



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0069964
(43) 공개일자 2022년05월27일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 47/68</i> (2017.01) <i>A61K 31/4164</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/704</i> (2006.01) <i>A61K 39/00</i> (2006.01)
 <i>A61K 39/395</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)
 <i>C07K 16/28</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 47/6867</i> (2017.08)
 <i>A61K 31/4164</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7012445
 (22) 출원일자(국제) 2022년09월25일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년04월14일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2020/052674
 (87) 국제공개번호 WO 2021/062122
 국제공개일자 2021년04월01일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/905,701 2019년09월25일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 씨젠 인크.
 미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브
 에스.이. 21823</p> <p>(72) 발명자
 팬리, 토마스
 미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브 에스.이
 21823 시애틀 지네틱스, 인크. 내</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 김영</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 55 항

(54) 발명의 명칭 **조혈암의 치료를 위한 항-CD30 ADC, 항-PD-1 및 화학치료제 조합**

(57) 요약

본 개시내용은, 일반적으로 추가의 암 치료제 예컨대 관문 억제제, 및 화학치료적 섭생과 조합하여 항-CD30 항체 약물 접합체를 투여하는 단계를 포함하는 혈액학적 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/704 (2013.01)

A61K 39/3955 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2818 (2013.01)

C07K 16/2878 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/507 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 혈액학적 암을 치료하는 방법으로서, 항-CD30 항체 약물 접합체 및 항-PD-1 항체, 독소루비신 및 다카바진을 포함하는 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 항-CD30 항체 약물 접합체의 각 투여 후 적어도 30 분에 투여되는, 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 대략 60 분의 지속기간 동안 정맥내 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 항-CD30 항체 약물 접합체 요법을 이전에 받지 않았던 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD30 항체 약물 접합체가 항-CD30 항체 약물 접합체 요법을 이전에 받지 않았던 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD30 항체 약물 접합체 및 항-PD-1 항체가 매 2 주로 투여되는, 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여의 주기 1과 시작하여 투여되는, 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD30 항체 약물 접합체 및 항-PD-1 항체가 28-일 주기의 1 일차 및 15 일차에 투여되는, 방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD30 항체 약물 접합체 및 항-PD-1 항체가 6 이하 주기 동안 투여되는, 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD30 항체 약물 접합체 및 항-PD-1 항체가 4 내지 6 주기 동안 투여되는, 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 독소루비신 및 다카바진 (AD)으로 본질적으로 이루어지는 화학요법을 병용 요법으로서 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD30 항체 약물 집합체의 상기 항-CD30 항체는 하기를 포함하는 방법:

- i) 서열번호: 4에서 제시된 중쇄 CDR1, 서열번호: 6에서 제시된 중쇄 CDR2, 서열번호: 8에서 제시된 중쇄 CDR3; 및
- ii) 서열번호: 12에서 제시된 경쇄 CDR1, 서열번호: 14에서 제시된 경쇄 CDR2, 및 서열번호: 16에서 제시된 경쇄 CDR13.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD30 항체 약물 집합체의 상기 항-CD30 항체는 하기를 포함하는 방법:

- i) 서열번호: 2에서 제시된 중쇄 가변 영역에 적어도 85% 동일한 아미노산 서열; 및
- ii) 서열번호: 10에서 제시된 경쇄 가변 영역에 적어도 85% 동일한 아미노산 서열.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD30 항체 약물 집합체의 상기 항-CD30 항체가 단클론성 항-CD30 항체인, 방법.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD30 항체 약물 집합체의 상기 항-CD30 항체가 키메라 AC10 항체인, 방법.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 약물 집합체가 모노메틸 아우리스타틴 E 및 프로테아제-절단가능한 링커를 포함하는, 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단가능한 링커가 티올반응적 스페이서 및 디펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 18

제 16 항 또는 제 17 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단가능한 링커가 티올반응적 말레이미도카프로일 스페이서, 발린-시트룰린 디펩타이드, 및 p-아미노-벤질옥시카르보닐 스페이서로 이루어지는, 방법.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD30 항체 약물 집합체가 브렌톡시맵 베도틴인, 방법.

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 상기 항-PD-1 항체가 인간 PD-1에의 결합에 대하여 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵과 교차-경쟁하거나; (ii) 상기 항-PD-1 항체가 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵과 동일한 에피토프에 결합하거나; (iii) 상기 항-PD-1 항체가 니볼루맵이거나; (iv) 상기 항-PD-1 항체가 펌브롤리주맵인, 방법.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵인, 방법.

청구항 22

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 니볼루맵인, 방법.

청구항 23

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 암이 PD-L1, PD-L2, 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘다를 발현시키는 하나 이상의 세포를 포함하는, 방법.

청구항 24

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 암이 CD30-발현 암이고 상기 CD30 발현이 $\geq 10\%$ 인, 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 상기 CD30 발현이 FDA 승인된 테스트에 의해 측정되는, 방법.

청구항 26

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD30 항체 약물 접합체가 브렌톡시맙 베도틴이고 1.2 mg/kg으로 투여되며, 상기 항-PD-1 항체가 니볼루맙이고 240 mg/용량으로 투여되는, 방법.

청구항 27

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD30 항체 약물 접합체가 브렌톡시맙 베도틴이고 1.2 mg/kg으로 투여되며, 상기 항-PD-1 항체가 캄브롤리주맙이고 1-2 mg/kg, 또는 100-300 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 28

제 26 항 또는 제 27 항에 있어서, 독소루비신이 25 mg/m²의 용량으로 투여되고, 다카바진이 375 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 29

제 1 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서, 과립구형성 자극 인자를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 30

제 29 항에 있어서, 상기 과립구형성 자극 인자가 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여 후 1 일 내지 7 일에 예방적으로 투여되는, 방법.

청구항 31

제 29 항 또는 제 30 항에 있어서, 상기 과립구형성 자극 인자가 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여 후 2 일 내지 5 일에 투여되는, 방법.

청구항 32

제 29 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립구형성 자극 인자가 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여 후 약 24 시간 내지 약 36 시간에 투여되는, 방법.

청구항 33

제 29 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립구형성 자극 인자가 과립구-콜로니 자극 인자(GCSF)인, 방법.

청구항 34

제 33 항에 있어서, 상기 GCSF가 지속-작용 GCSF 또는 비 지속-작용 GCSF인, 방법.

청구항 35

제 33 항 또는 제 34 항에 있어서, 상기 GCSF가 지속-작용 GCSF이고, 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여 후 1 일 또는 2 일에 투여되는, 방법.

청구항 36

제 35 항에 있어서, 상기 G-CSF가 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여 후 약 24 시간 내지 약 36 시간에 투여되는, 방법.

청구항 37

제 33 항 또는 제 34 항에 있어서, 상기 G-CSF가 지속적으로 작용하지 않고, 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 일에 투여되는, 방법.

청구항 38

제 29 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립구형성 자극 인자가 5 내지 10 mcg/kg/일, 또는 300 내지 600 mcg/일, 또는 6 mg/용량의 용량 범위에서 투여되는, 방법.

청구항 39

제 29 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립구형성 자극 인자가 항-CD30 항체 약물 접합체 요법을 이전에 받지 않았던 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 40

제 29 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 항-CD30 항체 약물 접합체 투여 후 치료-응급 등급 3-4 호중구감소증을 경험하지 않았던 것인, 방법.

청구항 41

제 29 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립구형성 자극 인자가 정맥내로 또는 피하로 주어지는, 방법.

청구항 42

제 29 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립구형성 자극 인자가 단일 용량 또는 다중 용량으로 주어지는, 방법.

청구항 43

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 등급 3 또는 등급 4 신경병증을 나타낸다면, 말초 신경병증이 등급 2 이하로 감소하는 때까지 항-CD30 항체 약물 접합체 요법의 상기 투여가 보류되고 그 다음 0.9 mg/kg 항-CD30 항체 약물 접합체 요법이 투여되는, 방법.

청구항 44

제 43 항에 있어서, 상기 신경병증이 운동 신경병증 또는 감각 신경병증인, 방법.

청구항 45

제 1 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD30 항체 약물 접합체의 상기 용량이 말초 신경병증이 나타난다면 1 주 만큼 지연되고, 상기 신경병증이 등급 1 이하로 해소되거나 결정되는 경우 요법이 계속되는, 방법.

청구항 46

제 1 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 암이 고전적 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종 (CTCL), 및 역형성 대 세포 림프종 (ALCL)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 47

제 46 항에 있어서, 상기 혈액학적 암이 고전적 호지킨 림프종인, 방법.

청구항 48

제 47 항에 있어서, 상기 혈액학적 암이 거대(bulky) 병변이 있는 IIA 기, IIB 기, III 기 또는 IV 기 고전적 호지킨 림프종인, 방법.

청구항 49

제 46 항에 있어서, 상기 역형성 대 세포 림프종 (ALCL)이 전신 역형성 대 세포 림프종 (sALCL)인, 방법.

청구항 50

제 46 항에 있어서, 상기 피부 T-세포 림프종 (CTCL)이 균상 식육종 (MF)인, 방법.

청구항 51

제 50 항에 있어서, 상기 균상 식육종 (MF)이 CD30-양성 균상 식육종 (MF)인, 방법.

청구항 52

제 46 항에 있어서, 상기 피부 T-세포 림프종 (CTCL)이 원발성 피부 역형성 대 세포 림프종 (pcALCL)인, 방법.

청구항 53

제 52 항에 있어서, 상기 대상체가 이전 전신 요법을 받았던 것인, 방법.

청구항 54

제 45 항 내지 제 53 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체의 상기 혈액학적 암이 관문 억제제로 치료받지 않았던 것인, 방법.

청구항 55

제 1 항 내지 제 54 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 성인 환자인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련된 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본원은 2019년 9월 25일 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/905,701의 우선권의 이익을 주장하고, 이의 개시내용은 이로써 그 전체가 참고로 편입된다.

[0003] 전자적으로 제출된 자료의 참조에 의한 통합

[0004] 본 개시내용의 한 부분인 서열 목록은 텍스트 파일로서 명세서와 동반하여 제출된다. 서열 목록이 들어있는 텍스트 파일의 이름은 " 54784_Seqlisting.txt"이고, 이는 2020년 9월 24일 창작되었고, 크기가 7,899 바이트이다. 서열 목록의 주제는 그 전체가 참고로 본원에 편입된다.

[0005] 분야

[0006] 본 개시내용은, 일반적으로, 항-PD-1 항체와 조합하여, 그리고 임의로 독소루비신 및 다카바진을 포함하는 화학 치료적 섭생(regimen)과 조합하여, 항-CD30 항체 약물 접합체 요법으로 호지킨 림프종 및 기타 조혈 암의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 배경

[0008] 진단된-병기 호지킨 림프종을 가진 환자에 대한 성과는 지난 반세기 동안 극적으로 개선되었다.¹ 지역적 차이가 실재하여도, 가장 흔히 사용된 제1선(frontline) 섭생인, ABVD (독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 및 다카바진)는 1975년의 최초의 설명 이후로 수정되지 않았다.

[0009] III/IV 기 호지킨 림프종을 가진 환자들의 최대 30%는 난치성(refractory) 질환을 갖고 있거나 제1선 ABVD 후에

재발한다 (Canellos 등, N Engl J Med 1992;327:1478-84; Carde 등, J Clin Oncol 2016;34:2028-36; Gordon 등, J Clin Oncol 2013;31:684-91). ABVD의 4개 구성요소들 중 가장 적은 활성을 갖는 것으로 간주된 블레오마 이신은 예측할 수 없고 때때로 치명적인 폐 독성과 연관되고, 폐 증상으로 인해 화학요법의 주기 후반부(later cycle)로부터 종종 중단된다 (Canellos 등, J Clin Oncol 2004;22:1532-3; Martin 등, J Clin Oncol 2005;23:7614-20). 최근 연구는 18F-플루오로데옥시글루코스를 사용한 중간 양전자-방출 단층촬영 (PET)에 의해 가이드된 반응-적응된 요법이 치료에 대한 초기 반응에 의존하여 치료 강도가 탈-점증(de-escalated)/강화되는, 보다 개별화된 치료 접근법을 제공할 수 있음을 시사한다 (Borchmann 등, Haematologica 2017;102:Abstract S150; Johnson 등, N Engl J Med 2016;374:2419-29). 또한 새로운 약물을 확립된 백본에 편입하여 효능을 개선하고 독성을 감소하기 위한 노력이 또한 이루어지고 있다 (Borchmann 등, Blood 2015;126).

[0010] CD30은 고전적 호지킨 림프종의 Reed-Sternberg 세포에서 발현된 특징적 표면 항원이다 (Schwab 등, Nature 1982;299:65-7). 브렌투시맵 베도틴은 프로테아제-절단가능한 링커에 의해 미세소관 교란 제제인, 모노메틸 아우리스타틴 E에 접합된 항-CD30 단클론성 항체로 구성된 항체-약물 접합체이다. 브렌투시맵 베도틴은 자가 줄기 세포 이식 (ASCT)의 실패 후 또는 ASCT 후보가 아닌 환자들에서 적어도 2회의 사전 다중-제제 화학요법 섭생의 실패 후에, 고전적 호지킨 림프종 환자의 치료를 위하여, 그리고 재발/진행의 증가된 위험에 처한 호지킨 림프종 환자에 대하여 ASCT-후 통합으로서 승인되었다 (ADCETRIS® (브렌투시맵 베도틴) US Prescribing Information). 이는 적어도 1회의 사전 다중-제제 화학요법 섭생의 실패 후 전신 역형성 대 세포 림프종에 대하여 또한 승인되었다. 진전된 호지킨 림프종에서 이전의 1 상, 용량-점증 연구는 ABVD 또는 AVD (독소루비신, 빈블라스틴, 다카바진) 중 어느 하나와 조합된 제1선 브렌투시맵 베도틴을 평가하였다 (Younes 등, Lancet Oncol 2013;14:1348-56).

[0011] 니볼루맵은 프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1)을 표적하는 완전히-인간화된 단클론성 항체 (HuMAb; 면역글로불린 G4 [IgG4])이다. 시험관내에서, 니볼루맵은 높은 친화성으로 PD-1에 결합하고 PD-1의 이의 리간드 PD-L1 및 PD-L2에의 결합을 억제시킨다 (IC50 ± 1 nM). 니볼루맵은 PD-1에 특이적으로 결합하고 CD28 패밀리의 관련된 구성원 예컨대 CD28, ICOS, CTLA-4 및 BTLA에 결합하지 않는다. 니볼루맵은 PD-1 경로를 차단하고 혼합된 림프구 반응 (MLR)에서 양쪽 증식 및 인터페론-감마 (IFN-γ) 방출의 재현가능한 향상을 초래한다. 이전의 시험은 브렌투시맵 베도틴 및 니볼루맵의 조합으로 난치성 호지킨 림프종을 가진 환자의 치료가 안전하고 환자가 후속 줄기 세포 이식을 받을 수 있었음을 보여주었다 (Herrera 등, Blood 131(11): 1183-94.) 니볼루맵의 조합은 독소루비신, 빈블라스틴, 및 다카바진 (N+AVD)과 조합된 경우 양호한 내약성인 것으로 또한 나타났다 (Ramchandren 등, J Clin Oncol 37(23): 1997-2007).

발명의 내용

[0012] **개요**

[0013] 본 개시내용은 이전에 미진단된 암에 대하여 제1선 치료로서, 또는 재발된 또는 난치성 질환에 대한 치료로서 항-CD30 항체 약물 접합체 (ADC)를 암 치료제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하는 혈액학적 암의 치료 방법에 관한 것이다. 항-CD30 ADC와 조합하여 사용된 추가의 암 치료제는 항-PD-1 항체 그리고 독소루비신 및 다카바진을 포함하는 화학치료적 섭생을 포함한다.

[0014] 항-CD30 항체 약물 접합체 그리고 항-PD-1 항체, 독소루비신 및 다카바진을 포함하는 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 혈액학적 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0015] 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체는 항-CD30 항체 약물 접합체의 각 투여 후 적어도 30 분에 투여된다. 각종 구현예에서, 항-CD30-항체 약물 접합체는 약 30 분의 기간 동안 정맥내 주입에 의해 투여된다. 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체는 대략 60 분의 지속기간 동안 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0016] 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체는 항-CD30 항체 약물 접합체 요법을 이전에 받지 않았던 대상체에 투여된다. 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체는 항-CD30 항체 약물 접합체 요법을 이전에 받지 않았던 대상체에 투여된다. 각종 구현예에서, 대상체는 관문 억제제(checkpoint inhibitor) 요법 또는 항-PD-1 항체를 이전에 받지 않았다.

[0017] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체 및 항-PD-1 항체는 2 주마다 투여된다. 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체는 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여의 1회 주기부터 시작하여 투여된다. 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체 및 항-PD-1 항체는 28-일 주기의 1 일차 및 15 일차에 투여된다. 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체 및 항-PD-1 항체는 6회 이하 주기 동안 투여된다. 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체 및

항-PD-1 항체는 4 내지 6회 주기 동안 투여된다.

- [0018] 각종 구현예에서, 본 방법은 추가로 병용 요법으로서 독소루비신 및 다카바진 (AD)으로 본질적으로 이루어지는 화학요법을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0019] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체의 항-CD30 항체는 i) 서열번호: 4에서 제시된 중쇄 CDR1, 서열번호: 6에서 제시된 중쇄 CDR2, 서열번호: 8에서 제시된 중쇄 CDR3; 및 ii) 서열번호: 12에서 제시된 경쇄 CDR1, 서열번호: 14에서 제시된 경쇄 CDR2, 및 서열번호: 16에서 제시된 경쇄 CDR13을 포함한다.
- [0020] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체의 항-CD30 항체는 i) 서열번호: 2에서 제시된 중쇄 가변 영역에 적어도 85% 동일한 아미노산 서열 및 ii) 서열번호: 10에서 제시된 경쇄 가변 영역에 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0021] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체의 항-CD30 항체는 단클론성 항-CD30 항체이다. 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체의 항-CD30 항체는 키메라 AC10 항체이다. 각종 구현예에서, 항체 약물 접합체는 모노 메틸 아우리스타틴 E 및 프로테아제-절단가능한 링커를 포함한다. 각종 구현예에서, 프로테아제 절단가능한 링커는 티올반응적 스페이서 및 디펩타이드를 포함한다. 각종 구현예에서, 프로테아제 절단가능한 링커는 티올반응적 말레이미도카프로일 스페이서, 발린-시트룰린 디펩타이드, 및 p-아미노-벤질옥시카르보닐 스페이서로 이루어진다. 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체는 브렌독시맙 베도틴이다.
- [0022] 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체는 단클론성 항체이다. 각종 구현예에서, (i) 항-PD-1 항체는 인간 PD-1에 결합에 대하여 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙과 교차-경쟁하거나; (ii) 항-PD-1 항체는 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙과 동일한 에피토프에 결합하거나; (iii) 항-PD-1 항체는 니볼루맙이거나; 또는 (iv) 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이다. 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙이다. 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다.
- [0023] 각종 구현예에서, 혈액학적 암은 PD-L1, PD-L2, 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다를 발현시키는 하나 이상의 세포를 포함한다.
- [0024] 각종 구현예에서, 혈액학적 암은 CD30-발현 암이고 CD30 발현은 $\geq 10\%$ 이다. 각종 구현예에서, CD30 발현은 FDA 승인된 테스트에 의해 측정된다.
- [0025] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체는 브렌독시맙 베도틴이고 1.2 mg/kg으로 투여되며, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이고 240 mg/용량으로 투여된다.
- [0026] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체는 브렌독시맙 베도틴이고 1.2 mg/kg으로 투여되며, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이고 1-2 mg/kg, 또는 100-300 mg의 용량으로 투여된다.
- [0027] 각종 구현예에서, 독소루비신은 25 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 다카바진은 375 mg/m^2 의 용량으로 투여된다.
- [0028] 각종 구현예에서, 본 방법은 추가로 과립구형성 자극 인자를 투여하는 단계를 포함한다. 각종 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여 후 1 일 내지 7 일에 투여된다. 각종 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여 후 2 일 내지 5 일에 투여된다. 각종 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여 후 약 24 시간 내지 약 36 시간에 투여된다.
- [0029] 각종 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 과립구-콜로니 자극 인자 (G-CSF)이다. 각종 구현예에서, G-CSF는 지속-작용 G-CSF 또는 비 지속-작용 G-CSF이다. 각종 구현예에서, G-CSF는 지속-작용 G-CSF이고, 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여 후 1 일 또는 2 일 후에 투여된다. 각종 구현예에서, G-CSF는 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여 후 약 24 시간 내지 약 36 시간 후에 투여된다. 각종 구현예에서, G-CSF는 지속적으로 작용하지 않고, 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 일 후에 투여된다.
- [0030] 각종 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 5 내지 10 mcg/kg/일, 또는 300 내지 600 mcg/일의 용량 범위, 또는 6 mg/용량에서 투여된다.
- [0031] 각종 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 항-CD30 항체 약물 접합체 요법을 이전에 받지 않았던 대상체에 투여된다.
- [0032] 각종 구현예에서, 대상체는 항-CD30 항체 약물 접합체 투여 후 치료-응급(treatment-emergent) 등급 3-4 호중구 감소증을 경험하지 않았다. 각종 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 정맥내로 또는 피하로 주어진다. 각종 구

현예에서, 과립구형성 자극 인자는 단일 용량 또는 다중 용량으로 주어진다.

- [0033] 각종 구현예에서, 대상체가 등급 3 또는 등급 4 신경병증을 나타낸다면, 항-CD30 항체 약물 접합체 요법의 투여는 말초 신경병증이 등급 2 이하로 감소하는 때까지 보류되고, 그 다음 0.9 mg/kg 항-CD30 항체 약물 접합체 요법이 투여된다. 각종 구현예에서, 신경병증은 운동 신경병증 또는 감각 신경병증이다. 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체의 용량은 말초 신경병증이 나타난다면 1 주 만큼 지연되고, 요법은 신경병증이 등급 1 이하로 해소되거나 결정되는 경우 계속된다.
- [0034] 각종 구현예에서, 혈액학적 암은 CD30-발현 혈액학적 암이다. 각종 구현예에서, 혈액학적 암은 고전적 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종 (CTCL), 및 역형성 대 세포 림프종 (ALCL)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0035] 각종 구현예에서, 혈액학적 암은 고전적 호지킨 림프종이다. 각종 구현예에서, 혈액학적 암은 거대(bulky) 병변이 있는 IIA 기, IIB 기, III 기 또는 IV 기 고전적 호지킨 림프종이다.
- [0036] 각종 구현예에서, 역형성 대 세포 림프종 (ALCL)은 전신 역형성 대 세포 림프종 (sALCL)이다.
- [0037] 각종 구현예에서, 피부 T-세포 림프종 (CTCL)은 균상 식육종 (MF)이다. 각종 구현예에서, 균상 식육종 (MF)은 CD30-양성 균상 식육종 (MF)이다. 각종 구현예에서, 피부 T-세포 림프종 (CTCL)은 원발성 피부 역형성 대 세포 림프종 (pcALCL)이다.
- [0038] 각종 구현예에서, 대상체의 혈액학적 암은 관문 억제제로 치료되지 않았다. 각종 구현예에서, 대상체는 사전 전신 요법을 받았다.
- [0039] 각종 구현예에서, 대상체는 성인 환자이다.
- [0040] 치료 방법과 상기 기재된 본 개시내용의 모든 양태가 상기 기재된 적응증들의 임의의 것에서 사용을 위한 항-CD30 항체 약물 접합체 병용 요법에 적용가능함이 본원에 구체적으로 제공된다.
- [0041] 본원에 기재된 각 속성이나 구현예, 또는 조합이 본 개시내용의 양태들 중 임의의 것의 비-제한, 예시적 예이고, 이와 같이, 본원에 기재된 임의의 기타 속성이나 구현예, 또는 조합과 조합가능함이 이해된다. 예를 들어, 속성이 언어 예컨대 "일 구현예", "일부 구현예", "특정 구현예", "추가 구현예", "특이 예시적 구현예", 및/또는 "또 다른 구현예"로 기재되는 경우, 구현예의 이들 유형의 각각이 모든 가능한 조합을 나열할 필요 없이 본원에 기재된 임의의 기타 속성, 또는 속성들의 조합과 조합될 의도인 속성의 비-제한 예이다. 그러한 속성들 또는 속성들의 조합은 본 개시내용의 양태들 중 임의의 것에 적용한다. 범위 내에 해당하는 값의 예가 개시되는 경우, 이들 예의 임의의 것은 한 범위의 가능한 종료점으로서 고려되고, 그러한 종료점들 사이 임의의 및 모든 수치가 고려되고, 상위 및 하위 종료점의 임의의 및 모든 조합은 구상된다.

도면의 간단한 설명

- [0042] 도 1. 브렌투시맵 베도틴 용량 변형의 상세

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0043] 본 개시내용은 항-PD-1 관문 억제제 그리고 독소루비신 및 다카바진을 포함하는 화학요법 섭생과 조합하여 항-CD30 항체 약물 접합체로 혈액학적 암을 치료하는 방법을 제공한다. 이론에 의해 제한되지 않지만, 병용 요법의 투여가 더 적은 독성을 초래할 것이고 전형적 치료적 섭생으로부터 빈크리스틴의 제거일 것이고 환자에 대하여 개선된 성과를 제공할 것이 가정된다.
- [0044] 정의
- [0045] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 개시내용이 속하는 당업자에 의해 흔히 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 하기 참고문헌은 본 개시내용에 사용된 많은 용어들의 일반 정의를 숙련자에게 제공한다: Singleton 등, DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY (2d ed. 1994); THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (Walker ed., 1988); THE GLOSSARY OF GENETICS, 5TH ED., R. Rieger 등. (eds.), Springer Verlag (1991); 및 Hale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY (1991).
- [0046] 본원에 인용된 각 간행물, 특허 출원, 특허, 및 기타 참고문헌은 본 개시내용과 일치하는 정도로 그 전체가 참

고로 편입된다.

- [0047] 본원에 및 첨부된 청구항에 사용된 경우에, 단수 형태 "한(a)", "및(and)", 및 "상기(the)"는 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수 참조물을 포함한다. 그래서, 예를 들어, "한 유도체" 지칭은 복수의 그러한 유도체를 포함하고 "한 대상체" 지칭은 하나 이상의 대상체 및 기타 등등 지칭을 포함한다.
- [0048] 각종 구현예의 설명이 용어 "포함하는"을 사용하는 경우, 당업자가 일부 구체적 사례에서, 구현예가 언어 "본질적으로 이루어지는" 또는 "이루어지는"을 사용하여 대안적으로 기재될 수 있음이 추가로 이해되어야 한다.
- [0049] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 개시내용이 속하는 당업자에 흔히 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 개시된 방법 및 조성물의 실시에서 사용될 수 있어도, 예시적 방법, 장치 및 물질이 본원에 기재된다.
- [0050] "치료"는 예방적 치료 또는 치료적 치료 또는 진단적 치료를 지칭한다. 특정 구현예에서, "치료"는 치료적, 예방적 또는 진단적 목적을 위하여 대상체에 화합물 또는 조성물의 투여를 지칭한다.
- [0051] "예방적" 치료는, 병리 발병의 위험을 감소시킬 목적으로, 질환의 징후를 나타내지 않거나 질환의 초기 징후만을 나타내는 대상체에 투여된 치료이다. 본 개시내용의 화합물 또는 조성물은 병리를 발병할 가능성을 감소시키기 위해 또는, 발병했다면, 병리의 중증도를 최소화하기 위해 예방적 치료로서 주어질 수 있다.
- [0052] "치료적" 치료는 그들 징후 또는 증상을 축소 또는 제거할 목적으로 병리의 징후 또는 증상을 나타내는 대상체에 투여된 치료이다. 징후 또는 증상은 생화학적, 세포적, 조직학적, 기능적 또는 물리적, 주관적 또는 객관적일 수 있다.
- [0053] "치료적으로 유효량"은 본원에 사용된 경우에 건강에 의도된 유익한 효과를 생산하는데 효과적인 제제의 그 양을 지칭한다.
- [0054] "AN+AD 요법"은 본원에 사용된 경우에 PD-1 (니블루맵)에 대한 항체, 그리고 독소루비신, 및 다카바진으로 본질적으로 이루어지는 화학요법 (AD 요법)과 조합하여 본원에 기재된 경우에 항-CD30 항체 약물 접합체 (브렌톡시맵 베도틴)를 이용한 대상체의 치료를 지칭한다.
- [0055] "림프종"은 본원에 사용된 경우에 림프계 기원의 초-증식형 세포로부터 보통 발병하는 혈액학적 악성종양이다. 림프종은 때때로 2개 주요 유형으로 분류된다: 호지킨 림프종 (HL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL). 림프종은 표현형, 분자 또는 세포생성 마커에 따라 암 세포를 가장 유사한 정상 세포 유형에 따라 또한 분류될 수 있다. 그러한 분류 하에서 림프종 아형은 제한 없이 성숙한 B-세포 신생물, 성숙한 T 세포 및 자연 살해 (NK) 세포 신생물, 호지킨 림프종 및 면역결핍-연관 림프-증식성 장애를 포함한다. 림프종 아형은 (T-세포 림프아구가 골수에서 생산되므로 림프아구성 백혈병으로서 때때로 지칭된) 전구체 T-세포 림프아구성 림프종, 소포성 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, (말초 혈액 병발(involverment)으로 인해 때때로 백혈병으로 지칭된) B-세포 만성 림프구성 림프종, MALT 림프종, 버킷 림프종, 균상 식육종 및 이의 더욱 공격적 변이체 세자리병, 달리 특정되지 않은 말초 T-세포 림프종, 호지킨 림프종의 결절성 경화증, 및 호지킨 림프종의 혼합 세포성 아형을 포함한다.
- [0056] "백혈병"은 상기 용어가 본원에 사용되는 경우에 보통 골수양 기원의 초-증식형 세포로부터 발병하는 혈액학적 악성종양이고, 제한 없이, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML) 및 급성 단핵구성 백혈병 (AMoL)을 포함한다. 기타 백혈병은 모세포(hairy) 백혈병 (HCL), T-세포 림프성 백혈병 (T-PLL), 거대 과립형 림프구성 백혈병 및 성인 T-세포 백혈병을 포함한다.
- [0057] "예방적" 또는 "1차 예방"은 본원에 사용된 경우에 대상체에서 호중구감소증 또는 호중구감소증의 증상의 발병에 앞서 제제, 예컨대 콜로니 자극 인자 또는 과립구형성 자극 인자의 투여를 지칭한다. 예방이 항-CD30 접합체 요법의 투여의 1회 주기의 시작에서 그라눌로포에이시스 자극 인자의 투여, 또는 항-PD-1 항체, 독소루비신, 및/또는 다카바진으로 본질적으로 이루어지는 요법과 조합하여 임의로, 항-CD30-항체 약물 접합체 요법의 첫번째 투여를 포함하는 것이 고려된다 (N+AD 요법). 용어 "항-CD30 항체 약물 접합체의 투여의 1회 주기와 함께 시작" 및 "항-CD30 항체 약물 접합체의 첫번째 투여"는 과립구형성 자극 인자를 이용한 치료와 관련하여 본원에 교환 가능하게 사용된다.
- [0058] "과립구형성 자극 인자"는 본원에 사용된 경우에 호중구 및 기타 과립구의 생산을 유도할 수 있는 제제, 예컨대 사이토카인 또는 기타 성장 인자를 지칭한다. 예시적 과립구형성 자극 인자는, 비제한적으로, 과립구-콜로니 자

극 인자 (GCSF) 및 이의 유도체, 예컨대 필그라스티프 및 지속-작용 GCSF PEG-필그라스티프, 또는 과립구-단핵구 콜로니 자극 인자 (GM-CSF)를 포함한다.

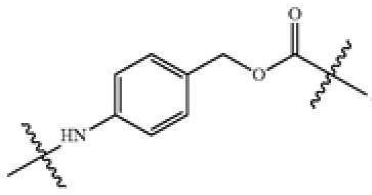
- [0059] "호중구감소증"은 본원에 사용된 경우에 혈액에서 호중구의 비정상적으로 낮은 농도를 지칭한다. "대상체에서 호중구감소증의 발생 감소시키는 것"은 치료를 받는 대상체에서 호중구감소증 사건의 수 감소시키고/시키거나 대상체에서 호중구감소증 사건의 심각성 감소시키는 것을 지칭한다. "호중구감소증 예방하는 것"은, 예를 들면, 과립구형성 자극 인자를 이용한 예방적 치료의 결과로서, 호중구감소증의 발병을 예방 또는 억제하는 것을 지칭한다. 성인에서 절대 호중구 카운트 (ANC)에 대하여 정상 참조 범위는 혈액의 마이크로리터 (μl) 당 1500 내지 8000 세포이다. 호중구감소증은 하기 대로 카테고리화될 수 있다: 경증 호중구감소증 ($1000 \leq \text{ANC} < 1500$); 중등증 호중구감소증 ($500 \leq \text{ANC} < 1000$); 중증 호중구감소증 ($\text{ANC} < 500$). Hsieh 등, Ann. Intern. Med. 146:486-92, 2007.
- [0060] 용어 "관문 억제제"는 본원에 사용된 경우에 면역계 세포의 일부 유형, 예컨대 T 세포, 및 일부 암 세포에 의해 만들어진 특정 단백질을 차단하는 분자 또는 치료제를 지칭한다. 이들 단백질은 면역 반응 억제를 돕고 T 세포가 암 세포를 사멸시키는 것을 막을 수 있다. T 세포 또는 암 세포에서 찾아진 관문 단백질의 예는 PD-1, PD-L1, PD-L2, CD28, CTLA-4, B7-1, B7-2 (National Cancer Institute Dictionary of Cancer Terms 참고) 뿐만 아니라 ICOS 및 BTLA를 포함한다.
- [0061] "프로그래밍된 사멸-1" (PD-1)은 CD28 패밀리에 속하는 면역억제성 수용체를 지칭한다. PD-1은 생체내 이전에 활성화된 T 세포에서 발현되고, 2개 리간드, PD-L1 및 PD-L2에 결합한다. 완전한 인간 PD-1 서열은 GenBank Accession No. U64863에서 찾아질 수 있다.
- [0062] "프로그래밍된 사멸 리간드-1" (PD-L1) 및 PD-L2는 PD-1에 결합시 T 세포 활성화 및 사이토카인 분비를 하향조절하는 PD-1에 대한 세포 표면 리간드이다. 완전한 인간 PD-L1 서열은 GenBank Accession No. Q9NZQ7에서 찾아질 수 있다.
- [0063] 용어 "특이적 결합" 및 "특이적으로 결합하다"는 항-CD30 항체가, 매우 선택적 방식으로, 이의 상응하는 표적, CD30과 반응하지만, 다수의 기타 항원과 반응하지 않을 것을 의미한다.
- [0064] 용어 "단클론성 항체"는 임의의 진핵 또는 원핵 세포 클론, 또는 파지 클론을 포함하는 단일 세포 클론에서 유래되는 항체를 지칭하고, 이것이 생산되는 방법을 지칭하지 않는다. 그래서, 용어 "단클론성 항체"는 본원에 사용된 경우에 하이브리도마 기술을 통해서 생산된 항체에 제한되지 않는다.
- [0065] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩타이드 서열의 맥락에서, 용어 "동일한" 또는 "퍼센트 동일성"은, 최대 상응을 위하여 비교되고 정렬된 경우, 동일하거나 동일한 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기의 특정된 백분율을 갖는 2개 이상의 서열 또는 부분서열을 지칭한다. 퍼센트 동일성을 결정하기 위해, 서열은 최적 비교 목적으로 정렬된다 (예를 들면, 갭은 제2 아미노산 또는 핵산 서열과 최적 정렬을 위하여 제1 아미노산의 서열 또는 핵산 서열 내에 도입될 수 있다). 그 후에, 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오타이드 위치에 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드가 비교된다. 제1 서열에서 위치가 제2 서열에서 상응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드에 의해 점유되는 경우, 분자는 그 위치에 동일하다. 2개 서열 사이 퍼센트 동일성은 서열에 의해 공유된 동일한 위치의 수의 함수이다 (즉, % 동일성 = 동일한 위치의 # / 총 위치 # (예를 들면, 중첩 위치)의 $\times 100$). 특정 구현예에서, 2개 서열은 동일한 길이이다.
- [0066] 2개 핵산 또는 폴리펩타이드의 맥락에서, 용어 "실질적으로 동일한"은, (예를 들어, 하기 제시된 방법들 중 하나를 사용하여 결정된 경우에) 적어도 70% 또는 적어도 75% 동일성; 더욱 전형적으로 적어도 80% 또는 적어도 85% 동일성; 및 더더욱 전형적으로 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 동일성을 갖는 2개 이상의 서열 또는 부분서열을 지칭한다.
- [0067] 2개 서열 사이 퍼센트 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 성취될 수 있다. 2개 서열의 비교에 활용된 수학적 알고리즘의 바람직한, 비-제한 예는 Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877에서 수정된, Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268의 알고리즘이다. 그와 같은 알고리즘은 Altschul, 등, 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램에 편입된다. BLAST 뉴클레오타이드 검색은 NBLAST 프로그램, 스코어=100, 단어길이=12로 수행되어 관심의 단백질을 인코딩하는 핵산에 상동성인 뉴클레오타이드 서열을 수득할 수 있다. BLAST 단백질 검색은 XBLAST 프로그램, 스코어=50, 단어길이=3으로 수행되어 관심의 단백질에 상동성인 아미노산 서열을 수득할 수 있다. 비교 목적으로 갭핑된 정렬을 수득하기 위해, 갭핑된 BLAST는 Altschul 등, 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402에 기

재된 경우에 활용될 수 있다. 대안적으로, PSI-Blast는 분자들 (Id.) 사이 원위 관계(distant relationships)를 검출하는 반복된 검색을 수행하는데 사용될 수 있다. 서열의 비교에 활용된 수학적 알고리즘의 또 다른 바람직한, 비-제한 예는 Myers and Miller, CABIOS (1989)의 알고리즘이다. 그와 같은 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 부분인 ALIGN 프로그램 (버전 2.0)에 편입된다. 서열 분석을 위한 추가의 알고리즘은 당업계에서 알려지고 Torellis and Robotti, 1994, Comput. Appl. Biosci. 10:3-5에 기재된 경우에 ADVANCE and ADAM; 및 Pearson and Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. 85:2444-8에 기재된 FASTA를 포함한다. 대안적으로, 단백질 서열 정렬은 Higgins 등, 1996, Methods Enzymol. 266:383-402에 의해 기재된 경우에, CLUSTAL W 알고리즘을 사용하여 실행될 수 있다.

[0068] 약어 "MMAE"는 모노메틸 아우리스타틴 E를 지칭한다.

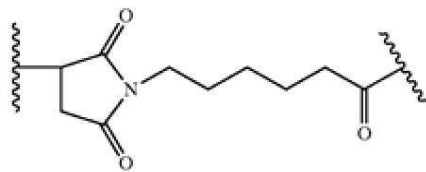
[0069] 약어 "vc" 및 "val-cit"는 디펩타이드 발린-시트룰린을 지칭한다.

[0070] 약어 "PAB"는 자가-분신적(self-immolative) 스페이서를 지칭한다:



[0071]

[0072] 약어 "MC"는 스트레처 말레이미도카프로일을 지칭한다:



[0073]

[0074] cAC10-MC-vc-PAB-MMAE는 MC-vc-PAB 링커를 통해서 약물 MMAE에 접합된 키메라 AC10 항체를 지칭한다.

[0075] 항-CD30 MC-vc-PAB-MMAE 항체-약물 접합체는 미국 특허 번호 9,211,319의 화학식 (I)에서 나타난 대로 디펩타이드 발린 시트룰린 및 자가-분신적 스페이서 PAB를 포함하는 링커를 통해 약물 MMAE에 접합된 항-CD30 항체를 지칭한다.

[0076] 용어 "약학적으로 허용가능한"은 본원에 사용된 경우에, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 합리적인 이익/위험 비율에 비례하는 기타 문제나 합병증 없이, 인간 및 동물의 조직과 접촉에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투약 형태를 지칭한다. 용어 "약학적으로 적합성 성분"은 약학적으로 허용가능한 희석제, 아쥘란트, 부형제, 또는 항체-약물 접합체가 투여되는 비히클을 지칭한다.

[0077] **항체**

[0078] 본 개시내용의 항체는 바람직하게는 단클론성이고, 다중특이적, 인간, 인간화된 또는 키메라 항체, 단일쇄 항체, Fab 단편, F(ab') 단편, Fab 발현 라이브러리에 의해 생산된 단편, 및 상기 중 임의의 것의 결합 단편일 수 있다. 본원에 사용된 경우, 용어 "항체"는, 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자, 즉, 관심의 항원을 면역 특이적으로 결합시키는 항원 결합 부위를 함유하는 분자의 면역학적으로 활성 부분을 지칭한다. 본 개시내용의 면역글로불린 분자는 면역글로불린 분자의 임의의 유형 (예를 들면, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 부류 (예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위부류일 수 있다.

[0079] 본 개시내용의 특정 구현예에서, 항체는 본 개시내용의 인간 항원-결합 항체 단편이고, 비제한적으로, Fab, Fab' 및 F(ab')₂, Fd, 단일-쇄 Fvs (scFv), 단일-쇄 항체, 디설피드-결합된 Fv (sdFv) 및 V_L 또는 V_H 도메인 중 어느 1개를 포함하는 단편을 포함한다. 단일-쇄 항체를 포함하는 항원-결합 항체 단편은 가변 영역(들)을 단독으로 또는 하기의 전체 또는 부분과 조합하여 포함할 수 있다: 힌지 영역, CH1, CH2, CH3 및 CL 도메인. 힌지 영역, CH1, CH2, CH3 및 CL 도메인과 가변 영역(들)의 임의의 조합을 또한 포함하는 항원-결합 단편이 본 개시내용에 또한 포함된다. 바람직하게는, 항체는 인간, 쥐와 (예를 들면, 마우스 및 랫트), 당나귀, 양, 토끼, 염소, 기니 피그, 낙타과(camelid), 말, 또는 닭이다. 본원에 사용된 경우에, "인간" 항체는 인간 면역글로불린의

아미노산 서열을 갖는 항체를 포함하고 상기 그리고, 예를 들어 Kucherlapati 등에 의한 미국 특허 번호 5,939,598에 기재된 경우에 인간 면역글로불린 라이브러리로부터 단리된 항체, 인간 B 세포로부터 단리된 항체, 또는 하나 이상의 인간 면역글로불린에 대하여 유전자이식적인 동물로부터 단리된 항체를 포함한다.

[0080] 본 개시내용의 항체는 단일특이적, 이중특이적, 삼중특이적 또는 더 큰 다중 특이적일 수 있다. 다중특이적 항체는 CD30의 상이한 에피토프에 대하여 특이적일 수 있거나 양쪽 CD30 뿐만 아니라 이중 단백질에 대하여 특이적일 수 있다. 예를 들면, PCT 공보 WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, 등, 1991, J. Immunol. 147:60 69; 미국 특허 번호 4,474,893; 4,714,681; 4,925,648; 5,573,920; 5,601,819; Kostelny 등, 1992, J. Immunol. 148:1547 1553, 참고.

[0081] 본 개시내용의 항체는 이들이 포함하는 특정한 CDR의 관점에서 기재되거나 특정될 수 있다. 추가적으로, 본 개시내용의 항체는 그들의 일차 구조의 관점에서 또한 기재되거나 특정될 수 있다. 본원에 기재된 가변 영역에 (당업계에서 알려지고 본원에 기재된 방법을 사용하여 계산된 경우에) 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 및 가장 바람직하게는 적어도 98% 동일성을 갖는 항체가 본 개시내용에 또한 포함된다. 본 방법 개시내용에 유용한 항체는 그들의 결합 친화성의 관점에서 또한 기재되거나 특정될 수 있다. 바람직한 결합 친화성은 5×10^{-2} M, 10^{-2} M, 5×10^{-3} M, 10^{-3} M, 5×10^{-4} M, 10^{-4} M, 5×10^{-5} M, 10^{-5} M, 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M, 10^{-8} M, 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 10^{-13} M, 5×10^{-14} M, 10^{-14} M, 5×10^{-15} M, 또는 10^{-15} M 미만의 해리 상수 또는 Kd를 가진 것들을 포함한다.

[0082] 항체는 즉, 공유 부착이 항체가 CD30에 결합하는 것을 예방하지 않거나 호지킨병 세포에 세포억제 또는 세포독성 효과를 발휘하는 것을 예방하도록 하는, 항체에 대한 임의의 유형의 분자의 공유 부착에 의해 변형되는 유도체를 포함한다. 예를 들어, 제한의 방식으로써가 아니라, 항체 유도체는, 예를 들면, 글리코실화, 아세틸화, PEG화, 인산화, 아미드화, 알려진 보호/차단 기에 의한 유도체화, 단백질분해 절단, 세포성 리간드 또는 기타 단백질에의 연결 등에 의해 변형된 항체를 포함한다. 임의의 수많은 화학적 변형들이, 비제한적으로 특정 화학적 절단, 아세틸화, 포르밀화, 투니카마이신의 대사적 합성 등을 포함하는 알려진 기법에 의해 실행될 수 있다. 추가적으로, 유도체는 하나 이상의 비-고전적 아미노산을 함유할 수 있다.

[0083] 본원에 기재된 항체는 당업계에서 알려진 임의의 적당한 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0084] 항-CD30 항체

[0085] 당업계에서 알려진 것과 항-CD30 mAb는 호지킨병 (HD) 세포주 또는 정제된 CD30 항원을 가진 마우스의 면역화에 의해 생성되었다. 본래 C10 (Bowen 등, 1993, J. Immunol. 151:5896 5906)이라 칭하는, AC10은 인간 NK-유사 세포주인, YT (Bowen 등, 1993, J. Immunol. 151:5896 5906)에 대해 제조되었던 이러한 항-CD30 mAb라는 점에서 뚜렷하다. 초기에, 이러한 mAb의 신호전달 활성은 CD28 및 CD45 분자의 세포 표면 발현의 하향 조절, 세포 표면 CD25 발현의 상향 조절 및 C10의 YT 세포에 대한 결합 이후 동형성 접착의 유도에 의해 입증되었다. AC10 항체의 서열은 서열번호: 1-16 및 하기 표 A에서 제시된다. 키메라 AC10 항체를 개시하는, 참고로 본원에 편입된, 미국 특허 번호 7,090,843을 또한 참고한다.

[0086] 일반적으로, 본 개시내용의 항체는 CD30을 면역특이적으로 결합하고 호지킨병에서 악성 세포에 세포증식억제 (cytostatic) 및 세포독성 효과를 발휘한다.

[0087] 각종 구현예에서 본 방법에 유용한 항체는 AC10의 하나 이상의 CDR을 포함한다. 본 개시내용은 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 유도체를 포괄하고, 상기 가변 도메인은 (a) 3개 CDR의 세트로서, 상기 CDR의 세트가 단클론성 항체 AC10 출신인, 3개 CDR의 세트, 및 (b) 4개 프레임워크 영역의 세트로서, 상기 프레임워크 영역의 세트가 단클론성 항체 AC 10에서 프레임워크 영역의 세트와 상이한, 4개 프레임워크 영역의 세트를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 유도체가 CD30을 면역특이적으로 결합한다.

[0088] 각종 구현예에서, 본 개시내용은 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 유도체의 용도를 포괄하고, 상기 가변 도메인은 (a) 3개 CDR의 세트로서, CDR의 상기 세트가 서열번호:4, 6, 또는 8을 포함하는, 3개 CDR의 세트, 및 (b) 4개 프레임워크 영역의 세트로서, 프레임워크 영역의 상기 세트가 단클론성 항체 AC10에서 프레임워크 영역의 세트와 상이한, 4개 프레임워크 영역의 세트를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 유도체가 CD30을 면역특이적으로 결합한다.

[0089] 각종 구현예에서, 본 개시내용은 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 유도체의 용도를 포괄하고, 상기 가변 도메인은 (a) 3개 CDR의 세트로서, CDR의 상기 세트가 서열번호:12, 14 또는 16을 포함하는, 3개 CDR의 세트, 및 (b) 4개 프레임워크 영역의 세트로서, 프레임워크 영역의 상기 세트가 단클론성 항체 AC10에서 프레임워크 영역의 세트와 상이한, 4개 프레임워크 영역의 세트를 포함하고, 상기 항체 또는 이의 유도체가 CD30을 면역 특이적으로 결합한다.

[0090] AC10의 가변 영역에 (당업계에서 알려지고 본원에 기재된 방법을 사용하여 계산된 경우에) 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 및 가장 바람직하게는 적어도 98% 동일성을 갖는 항체는 본 개시내용에 또한 포함되고, 바람직하게는 AC10의 CDR을 포함한다.

[0091] 본 개시내용은 추가로 비제한적으로, 본 개시내용의 단백질 및 이의 단편을 포함하는, 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 핵산은 바람직하게는 CD30에 결합하고 HD 세포에 세포독성 또는 세포증식억제 효과를 발휘하는 항체의 하나 이상의 CDR을 인코딩한다. 예시적 핵산은 서열번호:3, 서열번호:5, 서열번호:7, 서열번호:11, 서열번호:13, 또는 서열번호:15를 포함한다. 본 개시내용의 가변 영역 핵산은 서열번호:1 또는 서열번호:9를 포함한다. (표 A 참고).

[0092] 표 A

분자	뉴클레오타이드 또는 아미노산	서열번호
AC 10 중쇄 가변 영역	뉴클레오타이드	1
AC 10 중쇄 가변 영역	아미노산	2
AC 10 중쇄-CDR1 (H1)	뉴클레오타이드	3
AC 10 중쇄-CDR1 (H1)	아미노산	4
AC 10 중쇄-CDR2 (H2)	뉴클레오타이드	5
AC 10 중쇄-CDR2 (H2)	아미노산	6
AC 10 중쇄-CDR3 (H3)	뉴클레오타이드	7
AC 10 중쇄-CDR3 (H3)	아미노산	8
AC 10 경쇄 가변 영역	뉴클레오타이드	9
AC 10 경쇄 가변 영역	아미노산	10
AC 10 경쇄-CDR1 (L1)	뉴클레오타이드	11
AC 10 경쇄-CDR1 (L1)	아미노산	12
AC 10 경쇄-CDR2 (L2)	뉴클레오타이드	13
AC 10 경쇄-CDR2 (L2)	아미노산	14
AC 10 경쇄-CDR3 (L3)	뉴클레오타이드	15
AC 10 경쇄-CDR3 (L3)	아미노산	16

[0093]

[0094] 각종 구현예에서, 항체는 IgG 항체, 예를 들면 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체, 바람직하게는 IgG1 항체이다.

[0095] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체의 항-CD30 항체는 i) 서열번호: 4에서 제시된 중쇄 CDR1, 서열번호: 6에서 제시된 중쇄 CDR2, 서열번호: 8에서 제시된 중쇄 CDR3; 및 ii) 서열번호: 12에서 제시된 경쇄 CDR1, 서열번호: 14에서 제시된 경쇄 CDR2, 및 서열번호: 16에서 제시된 경쇄 CDR3을 포함한다.

[0096] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체의 항-CD30 항체는 i) 서열번호: 2에서 제시된 중쇄 가변 영역에 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열 및 ii) 서열번호: 10에서 제시된 경쇄 가변 영역에 적어도 85%, 90%, 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체의 항-CD30 항체는 i) 서열번호: 2에서 제시된 아미노산 중쇄 가변 영역 및 ii) 서열번호: 10에서 제시된 아미노산 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0097] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체는 (i) 서열번호: 4에서 제시된 중쇄 CDR1, 서열번호: 6에서 제시된 중쇄 CDR2, 서열번호: 8에서 제시된 중쇄 CDR3; 및 ii) 서열번호: 12에서 제시된 경쇄 CDR1, 서열번호: 14에서 제시된 경쇄 CDR2, 및 서열번호: 16에서 제시된 경쇄 CDR3을 포함하는 항체와 CD30에의 결합에 대하여 교차-경쟁하거나; (ii) 서열번호: 4에서 제시된 중쇄 CDR1, 서열번호: 6에서 제시된 중쇄 CDR2, 서열번호: 8에서 제시된 중쇄

CDR3; 및 ii) 서열번호: 12에서 제시된 경쇄 CDR1, 서열번호: 14에서 제시된 경쇄 CDR2, 및 서열번호: 16에서 제시된 경쇄 CDR3을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다.

[0098] 항-PD-1 항체

[0099] PD-1에 결합하는 인간 단클론성 항체는 미국 특허 번호 8,008,449, 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 및 8,354,509, 및 PCT 공개 번호 WO 2012/145493에 개시되었다.

[0100] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙 ("OPDIVO[®]"로 또한 알려짐; 이전에 5C4, BMS-936558, MDX-1106, 또는 ONO-4538로 지정됨)은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와 상호작용을 선택적으로 방지하여, 항종양 T-세포 기능의 하향-조절을 차단하는 완전히 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 관문 억제제 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; Wang 등, 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56). 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 단편은 니볼루맙과 교차-경쟁한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙과 동일한 CDR을 갖는다.

[0101] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이다. 펌브롤리주맙 ("KEYTRUDA[®]", 람브롤리주맙, MK-3475)은 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (프로그램밍 사멸-1 또는 프로그래밍된 세포 사멸-1)에 관한 인간화된 단클론성 IgG4 항체이다. 펌브롤리주맙은, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,900,587에 기재된다. 펌브롤리주맙은 개발된 또는 난치성 흑색종 및 진전된 NSCLC의 치료를 위하여 FDA에 의해 승인되었다. 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 부문은 펌브롤리주맙과 교차-경쟁한다. 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙과 동일한 CDR을 갖는다.

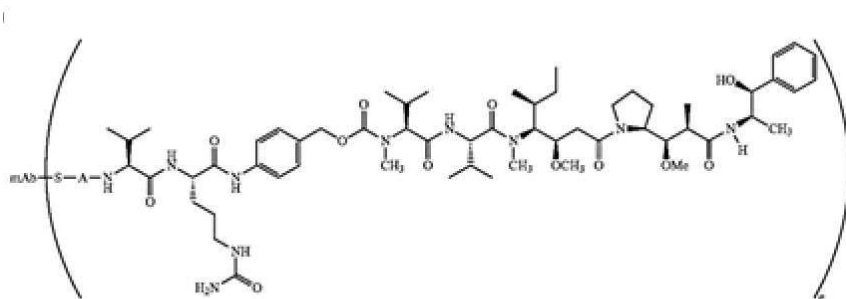
[0102] 본원에 사용을 위하여 고려된 추가의 항-PD-1 항체는 MEDI0680 (미국 특허 8609089), BGB-A317 (미국 특허 공개 번호 2015/0079109), . INCSHR1210 (SHR-1210) (WO2015/085847), REGN-2810 (WO2015/112800) PDR001 (WO2015/112900), TSR-042 (ANB011) (WO2014/179664), 및 STI-1110 (WO2014/194302)을 포함한다.

[0103] 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 부문은 키메라, 인간화된 또는 인간 단클론성 항체 또는 이들의 한 부문이다. 각종 구현예에서, 항체는 인간 또는 인간화된 항체이다. IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소타입을 갖는 항체가 고려된다.

[0104] 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체는 (i) 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙과 인간 PD-1에의 결합에 대하여 교차-경쟁하거나; (ii) 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙과 동일한 에피토프에 결합하거나; (iii) 니볼루맙이거나; 또는 (iv) 펌브롤리주맙이다.

[0105] 항체-약물 접합체

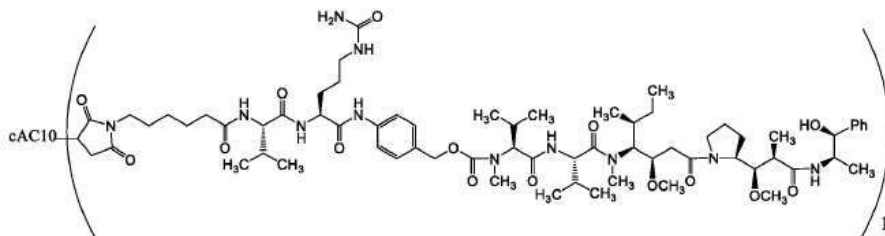
[0106] MC-vc-PAB 링커를 통해서 MMAE에 공유적으로 결합된, 항-CD30 항체를 포함하는 항체 약물 접합체의 용도가 본원에 고려된다. 항체 약물 접합체는 대상체에 약학적 조성물로서 전달된다. 항-CD30 항체 약물 접합체는 참고로 본원에 편입된 미국 특허 번호 9,211,319에 기재된다. 각종 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD30 항체-약물 접합체는 하기 화학식 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0107]

[0108] 상기 식에서: mAb는 항-CD30 항체이고, S는 항체의 황 원자이고, A는 스트레치 단위이고, p는 약 3 내지 약 5이다.

- [0109] 약물 로딩은, 약학적 조성물에서 항체 당 약물 분자의 평균 수인, p 에 의해 표시된다. 예를 들어, p 가 약 4이면, 약학적 조성물에서 존재하는 항체의 모두를 고려하는 평균 약물 로딩은 약 4이다. P 는 약 3 내지 약 5, 더욱 바람직하게는 약 3.6 내지 약 4.4, 더더욱 바람직하게는 약 3.8 내지 약 4.2 범위이다. P 는 약 3, 약 4, 또는 약 5일 수 있다. 접합 반응의 제조 시 항체 당 약물의 평균 수는 종래 수단 예컨대 질량 분광법, ELISA 검정, 및 HPLC에 의해 특성규명될 수 있다. p 의 관점에서 항체-약물 접합체의 정량적 분포는 또한 결정될 수 있다. 일부 사례에서, p 가 기타 약물 로딩을 가진 항체-약물-접합체로부터 특정 값인 동종 항체-약물-접합체의 분리, 정제, 및 특성화는 수단 예컨대 역상 HPLC 또는 전기영동에 의해 달성될 수 있다.
- [0110] 스트레처 단위 (A)는 항체의 술프히드릴 기를 통해 발린-시트룰린 아미노산 단위에 항체 단위를 결합시킬 수 있다. 술프히드릴 기는, 예를 들어, 항-CD30 항체의 쇠간 디설피드 결합의 환원에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 스트레처 단위는 항체의 쇠간 디설피드 결합의 환원으로부터 생성된 황 원자를 통해 항체에 결합될 수 있다. 일부 구현예에서, 스트레처 단위는 항체의 쇠간 디설피드 결합의 환원으로부터 생성된 황 원자를 통해 단독으로 항체에 결합된다. 일부 구현예에서, 술프히드릴 기는 2-이미노티올란 (트라우트 시약) 또는 기타 술프히드릴 생성 시약과 항-CD30 항체의 라이신 모이어티의 아미노 기의 반응에 의해 생성될 수 있다. 특정 구현예에서, 항-CD30 항체는 재조합 항체이고 하나 이상의 라이신을 운반하도록 조작된다. 특정 기타 구현예에서, 재조합 항-CD30 항체는 추가의 술프히드릴 기, 예를 들면, 추가의 시스테인을 운반하도록 조작된다.
- [0111] MMAE의 합성 및 구조는 그 전체로 그리고 모든 목적을 위하여 본원에 참고로 편입된 미국 특허 번호 6,884,869에 기재된다. 예시적 스트레처 단위의 합성 및 구조 및 항체 약물 접합체의 제조 방법은, 예를 들어, 각각이 그 전체가 참고로 본원에 편입되는 미국 공개 번호 2006/0074008 및 2009/0010945에 기재된다.
- [0112] 대표적 스트레처 단위는 미국 특허 9,211,319의 화학식 IIIa 및 IIIb의 대괄호 내에서 기재되고, 본원에 참고로 편입된다.
- [0113] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 E 및 프로테아제-절단가능한 링커를 포함한다. 프로테아제 절단가능한 링커가 티올반응적 스페이서 및 디펩타이드를 포함하는 것이 고려된다. 각종 구현예에서, 프로테아제 절단가능한 링커는 티올반응적 말레이미도카프로일 스페이서, 발린-시트룰린 디펩타이드, 및 p -아미노-벤질옥시카르보닐 스페이서로 이루어진다.
- [0114] 바람직한 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체는 브렌특시맵 베도틴이며, 하기 구조를 갖는다:



- [0115]
- [0116] 브렌특시맵 베도틴은 3개 구성요소: (i) 인간 CD30에 특이적인, 키메라 IgG1 항체 cAC10, (ii) 미세소관 교란제 MMAE, 및 (iii) MMAE를 cAC10에 공유적으로 부착시키는 프로테아제-절단가능한 링커로 이루어지는 CD30-지시된 항체-약물 접합체이다. 약물 대 항체 비율 또는 약물 로딩은 브렌특시맵 베도틴의 구조에서 " p "로 표시되고 정수 값으로 1 내지 8 범위이다. 약학적 조성물에서 평균 약물 로딩 브렌특시맵 베도틴은 약 4이다.
- [0117] **사용 방법**
- [0118] 혈액학적 암을 치료하기 위해 추가의 암 치료 제제와 조합하여 항-CD30 항체-약물 접합체를 투여하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 항-PD-1 항체, 및 화학요법 섭생과 조합하여, 항-CD30 항체 약물 접합체를 투여함으로써 혈액학적 암, 예를 들면, CD30-발현 혈액학적 암을 갖는 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 각종 구현예에서, 화학요법 섭생은 독소루비신 및 다카바진으로 본질적으로 이루어진다.
- [0119] 추가의 화학치료적 제제는 하기 표에서 개시되고, 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 화학치료적 제제와 조합하여 사용될 수 있고, 이는 결국 본원에 기재된 경우에 항-CD30 항체 약물 접합체와 조합하여 또한 투여될 수 있다.

[0120] 화학치료적 제제

<u>알킬화 제제</u>	<u>천연 산물</u>
질소 머스타드	<u>항유사분열 약물</u>
메클로레타민	탁산
사이클로포스파미드	파클리탁셀
이포스파미드	빈카 알칼로이드
멜팔란	빈블라스틴 (VLB)
클로람부실	빈크리스틴
니트로소우레아	빈데신
카르무스틴 (BCNU)	비노렐빈
로무스틴 (CCNU)	Taxotere® (도세탁셀)
세무스틴 (메틸-CCNU)	에스트라무스틴
<u>에틸렌이민/메틸-멜라민</u>	
트리에틸렌멜라민 (TEM)	
트리에틸렌 티오포스포르아미드 (티오테파)	
헥사메틸멜라민 (HMM, 알트레타민)	
<u>알킬 술포네이트</u>	
부술판	
<u>트리아진</u>	
다카바진 (DTIC)	
<u>항대사물질</u>	
<u>엽산 유사체</u>	
메토트렉세이트	
트리메트렉세이트	
페메트렉시드 (다중-표적된 항엽산)	
<u>피리미딘 유사체</u>	
5-플루오로우라실	
플루오로데옥시우리딘	

[0121]

젬시타빈	
시토신 아라비노시드 (AraC, 시타라빈)	
5-아자시티딘	
2,2'- 디플루오로데옥시-시티딘	
<u>퓨린 유사체</u>	
6-메르캅토퓨린	
6-티오구아닌	에스트라무스틴 포스페이트
아자티오프린	
2'-데옥시코포르마이신 (펜토스타틴)	<u>에피포도필로톡신</u>
에리트로하이드록시노닐-아데닌 (EHNA)	에토포시드
플루다라빈 포스페이트	테니포시드
2-클로로데옥시아데노신 (클라드리빈, 2-CdA)	<u>항생제</u>
<u>I 형 토포이소머라제 억제제</u>	악티노마이신 D
캄프토테신	다우노마이신 (루비도-마이신)
토포테칸	독소루비신 (아드리아-마이신)
이리노테칸	미톡산트론
<u>생물학적 반응 조절제</u>	이다루비신
G-CSF	에피루비신
GM-CSF	발루비신
<u>분화 제제</u>	블레오마이신
레티노산 유도제	스플리카마이신 (미트라마이신)
<u>호르몬 및 길항제</u>	미토마이신C
아드레코르티코스테로이드/ 길항제	닥티노마이신
칼시토닌	아피디콜린
프레드니손 및 등가물	<u>효소</u>
덱사메타손	L-아스파라기나제
아이노글루테티미드	L-아르기나제
<u>프로게스틴</u>	<u>방사선감작제</u>
	메트로니다졸
	미소니다졸
	데스메틸미소니다졸
	피모니다졸

[0122]

하이드록시프로게스테론 카프로에이트	에타니다졸
메드록시프로게스테론 아세테이트	니모라졸
메게스트롤 아세테이트	RSU 1069
	EO9
<u>에스트로겐</u>	RB 6145
디에틸stil베스트롤	SR4233
에티닐 에스트라디올/등가물	니코틴아미드
	5-브로모데오주리딘
	5-아이오도데옥시우리딘
<u>항에스트로겐</u>	브로모데옥시시티딘
타목시펜	
<u>안드로겐</u>	<u>기타 제제</u>
테스토스테론 프로피오네이트	비스포스포네이트
플루옥시메스테론/등가물	<u>RANKL 억제제</u>
	데노수맙
<u>항안드로겐</u>	
플루타미드	<u>백금 배위 착물</u>
성선자극호르몬-방출	시스플라틴
호르몬 유사제	카보플라틴
류프롤리드	옥살리플라틴
	엔트라센디온
<u>비스테로이드성 항안드로겐</u>	미톡산트론
플루타미드	
<u>히스톤 데아세틸라제 억제제</u>	<u>지환된 요소</u>
보리노스타트	하이드록시요소
로미엠티신	
	<u>메틸하이드라진 유도체</u>
	N-메틸하이드라진 (MIH)
	프로카바진
	<u>부신피질 억압제</u>
	미토탄 (α, β -DDD)
	아이노글루테티미드
	<u>사이토카인</u>
	인터페론 (α, β, γ)
	인터류킨-2

[0123]

	<p>감광제</p> <p>예마토포르피린 유도체 Photofrin®</p> <p>벤조포르피린 유도체 Npe6</p> <p>주석 예티오포르피린 (SnET2)</p> <p>페오보리드-a</p> <p>박테리오클로로필-a</p> <p>나프탈로시아닌</p> <p>프탈로시아닌</p> <p>아연 프탈로시아닌</p> <p>방사선</p> <p>X-선</p> <p>자외선</p> <p>감마 방사선</p> <p>가시 광선</p> <p>적외 방사선</p> <p>마이크로파 방사선</p>
--	---

[0124]

[0125]

혈액학의 또는 혈액학적 암은 혈액 형성 조직에서, 또는 면역계의 세포에서 시작하는 암을 지칭한다. CD30-발현 혈액학적 암은 CD30 항원을 발현시키는 혈액학적 암을 지칭한다. CD30 항원은 선택 림프종 및 백혈병의 종양 세포에서 다수로 발현된다. 혈액학적 암, 예컨대 고전적 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 역형성 대-세포 림프종, 및 피부 T-세포 림프종 (CTCL)은 본 방법에 의해 치료될 수 있는 혈액학적 암의 예이다.

[0126]

각종 구현예에서, 대상체는 CD30을 발현시키는 하나 이상의 세포를 포함하는 종양을 갖는다. 각종 구현예에서, 종양 세포의 적어도 약 0.01%, 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%가 CD30을 발현시킨다.

[0127]

대상체가 PD-1 또는 PD-1에 대한 리간드, 예를 들면, PD-L1 또는 PD-L2를 발현시키는 종양을 갖는 것이 또한 고려된다. 당업계에서 알려진 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2의 수준의 측정 방법은 종양 세포에서 분자의 수준을 결정하기 위하여 본원에 고려된다. 예를 들면, W02017/210473, 참고.

[0128]

각종 구현예에서, 종양의 PD-L1 발현 수준은 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 11%, 적어도 약 12%, 적어도 약 13%, 적어도 약 14%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100%이다.

[0129]

각종 구현예에서, 항-PD-1 항체 용량은 적어도 약 0.1 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 또는 약 7.5 mg/kg 내지 약 12.5 mg/kg 투여될 수 있다. 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체는 용량 양 기준으로 주어진다. 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체의 용량은 약 100-600 mg, 약 400-500 mg, 약 100-200 mg, 약 200-400 mg, 또는 약 100-300 mg이다. 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체는 약 60 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 약 220 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 적어도 약 300 mg, 약 320 mg, 약 360 mg, 약 400 mg, 약 440 mg, 약 480 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 또는 약 600 mg의 용량으로 투여된다.

[0130]

본원에 양태 또는 구현예의 임의의 것에서, 본원에 본 방법은 혈액학적 암에 대하여 새롭게 진단되고 이전에 치료받지 않았던 대상체, 또는 재발된 대상체를 치료하기 위하여 제공한다. 각종 구현예에서, 대상체가 진전된 고전적 호지킨 림프종 (예를 들면, III 기 또는 IV 기)을 포함하는, 고전적 호지킨 림프종 (거대 병변이 있는 IIA 기, IIB 기, III 기 또는 IV 기)을 갖는 것이 고려된다.

- [0131] 각종 구현예에서, 본 개시내용은 독소루비신, 및 다카바진으로 본질적으로 이루어지는 화학요법 (AD 요법)과 조합하여, 브렌톡시맵 베도틴 (A) 및 항-PD-1 항체를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 새롭게 진단된 고전적 호지킨 림프종 (HL)을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공하고, 여기서 브렌톡시맵 베도틴은 1.2 mg/kg으로 투여되고, 항-PD-1 항체는 100-300 mg/용량으로 투여되고, 독소루비신은 25 mg/m²으로 투여되고, 그리고 다카바진은 375 mg/m²으로 투여되고, 그리고 임의로, 브렌톡시맵 베도틴은 AD 요법의 투여 후 1 시간 내에 투여된다.
- [0132] 각종 구현예에서, 본원에 본 방법은 요법 후 대상체의 무진행 생존 (PFS)이 1 년 초과 동안 유지된 것을 제공한다. 각종 구현예에서, 요법 후 대상체의 무진행 생존 (PFS)은 대략 2 년 동안 유지된다. 특정 구현예에서, AN+AD 요법의 4회 내지 6회 주기 후 대상체는 3 이하, 또는 2 이하의 도빌 스코어를 갖는다. 특정 구현예에서, 요법의 2회 주기 [즉, 4회 투여] 후 대상체는 1 또는 2의 도빌 스코어를 갖는다.
- [0133] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체가 병용 요법, 예를 들면, N+ AD를 이용한 1.2 mg/kg으로 투여된다면, 병용 요법은 2 주마다 투여된다. 예를 들어, 병용 요법은 28 일 주기의 1 및 15 일차에 투여된다.
- [0134] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체 +N+AD 병용 요법은 6회 이하 주기, 예를 들어 4회 내지 6회 주기 동안, 또는 4회, 5회 또는 6회 주기 동안 투여된다.
- [0135] 종양 또는 종양의 진행이 없음을 PET 스캔이 결정하는 때까지 요법이 투여되는 것이 고려된다. 치료의 종료, 예를 들면, 4회 내지 6회 주기 후, PET 스캔이 일부 종양을 보여준다면, 치료하는 의사는 PET 스캔이 음성이거나 둔화된 또는 무 종양 진행을 보여주는 때까지 필요에 따라 치료의 과정을 반복할 수 있다. 주기의 반복은 쉬지 않거나, AN+AD 요법을 이용한 초기 치료 후 1, 2, 3, 4, 5, 6 주 이상 후 시작할 수 있다.
- [0136] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체, 예를 들면, 브렌톡시맵 베도틴, 요법은 약 30 분의 과정 동안 정맥내 주입에 의해 투여된다. 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체는 약 60 분의 과정 동안 정맥내 주입에 의해 투여된다.
- [0137] 각종 구현예에서, 혈액학적 암은 고전적 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종 (CTCL), 및 역형성 대 세포 림프종 (ALCL)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0138] 각종 구현예에서, 혈액학적 암은 고전적 호지킨 림프종이다. 각종 구현예에서, 혈액학적 암은 III 기 또는 IV 기 고전적 호지킨 림프종이다. 각종 구현예에서, 대상체의 혈액학적 암은 치료되지 않았다.
- [0139] 각종 구현예에서, 역형성 대 세포 림프종 (ALCL)은 전신 역형성 대 세포 림프종 (sALCL)이다.
- [0140] 각종 구현예에서, 피부 T-세포 림프종 (CTCL)은 균상 식육종 (MF)이다. 각종 구현예에서, 균상 식육종 (MF)은 CD30-양성 균상 식육종 (MF)이다. 각종 구현예에서, 피부 T-세포 림프종 (CTCL)은 원발성 피부 역형성 대 세포 림프종 (pcALCL)이다.
- [0141] 각종 구현예에서, 대상체는 사전 전신 요법 또는 사전 방사선을 받았다.
- [0142] 본원에 기재된 치료의 효과는, 대상체에서 혈청 흉선 및 활성화-조절된 케모카인 (TARC) 수준 감소하기, 대상체에서 전-염증성 사이토카인, 예를 들면, 인터류킨-18 (IL-18) 및/또는 인터페론- γ 의 수준을 증가시키는 것, 대상체에서 T 세포 케모카인, 예를 들면, IP10의 수준을 증가시키는 것, T 세포 활성 활성화 (예를 들면, T 세포, CD4+ T 세포, 조절성 T 세포 (Tregs)의 수 증가), 및 종양 세포 성장 둔화 또는 감소를 포함하는, 각종 바이오마커, 종양 크기의 진행 또는 대상체에서 기타 증상을 사용하여 측정될 수 있다. 각종 구현예에서, 종양 세포 성장은 미치료된 대상체 또는 상이한 치료적 섭생을 받는 대상체에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100% 만큼 둔화되거나 감소된다.
- [0143] 말초 신경병증
- [0144] 신경병증, 또는 말초 신경병증은 뇌 및 척수의 외부 신경 (말초 신경)에 대한 손상을 지칭한다. 말초 신경병증은 항-CD30 항체 약물 접합체를 이용한 치료 동안 말초 신경계에 손상의 결과로서 발병한다. 증상은 무감각 또는 따끔거림, 따끔한 감각 (감각이상), 및 근육 약화를 포함한다. 운동 신경 손상은 근육 약화와 가장 흔히 연관된다.
- [0145] 본 방법은 신경병증이 대상체에서 나타난다면 항-CD30 약물 접합체의 용량 수정을 고려한다. 신경병증이 말초

신경병증인 것이 고려된다. 1.2 mg/kg 이상의 용량으로, 항-CD30 항체 약물 접합체, 예를 들면, 브렌톡시맵 베도틴의 투여를 개시한 후 등급 2 이상 말초 신경병증을 나타냈던 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이는 본원에 기재된 경우에 병용 요법의 투여 시작 후, 0.9 mg/kg의 용량으로 항-CD30 항체 약물 접합체를 투여하는 단계를 포함한다. 각종 구현예에서, 대상체가 등급 3 신경병증을 나타내는 경우, 항-CD30 항체 약물 접합체, 예를 들면, 브렌톡시맵 베도틴의 투여는 말초 신경병증이 등급 2 이하로 감소하는 때까지 보류되고 그 다음 0.9 mg/kg의 항-CD30 항체 약물 접합체가 투여된다. 일부 구현예에서, 0.9 mg/kg의 감소된 용량은 2 주마다 90 mg의 최대 용량으로 주어진다. 각종 구현예에서, 대상체가 등급 4 신경병증을 나타내는 경우, 항-CD30 항체 약물 접합체, 예를 들면, 브렌톡시맵 베도틴의 투여는 말초 신경병증이 등급 2 이하로 감소하는 때까지 보류되고 그 다음 0.9 mg/kg의 항-CD30 항체 약물 접합체가 투여된다.

[0146] 각종 구현예에서, 대상체가 등급 3 신경병증을 나타내는 경우, 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여는 말초 신경병증이 등급 2 이하로 감소하는 때까지, 예를 들면 0.9 mg/kg으로 감소되고 그 다음 0.9 mg/kg 항-CD30 항체 약물 접합체가 투여되거나 유지된다. 각종 구현예에서, 말초 신경병증이 등급 2인 경우, 0.9 mg/kg의 감소된 용량이 2 주마다 90 mg의 최대 용량으로 주어진다.

[0147] 신경병증을 치료하는 방법은 당업계에서 알려지고 치료하는 의사에 의해 활용되어 항-CD30 항체 약물 접합체 요법을 받는 대상체에서 신경병증을 모니터링 및 진단한다. 예를 들어, National Cancer Information Center-Common Toxicity Criteria (NCIC-CCT)은 경증 감각이상 및/또는 심부 힘줄 굴곡의 상실을 특징으로 하는 등급 1 PN을 설명하고; 등급 2 PN은 경증 또는 중등증 객관적 감각 상실 및/또는 중등증 감각이상을 특징으로 하고; 등급 3 PN은 기능을 방해하는 감각 상실 및/또는 감각이상을 특징으로 한다. 등급 4 PN은 마비를 특징으로 한다.

[0148] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체의 용량은 말초 신경병증이 나타난다면 1 주, 또는 2 주 만큼 지연되고, 신경병증이 등급 2 이하 또는 등급 1 이하로 해소되거나 결정되는 경우 요법은 계속된다.

[0149] 호중구감소증

[0150] 호중구감소증은 화학요법 섭생의 흔한 부작용이고 화학치료적 치료를 받는 환자의 혈액에서 호중구의 고갈에서 비롯한다. 호중구감소증은 브렌톡시맵 베도틴을 이용한 치료에서 또한 관찰된다. 호중구감소증은 혈액에서 호중구의 수준에 기반하여 흔히 진단된다. 예를 들어, 등급 3 호중구감소증은 절대 혈액 호중구 카운트 [ANC] $<1.0 \times 10^9/l$ 를 지칭하고; 등급 4 호중구감소증은 절대 혈액 호중구 카운트 [ANC] $<0.5 \times 10^9/l$ 를 지칭하고, 열성 호중구감소증은 열이 있는 호중구감소증을 지칭하고, 대상체는 등급 3/4 호중구감소증으로 >1 시간 동안 단일 구강 온도 $\geq 38.3^\circ\text{C}$ 또는 $\geq 38.0^\circ\text{C}$ 를 갖는다.

[0151] 항-CD30 항체 약물 접합체, 예를 들면, 브렌톡시맵 베도틴, 또는 항-PD-1 항체 및 화학요법, 예컨대 AD 병용 요법과 조합하여 항-CD30 항체 약물 접합체를 받는 대상체가, 예를 들면, 일차 예방으로서 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여의 1회 주기와 함께 예방적으로 시작하는 과립구형성 자극 인자를 받는 것이 본원에 고려된다. 예시적 과립구형성 자극 인자는 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF), G-CSF의 유도체, 또는 과립구 단핵구 콜로니 자극 인자 (GM-CSF)를 포함한다. 본원에 사용을 위하여 고려된 상업적으로 이용가능한 G-CSF는 필그라스티프 (NEUPOGEN®) 및 페그필그라스티프 (NEULASTA®)이다. 상업적으로 이용가능한 GM-CSF는 사르그라모스티프 (LEUKINE®)으로서 이용가능하다.

[0152] 본원에 기재된 경우에 항-CD30 항체 약물 접합체 병용 요법 (AN +AD)을 투여하는 단계 및 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여의 1회 주기와 함께 시작하여 과립구형성 자극 인자를 예방적으로 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 혈액학적 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 여기서 과립구형성 자극 인자는 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여의 1회 주기와 함께 시작 후 1 일 이내 내지 7 일 이내에 투여된다. 추가 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여의 1회 주기와 함께 시작 후 1 일 또는 2 일 이내 내지 5 일 이내에 투여된다. 각종 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 본원에 기재된 화학요법 섭생과 조합하여 항-CD30 항체 약물 접합체, 임의로 항-CD30 항체 약물 접합체의 각 투여 후 약 24 시간 내지 약 36 시간에 투여된다. 각종 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 항-CD30 항체 약물 접합체의 각 투여 후, 즉, 각 용량 후 24 시간 내지 36 시간에 투여된다.

[0153] 과립구형성 자극 인자를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 항-CD30 항체 약물 접합체를 이용한 치료를 받는 대상체에서 호중구감소증 및/또는 열성 호중구감소증의 발생을 감소시키는 방법이 또한 고려되고, 여기서 자극 인자는 항-CD30 항체 약물 접합체의 투여의 1회 주기와 함께 시작하여 1 일 내지 7 일, 임의로 항-CD30 항체 약

물 접합체의 투여의 1회 주기와 함께 시작 후 1 일 또는 2 일 내지 5 일 투여된다. 각종 구현예에서, 대상체는 열성 호중구감소증을 갖고 60세 이상이다. 각종 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 항-CD30 항체 약물 접합체, 임의로 본원에 기재된 화학요법 섭생과 조합하여 항-CD30 항체 약물 접합체의 각 투여 후 약 24 시간 내지 약 36 시간 투여된다. 각종 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 항-CD30 항체 약물 접합체의 각 투여 후 24 시간 내지 36 시간 투여된다.

[0154] 과립구형성 자극 인자가 항-CD30 항체 약물 접합체의 두번째, 또는 후속 투여 후 1 일 내지 7 일 투여되는 방법이 추가로 고려된다. 특정 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 항-CD30 항체 약물 접합체의 두번째 또는 후속 투여 후 1 일 또는 2 일 내지 5 일 투여된다. 각종 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 항-CD30 항체 약물 접합체, 임의로 본원에 기재된 화학요법 섭생과 조합하여 항-CD30 항체 약물 접합체의 각 투여 후 약 24 시간 내지 약 36 시간 투여된다. 각종 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 항-CD30 항체 약물 접합체의 각 투여 후 24 시간 내지 36 시간 투여된다.

[0155] 각종 구현예에서, 항-CD30 항체 약물 접합체 요법을 이전에 받지 않았던 대상체. 각종 구현예에서, 대상체는 항-CD30 항체 약물 접합체 투여 후 치료-응급 등급 3-4 호중구감소증을 경험하지 않았다.

[0156] 과립구형성 자극 인자가 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF)인 것이 고려된다. G-CSF가 지속-작용 G-CSF이거나 지속-작용 G-CSF가 아닌 것이 고려된다.

[0157] 각종 구현예에서, 자극 인자가 지속-작용 G-CSF, 예를 들면 필그라스티미 아닌 경우, 예를 들면 일일 용량으로 항-CD30 항체 약물 접합체 또는 AN+AD 요법의 투여의 1회 주기와 함께 시작 후 1 내지 7 일, 1 내지 5 일, 또는 1 내지 3 일 시작하여 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, G-CSF는 항-CD30 항체 약물 접합체 또는 AN+AD 요법 후 2, 3, 4, 5, 6 및/또는 7 일차에 투여된다. 각종 구현예에서, 필그라스티민은 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14 일의 지속기간 동안 5 ug/kg/일 내지 10 ug/kg/일의 용량으로 투여된다.

[0158] 페그필그라스티민은 생체내 더 긴 반감기를 갖는 필그라스티민의 장기-지속적인, PEG화된 형태이다. 각종 구현예에서, 페그필그라스티민은 항-CD30 항체 약물 접합체 치료 후, 또는 임의로 AN+AD 요법 후 6 mg/용량으로 1 일 내지 5 일 투여된다. 특정 구현예에서, G-CSF는 항-CD30 항체 약물 접합체 또는 AN+AD 요법 후 같은 날, 2 일차, 3 일차, 4 일차 또는 5 일차에 단일 용량, 또는 다중 용량으로 투여된다. 각종 구현예에서, G-CSF는 항-CD30 항체 약물 접합체, 임의로 본원에 기재된 화학요법 섭생과 조합하여 항-CD30 항체 약물 접합체의 각 투여 후 약 24 시간 내지 약 36 시간 투여된다. 각종 구현예에서, G-CSF는 항-CD30 항체 약물 접합체의 각 투여 후 24 시간 내지 36 시간 투여된다.

[0159] 각종 구현예에서, 과립구형성 자극 인자는 정맥내로 또는 피하로 투여된다. 과립구형성 자극 인자가 단일 용량 또는 다중 용량으로, 예를 들면, 다중 일일 용량으로 주어지는 것이 고려된다.

[0160] 과립구형성 자극 인자 및 항-CD30 항체 약물 접합체를 받는 대상체가 열성 호중구감소증 및/또는 감염의 문제를 처리하기 위해 항생제를 또한 투여받을 수 있는 것이 고려된다. 고려된 예시적 항생제는 당업계에서 알려진 것들, 예컨대 세팔로스포린, 숄파메톡사졸 - 트리메토프림, ACYCOLOVIR®, FLUCANAZOLE®, 또는 INTRACONAZOLE®을 포함한다.

[0161] 각종 구현예에서, 대상체가 2 주마다 1.2 mg/kg의 항-CD30 항체 약물 접합체를 받는다면, 용량은 0.9 mg/kg으로 감소되어 호중구감소증, 예를 들면, 등급 4 호중구감소증을 개선할 수 있다.

[0162] 제형

[0163] 각종 전달 시스템은 본원에 고려된 항체 또는 항체-약물 접합체를 투여하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 항체-약물 접합체 화합물의 투여는 정맥내 주입에 의한 것이다. 일부 구현예에서, 투여는 30 분, 1 시간 또는 2 시간 정맥내 주입에 의한 것이다. 각종 구현예에서, 항체 화합물의 투여는 정맥내 주입에 의한 것이다. 각종 구현예에서, 투여는 30 분, 1 시간 또는 2 시간 정맥내 주입에 의한 것이다.

[0164] 항체 및/또는 항체-약물 접합체 화합물은 하나 이상의 약학적으로 적합성 성분을 포함하는 약학적 조성물로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 약학적 조성물은 전형적으로 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 예를 들어, 수성 담체 (예를 들면, 멸균 액체)를 포함한다. 물은 약학적 조성물이 정맥내로 투여되는 경우 더욱 전형적 담체이다.

[0165] 조성물은, 바람직한 경우에, 예를 들어, 식염수 염, 완충액, 염, 비이온성 세제(detergents), 및/또는 당을 또한 함유할 수 있다. 적합한 약학적 담체의 예는 E. W. Martin의 문헌, "Remington's Pharmaceutical Science

s"에 기재된다. 제형은 투여의 모드에 상응한다.

- [0166] 본 개시내용은, 예를 들어, 치료적으로 유효량의 항체-약물 접합체, 완충 제제, 선택적으로 동결보호제, 선택적으로 벌크화 제제, 선택적으로 염, 및 선택적으로 계면활성제(surfactant)를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 추가의 제제가 조성물에 첨가될 수 있다. 단일 제제는 여러 기능을 제공할 수 있다. 예를 들어, 당, 예컨대 트레할로스는 동결보호제 및 벌크화 제제 둘 다로서 작용할 수 있다. 임의의 적합한 약학적으로 허용가능한 완충 제제, 계면활성제, 동결보호제 및 벌크화 제제가 본 개시내용에 따라 사용될 수 있다.
- [0167] 각종 구현예에서, 약물 접합체 제형을 포함하는 항체 약물 접합체 제형, 뿐만 아니라 동결조건을 겪지 않았던 항체 약물 제형은 동결조건, 또는 기타 단백질 보존의 방법을 겪었다.
- [0168] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체 제형은 (i) 약 1-25 mg/ml, 약 3 내지 약 10 mg/ml, 또는 약 5 mg/ml의 항체-약물 접합체(예를 들면, 화학식 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 항체-약물 접합체), (ii) 시트르산염, 인산염, 또는 히스티딘 완충액 또는 이들의 조합물, 바람직하게는 시트르산나트륨, 인산칼륨, 히스티딘, 히스티딘 클로라이드, 또는 이들의 조합물로부터 선택된 약 5-50 mM, 바람직하게는 약 10 mM 내지 약 25 mM의 완충액, (iii) 약 3% 내지 약 10% 수크로스 또는 트레할로스 또는 이들의 조합물, (iv) 선택적으로 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80 또는 이들의 조합물로부터 선택된 약 0.05 내지 2 mg/ml의 계면활성제; 및 (v) 물을 포함하고, 여기서 조성물의 pH는 약 5.3 내지 약 7, 바람직하게는 약 6.6이다.
- [0169] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체 제형은 약 1-25 mg/ml, 약 3 내지 약 10 mg/ml, 바람직하게는 약 5 mg/ml의 항체-약물 접합체, (ii) 시트르산나트륨, 인산칼륨, 히스티딘, 히스티딘 클로라이드 또는 이들의 조합물로부터 선택된 약 10 mM 내지 약 25 mM의 완충액, (iii) 약 3% 내지 약 7% 트레할로스 또는 수크로스 또는 이들의 조합물, 선택적으로 (iv) 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80으로부터 선택된 약 0.05 내지 약 1 mg/ml의 계면활성제, 및 (v) 물을 포함할 것이고, 여기서 조성물의 pH는 약 5.3 내지 약 7, 바람직하게는 약 6.6이다.
- [0170] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체 제형은 약 5 mg/ml의 항체-약물 접합체, (ii) 시트르산나트륨, 인산칼륨, 히스티딘, 히스티딘 클로라이드 또는 이들의 조합물로부터 선택된 약 10 mM 내지 약 25 mM의 완충액, (iii) 약 3% 내지 약 7% 트레할로스, 선택적으로 (iv) 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80으로부터 선택된 약 0.05 내지 약 1 mg/ml의 계면활성제, 및 (v) 물을 포함할 것이고, 여기서 조성물의 pH는 약 5.3 내지 약 7, 바람직하게는 약 6.6이다.
- [0171] 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체, 예를 들면, 니볼루맵은 약 40 mg/4 mL, 100 mg/10 mL, 또는 240 mg/24 mL의 용액에 있다. 선택적으로, 항-PD-1 항체는 0.9% 나트륨 클로라이드, USP 또는 5% 포도당(Dextrose)에 희석된다.
- [0172] 각종 구현예에서, 항-PD-1 항체, 예를 들면, 펌브롤리주맵은 50 mg 동결건조된 분말에 있거나, 용액내 100 mg/4 mL (25 mg/mL)이다. 각종 구현예에서, 제제물은 0.9% 나트륨 클로라이드 주사, USP 또는 5% 포도당 주사, USP를 함유하는 용액에 있다. 희석된 용액의 최종 농도는 1 mg/mL 내지 10 mg/mL일 수 있다.
- [0173] 상기 기재된 제형들의 임의의 것은 액체 또는 냉동된 형태로 보관될 수 있고 선택적으로 보존 과정 처리될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 기재된 제형은 동결건조된다, 즉, 이들은 동결건조 처리된다. 일부 구현예에서, 상기 기재된 제형은 보존 과정, 예를 들어, 동결건조 처리되고, 후속적으로 적합한 액체, 예를 들어, 물로 재구성된다. 동결건조는 조성물이 진공 하에서 냉동-건조되었음을 의미한다. 동결건조는 전형적으로 용질이 용매(들)로부터 분리되도록 특정한 제형을 냉동시킴으로써 성취된다. 용매는 그 다음 승화 (즉, 일차 건조)에 의해 그리고 이어서 탈착 (즉, 이차 건조)에 의해 제거된다.
- [0174] 본 개시내용의 제형은 본원에 기재된 방법과 또는 질환을 치료하기 위한 기타 방법과 사용될 수 있다. 항체 약물 접합체 제형은 대상체에 투여 전 추가로 희석될 수 있다. 일부 구현예에서, 제형은 식염수로 희석될 것이고 대상체에 투여 전 IV 백 또는 주사기에 넣어질 것이다. 따라서, 일부 구현예에서, 대상체에서 혈액학적 암을 치료하는 방법은 화학식을 갖는 항체-약물 접합체를 포함하는 약학적 조성물의 1주 용량을 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함할 것이고, 여기서 항체-약물 접합체의 투여된 용량은 약 1.2 mg/대상체 체중 kg 내지 0.9 mg /대상체 체중 kg이고 약학적 조성물이 적어도 2 주 동안 투여되고 항체 약물 접합체가, 대상체에 투여에 앞서, (i) 약 1-25 mg/ml, 바람직하게는 약 3 내지 약 10 mg/ml의 항체-약물 접합체 (ii) 시트르산나트륨, 인산칼륨, 히스티딘, 히스티딘 클로라이드 또는 이들의 조합물로부터 선택된 약 5-50 mM, 바람직하게는 약 10 mM 내지 약 25 mM의 완충액, (iii) 약 3% 내지 약 10% 수크로스 또는 트레할로스 또는 이들의 조합물, (iv) 임의로 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80 또는 이들의 조합물로부터 선택된 약 0.05 내지 2 mg/ml의 계면활성제;

및 (v) 물을 포함하는 제형으로 존재하였고, 여기서 조성물의 pH는 약 5.3 내지 약 7, 바람직하게는 약 6.6이다.

[0175] 독소루비신, 및 다카바진을 포함하는, 본원에 사용을 위하여 고려된 화학치료제의 제형은 암의 치료에서 전형적으로 사용된 경우에 제공된다. 예를 들어, 독소루비신 및 다카바진은 상업적으로 이용가능하고 여러 유형의 암을 가진 환자 치료하기에서 사용을 위하여 미국 FDA 및 기타 규제 당국에 의해 승인된다.

[0176] 본 개시내용은 또한 혈액학적 암의 치료를 위한 키트를 제공한다. 키트는 (a) 항체-약물 접합체를 함유하는 용기, 및 선택적으로, 항-PD-1 항체, 독소루비신, 또는 다카바진의 하나 이상을 포함하는 용기들을 포함할 수 있다. 그러한 키트는, 바람직한 경우에, 당업자에 용이하게 분명해질 바와 같이, 각종 종래 약학적 키트 구성요소, 예컨대, 예를 들어, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체가 있는 용기, 추가의 용기 등을 추가로 포함할 수 있다. 투여되어야 하는 구성요소의 정량, 투여를 위한 가이드라인, 및/또는 구성요소를 혼합하기 위한 가이드라인을 나타내는, 인쇄된 설명서가 삽입물로서 또는 표지로서 키트에 또한 포함될 수 있다.

[0177] **실시예**

[0178] **실시예 1**

[0179] 이전에 미치료된 III 기/IV 고전적 호지킨 림프종 (cHL)을 가진 환자에서 제1선 요법으로서 브렌독시맙 베도틴, 항-PD-1 항체 (니볼루맙), 독소루비신, 및 다카바진 (AN+AD)의 효능을 평가하기 위한 개방-표지, 다중심 (multicenter), 2 상 시험이 본원에 기재된다.

[0180] 브렌독시맙 베도틴 및 니볼루맙의 조합은 활동적이고 cHL에서 내약성이 양호한 것으로 보인다. 제1 구제 셋팅 (first salvage setting)에서 62명의 대상체의 일 시험에서, 조합은 61% CR 비율을 생산하였고 (Herrera 등, 2018 Blood 131(11): 1183-94) 대상체는 후속 줄기 세포 이식을 받을 수 없었다. 3회 사전 요법의 중앙값을 받았던 재발된/난치성 cHL을 가진 19명의 대상체의 또 다른 시험에서, 조합은 50% CR 비율을 생산하였다 (Diefenbach 등, 2017, Hematol Oncol 35(Suppl 2): 84-5). 60세 이상이고 종래 병용 화학요법을 거부할 자격이 없는 cHL이 있는 11명의 이전에 미치료된 대상체에서의 또 다른 시험에서, 브렌독시맙 베도틴 및 니볼루맙의 조합은 55% CR 비율을 생산하였다 (Friedberg 등, 2018 HemaSphere 2(S3): T027 (0153)). 새로운 안전성 신호는 식별되지 않았고 조합은 내약성이 양호한 것으로 간주되었다.

[0181] 니볼루맙의 조합은 독소루비신, 빈블라스틴, 및 다카바진 (N+AVD)과 조합된 경우 내약성이 양호한 것으로 또한 나타났다. Ramchandren 및 동료들은 새롭게-진단된 진전된 병기 cHL을 가진 51명의 대상체에서 다중-제제 조합으로 67% CR 비율을 관찰하였다 (Ramchandren 등, 2019 J Clin Oncol 37(23): 1997-2007). 호중구감소증은 대상체의 55%에 대하여 보고되었고 치료-관련된 열성 호중구감소증은 10% 대상체에 대하여 보고되었다.

[0182] **물질 및 방법**

[0183] 시험 설계: 환자는 AN+AD (브렌독시맙 베도틴 1.2 mg/kg, 니볼루맙 240 mg, 독소루비신 25 mg/m², 다카바진 375 mg/m²)를 최대 6회 주기 동안 각 28-일 주기의 1일 및 15 일차에 정맥내로 받는다. 브렌독시맙 베도틴은 대략 30 분 초과 기간 동안 정맥내로 투여된다. 니볼루맙은 대략 60-분 주입 동안 정맥내로 투여되고, 브렌독시맙 베도틴 투여의 완료 후 적어도 30 분 투여된다. 독소루비신 및 다카바진은 기관 표준에 따라 투여된다. 브렌독시맙 베도틴의 용량 감소/수정은 도 1에 기재된다.

[0184] 환자: 세계 보건 기구 분류에 따라 조직학적으로 확인된 (거대 병변이 있는 Ann Arbor IIA 기/IIB/III/IV) 고전적 호지킨 림프종을 갖고, 전신 화학요법/방사선요법으로 이전에 치료되지 않은 환자 (≥12세)가 적격자였다. 환자는 ≤2의 Eastern Cooperative Oncology Group 성능 상태, 및 만족스러운 절대 호중구 및 혈소판 카운트, 헤모글로빈 수준, 및 간 및 신장 기능 마커 수준을 갖도록 요구된다 (골수 또는 간 또는 길버트 증후군이 관련된 환자 제외). 결절성 림프구-우세형 호지킨 림프종을 가진 환자는, 관문 억제제 또는 T-세포 공동자극 요법으로 이전에 치료된, 브렌독시맙 베도틴으로 이전에 치료된, 말초 감각/운동 신경병증, 양성 임신 테스트, 알려진 뇌/수막 질환, 제1 용량 전 3년 이내에 또 다른 악성 종양으로부터 잔류 질환의 임의의 증거 또는 또 다른 악성 종양의 진단, 간질성 폐 질환, 등급 3 이상의 폐 질환, 특발성 간질성 폐렴 또는 일산화탄소에 대한 폐의 확산 능력을 가진 이들, Child- Pugh B 또는 C 간 손상, 또는 임상적으로 관련한 심혈관 병태를 가진 대상체와 마찬가지로, 부적격이다.

[0185] 예시적 관문 억제제는 하기, PD-1, PD-L1, PD-L2, CD28, ICOS, CTLA-4 및 BTLA 중 하나 이상의 활성을 방해한

다. 항-PD-1 항체 니볼루맵, 펌브롤리주맵 및 본원에 기재된 기타 이외에, 관문 억제제는, CTLA-4에 결합하고 이를 억제시키는 이필리무맵 (YERVOY®)을 포함한다.

- [0186] 엔드포인트(ENDPOINTS): 일차 엔드포인트는 완전 반응을 (CR)이다. 이차 엔드포인트는 치료의 안전성 및 내약성의 평가 뿐만 아니라 전반적 반응률, 반응의 지속기간, 완전 반응의 지속기간, 무 사건 생존, 무진행 생존 및 전반적 생존을 포함한다.
- [0187] 요법의 끝 (EOT)에 완전 반응률 (CR)은 이전에 미치료된 진전된 cHL을 가진 대상체에서, Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria (LYRIC) (Cheson 등, 2016 Blood 128(21): 2489-96)에 따라, EOT에서 CR을 가진 대상체의 분율로서 정의된다. 기준선-후 평가가 없는 대상체는 EOT에서 CR 비율을 계산하기 위하여 비-반응자로서 채점될 것이다.
- [0188] 객관적 반응률 (ORR)은 이전에 미치료된 진전된 cHL을 가진 대상체에서 Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria (LYRIC) (Cheson 2016, 상동)에 따라 EOT에서 CR 또는 부분적 반응 (PR)을 가진 대상체의 분율로서 정의된다.
- [0189] 반응의 지속기간 (DOR)은, 어느 것이 먼저 오든, 객관적 종양 반응 (CR 또는 PR)의 첫번째 문서화부터 (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria (LYRIC) (Cheson 2016, 상동)에 따라 종양 진행 또는 사멸의 첫번째 문서화까지 시간으로서 정의된다. 진행 또는 사멸이 없는 대상체는 검열될 것이고; 상세는 통계 분석 계획 (SAP)에서 제공될 것이다. 반응의 지속기간은 CR 또는 PR을 달성하는 대상체의 하위그룹에 대하여 단지 계산될 것이다.
- [0190] 완전 반응의 지속기간 (DOCR)은, 어느 것이 먼저 오든, 완전 종양 반응 (CR)의 첫번째 문서화의 시작부터 (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria (LYRIC) (Cheson 2016, 상동)에 따라 종양 진행 또는 사멸의 첫번째 문서화까지 시간으로서 정의된다. DOCR은 CR을 달성하는 대상체의 하위그룹에 대하여 단지 계산될 것이다. 검열은 DOR과 유사한 방식일 것이다.
- [0191] 무-사건 생존 (EFS)은, 어느 것이 먼저 발생하든, 랜덤화의 날짜부터 객관적 종양 진행, 임의의 원인으로 인한 사멸, 또는 잔여 또는 진행성 질환을 치료하기 위한 후속 항암 요법의 수령의 첫번째 문서화까지 시간으로서 정의된다.
- [0192] 무-진행 생존 PFS는 연구 치료의 시작부터 객관적 종양 진행 또는 사멸의 첫번째 문서화까지 시간으로서 정의된다.
- [0193] 전반적 생존은 연구 치료의 시작부터 임의의 원인으로 인한 사멸의 날짜까지 시간으로서 정의된다. 사멸의 확인의 부재 하에서, 생존 시간은 대상체가 살아있는 것으로 알려지는 마지막 날짜에 검열될 것이다.
- [0194] 평가: 항종양 활성의 결정은 Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria (LYRIC) (Cheson 2016, 상동)의 편입으로 악성 림프종을 위한 Lugano Classification Revised Staging System (Cheson 등, 2014 J. Clin Oncol 32(27): 3059-68)에 따라 실시된 객관적 반응 평가에 기반된다. ECOG 성능 상태는 주기 2 내지 6에서 테스트된다.
- [0195] 병기화는, 흡수의 패턴 및/또는 CT 특징에 따라, 림프종과 일치하는 결절 및 결절외 (비장, 간, 골수, 및 갑상선 포함) 부위에서 국소 플루오로데옥시글루코스 (FDG) 흡수에 의해 결정된 질환 관여와, 진단적 품질의 CT 및 PET 스캔에 의해 수행된다. 진단적 품질의 CT가 PET 스캔과 조합될 수 있는 것은 양쪽이 프로토콜에 따라 요구되는 경우이다. 최대 6개의 가장 큰 결절, 결절 종괴, 또는 2개의 직경으로 측정가능한 기타 관여된 병변은 기준선에서 표적 병변으로서 식별되어야 한다.
- [0196] 진행성 대사 질환 (PmD), 무 대사 반응 (NmR), 부분 대사 반응 (PmR), 또는 완전 대사 반응 (CmR)은 각 평가에서 PET-기반된 반응을 사용하여 결정된다. CT-기반된 평가만이 수행된다면, 반응은 진행성 질환 (PD), 안정한 질환 (SD), 부분 반응 (PR), 또는 완전 반응 (CR)으로서 카테고리화된다. 임상적 진행이 조사자에 의해 결정된다면, 방사선학적 병기화는 Lugano 분류 기준에 따라 반응 평가를 결정하기 위해 또한 수행되어야 한다. PET 스캔 대사 흡수는 완전 대사 반응을 대표하도록 간주된 ≤ 3 의 스코어로 도빌 5-점 척도 (Barrington 등, 2010 Eur J Nucl Med Mol Imaging 37(10): 1824-33; Biggi 등, 2013 J Nucl Med 54(5): 683-90)를 사용하여 등급화될 것이다. 양쪽 PET 및 CT 스캔화는 질환이 PET 음성인 때까지 사용되고; 반응은 그 다음 이어서 진단적 품질만의 CT 스캔이 실시될 것이다.
- [0197] 관문 억제제, 예컨대 니볼루맵을 이용한 치료는 위 양성 PET 영상화를 초래할 수 있다. LYRIC 기준은 EOT 반응

평가에서 식별된 PET-양성 (D4 또는 D5) 병변을 추가로 평가하기 위해 반복 PET 영상화 및/또는 생검을 권장한다.

- [0198] 안전성은, Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; v19.0), 및 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03을 사용하는, 부작용의 발생에 의해, 그리고 활력 징후에서 변화, 및 임상적 실험실 결과에 의해 평가된다.
- [0199] 종양 조직에서 바이오마커 평가는, 비제한적으로, CD30, PD-L1의 측정, 종양 미세환경의 특성규명 (예를 들면, T 세포, NK 세포, 단핵구 및 대식세포, 기타 종양 연관된 세포의 수준), 종양 아형화, 체세포 돌연변이의 프로파일링 또는 암에서 흔히 변경된 RNA 또는 유전자에서의 변경, 및 약물 효과의 측정을 포함할 수 있다. 검정은, 비제한적으로, 면역조직화학 그리고 RNA 및 DNA의 차세대 서열분석을 포함할 수 있다.
- [0200] 실험실 평가: 하기 실험실 평가(들)은 예정된 시점에 지역 실험실에서 수행된다. 화학 패널은 하기 테스트: 알부민, 알칼리성 인산분해효소, ALT, AST, 혈액 요소 질소, 칼슘, 크레아티닌, 염화물, 글루코스, 젖산 탈수소효소 (LDH), 인, 칼륨, 나트륨, 총 빌리루빈, 및 요산을 포함한다. 파트 B의 경우에, 화학 패널은 아밀라제 및 리파제를 또한 포함할 수 있고; TSH, 자유 T3, 및 자유 T4는 1회 주기, 3회 주기, 및 EOT에서 또한 테스트된다.
- [0201] 감별이 있는 완전 혈액 카운트 (CBC)는 하기 테스트: 5-부분 감별 (호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 및 호염기구)이 있는 백혈구 카운트, 혈소판 카운트, 헤모글로빈, 및 헤마토크릿을 포함한다.
- [0202] 추정된 사구체 여과율 (GFR)은 적용가능한 MDRD 방정식을 사용하여 계산되며, 혈청 크레아티닌 (Scr)은 mg/dL로 보고된다.
- [0203] 통계 분석: EOT에서 ORR 그리고 Clopper-Pearson 방법 (Clopper 1934 Biometrika 26(4): 404-13)을 사용하는 정확한 2-측 95% CI가 계산된다. DOR, EFS, PFS, 및 OS의 이차 엔드포인트는 사건 발생 시간 엔드포인트이고 Kaplan-Meier 방법론을 사용하여 분석될 것이다.
- [0204] 상기 예시적 실시예에 제시된 대로 본 개시내용의 수많은 수정 및 변형이 당업자에게 일어날 것으로 예상된다. 결과적으로 첨부된 청구항에 나타난 그러한 제한만이 본 개시내용에 적용되어야 한다.

도면

도면1

브렌텍시맙 베도틴-연관 독성에 대한 권장된 용량 수정

독성	등급 1	등급 2	등급 3	등급 4
감각 신경병증	동일 용량 수준에서 계속함	동일 용량 수준에서 계속함	PN이 ≤등급 2인 때까지 BV를 보류하고, 그 다음 용량을 0.9 mg/kg으로 감소시키고 치료를 재개함; 이미 0.9 mg/kg이면, 그 용량에서 투약을 계속함	BV를 이용한 치료를 중단함
운동 신경병증	동일 용량 수준에서 계속함	BV 용량을 0.9 mg/kg으로 감소시키고 치료를 재개함	BV를 이용한 치료를 중단함	BV를 이용한 치료를 중단함
비-혈액학적 (말초 신경병 증 제외)	동일 용량 수준에서 계속함	동일 용량 수준에서 계속함	독성이 ≤등급 2이거나 기준선으로 복귀하는 때까지 용량을 보류하고, 그 다음 동일 용량 수준에서 치료를 재개함 ^b .	독성이 ≤등급 2이거나 기준선으로 복귀하는 때까지 용량을 보류하고, 그 다음 용량을 0.9 mg/kg으로 감소시키고 치료를 재개하거나, 조사자의 재량에 따라 중단함 ^{abc} .
혈액학적 ^d	동일 용량 수준에서 계속함	동일 용량 수준에서 계속함	독성이 ≤등급 2 또는 기준선으로 해소하는 때까지 보류하고, 그 다음 동일 용량 수준에서 재개함 ^e . 등급 3 또는 4 호중구감소증의 경우에, 성장 인자 지원 (G-CSF 또는 GM-CSF)은 후속 주기에 대하여 고려되어야 한다. 등급 4 호중구감소증이 성장 인자 지원에도 불구하고 재발하면, 중단 또는 0.9 mg/kg으로 용량 감소를 고려함.	

a 0.9 mg/kg 미만 용량 감소는 허용되지 않고, 독성은 용량 지연으로 관리되어야 한다.

b 등급 3 또는 4 전해질 실험실 이상을 발생시키는 대상체는 끊임 없이 연구 치료를 계속할 수 있다.

c 치료는 등급 4 주입-관련된 반응을 경험하는 대상체에 대하여 중단되어야 한다.

d 기관의 치료 표준에 따라 허용된 혈액 제품 수혈 지원.

e 등급 3 또는 4 림프구감소증을 발생시키는 대상체는 끊임 없이 연구 치료를 계속할 수 있다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Seattle Genetics, Inc.

<120> COMBINATION ANTI-CD30 ADC, ANTI-PD-1 AND CHEMOTHERAPEUTIC FOR TREATMENT OF HEMATOPEITIC CANCERS

<130> 32850/54784

<150> US 62/905,701

<151> 2019-09-25

<160> 16

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 1

cag atc cag ctg cag cag tct gga cct gag gtg gtg aag cct ggg gct 48

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

1 5 10 15
tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttc act gac tac 96

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

20 25 30
tat ata acc tgg gtg aag cag aag cct gga cag gga ctt gag tgg att 144

Tyr Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

gga tgg att tat cct gga agc ggt aat act aag tac aat gag aag ttc 192

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60
aag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aca tcc tcc agc aca gcc ttc 240

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

65 70 75 80
atg cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac act gct gtc tat ttc tgt 288

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95
gcg aac tat ggt aac tac tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act cag 336

Ala Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110
gtc act gtc tct gca 351

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 2

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 2

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

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

Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 3
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 3

gactactata taacc 15

<210> 4
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 4

Asp Tyr Tyr Ile Thr
 1 5

<210> 5
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 5
 tggatttatc ctggaagcgg taataactaag tacaatgaga agttcaaggg c 51

<210> 6
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400>
 6
 Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 7
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 7
 tatggtaact actggtttgc ttac 24

<210> 8
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 8
 Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr
 1 5

<210> 9
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<220><221> CDS

<
 222> (1)..(333)

<400> 9
 gac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1	5	10	15	
cag agg gcc acc atc tcc tgc aag gcc agc caa agt gtt gat ttt gat				96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp				
	20	25	30	
ggt gat agt tat atg aac tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc				144

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
35	40
aaa gtc ctc atc tat gct gca tcc aat cta gaa tct ggg atc cca gcc	192
Lys Val Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala	
50	55
agg ttt agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat	240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His	

65	70	75	80	
cct gtg gag gag gag gat gct gca acc tat tac tgt cag caa agt aat				288
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn				
	85	90	95	
gag gat ccg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa				333
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys				
	100	105	110	

<210> 10
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 10

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

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

<210>	11
<211>	45
<212>	DNA
<213>	Mus musculus

<400> 11
aaggccagcc aaagtgttga ttttgatggt gatagttata tgaac 45

<210>	12
<211>	15
<212>	PRT
<213>	Mus musculus

<400> 12

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1 5 10 15

<210>	13
<211>	21
<212>	DNA
<213>	Mus musculus

<400> 13
gctgcatcca atctagaatc t 21

<210>	14
<211>	7
<212>	PRT
<213>	Mus musculus

<400> 14
Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 15

<211> 27

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 15

cagcaaagta atgaggatcc gtggacg

27

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 16

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr

1

5