



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0031696
(43) 공개일자 2021년03월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 47/6867 (2017.08)
A61K 31/7068 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7001943

(22) 출원일자(국제) 2019년07월08일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2021년01월20일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/068287

(87) 국제공개번호 WO 2020/011724
국제공개일자 2020년01월16일

(30) 우선권주장
1811364.7 2018년07월11일 영국(GB)

(71) 출원인
에이디씨 테라퓨틱스 에스에이
스위스, 1066 에팔랑쥐, 루트 드 라 코니쉬 3 비,
바이오폴
메드임문 리미티드
영국 썬비 21 6 지에이치 케임브리지 그랜타파크
밀스테인 빌딩

(72) 발명자
반 버켈, 파트리치우스 헨드리쿠스 코르넬리스
영국, 런던 이1 2에이엑스 42 뉴 로드 퀸 마리 바
이오엔터프라이즈 이노베이션 센트르 에이디씨 테
라퓨틱스 (유케이) 엘티디. 내
자마치, 프란체스카
영국, 런던 이1 2에이엑스 42 뉴 로드 퀸 마리 바
이오엔터프라이즈 이노베이션 센트르 에이디씨 테
라퓨틱스 (유케이) 엘티디. 내
하아트리, 존
영국 런던 더블유씨1이6버티 72 헌틀리 스트리트
폴 오고어먼 빌딩 유씨엘 캔서 인스티튜트

(74) 대리인
이처영, 장제한

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **병용 요법**

(57) 요약

본 개시 내용은 암과 같은 병리학적 상태의 치료를 위한 조합 요법에 관한 것이다. 특히, 본 개시 내용은 항-CD25 ADC 및 잼시타빈을 사용한 치료를 포함하는 조합 요법에 관한 것이다.

대표도

서열
서열번호 1 (AB12 VH):
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYIINWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGVE
NYAQKFGQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARKDWFDFYWGQGLTVTVSS
ASTKGPSVFPLA

서열번호 2 (AB12 VL):
EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQGVSVLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD
RFGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQVYQVYGGSSPLTFGGGKVEKRTVAAPSVFIFP

서열번호 3 (VH CDR1):
RYIIN

서열번호 4 (VH CDR2):
RIIPILGVENYAQKFGQ

서열번호 5 (VH CDR3):
KDWFDFY

서열번호 6 (VL CDR1):
RASQSVSSYLA

서열번호 7 (VL CDR2):
GASSRAT

서열번호 8 (VL CDR3):
QQYGVSSPLT

(52) CPC특허분류

A61K 47/6849 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

개체에게 유효량의 ADCX25 또는 ADCT-301 및 쯤시타빈을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 암 치료 방법.

청구항 2

개체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 제 1 조성물로, 상기 치료는 쯤시타빈을 포함하는 제 2 조성물과 상기 제 1 조성물을 조합하여 투여하는 것을 포함하는 조성물.

청구항 3

개체의 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 쯤시타빈을 포함하는 제 1 조성물로, 상기 치료는 ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 제 2 조성물과 상기 제 1 조성물을 조합하여 투여하는 것을 포함하는 조성물.

청구항 4

개체에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 ADCX25 또는 ADCT-301의 용도로, 상기 약제는 ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하고, 상기 치료는 쯤시타빈을 포함하는 조성물과 조합된 약제의 투여를 포함하는 용도.

청구항 5

개체에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서 쯤시타빈 길항제의 용도로, 상기 의약은 쯤시타빈을 포함하고, 상기 치료는 ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 조성물과 조합된 의약의 투여를 포함하는 용도.

청구항 6

다음을 포함하는 키트 :

ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 제 1 의약;

쯤시타빈을 포함하는 제 2 의약; 그리고 선택적으로

암 치료를 위한 제 2 의약과 조합하여 개체에게 제 1 의약을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물.

청구항 7

ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 약제 및 암 치료를 위한 쯤시타빈을 포함하는 조성물과 조합하여 개체에게 약제를 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트.

청구항 8

ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 약제 및 암 치료를 위한 쯤시타빈을 포함하는 조성물과 조합하여 개체에게 약제를 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트.

청구항 9

ADCX25 또는 ADCT-301 및 켈시타빈을 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 10

개체에게 유효량의 제 9항의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 11

개체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제 9 항의 조성물.

청구항 12

개체에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 제 9항의 조성물의 용도.

청구항 13

제 9항의 조성물 및 암 치료를 위해 개체에게 약제를 투여하기 위한 지침서 세트를 포함하는 키트.

청구항 14

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 켈시타빈 전, 켈시타빈과 동시에 또는 켈시타빈 후에 ADCX25 또는 ADCT-301을 투여하는 것을 포함하는 조성물, 방법, 용도 또는 키트.

청구항 15

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 화학 요법제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 조성물, 방법, 용도 또는 키트.

청구항 16

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 인간인 조성물, 방법, 용도 또는 키트.

청구항 17

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 암을 앓고 있거나 앓고 있는 것으로 결정된 것인 조성물, 방법, 용도 또는 키트.

청구항 18

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 CD25+ ve 및 CD25-ve 세포 둘 다를 포함하는 신생물의 존재를 특징으로 하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된 것인 조성물, 방법, 용도 또는 키트.

청구항 19

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 CD25-ve 네오플라스틱(neoplastic) 세포를 포함하거나 이로 구성된 네오플라즘(neoplasm)의 존재를 특징으로 하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된 것인 조성물, 방법, 용도 또는 키트.

청구항 20

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 암 또는 네오플라즘 (neoplasm)이 고형 종양의 전부 또는 일부인 조성물, 방법, 용도 또는 키트.

청구항 21

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 CD25 또는 CD25+ 종양 관련 비 종양 세포, 예를 들어 CD25+ 침윤 T- 세포를 발현하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된 것인 조성물, 방법, 용도 또는 키트.

청구항 22

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 CD25의 낮은 수준의 표면 발현을 발현하는 암을 앓고 있거나 갖는 것으로 결정된 것인 조성물, 방법, 용도 또는 키트.

청구항 23

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 제 2 표적 단백질을 발현하는 암을 앓고 있거나 갖는 것으로 결정된 것인 조성물, 방법, 용도 또는 키트.

청구항 24

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 다음과 같은 것인 조성물, 방법, 용도 또는 키트:
ADCX25 또는 ADCT-301 또는 켐시타빈 단독 치료와 비교하여,

- a) 광범위한 장애를 효과적으로 치료,
- b) 저항성, 불응성 또는 재발성 장애를 효과적으로 치료,
- c) 증가된 응답률을 가짐 및 / 또는
- d) 증가된 내구성(durability)을 가짐;

청구항 25

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 다음을 포함하는 군으로부터 선택되는 조성물, 방법, 용도 또는 키트 :

미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 만성 림프종 림프종 (CLL), 변연부 B 세포 림프종 (MZBL)을 포함한 호지킨 및 비호지킨 림프종;

모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변종 (HCL-v), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph+ ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성(Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병 (ALL);

췌장암, 유방암, 결장 직장암, 위 및 식도암, 백혈병 및 림프종, 흑색종, 비소세포폐암, 난소암, 간세포암종,

신장세포암종 및 두경부암.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시 내용은 암과 같은 병리학적 상태의 치료를 위한 조합 요법에 관한 것이다. 특히, 본 개시 내용은 항체 약물 접합체 (ADC) 및 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실을 사용한 치료를 포함하는 조합 요법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] **항체 요법**

[0003] 암, 면역학적 및 혈관 형성 장애가 있는 피험자의 표적 치료를 위해 항체 요법이 확립되었다 (Carter, P. (2006) Nature Reviews Immunology 6 : 343-357). 항체-약물 접합체 (ADC), 즉 면역 접합체의 사용은 세포 독성제 또는 세포 증식 억제제, 즉 암 치료에서 종양 세포를 죽이거나 억제하는 약물, 종양으로의 약물 모이어티 전달 및 세포 내 축적을 목표로 하는 약물의 국소 전달을 위한 것이며 이러한 비 접합 약물의 전신 투여는 정상 세포에 허용되지 않는 수준의 독성을 유발할 수 있다 (Xie et al (2006) Expert. Opin. Biol. Ther. 6(3):281-291; Kovtun et al (2006) Cancer Res. 66(6):3214-3121; Law et al (2006) Cancer Res. 66(4):2328-2337; Wu et al (2005) Nature Biotech. 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) Current Opin. in Pharmacol. 5:543-549; Hamann P. (2005) Expert Opin. Ther. Patents 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) Cancer Cell 3:207-212; Trail et al (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) Anticancer Research 19:605-614).

[0004] **CD25**

[0005] 유형 I 막 관통 단백질 CD25는 활성화 된 T- 및 B- 세포, 일부 흉선 세포, 골수성 전구체 및 희소 돌기 아교 세포에 존재한다. 활성화된 T 세포에서는 베타 및 감마 서브 유닛 (CD122 및 CD132)과 함께 이중이량체를 형성하여 IL-2에 대한 고친화성 수용체를 포함한다. 이 리간드는 IL-2의 제거가 이들 세포의 즉각적인 죽음을 초래하기 때문에 활성화된 T- 세포의 생존 인자를 나타낸다.

[0006] B 세포의 경우, CD25는 후기 pro-B 및 pre-B 세포의 초기 발달 단계에서 생리학적으로 발현된다. 이 단계의 B 세포 분화에서 발생하는 악성 종양도 CD25를 발현 할 수 있다. 비만 세포 병변은 또한 CD25에 대해 양성이므로 전신 비만 세포종의 결정을 위한 핵심 진단 기준으로 간주된다. Hodgkin 림프종에서 CD25는 결절성 림프구 우세 Hodgkin 림프종 (NLPHL)에서 Hodgkin- / Reed-Sternberg 세포에서 발현되지 않는 것으로 보고된 반면, 동일한 세포 유형은 혼합 세포성 유형의 고전적인 Hodgkin 림프종에서 다양한 수준으로 CD25를 발현한다. 일반적인 발현 수준은 종양 침윤 림프구 (TIL)보다 낮은 것으로 보고되어 이러한 경우 CD25 종양 세포를 입증하는 데 문제가 발생할 수 있다(Levi et al., Merz et al, 1995).

[0007] 표적 항원의 발현은 또한 비호 지킨 림프종의 여러 B 세포 및 T 세포 유래 아형, 즉 B 세포 만성 림프성 백혈병, 모발 세포 백혈병, 소세포 림프구성 림프종 / 만성 림프구성 백혈병뿐만 아니라 성인 T 세포 백혈병 / 림프종 및 역형성 대세포 림프종에 대해 보고 되었다.

[0008] CD25는 세포질에서 일부 발현이 관찰되면서 막에 국한될 수 있다. 가용성 CD25는 혈청과 같은 세포 외부에서도 관찰 될 수 있다.

[0009] **항-CD25 ADC의 치료 용도**

[0010] 예를 들어, 암 치료에서 항-CD25 항체 (항 CD25-ADC)를 포함하는 항체 약물 접합체의 효능이 확립되었다. 예를 들어 WO2014 / 057119, WO2016 / 083468 및 WO2016 / 166341을 참조.

[0011] 연구는 항 CD25 ADC의 효능, 내약성 및 임상적 유용성을 지속적으로 개선하고 있다. 이를 위해 본 저자는 항-CD25 ADC를 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실과 병용하여 투여하는 임상적으로 유리한 병용 요법을 확인했다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 저자는 ADC와 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실의 조합을 개체에 투여하면 예상치 못한 임상적 이점이 발생한다고 결정했다.

과제의 해결 수단

[0013] 따라서, 한 측면에서 본 개시 내용은 개체에 유효량의 ADC 및 잼시 타빈 또는 5-플루오로우라실을 투여하는 것을 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0014] 장애는 증식성 질환, 예를 들어 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 만성 림프종 (CLL), 변연부 B- 세포 림프종 (MZBL)을 포함한 호지킨 및 비호지킨 림프종, 및 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변종 (HCL-v), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph + ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성 ALL (Ph-ALL)와 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL)과 같은 백혈병을 포함하는 암일 수 있다.

[0015] 증식성 질환은 CD25 + ve 및 CD25-ve 세포 둘 다를 포함하는 신생물의 존재를 특징으로 할 수 있다.

[0016] 증식성 질환은 CD25-ve 신생물 세포로 구성된 신생물의 존재를 특징으로 할 수 있으며, 선택적으로 CD25-ve 신생물 세포는 CD25 + ve T-세포와 같은 CD25 + ve 비-신생물 세포와 연관된다.

[0017] 표적 신생물 또는 신생물 세포는 고형 종양의 전부 또는 일부일 수 있다.

[0018] 본 명세서에서 "고형 종양"은 본 명세서에서 보다 상세히 논의되는 림프종 (호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종)과 같은 고형 혈액암을 포함하는 것으로 이해 될 것이다.

[0019] 고형 종양은 CD25 + ve 신생물 세포를 포함하거나 이로 구성된 비혈액 학적 암을 포함한 신생물 일 수 있다. 고형 종양은 CD25 + ve T 세포와 같은 CD25 + ve 세포로 침윤된 비 혈액학적 암을 포함한 신생물 일 수 있다. 이러한 고형 종양은 CD25의 발현이 결여 될 수 있다 (즉, CD25-ve 신생물 세포를 포함하거나 구성됨).

[0020] 예를 들어, 고형 종양은 조절 T 세포에 침투하는 것과 같이 높은 수준의 침투 T 세포를 가진 종양 일 수 있다 (Treg; Minutrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15-28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1-10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). 따라서, 고형 종양은 췌장암, 유방암, 결장 직장암, 위 및 식도암, 백혈병 및 림프종, 흑색종, 비소세포폐암, 난소암, 간세포암종, 신장세포암종 및 두경부 암 일 수 있다.

[0021] ADC는 여기에 설명된 ADCX25와 같은 anti-CD25-ADC 일 수 있다.

[0022] ADC는 ADCT-301과 같은 anti-CD25-ADC 일 수 있다.

[0023] 개체는 인간일 수 있다. 개체는 암에 걸렸거나 암에 걸렸다고 결정되었을 수 있다. 개체는 CD25 + 암 또는 CD25 + 종양 관련 비 종양세포 (예 : CD25 + 침윤 T 세포)를 갖거나 가지고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.

[0024] 개체는 PD-L1 양성인 암에 걸렸거나 가지고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.

[0025] 개시된 방법에서 ADC는 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실 이전에, 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실과 동시에, 또는 잼시타빈 또는 5- 플루오로우라실 이후에 투여 될 수 있다. 개시된 방법은 추가 화학 요법제를 개체에 투여하는 것을 포함 할 수 있다.

[0026] -----

[0027] 또 다른 측면에서, 본 개시 내용은 개체에서 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 ADC를 포함하는 제 1 조성물을 제공하며, 상기 치료는 제 1 조성물을 잼시타빈 또는 5- 플루오로우라실을 포함하는 제 2 조성물과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0028] 또한, 이 측면은 개체에서 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 잼시타빈 또는 5- 플루오로우라실을 포함하는 제 1 조성물을 제공하며, 상기 치료는 제 1 조성물을 ADC를 포함하는 제 2 조성물과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0029] 장애는 증식성 질환, 예를 들어 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 만성 림프종 (CLL), 변연부 B- 세포 림프종 (MZBL)을 포함한 호지킨 및 비호지킨 림프종, 및 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변종 (HCL-v), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph + ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성 ALL (Ph-ALL)와 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL)과 같은 백혈병을 포함하

는 암일 수 있다.

- [0030] 증식성 질환은 CD25 + ve 및 CD25-ve 세포 둘 다를 포함하는 신생물의 존재를 특징으로 할 수 있다.
- [0031] 증식성 질환은 CD25-ve 신 생물 세포로 구성된 신생물의 존재를 특징으로 할 수 있으며, 선택적으로 CD25-ve 신 생물 세포는 CD25 + ve T- 세포와 같은 CD25 + ve 비-신 생물 세포와 연관된다.
- [0032] 표적 신 생물 또는 신 생물 세포는 고형 종양의 전부 또는 일부일 수 있다.
- [0033] 본 명세서에서 "고형 종양"은 본 명세서에서보다 상세히 논의되는 림프종 (호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종)과 같은 고형 혈액 암을 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0034] 고형 종양은 CD25 + ve 신 생물 세포를 포함하거나 이로 구성된 비 혈액학적 암을 포함한 신 생물 일 수 있다. 고형 종양은 CD25 + ve T 세포와 같은 CD25 + ve 세포로 침윤된 비 혈액학적 암을 포함한 신 생물 일 수 있다. 이러한 고형 종양은 CD25의 발현이 결여 될 수 있다 (즉, CD25-ve 신 생물 세포를 포함하거나 구성됨).
- [0035] 예를 들어, 고형 종양은 조절 T 세포에 침투하는 것과 같이 높은 수준의 침투 T 세포를 가진 종양 일 수 있다 (Treg; Menetrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15-28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1-10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). 따라서, 고형 종양은 췌장암, 유방암, 결장직장암, 위 및 식도암, 백혈병 및 림프종, 흑색종, 비소세포폐암, 난소암, 간세포암종, 신장세포암종 및 두경부암 일 수 있다.
- [0036] ADC는 여기에 설명된 ADCX25와 같은 anti-CD25-ADC 일 수 있다.
- [0037] ADC는 ADCT-301과 같은 anti-CD25-ADC 일 수 있다.
- [0038] 개체는 인간일 수 있다. 개체는 암에 걸렸거나 암에 걸렸다고 결정되었을 수 있다. 개체는 CD25 + 암 또는 CD25 + 종양 관련 비 종양세포 (예 : CD25 + 침윤 T 세포)를 갖거나 가지고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.
- [0039] 개체는 PD-L1 양성인 암에 걸렸거나 가지고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.
- [0040] 제 1 조성물은 제 2 조성물 전, 제 2 조성물과 동시에 또는 제 2 조성물 후에 투여 될 수 있다. 치료는 추가 화학 요법제를 개체에게 투여하는 것을 포함 할 수 있다.
- [0041] -----
- [0042] 추가 측면에서, 본 개시 내용은 개체의 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서 n ADC의 용도를 제공하며, 상기 약제는 ADC를 포함하고, 상기 치료는 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실을 포함하는 조성물과 조합된 약제의 투여를 포함한다.
- [0043] 또한 이 측면에 의해 제공되는 것은 개체의 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서 잼시타빈 또는 5- 플루오로우라실의 용도이며, 상기 약제는 잼시타빈 또는 5- 플루오로우라실을 포함하고, 상기 치료는 ADC를 포함하는 조성물과 조합된 약제의 투여를 포함한다.
- [0044] 장애는 증식성 질환, 예를 들어 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 만성 림프종 (CLL), 변연부 B- 세포 림프종 (MZBL)을 포함한 호지킨 및 비호지킨 림프종, 및 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변종 (HCL-v), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph + ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성 ALL (Ph-ALL)와 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL)과 같은 백혈병을 포함하는 암일 수 있다.
- [0045] 증식성 질환은 CD25+ve 및 CD25-ve 세포 둘 다를 포함하는 신 생물의 존재를 특징으로 할 수 있다.
- [0046] 증식성 질환은 CD25-ve 신 생물 세포로 구성된 신 생물의 존재를 특징으로 할 수 있으며, 선택적으로 CD25-ve 신 생물 세포는 CD25 + ve T- 세포와 같은 CD25 + ve 비-신 생물 세포와 연관된다.
- [0047] 표적 신 생물 또는 신 생물 세포는 고형 종양의 전부 또는 일부일 수 있다.
- [0048]
- [0049] 본 명세서에서 "고형 종양"은 본 명세서에서보다 상세히 논의되는 림프종 (호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종)과 같은 고형 혈액 암을 포함하는 것으로 이해 될 것이다.
- [0050] 고형 종양은 CD25 + ve 신 생물 세포를 포함하거나 이로 구성된 비 혈액 학적 암을 포함하는 신 생물 일 수 있

다. 고행 종양은 CD25 + ve T 세포와 같은 CD25 + ve 세포로 침윤된 비 혈액 학적 암을 포함한 신 생물 일 수 있다. 이러한 고행 종양은 CD25의 발현이 결여 될 수 있다 (즉, CD25-ve 종양 세포를 포함하거나 구성됨).

- [0051] 예를 들어, 고행 종양은 조절 T 세포에 침투하는 것과 같이 높은 수준의 침투 T 세포를 가진 종양 일 수 있다 (Treg; Menetrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15-28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1-10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). 따라서, 고행 종양은 췌장암, 유방암, 결장직장암, 위 및 식도암, 백혈병 및 림프종, 흑색종, 비소세포폐암, 난소암, 간세포암종, 신장세포암종 및 두경부암 일 수 있다.
- [0052] ADC는 여기에 설명 된 ADCX25와 같은 anti-CD25-ADC 일 수 있다.
- [0053] ADC는 ADCT-301과 같은 anti-CD25-ADC 일 수 있다.
- [0054] 개체는 인간 일 수 있다. 개체는 암에 걸렸거나 암에 걸렸다고 결정되었을 수 있다. 개체는 CD25 + 침윤 T 세포와 같은 CD25 + 암 또는 CD25 + 종양 관련 비 종양 세포를 갖거나 가지고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.
- [0055] 개체는 PD-L1 + 암에 걸렸거나 가지고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.
- [0056] 약제는 조성물 전, 조성물과 동시에 또는 조성물 후에 투여 될 수 있다. 치료는 추가 화학 요법제를 개체에게 투여하는 것을 포함 할 수 있다.
- [0057] -----
- [0058] 본 개시 내용의 또 다른 측면은 다음을 포함하는 키트를 제공한다 :
- [0059] ADC를 포함하는 제 1 의약;
- [0060] 잰시타빈 또는 5- 플루오로우라실을 포함하는 제 2 의약; 그리고 선택적으로
- [0061] 장애의 치료를 위한 제 2 의약과 조합하여 개체에게 제 1 의약을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물.
- [0062] 또한 이 측면은 ADC를 포함하는 의약 및 장애 치료를 위한 잰시타빈 또는 5-플루오로우라실을 포함하는 조성물과 조합하여 개체에게 의약을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0063] 이 측면에 의해 추가로 제공되는 것은 잰시타빈 또는 5- 플루오로우라실을 포함하는 약제 및 장애 치료를 위한 ADC를 포함하는 조성물과 조합하여 개체에게 약제를 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트이다.
- [0064] 장애는 증식성 질환, 예를 들어 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 만성 림프종 (CLL), 변연부 B- 세포 림프종 (MZBL)을 포함한 호지킨 및 비호지킨 림프종, 및 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변종 (HCL-v), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph + ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성 ALL (Ph-ALL)와 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL)과 같은 백혈병을 포함하는 암일 수 있다.
- [0065] 증식성 질환은 CD25+ve 및 CD25-ve 세포 둘 다를 포함하는 신 생물의 존재를 특징으로 할 수 있다.
- [0066] 증식성 질환은 CD25-ve 신 생물 세포로 구성된 신 생물의 존재를 특징으로 할 수 있으며, 선택적으로 CD25-ve 신 생물 세포는 CD25 + ve T- 세포와 같은 CD25 + ve 비-신 생물 세포와 연관된다.
- [0067] 표적 신 생물 또는 신 생물 세포는 고행 종양의 전부 또는 일부일 수 있다.
- [0068] 본 명세서에서 "고행 종양"은 본 명세서에서보다 상세히 논의되는 림프종 (호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종)과 같은 고행 혈액 암을 포함하는 것으로 이해 될 것이다.
- [0069] 고행 종양은 CD25 + ve 신 생물 세포를 포함하거나 이로 구성된 비 혈액 학적 암을 포함하는 신 생물 일 수 있다. 고행 종양은 CD25 + ve T 세포와 같은 CD25 + ve 세포로 침윤된 비 혈액학적 암을 포함한 신 생물 일 수 있다. 이러한 고행 종양은 CD25의 발현이 결여 될 수 있다 (즉, CD25-ve 종양 세포를 포함하거나 구성됨).
- [0070] 예를 들어, 고행 종양은 조절 T 세포에 침투하는 것과 같이 높은 수준의 침투 T 세포를 가진 종양 일 수 있다 (Treg; Menetrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15-28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1-10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). 따라서, 고행 종양은 췌장암, 유방암, 결장직

장암, 위 및 식도암, 백혈병 및 림프종, 흑색종, 비소세포폐암, 난소암, 간세포암종, 신장세포암종 및 두경부암 일 수 있다.

- [0071] ADC는 여기에 설명된 ADCX25와 같은 anti-CD25-ADC 일 수 있다.
- [0072] ADC는 ADCT-301과 같은 anti-CD25-ADC 일 수 있다.
- [0073] 개체는 인간 일 수 있다. 개체는 암에 걸렸거나 암에 걸렸다고 결정되었을 수 있다. 개체는 CD25 + 침윤 T 세포와 같은 CD25 + 암 또는 CD25 + 종양 관련 비 종양 세포를 갖거나 가지고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.
- [0074] 개체는 PD-L1 + 암에 걸렸거나 가지고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.
- [0075] ADC를 포함하는 의약 또는 조성물은 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실을 포함하는 의약 또는 조성물 전에, 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실을 포함하는 의약 또는 조성물과 동시에, 또는 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실을 포함하는 의약 또는 조성물 후에 투여될 수 있다. 치료는 추가 화학 요법제를 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0076] -----
- [0077] 또 다른 추가 측면에서, 본 개시 내용은 ADC 및 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0078] 또한, 본 개시 내용의 이러한 측면에서는 ADC 및 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0079] 또한, 본 개시 내용의 이러한 측면에서는 개체의 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 ADC 및 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실을 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0080] 또한, 본 개시 내용의 이 측면에서 제공되는 것은 개체의 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 ADC 및 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실을 포함하는 조성물의 용도이다.
- [0081] 또한, 본 개시 내용의 이 측면에서 ADC 및 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실을 포함하는 조성물 및 장애 치료를 위해 개체에게 약제를 투여하기 위한 지침 세트를 포함하는 키트가 제공된다.
- [0082] 장애는 증식성 질환, 예를 들어 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 만성 림프종 (CLL), 변연부 B- 세포 림프종 (MZBL)을 포함한 호지킨 및 비호지킨 림프종, 및 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변종 (HCL-v), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph + ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성 ALL (Ph-ALL)와 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL)과 같은 백혈병을 포함하는 암일 수 있다.
- [0083] 증식성 질환은 CD25+ve 및 CD25-ve 세포 둘 다를 포함하는 신 생물의 존재를 특징으로 할 수 있다.
- [0084] 증식성 질환은 CD25-ve 신 생물 세포로 구성된 신 생물의 존재를 특징으로 할 수 있으며, 선택적으로 CD25-ve 신 생물 세포는 CD25 + ve T- 세포와 같은 CD25 + ve 비-신 생물 세포와 연관된다.
- [0085] 표적 신 생물 또는 신 생물 세포는 고형 종양의 전부 또는 일부일 수 있다.
- [0086] 본 명세서에서 "고형 종양"은 본 명세서에서보다 상세히 논의되는 림프종 (호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종)과 같은 고형 혈액 암을 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0087] 고형 종양은 CD25 + ve 신 생물 세포를 포함하거나 이로 구성된 비 혈액학적 암을 포함하는 신 생물 일 수 있다. 고형 종양은 CD25 + ve T 세포와 같은 CD25 + ve 세포로 침윤된 비 혈액학적 암을 포함한 신 생물 일 수 있다. 이러한 고형 종양은 CD25의 발현이 결여될 수 있다 (즉, CD25-ve 종양 세포를 포함하거나 구성됨).
- [0088] 예를 들어, 고형 종양은 조절 T 세포에 침투하는 것과 같이 높은 수준의 침투 T 세포를 가진 종양 일 수 있다 (Treg; Menetrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15-28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1-10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). 따라서, 고형 종양은 췌장암, 유방암, 결장직장암, 위 및 식도암, 백혈병 및 림프종, 흑색종, 비소세포폐암, 난소암, 간세포암종, 신장세포암종 및 두경부암 일 수 있다.
- [0089] ADC는 여기에 설명된 ADCX25와 같은 anti-CD25-ADC 일 수 있다.

- [0090] ADC는 ADCT-301과 같은 anti-CD25-ADC 일 수 있다.
- [0091] 개체는 인간 일 수 있다. 개체는 암에 걸렸거나 암에 걸렸다고 결정되었을 수 있다. 개체는 CD25 + 침윤 T 세포와 같은 CD25 + 암 또는 CD25 + 종양 관련 비 종양 세포를 갖거나 가지고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.
- [0092] 개체는 PD-L1 + 암에 걸렸거나 가지고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.
- [0093] 치료는 추가 화학 요법제를 개체에게 투여하는 것을 포함 할 수 있다.

[0094] -----

[0095] **상세 설명**

[0096] **항체 약물 접합체 (ADCs)**

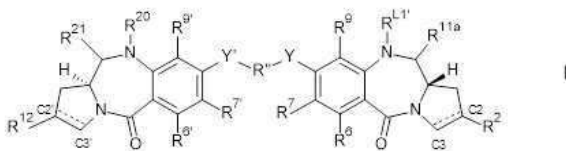
- [0097] 본 개시 내용은 ADC 및 챔프타빈 또는 5- 플루오로우라실의 조합의 개선 된 효능에 관한 것이다.
- [0098] ADC는 약물을 표적 위치로 전달할 수 있습니다. 표적 위치는 바람직하게는 증식성 세포 집단이다. 항체는 증식성 세포 집단에 존재하는 항원에 대한 항체이다. 한 측면에서 항원은 증식성 세포 집단, 예를 들어 종양 세포 집단에 존재하는 항원의 양과 비교하여 비증식성 세포 집단에서 존재하지 않거나 감소된 수준으로 존재한다.
- [0099] ADC는 표적 위치에서 약물을 방출하기 위해 절단될 수 있는 링커를 포함 할 수 있다. 약물은 Re1A, Re1B, Re1C, Re1D 또는 Re1E로부터 선택된 화합물 일 수 있다. 따라서, 접합체는 화합물 Re1A, Re1B, Re1C, Re1D 또는 Re1E를 표적 위치에 선택적으로 제공하기 위해 사용될 수 있다.
- [0100] 링커는 표적 위치에 존재하는 효소에 의해 절단 될 수 있다.

[0101] 본 개시 내용은 특히 W02014/057119에 개시되고 본원에 기재된 바와 같은 항-CD25 ADC를 사용한 치료에 관한 것이다.

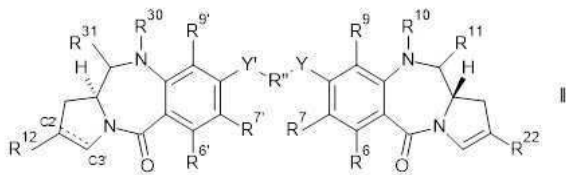
[0102] **항-CD25 ADCs**

[0103] 본원에 사용 된 용어 "CD25-ADC"는 항체 성분이 항-CD25 항체 인 ADC를 지칭한다. 용어 "PBD-ADC"는 약물 성분이 피롤로벤조디아제핀 (PBD) 탄두인 ADC를 의미한다. 용어 "항 -CD25-ADC"는 항체 성분이 항 -CD25 항체이고 약물 성분이 PBD 탄두인 ADC를 지칭한다.

[0104] ADC는 화학식 L-(D^L)_p의 접합체를 포함 할 수 있으며, 상기 D^L은 화학식 I 또는 II의 것이다 :



[0105]



[0106]

[0107] 상기 :

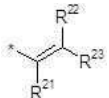
[0108] L은 CD25에 결합하는 항체 인 항체 (Ab)이고;

[0109] C2'와 C3'사이에 이중 결합이 있는 경우 R¹²는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다.

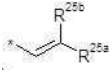
[0110] (ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카르복시, 에스테르, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 헤테로 사이클릴 및 비스-옥시 -C₁₋₃ 알킬렌을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₅₋₁₀ 아릴기;

[0111] (ib) C₁₋₅ 포화 지방족 알킬;

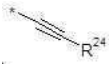
[0112] (ic) C₃₋₆ 포화 사이클로 알킬;



[0113] (id) , 상기 R²¹, R²² 및 R²³ 각각은 H, C₁₋₃ 포화 알킬, C₂₋₃ 알 케닐, C₂₋₃ 알키닐 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되며, 상기 R¹² 그룹의 총 탄소 원자 수는 5 이하이며;

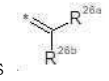


[0114] (ie) , 상기 R^{25a} 및 R^{25b} 중 하나는 H이고 다른 하나는 페닐에서 선택되며, 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜;에서 선택된 그룹으로 임의로 치환됨;



[0115] (if) , 상기 R²⁴는 H; C₁₋₃ 포화 알킬; C₂₋₃ 알케닐; C₂₋₃ 알키닐; 사이클로프로필; 페닐 (페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜;로부터 선택된 기로 선택적으로 치환됨)

[0116] C2'와 C3'사이에 단일 결합이 있을 때



[0117] R¹² is , 상기 R^{26a} 및 R^{26b}는 H, F, C₁₋₄ 포화 알킬, C₂₋₃ 알케닐 중에서 독립적으로 선택되며, 알킬 및 알 케닐 그룹은 C₁₋₄ 알킬 아미도 및 C₁₋₄ 알킬 에스테르에서 선택된 그룹으로 임의로 치환되고; 또는 R^{26a} 및 R^{26b} 중 하나가 H 인 경우, 다른 하나는 니트릴 및 C₁₋₄ 알킬 에스테르에서 선택되고;

[0118] R⁶ 및 R⁹는 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', 니트로, Me₃Sn 및 할로로부터 독립적으로 선택되고;

[0119] 상기 R 및 R'는 임의로 치환 된 C₁₋₁₂ 알킬, C₃₋₂₀ 헤테로 사이클릴 및 C₅₋₂₀ 아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[0120] R⁷은 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NHRR', 니트로, Me₃Sn 및 할로에서 선택되고;

[0121] Rⁿ는 C₃₋₁₂ 알킬렌 기이고, 사슬은 하나 이상의 헤테로 원자, 예를 들어 O, S, NR^{N2} (상기 R^{N2}는 H 또는 C₁₋₄ 알킬 임) 및 / 또는 방향족 고리, 예 : 벤젠 또는 피리딘;

[0122] Y 및 Y '는 O, S 또는 NH에서 선택되고;

[0123] R^{6'}, R^{7'}, R^{9'}는 각각 R⁶, R⁷ 및 R⁹와 동일한 그룹에서 선택된다.

[0124] **[화학식 I]**

[0125] R^{L1'}은 항체 (Ab)에 연결하기위한 링커이며;

[0126] R^{11a}는 OH, OR^A, 상기 R^A는 C₁₋₄ 알킬, 및 SO₂M, 상기 z는 2 또는 3이고 M은 1가 약제학적으로 허용되는 양이온, 에서 선택되고;

[0127] R²⁰ 및 R²¹은 함께 결합 된 질소와 탄소 원자 사이에 이중 결합을 형성하거나;

[0128] R²⁰은 H 및 R^C에서 선택되며, 상기 R^C는 캡핑 그룹이다.

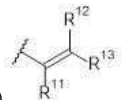
[0129] R²¹은 OH, OR^A 및 SO₂M에서 선택되며;

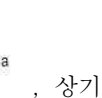
[0130] C2와 C3 사이에 이중 결합이 있는 경우 R²는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0131] (ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카르복시, 에스테르, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 헤테로 사이클릴 및 비스-옥시-C₁₋₃ 알 킬렌;를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₅₋₁₀ 아릴기

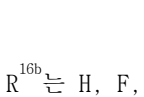
[0132] (ib) C₁₋₅ 포화 지방족 알킬;

[0133] (ic) C₃₋₆ 포화 사이클로알킬;

[0134] (id)  , 상기 R¹¹, R¹² 및 R¹³ 각각은 H, C₁₋₃ 포화 알킬, C₂₋₃ 알케닐, C₂₋₃ 알키닐 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되며, 상기 R² 그룹의 총 탄소 원자 수는 5 이하이며;

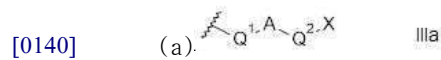
[0135] (ie)  , 상기 R^{15a} 및 R^{15b} 중 하나는 H이고 다른 하나는 페닐에서 선택되며, 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜일; 에서 선택된 그룹으로 임의로 치환됨;

[0136] C2와 C3 사이에 단일 결합이 있을 때,

[0137] R²는  , 상기 R^{16a} 및 R^{16b}는 H, F, C₁₋₄ 포화 알킬, C₂₋₃ 알케닐로부터 독립적으로 선택되며, 알킬 및 알케닐 그룹은 C₁₋₄ 알킬 아마이드 및 C₁₋₄ 알킬 에스테르에서 선택된 그룹으로 임의로 치환되고; 또는 R^{16a} 및 R^{16b} 중 하나가 H 인 경우, 다른 하나는 니트릴 및 C₁₋₄ 알킬 에스테르로부터 선택되고;

[0138] **[화학식 III]**

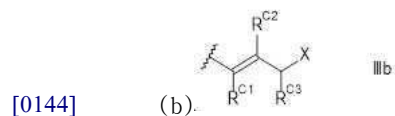
[0139] R²²는 화학식 IIIa, 화학식 IIIb 또는 화학식 IIIc를 갖는다:



[0141] 상기 A는 C₅₋₇ 아릴 기이고

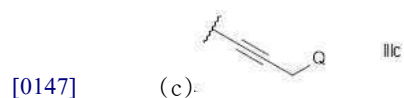
[0142] (i) Q¹은 단일 결합이고, Q²는 단일 결합 및 -(CH₂)_n-에서 선택되며, 상기 Z는 단일 결합, O, S 및 NH에서 선택되고 n은 1 내지 3이고; 또는

[0143] (ii) Q¹은 -CH = CH-이고, Q²는 단일 결합이고;




[0145] 상기;

[0146] R^{C1}, R^{C2} 및 R^{C3}는 H 및 비치환된 C₁₋₂ 알킬로부터 독립적으로 선택되며;



[0148] 상기 Q는 O-R^{L2'}, S-R^{L2'} 및 NR^N-R^{L2'}에서 선택되고 R^N은 H, 메틸 및 에틸에서 선택된다.

[0149] X는 O-R^{L2'}, S-R^{L2'}, CO₂-R^{L2'}, CO-R^{L2'}, NH-C(=O)-R^{L2'}, NHNH-R^{L2'}, CONHNH-R^{L2'}, , NR^N-R^{L2'}, 상기 R^N은 H 및 C₁₋₄ 알킬을 포함하는 군에서 선택되고; R^{L2'}는 항체 (Ab)에 연결하기 위한 링커이고;

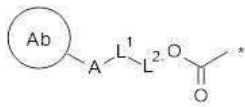
[0150] R¹⁰ 및 R¹¹은 함께 결합된 질소와 탄소 원자 사이에 이중 결합을 형성하거나;

[0151] R¹⁰은 H이고 R¹¹은 OH, OR^A 및 SO₂M에서 선택되며;

[0152] R³⁰ 및 R³¹은 함께 결합된 질소와 탄소 원자 사이에 이중 결합을 형성하거나;

[0153] R³⁰은 H이고 R³¹은 OH, OR^A 및 SO₂M에서 선택된다.

[0154] 일부 구체 예에서 L-R^{L1'} 또는 L-R^{L2'}는 그룹이다:



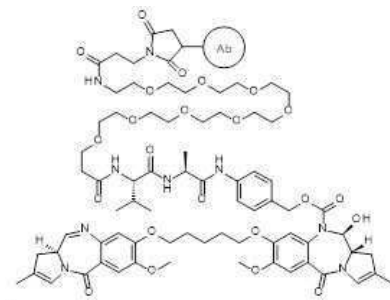
[0155]

[0156] 별표는 PBD에 대한 부착 지점을 나타내고, Ab는 항체, L¹은 절단 가능한 링커, A는 L¹을 항체에 연결하는 연결기, L²는 공유 결합이거나 -OC(=O)-와 함께 자기-희생(self-immolative) 링커를 형성한다.

[0157] 이들 구체 예 중 일부에서, L1은 효소 절단 가능하다.

[0158] 이러한 ADC가 CD25 발현 암의 치료에 유용하다는 것이 이전에 밝혀졌다 (예를 들어, 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO2014 / 057119 참조).

[0159] 항-CD25-ADC라는 용어는 WO 2014/057119에 기술된 임의의 구현 예를 포함 할 수 있다. 특히, 바람직한 실시 예에서 ADC는 다음과 같은 화학 구조를 가질 수 있다 :



[0160] , 상기 Ab는 CD25 항체이고 DAR은 1과 8 사이입니다.

[0161] 항체는 서열 번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열 번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2, 서열 번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3 를 포함하는 VH 도메인을 포함 할 수 있다.

[0162] 일부 측면에서 항 -CD25-ADC의 항체 성분은 다음을 포함한다:

[0163] 서열 번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함하는 VH 도메인, 서열 번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함하는 항체 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3. 일부 실시 양태에서 항체는 서열 번호 1에 따른 서열을 갖는 VH 도메인을 포함한다.

[0164] 항체는 다음을 추가로 포함 할 수 있다: 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2, 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 도메인. 일부 실시 양태에서 항체는 서열 번호 2에 따른 서열을 갖는 VL 도메인을 추가로 포함한다.

[0165] 일부 실시 양태에서 항체는 서열 번호 2와 짝을 이룬 서열 번호 1의 서열을 갖는 VH 도메인과 VL 도메인을 포함한다.

[0166] VH 및 VL 도메인 (들)은 CD25에 결합하는 항체 항원 결합 부위를 형성하도록 쌍을 이룰 수 있다.

[0167] 바람직한 실시 양태에서 항체는 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 온전한 항체이고, VH 및 VL 도메인은 서열 번호 1의 서열과 서열번호 2의 서열을 갖는다.

[0168] 일부 실시 양태에서 항체는 완전한 인간 모노클로날 IgG1 항체, 바람직하게는 IgG1, κ이다.

[0169] 일부 실시 양태에서 항체는 WO 2004/045512 (Genmab A/S)에 기재된 AB12 항체이다.

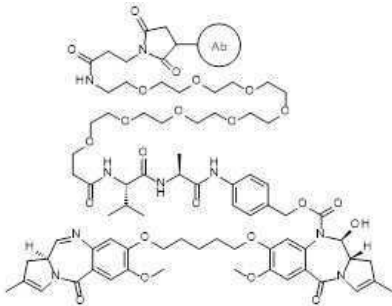
[0170] 한 측면에서 항체는 하기 기재된 바와 같이 변형 된 (또는 추가로 변형 된) 본원에 기재된 항체이다. 일부 실시 양태에서 항체는 본원에 개시된 항체의 인간화, 탈면역화 또는 재표면화 버전이다.

[0171] 본 개시 내용의 측면과 함께 사용하기 위한 바람직한 항-CD25-ADC는 아래에 설명된 바와 같이 ADCX25이다. 두 번째로 바람직한 항-CD25-ADC는 ADCT-301이다.

[0172] ADCx25

[0173] ADCx25는 절단 가능한 링커를 통해 피롤로벤조디아제핀 (PBD) 탄두에 부착된 인간 CD25에 대한 인간 항체로 구성된 항체 약물 접합체이다. ADCX25의 작용 메커니즘은 CD25 바인딩에 따라 다르다. CD25 특이적 항체는 CD25를 발현하는 세포에 항체 약물 접합체 (ADC)를 표적으로 한다. 결합 시 ADC는 내재화되어 리소솜으로 이동하여 프로테아제 민감성 링커가 절단되고 자유 PBD 이합체가 표적 세포 내부에서 방출된다. 방출 된 PBD 이합체는 RNA 중합 효소의 직접적인 억제 또는 관련된 전사 인자의 상호 작용 억제로 인해 서열 선택적인 방식으로 전사를 억제한다. PBD 이합체는 DNA 이중 나선을 왜곡하지 않고 뉴클레오티드 절제 복구 인자에 의해 인식되지 않는 공유 가교를 생성하여 더 긴 유효 기간을 허용한다(Hartley 2011).

[0174] 화학 구조는 다음과 같다:



[0175]

[0176] Ab는 항체 AB12 (각각 VH 및 VL 서열 서열 번호 1 및 서열 번호 2를 갖는 완전 인간 모노클로날 IgG1, K 항체, HuMax-TAC로도 알려짐)를 나타낸다. 이는 WO 2014/057119 (Conj AB12-E)에 설명된 대로 합성되며 일반적으로 DAR (Drug to Antibody Ratio) 2.0 +/- 0.3을 갖는다.

[0177] CD25 결합

[0178] 본원에 사용된 "제 1 표적 단백질"(FTP)은 바람직하게는 CD25이다.

[0179] 본원에서 사용되는 "결합 CD25"는 항체가 소혈청 알부민 (BSA, Genbank 수탁 번호 CAA76847, 버전 번호 CAA76847.1 GI : 3336842)과 같은 비특이적 파트너보다 더 높은 친화도로 CD25에 결합함을 의미하는 데 사용된다. 기록 업데이트 날짜 : 2011 년 1 월 7 일 오후 2시 30분). 일부 실시 양태에서 항체는 생리학적 조건에서 측정했을 때 BSA에 대한 항체의 연관 상수보다 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10^4 , 10^5 또는 10^6 배 더 높은 결합 상수 (K_a)로 CD25에 결합한다. 본 개시 내용의 항체는 높은 친화도로 CD25에 결합 할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 양태에서 항체는 약 10^{-6} M 이하, 예를 들어 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} 또는 10^{-14} 중 하나 이하와 같은 K_D 로 CD25에 결합 할 수 있다.

[0180] 일부 실시 양태에서, CD25 폴리펩티드는 Genbank 수탁 번호 NP_000408, 버전 번호 NP_000408.1, GI : 4557667 에 상응한다, 기록 업데이트 날짜 : 2012 년 9 월 9 일 오후 4시 59 분. 한 실시 양태에서, CD25 폴리펩티드를 코딩하는 핵산은 Genbank 수탁 번호 NM_000417, 버전 번호 NM_000417.2, GI : 269973860, 기록 업데이트 날짜 : 2012 년 9 월 9 일 오후 4시 59 분. 일부 실시 양태에서, CD25 폴리펩티드는 Uniprot / Swiss-Prot 수탁 번호 P01589에 상응한다.

[0181] 젬시타빈

[0182] 다른 작용 메커니즘을 가진 약제의 조합은 암 퇴치를 위한 확립된 치료 원리이다. 시너지 효과가 나타나고 / 또는 감소된 독성이 관찰 될 때 항 종양 활성을 증가시키는 방법이 될 수 있다. PBD 탄두를 포함하는 항체-약물 접합체는 기존의 화학 요법에 비해 더 표적화되기 때문에 특히 조합 파트너로 적합 할 수 있다. PBD 이합체는

공유 방식으로 DNA를 교차 연결하므로 다른 메커니즘을 통해 DNA 합성을 방해하는 다른 제제와 결합하면 이점을 얻을 수 있다. 예시 조합은 젬시타빈이다.

[0183] 젬시타빈은 항 종양 활성을 갖는 광범위한 스펙트럼의 항 대사 산물 및 데 옥시시티딘 유사체이다. 투여시, 젬시타빈은 디옥시시티딘 키나제에 의해 활성 대사 산물인 디플루오로테옥시시티딘 디포스페이트 (dFdCDP) 및 디플루오로테옥시시티딘 트리포스페이트(dFdCTP)로 전환된다. dFdCTP는 deoxycytidine triphosphate (dCTP)와 경쟁하며 DNA에 통합된다. 이것은 DNA 중합 효소를 잠그어 DNA 복제 중에 가려진 종결을 초래한다. 반면에 dFdCDP는 리보뉴클레오타이드 환원 효소를 억제하여 DNA 합성에 사용할 수 있는 데 옥시 뉴클레오타이드 풀을 감소시킨다. dCTP의 세포 내 농도 감소는 dFdCTP를 DNA로 통합하는 것을 강화한다.

[0184] 젬시타빈은 다양한 고형 종양에서 활성을 보였으며 비소세포성 폐암, 췌장암, 방광암 및 유방암 치료 용으로 승인되었다. 최근 데이터에 따르면 젬시타빈은 난소암에도 효과적이다. 젬시타빈은 골수 억제가 가장 흔한 부작용인 반면 비 혈액학적 사건은 비교적 드물게 나타나는 좋은 독성 프로필을 가지고 있는 것으로 보고되었다 (Toschi et al. 2005, Future Oncology, Vol.1 (1), pp. 7-17).

[0185] i. CAS Number à 95058-81-4

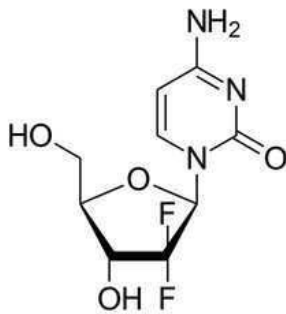
[0186] (<http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs> 보기)

[0187] ii. IUPHAR/BPS reference à 4793

[0188] (<http://www.guidetopharmacology.org/> 보기)

[0189] iii. Unique Ingredient Identifier (UNII) à B76N6SBZ8R

[0190] (<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm> 보기)



[0191]

[0192] 화학식 I, 젬시타빈: 4-Amino-1-(2-deoxy-2,2-difluoro- β-D-erythro-pentofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-on

[0193] 5-플루오로우라실

[0194] 다른 작용 메커니즘을 가진 약제의 조합은 암 퇴치를 위한 확립 된 치료 원리이다. 시너지 효과가 나타나고 / 또는 감소된 독성이 관찰 될 때 항 종양 활성을 증가시키는 방법이 될 수 있다. PBD 탄두를 포함하는 항체-약물 접합체는 기존의 화학 요법에 비해 더 표적화되기 때문에 특히 조합 파트너로 적합 할 수 있다. PBD 이합체는 공유 방식으로 DNA를 교차 연결하므로 다른 메커니즘을 통해 DNA 합성을 방해하는 다른 제제와 결합하면 이점을 얻을 수 있다. 또 다른 조합의 예는 5- 플루오로우라실이다.

[0195] 5- 플루오로우라실은 항 종양 활성을 갖는 뉴클레오시드 피리미딘의 항 대사물 플루오로 피리미딘 유사체이다. 5- 플루오로우라실과 그 대사 산물은 다양한 작용 메커니즘을 가지고 있다. 생체 내에서 5-fluorouracil은 활성 대사 산물 인 5-fluorouridylic acid (F-UMP)로 전환된다. 우라실을 대체하는 F-UMP는 RNA에 통합되고 RNA 처리를 억제하여 세포 성장을 억제한다. 또 다른 활성 대사산물인 5-5-플루오로-2'- 데옥시우리딘-5'-O-모노포스페이트 (F-dUMP)는 티미딜산 합성 효소를 억제하여 DNA의 생체 내 합성에 쓰이는 TTP(티미딘 트리포스페이트)를 고갈시킨다. 다른 5 개의 플루오로우라실 대사 산물은 RNA와 DNA 모두에 통합된다; RNA 로의 통합은 RNA 처리와 기능 모두에 큰 영향을 미친다.

[0196] 5- 플루오로우라실은 다양한 고형 종양에서 활성을 보였으며 항문암, 유방암, 결장직장암, 식도암, 위암, 췌장

암 및 피부암 (특히 두경부암) 치료 용으로 승인되었다. 또한 광선각화증, 피부암 및 보웬병에 국소 적으로 투여되고 안구 표면 편평 신생물의 치료를 위한 점안액으로도 제공된다. 다른 용도로는 이전에 생성된 섬유주 절제 수포에 안구 주사를 사용하여 치유를 억제하고 조직의 흉터를 유발하여 적절한 방수 흐름을 허용하여 안압을 낮춘다.

[0197]

i. CAS Number à 51-21-8

[0198]

(<http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs> 보기)

[0199]

ii. IUPHAR/BPS reference à 4789

[0200]

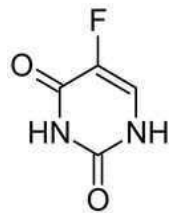
(<http://www.guidetopharmacology.org/> 보기)

[0201]

iii. Unique Ingredient Identifier (UNII) à U3P01618RT

[0202]

(<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm> 보기)



[0203]

[0204]

화학식 II. 5-플루오로우라실:

[0205]

설명된 조합의 유리한 특성

[0206]

ADC와 Gemcitabine 또는 5-fluorouracil을 단독으로 사용했을 때 둘 다 암 치료와 같은 임상적 유용성을 입증했다. 그러나, 본원에 기술된 바와 같이, ADC 및 젬시타빈 또는 5- 플루오로우라실의 조합은 ADC 또는 젬시타빈 또는 5- 플루오로우라실 단독 치료에 비해 다음 이점 중 하나 이상을 제공할 것으로 예상된다 :

[0207]

1) 광범위한 암의 효과적인 치료;

[0208]

2) 암과 같은 저항성 또는 불응성 형태의 장애 및 완화 기간 후 재발 한 암과 같은 장애가 있는 개체의 효과적인 치료;

[0209]

3) 치료에 대한 반응률 증가; 및 / 또는

[0210]

4) 치료 내구성 증가.

[0211]

본원에 사용된 광범위한 암의 효과적인 치료는 병용 치료 후 더 넓은 범위의 인식된 암 유형에서 완전한 반응이 관찰됨을 의미한다. 즉, ADC 또는 Gemcitabine 또는 5-fluorouracil 단독으로 완전히 반응하는 것으로 이전에 보고되지 않은 암 유형에서 완전한 반응이 보인다.

[0212]

본원에 사용된 내성, 불응성 또는 재발 형태의 효과적인 치료는 병용 치료 후 ADC 또는 젬시타빈 또는 5- 플루오로우라실 단독 치료에 부분적으로 또는 완전히 내성이 있거나 불응성인 개체에서 완전한 반응이 관찰됨을 의미한다(예를 들어, 약물 단독으로 치료 한 후 반응이 없거나 부분 반응만 보이는 개체 또는 재발성 장애가 있는 개체). 일부 실시 양태에서, ADC / 젬시타빈 또는 5- 플루오로우라실 조합으로 치료 한 후 완전한 반응이 ADC 또는 젬시타빈 또는 5- 플루오로우라실 단독 치료에 부분적으로 또는 완전히 내성이거나 불응성인 개체의 적어도 10 % 가 관찰된다. 일부 실시 양태에서, ADC / 젬시타빈 또는 5- 플루오로우라실 조합으로 치료 한 후 완전한 반응이 적어도 20 %, 적어도 30 %, 적어도 40 %, 적어도 50 %, 적어도 60 %, 적어도 70 %, 적어도 80 %, 적어도 90 %, 적어도 95 %, 적어도 98 %, 또는 적어도 99 %의 개체가 ADC 또는 젬시타빈 또는 5- 플루오로우라실 단독 치료에 대해 부분적으로 또는 완전히 내성이거나 불응성으로 관찰된다.

[0213]

본원에 사용된 바와 같이 치료에 대한 증가된 반응 속도는 조합 치료 후 완전한 반응이 ADC 또는 젬시타빈 또는 5-플루오로우라실 단독 치료 후 관찰되는 것보다 더 많은 비율의 개체에서 관찰된다는 것을 의미한다. 일부 실시 양태에서, ADC / 젬시타빈 또는 5-플루오로우라실 조합으로 치료 한 후 완전한 반응이 치료 된 개체의 적어

도 10 %에서 관찰된다. 일부 실시 양태에서, ADC / 켈시타빈 또는 5- 플루오로우라실 조합으로 치료 한 후 적어도 20 %, 적어도 30 %, 적어도 40 %, 적어도 50 %, 적어도 60 %, 적어도 70 %, 최소 80 %, 최소 90 %, 최소 95 %, 최소 98 % 또는 최소 99 %의 치료 대상의 완전한 반응이 관찰된다.

[0214] 본원에 사용된 치료의 증가된 내구성 은 조합으로 치료된 개체에서 완전한 반응의 평균 지속 시간이 ADC 또는 켈시타빈 또는 5- 플루오로우라실 단독 치료 후 완전한 반응을 달성한 개체보다 더 길다는 것을 의미한다. 일부 실시 양태에서, ADC / 켈시타빈 또는 5- 플루오로우라실 조합으로 치료 한 후 완전한 반응의 평균 지속 기간은 6 개월 이상이다. 일부 실시 양태에서, ADC / 켈시타빈 또는 5- 플루오로우라실 조합으로 치료한 후 완전한 반응의 평균 기간은 적어도 12 개월, 적어도 18 개월, 적어도 24 개월, 적어도 3 년, 적어도 4 년, 최소 5 년, 최소 6 년, 최소 7 년, 최소 8 년, 최소 9 년, 최소 10 년, 최소 15 년 또는 최소 20 년이다.

[0215] '완전 반응'은 개체에게 질병의 임상적 증거가 없음을 의미한다. 증거는 당 업계의 적절한 방법론, 예를 들어 CT 또는 PET 스캐닝 또는 적절한 경우 생검을 사용하여 평가 될 수 있다. 완전한 반응을 달성하는 데 필요한 복용량은 1, 2, 3, 4, 5, 10 또는 그 이상일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 개체는 6 개월 이하, 3 개월 이하, 1 개월 이하, 2 주 이하 또는 첫 번째 용량 투여 후 일주일 이하와 같이 제 1 용량 투여 후 1 년 이내에 완전한 반응을 달성한다.

[0216] **치료된 장애**

[0217] 본원에 기재된 조합 요법은 항암 활성화에 유용한 요법을 포함한다. 특히, 특정 측면에서 요법은 PBD 약물 모이어티, 즉 독소, 즉 링커에 의해 공유적으로 접합된 항체를 포함한다. 약물이 항체에 결합되지 않은 경우 PBD 약물은 세포 독성 효과가 있다. 따라서 PBD 약물 모이어티의 생물학적 활성화는 항체에 대한 접합에 의해 조절된다. 본 개시 내용의 항체-약물 접합체 (ADC)는 중앙 조직에 유효 용량의 세포 독성제를 선택적으로 전달함으로써 더 큰 선택성, 즉 더 낮은 유효 용량이 달성 될 수 있다.

[0218] 따라서, 한 측면에서, 본 개시 내용은 치료에 사용하기 위한 제 1 표적 단백질에 결합하는 ADC를 투여하는 것을 포함하는 조합된 요법을 제공하며, 상기 방법은 표적 단백질의 발현에 기초하여 대상체를 선택하는 것을 포함한다.

[0219] 한 측면에서, 본 개시 내용은 요법이 그러한 용도에 적합하다고 결정된 대상체와 함께 사용하기에 적합하다는 것을 명시하는 라벨이 있는 조합 요법을 제공한다. 표지는 요법이 제 1 표적 단백질의 과발현과 같은 제 1 표적 단백질의 발현을 갖는 대상체에서 사용하기에 적합하다는 것을 지정할 수 있다. 라벨은 피험자가 특정 유형의 암에 걸렸다는 것을 명시 할 수 있다.

[0220] 첫 번째 표적 단백질은 바람직하게는 CD25이다. 암은 AML과 같은 림프종 일 수 있다. 라벨은 피험자가 CD25 + 림프종을 가지고 있음을 명시 할 수 있다.

[0221] 추가 측면에서, 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 본원에 기술 된 조합 요법이 또한 제공된다. 본 개시 내용의 또 다른 측면은 증식성 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서 접합체 화합물의 용도를 제공한다.

[0222] 당업자는 후보 조합 요법이 임의의 특정 세포 유형에 대한 증식 상태를 치료하는지 여부를 쉽게 결정할 수 있다. 예를 들어, 특정 화합물에 의해 제공되는 활성을 평가하기 위해 편리하게 사용될 수 있는 분석은 아래에 설명되어 있다.

[0223] 본원에 기술된 조합 요법은 증식성 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 용어 "증식성 질환"은 시험 관내 또는 생체 내에서 증양성 또는 과형성 성장과 같이 원하지 않는 과도하거나 비정상적인 세포의 원치 않는 또는 제어되지 않은 세포 증식에 관한 것이다.

[0224] 증식성 상태의 예는 양성, 전 악성 및 악성 세포 증식을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 신 생물 및 종양 (예를 들어, 조직 세포종, 신경아 교종, 성상 세포종, 골종), 암 (예 : 폐암, 소세포종, 위장암, 장암, 결장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 고환암, 간암, 신장암, 방광암, 췌장암, 뇌암, 육종, 골육종, 카포시 육종, 흑색 종), 림프종, 백혈병, 건선, 뼈 질환, 섬유증 식성 장애 (예 : 결합 조직) 및 죽상 동맥경화증이 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 관심 있는 암에는 백혈병 및 난소암이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

[0225] 폐, 위장 (예 : 장, 결장), 유방 (유방), 난소, 전립선, 간 (간), 신장 (신장), 방광, 췌장, 뇌, 피부를 포함하나 이에 제한되지 않는 모든 유형의 세포를 치료할 수 있다.

[0226] 특히 관심 있는 증식성 장애는 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 맨틀 세포 림프종

(MCL), 만성 림프종 (CLL), 변연부 B- 세포 림프종 (MZBL)을 포함한 호지킨 및 비호지킨 림프종, 및 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변종 (HCL-v), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph + ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성 ALL (Ph-ALL)와 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL)과 같은 백혈병을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다[Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8-12].

- [0227] 증식성 질환은 CD25 + ve 및 CD25-ve 세포 둘 다를 포함하는 신 생물의 존재를 특징으로 할 수 있다.
- [0228] 증식성 질환은 CD25-ve 신 생물 세포로 구성된 신 생물의 존재를 특징으로 할 수 있으며, 선택적으로 CD25-ve 신 생물 세포는 CD25 +ve T- 세포와 같은 CD25 + ve 비-신 생물 세포와 연관된다.
- [0229] 표적 신 생물 또는 신 생물 세포는 고형 종양의 전부 또는 일부일 수 있다.
- [0230] 본 명세서에서 "고형 종양"은 본 명세서에서보다 상세히 논의되는 림프종 (호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종)과 같은 고형 혈액 암을 포함하는 것으로 이해 될 것이다.
- [0231] 고형 종양은 CD25 + ve 신 생물 세포를 포함하거나 이로 구성된 비혈액 학적 암을 포함하는 신 생물 일 수 있다. 고형 종양은 CD25 + ve T 세포와 같은 CD25 + ve 세포로 침윤된 비혈액학적 암을 포함한 신 생물 일 수 있다. 이러한 고형 종양은 CD25의 발현이 결여 될 수 있다 (즉, CD25-ve 종양 세포를 포함하거나 구성됨).
- [0232] 예를 들어, 고형 종양은 조절 T 세포에 침투하는 것과 같이 높은 수준의 침투 T 세포를 가진 종양 일 수 있다 (Treg; Minutrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15-28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1-10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). 따라서, 고형 종양은 췌장암, 유방암, 결장 직장암, 위 및 식도암, 백혈병 및 림프종, 흑색종, 비소세포폐암, 난소암, 간세포암종, 신장세포암종 및 두경부 암 일 수 있다.
- [0233] 본 개시 내용의 조합된 요법은 예를 들어, 다양한 질병 또는 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있는 것으로 고려 된다. 종양 항원의 과발현을 특징으로 한다. 예시적인 상태 또는 과다증 식성 장애는 양성 또는 악성 종양; 백혈병, 혈액학 및 림프성 악성 종양을 포함한다. 기타에는 자가 면역 질환 및 이식편 대 숙주병 (GVHD)을 포함하여 신경 세포, 신경교, 성상 세포, 시상 하부, 선, 대 식세포, 상피, 기질, 배반포, 염증, 혈관 형성 및 면역학 이 포함된다.
- [0234] 일반적으로 치료할 질병 또는 장애는 암과 같은 과다증식성 질병이다. 본원에서 치료 될 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병 또는 림프 성 악성 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 편평 세포암 (예를 들어 상피 편평 세포 암), 소세포폐암을 포함한 폐암, 비소세포폐암, 폐의 선암 및 폐의 편평 암종, 복막암, 간세포암, 위장암을 포함한 위암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간암, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막암 또는 자궁암종, 침샘암, 신장암 또는 신장암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간암, 항문암, 음경암, 두경부암을 포함한다.
- [0235] 병용 요법이 치료에 사용될 수 있는 자가 면역 질환에는 류마티스 질환 (예 : 류마티스 관절염, 쇼그렌 증후군, 경피증, SLE 및 루푸스 신염과 같은 루푸스, 다발근염 / 피부근염, 한랭 글로불린혈증, 항인지질 항체 증후군, 및 건 선성 관절염), 골관절염,자가 면역 위장 및 간 장애 (예 : 염증성 장 질환 (예 : 궤양 성 대장염 및 크론 병),자가 면역 위염 및 악성 빈혈,자가 면역 간염, 원발성 담즙성 간경변, 원발성 경화성 담관염, 및 복강 질환), 혈관염 (예를 들어, Churg-Strauss 혈관염, Wegener 육아 종증 및 다발 동맥염을 포함한 ANCA 관련 혈관염),자가 면역 신경계 장애 (예 : 다발성 경화증, opsoclonus myoclonus 증후군, 중증근무력증, 신경골수염) 시 신경, 파킨슨병, 알츠하이머 병 및 자가 면역 폴 신경 병증), 신장 장애 (예 : 사구체 신염, Goodpasture 증후군 및 버거병),자가 면역 피부 질환 (예 : 건선, 두드러기, 두드러기, 심상성 천포창, 수포성 천포창 및 피부 홍 반성 루푸스), 혈액 질환 (예 : 혈소판 감소 성 자반병, 혈전 성 혈소판 감소성 자반병, 수혈 후 자반병 및 자가 면역 용혈성 빈혈), 죽상경화증, 포도막염,자가 면역성 청력 질환 (예 : 내이 질환 및 청력 상실), 베체트 질병, 레이노 증후군, 장기 이식, 이식편 대 숙주 병 (GVHD) 및 자가 면역 내분비 장애 (예 : 인슐린 의존성 당뇨병 (IDDM), 애디슨 병 및 자가 면역과 같은 당뇨병 관련자가 면역 질환) 갑상선 질환 (예 : 그레이브스 병 및 갑상선염)). 보다 바람직한 이러한 질병은 예를 들어 류마티스 관절염, 궤양 성 대장염, ANCA 관련 혈관염, 루푸스, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 그레이브스 병, IDDM, 악성 빈혈, 갑상선염 및 사구체 신염을 포함한다.
- [0236] 일부 측면에서, 대상체는 혼합된 세포성 유형 (호지킨-/ 리드-스틴 버트-세포 : CD25 +/-)을 갖는 B- 세포 만성 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 변연부 B 세포 림프종 (MZBL) 및 모발 세포 백혈병, 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 필라델피아 염색체-양성 ALL (Ph + ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성 ALL (Ph-ALL)과 같은 급

성 림프구성 백혈병 (ALL)과 같은 백혈병[Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95 (1) : 8-12], 소세포 림프구성 림프종, 성인 T 세포 백혈병 / 림프종 또는 역 형성 대세포 림프종을 포함하는 (고전적인) 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종으로부터 선택된 증식성 장애를 갖는다.

- [0237] 일부 측면에서, 대상체는 CD25 + ve 및 CD25-ve 세포 둘 다를 포함하는 신 생물의 존재를 특징으로 하는 증식성 질환을 갖는다.
- [0238] 증식성 질환은 CD25-ve 신 생물 세포로 구성된 신 생물의 존재를 특징으로 할 수 있으며, 선택적으로 CD25-ve 신 생물 세포는 CD25 + ve T- 세포와 같은 CD25 + ve 비-신 생물 세포와 연관된다.
- [0239] 표적 신 생물 또는 신 생물 세포는 고형 종양의 전부 또는 일부일 수 있다.
- [0240] 고형 종양은 CD25 + ve 신 생물 세포를 포함하거나 이로 구성된 비혈액 학적 암을 포함하는 신 생물 일 수 있다. 고형 종양은 CD25 + ve T 세포와 같은 CD25 + ve 세포로 침윤된 비혈액학적 암을 포함한 신 생물 일 수 있다. 이러한 고형 종양은 CD25의 발현이 결여 될 수 있다 (즉, CD25-ve 종양 세포를 포함하거나 구성됨).
- [0241] 예를 들어, 고형 종양은 침투 조절 T 세포와 같이 높은 수준의 침투 T 세포를 가진 종양 일 수 있다 (Treg; Muntrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7 : 15-28 ; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1-10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan; 27 (1) : 109-118). 따라서, 고형 종양은 췌장암, 유방암, 결장직장암, 위 및 식도암, 백혈병 및 림프종, 흑색종, 비소세포폐암, 난소암, 간세포암종, 신장세포암종 및 두경부암 일 수 있다.
- [0242] 고전적인 호지킨 림프종은 결절성 경화, 림프구 우세, 림프구 고갈 및 혼합 세포성 아형을 포함한다. 호지킨 림프종 아형은 정의되지 않을 수 있다. 특정 측면에서, 본원의 방법에 따라 시험된 환자는 결절성 경화성 및 혼합 세포 성 아형의 호지킨 림프종을 갖는다.
- [0243] 특정 측면에서, 대상체는 역 형성 거대 세포 림프종 및 혈관 면역 모세포 T 세포 림프종 아형을 포함하는 미만성 거대 B 세포 림프종 또는 말초 T 세포 림프종을 갖는다.
- [0244] **환자 선택**
- [0245] 특정 측면에서, 개체는 치료가 투여되기 전에 조합된 치료로 치료하기에 적합한 것으로 선택된다.
- [0246] 본원에 사용된 바와 같이, 치료에 적합한 것으로 간주되는 개체는 치료로부터 이익을 얻거나 치료에 반응할 것으로 예상되는 개체다. 개체는 암에 걸렸거나 앓을 것으로 의심되거나 암에 걸릴 위험이 있다. 개체는 암 진단을 받았을 수 있다. 특히, 개체는 림프종을 앓고 있거나 앓고 있다고 의심되거나 앓을 위험이 있다. 일부 경우에, 개체는 제 1 표적 단백질을 발현하는 T- 세포 침윤과 같이 제 1 표적 단백질을 발현하는 종양 관련 비 종양 세포를 갖는 고형암을 갖거나 가질 것으로 의심되거나 가질 위험이 있을 수 있다.
- [0247] 일부 측면에서, 개체는 제 1 표적 단백질의 발현량 또는 패턴을 기준으로 선택된다. 일부 측면에서, 선택은 세포 표면에서 제 1 표적 단백질의 발현에 기초한다. 따라서, 어떤 경우에는 암에 걸릴 위험이 있거나 암에 걸릴 위험이 있다고 의심되거나 낮은 수준의 첫 번째 표적 단백질 (예 : CD25)의 표면 발현 세포를 포함하는 신 생물의 존재를 특징으로 하는 증식성 질환의 진단을 받은 사람을 기준으로 개체를 선택한다. 신 생물은 첫 번째 표적 단백질 (예 : CD25)의 표면 발현 수준이 낮은 세포로 구성 될 수 있다. 일부 경우에, 낮은 수준의 표면 발현은 신 생물 세포 당 결합된 항-FTP 항체의 평균 수가 20000 미만, 예를 들어 10000 미만, 5000 미만, 2000 미만, 1000 미만, 500 미만, 미만임을 의미한다. 400 미만, 300 미만, 200 미만 또는 100 미만. 일부 경우, 세포 당 평균 결합 항체 수는 실시예 9에 기재된 분석을 사용하여 측정된다.
- [0248] 일부 측면에서, 개체는 CD25 + ve 및 CD25-ve 세포 둘 다를 포함하는 신 생물을 갖는 것에 기초하여 선택된다. 신 생물은 CD25-ve 신 생물 세포로 구성 될 수 있으며, 선택적으로 CD25-ve 신 생물 세포는 CD25 + ve T- 세포와 같은 CD25 + ve 비-신 생물 세포와 연관된다. 신 생물 또는 신 생물 세포는 고형 종양의 전부 또는 일부일 수 있다. 고형 종양은 부분적으로 또는 전체적으로 CD25-ve 일 수 있으며, CD25 + ve T- 세포와 같은 CD25 + ve 세포로 침투 할 수 있다.
- [0249] 특정 측면에서, 표적은 제 2 표적 단백질이다. 일부 측면에서, 선택은 세포 표면에서 두 번째 표적 단백질의 발현을 기반으로 한다.
- [0250] 일부 측면에서, 선택은 세포 표면에서 제 1 표적 단백질 및 제 2 표적 단백질 둘 모두의 수준에 기초한다.

- [0251] 어떤 경우에는 특정 관심 조직에서 표적의 발현이 결정된다. 예를 들어 림프 조직 또는 종양 조직 샘플에서. 어떤 경우에는 표적의 전신 발현이 결정된다. 예를 들어 혈액, 혈장, 혈청 또는 림프와 같은 순환 액 샘플에서 결정된다.
- [0252] 일부 측면에서, 개체는 샘플에서 표적 발현의 존재로 인해 치료에 적합한 것으로 선택된다. 이러한 경우 표적 발현이 없는 개체는 치료에 적합하지 않은 것으로 간주 될 수 있다.
- [0253] 다른 측면에서, 표적 발현 수준은 치료에 적합한 개체를 선택하는데 사용된다. 표적의 발현 수준이 역치 수준 이상인 경우, 개체는 치료에 적합한 것으로 결정된다.
- [0254] 일부 측면에서, 샘플 내의 세포에서 제 1 표적 단백질 및 / 또는 제 2 표적 단백질의 존재는 개체가 ADC 및 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실을 포함하는 조합으로 치료하기에 적합하다는 것을 나타낸다. 다른 측면에서, 제 1 표적 단백질 및 / 또는 제 2 표적 단백질 발현의 양은 개체가 치료에 적합하다는 것을 나타내기 위해 역치 수준 이상이어야 한다. 일부 측면에서, 대조군과 비교하여 샘플에서 제 1 표적 단백질 및 / 또는 제 2 표적 단백질 국소화가 변경된다는 관찰은 개체가 치료에 적합하다는 것을 나타낸다.
- [0255] 일부 측면에서, 림프절 또는 여분의 결절 부위로부터 얻은 세포가 IHC에 의해 결정된 제 1 표적 단백질 및 / 또는 제 2 표적 단백질에 대한 항체와 반응하는 경우 개체는 치료에 적합한 것으로 표시된다.
- [0256] 일부 측면에서, 환자는 적어도 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % 이상 첫 번째 표적 단백질을 발현하는 세포일 경우 치료에 적합한 것으로 결정된다. 본원에 개시된 일부 측면에서, 환자는 샘플의 세포의 적어도 10 %가 제 1 표적 단백질을 발현하는 경우 치료에 적합한 것으로 결정된다.
- [0257] 일부 측면에서, 환자는 적어도 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % 이상 두 번째 표적 단백질을 발현하는 세포일 경우 치료에 적합한 것으로 결정된다. 본원에 개시된 일부 측면에서, 환자는 샘플의 세포의 적어도 10 %가 제 2 표적 단백질을 발현하는 경우 치료에 적합한 것으로 결정된다.
- [0258] 첫 번째 표적 단백질은 바람직하게는 CD25이다.
- [0259] 샘플
- [0260] 샘플은 다음을 포함하거나 그로부터 유래 될 수 있다 : 혈액의 양; 피브린 응고 및 혈액 세포를 제거한 후 얻은 혈액의 체액 부분을 포함 할 수 있는 개체의 혈액에서 추출한 혈청의 양; 다량의 체장 주스; 조직 샘플 또는 생검; 또는 상기 개체로부터 분리된 세포.
- [0261] 샘플은 모든 조직 또는 체액에서 채취 할 수 있다. 특정 측면에서, 샘플은 조직 샘플, 생검, 절제 또는 상기 개체로부터 분리 된 세포를 포함하거나 그로부터 유래 될 수 있다.
- [0262] 특정 측면에서, 샘플은 조직 샘플이다. 샘플은 암성 종양 조직과 같은 종양 조직의 샘플 일 수 있다. 샘플은 종양 생검으로 획득했을 수 있다. 일부 측면에서, 샘플은 림프성 병변 샘플 또는 림프절 생검과 같은 림프 조직 샘플이다. 어떤 경우에는 샘플이 피부 생검이다.
- [0263] 일부 측면에서 샘플은 체액, 더 바람직하게는 체내를 순환하는 체액에서 채취한다. 따라서 샘플은 혈액 샘플 또는 림프 샘플 일 수 있다. 경우에 따라 샘플은 소변 샘플 또는 타액 샘플이다.
- [0264] 경우에 따라 샘플은 혈액 샘플 또는 혈액 유래 샘플이다. 혈액에서 추출한 샘플은 개체 혈액의 선택된 분획 일 수 있다. 예를 들어, 선택된 세포 함유 분획 또는 혈장 또는 혈청 분획일 수 있다.
- [0265] 선택된 세포-함유 분획은 백혈구 (WBC), 특히 말초 혈액 단핵 세포 (PBC) 및 / 또는 과립구, 및 / 또는 적혈구 (RBC)를 포함 할 수 있는 관심 세포 유형을 포함 할 수 있다. 따라서, 본 개시 내용에 따른 방법은 혈액, 백혈구, 말초 혈액 단핵 세포, 과립구 및 / 또는 적혈구에서 제 1 표적 폴리펩티드 또는 핵산의 검출을 포함 할 수 있다.
- [0266] 샘플은 신선하거나 보관 될 수 있다. 예를 들어, 보관 조직은 개체의 첫 진단이나 재발 시 생검에서 나올 수 있다. 특정 측면에서 샘플은 신선한 생검이다.
- [0267] 제 1 표적 폴리펩티드는 바람직하게는 CD25이다.

- [0268] 개체 상태
- [0269] 개체는 동물, 포유류, 태반 포유류, 유대류 (예 : 캥거루, 윙벳), 단공류 (예 : 오리너구리), 설치류(예 : 기니 피그, 햄스터, 쥐, 마우스), 무린 (예 : 마우스), 라고모프 (예 : 토끼), 조류 (예 : 새), 개 (예 : 개), 고양이 (예 : 고양이), 말 (예 : 말), 돼지 (예 : 돼지), 양 (예 : 양), 소 (예 : 소), 영장류, 유인원 (예 : 원숭이 또는 원숭이), 원숭이 (예 : 마모셋, 개코원숭이), 유인원 (예 : 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔 원숭이) 또는 인간일 수 있다.
- [0270] 또한 개체는 태아와 같은 발달 형태 중 하나 일 수 있다. 하나의 바람직한 구체 예에서, 개체는 인간이다. 용어 "대상", "환자" 및 "개체"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0271] 본원에 개시된 일부 측면에서, 개체는 암을 갖거나 갖는 것으로 의심되거나 암에 걸릴 위험이 있는 것으로 확인되었다. 본원에 개시된 일부 측면에서, 개체는 이미 암 진단을 받았다. 개체는 (고전적인) 호지킨 림프종 (결절성 경화, 림프구 우세, 림프구 또는 혼합 세포 성 유형 포함), 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL) 또는 말초 T 세포 림프종 (PTCL) (아형 ALCL : 역 형성 대 세포 림프종 또는 AITL : 혈관 면역 모세포 T 세포 림프종 포함). 일부 경우에, 개체는 결절성 경화 또는 혼합 세포성 고전적인 호지킨 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종 또는 혈관 면역 모세포 T 세포 림프종의 진단을 받았다.
- [0272] 일부 경우에 개체는 CD25 + ve 및 CD25-ve 세포 모두를 포함하는 신 생물의 존재를 특징으로 하는 증식성 질환을 갖거나 가질 것으로 의심된다. 신 생물은 CD25-ve 신 생물 세포로 구성 될 수 있으며, 선택적으로 CD25-ve 신 생물 세포는 CD25 + ve T- 세포와 같은 CD25 + ve 비-신 생물 세포와 연관된다. 신 생물 또는 신 생물 세포는 고형 종양의 전부 또는 일부일 수 있다. 고형 종양은 CD25 + ve 신 생물 세포를 포함하거나 이로 구성된 비혈액학적 암을 포함하는 신 생물 일 수 있다. 고형 종양은 CD25 + ve T 세포와 같은 CD25 + ve 세포로 침윤 된 비혈액학적 암을 포함하는 신 생물일 수 있으며; 이러한 고형 종양은 CD25의 발현이 결여 될 수 있다 (즉, CD25-ve 신 생물 세포를 포함하거나 구성됨).
- [0273] 어떤 경우에는 개체가 조절 T 세포에 침투하는 것과 같이 높은 수준의 침투 T 세포를 가진 고형 종양을 갖거나 가질 것으로 의심되는 경우일 수 있다(Treg; Muntzriier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7 : 15-28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1-10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan; 27 (1) : 109-118). 종양의 일부 또는 모든 신 생물 세포는 CD25-ve 일 수 있다. 고형 종양은 췌장암, 유방암, 결장직장암, 위 및 식도암, 백혈병 및 림프종, 흑색종, 비소세포폐암, 난소암, 간세포암종, 신장 세포암종 및 두경부암 일 수 있다.
- [0274] 어떤 경우에는 개체가 (고전적인) 호지킨 림프종 (혼합 세포성 유형) 또는 비호지킨 림프종, B 세포 만성 림프성 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 변연부 B 세포 림프종 (MZBL) 및 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변종 (HCL-v), 급성 골수성 백혈병과 같은 백혈병 (AML), 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph + ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성 ALL (Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병 (ALL) [Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95 (1) : 8- 12], 소세포 림프구성 림프종, 성인 T 세포 백혈병 / 림프종 및 역 형성 대 세포 림프종 진단을 받았다.
- [0275] 일부 경우에, 개체는 피부 T 세포 림프종, 균상 식육종, 세자리 증후군, 전신 비만 세포증, B 세포 림프종, 비조혈 종양, 말초 T 세포 림프종 및 조직 구 증식의 진단을 받았다.
- [0276] 일부 경우에, 개체는 제 1 표적 단백질 (예를 들어, CD25)의 낮은 수준의 표면 발현을 갖는 세포를 포함하는 신 생물의 존재를 특징으로 하는 증식성 질환을 갖거나 가질 것으로 의심되거나 진단을 받았다. 신 생물은 첫 번째 표적 단백질 (예 : CD25)의 표면 발현 수준이 낮은 세포로 구성 될 수 있다. 일부 경우에, 낮은 수준의 표면 발현은 신 생물 세포당 결합된 항-FTP 항체의 평균 수가 20000 미만, 예를 들어 10000 미만, 5000 미만, 2000 미만, 1000 미만, 500 미만, 400 미만, 300 미만, 200 미만 또는 100 미만임을 의미한다.
- [0277] 일부 경우에, 개체는 CD25 + ve 및 CD25-ve 세포를 모두 포함하는 신 생물의 존재를 특징으로 하는 증식성 질환의 진단을 받았다. 신 생물은 CD25-ve 신 생물 세포로 구성될 수 있으며, 선택적으로 CD25-ve 신 생물 세포는 CD25 + ve T- 세포와 같은 CD25 + ve 비-신 생물 세포와 연관된다. 신 생물 또는 신 생물 세포는 고형 종양의 전부 또는 일부일 수 있다. 고형 종양은 CD25 + ve 신 생물 세포를 포함하거나 이로 구성된 비혈액학적 암을 포함하는 신 생물 일 수 있다. 고형 종양은 CD25 + ve T 세포와 같은 CD25 + ve 세포로 침윤된 비혈액학적 암을 포함하는 신 생물일 수 있으며; 이러한 고형 종양은 CD25의 발현이 결여 될 수 있다 (즉, CD25-ve 신 생물 세포를 포함하거나 구성됨).

- [0278] 어떤 경우에는 개체가 조절 T 세포에 침투하는 것과 같이 높은 수준의 침투 T 세포가 있는 고형 종양 진단을 받았다 (Treg; Muntrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7 : 15-28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1-10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan; 27 (1) : 109-118). 종양의 일부 또는 모든 신 생물 세포는 CD25-ve 일 수 있다. 고형 종양은 췌장암, 유방암, 결장 직장암, 위 및 식도암, 백혈병 및 림프종, 흑색종, 비소세포암, 난소암, 간세포암종, 신장세포암종 및 두경부암 일 수 있다.
- [0279] 일부 경우에, 개체는 침윤성 T 세포를 발현하는 CD25 +를 함유하는 고형암 진단을 받았다.
- [0280] 개체는 해당 암에 대한 치료를 받고 있거나 받았을 수 있다. 피험자는 이전에 ADCX25 또는 ADCT-301을 받았을 수도 있고 받지 않았을 수도 있다. 어떤 경우에는 암이 호지킨 또는 비호지킨 림프종을 포함한 림프종이다.
- [0281] 대조군
- [0282] 일부 측면에서, 개체에서의 표적 발현은 대조군에서의 표적 발현과 비교된다. 대조군은 염색의 유효성을 지원하고 실험적 인공물을 식별하는 데 유용하다.
- [0283] 경우에 따라 대조군은 참조 샘플 또는 참조 데이터 세트 일 수 있다. 참조는 알려진 정도의 적합성을 가진 개체로부터 이전에 얻은 샘플 일 수 있다. 참조는 참조 샘플을 분석하여 얻은 데이터 세트 일 수 있다.
- [0284] 대조군은 표적 분자가 존재하거나 높은 수준으로 발현되는 것으로 알려진 양성 대조군 또는 표적 분자가 존재하지 않거나 낮은 수준으로 발현되는 것으로 알려진 음성 대조군 일 수 있다.
- [0285] 대조군은 치료의 혜택을 받는 것으로 알려진 개체의 조직 샘플 일 수 있다. 조직은 검사되는 샘플과 동일한 유형일 수 있다. 예를 들어, 개체의 종양 조직 샘플은 이전에 치료에 반응한 개체와 같이 치료에 적합한 것으로 알려진 개체의 종양 조직의 대조 샘플과 비교할 수 있다.
- [0286] 어떤 경우에는 대조군이 테스트 샘플과 동일한 개체에서 얻은 샘플이지만 건강한 것으로 알려진 조직에서 채취한 샘플 일 수 있다. 따라서 개체의 암 조직 샘플을 비암조직 샘플과 비교할 수 있다.
- [0287] 어떤 경우에는 대조군이 세포 배양 샘플이다.
- [0288] 어떤 경우에는 항체와 함께 배양하기 전에 테스트 샘플을 분석하여 해당 샘플에 내재된 배경 염색 수준을 결정한다.
- [0289] 어떤 경우에는 동형 대조군이 사용된다. 동형 대조군은 표적 특이적 항체와 동일한 클래스의 항체를 사용하지만 샘플과 면역 반응하지 않는다. 이러한 대조군은 표적 특이적 항체의 비특이적 상호 작용을 구별하는 데 유용하다.
- [0290] 방법에는 검사 결과의 정확한 해석을 보장하기 위해 형태학 및 면역 조직 화학에 대한 혈액 병리학자 해석이 포함될 수 있다. 방법은 발현 패턴이 예상 패턴과 상관 관계가 있다는 확인을 포함 할 수 있다. 예를 들어, 제 1 표적 단백질 및 / 또는 제 2 표적 단백질 발현의 양이 분석되는 경우, 방법은 시험 샘플에서 발현이 세포질 성분과 함께 막 염색으로 관찰된다는 확인을 포함할 수 있다. 이 방법은 타겟 신호 대 노이즈의 비율이 임계값 레벨 이상임을 확인하여 특정 및 비특이적 배경 신호를 명확하게 구분할 수 있다.
- [0291] 첫 번째 표적 단백질은 바람직하게는 CD25이다.
- [0292] 치료 방법
- [0293] 질환 치료와 관련하여 본원에 사용된 용어 "치료"는 일반적으로 인간 또는 동물 (예를 들어, 수의학 적용에서)에 관계없이 치료 및 요법에 관한 것으로, 예를 들어 일부 원하는 치료 효과가 달성되고, 상태의 진행을 억제하고, 진행률의 감소, 진행률의 중단, 상태의 회귀, 상태의 개선 및 상태의 치료를 포함한다. 예방 조치(예 : 예방, 예방)로서의 치료도 포함된다.
- [0294] 본원에 사용 된 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 활성 화합물의 양, 또는 이에 상응하는 일부 원하는 치료 효과를 생성하는데 효과적인 활성 화합물을 포함하는 물질, 조성물 또는 투여량에 관한 것으로 이는 원하는 치료 요법에 따라 투여 될 때 합리적인 이익 / 위험 비율에 상응하면서 일부 원하는 치료 효과를 생성하는 데 효과적이다.
- [0295] 유사하게, 본원에 사용 된 용어 "예방적 유효량"은 활성 화합물의 양, 또는 활성 화합물을 포함하는 물질, 조성물 또는 투여량에 관한 것으로, 이는 원하는 치료 요법에 따라 투여 될 때 합리적인 이익 / 위험 비율에 상응하

면서 원하는 예방 효과를 생성하는 데 효과적이다.

- [0296] 본 명세서에서 치료 방법이 개시된다. 또한 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 ADC 및 젬시타빈 또는 5-플루오로우라실을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다. 용어 "치료적 유효량"은 피험자에게 이익을 보여주기엔 충분한 양이다. 그러한 이익은 적어도 하나의 증상의 적어도 하나의 개선 일 수 있다. 투여되는 실제 양과 투여 속도 및 시간 과정은 치료 대상의 성격과 심각도에 따라 달라진다. 치료 처방, 예 : 복용량에 대한 결정은 일반의와 다른 의사의 책임이다. 대상체는 본원에 개시된 방법에 따라 치료를 받을 적격성을 결정하기 위해 시험을 받았을 수 있다. 치료 방법은 본원에 개시된 방법을 사용하여 대상이 치료에 적합한지 여부를 결정하는 단계를 포함 할 수 있다.
- [0297] ADC는 항-CD25 항체를 포함 할 수 있다. 항-CD25 항체는 HuMax-TACTM 일 수 있다. ADC는 PBD 이량체인 약물을 포함 할 수 있다. ADC는 anti-CD25-ADC, 특히 ADCX25 또는 ADCT-301 일 수 있다. ADC는 WO2014 / 057119에 개시된 ADC 일 수 있다.
- [0298] 치료는 ADC / 젬시타빈 또는 5-플루오로우라실 조합을 단독으로 또는 다른 치료와 추가 조합으로 동시에 또는 치료할 상태에 따라 순차적으로 투여하는 것을 포함 할 수 있다. 치료 및 요법의 예에는 화학 요법 (예를 들어 화학 요법제와 같은 약물을 포함하는 활성제의 투여); 수술; 및 방사선 요법이 있다.
- [0299] "화학 요법제"는 작용 기전에 관계없이 암 치료에 유용한 화합물이다. 화학 요법제의 부류는 알킬화제, 항 대사산물, 방추 독 식물 알칼로이드, 세포 독성 / 항 종양항생제, 토포이소머라제 억제제, 항체, 광 감작제 및 키나제 억제제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 화학 요법제는 "표적 요법" 및 통상적인 화학 요법에 사용되는 화합물을 포함한다.
- [0300] 화학 요법제의 예로는 레날리도 마이드 (Lenalidomide)(REVLIMID®, Celgene), Vorinostat (ZOLINZA®, Merck), Panobinostat (FARYDAK®, Novartis), Mocetinostat (MGCD0103), Everolimus (ZORTRESS®, CERTICAN®, Novartis®), Bendamustine (TREAKISYM®, RIBOMUSTIN®, LEVACT®, TREANDA®, Mundipharma International), 에를로티닙 (TARCEVA®, Genentech / OSI Pharm.), 도세탁셀 (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (플루오로우라실, 5- 플루오로우라실, CAS No. 51 -21-8), 젬시타빈 (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9, Pfizer), 시스플라틴 (cis-diamine, dichloroplatinum (II), CAS No. 15663-27-1), 카보플라틴 (CAS No. 41575-94-4), 파클리탁셀 (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ), 트라스투주맵 (HERCEPTIN®, Genentech), 테모 졸로미드 (4-메틸-5-옥소-2,3, 4,6,8- 펜타자비사이클로 [4.3.0] 노나-2,7,9- 트리 엔-9-카르복사미드, CAS 번호 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), 타목시펜 ((Z)-2-[4-(1,2- 디 페닐 부트-1-에닐) 페녹시]-N, N- 디메틸 에탄아민, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) 및 독소루비신 (A DRIAMYCIN®), Akti-1 / 2, HPPD 및 라파마이신이 있다.
- [0301] 화학 요법제의 더 많은 예로는 다음을 포함한다: 옥살리플라틴 (ELOXATIN®, Sanofi), 보르테조미드 (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), 레트로졸 (FEMARA®, Novartis), 이미티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (Mek 억제제, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (Mek 억제제, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (PI3K 억제제, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (PI3K 억제제, Novartis), XL-147 (PI3K 억제제, Exelixis), PTK787 / ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), 류코보린 (엽산), 라파마이신 (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR 제, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), 이리노테칸 (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA 제, Johnson & Johnson), ABRAXANE 제 (Cremophor-free), 알부민 가공된 paclitaxel 나노 입자 제제 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), 반데타닙 (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), 클로란부실, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), 템시롤리무스 (TORISEL®, Wyeth), 파조파닙 (GlaxoSmithKline), 칸포스파미드 (TELCYTA®, Telik), 티오데파 및 사이클로스포스파미드 (CYTOXAN®, NEOSAR®); 부셀판, 임프로셀판 및 피포셀판과 같은 알킬셀포네이트; 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파 및 우레도파와 같은 아지리딘; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리 에틸렌포스포라미드, 트리 에틸렌 티오포스 포라미드 및 트리에틸오멜라민을 포함하는 에틸렌 이민 및 메틸라멜 아민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라 타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스트아틴; CC-1065 (아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 둘라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; sarcodictyin; 스펜지 스타틴; 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라 무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥

사이드 하이드로 클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드와 같은 질소 머스타드; 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라님 누스틴과 같은 니트로소 우레아; 에딘 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신, 칼리케아 미신 감마 11, 칼리케아미신 오메갈1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33 : 183-186))와 같은 항생제; 다이네 미신, 다이네미신 A; 클로드로네이트와 같은 비스포스포네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오키르지노스타틴 크로모포어 및 관련 크로모프로테인 엔다인(항생제 발색단), 아클라시노마이신, 액티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 각티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 테크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 네모루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예로 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 로디보마이신, 노갈라마이신, 로디보마이신, 노갈라마이신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노 스타틴, 조루비신; 메토틱세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU)과 같은 항 대사 산물; 테노프테린, 메토틱세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트와 같은 엽산 유사체; 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시 우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록수리딘과 같은 피리미딘 유사체; 칼루스 테론, 드로모 스타 놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토 락톤과 같은 안드로겐; 아미노 글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄과 같은 항 부신제; 프로린산과 같은 엽산 보충제; 아세글라톤; 알도포스파미드 배당체; 아미노레볼린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락 세이트; 테포파민; 테메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토그루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; lent inan; 로니다이닌; 메이탄신 및 안사미토신과 같은 메이탄시노이드; 미토구아존; 미톡산트론; 모피 단물; 니트레린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK® 다당류 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, OR); 라조산; 리족신; 시조피란; 스피로저마늄; 테누아존산; 트리아 지쿠온; 2,2', 2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라 쿠린 A, 로리딘 A 및 양구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 마노무스틴; 미토 브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드 ("Ara-C"); 시클로 포스파미드; 티오테파; 6- 티오구아닌; 머캅토피린; 메토틱세이트; 시스플라틴 및 카보플라틴과 같은 백금 유사체; 빈블라스틴; 에토포사이드 (VP-16); 이포 스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈 (NAVELBINE®); 노반트론; 테니 포사이드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (XELODA®, Roche); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로 메틸오르니틴 (DMFO); 레티노산과 같은 레티노이드; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 산 및 유도체. CHP (독소루비신, 프레드니손, 시클로 포스파미드) 또는 CHOP (독소루비신, 프레드니손, 시클로포스파미드, 빈 크리스틴)과 같은 제제의 조합이 사용될 수 있다.

[0302] 또한 "화학 요법제"의 정의에는 다음이 포함된다 : (i) 항 에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM)와 같은 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제, 예를 들어, 타목시펜 (NOLVADEX®; 타목시펜시트레이트), 탈록시펜, 드롤록시펜, 4-히드록시 타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나 프리스톤 및 FARESTON® (토레미핀시트레이트); (ii) 예를 들어, 4 (5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE® (메게스트롤 아세테이트), AROMASIN® (엑세메스탄; 화이자)와 같은 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마 타제를 억제하는 아로마 타제 억제제, formestanie, fadrozole, RIVISOR® (vorozole), FEMARA® (letrozole; Novartis) 및 ARIMIDEX® (anastrozole; AstraZeneca); (iii) 플루타마이드, 닐루타마이드, 비 칼루타마이드, 류프롤 리드 및 고세렐린과 같은 항안드로겐; 뿐만 아니라 트록 사시타빈 (1,3- 디옥솔란뉴클레오시드시토신 유사체); (iv) 단백질 키나제 억제제, 예컨대 MEK 억제제 (WO 2007/044515); (v) 지질 키나제 억제제; (vi) 안티센스 올리고 뉴클레오타이드, 특히 비정상적인 세포 증식과 관련된 신호 전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것들, 예를 들어 오블리머센 (GENASENSE®, Genta Inc.)과 같은 PKC- 알파, Raf 및 H-Ras; (vii) VEGF 발현 억제제 (예를 들어, ANGIOZYME®) 및 HER2 발현 억제제와 같은 리보자임; (viii) 유전자 치료 백신, 예를 들어 ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® 및 VAXID®와 같은 백신; PROLEUKIN® rIL-2; LURTOTECAN®과 같은 토포이소머라제 1 억제제; ABARELIX® rmRH; (ix) 베바시주맵 (AVASTIN®, Genentech)과 같은 항 혈관신생 제; 및 상기 중 임의의 것의 약제 학적으로 허용되는 염, 산 및 유도체.

[0303] 또한 "화학 요법제"의 정의에는 알렘투주맵 (Campath), 베바시주맵 (AVASTIN®, Genentech); 세특시맵 (ERBITUX®, Imclone); 파니투무맵 (VECTIBIX®, Amgen), 리툽시맵 (RITUXAN®, Genentech / Biogen Idec), ofatumumab (ARZERRA®, GSK), 퍼투주맵 (PERJETATM, OMNITARG 제, 2C4, Genentech), 트라스투주맵 (HERCEPTIN®, Genentech), 토시투모맵 (Bexxar, Corixia), MDX-060 (Medarex) 및 항체 약물 접합체, 켐투주맵 오조가미신 (MYLOTARG®, Wyeth).

[0304] 본 개시 내용의 접합체와 조합된 화학 요법제로서의 치료 가능성을 갖는 인간화 단일 클론 항체는 다음을 포함한다 : 알렘투주맙(alemtuzumab), 아폴리주맙(apolizumab), 아셀리주맙(aselizumab), 아틀리주맙(atlizumab), 바피네주맙(bapineuzumab), 베바시주맙(bevacizumab), 비바투주맙 메르탄신(bivatuzumab mertansine), 칸투주맙 메르탄신(cantuzumab mertansine), 세델리주맙(cedelizumab), 세르톨리주맙 페골(certolizumab pegol), 시트푸시투주맙(cidfusituzumab), 시트투주맙(cidtuzumab), 다클리주맙(daclizumab), 에쿨리주맙(eculizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 에프라투주맙(epratuzumab), 에를리주맙(erlizumab), 펠비주맙(felvizumab), 폰톨리주맙(fontolizumab), 겐투주맙 오조가미신(gemtuzumab ozogamicin), 이노투주맙 오조가미신(inotuzumab ozogamicin), 이필리무맙(ipilimumab), 라베투주맙(labetuzumab), 린투주맙(lintuzumab), 마투주맙(matuzumab), 메폴리주맙(mepolizumab), 모타비주맙(motavizumab), 모토비주맙(motovizumab), 나탈리주맙(natalizumab), 니모투주맙(nimotuzumab), 놀로비주맙(nolovizumab), 누마비주맙(numavizumab), 오크렐리주맙(ocrelizumab), 오말리주맙(omalizumab), 팔리비주맙(palivizumab), 파스콜리주맙(pascalizumab), 펙푸시투주맙(pecfusituzumab), 펙투주맙(pectuzumab), 퍼투주맙(pertuzumab), 펙셀리주맙(pexelizumab), 랄리비주맙(ralivizumab), 라니비주맙(ranibizumab), 레슬리비주맙(reslivizumab), 레슬리주맙(reslizumab), 레시비주맙(resyvizumab), 로벨리주맙(rovelizumab), 루플리주맙(ruplizumab), 시브로투주맙(sibrotuzumab), 시플리주맙(siplizumab), 손투주맙(sontuzumab), 타카투주맙 테트라세탄(tacatuzumab tetraxetan), 타독시주맙(tadocizumab), 탈리주맙(talizumab), 테피바주맙(tefibazumab), 톡실리주맙(tocilizumab), 토랄리주맙(toralizumab), 트라스투주맙(trastuzumab), 투코투주맙(tucotuzumab), 셀모루킨(celmoleukin), 투쿠시투주맙(tucusituzumab), 우마비주맙(umavizumab), 우르톡사주맙(urtoxazumab), 비실리주맙(visilizumab)

[0305] 본 개시 내용에 따른 조성물은 바람직하게는 제약 조성물이다. 본 개시 내용에 따른 및 본 개시 내용에 따른 사용을 위한 제약 조성물은 활성 성분, 즉 접합체 화합물, 제약상 허용되는 부형제, 담체, 완충제, 안정화제 또는 당업자들에게 잘 알려진 기타 물질을 포함 할 수 있다. 이러한 물질은 무독성이어야 하며 활성 성분의 효능을 방해해서는 안 된다. 담체 또는 기타 물질의 정확한 성질은 경구 또는 주사 (예 : 피부, 피하 또는 정맥 내 주사) 투여 경로에 따라 달라진다.

[0306] 경구 투여용 제약 조성물은 정제, 캡슐, 분말 또는 액체 형태 일 수 있다. 정제는 고체 담체 또는 보조제를 포함 할 수 있다. 액체 제약 조성물은 일반적으로 물, 석유, 동물 또는 식물성 오일, 미네랄 오일 또는 합성 오일과 같은 액체 담체를 포함한다. 생리 식염수, 텍스트로스 또는 기타 당류 용액 또는 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 또는 폴리에틸렌글리콜과 같은 글리콜이 포함될 수 있다. 캡슐은 젤라틴과 같은 고체 담체를 포함 할 수 있다.

[0307] 정맥, 피부 또는 피하 주사, 또는 고통 부위에 주사하는 경우, 활성 성분은 발열원이 없고 적절한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는 비경구적으로 허용되는 수용액의 형태입니다. 당업자는 예를 들어 염화나트륨 주사, 링거 주사, 수유 링거 주사와 같은 등장성 비히클을 사용하여 적합한 용액을 제조 할 수 있다. 필요에 따라 방부제, 안정제, 완충제, 항산화제 및 / 또는 기타 첨가제가 포함될 수 있다.

[0308] **복용량**

[0309] 적절한 투여량의 ADC 및 / 또는 겐시타빈 또는 5- 플루오로우라실, 및 이러한 활성 성분을 포함하는 조성물은 대상체마다 다를 수 있다는 것이 당업자에 의해 인식 될 것이다. 최적의 복용량을 결정하는 것은 일반적으로 위험 또는 유해한 부작용에 대한 치료적 이점 수준의 균형을 포함한다. 선택된 투여 량 수준은 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 화합물의 배설 속도, 치료 기간, 조합으로 사용되는 약물, 화합물 및 / 또는 물질, 상태의 중증도, 피험자의 종, 성별, 연령, 체중, 상태, 일반적인 건강 및 이전 병력 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 화합물의 양과 투여 경로는 궁극적으로 의사, 수의사 또는 임상 의의 재량에 달려있지만, 일반적으로 실질적으로 해롭거나 해로운 부작용을 일으키지 않으면서 원하는 효과를 달성하는 작용 부위에서 국소 농도를 달성하기 위해 투여량이 선택된다.

[0310] 특정 측면에서, ADC의 투여량은 대상체로부터 수득된 샘플에서 관찰된 제 1 표적 단백질의 발현에 의해 결정된다. 따라서 샘플에서 첫 번째 표적 단백질의 발현 수준 또는 국소화는 더 높거나 더 낮은 용량의 ADC가 필요함을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 첫 번째 표적 단백질의 높은 발현 수준은 더 높은 용량의 ADC가 적합할 것임을 나타낼 수 있다. 일부 경우에, 첫 번째 표적 단백질의 높은 발현 수준은 ADC 외에 다른 작용제의 투여가 필요함을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 화학 요법제와 함께 ADC를 투여한다. 첫 번째 표적 단백질의 높은 발현 수준은 더 공격적인 치료법을 나타낼 수 있다.

[0311] 특정 측면에서, 투여 량 수준은 대상체로부터 수득된 샘플에서 신 생물 세포상의 제 1 표적 단백질의 발현에 의

해 결정된다. 예를 들어, 표적 신 생물이 제 1 표적 단백질을 발현하는 신 생물 세포로 구성되거나 이를 포함하는 경우이다.

- [0312] 특정 측면에서, 투여량 수준은 표적 신 생물과 관련된 세포상의 제 1 표적 단백질의 발현에 의해 결정된다. 예를 들어, 표적 신 생물이 제 1 표적 단백질을 발현하는 신 생물 세포로 구성되고 포함하는 경우이다. 예를 들어, 표적 신 생물은 제 1 표적 단백질을 발현하지 않는 신 생물 세포로 구성되거나 이를 포함하는 고휘 종양일 수 있다. 제 1 표적 단백질을 발현하는 세포는 T 세포 침윤과 같이 고휘 종양에 침윤하는 비 종양 세포일 수 있다.
- [0313] 특정 측면에서, 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실의 투여량은 대상체로부터 수득된 샘플에서 관찰된 두 번째 표적 단백질의 발현에 의해 결정된다. 따라서 샘플에서 두 번째 표적 단백질의 발현 수준 또는 국소화는 더 높거나 더 낮은 용량의 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실이 필요함을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 두 번째 표적 단백질의 높은 발현 수준은 더 높은 용량의 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실이 적합할 것임을 나타낼 수 있다. 일부 경우에, 두 번째 표적 단백질의 높은 발현 수준은 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실 외에 다른 제제의 투여가 필요함을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 화학 요법제와 함께 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실의 투여. 두 번째 표적 단백질의 높은 발현 수준은 보다 공격적인 치료법을 나타낼 수 있다.
- [0314] 투여는 치료 과정 전체에 걸쳐 연속 또는 간헐적으로 (예를 들어, 적절한 간격으로 분할된 용량으로) 1 회 용량으로 수행될 수 있다. 가장 효과적인 투여 수단 및 투여량을 결정하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 치료에 사용되는 제제, 치료 목적, 치료할 표적 세포(들) 및 대상이 될 대상에 따라 달라질 것이다. 치료는 치료의사, 수의사 또는 임상가가 선택한 용량 수준 및 패턴으로 단일 또는 다중 투여를 수행 할 수 있다.
- [0315] 일반적으로, 각각의 활성 화합물의 적절한 용량은 하루에 대상체의 체중 kg 당 약 100ng 내지 약 25mg (보다 전형적으로 약 1µg 내지 약 10mg) 범위이다. 활성 화합물이 염, 에스테르, 아마이드, 프로 드러그 등인 경우, 투여량은 모 화합물을 기준으로 계산되어 사용되는 실제 중량이 비례하여 증가한다.
- [0316] 한 실시 양태에서, 각각의 활성 화합물은 다음 투여 요법에 따라 인간 대상체에게 투여된다 : 약 100 mg, 1 일 3 회.
- [0317] 한 실시 양태에서, 각각의 활성 화합물은 다음 투여 섭생에 따라 인간 대상체에게 투여된다 : 약 150 mg, 1 일 2 회.
- [0318] 한 실시 양태에서, 각각의 활성 화합물은 다음 투여 섭생에 따라 인간 대상체에게 투여된다 : 약 200 mg, 1 일 2 회.
- [0319] 그러나 한 실시 양태에서, 각각의 접합체 화합물은 다음 투여 섭생에 따라 인간 대상체에게 투여된다 : 1 일 약 50 또는 약 75 mg, 3 또는 4 회.
- [0320] 한 실시 양태에서, 각각의 접합체 화합물은 다음 투여 섭생에 따라 인간 대상체에게 투여된다 : 약 100 또는 약 125 mg, 1 일 2 회.
- [0321] ADC를 포함하는 PBD 인 ADC의 경우, 위에서 설명한 투여량은 접합체 (PBD 모이어티 및 항체에 대한 링커 포함) 또는 제공된 PBD 화합물의 유효량, 예를 들어 화합물의 양에 적용될 수 있고 그것은 링커의 절단 후에 해제될 수 있다.
- [0322] 첫 번째 표적 단백질은 바람직하게는 CD25이다. ADC는 항-CD25 항체를 포함 할 수 있다. 항-CD25 항체는 HuMax-TAC™ 일 수 있다. ADC는 PBD 이량 체인 약물을 포함 할 수 있다. ADC는 항-CD25-ADC 일 수 있으며, 특히 바람직하게는 ADCX25 또는 ADCT-301이다. ADC는 WO2014/057119에 개시된 ADC 일 수 있다.
- [0323] **항체**
- [0324] 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며 특히 단일 클론 항체, 다클론 항체, 이량체, 다량체, 다중 특이적 항체 (예 : 이중 특이적 항체), 온전한 항체 ("전장"항체로도 기술됨) 및 예를 들어 첫 번째 표적 단백질에 결합하는 능력과 같이 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한 항체 단편을 포함한다. (Miller et al (2003) Jour. of Immunology 170 : 4854-4861). 항체는 무인, 인간, 인간화, 키메라이거나 토끼, 염소, 양, 말 또는 낙타와 같은 다른 종으로부터 유래 될 수 있다.
- [0325] 항체는 특정 항원을 인식하고 결합 할 수 있는 면역 체계에 의해 생성된 단백질이다(Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immuno Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New York). 표적 항원은 일반

적으로 여러 항체의 상보성 결정 영역 (CDR)에 의해 인식되는 에피토프라고도 하는 수많은 결합 부위를 가지고 있다. 다른 에피토프에 특이적으로 결합하는 각 항체는 다른 구조를 가지고 있다. 따라서, 하나의 항원은 하나 이상의 상응하는 항체를 가질 수 있다. 항체는 전장 면역 글로불린 분자 또는 전장 면역 글로불린 분자의 면역학적 활성 부분, 즉 관심 표적 또는 이의 일부의 항원에 면역 특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 분자를 포함할 수 있고 그것은 자가 면역 질환과 관련된 자가 면역 항체를 생산하는 암 세포 또는 세포를 표적한다. 면역 글로불린은 임의의 유형 (예 : IgG, IgE, IgM, IgD 및 IgA), 클래스 (예 : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위 클래스 또는 동종형 (예 : 인간 G1m1, G1m2, G1m3, 비 G1m1 [즉, G1m1 이외의 동종 이형], G1m17, G2m23, G3m21, G3m28, G3m11, G3m5, G3m13, G3m14, G3m10, G3m15, G3m16, G3m6, G3m24, G3m1, G3m27, K3m26, G3m27 Km2 및 Km3)의 면역 글로불린 분자가 될 수 있다. 면역 글로불린은 인간, 무린 또는 토끼 기원을 포함한 모든 종에서 파생될 수 있다.

[0326] "항체 단편"은 전장 항체의 일부, 일반적으로 이의 항원 결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 scFv 단편; 디아 바디; 선형 항체; Fab 발현 라이브러리, 항-이디오 타입 (항-Id) 항체, CDR (상보적 결정 영역) 및 암 세포 항원, 바이러스 항원 또는 미생물 항원에 면역 특이적으로 결합하는 상기 중 어느 것의 에피토프 결합 단편에 의해 생성된 단편, 단일-사슬 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이적 항체를 포함한다.

[0327] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉, 집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고 동일하다. 단일 클론 항체는 단일 항원 부위에 대해 매우 특이적이다. 더욱이, 상이한 결정 인자 (에피토프)에 대한 상이한 항체를 포함하는 다 클론 항체 제제와 달리, 각각의 단일 클론 항체는 항원상의 단일 결정 인자에 대해 지시된다. 특이성 외에도 단일 클론 항체는 다른 항체에 의해 오염되지 않고 합성될 수 있다는 점에서 유리하다. 변형 "모노클로날"은 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 얻어지는 항체의 특성을 나타내며, 특정 방법에 의한 항체 생산을 요구하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 개시 내용에 따라 사용될 단일 클론 항체는 Kohler et al (1975) Nature 256 : 495에 의해 처음 기술된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다 (US 4816567 참조). . 단클론 항체는 또한 Clackson et al (1991) Nature, 352 : 624-628에 설명된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 분리될 수 있다; Marks et al (1991) J. Mol. Biol., 222 : 581-597 또는 완전한 인간 면역 글로불린 시스템을 보유한 트랜스 제닉 마우스 (Lonberg (2008) Curr. Opinion 20 (4) : 450-459)로부터 분리될 수 있다.

[0328] 본원의 단일 클론 항체는 구체적으로 "키메라"항체를 포함하는데, 상기 중쇄 및 / 또는 경쇄의 일부는 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 부류 또는 하위 부류에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이고 나머지는 사슬(들)의 쇄(들)는 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 다른 종으로부터 유래되거나 또 다른 항체 부류 또는 하위 부류에 속하는 항체의 상응하는 서열 및 그러한 항체의 단편과 동일하거나 상동성이다 (US 4816567; 및 Morrison 등 (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81 : 6851-6855). 키메라 항체는 비-인간 영장류 (예 : Old World Monkey 또는 Ape) 및 인간 불변 영역 서열로부터 유래된 가변 도메인 항원 결합 서열을 포함하는 "영장류"항체를 포함한다.

[0329] 본원에서 "무손상 항체"는 VL 및 VH 도메인뿐만 아니라 경쇄 불변 도메인 (CL) 및 중쇄 불변 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 항체이다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인 (예 : 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체 일 수 있다. 온전한 항체는 항체의 Fc 영역 (천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 생물학적 활성을 지칭하는 하나 이상의 "효과기 기능"을 가질 수 있다. 항체 효과기 기능의 예에는 C1q 결합; 보체 의존성 세포 독성; Fc 수용체 결합; 항체 의존성 세포 매개 세포 독성 (ADCC); 식균 작용; 및 B 세포 수용체 및 BCR과 같은 세포 표면 수용체의 하향 조절을 포함한다.

[0330] 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라 온전한 항체를 다른 "부류"에 할당 할 수 있다. 온전한 항체에는 5 가지 주요 부류가 있다 : IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM, 이들 중 일부는 "서브 클래스"(이소형), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA 및 IgA2로 추가로 나눌 수 있다. 항체의 다른 부류에 해당하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α , δ , ϵ , γ 및 μ 라고 한다. 상이한 부류의 면역 글로불린의 서브유닛 구조 및 3 차원 배열은 잘 알려져 있다.

[0331] 항-CD25 항체는 당 업계에 공지되어 있으며 본원에 개시된 방법에 유용하다. 여기에는 항체 4C9 (Ventana Medical Systems, Inc.에서 입수 가능)가 포함된다. 다른 적합한 항체는 WO 2004/045512 (Genmab A / S)에 기재된 항체 AB12, IL2R.1 (Life Technologies로부터 입수 가능, 카탈로그 번호 MA5-12680) 및 RFT5 (US6383487

에 기재됨)를 포함한다. 다른 적합한 항체에는 B489 (143-13) (Life Technologies에서 입수 가능, 카탈로그 번호 MA1-91221), SP176 (Novus에서 입수 가능, 카탈로그 번호 NBP2-21755), 1B5D12 (Novus에서 입수 가능, 카탈로그 번호 NBP2-37349), 2R12가 포함된다. (Novus에서 구할 수 있는 카탈로그 번호 NBP2-21755) 또는 BC96 (BioLegend에서 구할 수 있는 카탈로그 번호 V T-072) 및 M-A251 (BioLegend에서 구할 수 있는 카탈로그 번호 IV A053). 다른 적합한 항-CD25 항체는 daclizumab (Zenapax™) 및 basiliximab (Simulect™)이며, 둘 다 임상 용으로 승인되었다.

[0332] 항-PD-L1 항체는 당 업계에 공지되어 있으며 본원에 개시된 방법에 유용하다. 이러한 항체에는 Atezolizumab (MPDL3280; CAS 번호 1380723-44-3), Avelumab (MSB0010718C; CAS 번호 1537032-82-8) 및 Durvalumab (CAS 번호 1428935-60-7)이 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0333] 본 개시의 원리를 예시하는 실시예 및 실험이 이제 첨부된 도면을 참조하여 논의될 것이다 :

도면 1. 서열

도면 2. CT26 동중계 모델에서 sur301과 켄시타빈의 조합을 시험하는 생체 내 효능 연구

본 개시는 그러한 조합이 명백히 허용되지 않거나 명백하게 회피되는 경우를 제외하고 기술된 양태 및 바람직한 특징의 조합을 포함한다.

여기에 사용된 섹션 제목은 구성 목적으로만 사용되며 설명된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

이제 본 개시의 양태 및 실시 예가 첨부 도면을 참조하여 예로서 예시 될 것이다. 추가 양태 및 실시 예는 당업자에게 명백 할 것이다. 이 텍스트에 언급 된 모든 문서는 여기에 참조로 포함된다.

문맥이 달리 요구하지 않는 한, 뒤 따르는 청구 범위를 포함한 본 명세서 전체에서, "포함하다"라는 단어 및 "포함하다" 및 "포함하는"과 같은 변형은 언급 된 정수 또는 단계 또는 그룹의 포함을 의미하는 것으로 이해 될 것이다. 정수 또는 단계이지만 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계 그룹은 제외되지 않는다.

명세서 및 첨부된 청구 범위에서 사용 된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다는 점에 유의해야 한다. 범위는 본원에서 "약"하나의 특정 값 및 / 또는 "약"다른 특정 값으로 표현 될 수 있다. 이러한 범위가 표현 될 때, 다른 실시 예는 하나의 특정 값으로부터 및 / 또는 다른 특정 값까지 포함한다. 유사하게, 값이 선행 "약"의 사용에 의해 근사치로 표현 될 때, 특정 값이 또 다른 구체 예를 형성함을 이해할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0334] 실시예

[0335] 다음 단락은 본 개시의 일부 특정 실시 예를 설명한다 :

[0336] 1. 개체에 유효량의 ADCX25 또는 ADCT-301 및 켄시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체의 암 치료 방법.

[0337] 2. 개체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 제 1 조성물로, 상기 치료는 켄시타빈을 포함하는 제 2 조성물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는 조성물.

[0338] 3. 개체에서 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 켄시타빈을 포함하는 제 1 조성물로, 상기 치료는 ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 제 2 조성물과 상기 제 1 조성물을 조합하여 투여하는 것을 포함하는 조성물.

[0339] 4. 개체에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 ADCX25 또는 ADCT-301의 용도로, 상기 약제는 ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하고, 상기 치료는 켄시타빈을 포함하는 조성물과 조합된 약제의 투여를 포함하는 용도.

[0340] 5. 개체에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 켄시타빈의 용도로, 상기 약제는 켄시타빈을 포함하고, 상기 치료는 ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 조성물과 조합된 약제의 투여를 포함하는 용도.

[0341] 6. 다음을 포함하는 키트 :

[0342] ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 제 1 의약;

[0343] 켄시타빈을 포함하는 제 2 의약; 그리고 선택적으로

- [0344] 암 치료를 위한 제 2 의약과 조합하여 개체에게 제 1 의약을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물.
- [0345] 7. ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 약제 및 암 치료를 위한 켈시타빈을 포함하는 조성물과 조합하여 개체에게 약제를 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트.
- [0346] 8. 켈시타빈을 포함하는 약제 및 암 치료를 위한 ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 조성물과 조합하여 개체에게 약제를 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트.
- [0347] 9. ADCX25 또는 ADCT-301 및 켈시타빈을 포함하는 약제학적 조성물.
- [0348] 10. 개체에게 유효량의 단락 9의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법.
- [0349] 11. 개체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 단락 9의 조성물.
- [0350] 12. 개체의 암 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 단락 9의 조성물의 사용.
- [0351] 13. 단락 9의 조성물 및 암 치료를 위해 개체에게 약제를 투여하기 위한 지침 세트를 포함하는 키트.
- [0352] 14. 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트에 있어서, 상기 치료는 켈시타빈 이전에, 켈시타빈과 동시에 또는 켈시타빈 이후에 ADCX25 또는 ADCT-301을 투여하는 것을 포함한다.
- [0353] 15. 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도, 또는 키트에 있어서, 상기 치료는 화학 요법 제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0354] 16. 상기 개체가 인간인, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0355] 17. 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트에서, 상기 개체는 암을 앓고 있거나 앓고 있는 것으로 결정되었다.
- [0356] 18. 임의의 이전 단락에 있어서, 상기 개체가 CD25 + ve 및 CD25-ve 세포 둘 다를 포함하는 신 생물의 존재를 특징으로 하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0357] 19. 개체가 CD25-ve 신 생물 세포를 포함하거나 이로 구성된 신 생물의 존재를 특징으로 하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0358] 20. 암 또는 신 생물이 고형 종양의 전부 또는 일부인, 임의의 이전
- [0359] 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0360] 21. 상기 개체가 CD25 또는 CD25 + 종양-관련 비 종양 세포, 예를 들어 CD25 + 침윤 T-를 발현하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트. 세포.
- [0361] 22. 상기 개체가 CD25의 낮은 수준의 표면 발현을 발현하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0362] 23. 상기 개체가 제 2 표적 단백질을 발현하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0363] 24. 선행 단락 중 어느 하나에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트에서, 치료:
- [0364] ADCX25 또는 ADCT-301 또는 켈시타빈 단독 치료와 비교하여,
- [0365] a) 광범위한 장애를 효과적으로 치료,
- [0366] b) 저항성, 불응성 또는 재발성 장애를 효과적으로 치료,
- [0367] c) 증가된 응답률을 가짐 및 / 또는
- [0368] d) 증가된 내구성(durability)을 가짐.
- [0369] 25. 상기 단락 중 어느 하나에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트에서, 암은 다음을 포함하는 그룹으로부터 선택됨 :
- [0370] 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 만성 림프종 림프종 (CLL), 변연부 B 세포 림프종 (MZBL)을 포함한 호지킨 및 비호지킨 림프종;

- [0371] 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변종 (HCL-v), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph + ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성(Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병 (ALL);
- [0372] 췌장암, 유방암, 결장 직장암, 위 및 식도암, 백혈병 및 림프종, 흑색종, 비소세포폐암, 난소암, 간세포암종, 신장세포암종 및 두경부암.
- [0373] -----
- [0374] 1a. 개체에게 유효량의 ADCX25 또는 ADCT-301 및 5-플루오로우라실을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 암 치료 방법.
- [0375] 2a. 개체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 제 1 조성물로, 상기 치료는 5-플루오로우라실을 포함하는 제 2 조성물과 조합하여 제 1 조성물을 투여하는 것을 포함하는 조성물
- [0376] 3a. 개체의 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 5-플루오로우라실을 포함하는 제 1 조성물로, 상기 치료는 제 1 조성물을 ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 제 2 조성물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는 조성물.
- [0377] 4a. 개체에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 ADCX25 또는 ADCT-301의 용도로, 상기 약제는 ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하고, 치료는 5-플루오로우라실을 포함하는 조성물과 조합된 약제의 투여를 포함하는 용도.
- [0378] 5a. 개체에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에 5-플루오로우라실의 용도로, 상기 약제는 5-플루오로우라실을 포함하고, 상기 치료는 ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 조성물과 조합된 약제의 투여를 포함하는 용도.
- [0379] 6a. 다음을 포함하는 키트 :
- [0380] ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 제 1 의약;
- [0381] 5-플루오로우라실을 포함하는 제 2 의약; 그리고 선택적으로
- [0382] 암 치료를 위한 제 2 의약과 조합하여 개체에게 제 1 의약을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물.
- [0383] 7a. ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 약제 및 암 치료를 위한 5-플루오로우라실을 포함하는 조성물과 조합하여 개체에게 약제를 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트.
- [0384] 8a. 5-플루오로우라실을 포함하는 약제 및 암 치료를 위한 ADCX25 또는 ADCT-301을 포함하는 조성물과 함께 개체에게 약제를 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트.
- [0385] 9a. ADCX25 또는 ADCT-301 및 5-플루오로우라실을 포함하는 약제학적 조성물.
- [0386] 10a. 개체에게 유효량의 단락 9a의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법.
- [0387] 11a. 개체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 단락 9의 조성물.
- [0388] 12a. 개체의 암 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 단락 9a의 조성물의 사용.
- [0389] 13a. 단락 9a의 조성물 및 암 치료를 위해 개체에게 약제를 투여하기 위한 지침 세트를 포함하는 키트.
- [0390] 14a. 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트에 있어서, 상기 치료는 5-플루오로우라실 전에, 5-플루오로우라실과 동시에 또는 5-플루오로우라실 후에 ADCX25 또는 ADCT-301을 투여하는 것을 포함한다.
- [0391] 15a. 상기 치료가 화학 요법제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0392] 16a. 상기 개체가 인간인, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0393] 17a. 상기 개체가 암을 앓고 있거나 앓고 있는 것으로 결정된 것인 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0394] 18a. 상기 개체가 CD25+ ve 및 CD25-ve 세포 둘 모두를 포함하는 신 생물의 존재를 특징으로 하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0395] 19a. 상기 개체가 CD25-ve 신 생물 세포를 포함하거나 이로 구성된 신 생물의 존재를 특징으로 하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0396] 20a. 암 또는 신 생물이 고형 종양의 전부 또는 일부인, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키

트.

- [0397] 21a. 상기 개체가 CD25 또는 CD25+ 종양-관련 비 종양 세포, 예를 들어 CD25+ 침윤 T-세포를 발현하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0398] 22a. 상기 개체가 CD25의 낮은 수준의 표면 발현을 발현하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0399] 23a. 상기 개체가 제 2 표적 단백질을 발현하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0400] 24a. 선행 단락 중 어느 하나에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트에서, 치료:
- [0401] ADCX25 또는 ADCT-301 또는 5-플루오로우라실 단독 치료와 비교하여,
- [0402] a) 광범위한 장애를 효과적으로 치료,
- [0403] b) 저항성, 불응성 또는 재발성 장애를 효과적으로 치료,
- [0404] c) 증가된 응답률을 가짐 및 / 또는
- [0405] d) 증가된 내구성(durability)을 가짐;
- [0406] 25a. 상기 단락 중 어느 하나에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트에서, 암은 다음을 포함하는 그룹으로부터 선택됨 :
- [0407] 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 만성 림프종 림프종 (CLL), 변연부 B 세포 림프종 (MZBL)을 포함한 호지킨 및 비호지킨 림프종;
- [0408] 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변종 (HCL-v), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph + ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성(Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병 (ALL);
- [0409] 췌장암, 유방암, 결장 직장암, 위 및 식도암, 백혈병 및 림프종, 흑색종, 비소세포폐암, 난소암, 간세포암종, 신장세포암종 및 두경부암.
- [0410] 1. 개체에게 유효량의 ADC 및 켄시타빈을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법.
- [0411] 2. 개체에서 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 ADC를 포함하는 제 1 조성물로, 상기 치료는 켄시타빈을 포함하는 제 2 조성물과 조합하여 상기 제 1 조성물을 투여하는 것을 포함하는 조성물.
- [0412] 3. 개체의 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 켄시타빈을 포함하는 제 1 조성물로, 상기 치료는 ADC를 포함하는 제 2 조성물과 조합하여 상기 제 1 조성물을 투여하는 것을 포함하는 조성물.
- [0413] 4. 개체에서 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서 ADC의 용도로, 상기 약제는 ADC를 포함하고, 상기 치료는 켄시타빈을 포함하는 조성물과 조합된 약제의 투여를 포함하는 용도.
- [0414] 5. 개체의 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 켄시타빈의 용도로, 상기 약제는 켄시타빈을 포함하고, 상기 치료는 ADC를 포함하는 조성물과 조합된 약제의 투여를 포함하는 용도.
- [0415] 6. 다음을 포함하는 키트 :
- [0416] ADC를 포함하는 제 1 의약;
- [0417] 켄시타빈을 포함하는 제 2 의약; 그리고 선택적으로
- [0418] 장애의 치료를 위한 제 2 의약과 조합하여 개체에게 제 1 의약을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물.
- [0419] 7. ADC를 포함하는 약제 및 장애 치료를 위한 켄시타빈을 포함하는 조성물과 조합하여 개체에게 약제를 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트.
- [0420] 8. 켄시타빈을 포함하는 약제 및 장애 치료를 위한 ADC를 포함하는 조성물과 조합하여 개체에게 약제를 투여하기 위한 지침을 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트.
- [0421] 9. ADC 및 켄시타빈을 포함하는 제약 조성물.

- [0422] 10. 유효량의 단락 9의 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법.
- [0423] 11. 개체의 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 단락 9의 조성물.
- [0424] 12. 개체의 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서 단락 9의 조성물의 용도.
- [0425] 13. 단락 9의 조성물 및 장애 치료를 위해 개체에게 약제를 투여하기 위한 지침 세트를 포함하는 키트.
- [0426] 14. 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트에 있어서, 상기 치료는 잼시타빈 이전에, 잼시타빈과 동시에 또는 잼시타빈 이후에 ADC를 투여하는 것을 포함하는, 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0427] 15. 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도, 또는 키트에 있어서, 상기 치료는 화학 요법제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0428] 16. 상기 개체가 인간인, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0429] 17. 상기 개체는 장애를 갖고 있거나 장애를 갖는 것으로 결정된 것인, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트
- [0430] 18. 상기 개체가 CD25 또는 CD25 + 종양 관련 비 종양 세포, 예를 들어 CD25 + 림프 T-세포를 발현하는 암을 갖거나 갖도록 결정된 것인, 단락 17에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0431] 19. 선행 단락 중 어느 하나에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트에서, 상기 치료:
- [0432] ADC 또는 잼시타빈 단독 치료와 비교하여,
- [0433] a) 광범위한 장애를 효과적으로 치료,
- [0434] b) 저항성, 불응성 또는 재발성 장애를 효과적으로 치료,
- [0435] c) 증가된 응답률을 가짐 및 / 또는
- [0436] d) 증가된 내구성(durability)을 가짐;
- [0437] 20. ADC가 항-CD25 ADC인, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0438] 21. 항-CD25 ADC가 ADCX25 또는 ADCT-301인 단락 20에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0439] 22. 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트, 상기
- [0440] 장애는 증식성 질환이다.
- [0441] 23. 장애가 암인 단락 22의 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0442] 24. 상기 개체가 CD25 + ve 및 CD25-ve 세포 둘 다를 포함하는 신 생물의 존재를 특징으로 하는 장애를 갖거나 갖는 것으로 결정된, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0443] 25. 상기 개체가 CD25-ve 신 생물 세포를 포함하거나 이로 구성된 신 생물의 존재를 특징으로 하는 장애를 갖거나 갖는 것으로 결정된, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0444] 26. 신 생물이 고형 종양의 전부 또는 일부인 단락 24 또는 25 중 어느 하나에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0445] 27. 임의의 이전 단락의 조성물, 방법, 용도 또는 키트에 있어서, 장애는 다음을 포함하는 군으로부터 선택됨:
- [0446] 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 만성 림프종 림프종 (CLL), 변연부 B 세포 림프종 (MZBL)을 포함한 호지킨 및 비호지킨 림프종;
- [0447] 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph + ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성 ALL (Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병 (ALL);
- [0448] 췌장암, 유방암, 결장직장암, 위 및 식도암, 백혈병 및 림프종, 흑색종, 비소세포폐암, 난소암, 간세포암종, 신장세포암종 및 두경부암.
- [0449] -----
- [0450] 1a. 개체에게 유효량의 ADC 및 5-플루오로우라실을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법.

- [0451] 2a. 개체의 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 ADC를 포함하는 제 1 조성물로, 상기 치료는 5-플루오로우라실을 포함하는 제 2 조성물과 조합하여 제 1 조성물을 투여하는 것을 포함하는 조성물.
- [0452] 3a. 개체의 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 5-플루오로우라실을 포함하는 제 1 조성물로, 상기 치료는 ADC를 포함하는 제 2 조성물과 조합하여 제 1 조성물을 투여하는 것을 포함하는 조성물.
- [0453] 4a. 개체에서 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서 ADC의 용도로, 상기 약제는 ADC를 포함하고, 상기 치료는 5-플루오로우라실을 포함하는 조성물과 조합된 약제의 투여를 포함하는 용도.
- [0454] 5a. 개체에서 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 5-플루오로우라실의 용도로, 상기 약제는 5-플루오로우라실을 포함하고, 상기 치료는 ADC를 포함하는 조성물과 조합된 약제의 투여를 포함하는 용도.
- [0455] 6a. 다음을 포함하는 키트 :
- [0456] ADC를 포함하는 제 1 의약;
- [0457] 5-플루오로우라실을 포함하는 제 2 의약; 그리고 선택적으로
- [0458] 장애의 치료를 위한 제 2 의약과 조합하여 개체에게 제 1 의약을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물.
- [0459] 7a. ADC를 포함하는 의약 및 장애 치료를 위한 5-플루오로우라실을 포함하는 조성물과 조합하여 개체에게 의약을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트.
- [0460] 8a. 5-플루오로우라실을 포함하는 약제 및 장애 치료를 위한 ADC를 포함하는 조성물과 조합하여 개체에게 약제를 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트.
- [0461] 9a. ADC 및 5-플루오로우라실을 포함하는 제약 조성물.
- [0462] 10a. 개체에게 단락 9의 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법.
- [0463] 11a. 개체의 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 단락 9의 조성물.
- [0464] 12a. 개체의 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서 단락 9a의 조성물의 사용.
- [0465] 13a. 단락 9a의 조성물 및 장애 치료를 위해 개체에게 약제를 투여하기 위한 지침 세트를 포함하는 키트.
- [0466] 14a. 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트에 있어서, 상기 치료는 5-플루오로우라실 전에, 5-플루오로우라실과 동시에 또는 5-플루오로우라실 후에 ADC를 투여하는 것을 포함한다.
- [0467] 15a. 상기 치료가 화학 요법제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0468] 16a. 상기 개체가 인간인, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0469] 17a. 상기 개체가 장애를 가지고 있거나 장애가 있는 것으로 결정된, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0470] 18a. 상기 개체가 CD25 또는 CD25 + 종양 관련 비 종양 세포, 예를 들어 CD25 + 침윤 T- 세포를 발현하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된 단락 17a에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트. .
- [0471] 19a. 선행 단락 중 어느 하나에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트에서, 상기 치료:
- [0472] ADC 또는 5-플루오로우라실 단독 치료와 비교하여,
- [0473] a) 광범위한 장애를 효과적으로 치료,
- [0474] b) 저항성, 불응성 또는 재발성 장애를 효과적으로 치료,
- [0475] c) 증가된 응답률을 가짐 및 / 또는
- [0476] d) 증가된 내구성(durability)을 가짐;
- [0477] 20a. ADC가 항-CD25 ADC인, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0478] 21a. 항-CD25 ADC가 ADCX25 또는 ADCT-301 인 단락 20a에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.

- [0479] 22a. 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트, 상기
- [0480] 장애는 증식성 질환이다.
- [0481] 23a. 장애가 암인 단락 22a의 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0482] 24a. 상기 개체가 CD25 + ve 및 CD25-ve 세포 둘 다를 포함하는 신 생물의 존재를 특징으로 하는 장애를 갖거나 갖는 것으로 결정된, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0483] 25a. 상기 개체가 CD25-ve 신 생물 세포를 포함하거나 이로 구성된 신 생물의 존재를 특징으로 하는 장애를 갖거나 갖는 것으로 결정된, 임의의 이전 단락에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0484] 26a. 신 생물이 고품 종양의 전부 또는 일부인, 단락 24a 또는 25a 중 어느 하나에 따른 조성물, 방법, 용도 또는 키트.
- [0485] 27a. 임의의 이전 단락의 조성물, 방법, 용도 또는 키트에 있어서, 장애는 다음을 포함하는 군으로부터 선택됨 :
- [0486] 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 만성 림프종 림프종 (CLL), 변연부 B 세포 림프종 (MZBL)을 포함한 호지킨 및 비호지킨 림프종;
- [0487] 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph + ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성 ALL (Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병 (ALL);
- [0488] 췌장암, 유방암, 결장 직장암, 위 및 식도암, 백혈병 및 림프종, 흑색종, 비소세포폐암, 난소암, 간세포암종, 신장세포암종 및 두경부암.
- [0489] **예**
- [0490] 다음 예에서 :
- [0491] -FTP는 CD25가 바람직하다.
- [0492] -실시 예에서 사용하기에 적합한 CD25를 발현하는 세포주는 L540, Karpas299, Sudh11, HDLM-2 세포를 포함한다.
- [0493] -질병 A-미만성 거대 B 세포 림프종 / DLBC는 림프계의 B 세포에서 발생하는 공격적인 유형의 비호지킨 림프종이다. 그것은 비호지킨 림프종의 가장 큰 하위 그룹을 구성한다.
- [0494] -질병 B-맨틀 세포 림프종 / MCL은 60 세 이상의 남성에게 가장 자주 발생하는 희귀한 B 세포 NHL입니다. 질병은 공격적일 수 있지만 (빠르게 성장) 더 나태한 (느리게 성장하는) 방식으로 행동할 수도 있다. 일부 환자에서. MCL은 모든 NHL의 약 5 %를 차지한다.
- [0495] -질병 C-여포성 림프종 / FL은 생존 시간이 긴 상당히 나태한 유형의 NHL이지만 치료를 달성하기가 매우 어렵다. 또한 더 공격적인 형태의 림프종으로 변형 될 수 있다.
- [0496] **예 1**
- [0497] PBD-ADC가 ICD를 유도할 수 있으므로 면역 증양 (IO) 약물과 적합한 조합제일 수 있음을 보여주기 위해 첫 번째 표적 단백질 (FTP)을 발현하는 세포주를 0, 6, 24 및 48 시간 동안 배양한다. 에토포사이드 (음성 대조군) 및 옥살리플라틴 (양성 대조군), 1 µg /mL ADC, 1 µg /mL 항 FTP (ADC의 항체) 및 1 µg /mL의 B12-SG3249 (ADC와 동일한 PBD 페이로드가 있는 비 결합 제어 ADC).
- [0498] 배양 후, AnnexinV- / PI + (초기 세포사멸 세포)의 양은 표면 칼레티쿨린 및 HSP-70의 상향 조절과 함께 유세포 분석법으로 측정된다. ER 스트레스는 IRE1 인산화, ATF4 및 JNK 인산화의 Northern blot 분석에 의해 측정된다.
- [0499] **예 2**
- [0500] 별도의 실험에서 FTP를 발현하는 세포주는 0, 6, 24 및 48 시간 동안 에토포사이드 (음성 대조군) 및 옥살리플라틴 (양성 대조군), 1 µg /mL ADC (PBD 이량체 탄두가 있는 FTP를 표적으로 하는 ADC)와 함께 배양된다. 1 µg /mL anti-FTP (ADC의 항체) 및 1 µg /mL B12-SG3249 (ADC와 동일한 PBD 페이로드를 갖는 비 결합 제어 ADC).

[0501] 배양 후, 세포를 세척하고 추가 24 시간 동안 인간 수지상 세포 (DC)에 공급한다. DC의 활성화는 DC 집단에서 CD86의 증가된 표면 발현 (유세포 분석에 의해 결정됨)과 IL-8 및 MIP2의 DC 매개 방출을 측정하여 측정된다.

[0502] **예 3**

[0503] 이 연구의 목적은 이 조합의 안전성, 내약성, 약리학 및 임상적 활성을 예비적으로 평가하는 것이다.

[0504] 연구를 위해 다음 암 유형이 선택되었다 : 질병 A, 질병 B 및 질병 C

[0505] 두 약물 모두 단일 제제로서의 효능에 대한 증거가 있다.

[0506] ADC (예 : WO2014/057119, WO2016/083468 및 WO2016/166341 참조)

[0507] 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실 (KS Peggs et al. 2009, *Clinical and Experimental Immunology*, 157 : 9-19 [doi : 10.1111 / j.1365-2249.2009.03912.x] 참조)

[0508] 이 연구의 이 주요 목적은 이러한 제제가 안전하게 결합될 수 있는지 여부를 조사하고, 그렇다면 추가 연구에 적합한 용량 및 요법을 식별하는 것이다. 이 연구는 또한 각 조합이 잠재적인 임상적 이점을 시사하는 종양의 약리학적 변화를 유도하는지 여부를 평가할 것이다.

[0509] 또한 단일 제제 ADC 또는 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실 치료에 대해 발표된 데이터와 비교하여 조합이 반응 속도와 반응의 지속성을 증가시킬 수 있다는 예비 증거를 제공할 것이다.

[0510] 각 질병 그룹에는 병용 요법이 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실 요법에 대한 내성을 극복할 수 있는지 여부를 조사하기 위해 이전에 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실로 치료받은 환자의 하위 집합이 포함될 수 있다. 현재 이용 가능한 데이터는 일반적으로 승인된 분자 진단 테스트를 기반으로 환자를 제외하는 것을 지원하지 않기 때문에 각 질병에 대해 특정 분자 선택을 적용하는 것은 아니다.

[0511] **ADC 시작 용량의 이론적 근거**

[0512] ADC에 대해 이미 설정된 RDE (3 주마다 투여되는 ug/kg)는 이 연구의 모든 환자에게 사용된다. 환자의 안전을 보장하기 위해 RDE 미만의 시작 용량이 사용된다. 시작 용량 수준은 연구 ADC1에서 환자 혜택이 여전히 입증 될 수 있는 수준이 될 것이며, 이는 그러한 용량 수준에 등록된 환자가 참여함으로써 적어도 일부 혜택을 얻게 될 것임을 시사한다.

[0513] **Gemcitabine 또는 5-fluorouracil 시작 용량의 근거**

[0514] 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실에 대해 이미 설정된 RDE (3 주마다 투여되는 ug/kg)가 이 연구의 모든 환자에게 사용된다. 환자의 안전을 보장하기 위해 RDE 미만의 시작 용량이 사용된다. 시작 용량 수준은 연구 SA1에서 환자 혜택이 여전히 입증 될 수 있는 수준이 될 것이며, 이는 그러한 용량 수준에 등록된 환자가 참여함으로써 적어도 일부 혜택을 얻게 될 것임을 시사한다.

표 1

목표	중요점
<p>주요 목표</p> <p>켈시타빈 또는 5-플루오로우라실과 결합 된 ADC의 안전성 및 내약성을 특성화하고 향후 연구를 위한 권장 용량 및 일정 확인</p>	<p>치료로 인한 AE 및 SAE의 빈도 및 중증도</p> <p>기준선과 기준선 이후 실험실 매개 변수 및 활력 징후 간의 변화</p> <p>첫 번째 치료주기 동안 용량 제한 독성 (DLT)의 발생률 (용량 상승 만 해당)</p> <p>용량 중단 및 용량 감소 빈도</p>
<p>2차 목표</p> <p>ADC와 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실 조합의 임상 활성 평가</p> <p>두 화합물 ADC와 켈시타빈 또는 5-플루오로우라실 각각의 약동학 (PK) 프로파일을 특성화</p> <p>ADC에 대한 면역원성 및 ADA에 대한 증거</p>	<p>ORR, DOR, PFS, OS</p> <p>각 화합물에 대한 AUC 및 Cmax</p> <p>ADC로 치료하기 전, 치료 중 및 치료 후 항 약물 항체 (ADA)</p>

<p>탐색적 목표 PK 프로파일과 안전성 / 내약성 및 효능의 잠재적 상관 관계를 조사</p> <p>종양의 면역 침윤 변화를 특성화</p> <p>혈장에서 순환하는 사이토카인 수준의 변화와 순환하는 면역 세포의 활성화 마커를 특성화</p>	<p>각 화합물의 AUC 및 / 또는 Cmax 또는 화합물 측정값과 임의의 안전성 또는 효능 변수 간의 상관 계수</p> <p>치료 전 및 치료 중 종양 생검의 면역 조직 화학,</p> <p>혈장 또는 혈청에서 면역 학적으로 관련된 사이토카인의 측정 (예 : ELISA를 통해); 순환하는 면역 세포의 활성화 마커 (예 : FACS)에 대한 염색 수준</p>
---	--

[0516] **연구 설계**

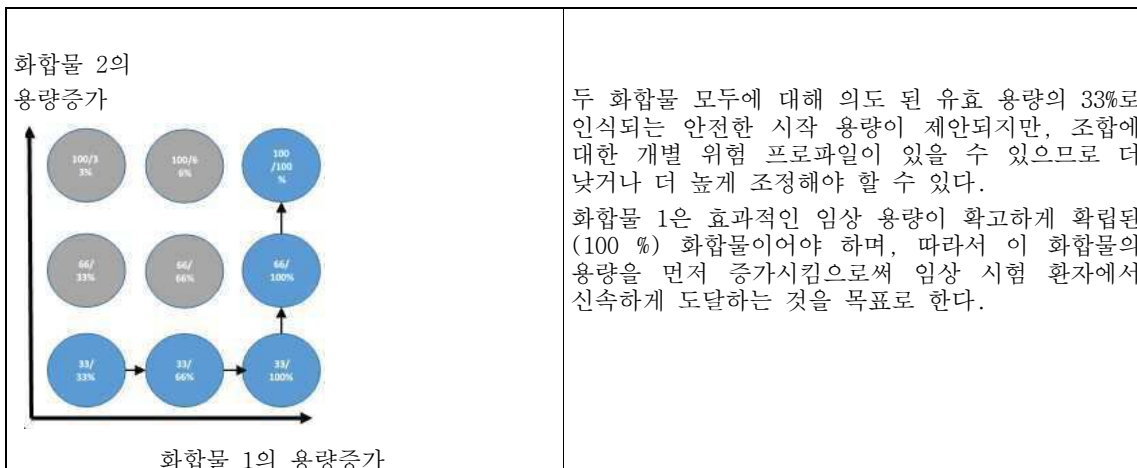
[0517] 질병 A, 질병 B 및 질병 C를 가진 환자에서 젬시타빈 또는 5-플루오로우라실과 함께 ADC의 안전성, 내약성, 약동학 (PK), 약력학 (PD) 및 항 종양 활성을 특성화하기 위한 이 Ib 상, 다기관, 공개 라벨 연구

[0518] 이 연구는 용량 확대 부분과 용량 확장 부분으로 구성된다.

[0519] 환자의 안전을 보장하기 위해 ADC와 젬시타빈 또는 5-플루오로우라실 모두에 대해 투여량 증가는 감소된 시작 투여량 (각각의 권장 2 상 또는 허가 된 투여량 수준과 비교)으로 시작된다. 시작 용량은 각 화합물에 대한 RDE의 33 % (또는 50 %)이다. 그 후, RDE 또는 허가된 용량에 도달할 때까지 Gemcitabine 또는 5-fluorouracil에 대한 용량을 먼저 증량하거나 내약성 이유로 필요한 경우 더 낮은 용량을 증량한다. 그런 다음 병용 치료에 대한 RDE에 도달 할 때까지 ADC에 대한 용량이 확대된다. 이것은 아래 다이어그램에서 시각화된다

표 2

[0520]



두 화합물 모두에 대해 의도 된 유효 용량의 33%로 인식되는 안전한 시작 용량이 제안되지만, 조합에 대한 개별 위험 프로파일이 있을 수 있으므로 더 낮거나 더 높게 조정해야 할 수 있다.

화합물 1은 효과적인 임상 용량이 확고하게 확립된 (100 %) 화합물이어야 하며, 따라서 이 화합물의 용량을 먼저 증가시킴으로써 임상 시험 환자에서 신속하게 도달하는 것을 목표로 한다.

[0521] 용량 조합이 안전하다고 결정되면 추가 환자에서 해당 용량 수준에서 안전성과 내약성을 확인하기 위해 테스트 할 수 있다. 각 화합물의 용량에 대한 추가 조정이 수행 될 수 있고 / 있거나 요법이 수정 될 수 있다.

[0522] 조합의 용량 상승은 치료의 첫 번째 (또는 처음 두 개의 TBC)주기에서 관찰된 모든 용량 제한 독성 (DLT)을 기반으로 하는 베이지안 로지스틱 회귀 모델 (BLRM)에 의해 안내된다. BLRM의 사용은 암 환자의 최대 허용 용량 (MTD) / 확장 권장 용량 (RDE)을 추정하기 위해 잘 확립된 방법이다. 적응형 BLRM은 EWOC (과다 복용 제어를 통한 확대) 원칙에 따라 향후 연구 대상 환자의 DLT 위험을 제어한다. 소규모 데이터 세트에 대한 베이지안 반응 적응 모델의 사용은 FDA 및 EMEA ("소규모 집단의 임상 시험 지침", 2007 년 2 월 1 일)에 의해 승인되었으며 수많은 간행물에서 승인되었다 (Babb et al. 1998, Neuenschwander et al. 2008).

[0523] 새로운 용량 조합에 대한 결정은 결정 당시 사용 가능한 PK, PD 및 예비 활동 정보와 함께 환자 내약성 및 안전 정보 (해당되는 경우 DLT 위험에 대한 BLRM 요약 포함) 검토를 기반으로 용량 상승 안전 호출 (DESC)에서 연구자와 후원자 연구 담당자가 내린다.

[0524] 조합에 대한 MTD(s)/RDE가 결정되면 연구의 확장 부분을 시작하여 안전성, 내약성 및 예비 효능을 추가로 평가 할 수 있다.

- [0525] 10와의 조합의 경우, 종양 내 면역 침윤의 변화는 표적 질병 적응증의 조합 치료 후 특징화된다.
- [0526] 이 연구에서 약제에 대한 이용 가능한 이전 임상 경험을 감안할 때, 대부분의 경우 많은 용량 수준 또는 일정을 테스트하지 않고도 조합 용량을 확인할 수 있을 것으로 예상됩니다. 조합의 약력학적 활성을 평가하기 위해 환자는 기준선에서 그리고 대략 2주기의 치료 후 다시 종양 생검을 받아야 한다.
- [0527] IO 콤보의 경우 : 림프구 및 대식세포를 포함한 면역 세포에 의한 종양 침투의 변화 정도가 잠재적인 이점에 대한 결정에 기여한다.
- [0528] 용량 상승 부분
- [0529] 연구의 용량 증량 부분 동안 환자는 정맥 내 투여된 고정 용량의 ADC로 치료되며, 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실에 대한 RDE에 도달 할 때까지 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실의 용량을 증가시킨다. 그 후, 잼시타빈 또는 5-플루오로우라실의 용량은 일정하게 유지되는 동안 (다른 코호트에서) ADC의 용량은 증가한다.
- [0530] MTD (s) / RDE (s)의 결정이 결정될 때까지 질병 A, 질병 B 또는 질병 C를 가진 2 명 내지 약 3 명 또는 4 명의 환자가 각 단계적 확대 코호트에서 치료 될 것이다.
- [0531] 용량 수준 1에 두 번째 환자를 등록하기 전에 24 시간 관찰이 있을 것이다. 각 용량 수준에서 DLT 관찰 기간은 IO 요법에 대한 관련 당국이 지정한대로 1주기(3 주) 또는 2주기(6 주)입니다. 그 후 다음 코호트를 위해 다음 용량 수준으로 상승할지, 현재 용량 수준을 유지할지 또는 이전 용량 수준으로 축소할지 여부가 결정된다. 용량 수준 1에서 단계적 감소는 없다. 환자 내 용량 증가는 허용되지 않는다.
- [0532] 2 명 이상의 환자가 주어진 용량 수준에서 첫 번째 주기를 통해 완전한 DLT 정보를 가지지 않는 한 용량 증량은 허용되지 않는다. 선량 상승은 목표 DLT 비율이 30 %이고 증가 간격이 20 % ~ 35 % 인 mCRM을 사용하고 과다 투여 제어 (EWOC) 및 선량 생략 없이 선량 상승을 사용하여 결정된다.
- [0533] 환자는 적극적으로 등록중인 코호트에 배정된다. 용량 증량은 한 주기의 치료 완료 후 각 조합에서 수행된다. DLT를 식별하기 위해 등록된 모든 환자에 대해 이상 반응(AE) 및 실험실 값을 포함한 안전성 평가를 면밀히 모니터링 한다. 단일 MTD / RDE가 정의된다. 질병별 MTD / RDE는 설정되지 않는다.
- [0534] mCRM은 DESC (Dose Escalation Steering Committee)의 감독하에 DE를 위해 구현된다. DESC는 사용 가능한 모든 안전 데이터를 검토한 후 각 증가하는 선량 수준을 확인한다. 해당 선량 수준 및 이전 선량 수준에 있는 환자의 PK 데이터도 의사 결정에 영향을 미칠 수 있다. DESC는 새로운 PK, PD, 독성 또는 반응 데이터를 기반으로 MTD를 결정하기 전에 용량 증량을 중지 할 수 있다.
- [0535] 연구에서 최소 1 명의 환자가 부분 반응 이상을 달성했거나 또는 DESC가 RDE를 결정하기 위해 PK 또는 PD 데이터에 대한 추가 평가가 필요하다고 간주하는 경우 안전성 및 내약성을 추가로 평가하기 위해 임의의 용량 수준에서 추가 환자를 포함 할 수 있다.
- [0536] 3 개의 코호트 (또는 최소 6 명의 환자)가 동일한 용량 수준에 연속적으로 할당 된 후에 용량 증가가 중지된다. MTD에 도달하지 않으면 권장되는 확장 선량 (RDE)이 결정된다. MTD / RDE를 결정하기 전에 최소 6 명의 환자가 병용 치료를 받아야 한다.
- [0537] 용량 증량 동안 환자로부터 쌍을 이룬 종양 생검을 얻을 수 있다. 이러한 생검의 분석은 조합의 용량과 약력학적 활성 사이의 관계를 더 잘 이해하는 데 기여할 것이다.
- [0538] 용량 증량 조정위원회의 안전 감독
- [0539] ADC Therapeutics와 조사자로 구성된 DESC는 DE 동안 지속적으로 환자 안전을 검토하여 mCRM에서 규정 한 용량 증량 일정의 수정을 정당화해야 하는지 결정한다. 안전 관찰 외에도 PK 및 / 또는 PD 데이터는 의사 결정에 도움이 될 수 있다. ADC Therapeutics와 연구자 사이의 합의 후에 중간 용량을 할당 할 수 있다. DESC는 2부 동안 계속 감독을 제공 할 수 있다. 공식적인 데이터 안전 모니터링위원회 (DSMB)는 사용되지 않는다.
- [0540] 용량 확장 부분
- [0541] MTD / RDE가 선언되면 선량 확대 부분이 시작될 수 있다. 확장 부분의 주요 목적은 MTD / RDE에서 연구 치료제의 안전성과 내약성을 추가로 평가하고 과거 단일 약제 효능 데이터와 비교하여 조합의 효능에 대한 사전 이해를 얻는 것이다.

- [0542] 중요한 탐색 목표는 치료에 대한 반응으로 종양의 면적 침윤 변화를 평가하는 것이다. 이는 MTD / RDE에서 치료 받은 환자에서 최소 10 개의 평가 가능한 생검 쌍 (생검 표본에 분석을 위한 충분한 종양이 있어야 함)을 사용하여 환자로부터 수집 된 쌍을 이루는 종양 생검에서 평가된다. 이것이 가능하지 않으면 이러한 생검 수집을 중지 할 수 있다. 최소 10 ~ 20 명의 환자가 각 연구 군에서 치료를 받을 계획이다.
- [0543] 질병 당 하나씩 여러 가지 다른 연구 부문이 열린다. 선량 확대에는 총 9 개의 연구 부문이 운영 될 수 있다. 이러한 그룹에 대한 등록이 가능하지 않은 경우 10-20 명의 환자 목표가 충족되기 전에 해당 그룹에 대한 등록이 종료 될 수 있다.
- [0544] 각 치료 그룹에서 젠시타빈 또는 5-플루오로우라실 요법을 이전의 단일 투여 (즉, 병용이 아님)로 받고 진행한 최대 약 6 명의 환자를 치료할 수 있다. 조합이 단일 투여 젠시타빈 또는 5-플루오로우라실을 사용한 이전 치료에 대한 내성을 극복 할 가능성이 있는 경우 이 수치를 증가시킬 수 있다.
- [0545] 환자 인구
- [0546] 이 연구는 위에서 설명한대로 진행된 질병 A, 질병 B 또는 질병 C를 가진 성인 환자를 대상으로 수행된다. 조사자 또는 피지명자는 다음의 모든 포함을 충족하고 제외 기준 중 어느 것도 연구에서 치료가 제공되지 않는 환자만 확인해야 한다.
- [0547] 포함 기준
- [0548] 이 연구에 포함될 자격이 있는 환자는 다음 기준을 모두 충족해야 한다.
- [0549] 1. 절차에 앞서 서면 동의를 얻어야 한다.
- [0550] 2. 18 세.
- [0551] 3. RECIST 버전 1.1에 따라 측정 가능한 질환이 있는 진행성 / 전이성 암 환자, 표준 요법에도 불구하고 진행했거나 표준 요법에 불내성이거나 표준 요법이 존재하지 않는 환자. 환자는 다음 그룹 중 하나에 속해야 한다:
- [0552] * 질병 A
- [0553] * 질병 B
- [0554] * 질병 C
- [0555] 4. ECOG 성능 상태 0 - 1 (또는 2 TBC)
- [0556] 5. TBC : 환자는 생검이 가능한 질병 부위가 있어야 하며 치료 기관의 지침에 따라 종양 생검 후보여야 한다. 환자는 기준선에서 그리고 이 연구에서 치료하는 동안 새로운 종양 생검을 기꺼이 받아야 한다.
- [0557] 6. 젠시타빈 또는 5-플루오로우라실 또는 관련 화합물 (즉, 동일한 MOA)을 사용한 사전 치료가 허용된다.
- [0558] 제외 기준
- [0559] 이 연구에 적절한 환자는 다음 기준을 충족하지 않아야 한다.
- [0560] 1. 다른 mAbs에 대한 심각한 과민 반응의 이력 (또는 ADC에서와 동일한 백본 mAb 또는 해당되는 경우 동일한 IO mAb)
- [0561] 2. ADC에서와 같이 mAb의 백본에 대한 양성 혈청 인간 ADA의 알려진 이력
- [0562] 3. 중추 신경계 (CNS) 질환만 해당 (해당되는 경우)
- [0563] 4. 증상이 있는 CNS 전이 또는 연수막질환의 증거 (뇌 MRI 또는 **이전에 기록된 뇌척수액 (CSF) 세포학)
- [0564] > 이전에 치료된 무증상 CNS 전이는 마지막 치료 (전신적 항암 요법 및-또는 국소 방사선 요법)가> = 투약 1 일 전> = 8 주 전에 완료된 경우 허용된다. 단, 테이퍼에 저용량 스테로이드 사용은 허용된다)
- [0565] > 불연속 경막 전이가 있는 환자는 자격이 있다.
- [0566] 5. 다음과 같이 정의된 범위를 벗어난 실험실 값을 가진 환자 :
- [0567] * 혈청 크레아티닌 <= 1.5 x ULN. 혈청 크레아티닌 > 1.5 인 경우, 크레아티닌 청소율(Cockcroft-Gault 공식을

사용하여 계산하거나 측정)은 환자가 자격이 되려면 > 60mL / 분 / 1.73m² 여야합니다.

- [0568] * 총 빌리루빈 > 1.5 x ULN, 총 빌리루빈 > 3.0 x ULN 또는 직접 빌리루빈 > 1.5 x ULN 인 경우 제외되는 길버트 증후군 환자 제외
- [0569] * Alanine aminotransferase (ALT) > 3 x ULN, ALT > 5 x ULN 인 경우 제외되는 간의 중양 침범 환자를 제외하고
- [0570] * Aspartate aminotransferase (AST) > 3 x ULN (간 중양 침범이 있는 환자 제외, AST > 5 x ULN 인 경우 제외됨)
- [0571] * 절대 호중구 수 < 1.0 x 10⁹/L
- [0572] * 혈소판 수 < 75 x 10⁹/L
- [0573] * 헤모글로빈 (Hgb) < 8g/dL
- [0574] * 칼륨, 마그네슘, 칼슘 또는 인산염 이상 > 적절한 대체 요법에도 불구하고 CTCAE 등급 1
- [0575] 6. 다음을 포함한 심장 기능 장애 또는 임상적으로 중요한 심장 질환 :
- [0576] * 치료가 필요한 울혈성 심부전 (NYHA 등급 III 또는 IV) 또는 수축기 혈압 (SBP) 160mmHg 및 / 또는 이완기 혈압 (DBP) 100mmHg에 의해 정의된 항 고혈압제 유무에 관계없이 통제되지 않은 고혈압과 같은 임상적으로 유의하고 / 또는 통제되지 않은 심장 질환.
- [0577] * QTcF > 470msec (여성) 또는 > 450msec (남성) Fridericia 교정, 선천성 긴 QT 증후군을 사용하여 심전도 검사
- [0578] * 급성 심근경색 또는 불안정 협심증 3 개월 미만 (연구 시작 전 달)
- [0579] * 심장 기능의 손상이 입증된 임상적으로 중요한 판막 질환
- [0580] * 증상성 심낭염
- [0581] * 심근 병증의 병력 또는 진행중인 문서
- [0582] * 좌심실 박출율 (LVEF) < 40 %, 심초음파 (ECHO) 또는 다중 게이트 획득 (MUGA) 스캔에 의해 결정됨
- [0583] * 임상적으로 중요한 심장 부정맥의 병력 또는 존재 (예 : 심실, 심실상, 결정성 부정맥 또는 전도 이상 (TBC 한정자 : . . . 박동 조율기가 필요하거나 약물로 조절되지 않음)
- [0584] * 불안정한 심방 세동의 존재 (심실 반응률 > 100bpm).
- [0585] > 참고 : 안정적인 심방 세동 환자는 다른 심장 배제 기준을 충족하지 않는 경우 등록할 수 있다.
- [0586] * 완전한 LBBB (Left Bundle Branch Block), 양 측면 블록
- [0587] * 임상적으로 중요한 ST 세그먼트 및 / 또는 T- 파 이상
- [0588] 7. 치료 중단을 초래 한 이전 IO 치료로 인한 독성. 약물 관련 피부 발진 또는 내분비 병에 대한 대체 요법으로 적절하게 치료받은 환자는 이러한 독성이 사전 치료 중단으로 이어지지 않는 한 배제되지 않는다.
- [0589] 8. 활성, 알려진 또는 의심되는 자가 면역 질환이 있는 환자. 백반증, 제 1 형 당뇨병, 호르몬 대체만 필요한자가 면역 상태로 인한 잔류 갑상선 기능 저하증, 전신 치료가 필요하지 않은 건선, 또는 외부 트리거없이 재발할 것으로 예상되지 않는 상태가 트리거를 피할 수 있는 경우 등록이 허용된다.
- [0590] 9. 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV) 또는 활동성 B 형 간염 (HBV) 또는 C 형 간염 (HCV) 바이러스 감염
- [0591] > 테스트는 자격 요건을 충족하기 위해 필수가 아니다. 환자가 진단되지 않은 HCV에 걸릴 위험이 있는 경우 (예 : 주사 약물 사용 이력) HCV 검사를 고려해야 한다.
- [0592] 10. 이 연구에서 치료중인 것 이외의 악성 질환. 이 제외에 대한 예외에는 다음이 포함된다. 치료적으로 치료되었으며 연구 치료 전 2 년 이내에 재발하지 않은 악성 종양; 완전히 절제된 기저 세포 및 편평세포 피부암; 나태한 것으로 간주되고 치료가 필요하지 않은 악성 종양; 그리고 모든 유형의 현장에서 완전히 절제된 암종.
- [0593] 11. 연구 치료의 첫 번째 투여 후 2 주 이내에 전신 항암 요법. 주요 지연 독성이 있는 세포 독성제 (예 : 미토마이신 C 및 니트로소우레아, 4주가 휴약 기간으로 표시된다. CTLA-4 길항제와 같은 항암 면역 요법을 받는 환

자의 경우 6 주가 휴약 기간으로 표시된다.

- [0594] 12. 활동성 실사 CTCAE 2 등급 또는 만성 실사와 관련된 의학적 상태 (예 : 과민성 대장 증후군, 염증성 장질환)
- [0595] 13. 2의 존재 : 이전 암 치료로 인한 CTCAE 등급 2 독성 (탈모증, 말초 신경 병증 및 이 독성 제외, > = CTCAE 등급 3 인 경우 제외됨).
- [0596] 14. 전신 항생제 치료가 필요한 활성 감염.
- [0597] 15. 상부 위장관의 활동성 궤양 또는 위장 출혈
- [0598] 16. 활성 출혈 체질 또는 경구 항 비타민 K 약물 복용 (INR <= 2.0인 한 저용량 와파린 및 아스피린 또는 이와 동등한 것 제외)
- [0599] 17. 활성자가 면역 질환, 자가 면역 기원으로 간주되는 운동 신경병증 및 기타 CNS자가 면역 질환
- [0600] 18. 다음을 제외하고 수반되는 면역억제제 또는 코르티코이드를 사용한 만성 치료가 필요한 환자 :
- [0601] > 부신 기능 부전 상황에서 대체 용량 스테로이드
- [0602] > 국소용, 흡입용, 비강 및 안과용 스테로이드 허용
- [0603] 19. 연구 치료 개시 후 4 주 이내에 감염성 질환 (예 : 인플루엔자, 수두, 폐렴 구균)에 대한 생백신 사용 (참고 : 연구 기간 동안 생백신 사용은 허용되지 않음)
- [0604] 20. 연구 약물 시작 전 2주 미만의 조혈 콜로니 자극 성장 인자 (예 : G-CSF, GM-CSF, M-CSF)의 사용. 적혈구 자극제는 첫 번째 연구 치료제 투여 최소 2 주 전에 시작되는 한 허용된다.
- [0605] 21. 연구 치료의 첫 번째 투여 후 2주 이내의 대수술 (NB 종격동 검사, 중앙 정맥 접근 장치 삽입 또는 공급 튜브 삽입은 대수술로 간주되지 않음).
- [0606] 22. 뼈 통증 또는 국소 통증 증양의 치료와 같은 제한된 분야에 대한 완화 방사선 요법을 제외하고 연구 약물의 첫 번째 투여 후 2주 이내에 방사선 요법. 치료에 대한 반응을 평가하기 위해 환자는 방사선을 조사하지 않은 측정 가능한 질병이 남아 있어야 한다.
- [0607] 23. 연구 치료제의 첫 번째 투여 후 2주 이내에 중재 적, 연구에 참여.
- [0608] 24. 연구자의 판단에 따라 안전성 문제, 임상 연구 절차 준수 또는 연구 결과 해석으로 인해 환자의 임상 연구 참여를 방해하는 모든 의학적 상태.
- [0609] 25. 약물을 복용하는 동안과 연구 치료를 중단 한 후 90일 동안 성교 중에 콘돔을 사용하지 않는 한 성적으로 활동적인 남성은 이 기간에 아이를 낳지 않아야 한다. 정액을 통한 약물 전달을 방지하기 위해 정관 절제술을 받은 남성도 콘돔을 사용해야 한다.
- [0610] 26. 임신 또는 수유중인 여성 (임신이 수태 후 여성의 상태로 정의되고 임신이 끝날 때까지 hCG 실험실 검사에서 양성으로 확인됨). 드물게 내분비 분비 증양의 경우 hCG 수치가 정상 한계를 초과 할 수 있지만 환자는 임신이 아니다. 이 경우, 반복적인 혈청 hCG 검사 (비 상승 결과 포함)와 질 / 골반 초음파 검사를 통해 임신을 배제해야 한다. 결과를 확인하고 의료 담당자와 논의하면 이러한 환자는 연구에 참여할 수 있다.
- [0611] 27. 임신 가능성이 있는 여성, 연구 치료 중 및 연구 치료의 마지막 투여 후 90일 동안 매우 효과적인 피임 방법을 사용하지 않는 한 생리학적으로 임신 할 수 있는 모든 여성으로 정의된다. 매우 효과적인 피임 방법은 다음과 같다.
- [0612] * 완전 금욕 (환자의 선호하는 일상적인 생활 방식과 일치하는 경우. 주기적 금욕 (예 : 달력, 배란, 증상 제운, 배란 후 방법) 및 금단은 허용되는 피임 방법이 아니다.
- [0613] * 연구 치료를 받기 최소 6주 전에 여성 불임 (자궁 절제술을 포함하거나 포함하지 않는 외과적 양측 난소 절제술을 받은 적이 있음), 전체 자궁 적출술 또는 난관 결찰술. 난소 절제술 단독의 경우, 호르몬 수치 평가를 통해 여성의 생식 상태가 확인된 경우에만
- [0614] * 남성 불임 (검사 최소 6개월 전). 연구중인 여성 환자의 경우 정관 절제술을 받은 남성 파트너가 해당 환자의 유일한 파트너여야 한다.

- [0615] * 경구 (에스트로겐 및 프로게스테론), 주사 또는 이식된 복합 호르몬 피임 방법 또는 자궁 내 장치 (IUD) 또는 자궁 내 시스템 (IUS) 배치 또는 유사한 효능 (실패율 <1 %)을 갖는 기타 형태의 호르몬 피임 사용, 예를 들어 호르몬 질 링 또는 경피 호르몬 피임.
- [0616] > 경구 피임법을 사용하는 경우, 여성은 연구 치료를 받기 전에 최소 3개월 동안 동일한 알약을 안정적으로 섭취해야 한다.
- [0617] > 여성이 적절한 임상 프로파일 (예 : 적절한 연령, 혈관 운동 증상의 병력)을 가진 자연적 (자발적) 무월경을 12 개월 동안 보냈거나 양측 난소 절제술 (유무에 관계없이)을 받은 여성은 폐경 후 임신 가능성이 없는 것으로 간주된다. 최소 6 주 전에 자궁 적출술) 또는 난관 결찰. 난소 절제술만 시행한 경우, 후속 호르몬 수치 평가를 통해 여성의 생식 상태가 확인된 경우에만 출산 가능성이 없는 것으로 간주된다.
- [0618] 용량 제한 독성 및 용량 수정 지침
- [0619] 용량 제한 독성 (DLT)은 21 일 DLT 평가 기간 동안 발생하는 조사자 판단에 따라 적어도 ADC와 관련이 있다고 생각되는 다음 이벤트 중 하나로 정의된다. 일차 질환 또는 다른 원인과 명확하고 직접적으로 관련된 독성은 이 정의에서 제외된다.
- [0620] DLT 정의
- [0621] **혈액학적 DLT**는 다음과 같이 정의된다.
- [0622] · 등급 3 또는 4 열성 호중구 감소증 또는 호중구 감소증 감염
- [0623] · 7 일 이상 지속되는 4등급 호중구 감소증
- [0624] · 등급 4 혈소판 감소증
- [0625] · 임상적으로 유의한 출혈이 있는 3등급 혈소판 감소증 또는 혈소판 수혈이 필요한 3 등급 혈소판 감소증
- [0626] · 수혈이 필요한 3 등급 빈혈
- [0627] · 4등급 빈혈
- [0628] **비 혈액학적 DLT**는 다음과 같이 정의된다.
- [0629] · 4등급 비 혈액학적 독성
- [0630] · 최적의 지원 치료 또는 의학적 개입에도 불구하고 3일 이상 지속되는 3등급 비 혈액학적 독성
- [0631] · Hy의 법칙 (AST 및 / 또는 ALT > 3x ULN 및 빌리루빈 > 2x ULN, 초기 담즙 정체 소견 없음 (혈청 알칼리성 포스파타제 (ALP) 활성 <2x ULN)) 및 증가된 조합을 설명할 수 있는 다른 이유 없음 트랜스 아미나제 및 혈청 총 빌리루빈 (예 : 바이러스 A, B 또는 C 형 감염, 기존 또는 급성 간질환 또는 관찰된 손상을 일으킬 수 있는 다른 약물)
- [0632] · 3등급 이상의 과민증 / 주입 관련 반응 (예비 투약과 관계 없음). 적절한 임상 관리를 통해 발병 후 8 시간 이내에 해결되는 3등급 과민성 / 주입 관련 반응은 DLT로 인정되지 않는다.
- [0633] · LVEF가 기준선에서 <40 % 또는 > 20 % 감소로 감소
- [0634] · 4등급 중앙 용해 증후군 (3등급 TLS는 돌이킬 수 없는 말단 기관 손상을 유발하지 않는 한 DLT를 구성하지 않는다)
- [0635] 다음 조건은 비 혈액 학적 DLT로 간주되지 않는다.
- [0636] · 7 일 이하의 등급 3 피로
- [0637] · 치료에 반응하고 3등급 사건의 경우 3 일 이내에 1등급 이상 또는 7 일 이내에 1등급 이하로 개선되는 사전 투약 없이 3등급 설사, 메스꺼움 또는 구토.
- [0638] · AST 또는 ALT 상승 $\geq 5 \times \text{ULN}$ 이지만 $\leq 8 \times \text{ULN}$, 빌리루빈의 동시 상승 없이 발병 후 5 일 이내에 \leq 등급 2로 저하된다.
- [0639] · 체장염의 임상 징후나 증상이 없는 경우 7일 이내의 3등급 혈청 리파아제 또는 혈청 아밀라아제

[0640] 적절한 의학적 관리로 해결되거나 안정화되는 DLT를 경험하는 환자는 스폰서와 상의하여 조사자의 제량에 따라 치료를 계속할 수 있다.

[0641] 용량 수정

[0642] 특정 독성 관리 지침은 아래 표에 자세히 나와 있다. 표에 명시되지 않은 사건의 관리를 위해 다음은 조사자에게 지침이 될 수 있다.

AE 등급	ADC 관리 지침
1	용량 조정이 필요하지 않다.
2	<p><u>첫 번째 발생 :</u></p> <p>≤ 등급 1 또는 기준선으로 개선될 때까지 하나 또는 두 약물을 모두 보유하는 것을 고려하십시오. 개선을 위해 하나 또는 두 약물의 최대 1회 용량을 건너 뛸 수 있다. 1 또는 두 약물의 마지막 계획된 (그러나 놓친) 용량으로부터 21 일 이내에 ≤ 등급 1 또는 기준선으로의 개선이 발생하는 경우, 후속 치료주기에서 원래 할당된 용량 수준에서 하나 또는 두 약물을 계속하십시오.</p> <p>≤ 등급 1 또는 기준선으로의 개선이 마지막 예정된 (그러나 놓친) 용량으로부터 21 일 이내에 발생하지 않는 경우, 하나 또는 두 약물을 영구적으로 중단하십시오.</p> <p><u>두 번째 발생 :</u></p> <p>≤ 등급 1 또는 기준선으로 개선될 때까지 하나 또는 두 약물을 모두 보관하십시오. 해결을 위해 하나 또는 두 약물의 최대 1 회 용량을 건너 뛸 수 있다. ≤ 등급 1 또는 기준선으로의 개선이 마지막 계획된 (그러나 놓친) 용량으로부터 21 일 이내에 발생하는 경우, 후속 치료주기에서 원래 할당된 용량보다 1 용량 수준 아래에서 하나 또는 두 약물을 계속하십시오.</p> <p>≤ 등급 1 또는 기준선으로의 개선이 마지막 예정된 (그러나 놓친) 용량으로부터 21 일 이내에 발생하지 않는 경우, 하나 또는 두 약물을 영구적으로 중단하십시오.</p> <p><u>세 번째 발생 :</u></p> <p>한 가지 또는 두 가지 약물을 영구적으로 중단하십시오.</p>
3	<p><u>첫 번째 발생 :</u></p> <p>≤ 등급 1 또는 기준선으로 개선될 때까지 하나 또는 두 약물을 모두 보관하십시오. 개선을 허용하기 위해 하나 또는 두 약물의 최대 1회 용량을 건너 뛸 수 있으며, 후속 치료주기에서 원래 할당된 용량보다 1회 용량 수준 아래로 계속할 수 있다.</p> <p><u>두 번째 발생 :</u></p> <p>한 가지 또는 두 가지 약물을 영구적으로 중단하십시오.</p>
4	한 가지 또는 두 가지 약물을 영구적으로 중단하십시오.

[0643]

[0644] 예 4

[0645] CT26 동계 모델에서 sur301과 켄시타빈의 조합을 시험한 생체 내 효능 연구 암컷 BALB/c 마우스 (BALB/cNCr1, Charles River)는 연구 1일에 10 주령이었고 체중 (BW) 범위가 17.2 ~ 22.0이었다.

[0646] 이식 당일, 배양된 CT26 세포를 로그 단계 성장 동안 수확하고 3×10^6 세포 / mL의 농도로 PBS에 재현탁 시켰다. 종양은 각 시험 동물의 오른쪽 옆구리에 3×10^5 CT26 세포 (0.1 mL 현탁액)를 피하 이식함으로써 시작되었다. 부피가 80-120 mm³의 목표 범위에 접근함에 따라 종양을 모니터링했다. 캘리퍼스를 사용하여 종양을 2차원으로 측정하고 다음 공식을 사용하여 부피를 계산했다.

[0647] 종양 부피 (mm³) = w2 x l/2

[0648] 여기서 w = 너비 및 l = 종양의 길이 (mm). 종양 무게는 1mg이 종양 부피의 1mm³에 해당한다고 가정하여 추정

할 수 있다.

- [0649] 종양 세포 이식 15 일 후, 연구 1 일에 동물을 개별 종양 부피가 $75 \sim 144\text{mm}^3$ 이고 그룹 평균 종양 부피가 $10^4 \sim 10^6\text{mm}^3$ 인 그룹 ($n = 10 / \text{그룹}$)으로 분류했다.
- [0650] 모든 용량은 복강 내 (i.p.)로 투여되었다. 투여 부피는 체중 20g (10mL / kg) 당 0.2mL였으며, 각 개별 동물의 체중에 맞게 확장되었다.
- [0651] 켈시타빈은 1 일, 4 일, 7 일 및 10 일에 해당하는 80mg / kg q3d x 4로 투여되었다.
- [0652] ADCx25의 항체 성분은 인간 CD25에 특이적으로 결합한다. 따라서 ADCx25는 마우스가 네이티브 무린 CD25를 발현하는 마우스 생체 내 연구에서 사용할 수 없다. 따라서, 쥐 생체 내 연구에서 사용할 수 있는 동등한 ADC가 만들어졌다. 2017, Immunity 46, 1-10, April 18, 2017 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.03.013>)의 Arce Vargas 논문에서 PC61의 Fc 강화 버전인 쥐 CD25에 대한 마우스 항체가 설명되었다. 야생형 PC61은 PBD 이량체 약물-링커 SG3249 (ADCx25 / ADCT-301 / Camidanlumab Tesirine에서 사용되는 PBD 약물-링커)에 접합되고 Surrogate-ADCx25 (SurADCx25 또는 sADCx25라고도 함)로 지정되었다. sADCx25는 연구 1일에 단일 용량으로 단일 요법으로 투여되었다. 켈시타빈과 병용 그룹에서 sADCx25는 5일에 투여되었다.
- [0653] 종양은 캘리퍼스를 사용하여 일주일에 두 번 측정되었고, 각 동물은 종양이 종점 부피 2000mm^3 에 도달하거나 연구 종료 (56 일) 중 먼저 도래하는 시점에 안락사 되었다.
- [0654] 결과는 그림 2A, 2B 및 2C에 표시되며, 여기서 각 축 세트는 10 마리 동물의 단일 그룹의 데이터를 보여준다 (각 개별 동물의 흔적이 표시됨).
- [0655] 응답률

응답 요약	PR	CR	TFS
운반체	0	0	0
sADCx25, 0.1 mg/kg	0	0	0
sADCx25, 0.5 mg/kg	0	1	0
sADCx25, 1 mg/kg	0	1	1
켈시타빈	0	0	0
sADCx25, 0.1 mg/kg + 켈시타빈	0	0	0
sADCx25, 0.5 mg/kg + 켈시타빈	0	2	2
sADCx25, 1 mg/kg + 켈시타빈	0	1	1

- [0656] .
- [0657] 응답 테이블 기준 :
- [0658] · 치료는 동물에서 종양의 부분 퇴행 (PR) 또는 완전 퇴행 (CR)을 유발할 수 있다.
- [0659] · PR 반응에서 종양 부피는 연구 과정 동안 3 회 연속 측정에 대해 1 일 부피의 50 % 이하이고, 이러한 3 회 측정 중 하나 이상에 대해 13.5mm^3 이상이다.
- [0660] · CR 반응에서 종양 부피는 연구 중 3 회 연속 측정에 대해 13.5mm^3 미만이다.
- [0661] · 연구가 끝날 때 CR 반응이 있는 모든 동물은 추가로 종양 없는 생존자 (TFS)로 분류되었다.
- [0662] · 동물은 PR 또는 CR 이벤트에 대해 연구 중에 한 번만 점수를 매겼고 PR 및 CR 기준이 모두 충족되는 경우에만 CR로 점수를 매겼다.
- [0663] CDI (약물 상호 작용 계수) 계산
- [0664] 방법론
- [0665] · CT26-e570의 약물 상호 작용 계수 (CDI)는 18 일째에 하위 첨가, 첨가 또는 초 가산 (상승) 특성에 대해 평가되었으며, 마지막 날 평가 가능한 모든 동물이 연구에 남아있었다 (각각에 점선 수직선으로 표시됨). 그림 2A ~ 2C의 플롯.
- [0666] · CDI는 아래 방정식에 따라 결정되었다.

- [0667] · $CDI = AB / AxB$
- [0668] · 여기서,
- [0669] · $x =$ 평균 종양 부피
- [0670] · $AB = x_{AB} / x_C$
- [0671] · $A = x_A / x_C$
- [0672] · $B = x_B / x_C$
- [0673] · $CDI < 1$ 은 초-가산적이다 (상승 작용). $CDI = 1$ 은 가산적이다. $CDI > 1$ 은 하위-부가적이다.

[0674] 그룹

[0675] (1) 젬시타빈 단독 // sADC25 0.1 mg/kg 단독// 젬시타빈 + sADC25 0.1 mg/kg

[0676] -> $CDI = 0.68$

[0677] (2) 젬시타빈 단독 // sADC25 0.5 mg/kg 단독// 젬시타빈 + sADC25 0.5 mg/kg

[0678] -> $CDI = 1.1$

[0679] (3) 젬시타빈 단독 // sADC25 1 mg/kg 단독// 젬시타빈 + sADC25 1 mg/kg

[0680] -> $CDI = 1.33$

[0681] 설명

[0682] sADCx25와 젬시타빈 사이의 상승 작용은 sADCx25의 낮은 농도 (0.1 mg / kg)를 사용할 때 <1 CDI로 표시된다.

[0683] 0.5 및 1 mg / kg의 더 높은 농도에서 단일 제제로서 sADCx25의 상대적으로 높은 효능은 이 특정 CDI 분석에서 상승 작용이 감지하기 더 어렵다는 것을 의미한다.

[0684] 그러나 반응률 데이터는 sADCx25 및 젬시타빈 투여의 증가된 효능을 명확하게 보여준다. 단일 제제로서 sADCx25 0.5 mg / kg, sADCx25 1 mg / kg 및 젬시타빈은 총 1 개의 종양이 없는 생존자를 합친 반면 sADCx25 0.5 mg / kg 및 sADCx25 1 mg / kg을 젬시타빈과 함께 투여하면 총 3명의 종양이 없는 생존자가 생성되었다.

도면

도면1

서열

서열번호 1 (AB12 VH):

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYIINWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGVE
 NYAQKFGQGRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDFAVYYCARKDWFYWGQGLTVVSS
 ASTKGPSVFPLA

서열번호 2 (AB12 VL):

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD
 RFGSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQYSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP

서열번호 3 (VH CDR1):

RYIIN

서열번호 4 (VH CDR2):

RIIPILGVENYAKQKFGQ

서열번호 5 (VH CDR3):

KDWFYD

서열번호 6 (VL CDR1):

RASQSVSSYLA

서열번호 7 (VL CDR2):

GASSRAT

서열번호 8 (VL CDR3):

QQYQSSPLT

도면2

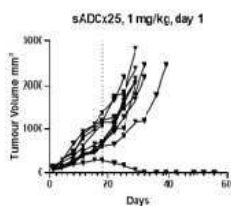
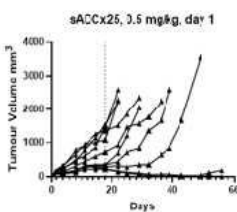
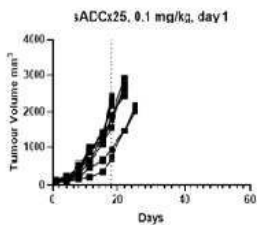


Figure 2A

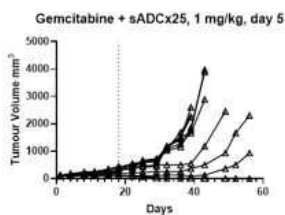
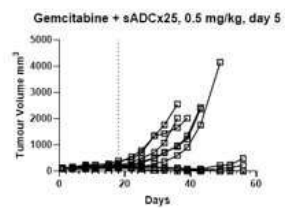
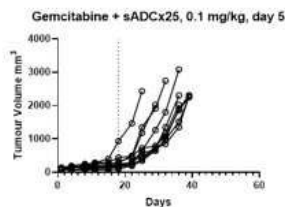


Figure 2B

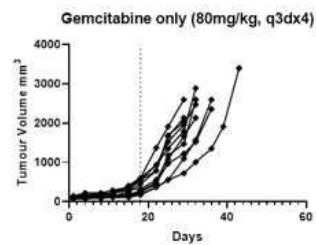
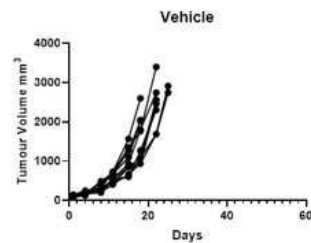


Figure 2C

서열 목록

- <110> ADC THERAPEUTICS SA
MEDIMMUNE LIMITED
- <120> Combination Therapy
- <130> Pi20-B317
- <150> GB 1811364.7
- <151> 2018-07-11
- <160> 8
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 127
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> AB12 VH
- <400> 1

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

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

 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

- <210> 2
- <211> 119
- <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AB12 VL

<400> 2

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

115

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1

<400> 3

Arg Tyr Ile Ile Asn

1 5

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2

<400> 4

Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Val Glu Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3

<400> 5

Lys Asp Trp Phe Asp Tyr

1 5

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2

<400> 7

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3

<400> 8

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1

5