었다(참조: Mercer and Pritchard, Biochim Biophys Acta (2003) 1653(1):25-40; Sharkey et al., Cancer Res. (2004) 64(5):1595-1599).

[0190] 바람직하게는, 암 항원은 인간 상피 성장 인자 수용체-2(HER-2/neu) 항원이다. HER-2/neu를 과발현하는 세포를 갖는 암은 HER-2/neu⁺ 암으로 지칭된다. 예시적인 HER-2/neu⁺ 암은 전립선암, 폐암, 유방암, 난소암, 췌장암, 피부암, 간암(예: 간세포 선암), 장암 및 방광암을 포함한다.

[0191] HER-2/neu는 약 645 aa의 세포외 결합 도메인(ECD)을 가지며, 상피 성장 인자 수용체(EGFR), 고소수성 막관통 앵커 도메인(TMD), 및 EGFR에 대해 80% 상동성을 갖는 약 580aa의 카르복시말단 세포내 도메인(ICD)에 대해 40% 상동성을 갖는다. HER-2/neu의 뉴클레오타이드 서열은 GENBANK™ 수탁 번호 AH002823(인간 HER-2 유전자, 프로모터 영역 및 엑손 1); M16792(인간 HER-2 유전자, 엑손 4); M16791(인간 HER-2 유전자, 엑손 3); M16790(인간 HER-2 유전자, 엑손 2); 및 M16789(인간 HER-2 유전자, 프로모터 영역 및 엑손 1)에서 입수 가능하다. HER-2/neu 단백질의 아미노산 서열은 GENBANK™ 수탁 번호 AAA58637에서 입수 가능하다. 이들 서열에 기초하여, 당업자는 공지된 검정을 사용하여 HER-2/neu 항원을 개발하여 효과적인 면역 반응을 생성하는 적절한 에피토프를 찾을 수 있다.

- [0192] 예시적인 HER-2/neu 항원은 p369-377(HER-2/neu 유래된 HLA-A2 펩티드); dHER2(Corixa Corporation); li-Key MHC 클래스 II 에피토프 하이브리드(Generex Biotechnology Corporation); 펩티드 P4(아미노산 378-398); 펩티드 P7(아미노산 610-623); 펩티드 P6(아미노산 544-560) 및 P7의 혼합물; 펩티드 P4, P6 및 P7의 혼합물; HER2 [9754] 등을 포함한다.
- [0193] 바람직하게는, 암 항원은 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 항원이다. EGFR 항원은 EGFR 변이체 1 항원, EGFR 변이체 2 항원, EGFR 변이체 3 항원 및/또는 EGFR 변이체 4 항원일 수 있다. EGFR을 과발현하는 세포를 갖는 암은 EGFR 암으로 지칭된다. 예시적인 EGFR 암은 폐암, 두경부암, 결장암, 결장직장암, 유방암, 전립선암, 위암, 난소암, 뇌암 및 방광암을 포함한다.
- [0194] 바람직하게는, 암 항원은 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR) 항원이다. VEGFR은 암 유발 혈관신생의 조절 인자로 간주된다. VEGFR을 과발현하는 세포를 갖는 암은 VEGFR⁺ 암이라고 칭명된다. 예시적인 VEGFR⁺ 암은 유방암, 폐암, 소세포 폐암, 결장암, 결장직장암, 신장암, 백혈병, 및 림프구성 백혈병을 포함한다.
- [0195] 바람직하게는, 암 항원은 안드로젠 독립적 전립선암에서 일반적으로 발현되는 전립선 특이적 항원(PSA) 및/또는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)이다.
- [0196] 바람직하게는, 암 항원은 Gp-100이다. 당단백질 100(gp 100)은 흑색종과 관련된 종양 특이적 항원이다.
- [0197] 바람직하게는, 암 항원은 암배아(CEA) 항원이다. CEA를 과발현하는 세포를 갖는 암은 CEA⁺ 암으로서 지칭된다. 예시적인 CEA⁺ 암은 결장직장암, 위암 및 췌장암을 포함한다. 예시적인 CEA 항원은 CAP-1(즉, CEA aa 571-579), CAP1-6D, CAP-2(즉, CEA aa 555-579), CAP-3(즉, CEA aa 87-89), CAP-4(CEA aa 1-11), CAP-5(즉, CEA aa 345-354), CAP-6(즉, CEA aa 19-28) 및 CAP-7을 포함한다.
- [0198] 바람직하게는, 암 항원은 탄수화물 항원 10.9(CA19.9)이다. CA 19.9는 루이스 A 혈액형 물질과 관련된 올리고당이며 결장직장암과 관련이 있다.
- [0199] 바람직하게는, 암 항원은 흑색종 암 항원이다. 흑색종 암 항원은 흑색종의 치료에 유용하다. 예시적인 흑색종 암 항원은 MART-1(예: MART-1 26-35 펩티드, MART-1 27-35 펩티드); MART-1/멜란 A; pMel17; pMel17/gp100; gp100(예: gp 100 펩티드 280-288, gp 100 펩티드 154-162, gp 100 펩티드 457-467); TRP-1; TRP-2; NY-ESO-1; p16; 베타-카테닌; mum-1 등을 포함한다.
- [0200] 바람직하게는, 암 항원은 돌연변이체 또는 야생형 ras 펩티드이다. 돌연변이체 ras 펩티드는 돌연변이체 K-ras 펩티드, 돌연변이체 N-ras 펩티드 및/또는 돌연변이체 H-ras 펩티드일 수 있다. ras 단백질의 돌연변이는 전형적으로 위치 12(예: 글리신 대신 아르기닌 또는 발린), 13(예: 글리신 대신 아스파라긴), 61(예: 글루타민 대 류신) 및/또는 59에서 발생한다. 돌연변이체 ras 펩티드는 폐암 항원, 위장암 항원, 간종양 항원, 골수성 암 항원(예: 급성 백혈병, 골수이형성), 피부암 항원(예: 흑색종, 기저 세포, 편평 세포), 방광암 항원, 결장암 항원, 결장직장암 항원, 및 신장 세포암 항원으로서 유용할 수 있다.
- [0201] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 암 항원은 돌연변이체 및/또는 야생형 p53 펩티드이다. p53 펩티드는 결장암 항원, 폐암 항원, 유방암 항원, 간세포 암종 암 항원, 림프종 암 항원, 전립선암 항원, 갑상선암 항원, 방광암 항원, 췌장암 항원 및 난소암 항원으로서 사용될 수 있다.
- [0202] 암 항원은 세포, 단백질, 펩티드, 융합 단백질, 펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 DNA, 펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 RNA, 당단백질, 지단백질, 인단백질, 탄수화물, 지질다당류, 지질, 이의 2종 이상의 화학적으로 연결된 조합, 이의 2종 이상의 융합체, 또는 이의 2종 이상의 혼합물, 또는 이의 2종 이상을 인코딩하는 바이러스, 또는 이의 2종 이상을 인코딩하는 종양 용해성 바이러스일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 암 항원은 약 6 내지 약 24개의 아미노산; 약 8 내지 약 20개의 아미노산; 약 8 내지 약 12개의 아미노산; 약 8 내지 약 10개의 아미노산; 또는 약 12 내지 약 20개의 아미노산을 포함하는 펩티드이다. 한 구현예에서, 암 항원은 MHC 클래스 I 결합 모티프 또는 MHC 클래스 II 결합 모티프를 갖는 펩티드이다. 또 다른 구현예에서, 암 항원은 하나 이상의 세포독성 T 림프구(CTL) 에피토프에 상응하는 펩티드를 포함한다.
- [0203] 세포 요법
- [0204] 바람직하게는, 본 발명의 방법은 치료적 세포 요법의 투여와 조합된 서열번호 1의 융합 단백질의 투여를 포함한다. 암의 치료에 유용한 세포 요법은 익히 공지되어 있으며, 예를 들어, 미국 특허 제7,402,431호에 개시되어

있다. 바람직한 구현예에서, 세포 요법은 T 세포 이식이다. 바람직한 방법에서, T 세포는 대상체에 이식 전에 생체외에서 IL-2로 확장시킨다. 세포 요법을 위한 방법은, 예를 들어, 미국 특허 제7,402,431호, US2006/0057121, 미국 특허 제5,126,132호, 미국 특허 제6,255,073호, 미국 특허 제5,846,827호, 미국 특허 제 6,251,385호; 미국 특허 제6,194,207호, 미국 특허 제5,443,983호, 미국 특허 제6,040,177호, 미국 특허 제 5,766,920호 및 US2008/0279836에 개시되어 있다.

[0205] 방사선 요법

[0206] 바람직하게는, 본 발명의 치료 섭생은 방사선 요법과의 추가 조합으로 서열번호 1의 융합 단백질의 투여를 포함한다. "방사선 요법"이라는 용어는 "방사선 요법"이라는 용어와 상호교환적으로 사용될 수 있으며 강력한 에너지 빔을 사용하여 암 세포를 사멸시키는 암 치료의 한 유형이다. 방사선 요법은 대부분 X 선을 사용하지만 감마선, 전자 빔 또는 양성자도 또한 사용될 수 있다. 용어 "방사선 요법"은 대부분 외부 빔 방사선 요법을 지칭한다. 이러한 유형의 방사선 동안, 고에너지 빔은 신체의 정확한 지점에 빔을 조준하는 환자 신체 외부의 기계에서 나온다. 각 세션은 빠르고 통증이 없으며, 약 15분 동안 지속된다. 본원에 사용된 용어 "세션" 또는 "치료 세션"은 각각의 방사선 요법 치료를 지칭한다. 방사선 요법 "섭생" 또는 "스케줄"은 일반적으로 암의 유형 및 병기에 따라 설정된 기간에 걸쳐 제공된 특정 수의 치료로 구성된다.

[0207] 소분자

[0208] 바람직하게는, 본 발명의 치료 섭생은 항암 소분자의 투여와 조합된 서열번호 1의 융합 단백질의 투여를 포함한다. 암의 치료에 효과적인 소분자는 당업계에 익히 공지되어 있으며, EGFR, ErbB2(Her2로도 공지됨), ErbB3, ErbB4, 또는 TNF와 같은 종양 성장에 관여하는 인자의 길항제를 포함한다. 비제한적인 예는 VEGF 수용체, FGF 수용체, EGF 수용체 및 PDGF 수용체와 같은 하나 이상의 티로신 키나제 수용체를 표적으로 하는 소분자 수용체 티로신 키나제 억제제(RTKI)를 포함한다.

[0209] 바탈라닙(PTK787), 에를로티닙(TARCEVA™), OSI-7904, ZD6474(ZACTIMA™), ZD6126(ANG453), ZD1839, 수니티닙(SUTENT™), 세막사닙(SU5416), AMG706, AGO13736, 이마티닙(GLEEVEC™), MLN-518, CEP-701, PKC-412, 라파티닙(GSK572016), VELCADE™, AZD2171, 소라페닙(NEXAVAR™), XL880, 및 CHIR-265를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 치료 소분자 RTKI가 당업계에 공지되어 있다. 소분자 단백질 티로신 포스파타제 억제제, 예를 들어, 문헌[참조: Jiang et al., Cancer Metastasis Rev. 2008; 27:263-72]에 개시된 것들은 또한 본 발명의 방법을 수행하는 데 유용하다. 이러한 억제제는, 예를 들어, HSP2, PRL, PTP1B, 또는 Cdc25 포스파타제를 표적으로 할 수 있다.

[0210] Bcl-2/Bcl-XL을 표적으로 하는 소분자, 예를 들어, US2008/0058322에 개시된 것들은 또한 본 발명의 방법을 수행하는 데 유용하다. 본 발명에서 사용하기 위한 추가의 예시적인 소분자는 문헌(참조: Zhang et al. Nature Reviews: Cancer 2009; 9:28-39)에 개시되어 있다. 특히, 안트라사이클린과 같은 면역원성 세포 사멸을 일으키는 화학요법제(참조: Kepp et al., Cancer and Metastasis Reviews 2011; 30:61-9)는 확장된 PK IL-2와의 상승 효과에 매우 적합할 것이다.

[0211] 기타 세포독성 및 화학요법제

[0212] 바람직하게는, 본 발명의 방법은 알킬화제, 항종양 항생제, 항대사제, 다른 항종양 항생제 및 식물 유래 제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 화학요법제의 투여와 조합된 서열번호 1의 융합 단백질의 투여를 포함한다.

[0213] 알킬화제는 생물학적으로 중요한 분자에서 아미노, 카르복실, 설프하이드릴, 및 포스페이트 그룹과 공유 결합을 형성함으로써 세포 기능을 손상시키는 약물이다. 알킬화의 가장 중요한 부위는 DNA, RNA 및 단백질이다. 알킬화제는 활성을 위해 세포 증식에 의존하지만, 세포 주기 단계 특이적이지는 않다. 본 발명에 사용하기에 적합한 알킬화제는 비스클로로에틸아민(질소 머스타드, 예를 들어, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 메클로레타민, 멜팔란, 우라실 머스타드), 아지리딘(예: 티오테파), 알킬 알콘 설포네이트(예: 부설판), 니트로소-우레아(예: BCNU, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신), 비고전적인 알킬화제(예: 알트레타민, 다카르바진, 및 프로카르바진), 및 백금 화합물(예: 카보플라틴, 옥살리플라틴 및 시스플라틴)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0214] 아드리아마이신과 같은 항종양 항생제는 구아닌-시토신 및 구아닌-티민 서열에 DNA를 삽입하여 가닥 파손을 일으키는 자발적인 산화 및 유리 산소 라디칼의 형성을 초래한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 다른 항생제는 안트라사이클린(예: 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 안트라센디온), 미토마이신 C, 블레

오마이신, 닥티노마이신 및 플리카토마이신을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0215] 본 발명에 사용하기에 적합한 항대사제는 플록수리딘, 플루오로우라실, 메토틱렉세이트, 류코보린, 하이드록시우레아, 티오구아닌, 머캅토피린, 시타라빈, 펜토스타틴, 플루다라빈 포스페이트, 클라드리빈, 아스파라기나제, 및 겐시타빈을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0216] 식물 유래 제제는 주목 식물의 침으로부터 추출된 전구체의 반합성 유도체인 타산을 포함한다. 이러한 약물은 새로운 14원 환, 타산을 갖는다. 미세관 분해를 일으키는 빈카 알칼로이드와 달리, 타산(예: 타솔)은 미세관 조립 및 안정성을 촉진하고, 따라서 유사분열에서 세포 주기를 차단한다. 다른 식물 유래 제제는 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 빈줄리딘, 비노렐빈, 에토포사이드, 테니포사이드, 및 도세탁셀을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0217] 병용 요법용 조성물

[0218] 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 하나 이상의 추가의 치료제 또는 다른 치료제, 예를 들어, 치료 항체와 함께 (동시에 또는 연속적으로) 투여된다. 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 하나 이상의 치료제, 예를 들어, 치료 항체의 투여 전에 투여된다. 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 하나 이상의 치료제, 예를 들어, 치료 항체의 투여와 동시에 투여된다. 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질은 하나 이상의 치료제, 예를 들어, 치료 항체의 투여 후에 투여된다. 바람직하게는, 서열번호 1 및 하나 이상의 치료제, 예를 들어, 치료 항체는 동시에 투여된다. 다른 구현예에서, 서열번호 1 및 하나 이상의 치료제, 예를 들어, 치료 항체는 순차적으로 투여된다. 바람직하게는, 서열번호 1의 융합 단백질 및 하나 이상의 치료제, 예를 들어, 치료 항체는 서로 1일, 2일, 또는 3일 이내에 투여된다.

[0219] 하나 이상의 치료제는 사이토카인, 화학요법제, 소분자, 항원, 또는 치료 항체와 같은 암의 보조 요법으로서 작용할 수 있고, 당업계에 익히 공지되어 있고, 상지에서 논의된 것들일 수 있다. 추가 제제의 추가의 비제한적인 예는 GM-CSF(단핵구 및 호중구 집단을 확장한다), IL-7(메모리 T 세포의 생성 및 생존에 중요함), 인터페론 알파, 중앙 괴사 인자 알파, IL-12 및 치료 항체, 예를 들어, 항-PD-1, 항-PD-L, 항-CTLA4, 항-CD40, 항-OX40, 및 항-CD137, PARP 억제제, 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 동일한 예방 기간, 장애 발생 및/또는 치료 기간 동안 서열번호 1의 융합 단백질 및 하나 이상의 치료제를 받는다.

[0220] 바람직하게는, 본 발명은 서열번호 1의 융합 단백질을 약제학적으로 허용되는 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 방부제 및/또는 보조제를 포함하는 별개의 약제학적 조성물, 및 하나 이상의 치료제, 예를 들어, 치료 항체를 약제학적으로 허용되는 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 방부제 및/또는 보조제를 포함하는 또 다른 약제학적 조성물을 제공한다.

[0221] 바람직하게는, 본 발명은 서열번호 1의 융합 단백질 및 하나 이상의 치료제 또는 항암제를 약제학적으로 허용되는 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 방부제 및/또는 보조제와 함께 동일한 조성물로 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0222] 키트

[0223] SC 투여용으로 제형화된 서열번호 1의 융합 단백질, 및 임의로 임의의 다른 화학요법제 또는 항암제를 포함하는 키트가 또한 제공된다. 키트는 일반적으로 하기 기재되는 바와 같이 다양한 구성요소를 수용하는 물리적 구조 형태이며, 예를 들어, 기재된 방법을 실시하는 데 이용될 수 있다. 키트는 서열번호 1의 융합 단백질(예를 들어, 멸균 용기에 제공됨)을 포함할 수 있고, 이는 대상체에게 투여하기에 적합한 약제학적 조성물의 형태일 수 있다. 약제학적 조성물은 즉시 사용 가능한 형태로, 또는, 예를 들어, 투여 전에 재구성 또는 희석을 필요로 하는 형태로 제공될 수 있다. 조성물이 사용자에게 의해 재구성될 필요가 있는 형태인 경우, 키트는 또한 서열번호 1의 융합 단백질과 함께 또는 별도로 패키징된 완충액, 약제학적으로 허용되는 부형제 등을 포함할 수 있다. 병용 요법(예: 서열번호 1의 융합 단백질 및 면역 체크포인트 억제제(들)가 고려되는 경우, 키트는 다수의 제제를 개별적으로 함유할 수 있거나, 그들은 이미 키트에서 조합될 수 있다. 유사하게, 추가의 보완적 요법이 필요한 경우(예: 서열번호 1의 융합 단백질, 면역 체크포인트 억제제(들), 및 추가의 보완적 요법 또는 제제), 키트는 다수의 제제를 개별적으로 함유할 수 있거나, 또는 그들 중 2개 이상이 이미 키트에서 조합될 수 있다.

[0224] 본 발명의 키트는 그 안에 수용된 구성 요소를 적절히 유지하는 데 필요한 조건(예: 냉장 또는 냉동)을 위해 설계될 수 있다. 키트는 그 안의 구성 요소의 식별 정보 및 그들의 사용 지침서(예: 투여 매개변수, 작용 기전(들), 약동학 및 약력학을 포함하는 활성 성분(들)의 임상 약리학, 부작용, 금기 등)을 포함하는 라벨 또는 패

키징 삽입물을 함유할 수 있다.

[0225] 키트의 각 구성 요소는 별도의 용기에 포함될 수 있으며, 다양한 용기는 모두 단일 패키지 내에 있을 수 있다. 라벨 또는 삽입물에는 로트 번호 및 유효 기간과 같은 제조사 정보가 포함될 수 있다. 라벨 또는 패키징 삽입물은, 예를 들어, 구성 요소를 수용하는 물리적 구조로 통합될 수 있고, 물리적 구조 내에 별도로 함유되거나, 키트의 구성 요소(예: 앰플, 주사기 또는 바이알)에 부착될 수 있다.

[0226] 라벨 또는 삽입물은 컴퓨터 판독 가능한 매체, 예를 들어, 디스크(예: 하드 디스크, 카드, 메모리 디스크), 광학 디스크, 예를 들어, CD- 또는 DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, 자기 테이프, 또는 전기 저장 매체, 예를 들어, RAM 및 ROM 또는 이들의 하이브리드, 예를 들어, 자기/광학 저장 매체, FLASH 매체 또는 메모리 유형 카드를 추가로 포함하거나 이에 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 실제 지침서는 키트에 존재하지 않지만, 원격 소스로부터, 예를 들어, 인터넷 사이트를 통해 지침서를 수득하기 위한 수단이 제공된다.

[0227] 등가물 및 범위

[0228] 범위가 주어지는 경우, 종점이 포함된다. 또한, 달리 나타내지 않거나 달리 문맥 및 당업자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 문맥이 명확하게 달리 나타내지 않는 한, 그 범위의 하한치 단위의 10분의 1까지 분 발명의 상이한 구현예에서 언급된 범위 내의 임의의 특정 값 또는 하위 범위를 가정할 수 있음이 이해되어야 한다.

[0229] 또한, 선행 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정 구현예는 임의의 하나 이상의 청구항으로부터 명시적으로 배제될 수 있음이 이해되어야 한다. 이러한 구현예는 당업자에게 공지된 것으로 간주되므로, 배제가 본원에서 명시적으로 제시되지 않더라도 그들은 배제될 수 있다.

[0230] 본 발명의 조성물의 임의의 특정 구현예, 임의의 생산 방법; 임의의 사용 방법은 선행 기술의 존재에 대한 관련 여부와 상관없이 어떤 이유로든 임의의 하나 이상의 청구항으로부터 배제될 수 있다.

[0231] 실시예

[0232] 실시예 1 - 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에서 단일 요법으로서 및 펩트폴리주맙과 조합하여 정맥내 투여된 서열번호 1의 융합 단백질의 단계 1 연구.

[0233] 서열번호 1의 융합 단백질은 세포독성 $CD8^+$ T 세포 및 NK 세포의 활성화를 위해 IL-2R β 및 γ 로 구성된 중간 친화성 IL-2R을 선택적으로 활성화하도록 설계된 원형으로 치환된 IL-2 및 IL-2 수용체 α (IL-2R α)의 융합체이다. 중간 친화성 IL-2R은 주로 이펙터 림프구에서 발현되고, 이는 항종양 면역 반응을 유도하는 데 중요한 역할을 한다. 야생형 IL-2는 IL-2R α , β 및 γ_c 로 구성된 고친화성 IL-2R을 활성화시키고, 중간 친화성 IL-2R-보유 이펙터 세포가 활성화되는 농도 이하의 농도에서 면역억제성 $CD4^+$ 조절 T(Treg) 세포의 확장을 유도한다. 중간 친화성 IL-2R의 선택적 활성화는 종양 사멸을 향상시키는 잠재력을 갖고, 무린 모델에서 IL-2에 비해 향상된 항종양 활성을 포함하는 것으로 나타났다.

[0234] 방법

[0235] 서열번호 1의 융합 단백질은 진행된 난치성 고형 종양을 갖는 인간 대상체에서 단계 1 연구로 연구되었다. 융합 단백질은 IV 또는 SC 투여를 위한 멸균성 백색 내지 회백색 동결건조 분말로서 공급되었다. 융합 단백질 제형에 포함된 부형제는 시트르산 일수화물, 나트륨 시트레이트 삼염기성 이수화물, 수크로스 및 폴리소르베이트 20이다. IV 투여의 경우, 멸균 주사용수인 미국 약전(USP)이 재구성을 위해 별도로 공급된다. 1% 폴리소르베이트 20(PS20 희석제)을 함유하는 시트레이트 완충액은 희석을 위해 별도로 공급된다. 식염수(0.9% 염화나트륨 주사액, USP)는 추가 희석을 위해 필요에 따라 별도로 공급된다.

[0236] 융합 단백질의 4가지 상이한 용량(0.1, 0.3, 1, $3\mu\text{g/kg/일}$)을 14일(제1 사이클) 또는 21일(후속 사이클)의 치료 사이클로 반복되는 연속 5일 동안 1일 1회 30분 정맥내 주입으로서 환자에게 투여했다. 연구의 첫 번째 부분은 융합 단백질의 안전성과 내약성을 조사하고 최대 허용 용량(MTD)과 권장되는 단계 2 용량(RP2D)을 결정하는 주요 목적으로 용량 증량이다. RP2D는 MTD 및 그의 관련 투여 스케줄 이하일 것이며, 안전성, PK, 약력학 및 용량 증량 동안 관찰된 예비 항종양 활성 데이터에 기반하여 선택될 것이다. 도 2는 이 연구를 위해 따랐던 치료 섭생을 보여준다.

[0237] 융합 단백질의 4개의 상이한 용량(0.1, 0.3, 1, $3\mu\text{g/kg/일}$)을 14일(제1 사이클) 또는 21일(후속 사이클)의 치료

사이클로 반복되는 연속 5일 동안 1일 1회 30분 정맥내 주입으로서 투여했다. 제1 사이클의 1일째에, 면역 체크포인트 억제제인 펌브롤리주맙을 또한 200mg의 용량으로 투여되었다. 도 2는 이 연구를 위해 채택된 치료 섭생을 보여준다.

[0238] 이 임상 연구 프로토콜의 일부로서 투여된 고용량($6\mu\text{g/kg/일}$ 및 $8\mu\text{g/kg/일}$)에 대한 논의는 아래를 참조한다(또한, 도 11 내지 15 참조).

[0239] 3등급 치료 관련 이상 반응

[0240] 다른 사이토카인 요법과 일치하여, 발열과 오한은 가장 흔한 치료0등급 융합 단백질 관련 이상 반응이었다. 명백한 모세혈관 누출 증후군은 지금까지 관찰되지 않았다. 4등급 또는 5등급 이상 반응은 보고되지 않았다. $3\mu\text{g/kg}$ 용량 수준에서, 3등급 발열성 호중구감소증 및 3등급 저알부민혈증 각각 1건의 사건이 용량 제한 독성(DLT)에 대한 프로토콜 정의를 충족시켰다. 연구자들과 논의 후, 이들은 DLT로 간주되어서는 안 된다고 결정되었고, DLT 정의가 수정되어 지속적인 용량 증량을 허용했다.

[0241] 혈청 사이토카인 수준의 상승

[0242] 융합 단백질에 의한 치료에 반응하여, 혈청 IL-6 및 IFN- γ 수준의 용량 의존적 상승이 관찰되었다. IL-6 수준은 투여 후 4시간에 피크에 도달하였고, 투여 후 8-10시간에 기준선으로 회복되었다. 발열은 최대 IL-6의 시간과 일치하고, 투여 후 8-12시간에 기준선으로 회복되었다.

[0243] 0.1, 0.3, 1, $3\mu\text{g/kg/일}$ 의 투약으로부터의 결론.

[0244] · 융합 단백질로 치료된 환자에서 융합 단백질 전신 노출의 용량 비례 증가(도 3).

[0245] · 환자의 말초 혈액에서 측정된 순환 NK 세포 및 CD8^+ T 세포의 용량 의존적 증가(도 4).

[0246] · T_{reg} 의 가변적이고 비용량 의존적 증가(도 4).

[0247] · 오한 및 발열의 AE의 발병과 일치된 혈청 IL-6 수준의 용량 관련된 일시적 상승.

[0248] · 모세혈관 누출 증후군의 증거 부재.

[0249] $6\mu\text{g/kg/일}$ 의 코호트 5 투여

[0250] 진행성 고형 종양에 의한 용량 증량 연구의 코호트 5의 11명의 환자는 5일 동안 매일 IV 투여에 의해 $6\mu\text{g/kg/일}$ 의 융합 단백질을 받은 후 반복 사이클로 치료 중단 기간이 이어졌다. 사이클 1 동안, 치료 중단 기간은 9일이었고, 14일(2주)의 사이클 길이를 초래했다. 사이클 2 및 이후의 사이클은 16일의 치료 중단 기간을 가졌고, 21일(3주)의 사이클 길이를 초래했다. 처음 두 치료 사이클 동안, 대상체는 필요한 경우 의료 지원 수단과 중환자실에 접근할 수 있는 의료 시설의 입원 환자로서 융합 단백질을 받았다. 용량 제한 독성(DLT)의 부재하에, 대상체는 외래 환자 기준으로 융합 단백질의 후속 용량을 받았다.

[0251] $6\mu\text{g/kg/일}$ 의 코호트 5 투여로부터의 결론

[0252] · 융합 단백질로 치료된 환자에서 융합 단백질 전신 노출의 용량 비례 증가(도 3).

[0253] · 환자의 말초 혈액에서 측정된 순환 NK 세포 및 CD8^+ T 세포의 용량 의존적 증가(도 4).

[0254] · T_{reg} 의 가변적이고 비용량 의존적 증가(도 4).

[0255] · 오한 및 발열의 AE의 발병과 일치된 혈청 IL-6 수준의 용량 관련 일시적 상승.

[0256] · 사이토카인 방출 증후군의 증거 부재.

[0257] · 모세혈관 누출 증후군의 증거 부재.

[0258] · 고용량의 rhIL-2 투여(알데스류킨)와 동등한 $6\mu\text{g/kg/일}$ 의 투여 섭생에서 용량 제한 독성을 보이는 환자는 없었다.

[0259] · 이 $6\mu\text{g/kg/일}$ 투여 섭생의 결과, 특히 용량 제한 독성의 부족을 감안하면, 최대 허용 용량(MTD)은 $8\mu\text{g/kg/일}$ 투여 섭생, $10\mu\text{g/kg/일}$ 투여 섭생, 심지어 $15\mu\text{g/kg/일}$ 투여 섭생의 용량보다 높다고 간주된다.

[0260]

- [0261] 추가 결과 - 단일 요법 용량 증량 동안 항종양 활성:
- [0262] 총 36명의 환자는 최대 $6\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량으로 서열번호 1을 받았고, 소견은 보고된 것들과 동일하였다. 서열번호 1의 최대 허용 용량은 아직 도달되지 않았다. 평가 가능한 스캔을 수행한 27명의 환자 중, 14명(52%)이 안정한 질환을 가졌다(도 7). 고도로 전처리된 췌장 선암 환자 1명은 장기간의 안정한 질환을 가졌고, 6개월 이상 동안 $6\mu\text{g/kg/일}$ 에 서열번호 1의 단일 요법을 계속 받았다.
- [0263]
- [0264] 펩브롤리주맵과의 병용 요법 동안 항종양 활성
- [0265] 26명의 환자는 펩브롤리주맵과 조합하여 서열번호 1을 받았다. 26명의 환자 중 18명은 평가 가능한 스캔을 수행했다. 18명의 환자 중 12명(67%)은 치료 과정에 걸쳐 안정한 질환 또는 더 나은 상태를 보였다(도 8).
- [0266] 난소암 환자 1명은 확인된 부분 반응을 보였다. 삼중 음성 유방암 환자 1명은 표적 병변의 크기가 50% 초과 감소한 것으로 나타났다(도 9).
- [0267] 실시예 2 - 고용량의 IL-2로 치료된 신장 세포 암종(RCC) 환자에서 말초 혈액 림프구 반응.
- [0268] 배경
- [0269] 재조합 인간 인터류킨-2(rhIL-2, 알데스류킨)가 승인되었으며 전이성 흑색종 및 신장 세포 암종의 치료에 사용된다.¹⁻⁸ 그러나, rhIL-2의 사용은 관련된 모세혈관 누출 증후군 및 생성되는 저혈압으로 인해 심장 및 폐 기능이 정상인 환자로 제한된다.⁹⁻¹²
- [0270] rhIL-2 치료와 관련된 불량한 내약성에도 불구하고, 그것은 흑색종에서 최대 12%, 신장 세포 암종에서 7%로, 환자의 서브세트에서 완전하고 지속적인 반응을 도출하는 전이성 흑색종 및 신장 세포 암종의 몇 가지 치료 옵션 중 하나로 잔류한다.^{7,8} rhIL-2가 우선적으로 활성화되어 면역억제성 CD4+ Tregs의 확장을 유도하고¹³, 잠재적인 종양 사멸 CD8+ T 세포 및 자연 살해(NK) 세포에서 발현되는 수용체 복합체에 대한 신호 전달을 유도하기 위해 고용량의 IL-2가 필요하다는 가설이 세워졌다.
- [0271] 공개된 데이터는 면역억제 유도성 T 세포 공자극 인자 양성(ICOS+) Treg 세포가 고용량 IL-2 요법을 받고 있는 흑색종 환자의 서브세트에서 유의하게 확장되었음을 보여준다.¹⁴ 그러나, Treg 세포에 비해 CD8+ T 세포 및 NK 세포와 같은 세포독성 이펙터의 확장 수준을 구체적으로 정량화하고 비교하는 데이터는 쉽게 이용 가능하지 않다. 이 연구는 순환 CD8+ T 세포, NK 세포 및 Treg 세포의 수에 대한 고용량 IL-2의 약력학적 효과를 평가하는 것을 주 목적으로 수행되었다.
- [0272] 방법
- [0273] · 이는 단일 센터, 개방 표지 연구였다.
- [0274] · 연구 센터: 매사추세츠주 보스턴의 베스 이스라엘 디코네스 메디컬 센터(Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA).
- [0275] · 연구 참가자: 고용량 알데스류킨(IL-2)에 의한 치료를 받고 있는 신장 세포 암종 환자의 코호트.
- [0276] · 이 연구는 베스 이스라엘 디코네스 메디컬 센터 IRB, 프로토콜 #06-105에 의해 승인되었다.
- [0277] · 600,000 국제 단위/kg 용량의 알데스류킨을 8시간 마다 15분 정맥내 주입으로 최대 14회 용량(사이클 1)을 투여했다. 9일 휴지 후, 허용되는 바와 같이, 최대 28회 용량에 대해 스케줄이 반복되었다(사이클 2).
- [0278] · 유세포 분석에 의한 면역표현형 검사를 위한 전혈 샘플은 환자당 4개 시점에서 수집되었다.
- [0279] ○ 첫 투여 전 사이클 1
- [0280] ○ 마지막 투여 후 24시간 이내의 사이클 1
- [0281] ○ 첫 투여 전 사이클 2
- [0282] ○ 마지막 투여 후 24시간 이내의 사이클 2
- [0283] · CD8+ T 세포, NK 세포 및 Treg 세포는 유세포 분석에 의해 정량화되었다.

- [0284] · 안전성 및 항종양 활성은 연구 기간 전반에 걸쳐 모니터링되었다.
- [0285] · 반응은 방사선학 보고를 기반으로 임상적으로 평가되었으며, 최상의 반응이 기록되었다.
- [0286] 결과
- [0287] 기준선 인구통계학적 특성:
- [0288] · 10명의 신장 세포 암종 환자가 등록되었다
- [0289] · 중앙 연령 55세(범위 39 내지 62세)
- [0290] · 남성/여성 6/4
- [0291] · 0 = 9/1 = 1의 ECOGPS
- [0292] · 이전 요법의 중앙값 2(범위 1 내지 3).
- [0293] 받은 용량 수
- [0294] · 사이클 1: 중앙값 11(범위 8 내지 13)
- [0295] · 사이클 2: 중앙값 6(범위 0 내지 11)
- [0296] · 전체(사이클 1 + 사이클 2): 중앙값 17(범위 11 내지 23).
- [0297] 최고 임상 반응
- [0298] · 부분 반응(PR): 5
- [0299] · 혼합 반응: 1
- [0300] · 진행성 질환(PD): 4.
- [0301] 약력학적 반응
- [0302] · 고용량 IL-2의 투여는 순환하는 총 CD8+ T 세포 및 NK 세포의 약 2배 확장과 비교하여 평균 최대 확장이 약 4배인 순환 Tregs의 강력한 확장을 초래하였다.
- [0303] · 고용량 IL-2에 반응하여 NK 세포/Treg 및 CD8+ T 세포/Treg의 비율의 변화가 최소로 관찰되거나 전혀 관찰되지 않았다.
- [0304] · 약력학적 반응이 높은 대상체간 변동이 관찰되었고, 임상 반응 및 받은 용량에 대한 명백한 상관 관계가 없었다.
- [0305] 관찰된 모든 치료 응급 이상 반응(표 1)은 고용량 IL-2의 공지된 이상 반응 프로파일과 일치하였다.¹⁵

[0306] [표 1]

치료-응급 이상 반응

이상 반응	# 환자 (%)
	N = 10
혈관수축제가 필요한 저혈압	8 (80%)*
상승된 빌리루빈	7 (70%)
홍반성 발진	7 (70%)
혈소판 감소증	7 (70%)
설사	7 (70%)
메스꺼움	6 (60%)
급성 신장 손상	6 (60%)
구토	5 (50%)
대사성 산증	4 (40%)
오한	3 (30%)
독성 뇌병증	3 (30%)
호흡곤란	2 (20%)
호중구 감소증	1 (10%)
피로	1 (10%)
백혈구 감소증	1 (10%)
저나트륨혈증	1 (10%)
관절통	1 (10%)
위장 출혈 (이전 니볼루맙)	1 (10%)

* 5명 환자의 모세혈관 누출 증후군 포함

[0307]

[0308] 결론

- [0309] · 이 환자 코호트에서 관찰된 안전성 프로파일 및 임상 반응은 이전에 공개된 데이터와 유사했다.¹⁵
- [0310] · CD8+ T 세포 및 NK 세포에 비해 T_{regs}의 보다 강력한 확장이 IL-2의 공지된 생물학적 활성과 일치하여 고용량의 IL-2로 치료된 환자에서 관찰되었다.
- [0311] · 이러한 결과는 미래에 새로운 사이토카인 치료제로 관찰된 면역 반응의 가능한 차이를 평가하는 데 유용할 수 있다.

[0312] 참고문헌

1. Rotte A, et al. *Cancer Metastasis Rev* 2015;34:115–128.
2. Fyfe G, et al. *J. Clin. Oncol* 1995;13:688–696.
3. Brayer J & Fishman M. *J. Immunother* 2014;37:187–191.
4. Clement JM & McDermott DF. *Clin. Genitourin. Cancer* 2009;7:E7–E9.
5. Shanafelt AB, et al. *Nat. Biotechnol* 2000;18:1197–1202.
6. Phan GQ, et al. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:3477–3482.
7. Payne R, et al. *J. Immunother. Cancer* 2014;2:13.
8. McDermott DF, et al. *J Clin. Oncol* 2005;23:133–141.
9. McDermott DF & Atkins MB. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2004;4:455–468.
10. Boyman O, Surh CD & Sprent J. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2006;6:1323–1331.
11. Epstein AL, et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003;95:741–749.
12. Nakagawa K, et al. *Cancer Res.* 1996;56:507–510.
13. Malek TR & Bayer AL. *Nat. Rev. Immunol* 2004;4:665–674.
14. Sim GC, et al. *J. Clin. Invest.* 2014;124(1):99–110.
15. Marabondo S and Kaufman HL. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(12):1347-1357.

[0313]

[0314] 실시예 3 - 고용량 rhIL-2에 대한 서열번호 1의 약력학적 반응의 비교.

[0315] 실시예 1 및 2의 데이터는 서열번호 1 및 고용량 rhIL-2로의 치료에 대한 최대 반응을 비교할 목적으로 조합되었다. 비교는 표 2에 제시된다.

[0316] [표 2]

유도된 배수 변화

실시예	약물	환자 #	NK 세포	CD8 ⁺ 세포	T _{reg}
1	서열번호 1	6 µg/kg/일에 N=10	C2D8에 대해 평균 8.5 배 증가	C2D8에 대해 평균 2.1 배 증가	C2D8에 대해 평균 1.8 배 증가
		8 µg/kg/일에 N=2	C2D8에 대해 평균 4.5 배 증가	C2D8에 대해 평균 2.0 배 증가	C2D8에 대해 평균 1.7 배 증가
2	고용량 rhIL-2	N=10	평균 2.2 배 증가(C2)	2.2 배 증가 (C2)	4.1 배 증가 (C2)

[0317]

[0318] 데이터는 또한 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8⁺ 세포의 증가가 고용량의 제조합 인간 IL-2(rhIL-2) 치료를 받고 있는 환자에서 순환 T 조절(Treg)의 증가에 비해 순환 NK 세포 및 CD8⁺ 세포의 증가와 비교하여 더 크다는 것을 보여준다. 표 2에 따라, 고용량의 rhIL-2 요법으로 치료된 환자에서 순환 면역억제성 T_{regs}의 약 4배 증가와 비교하여 본 발명의 치료 섭생에 따라 서열번호 1의 융합 단백질이 환자에게 투여될 때 순환 면역억제성 T_{regs}의 거의 2배 증가가 있었다.

[0319]

[0320] 실시예 4 마우스에서 고용량 rhIL-2에 대한 서열번호 1의 약력학적 반응의 비교

[0321] rhIL-2 치료는 마우스에서 서열번호 1보다 높은 수준의 전신 전염증성 사이토카인을 유도하였다. 혈청 사이토카인 생산을 1일 및 4일째 투여 후 2, 4, 6 및 24시간(시점당 n=4 동물)에 rhIL-2(20 μ g, 50 μ g 및 75 μ g) 또는 서열번호 1(8 μ g, 20 μ g 및 30 μ g) 중 어느 하나로 4일 동안 매일 SC로 치료된 암컷 C57BL/6 마우스에서 검정했다. 데이터 도 10은 IFN γ 와 IL-6의 사이토카인 생산을 보여준다. TNF α 및 IL-6의 상승된 수준은 패혈증(septicemia)과 같은 감염과 관련된 염증을 갖는 개체, 또는 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)과 같은 만성 염증성 질환으로 고통받는 개체에서 발견된다. 류마티스 관절염 치료에는 TNF α 및 IL-6 경로를 차단하는 항체가 처방되며, 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법과 같은 특정 유형의 항암 치료 중에 발생하는 염증의 영향을 완화하기 위해 항-IL-6 약물이 사용된다. 따라서, 도 10에서 관찰된 바와 같은 전염증성 사이토카인 유도의 감소는 서열번호 1에 의한 치료가 rhIL-2에 의한 치료보다 더 잘 허용되고, 잠재적으로 더 안전하다는 것을 시사할 것이다.

[0322] 실시예 5 - 8 μ g/kg/일로 단계 1/2 확장 용량의 임상 시험 연구, 파트 A의 지속

약어 또는 용어	설명 또는 정의
AE	이상 반응
ANC	절대 호중구 계수
C2D15	사이클 2, 15일째
CD	분화 클러스터
CI	신뢰 구간
Cmax	혈청 내 최대 약물 농도
CR	완전한 반응
CSA	임상 연구 계약
CTCAE	이상 반응에 대한 공통 용어 기준
DCR	질환 통제율
DLT	용량 제한 독성
DOR	반응 지속 기간
ECG	표준 12-리드 심전도
ECOG	동부 협력 종양 학회
eCRF	전자 사례 보고서 양식
EOT	치료 종결
FIH	최초의 인간
GCP	양호한 임상 실습
GLP	양호한 실험실 실습
i-	면역-
iAE	면역 이상 반응
ICF	고지된 동의서
ICH	국제 조화협의회
iCR	면역 완전 반응
iDCR	면역 질환 통제율
iDOR	반응의 면역 지속 기간
IFN	인터페론
IL-2	인터류킨-2
IL-2R	인터류킨-2 수용체
iORR	면역 전체 반응률
iPD	면역 진행성 질환

[0323]

iPFS	면역 무진행 생존
iPR	면역 부분 반응
IRB	기관 검토 위원회
약어 또는 용어	설명 또는 정의
iRECIST	고형 종양의 면역 반응 평가 기준
iSD	면역 안정 질환
IV	정맥내
MP	메모리-표현형
MTD	최대 허용 용량
NCI	국립 암 연구소
NK	자연 살해 [세포]
NSCLC	비소세포 폐암
ORR	전체 반응률
PD	진행성 질환
PD-1	프로그래밍된 사망 수용체-1
PD-L1	프로그래밍된 사망 리간드-1
PFS	무진행 생존
PK	약동학
PR	부분 반응
QD	1일 1회
RCC	신장 세포 암종
RECIST	고형 종양의 반응 평가 기준
rhIL-2	재조합 인간 인터류킨-2
RP2D	권장된 단계 2 용량
SAE	심각한 이상 반응
SAP	통계 분석 계획
SD	안정한 질환
SPD	2개의 가장 긴 수직 직경의 곱의 합
TID	1일 3회
Tregs	조절 T 세포
ULN	정상치의 상한치
USP-NF	미국 약전-국가 처방집
WOCBP	가임기 여성

[0324]

[0325]

전반적인 연구 설계 및 계획

[0326]

이것은 실시예 1 및 2의 데이터 및 정보가 파생된 동일한 연구인 글로벌, 다중 센터 개방-표지, 순차 그룹 단계 1/2 연구이다.

[0327]

이 연구는 세 파트를 갖는다: 파트 A, 용량 증량 단일 요법 파트; 파트 B, 용량 확장 단일 요법 파트; 및 파트 C, 펄스볼리주맙과의 병용 요법 파트(또한, 실시예 1 참조). 연구의 개요는 표 3에 제시된다.

[0328] [표 3]

연구 부분	코호트	서열번호 1 투여량 ($\mu\text{g/kg/일}$)
용량 증량 (파트 A) ^a	1	0.1
	2	0.3
	3	1
	4	3
	5	6
	6	8
	7	10
	8	12
	9	14
용량 확장 (파트 B)	흑색종 ^a	RP 2D
	RCC	RP 2D
병용 요법 (파트 C)	서열번호 1 1 $\mu\text{g/kg/일}$ 안전성 도입	1
	서열번호 1 3 $\mu\text{g/kg/일}$ 안전성 도입	3
	C1: PD-1/L1 미승인된 종양 유형	3 ^b
	C2: PD-1/L1 승인된 종양 유형 (PD-1/L1 전처리됨)	3 ^b
	C3: PD-1/L1 승인된 종양 유형 (PD-1/L1 치료 나이브)	3 ^b
	C4: 폴로머	3 ^b
	C5: 흑색종	6 ^b
	C6: NSCLC	6 ^b
	C7: SCCHN	6 ^b

[0329]

[0330]

약어: DLT= 용량 제한 독성; NSCLC= 비소세포 폐암; PD-1= 프로그래밍된 사망 수용체-1; PD-L1= 프로그래밍된 사망 리간드-1; RCC= 신장 세포 암종; RP2D= 권장된 단계 2 용량; SCCHN = 두경부의 편평 세포 암종; TBD = 결정됨. ^a 5명 이하의 연구 흑색종 대상체가 이 코호트에 등록될 수 있다. ^b 대상체의 서열번호 1의 용량은 연구원의 재량으로 필요에 따라 하나의 용량 수준으로 감소시킬 수 있다.

[0331]

연구의 파트 A에서, 진행된 고형 종양이 있는 대상체는 5일 동안 매일 IV 투여에 의해 서열번호 1을 받고, 반복 사이클에서 치료 중단 기간이 이어졌다. 사이클 1 동안, 치료 중단 기간은 9일이었고, 14일(2주)의 사이클 길이를 초래했다. 사이클 2 및 후속 사이클은 16일의 치료 중단 기간을 가질 것이고, 21일(3주)의 사이클 길이를 초래한다. 처음 두 치료 사이클 동안, 대상체는 의료 지원 수단 및 필요한 경우 중환자실에 접근할 수 있는 의료 시설의 입원 환자로서 서열번호 1을 받았다. DLT의 부재하에, 연구에 남아 있는 대상체는 외래 환자 기준으로 후속적 용량의 서열번호 1을 받았다.

[0332]

용량 증량에서, 연구 코호트는 표 3에 나타난 용량 수준에서 서열번호 1을 받기 위해 코호트당 3 내지 6명의 대상체로 표준 3+3 연구 설계를 사용하였다. 0.1 $\mu\text{g/kg/일}$ 의 시작 용량은 예상되는 최소한의 생물학적 영향 수준을 기반으로 선택되었다. 후속 코호트의 용량은 DLT에 대해 중단되거나 MTD에 도달할 때까지 표 3에 따라 증가되고 있다. 제한된 용량 범위 내에서 RP2D 또는 MTD가 도달되지 않은 경우, 추가 용량 수준이 고려될 것이다.

[0333]

용량 증량 동안, 각 코호트는 4 내지 7명의 대상체와 지정된 용량 및 스케줄로 서열번호 1을 IV 받도록 코호트당 최소 3명의 평가 가능한 대상체의 초과 등록을 허용하는 3+3 연구 설계를 사용하여 안전성 및 내약성에 대해 평가된다. 3명의 대상체 중 누구도 DLT를 경험하지 않으면, 다음 용량 수준이 등록을 위해 개방된다. 3명의 대상체 중 1명이 DLT를 경험한 경우, 3명의 추가 대상체가 동일한 용량 수준에서 등록될 것이다. 추가의 DLT가 관찰되지 않으면, 다음 용량 수준이 등록을 위해 개방된다.

[0334]

2명 이상의 대상체가 용량 수준에서 DLT를 경험할 경우, 더 이상의 용량 증량은 발생하지 않을 것이다. 하나 이상의 저용량 수준(들)은 6명의 평가 가능한 대상체 중 2명 이상이 DLT를 경험하는 용량 수준 바로 아래의 용

량 수준으로 정의되는 MTD의 검색에서 테스트될 수 있다. 임의의 용량 증량 이전에, 대상체를 등록한 최소한의 연구 조사자와 후원자의 의료 모니터를 포함하는 안전성 검토 위원회(SRC)의 원격 회의를 소집하여 현재 코호트의 안전성 데이터를 검토하고 용량 증량이 정당한지를 결정한다.

[0335] 용량 제한 독성은 실시예 1, 표 1에 기재된 하기 사건 중 어느 하나에 의해 정의될 것이다.

[0336] RP2D가 실시예 1에 기재된 바와 같이 결정된 후, 연구의 제2 파트(즉, 파트 B)가 개시된다. 연구의 이 파트에서, 최대 41명의 흑색종 및 최대 41명의 RCC 대상체가 RP2D에서 서열번호 1을 받기 위해 등록된다. 이러한 코호트에서의 등록은 부분 반응 (미확인) 시몬(Simon)의 2단계 설계 등록을 따른다. 반응 평가는 RECIST 지침을 기반으로 한다.

[0337] 연구의 제3 파트(파트 C)에서, 대상체는 펌프롤리주맵과 조합하여 서열번호 1을 받았다(참조: 실시예 1). 파트 C는 파트 A와 파트 B의 단일 요법과 독립적으로 그리고 동시에 수행된다.

[0338] 3 내지 6명의 대상체 도입 단계를 사용하여 펌프롤리주맵과 조합된 서열번호 1의 안전성을 평가한다. 안전성 도입 단계 동안, 대상체는 임의의 종양 유형에 등록되었다. 롤오버 대상체(코호트 4)는 파트 C의 안전성 도입 단계에 참여할 자격이 없었다.

[0339] 안전성 도입 단계 동안, 처음 3명의 대상체는 $1\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량 수준에서 서열번호 1을 받았다(실시예 1). 3명의 대상체 모두가 SRC에 의해 평가된 처음 21일 사이클의 요법을 견뎌냈기 때문에, 연구는 $3\mu\text{g/kg/일}$ 의 용량 수준으로 진행되었다. 처음 6명의 대상체는 SRC에 의해 평가된 바와 같이 처음 21일 사이클에 대해 적절하게 요법을 견딜 수 있기 때문에, 확장 코호트 C1, C2, C3 및 C4가 개방되었다.

[0340] 포함 기준(실시예 1)에 기재된 바와 같이, 종양 유형 및 PD-1/PD-L1 경로 억제제에 의한 이전 치료에 기초하여 최대 20명의 대상체가 코호트 C1, C2, C3 각각에 등록되었다. RCC 또는 흑색종 대상체는 코호트 C1, C2 또는 C3에 등록할 자격이 없었다. 최소 2개 사이클 후 질환의 진행을 경험하였거나 최소 4개 사이클 후에 SD를 경험하고, 병용 요법에 의한 치료를 견딜 것으로 예상되는 파트 A 또는 파트 B의 서열번호 1 단일 요법에 대한 대상체는 파트 C, 코호트 C4의 치료에 자격이 있었다. 단독 요법에 대해 PR 또는 CR을 갖는 대상체는 후속적으로 진행성 질환을 나타내지 않는 한 롤오버에 적합하지 않았다.

[0341] 대상체는 5일 동안 매일 IV 투여에 의해 서열번호 1과 조합하여 3주 마다 200mg의 펌프롤리주맵을 받은 후, 16일의 치료 중단 기간이 이어지고 각 사이클에 대해 21일(3주간)의 사이클 길이를 초래했다(실시예 1).

[0342] RP2D가 실시예 1에 기재된 바와 같이 단일 요법으로 결정된 후, 코호트 C5, C6 및 C7에서의 등록이 개방되었다. $6\mu\text{g/kg/일}$ 초과와 단일 요법 용량이 허용되는 것으로 나타났기 때문에, 조합 아암에서의 서열번호 1의 용량도 또한 증가되었다. 코호트 C5, C6 및 C7에서, 최대 53명의 흑색종 대상체, 최대 42명의 NSCLC 대상체 및 최대 36명의 두경부의 편평 세포 암종 대상체는 RP2D에서 펌프롤리주맵과 조합하여 서열번호 1을 받기 위해 등록될 수 있다. 이러한 코호트에서의 등록은 아래에 개요된 바와 같이 PR (미확인) 시몬 2단계 등록을 따를 것이다. 반응 평가는 RECIST 및 iRECIST 지침을 기반으로 할 것이다. 실시예 1에 따라 RP2D가 $6\mu\text{g/kg/일}$ 로 결정되었음을 감안하면, $1\mu\text{g/kg/일}$ 또는 $3\mu\text{g/kg/일}$ 용량 수준으로 할당되었고 병용 요법을 적절하게 견딜 수 있었던 코호트 C1, C2, C3, 및 C4의 대상체에 대한 용량 증량이 고려되었다.

[0343] **종양 평가**

[0344] 항종양 활성은 기준선 및 대략 5 내지 6주 마다 공지된 질환의 정도 측정에 이어, 각 짝수 치료 사이클로 결정되었다.

[0345] 적절한 방사선학적 절차(컴퓨터 단층 촬영 스캔, 자기 공명 이미징, 방사성핵종 이미징)를 수행하여 질병 영역을 평가하였다. 표재성 피부 종양을 캘리퍼스로 측정하고 평가를 위해 사진을 찍었다. 반응의 결정은 파트 A, B, C의 표준 RECIST 및 iRECIST 기준에 따라 수행되었다. RECIST의 지침에 따라, 종양은 CR, PR, SD 또는 PD로 평가된다. iRECIST의 지침에 따라, 종양은 면역 CR(iCR), 면역 PR(iPR), 면역 SD(iSD) 또는 면역 PD(iPD)로 평가된다. 이 연구의 목적을 위해, 대상체는 이 평가가 결정될 수 있기 전에 최소 12주 동안 SD/iSD의 정의를 충족해야 한다.

[0346] 면역요법제를 이용한 연구에서, CR, PR 또는 SD는 RECIST 기준에 의해 PD로 특징지어지는 종양 부하의 증가 후에 발생하는 것으로 나타났다. RECIST와 같은 종래의 반응 기준은 면역요법제의 활성을 적절히 평가하지 못할 수 있다. 방사선학적으로 평가된 PD는, 통상의 PD 후에 면역요법에 대한 반응이 일어날 수 있으므로, 치료 실패를 의미하지 않을 수 있다. 측정 가능한 항종양 활성의 출현은 세포독성 요법에 대해서보다 면역 요법에 대

해 더 오래 걸릴 수 있다. 면역요법제의 경우, 대상체가 면역요법에 반응하는 경우에도 발생할 수 있는 다른 반응성 병변의 존재하에 작은 새로운 병변으로 정의되는 임상적으로 유의하지 않은 PD가 허용되어야 한다. 안정한 질환은 또한 iRECIST에 의한 항종양 활성을 나타낼 수 있다. 따라서, RECIST 및 iRECIST를 사용하여 서열번호 1의 종양 반응의 보다 포괄적인 평가를 보장하였다.

[0347] ORR/iORR은 CR/iCR, PR 또는 iPR을 나타내는 대상체의 수를 항종양 활성에 대해 평가할 수 있는 대상체의 수로 나눈 값이다. 반응 지속 기간도 또한 결정되었다. ORR/iORR은 연구의 용량 증량 부분(파트 A), 연구의 용량 확장 부분(파트 B) 및 연구의 병용 요법 파트(파트 C)의 대상체에 대해 개별적으로 계산되었다. 종양 이미지를 수집하고 종양에 저장했다. 종양 집중화된 판독치를 사용하여 파트 B 코호트 및 파트 C C5, C6 및 C7 코호트의 두 번째 단계(N2)로 시작하는 스캔을 평가할 수 있다. 항종양 활성은 다음과 같이 표현될 것이다:

[0348] · RECIST 기반 ORR

[0349] · iRECIST 기반 iORR

[0350] · RECIST당 DCR

[0351] · iRECIST당 iDCR

[0352] · RECIST당 DOR

[0353] · iRECIST당 iDOR

[0354] · RECIST당 PFS

[0355] · iRECIST당 면역 PFS(iPFS)

[0356] · RECIST당 DRR(파트 B 및 파트 C5, C6, C7)

[0357] · iRECIST당 iDRR(파트 B 및 파트 C5, C6, C7).

[0359] **약동학, 약력학 및 면역원성의 평가**

[0360] **약동학**

[0361] 서열번호 1 PK의 평가를 위한 혈청 샘플은 소정 시점에서 각 대상체로부터 획득되었다. Meso Scale Discovery 플랫폼을 사용하는 검증된 전기화학발광 방법은 인간 혈청에서 서열번호 1의 정량화에 사용된다. 비구획 PK 분석을 수행하여 서열번호 1의 PK 매개변수를 추정하였다.

[0362] **면역원성**

[0363] 항서열번호 1 항체 유도를 평가하기 위한 혈청 샘플은 소정의 시점에서 각 대상체로부터 획득되었다. Meso Scale Discovery 플랫폼을 사용하는 검증된 전기 화학발광 방법을 인간 혈청에서 서열번호 1에 대한 항약물 항체 검출용으로 사용하였다. 각 연구 대상체에 대한 면역 반응 유도의 평가는 투여 전 및 투여 후 샘플 결과의 비교를 기반으로 했다.

[0364] **약역학 및 바이오마커**

[0365] 다양한 바이오마커의 약력학적 반응은 연구의 모든 대상체로부터 수집된 혈액 및 혈청 샘플에서 평가되었다. 추가의 바이오마커 분석은 연구 대상체에 대해 임의적인 종양 조직 샘플에서 수행되었다.

[0366] **혈액 기반 바이오마커**

[0367] 서열번호 1의 약력학적 효과는 소정의 시점에서 각 대상체로부터 유세포 분석에 의해 말초 혈액에서 순환 CD8⁺ T 세포, T_{regs}, 및 NK 세포를 측정함으로써 평가되었다. 또한, 혈청 샘플은 소정의 시점에서 각 대상체로부터 획득되었다. 인터페론-γ, 종양 괴사 인자-α, IL-1β, IL-6 및 IL-10을 포함하는 여러 전염증성 사이토카인의 농도가 결정되었다. 순환 종양 DNA(ctDNA)도 또한 소정의 시점에서 측정되었다.

[0368] **종양 조직 바이오마커**

[0369] **종양 생검**

- [0370] 생검을 통한 새로운 종양 샘플의 수집은 연구 동안 동의한 대상체로부터 기준선에서 수집되었다. 이들 샘플은 면역 활성화의 마커에 대한 면역조직화학 및/또는 면역형광에 의해 분석되었다. 그들은 또한 NanoString과 같은 방법을 사용하여 유전자 발현 분석에 사용되었다. 치료 중 결과와 기준선 결과의 비교를 사용하여 종양 미세환경에 대한 약리학적 영향을 입증하였다. 기준선 종양 조직의 분석은 상판 분석에 사용되었다.
- [0371] **일반적인 통계 방법론**
- [0372] 통계 분석 방법은 아래에 기재되어 있다. 일반적으로, 요약 통계(연속 변수의 n, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값 및 최대값 및 카테고리 변수의 각 카테고리에서 대상체 수 및 백분율)가 평가된 변수에 대해 제공되었다. 데이터는 파트 A, 파트 B 및 파트 C에 대해 개별적으로 요약되었다. 기준선은 개별적으로 각 파트에 대한 연구 치료 투여의 첫 투여 전의 마지막 값으로 정의된다.
- [0373] **전체 반응률**
- [0374] ORR의 평가는 RECIST 1.1에 따라 정의된 바와 같이 방사선 또는 사진 이미지의 조사원의 검토를 기반으로 했다. 전반적인 반응률은 항종양 활성에 대해 평가할 수 있는 대상체의 수 중 CR 또는 PR의 객관적인 증거를 갖는 대상체의 비율로 정의된다.
- [0375] 분석 단계에서, 임의의 확인 요건을 고려하여 연구 치료 시작 후 기록된 최상의 반응으로서 각 대상체에 대해 최상의 ORR이 할당되었다. 적용 가능한 경우, 질환 진행 또는 새로운 항암 치료의 시작 후 기록된 반응은 제외되었다.
- [0376] ORR은 연구의 용량 증량 부분(파트 A), 연구의 용량 확장 부분(파트 B) 및 연구의 병용 요법 파트(파트 C)의 대상체에 대해 개별적으로 계산되었다. ORR의 요약은 빈도, 백분율 및 95% 신뢰 구간(CI)으로 제시되었다. CI는 작은 샘플 크기가 제공된 정확한 접근법을 사용하여 획득되었다. 각 방문에서 보고된 모든 병변의 직경의 합계는 스파이더 플롯(경시적 변화 %)과 폭포 플롯(최상의 변화 %)에 의해 그래프화되었다. 수여자 플롯은 대상체의 반응 특성을 나타내는 데 사용되었다.
- [0377] **면역 전체 반응률**
- [0378] iRECIST를 사용하여 할당된 반응은 RECIST 1.1을 사용하여 할당된 반응과 구별하기 위해 접두사 "i"(즉, 면역)를 갖는다. 객관적인 종양 반응을 확립하는 데 사용되는 원칙은 RECIST 1.1에서 크게 변경되지 않았지만, iRECIST의 주요 변화는 RECIST 1.1의 진행이 다음 평가에서 종양 수축으로 이어지는 경우 막대를 재설정하는 개념이다. iRECIST는 RECIST 1.1 원칙에 기초하여 iUPD(면역 미확인 진행성 질환)를 정의한다. iUPD의 기준이 충족되지 않은 경우 원칙은 RECIST 1.1을 따른다. 그러나, iUPD의 기준이 충족되면, 다음 시점 반응은 iUPD, iSD, iPR, iCR 또는 iCPD(면역 확인된 진행성 질환)일 수 있다. iRECIST의 경우, 최상의 전체 반응(iBOR)은 임의의 확인 요건을 고려하여 연구 치료의 시작부터 연구 치료 종료까지 기록된 최상 시점 반응이다. 면역 전체 반응률은 iBOR을 기반으로 하였다. iBOR은 연구의 용량 증량 부분(파트 A), 연구의 용량 확장 부분(파트 B) 및 연구의 병용 요법 파트(파트 C)의 대상체에 대해 개별적으로 계산되었다. 스파이더 플롯, 폭포 플롯 및 수여자 플롯을 사용하여 대상체의 반응 특성을 나타냈다.
- [0379] **질환 통제율**
- [0380] 질환 통제율은 사이클 4 또는 이후 CR, PR 또는 SD의 객관적인 증거를 갖는 대상체의 비율로서 정의된다. DCR은 연구의 용량 증량 부분(파트 A), 연구의 용량 확장 부분(파트 B) 및 연구의 병용 요법 파트(파트 C)의 대상체에 대해 개별적으로 계산되었다. DCR의 요약은 빈도, 백분율 및 95% CI에 의해 제시되었다. CI는 작은 샘플 크기가 제공된 정확한 접근법을 사용하여 획득되었다.
- [0381] **면역 질환 통제율**
- [0382] 면역 질환 통제율은 사이클 4 또는 이후에 iCR, iPR 또는 iSD의 객관적인 증거를 갖는 대상체의 비율로서 정의된다. iDCR은 연구의 용량 증량 부분(파트 A), 연구의 용량 확장 부분(파트 B) 및 연구의 병용 요법 파트(파트 C)의 대상체에 대해 개별적으로 계산되었다. iDCR의 요약은 빈도, 백분율 및 95% CI에 의해 제시되었다. CI는 작은 샘플 크기가 제공된 정확한 접근법을 사용하여 획득되었다.
- [0383] 반응 지속 기간(파트 B 및 파트 C)
- [0384] 반응(CR 또는 PR)의 첫 번째 문서화로부터 객관적인 종양 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망의 첫 번째 문서화까지의 시간으로서 정의된 반응의 지속 기간. 분석 마감일 현재 생존하고 진행 부재인 대상체는 임의의 새로

은 항암 치료의 시작 전에 마지막 평가 가능한 종양 반응 평가에서 검열될 것이다. 사망 또는 문서화된 진행이 있는 방문 이전에 2회 이상의 연속 누락 반응 평가를 받은 대상체는 대상체가 무진행으로 문서화되었을 때 종양 평가의 마지막 날짜에 검열될 것이다. 병변 부위에서 임의의 새로운 항암 치료를 시작하기 전에 CR 또는 PR를 달성하지 않은 대상체는 분석으로부터 제외될 것이다. 반응률은 RECIST 반응자에 대해 계산되었다. 파트 B의 경우, DOR은 다음과 같이 계산되었다(주 단위): (파트 B의 PD/사망일 - 파트 B의 첫 번째 반응 (CR 또는 PR) 날짜 + 1)/7. 파트 C 경우, DOR은 다음과 같이 계산되었다(주 단위): (파트 C의 PD/사망일 - 파트 C의 첫 번째 반응 (CR 또는 PR) 날짜 + 1)/7. DOR의 분포는 카플란-마이어 방법론을 사용하여 파트 B와 파트 C에 대해 추정되었다. 중앙 지점 추정 DOR은 CR 또는 PR를 경험한 대상체에 의한 항종양 평가 가능한 집단에 기초한 양측 95% CI와 함께 제공되었다. 카플란-마이어 곡선이 제공되었다.

[0385] **반응의 면역 지속 기간 (파트 B 및 파트 C)**

[0386] 반응의 면역 지속 기간은 반응(iCR 또는 iPR)의 첫 번째 문서화로부터 객관적인 종양 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망의 첫 번째 문서화까지의 시간으로서 정의된다. 분석 마감일 현재 생존하고 진행 부재인 대상체는 임의의 새로운 항암 치료의 시작 전에 마지막 평가 가능한 종양 반응 평가에서 검열된다. 사망 또는 문서화된 진행이 있는 방문 이전에 2회 이상의 연속 누락 반응 평가를 받은 대상체는 대상체가 무진행으로 문서화되었을 때 종양 평가의 마지막 날짜에 검열되었다. 병변 부위에서 임의의 새로운 항암 치료를 시작하기 전에 iCR 또는 iPR를 달성하지 않은 대상체는 분석으로부터 제외되었다. 반응률은 iRECIST 반응자에 대해 계산되었다. 파트 B의 경우, iDOR은 다음과 같이 계산되었다(주 단위): (파트 B의 iPD/사망일 - 파트 B의 첫 번째 반응 (iCR 또는 iPR) 날짜 + 1)/7. 파트 C 경우, iDOR은 다음과 같이 계산되었다(주 단위): (파트 C의 iPD/사망일 - 파트 C의 첫 번째 반응 (iCR 또는 iPR) 날짜 + 1)/7. iDOR의 분포는 카플란-마이어 방법론을 사용하여 파트 B와 파트 C에 대해 추정되었다. 중앙 지점 추정 iDOR은 iCR 또는 iPR를 경험한 대상체에 의한 항종양 평가 가능한 집단에 기초한 양측 95% CI와 함께 제공되었다. 카플란-마이어 곡선이 제공되었다.

[0387] **지속적인 반응률 (파트 B 및 파트 C)**

[0388] 지속적인 반응률은 6개월 동안 연속적으로 지속되고 연구 약물 시작 후 12개월 이내의 어느 시점에 개시되는 객관적인 반응(RECIST1.1에 따른 완전 또는 부분 반응)을 갖는 대상체의 백분율로서 정의된다. DRR은 각 종양 유형에 의해 요약되었다. DRR의 요약은 빈도, 백분율 및 95% CI에 의해 제시되었다. CI는 작은 샘플 크기가 제공된 정확한 접근법을 사용하여 획득되었다.

[0389] 면역 지속적 반응률(iDRR)은 6개월 동안 연속적으로 지속되고 연구 약물 시작 후 12개월 이내의 어느 시점에 개시되는 객관적인 반응(iRECIST에 따른 완전 또는 부분 반응)을 갖는 대상체의 백분율로서 정의된다. iDRR은 각 종양 유형에 의해 요약되었다. iDRR의 요약은 빈도, 백분율 및 95% CI에 의해 제시되었다. CI는 작은 샘플 크기가 제공된 정확한 접근법을 사용하여 획득되었다.

[0390] **무진행 생존 (파트 B 및 파트 C)**

[0391] 서열번호 1의 첫 번째 투여부터 객관적인 종양 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망의 첫 번째 문서화까지의 시간으로 정의된 무진행 생존. 질환 진행이 없거나 사망하지 않은 대상체는 대상체가 무진행이었던 마지막 공지된 시간에 검열되었다. 대상체가 문서화된 진행 또는 사망 전에 새로운 항암 치료(전신 또는 국소)를 시작하거나 대상체가 문서화되지 않은 임상 질환 진행으로 인한 연구로부터 제외되는 경우, 대상체가 개입 전에 무진행으로서 문서화된 경우 대상체는 최종 평가에서 검열되었다. 문서화된 진행을 갖는 방문(또는 사망) 이전에 2회 이상 연속 누락 반응 평가를 받은 대상체는 대상체가 무진행인 것으로 문서화될 때 종양 평가의 마지막 날짜에 검열되었다. 파트 B의 경우, PFS는 다음과 같이 계산되었다(주 단위): (파트 B의 PD/사망일 - 파트 B의 첫 번째 투여 날짜 + 1)/7. 파트 C 경우, PFS는 다음과 같이 계산되었다(주 단위): (파트 C의 PD/사망일 - 파트 C의 첫 번째 투여 날짜 + 1)/7. PFS의 생존 분포는 카플란-마이어 방법론을 사용하여 추정되었다. 중앙 PFS는 항종양 평가 가능한 집단에 기초한 양측 95% CI와 함께 제공되었다. 또한, 카플란-마이어 곡선이 제공되었다. 6개월 및 1년 PRS 비율은 카플란-마이어 추정치를 사용하여 추정되었다.

[0392] **면역 무진행 생존 (파트 B 및 파트 C)**

[0393] 면역 무진행 생존은 첫 번째 투여로부터 객관적인 종양 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망의 첫 번째 문서화까지의 시간으로서 정의된다. 질환 진행을 갖지 않거나 사망하지 않은 대상체는 대상체가 무진행이었던 마지막 공지된 시간에 검열되었다. 대상체가 문서화된 진행 또는 사망 전에 새로운 항암 치료(전신 또는 국소)를 시작하거나 대상체가 문서화되지 않은 임상 질환 진행으로 인한 연구로부터 제외되는 경우, 대상체가 개입 전에 무

진행으로서 문서화된 경우 대상체는 최종 평가에서 검열되었다. 문서화된 진행을 갖는 방문(또는 사망) 이전에 2회 이상 연속 누락 반응 평가를 받은 대상체는 대상체가 무진행인 것으로 문서화될 때 중앙 평가의 마지막 날에 검열되었다. 파트 B의 경우, iPFS는 다음과 같이 계산되었다(주 단위): (파트 B의 iPD/사망일 - 파트 B의 첫 번째 투여 날짜 + 1)/7. 파트 C 경우, PFS는 다음과 같이 계산되었다(주 단위): (파트 C의 iPD/사망일 - 파트 C의 첫 번째 투여 날짜 + 1)/7. iPFS의 생존 분포는 카플란-마이어 방법론을 사용하여 추정될 것이다. 중앙 iPFS는 항종양 평가 가능한 집단에 기초한 양측 95% CI와 함께 제공되었다. 또한, 카플란-마이어 곡선이 제공되었다. 6개월 및 1년 iPRS 비율은 카플란-마이어 추정치를 사용하여 추정되었다.

[0394] 약동학 분석

[0395] *개별 혈청 농도 및 농도-시간 데이터가 제시되었고, 기술적 통계를 사용하여 그래프와 표 형식으로 요약되었다. 약동학적 매개변수는 기술적 통계를 사용하여 요약되었다. 개별 PK 농도의 대상체 목록이 제공되었다. 농도 데이터는 공칭(프로토콜-지정됨) 샘플링 시간에 따라 요약되었다. 약동학적 매개변수는 Phoenix WinNonlin Professional(버전 6.1 또는 이후, Pharsight Corporation)을 사용한 비구획 분석 방법에 의해 계산되었고; 투여로부터의 실제 경과 시간은 개별 혈청 PK 매개변수를 추정하는 데 사용될 것이다. 필요에 따라, 용량 비례 및 추가 PK 분석을 수행하였다.

[0396] 약력학적 분석

[0397] 약력학적 데이터는 기술적으로 요약되었다. 가능한 경우, 혈청 PK 매개변수 또는 서열번호 1의 농도와 약력학적 반응의 관계는 상관 분석 또는 육안 검사에 의해 평가하였다.

[0398] 면역원성 분석

[0399] 항서열번호 1 항체의 존재가 결정되었고, 데이터는 코호트/용량 수준에 의해 요약되었다.

[0400] 조직 바이오마커 분석

[0401] 기준선 값, 치료 후 값, TIL 밀도 변화, 세포독성 TIL의 비율, 면역억제성 TIL 및 면역세포 매개 사멸 신호의 밀도가 요약되었다. 항종양 효능 중점(최상의 전반적인 반응, 무진행 생존)과 중앙 조직으로부터 유래된 중점에 대한 기준선 상태(또는 값) 사이의 상관 관계가 추정되었다. 효능 중점은 기준선 상태 또는 낮은 값과 높은 값을 기준으로 개별적으로 요약되었다. 항종양 효능 중점(최상의 전반적인 반응, 무진행 생존)과 중앙 조직 유래 중점의 치료 후 기준선으로부터의 변화 사이의 상관 관계가 추정되었다.

[0402] 서열번호 1의 6 μ g/kg 용량을 받고 있는 환자의 부분 및 완전 반응

[0403] 진행 중인 단계 1/2 연구의 초기 데이터는 6 μ g/kg의 서열번호 1을 받고 있는 파트 B 단일 요법 용량 확장 코호트 동안 요도 흑색종 환자에게 부분 반응을 제공했다. 연구에 참여하기 전에, 환자는 요도 흑색종에 대한 외과적 절개로 치료받은 후 1년 동안 보조 니볼루맵 치료를 받았다. 연구 도중, 이 환자는 사이클 1과 사이클 8 치료 사이에 혈청 락테이트 탈하이드로게나제(LDH)의 감소를 보였다. 연구 중, 환자는 다음과 같이 각 치료 사이클 동안 다음과 같은 이점을 가졌다: 사이클 2 - 안정한 질환(SD); 기준선으로부터 표적 병변의 8% 증가; 사이클 4 - SD; 기준선으로부터 표적 병변의 17% 감소; 사이클 6 부분 반응(PR); 기준선으로부터 병변의 32% 감소; 사이클 8- RECIST에 따라 확인된 PR, 기준선으로부터 표적 병변의 35% 감소.

[0404] 웹브롤리주맵과 조합하여 3 μ g/kg 용량의 서열번호 1을 받고 있는 환자의 부분 및 완전 반응

[0405] 3 μ g/kg 용량의 서열번호 1의 조합을 웹브롤리주맵과 함께 받고 있는 환자에서 진행 중인 단계 1/2 연구의 초기 데이터는 각각 다음 유형의 암을 갖는 환자에서 적어도 하나의 완전 반응(CR) 및 일부 부분 반응(PR)을 산출했다: 난소(CR); 난소(PR); 난소(PR) 식도(PR); 및 TNBC(iRECIST에 의한 iPR).

[0407] 8 μ g/kg/일에서 코호트 6의 확장 용량으로부터의 데이터

[0408] IV 투여 후 서열번호 1의 약동학

[0409] 실시예 1에서 논의된 바와 같이, RP2D는 6 μ g/kg의 1일 용량인 것으로 결정되었다. 연구 설계에 따라, 새로운 코호트 6은 8 μ g/kg의 1일 용량으로 테스트하기 위해 연구에 등록하기 시작했다. 두 명의 환자가 등록되었고 최대 4명의 환자가 등록될 것으로 예상되었다. 다음은 등록될 처음 두 명의 환자로부터 받은 데이터이다.

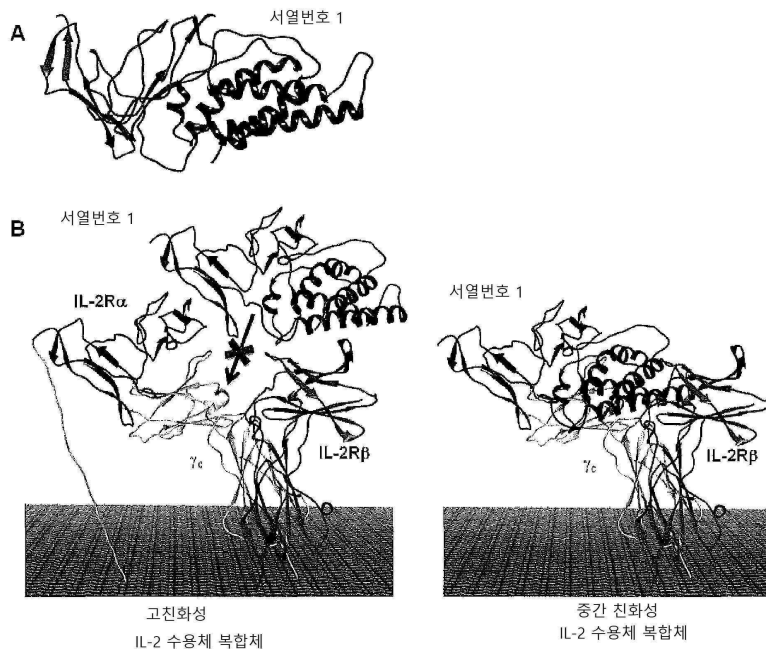
[0410] 서열번호 1의 첫 번째 IV 투여(사이클 1, 1일제) 후의 서열번호 1의 혈청 농도 대 시간 프로파일은 도 11에 도

시되어 있다. 실시예 1에 기재된 파트 A에서 평가된 용량 범위에 걸쳐 서열번호 1의 평균 피크(C_{max}) 및 총 혈청 노출(AUC)이 도 12에 제시된다.

- [0411] 서열번호 1의 제1 IV 투여 후, 최대 혈청 서열번호 1 농도는 30분(0.5시간) 주입 완료시에 도달되었고, 그 후 기하급수적으로 감소되었다. 서열번호 1에 대한 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{last})은 용량 증가에 따라 증가했다. C_{max} 의 증가는 $0.1\mu\text{g/kg}$ 내지 $8\mu\text{g/kg}$ 의 용량 범위에 걸쳐 대략적으로 용량 비례적이었다. AUC_{last} 의 증가는 $0.1\mu\text{g/kg}$ 내지 $3\mu\text{g/kg}$ 의 용량 범위에 걸쳐 용량 비례보다 컸지만, $3\mu\text{g/kg}$ 내지 $8\mu\text{g/kg}$ 에서 대략적으로 용량 비례적이었다.
- [0412] 서열번호 1의 IV 투여를 위한 권장된 단계 2 용량(실시예 1)으로서 $6\mu\text{g/kg}$ 의 용량이 선택되었다. $8\mu\text{g/kg}$ 에서의 등록은 이 용량 수준으로 치료된 2명의 환자로 진행 중이다.
- [0413] IV 투여 후 서열번호 1의 약역학적 효과
- [0414] IV 서열번호 1에 의한 처음 2개의 치료 사이클 후 말초 혈액 중 총 NK 세포, 총 $CD8^+$ T 세포 및 조절 T 세포(Treg)의 세포 집단의 시간 경과가 도 13에 도시되어 있다. 단계에서 평가된 용량 범위에 걸쳐 총 NK 세포, 총 $CD8^+$ T 세포 및 Treg에서 사이클 1, 8일째(C1D8) 및 사이클 2, 8일째(C2D8)에 대한 기준선으로부터 배수 변화(FCB)가 도 14에 도시되어 있다.
- [0415] 서열번호 1은 Treg 세포에 대한 최소의 비용량 의존적 효과와 함께 순환 NK 및 $CD8^+$ T 세포에서 용량 의존적 증가를 유도하였고, 6 및 $8\mu\text{g/kg}$ 용량 수준은 Treg 프로파일의 유의한 변화 없이 NK 세포 및 $CD8^+$ T 세포의 가장 강력한 상승을 갖는다.
- [0416] 또한, 서열번호 1의 다양한 용량 수준으로 치료된 환자의 혈청 사이토카인 농도를 평가할 때, 인터페론 감마($IFN\gamma$) 및 IL-6의 혈청 농도의 일시적인 상승이 더 높은 용량($>1\mu\text{g/kg}$)의 서열번호 1을 받고 있는 환자에서 관찰되었다(도 15). 피크 IL-6 반응은 $3\mu\text{g/kg}$ 의 용량 수준에서 흥미롭게 관찰되었으며, 6 및 $8\mu\text{g/kg}$ 을 포함하는 $3\mu\text{g/kg}$ 이상의 용량에서 혈청 IL-6 수준이 감소되었다.
- [0417] IL-6은 항종양 반응에 기여하는 것으로 여겨지지 않지만, 일반적인 염증 및 발열을 포함한 치료의 부작용과 관련될 가능성이 있는 전염증성 사이토카인이다. 혈청 및 종양 부위에서 IL-6 수준의 증가는 여러 암에서 입증되었다. 일반적으로, 이 증가는 불량한 예후 및 낮은 생존율을 수반한다. IL-6의 하향조절은 암 치료에 대한 더 나은 반응과 상관관계가 있다.
- [0418] $IFN\gamma$ 는 세포독성 이펙터 세포 기능의 매우 중요한 마커이며, $CD8^+$ T 세포와 NK 세포는 활성화시 $IFN\gamma$ 를 생성한다. $IFN\gamma$ 는 항종양 면역 반응과 연관되어 있고, 서열번호 1의 3, 6, 및 $8\mu\text{g/kg}$ 의 용량 수준에서 유의한 상승이 관찰되었다. 특히, $IFN\gamma$ 의 상승은 6 및 $8\mu\text{g/kg}$ 의 용량 수준에서 관찰되었고, 여기서 IL-6 수준은 $3\mu\text{g/kg}$ 에서 관찰된 피크 수준보다 훨씬 더 낮았다. $8\mu\text{g/kg}$ 서열번호 1로 치료 후 관찰된 $IFN\gamma$ 수준은 3 및 $6\mu\text{g/kg}$ 에서 관찰된 것보다 대략 4 내지 5배 더 높았다. 이것은 6 및 $8\mu\text{g/kg}$ 의 용량 수준, 및 10, 12, $15\mu\text{g/kg}$ 이상의 잠재적으로 더 높은 용량 수준이 서열번호 1의 낮은 용량 수준과 비교하여 염증 활성화에 비해 항종양 면역 활성화와 관련하여 특별한 이점을 가질 수 있음을 시사한다.
- [0419] 본원에서 언급된 특허 및 과학 문헌은 당업자가 이용할 수 있는 지식을 확립한다. 본원에 인용된 모든 미국 특허 및 공개 또는 미공개 미국 특허 출원은 참고로 포함된다. 본원에 인용된 모든 공개된 외국 특허 및 특허 출원은 참고로 포함된다. 본원에 인용된 모든 다른 공개된 참고문헌, 문서, 원고 및 과학 문헌은 본원에 참고로 포함된다.
- [0420] 본 발명은 이의 바람직한 구현예를 참조하여 구체적으로 제시되고 기재되었지만, 당업자는 첨부된 청구범위에 포함된 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 형태 및 상세한 내용의 다양한 변경이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 본원에 기재된 구현예는 상호 배타적이지 않으며, 다양한 구현예의 특징은 본 발명에 따라 전체적으로 또는 부분적으로 조합될 수 있음도 또한 이해되어야 한다.

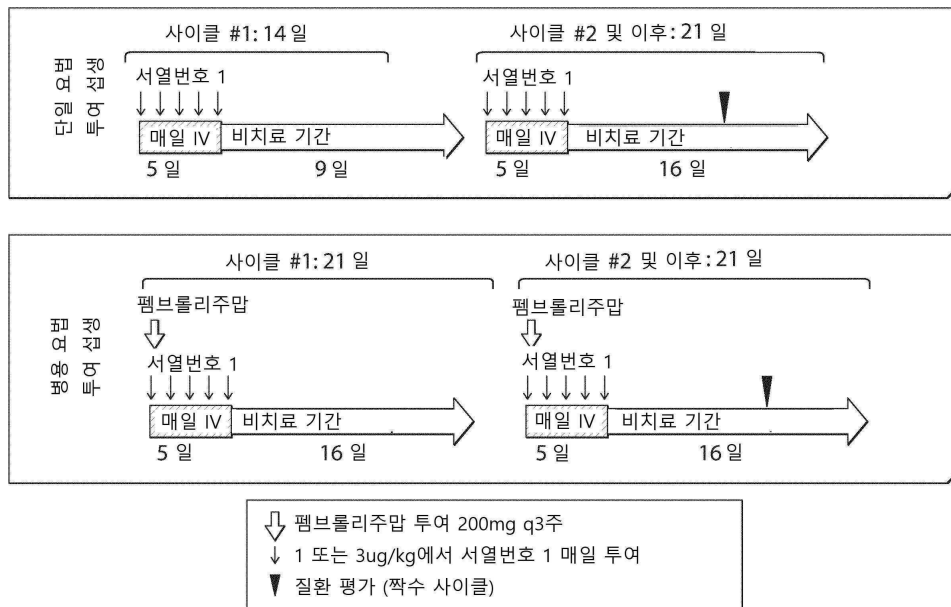
도면

도면1

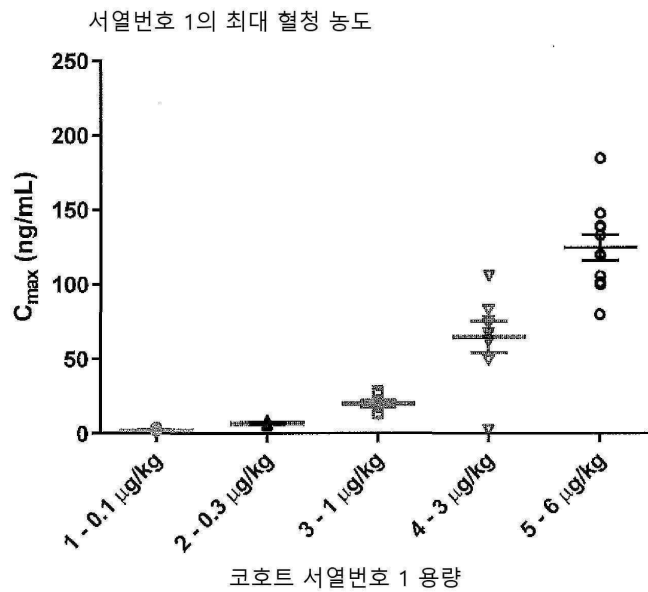
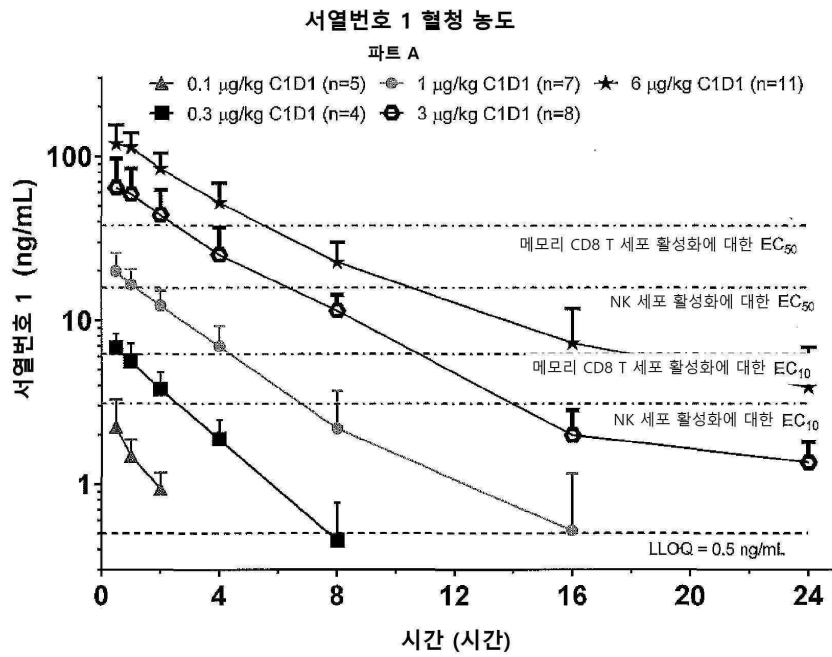


도면2

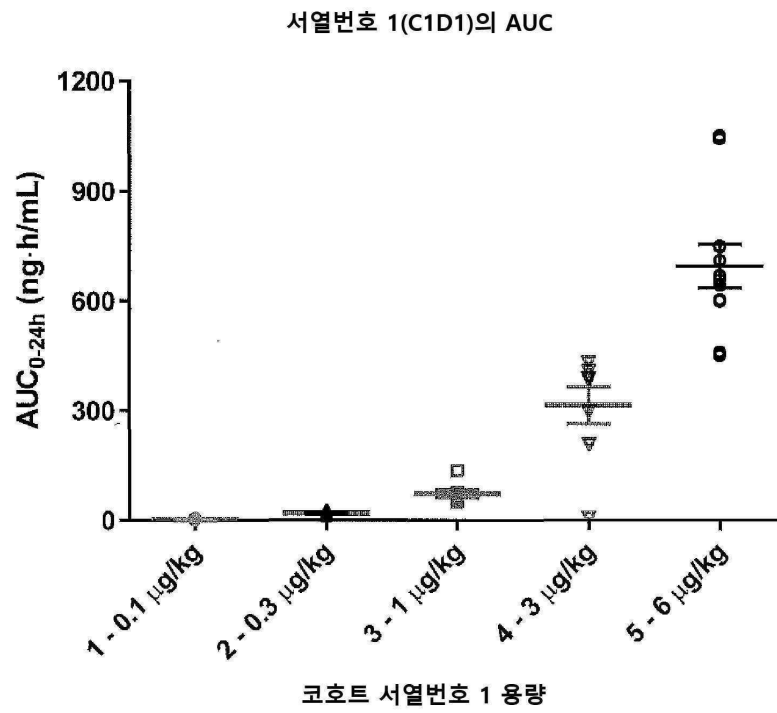
IV 서열번호 1 FIH 연구의 치료 섭생



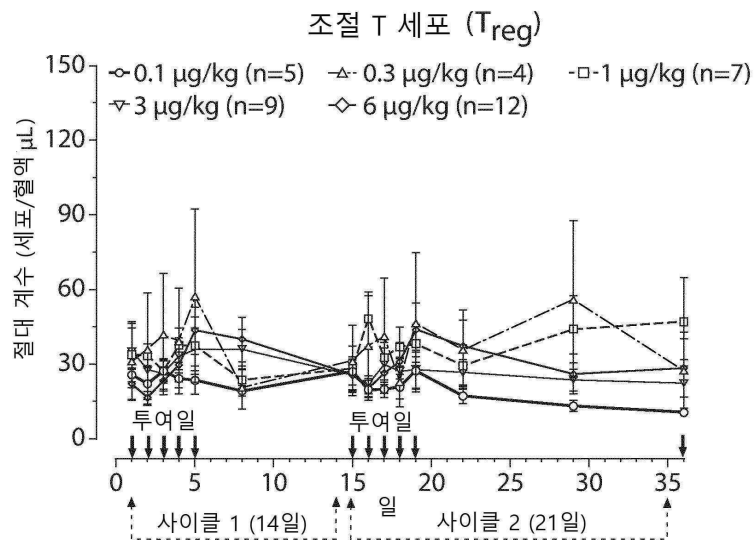
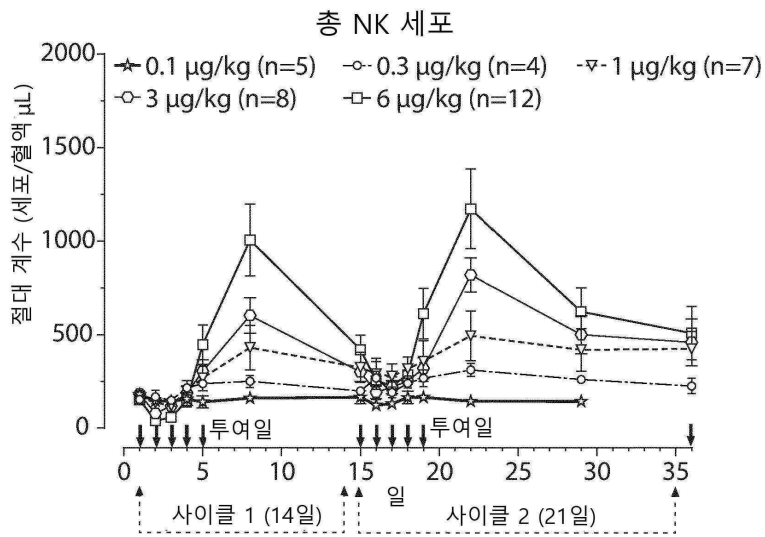
도면3a



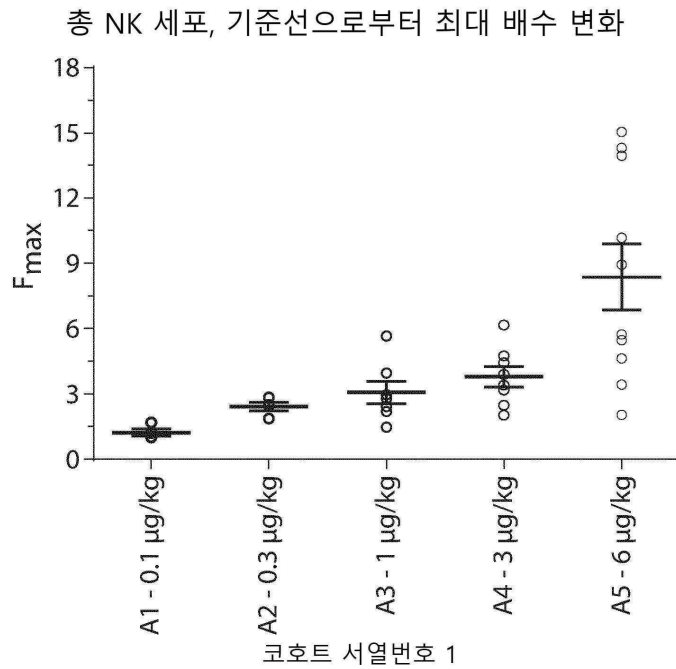
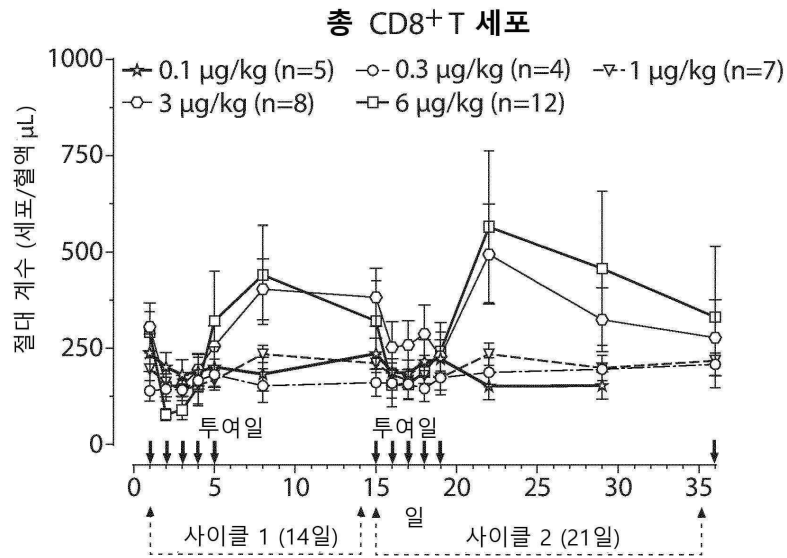
도면3b



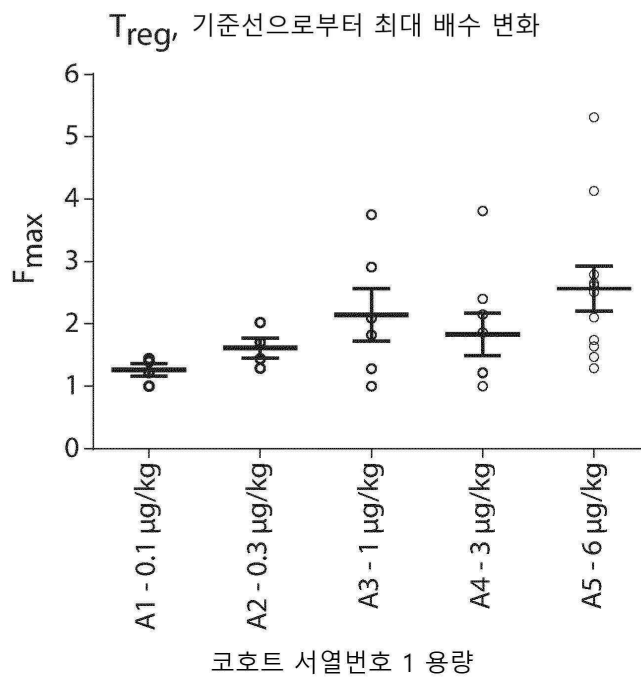
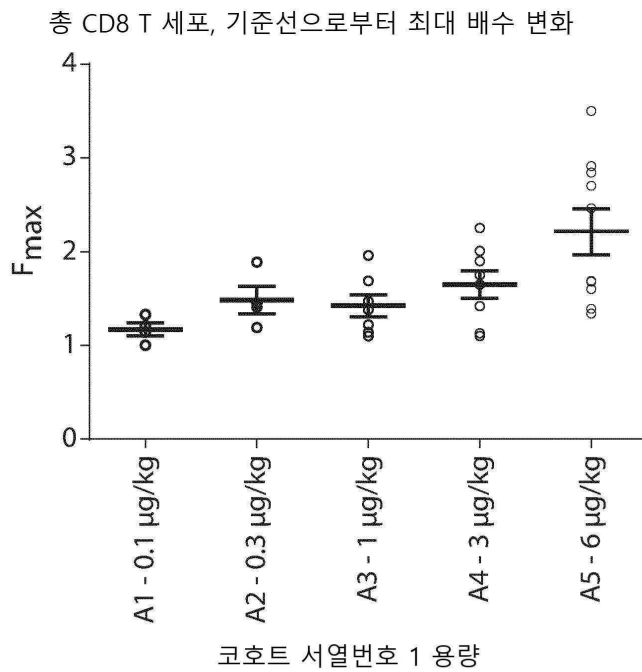
도면4a



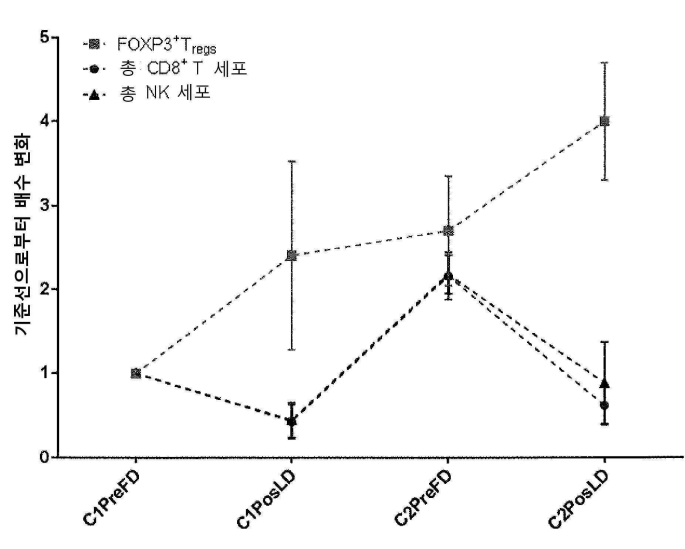
도면4b



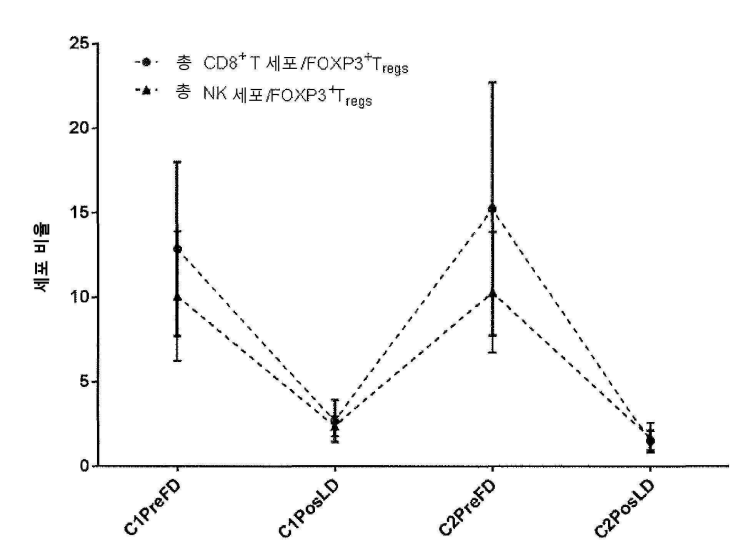
도면4c



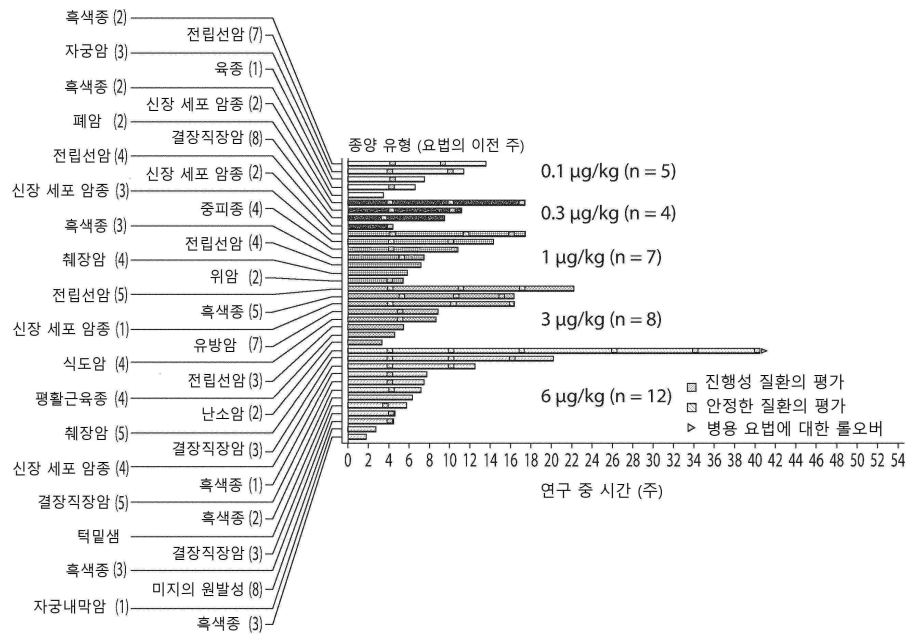
도면5



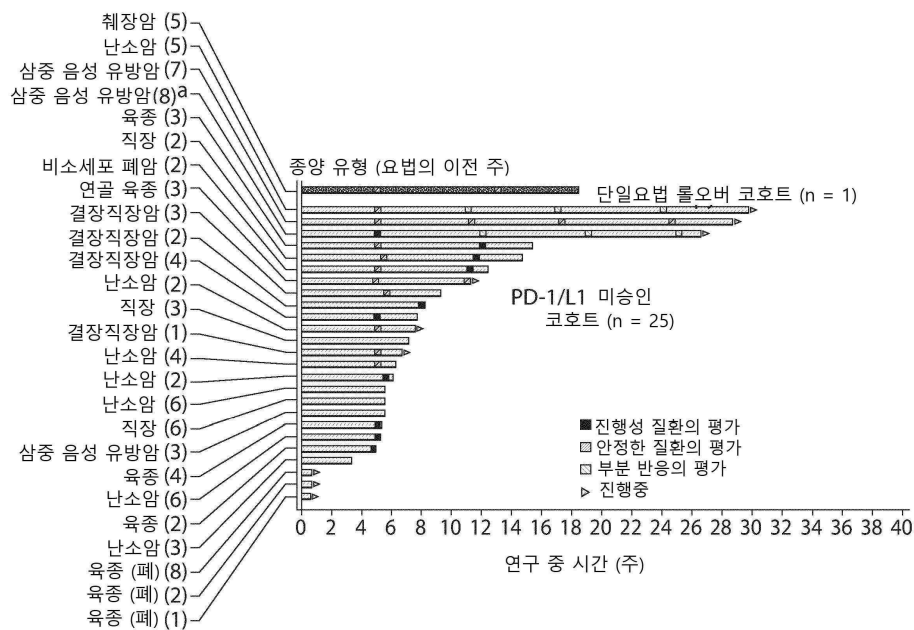
도면6



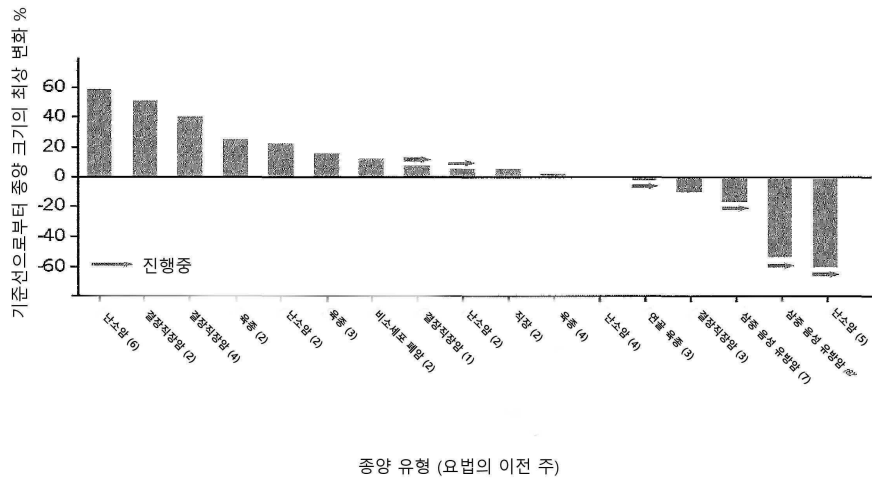
도면7



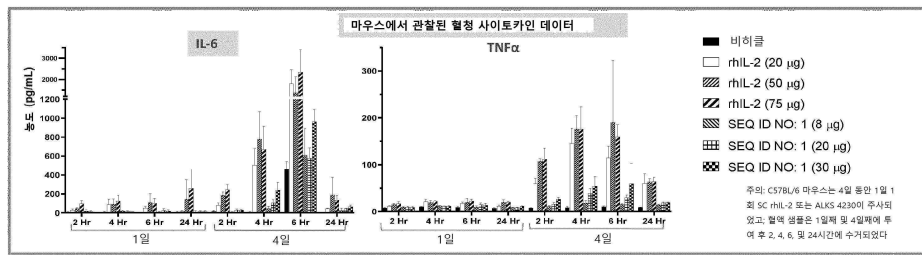
도면8



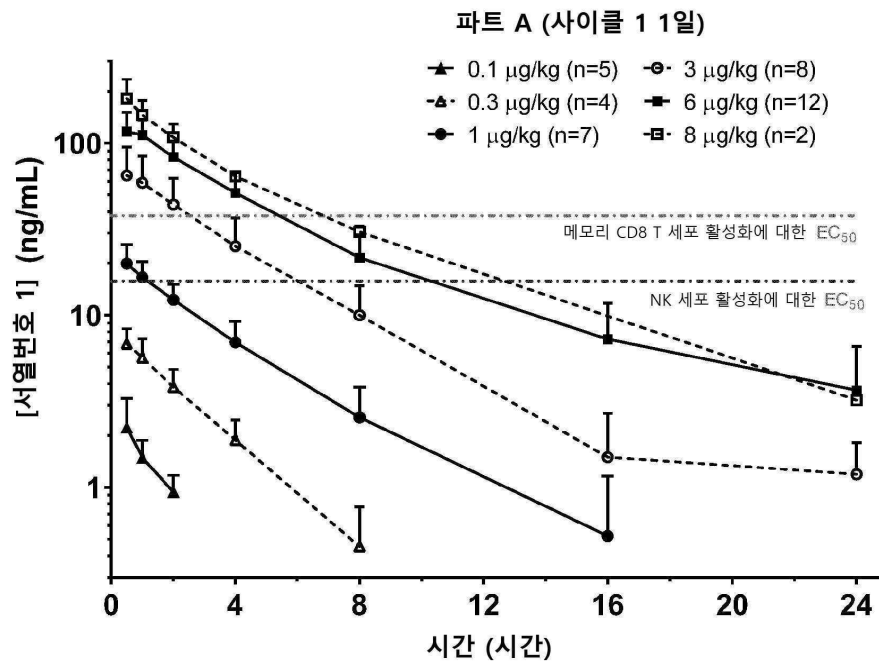
도면9



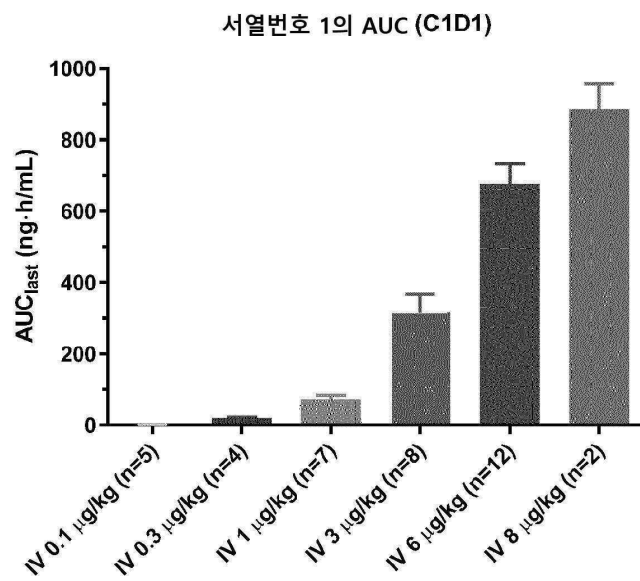
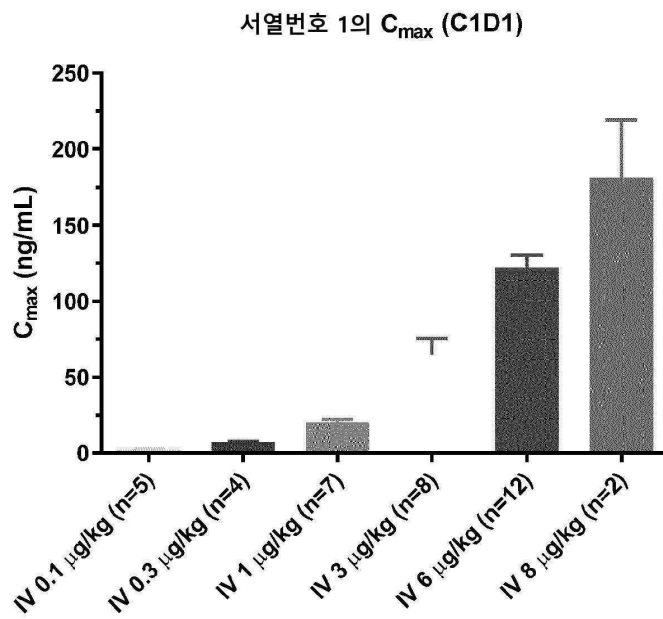
도면10



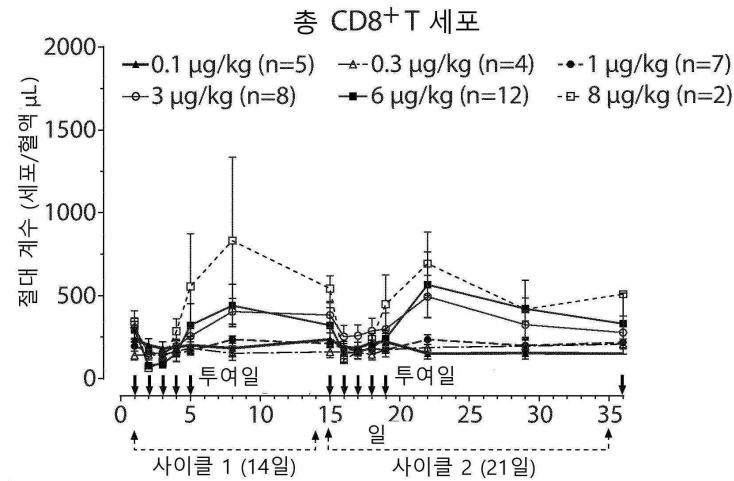
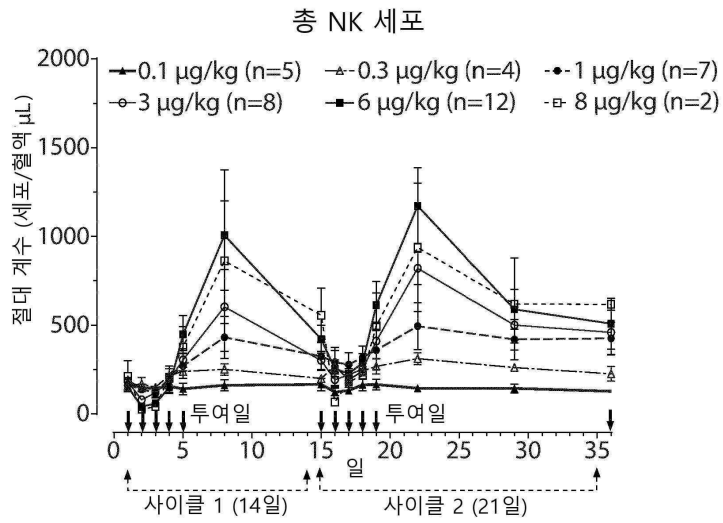
도면11



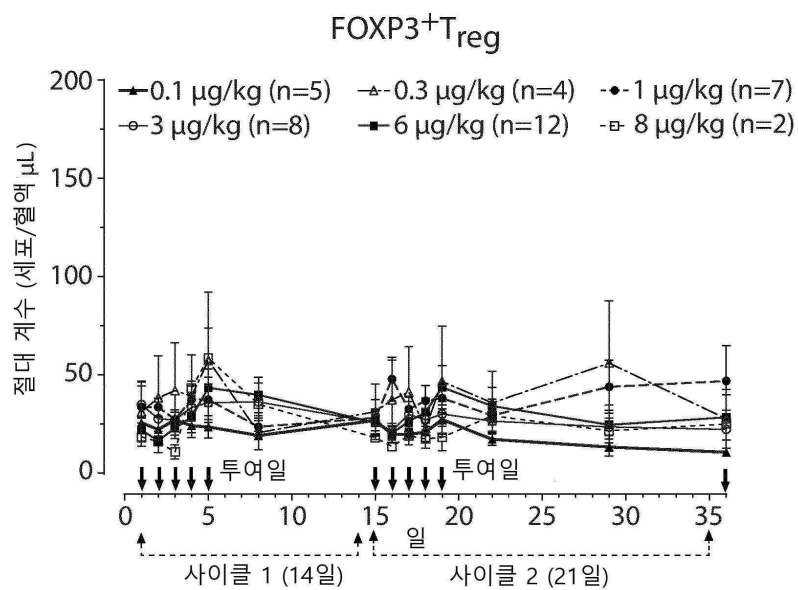
도면12



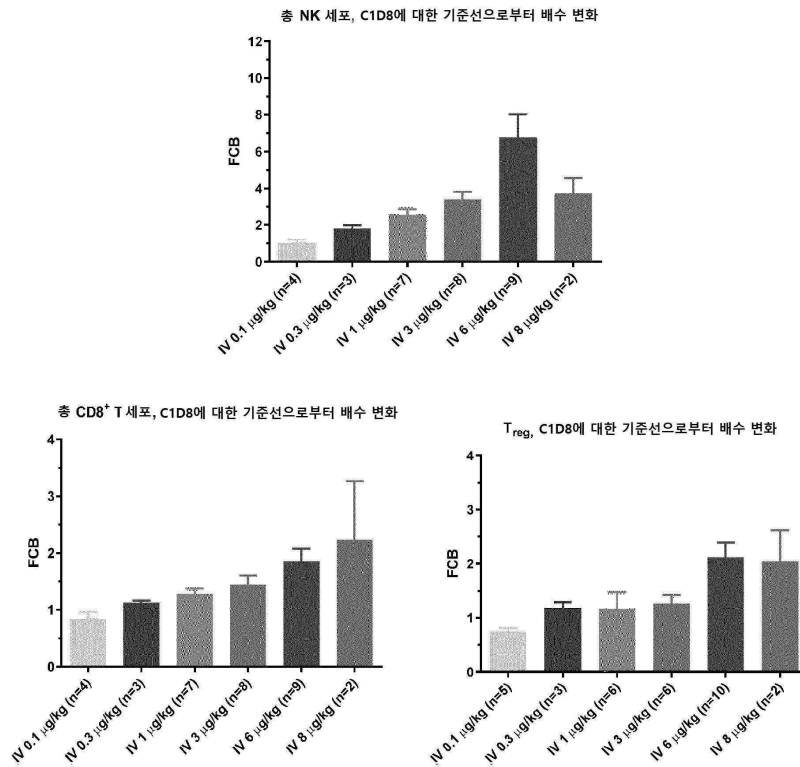
도면13a



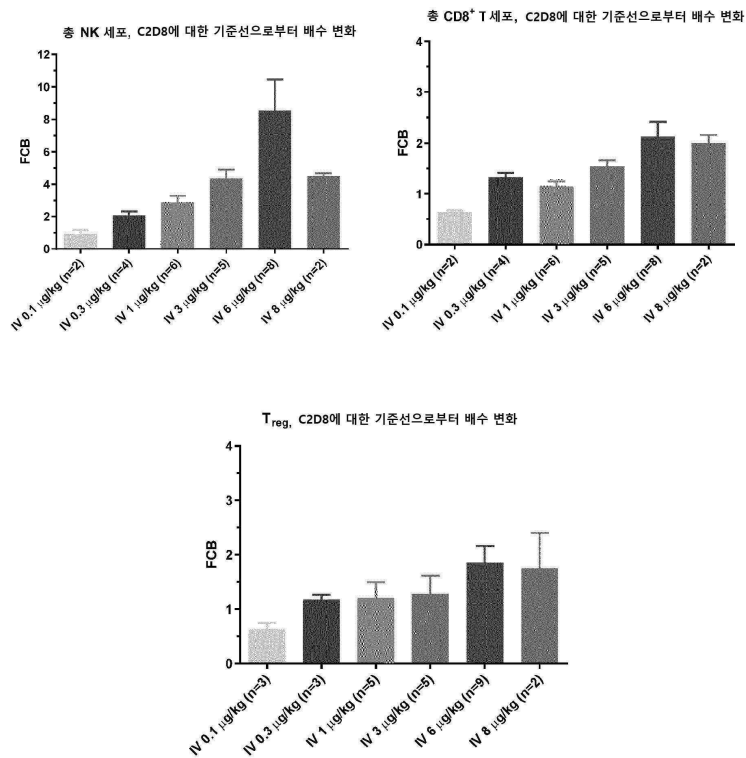
도면13b



도면14a



도면14b



도면15

