(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0095139
(43) 공개일자 2021년07월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/10 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/10 (2013.01)
A61K 31/4745 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7014596
(22) 출원일자(국제) 2019년10월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년05월14일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2019/051129
(87) 국제공개번호 WO 2020/079692
국제공개일자 2020년04월23일
(30) 우선권주장
62/746,587 2018년10월17일 미국(US)

(71) 출원인
바이오라인알엑스 리미티드
이스라엘 모디인 7177871 하마아얀 스트리트 2
머크 샤프 앤드 돔 코포레이션
미국 뉴저지 07065, 라호웨이, 이스트 링컨 애비뉴 126
(72) 발명자
베인슈타인-하라스, 에이비
이스라엘 4640852 헤르츠리야 7 벤 새롬 스트리트
소라니, 엘라
이스라엘 6092000 카디마 2 하 키노어 스트리트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
조영현

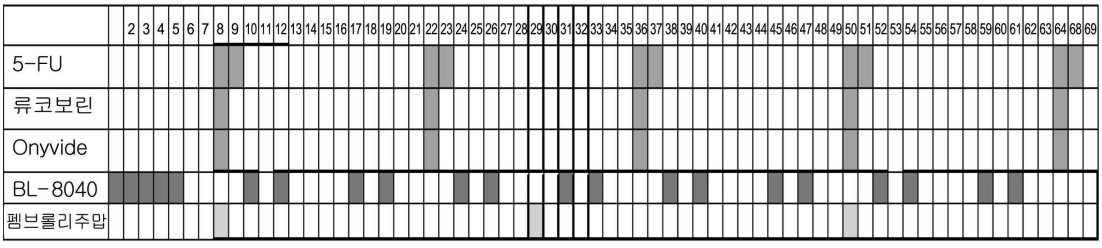
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **전이성 췌장 선암종의 치료 방법**

(57) 요 약

치료를 필요로 하는 피험자의 전이성 췌장 선암종을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 치료 유효량의, SEQ ID NO: 1에 제시된 각각의 펩티드, 항 PD-1, 및 화학 요법을 피험자에게 투여하여, 전이성 췌장 선암종을 치료하는 단계를 포함한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/513 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/04 (2018.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
(72) 발명자
글리코-카비르, 이릿
이스라엘 7175852 모디인 82 쉬몬 스트리트
보하나-카쉬탄, 오스낫
이스라엘 4060000 텔-몬드 피.오.박스 7290 47 하마르가만 스트리트
패래드, 암논
이스라엘 6777634 텔-아비브 55 나흐마니 스트리트

명 세 서

청구범위

청구항 1

치료를 필요로 하는 피험자의 전이성 췌장 선암종(metastatic pancreatic adenocarcinoma)을 치료하는 방법에 있어서,

치료 유효량의, SEQ ID NO: 1에 제시된 각각의 펩티드, 항 PD-1(anti PD-1), 및 화학 요법(chemotherapy)을 피험자(subject)에게 투여하여, 전이성 췌장 선암종을 치료하는 단계를

포함하는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 2

치료를 필요로 하는 피험자의 전이성 췌장 선암종을 치료하는 데 사용하기 위한 치료 유효량의, SEQ ID NO: 1에 제시된 각각의 펩티드, 항 PD-1, 및 화학 요법.

청구항 3

전이성 췌장 선암종을 치료하는 데 사용하기 위한 치료 유효량의, SEQ ID NO: 1에 제시된 각각의 펩티드, 항 PD-1, 및 화학 요법을 포함하는 제조 물품.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 PD-1은 펨브롤리주맙(pembrolizumab)인, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학 요법은 복수의 화학요법제(chemotherapeutic agent)를 포함하는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학 요법은 이리노테칸(irinotecan), 플루오로우라실(fluorouracil)(5-FU) 및 류코보린(leucovorin)(LV)을 포함하는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이리노테칸은 리포솜 캡슐화(liposome-encapsulated)되어 있는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이리노테칸은 Onivyde®인, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 펩티드는 피하(subcutaneously, SC) 투여되는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 펩티드는 1.25 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 PD-1은 정맥내(intravenously, IV) 투여되는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 PD-1은 200 mg의 용량으로 투여되는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학 요법은 정맥내 투여되는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 상기 펩티드를 사용한 단일 요법 기간(monotherapy period)에 이어, 상기 펩티드, 상기 항 PD-1, 및 상기 화학 요법을 사용한 병용 요법(combination therapy)을 포함하는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학 요법과 상기 항 PD-1을 사용한 상기 병용 요법은 8일차(Day 8)에 개시되는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서,

상기 병용 요법은 상기 화학 요법으로 2주마다, 상기 항 PD-1로는 3주마다 반복되는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 17

제15항에 있어서,

상기 펩티드를 사용한 상기 병용 요법은 비연속일, 48시간 간격으로 1주에 두 번 10일차(Day 10)에 개시되는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 단일 요법은 1~5일차에 매일 수행되는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 치료는 항히스타민제(antihistamine)와 선택적으로 진통제를 추가로 포함하는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 병용 요법은 최대 35회 치료 동안 계속되는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피험자는 상기 전이성 췌장 선암종에 대한 제1선 치료(first-line treatment) 후인, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 제1선 치료는 젬시타빈 기반 화학 요법(gemcitabine-based chemotherapy)을 포함하는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 전이성 췌장 선암종은 절제 불가능한, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 전이성 췌장 선암종은 췌장관 선암종(pancreatic ductal adenocarcinoma)인, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

청구항 25

제24항에 있어서,

상기 전이성 췌장관 선암종은 관내 유두상 점액 신생물(intraductal papillary mucinous neoplasm)을 포함하는, 전이성 췌장 선암종의 치료 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원/들

[0002] 본 출원은 2018년 10월 17일에 출원된 미국 가출원 번호 62/746,587의 우선권의 이익을 주장하고, 그 내용은 본원에 전부 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록 진술

[0004] 2019년 10월 17일에 생성된 78928 Sequence Listing.txt라는 제목의, 1018 바이트를 포함하고, 본 출원의 출원과 동시에 제출된 ASCII 파일은 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0005] 본 발명은 그 일부 실시예에서 전이성 췌장 선암종(metastatic pancreatic adenocarcinoma)의 치료를 위한 방법 및 작용제(agent)의 용도에 관한 것이다.

[0006] 새롭고 빠르게 성장하는 연구 분야인 암 면역 요법(cancer immunotherapy)은 암과의 싸움에서 신체 자체의 면역 체계를 활용하는 요법의 용도를 조사한다. 종양은 숙주 면역 탐지를 피하기 위해 다양한 메커니즘을 활용한다. 골수 유래 억제 세포(myeloid-derived suppressor cell, MDSC), 조절 T 세포(Treg) 및 종양 관련 대식세포와 같은 종양 침윤 면역 세포가 종양 미세 환경(tumor microenvironment)을 능동적으로 조절하여 이 반응의 이펙터

암(effector arm)을 억제한다는 증거가 늘어나고 있다. 암 면역 요법 접근법의 목적은 숙주 면역 체계에 의해 종양 자체의 검출과 제거를 억제하는 종양의 능력을 막는 것이다. 다양한 면역 신호 전달 메커니즘을 표적으로 하는 다수의 생물학적 제제(biologic agent), 예를 들어, 프로그램된 사멸 수용체(programmed-death receptor) 1(PD-1)/프로그램된 사멸 수용체 리간드 1(PD-L1), 림프구 활성화 유전자 3(LAG-3), 및 킬러 면역 글로불린 유사 수용체(killer-immunoglobulin-like receptor, KIR)는 다양한 암 치료를 위한 임상 개발 중에 있다. 그러나, 일부 피험자는 간질 세포(stromal cell){대부분 섬유아세포(fibroblast)}에 의해 매개된 국소 면역 억제의 결과로 이러한 요법에 반응하지 않는다. 종양 간질의 활성화된 섬유아세포가 암의 여러 마우스 모델에서 면역 억제를 매개하는 것으로 밝혀졌다. 면역 억제의 기초에 대한 한 가지 제안은 섬유아세포 간질 세포에 의한 케모카인(chemokine)인 CXCL12의 생산을 수반한다. T 세포에 의한 CXCL12의 결합은 암 세포 근처에서 이들을 배제시킨다. T 세포 배제는 암 특이적 CD8+ T 세포의 존재에도 불구하고 T 세포 관문(checkpoint)의 길항제를 비효과적으로 만든다. 전임상 연구는 이러한 면역 억제가 CXCL12의 수용체인 CXC 케모카인 수용체 4(CXCR4)의 억제제 투여에 의해 중단되고, 이는 암세포 사이에서 T 세포의 급속한 축적을 일으켜서 면역 관문 억제제(immune checkpoints inhibitor)의 효능을 밝혀내는 것을 입증하였다.

[0007] **BL-8040**

[0008] BL-8040(이전에 BKT140, SEQ ID NO: 1로 명명됨)은 고도로 선택성인 CXCR4 길항제이다. 조사 약물은 높은 친화성(IC_{50} 0.54 ~ 4.5 nM)으로 CXCR4에 결합하고 그 기능을 억제하는 방향족 고리로 캡핑된 14개 잔기의 고리형 합성 펩티드이다[1]. 케모카인 CXCL12(SDF-1-간질-유래-인자-1)와 그 수용체인 CXCR4는 조혈 세포(hematopoietic cell)를 골수(bone marrow, BM)로 이동시키는 데 중추적인 역할을 한다[2]. 마우스의 다양한 암 모델에서 BL-8040의 활성을 탐구하는 동물 연구는, 조혈 세포의 동원자(mobilizer)로서 그 활성 외에, BL-8040은 CXCR4를 과발현하는 악성 세포에 대해 CXCR4 의존적 우선 항종양 효과를 나타낸다[3]. 생체외 및 생체내에서 CXCR4를 차단하기 위한 BL-8040 및 그 유사체의 효능은 소세포 폐암종(small cell lung carcinoma), 유방암, 악성 흑색종, 신경모세포종(neuroblastoma) 및 췌장암에 대한 생체외 및 생체내 모델을 포함하는 수 많은 전임상 연구에서 문서화되었다. CXCR4 길항제로서, BL-8040은 또한 면역 세포를 종양 미세 환경으로 이동시키는 데 영향을 미친다. BL-8040의 투여는 자연 살해(Natural Killer, NK) 세포, T 세포 및 B 세포의 BM 및 림프절에서 주변으로의 동원(mobilization)을 유도하는 것으로 밝혀졌다. 마우스의 동계 암(syngeneic cancer) 모델을 사용하여 BL-8040이 면역학적 장벽을 제거하고 종양 미세 환경 내에 면역 세포의 축적을 허용할 수 있음이 입증되었다.

[0009] 전임상 연구

[0010] BL-8040의 비임상 개발은 많은 약력학(pharmacodynamic), 약동학(pharmacokinetic, PK), 안전성 약리학(safety pharmacology), 단일 및 반복 투약 독성(dose toxicity) 연구를 포함하였다.

[0011] BL-8040은 생체내 및 생체외 모두에서 악성 세포에 대해 CXCR4 의존 선택적 세포 독성을 나타내고, 암세포에서 세포자멸적 세포 사멸(apoptotic cell death)을 유도한다[3-6]. BL-8040은 포스파티딜세린 외부화(phosphatidylserine externalization), 감소된 미토콘드리아 막 잠재력, 카스파아제 활성화(caspase activation), 후속 서브-G1 억제(arrest), 및 백혈병 및 다발성 골수종 세포에서 DNA 이중 나선 절단을 일으킨다[3]. 이러한 효과는 특이적인 것으로 나타났다: BL-8040은 인간의 케라티노사이트(keratinocyte)와 정상 인간의 조혈 세포의 생존력에 영향을 미치지 않았다[3]. 동원 능력 외에 직접적인 세포자멸 효과의 이러한 특성은 BL-8040을 Mozobil/Plerixafor와 같은 다른 CXCR4 길항제와 구별한다[3]. 또한, BL-8040의 투여는 BM 및 림프절에서 주변으로 NK 세포, T 세포 및 B 세포의 동원을 유도한다.

[0012] BL-8040은 여러 I 단계 및 II 단계 연구에서 안전성과 초기 임상 효능을 입증하였다 [Hidalgo MM, Epelbaum R, Semenisty V, Geva R, Golan T, Borazanci EH. Evaluation of pharmacodynamic (PD) biomarkers in patients with metastatic pancreatic cancer treated with BL-8040, a novel CXCR4 antagonist. J Clin Oncol. 2018; 36:88-88. Abstract].

[0013] **펨브롤리주맙**

[0014] 펨브롤리주맙은 PD-1 수용체에 대한 높은 결합 특이성을 갖는 강력한 인간화 면역 글로불린 G4(IgG4) 단일 클론 항체(mAb)이므로, PD-L1 및 PD-L2와의 그 상호 작용을 억제한다. 전임상 생체외 데이터를 기준으로, 펨브롤리주맙은 PD-1에 대해 높은 친화성과 강력한 수용체 차단 활성을 갖는다. 펨브롤리주맙은 허용 가능한 전임상 안전성 프로파일을 갖고, 진행성 악성 종양에 대한 IV 면역 요법으로서 임상 개발 중이다. Keytruda®(펨브롤리주

맙)는 많은 적응증(indications)에 걸친 환자를 치료하기 위해 필요하다.

[0015] 약학 및 치료 배경

[0016] 신생물 변형(neoplastic transformation)의 생성물을 제어하는 데 온전한 면역 감시 기능의 중요성은 수십 년 동안 알려져 왔다[7]. 축적된 증거는 암 조직의 종양 침윤 림프구와 다양한 악성 종양에서 유리한 예후(prognosis) 사이의 상관 관계를 보여준다. 특히, CD8+ T 세포의 존재와 CD8+ 이펙터 T 세포/FoxP3+ 조절 T 세포(Tregs)의 비율은 난소암, 결장암 및 췌장암과 같은 고형 악성 종양; 간세포 암종; 악성 흑색종; 및 신장 세포 암종에서 개선된 예후 및 장기 생존과 서로 관련되어 있다. 종양 침윤 림프구는 탈체(ex vivo) 확장되고 재주입될 수 있어서, 흑색종과 같은 암에서 지속적인 객관적 종양 반응을 유도한다[8,9].

[0017] PD-1 수용체-리간드 상호 작용은 면역 조절을 억제하기 위해 종양에 의해 강탈된 주요 경로이다. 건강한 상태에서 활성화된 T 세포의 세포 표면에 발현되는 PD-1의 정상적인 기능은 자가 면역 반응을 포함해서 원치 않거나 과도한 면역 반응을 낮게 조절하는 것이다. PD-1(유전자 *Pdcd1*에 의해 암호화된)은 분화 클러스터(cluster of differentiation) 28(CD28) 및 세포 독성 T 림프구 관련 단백질 4(CTLA-4)와 관련된 면역 글로불린(Ig) 상과(superfamily) 구성원으로서, 그 리간드(PD-L1 및/또는 PD-L2)의 결합시 항원 수용체 신호 전달을 부정적으로 조절하는 것으로 나타났다[10,11].

[0018] 쥣과 동물(murine) PD-1의 구조가 해결되었다[12]. PD-1과 그 과(family) 구성원은 리간드 결합을 담당하는 Ig-가변형(variable-type)(IgV 형) 도메인과 신호 전달 분자의 결합을 담당하는 세포질 꼬리(cytoplasmic tail)를 함유하는 I형 막 관통 당단백질(transmembrane glycoprotein)이다. PD-1의 세포질 꼬리는 2개의 티로신 기반 신호 전달 모티프(tyrosine-based signaling motif), 면역 수용체 티로신 기반 억제 모티프(tyrosine-based inhibition motif), 및 면역 수용체 티로신 기반 스위치 모티프(tyrosine-based switch motif)를 포함한다. T 세포 자극 후, PD-1은 티로신 포스파타아제(tyrosine phosphatase), SHP-1과 SHP-2를 그 세포질 꼬리 내의 면역 수용체 티로신 기반 스위치 모티프로 동원하여, CD3 T 세포 신호 전달 캐스케이드(signaling cascade)에 관여하는, CD3 제타(zeta)(CD3ζ), 단백질 키나아제 C-세타(PKCΘ), 및 제타 사슬 관련 단백질 키나아제(ZAP70)와 같은 이펙터 분자의 탈인산화(dephosphorylation)를 일으킨다[11,13-15]. PD-1이 T 세포 반응을 낮게 조절하는 메커니즘은 CTLA-4의 메커니즘과 유사하지만 다른데, 이는 양쪽 분자 모두 중복되는 신호 전달 단백질 세트를 조절하기 때문이다[16,17]. 결과적으로, PD-1/PD-L1 경로는 췌장암에 치료 개입하기 위한 매력적인 표적이다.

[0019] 전임상 및 임상 시험

[0020] 마우스 모델에서 치료 연구는 PD-1/PD-L1 상호 작용을 차단하는 항체의 투여가 종양 특이적 CD8+ T 세포의 침윤을 강화하고, 궁극적으로는 단일 요법으로서 또는 다른 치료 방식과 조합하여 종양 거부 반응(tumor rejection)을 일으키는 것을 보여주었다[18-23]. 항 마우스(anti-mouse) PD-1 또는 항 마우스 PD-L1 항체는 편평상피 세포 암종, 췌장 암종, 흑색종, AML 및 결장 암종의 모델에서 항종양 반응을 입증하였다[12,22-25]. 이러한 연구에서, CD8+ T 세포에 의한 종양 침윤과 증가된 IFN-γ, 그랜자임 B 및 퍼포린(perforin) 발현이 관찰되어, PD-1 관문 억제의 항종양 활성의 기초가 되는 메커니즘이 생체내에서 이펙터 T 세포 기능의 국소 침윤 및 활성화를 포함한다는 것을 나타낸다[22]. 실험은 동계 마우스(syngeneic mouse) 종양 모델에서, 단일 요법으로서 뿐만 아니라, 화학 요법과 병용하여 항 마우스 PD-1 항체의 생체내 효능을 확인하였다(펨브롤리주맙 IB 참조).

[0021] **화학 요법: 플루오로우라실(fluorouracil)과 류코보린(leucovorin)을 함유한 나노리포솜 이리노테칸(nanoliposomal irinotecan)(5-FU/LV 함유 Onivyde®)**

[0022] 리포솜 이리노테칸은 비-리포솜 이리노테칸의 약리학적 및 임상적 한계를 극복하기 위해 개발된, 토포이소머라아제(topoisomerase)-1 억제제 이리노테칸의 리포솜 캡슐화 제제이다[26,27]. 5-FU는 췌장 선암종 환자의 치료를 위해 필요한 뉴클레오시드 대사 억제제(nucleoside metabolic inhibitor)이다[28]. LV는 화학적으로 환원된 엽산 유도체이다. 이는 5-FU의 치료 및 독성 효과를 향상시킬 수 있다. LV의 동시 투여는 5-FU의 혈장 약동학을 바꾸는 것으로 보이지는 않는다. 5-FU는 플루오로디옥시우리딜산으로 대사되어 효소 티미딜레이트 신타아제(thymidylate synthase)(DNA 복구 및 복제에 중요한 효소)에 결합하고 이를 억제한다. LV는 다른 환원된 엽산염(folate)인 5,10-메틸렌테트라하이드로폴레이트로 쉽게 변환되고, 이는 티미딜레이트 신타아제에 대한 플루오로디옥시우리딜산의 결합을 안정화하도록 작용하여 이 효소의 억제를 강화한다[29]. IV 리포솜 이리노테칸 주사액(Onivyde®)은 젬시타빈 기반 요법(gemcitabine-based therapy) 후 진행된 전이성 췌장 선암종 환자에서 5-FU 및 LV (5-FU/LV)와 병용 사용하도록 승인된다. 젬시타빈 기반 요법 후 진행된 전이성 췌장 선암종 환자의 중추적인 다국적 III 단계 NAPOLI-1 시험에서, 5-FU/LV와 조합된 리포솜 이리노테칸은 5-FU/LV 대조군 요법과 비교

하여 1차 분석(313개 사례 후)과 최종 분석(382개 사례 후) 시점에서 중앙(median) 전체 생존 기간(Overall Survival, OS){1차 종점(primary endpoint)} 및 중앙 무진행 생존 기간(progression-free survival, PFS)을 현저하게 연장시켰다. 객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR)은 또한 대조군에서보다 리포솜 이리노테칸 + 5-FU/LV 군에서 현저하게 더 높았다. 리포솜 이리노테칸 기반 병용 요법은 관리 가능한 안전성 프로파일을 갖고: 3등급 중증도의 가장 일반적인 TEAE는 사실상 혈액학적(hematological) 또는 위장(gastrointestinal)이었다[26,27].

[0023] **치료 적응증(Therapeutic Indication)**

[0024] 췌장암은 조기 진단률이 낮고 예후가 좋지 않은 췌장의 악성 신생물이다. 최근 몇 년 동안 이의 발병률이 증가하였고 현재는 일반 종양의 1% ~ 2%를 차지한다. 매년 전세계적으로 약 185,000명의 사람들이 이 병을 진단받는다. 그 증상이 일반적으로 비특이적이기 때문에, 췌장암은 흔히 진행 단계에 도달할 때까지 진단되지 않는다. 췌장암에 대해 유일한 잠재적으로 치유력이 있는 요법은 외과적 절제술이다. 불행히도, 단 20% 환자의 종양이 진단 시점에 절제 가능하다. 췌장암으로 절제를 받고 무종양 마진(tumor-free margin)을 갖는 환자들 중에서도, 5년 생존율은 10% ~ 25%에 불과한다[30,31]. 환자 가운데 전체 5년 생존율은 5% 미만으로, 고형 악성 종양 중에서 가장 높은 사망률을 구성한다. 전체 중앙 생존 기간은 진단 후 1년 미만이고, 더 새로운 치료 옵션을 개발할 필요성을 강조한다.

[0025] 췌장의 해부학적 구조는 매우 복잡하다. 췌장 종양의 높은 간질 긴장(interstitial tension)과 부적절한 혈액 관류(blood perfusion)는 대부분의 화학 요법 약물에 극도의 저항력을 제공한다. 따라서, 통상적인 전신 IV 화학 요법은 흔히 효과적인 농도에 도달하지 못 한다. 높은 투약량은 심각한 부작용을 일으킬 수 있으므로, 면역 체계를 손상시키고 잠재적인 치료 효과를 감소시킨다. 췌장관 선암종(pancreatic ductal adenocarcinoma) 환자의 임상 치료 실패는 흔히 조기 전이성 성장, 표준 요법 옵션에 대한 높은 수준의 약물 내성, 및 높은 국소 재발률에 기인한다[32].

[0026] 화학 요법의 최근 발전과 췌장암의 분자 생물학에 대한 이해에도 불구하고, 전이성 질병에 대한 치료 옵션에 제한적인 진전이 있었다. 지난 40여년 동안, 여러 병용 요법에 대한 연구는 젬시타빈 단독 요법과 비교해서 생존 이익이 최소화되거나 전혀 없음을 입증하였다. 젬시타빈 단일 요법은 젬시타빈과 에를로티닙(erlotinib)의 병용 요법이 중앙 생존 기간을 2주까지 증가시키는 것으로 나타날 때까지, 수년 동안 전이성 췌장암 환자에 대한 관리의 표준이었다. 그러나, 상당한 부작용 프로파일과 높은 치료 비용에 의해 적절한 생존의 이익이 경감되었다. 뒤에, LV, 5-FU, 이리노테칸 및 옥살리플라틴의 다중 약물 조합(multidrug combination)(FOLFIRINOX)은 4.3개월의 증가된 중앙 생존 기간을 나타내었지만; 그 부작용 프로파일을 고려할 때, 진행된 췌장암 환자의 선택군(select group)에만 사용할 수 있다. 최근에, 젬시타빈과 납-파클리탁셀(nab-paclitaxel)의 조합은, OS가 1년과 2년에 증가하면서, 중앙 생존 기간을 1.8개월만큼 증가시키는 것으로 나타났고; AE는 적당하였고; 이들은 혈구감소증(cytopenia)과 말초 신경병증(peripheral neuropathy)을 포함하였다[33]. 현재 국립 종합 암 네트워크(National Comprehensive Cancer Network) 권고사항은 양호한 성능 상태(즉, 0 또는 1의 ECOG 성능 상태), 양호한 통증 관리, 특허 담관 스텐트(patent biliary stent) 및 적절한 영양 섭취를 갖는 환자에 대해 허용되는 화학 요법 조합을 제안하고; 이들 조합은 FOLFIRINOX, 젬시타빈 + 납-파클리탁셀, 및 젬시타빈 + 에를로티닙을 포함한다. 성능 상태가 좋지 않은 환자에게 권장되는 유일한 옵션은 젬시타빈 단일 요법이다. 2015년에 Onivyde®는 젬시타빈 기반 요법 후 질병이 진행된 후에 제2선 설정(second line setting)에서 췌장의 전이성 선암종 환자를 치료하기 위해, 5-FU 및 LV와 함께 미국과 EU에서 승인된 최초의 화학요법제(chemotherapeutic agent)였다[26,34].

[0027] 추가 배경 기술은 다음을 포함한다:

[0028] WO2017009843

[0029] WO2017009842.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0030] 본 발명의 일부 실시예의 일 양상에 따르면, 치료를 필요로 하는 피험자의 전이성 췌장 선암종을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 치료 유효량의, SEQ ID NO: 1에 제시된 각각의 펩티드, 항 PD-1, 및 화학 요법을 피험

자에게 투여하여, 전이성 췌장 선암종을 치료하는 단계를 포함한다.

과제의 해결 수단

[0031] 본 발명의 일부 실시예의 일 양상에 따르면, 치료를 필요로 하는 피험자의 전이성 췌장 선암종을 치료하는 데 사용하기 위한 치료 유효량의, SEQ ID NO: 1에 제시된 각각의 펩티드, 항 PD-1, 및 화학 요법이 제공된다.

[0032] 본 발명의 일부 실시예의 일 양상에 따르면, 전이성 췌장 선암종을 치료하는 데 사용하기 위한 치료 유효량의, SEQ ID NO: 1에 제시된 각각의 펩티드, 항 PD-1, 및 화학 요법을 포함하는 제조 물품이 제공된다.

[0033] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 항 PD-1은 펨브롤리주맙이다.

[0034] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 화학 요법은 복수의 화학요법제를 포함한다.

[0035] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 화학 요법은 이리노테칸, 플루오로우라실(5-FU), 및 류코보린(LV)을 포함한다.

[0036] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 이리노테칸은 리포솜 캡슐화되어 있다.

[0037] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 이리노테칸은 Onivyde®이다.

[0038] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 펩티드는 피하(subcutaneously, SC) 투여된다.

[0039] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 펩티드는 1.25 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0040] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 항 PD-1은 정맥내(intravenously, IV) 투여된다.

[0041] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 항 PD-1은 200 mg의 용량으로 투여된다.

[0042] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 화학 요법은 정맥내 투여된다.

[0043] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 치료는 펩티드를 사용한 단일 요법 기간(monotherapy period)에 이어, 펩티드, 항 PD-1, 및 화학 요법을 사용한 병용 요법을 포함한다.

[0044] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 화학 요법과 항 PD-1을 사용한 병용 요법(combination therapy)은 8일차(Day 8)에 개시된다.

[0045] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 병용 요법은 화학 요법으로 2주마다, 항 PD-1로는 3주마다 반복된다.

[0046] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 펩티드를 사용한 병용 요법은 비연속일, 48시간 간격으로 화학 요법 후 적어도 24시간에, 1주에 두 번 10일차에 개시된다.

[0047] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 단일 요법은 1~5일차에 매일 수행된다.

[0048] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 치료는 항히스타민제(antihistamine)와 선택적으로 진통제를 추가로 포함한다.

[0049] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 병용 요법은 최대 35회 치료 동안 계속된다.

[0050] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 피험자는 전이성 췌장 선암종에 대한 제1선 치료(first-line treatment) 후이다.

[0051] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 제1선 치료는 젬시타빈 기반 화학 요법을 포함한다.

[0052] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 전이성 췌장 선암종은 절제 불가능하다.

[0053] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 전이성 췌장 선암종은 췌장관 선암종이다.

[0054] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 전이성 췌장관 선암종은 관내 유두상 점액 신생물(intraductal papillary mucinous neoplasm)을 포함한다.

[0055] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및/또는 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 실시예를 실시 또는 테스트하는 데 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및/또는 재료가 아래에 기술된다. 상충하는 경우, 정의를 포함하는 특허 명세서가 우선할 것이다. 또한, 재료, 방법, 및

예는 예시적일 뿐이고, 반드시 제한하기 위한 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

[0056] 본 발명의 일부 실시예는 첨부된 도면(들)을 참조하여 단지 예로서 본원에 기술된다. 이제 도면(들)을 상세히 구체적으로 참조하면, 도시된 세부 사항은 예로서 본 발명의 실시예의 예시적인 논의를 위한 것임이 강조된다. 이와 관련하여, 도면(들)과 함께 취해진 설명은 본 발명의 실시예가 실행될 수 있는 방법을 당업자에게 분명하게 한다.

도면(들)에서:

도 1은 치료 식이요법(treatment regimen)의 일 실시예를 도시하는 예시이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057] 본 발명은, 그 일부 실시예에서, 췌장 선암종을 치료하기 위한 방법 및 작용제의 용도에 관한 것이다.

[0058] 본 발명의 적어도 하나의 실시예를 상세히 설명하기 전에, 본 발명은 그 적용에서 다음의 설명에 제시되거나 실시예에 의해 예시된 세부 사항에 반드시 제한되지는 않는 것으로 이해해야 한다. 본 발명은 다른 실시예가 가능하거나, 다양한 방식으로 실시되거나 실행될 수 있다.

[0059] 본 발명자들은 고된 실험과 스크리닝을 통해 치료를 필요로 하는 인간 피험자의 전이성 췌장 선암종을 치료하기 위한 새로운 임상 프로토콜을 개발하였다.

[0060] 따라서, 본 발명의 일 양상에 따르면, 치료를 필요로 하는 피험자의 전이성 췌장 선암종을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 치료 유효량의, SEQ ID NO: 1에 제시된 각각의 펩티드, 항 PD-1, 및 화학 요법을 피험자에게 투여하여, 전이성 췌장 선암종을 치료하는 단계를 포함한다.

[0061] 본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 치료를 필요로 하는 피험자의 전이성 췌장 선암종을 치료하는 데 사용하기 위한 치료 유효량의, SEQ ID NO: 1에 제시된 각각의 펩티드, 항 PD-1, 및 화학 요법이 제공된다.

[0062] 본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 전이성 췌장 선암종을 치료하는 데 사용하기 위한 치료 유효량의, SEQ ID NO: 1에 제시된 각각의 펩티드, 항 PD-1, 및 화학 요법이 제공된다.

[0063] 본원에 사용된 바와 같이, "전이성 췌장 선암종"은 종양이 췌장 밖에, 즉 림프절 또는 다른 원위 위치에 존재할 때, 질병의 IIb 기 내지 IV 기를 나타낸다.

[0064] **표 1 췌장암의 단계**

AJCC 단계	단계 그룹화	단계 설명*
0	Tis N0 M0	암은 췌장관 세포의 표층(top layer)에 국한되어 있고, 더 깊은 조직을 침범하지 않았다. 췌장 밖으로 퍼지지 않았다.이러한 종양을 때때로 제자리 암종(carcinoma *in situ*)(Tis)이라고도 부른다. 근처 림프절(lymph node)(N0)이나 원위 부위(distant site)로 퍼지지 않았다(M0).
IA	T1 N0 M0	암은 췌장에 국한되어 있고, 2 cm(0.8 인치) 이하이다(T1). 근처 림프절(N0)이나 원위 부위로 퍼지지 않았다(M0).
IB	T2 N0 M0	암은 췌장에 국한되어 있고, 2 cm(0.8 인치)보다 크지만, 4 cm(1.6 인치) 이하이다(T2). 근처 림프절(N0)이나 원위 부위로 퍼지지 않았다(M0).
IIA	T3 N0 M0	암은 췌장에 국한되어 있고, 4 cm(1.6 인치)보다 크다(T3). 근처 림프절(N0)이나 원위 부위로 퍼지지 않았다(M0).
IIB	T1 N1 M0	암은 췌장에 국한되어 있고, 2 cm(0.8 인치) 이하이고(T1), **및** 3 개 이하의 근처 림프절로 전이되었다(N1). 원위 부위로 퍼지지 않았다(M0).
	T2 N1 M0	암은 췌장에 국한되어 있고, 2 cm(0.8 인치)보다 크지만, 4 cm(1.6 인치) 이하이고(T2), **및** 3 개 이하의 근처 림프절로 전이되었다(N1). 원위 부위로 퍼지지 않았다(M0).
	T3 N1 M0	암은 췌장에 국한되어 있고, 4 cm(1.6 인치)보다 크고(T3), **및** 3 개 이하의 근처 림프절로 전이되었다(N1). 원위 부위로 퍼지지 않았다(M0).

[0065]

III	T1 N2 M0	암은 췌장에 국한되어 있고, 2 cm(0.8 인치) 이하이고(T1), **및** 4 개 이상의 근처 림프절로 전이되었다(N2). 원위 부위로 퍼지지 않았다(M0).
	또는	
	T2 N2 M0	암은 췌장에 국한되어 있고, 2 cm(0.8 인치)보다 크지만, 4 cm(1.6 인치) 이하이고(T2), **및** 4 개 이상의 근처 림프절로 전이되었다(N2). 원위 부위로 퍼지지 않았다(M0).
	또는	
	T3 N2 M0	암은 췌장에 국한되어 있고, 4 cm(1.6 인치)보다 크고(T3), **및** 4 개 이상의 근처 림프절로 전이되었다(N2). 원위 부위로 퍼지지 않았다(M0).
	또는	
	T4 Any N M0	암은 췌장 외부와 근처 주요 혈관 안으로 성장하고 있다(T4). 암은 근처 림프절로 퍼졌거고 그렇지 않았을 수 있다(Any N). 원위 부위로 퍼지지 않았다(M0).
IV	Any T Any N M1	암은 간, 복막(복강 내벽), 폐 또는 뼈와 같은 원위 부위로 퍼졌다(M1). 임의의 크기일 수 있고(Any T), 근처 림프절로 퍼졌거고 그렇지 않았을 수 있다(Any N).

[0066]

[0067] Adapted from - www(dot)cancer(dot)org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/staging(dot)html

[0068] 특정 실시예에 따르면, 전이성 췌장 선암종은 췌장관 선암종이다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같이, "췌장관 선암종"(PDAC)은 외분비 췌장암의 한 유형이다. 이것은 덕트(duct)로 불리는 췌장의 작은 관(tube)을 감싸는 세포(위 다이어그램의 관 세포)에서 발생한다. 이들은 효소를 함유하는 소화액(digestive juice)을 주요 췌장관으로 운반한 다음, 십이지장(duodenum)(소장의 첫 번째 부분)으로 운반한다. PDAC는 췌장의 두부(head)에서 가장 자주 발견되지만, 췌장의 어느 곳에서나 성장할 수 있다.

[0070] 특정 실시예에 따르면, PDAC는 관내 유두상 점액 신생물을 포함한다.

[0071] 일부 실시예에서, 췌장암은 재발성 췌장암이다.

[0072] 일부 실시예에서, 췌장암은 차도가 있은 후 재발하였다.

[0073] 일부 실시예에서, 개인은 측정 가능한 질병(예를 들어, RECIST 기준에 따른)을 갖는다.

[0074] 일부 실시예에서, 개인은, 예를 들어, CT 스캔(또는 MRI)에 의해 측정 가능한 하나 이상의 전이성 종양을 갖는다.

[0075] 일부 실시예에서, 췌장암은 절제 불가능한 췌장암이다. 일부 실시예에서, 췌장암은 절제 가능한 췌장암이다.

[0076] 일부 실시예에서, 췌장암은 경계성 절제 가능(borderline resectable)하다.

[0077] 일부 실시예에서, 췌장암의 주요 위치는 췌장의 두부이다. 일부 실시예에서, 췌장암의 주요 위치는 췌장의 몸체이다. 일부 실시예에서, 췌장암의 주요 위치는 췌장의 미부(tail)이다.

[0078] 본원에 사용된 바와 같이, "피험자"는 전이성 췌장 선암종으로 진단된 인간 피험자를 나타낸다.

[0079] 일부 실시예에서, 피험자는 여성이다. 일부 실시예에서, 개인은 남성이다. 일부 실시예에서, 개체는 약 65세 미만(약 60세, 55세, 50세, 45세, 또는 40세 미만과 같은)이다. 일부 실시예에서, 피험자는 적어도 약 65세(적어도 약 70세, 75세, 또는 80세와 같은)이다.

[0080] 특정 실시예에 따르면, 피험자는 적어도 18세이다.

[0081] 특정 실시예에 따르면, 치료는 췌장 선암종에 대한 제1선 치료 후이다.

[0082] 따라서, 본원에 기술된 방법, 물품, 및 조성물은 또한 췌장암에 대한 사전 치료(prior treatment)가 실패했거나 실질적으로 실패한 후, 또는 췌장암이 제1선 요법(first line therapy)에 실질적으로 반응하지 않은 후에 제2선 또는 제3선 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 개인은 본원에 기술된 치료를 받기 전에 췌장암(예를 들어, 전이성 췌장암)을 치료하기 위한 적어도 일 선의 요법(예를 들어, 화학 요법 또는 면역 요법)을 받았다. 일부 실시예에서, 환자는 일 선의 요법(1 line of therapy) 또는 이 선의 요법(2 lines of therapy)(예를 들어, 일 선의 화학 요법 또는 면역 요법)을 받았다. 따라서, 본원에 기술된 치료는 제2선 요법으로서 사용될 수 있다. 본원에 기술된 이전 선의 요법(prior line of therapy)은 이전 선의 화학 요법 또는 면역 요법일 수 있다. 제1선 요법은 젬시타빈, 5-FU, 마시티닙(masitinib), 파클리탁셀(paclitaxel), 트라메티닙(trametinib) 및/또는 에를로티닙(erlotinib) 중 임의의 것을 포함할 수 있다.

[0083] 특정 실시예에 따르면, 제1선 치료는 젬시타빈 기반 화학 요법, 예를 들어, 그 중에서도 Gemzar™라는 상표명의 젬시타빈 기반 화학 요법이다.

[0084] 특정 실시예에 따르면, 질병은 제1선, 예를 들어, 젬시타빈 기반 화학 요법을 사용한 치료를 중단한 후에 방사선학적 진행(radiographic progression)을 보여주었다.

[0085] 본원에 사용된 바와 같이, "치료(treating)"라는 용어는 상태(condition)의 진행을 폐지, 실질적으로 억제, 지연 또는 반전시키고, 전이성 췌장 선암종의 임상 증상을 실질적으로 개선하는 것을 포함한다.

[0086] 특정 실시예에 따르면, 피험자는 전이성 췌장 선암종으로 진단된다.

[0087] 특정 실시예에 따르면, 전이성 췌장 선암종은 조직학적으로 확인된다(이전에 또는 새로이 생검된).

[0088] 특정 실시예에 따르면, 피험자는 고형 종양에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) v 1.1에 기초하여 측정 가능한 질병(≥1개의 측정 가능한 병변)을 갖는다.

[0089] 특정 실시예에 따르면, 이전에 조사된 영역에 위치한 종양 병변은 이러한 병변에서 진행이 입증된 경우 측정 가능한 것으로 간주된다.

[0090] 특정 실시예에 따르면, 피험자는 관내 유두상 점액 신생물을 포함하는 (이전에 또는 새로이 생검된) 전이성 절제 불가능한 췌장 선암종을 조직학적으로 확인하였다.

[0091] 특정 실시예에 따르면, 췌장암은 샘꽈리 세포 암종(acinar cell carcinoma), 췌장 모세포종(pancreaticoblastoma), 악성 낭포성 신생물(malignant cystic neoplasm), 내분비 신생물(endocrine neoplasm), 편평상피 세포 암종(squamous cell carcinoma), 바터 팽대부 주위 십이지장(Vater and periampullary duodenal) 또는 총담관(common bile duct) 악성 종양이 아니다.

[0092] 특정 실시예에 따르면, 피험자는 장 폐색(bowel obstruction)을 갖지 않는다.

[0093] 특정 실시예에 따르면, 피험자는 면역 결핍이 아니다.

[0094] 특정 실시예에 따르면, 피험자는 치료 전 2년 동안 전신 치료가 필요한(즉, 질병 조절 치료제, 코르티코 스테로이드, 또는 면역억제 약물의 사용으로) 활성 자가면역 질병을 갖지 않는다.

[0095] 특정 실시예에 따르면, 피험자는 스테로이드가 필요한 (비감염성) 간질성 폐렴(pneumonitis) 또는 현재 간질성 폐렴의 병력을 갖지 않는다.

[0096] 특정 실시예에 따르면, 피험자는 간질성 폐 질병(interstitial lung disease)의 병력을 갖지 않는다.

[0097] 본원에 사용된 바와 같이, BL-8040(이전에 "BKT140"으로 명명됨)으로도 지칭된 "SEQ ID NO: 1에 제시된 펩티드"는 암 치료를 위한 새로운 요법인 고도로 선택성인 CXCR4 길항제이다. 이 펩티드는 높은 친화성(IC_{50} 0.54 ~ 4.5 nM)으로 CXCR4에 결합하고 그 기능을 억제하는 방향족 고리로 캡핑된 14개 잔기의 고리형 합성 펩티드이다 [Tamamura H, Hiramatsu K, Kusano S, Terakubo S, Yamamoto N, Trent JO, et al. Synthesis of potent CXCR4 inhibitors possessing low cytotoxicity and improved biostability based on T140 derivatives. Org Biomol Chem 2003;1:3656-3662].

[0098] 특정 실시예에 따르면, BL-8040은 물과 0.45% 염화나트륨(1/2 생리식염수)에 잘 용해되는 백색 내지 회백색 분말 합성 폴리펩티드로서 제조된다. 이는 BioConnection B.V.(구, MSD)(Kloosterstraat 9, 5349 AB Oss, Netherlands)에 의해 현행 우수제조관리기준(current Good Manufacturing Practice, cGMP)에 따라 제조된다.

[0099] PD1{프로그램된 사멸(Programmed Death) 1, CD279로도 알려짐}은 활성화된 T 세포, B 세포, NK 세포, 및 골수 세포와 같은 여러 면역 세포의 표면에 발현되는 Ig 유전자 상과의 부분인 55 kDa I형 막 관통 단백질이다. PD-1은 막 근위(membrane proximal) 면역 수용체 티로신 억제 모티프(ITIM)와 막 원위(membrane distal) 티로신 기반 스위치 모티프(ITSM)를 함유한다.

[0100] PD-1 상의 ITIM의 존재는, 이 분자가 세포질 포스파타아제(cytoplasmic phosphatase)의 동원에 의해 항원 수용체 신호 전달을 약화시키는 작용을 한다는 것을 나타낸다.

[0101] 특정 실시예에 따르면, PD1 단백질은 다음의 GenBank Number NP_005009에 제공된 것과 같은 인간 단백질을 나타낸다. PD-1에 대한 두 리간드, PD-L1과 PD-L2(B7-DC로도 알려진)가 확인되었다.

[0102] 발현 및 기능의 PD1 패턴은 세포 유형에 좌우된다. PD1 발현은 이펙터 T 세포 활성화 뒤에 유도된다. 리간드 결합시, PD1은, 예를 들어, 포스파타아제 SHP2를 통해 T 세포 활성화에 관여하는 키나아제를 억제하여, 억제 신호를 전달한다. 반대로, PD1은 조절 T 세포에서 고도로 발현되고, 리간드 결합시 이들의 증식을 향상시킬 수 있다. PD-1은 또한 B 세포와 NK 세포를 포함하는 다른 활성화된 비-T 림프구 서브세트(subset)에서 유도되고, 리간드 결합시 이들의 항체 생산과 용해 활성(lytic activity)을 각각 제한하는 억제 신호를 전달한다 [Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12, 252-264].

[0103] 본원에 사용된 바와 같이, "항 PD-1"은 PD-1에 결합하고 PD1의 생물학적 기능을 방지 및/또는 억제하는 항체를 나타낸다.

[0104] 특정 실시예에 따르면, PD1 길항제는 PD1에 의한 면역 세포(예를 들어, T 세포, B 세포, NK 세포)로의 신호 전달을 방지 및/또는 억제해서; PD1 면역 억제 활성을 억제한다.

[0105] 이 발명에서 사용된 바와 같은 "항체"라는 용어는 온전한 분자(intact molecule)뿐만 아니라, 그 기능적 단편

(항원의 에피토프에 결합할 수 있는)을 포함한다.

[0106] 본원에 사용된 바와 같이, "에피토프(epitope)"라는 용어는 항체의 파라토프(paratope)가 결합하는 항원 상의 임의의 항원 결정기(antigenic determinant)를 나타낸다. 에피토프 결정기(epitopic determinant)는 일반적으로 아미노산 또는 탄수화물 측쇄와 같은 분자의 화학적으로 활성인 표면 그룹(surface grouping)으로 이루어지고, 일반적으로 특정 3차원 구조 특징뿐만 아니라, 특정 전하 특징을 갖는다.

[0107] 특정 실시예에 따르면, 항체 단편은 단일 사슬, Fab, Fab'와 $F(ab')_2$ 단편, Fd, Fcab, Fv, dsFv, scFvs, 디아바디(diabody), 미니바디(minibody), 나노바디(nanobody), Fab 발현 라이브러리 또는 HLA 제한 방식으로 항원의 에피토프에 결합할 수 있는 VH 및 VL과 같은 단일 도메인 분자를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0108] 본 발명의 일부 실시예를 실행하기 위해 적합한 항체 단편은, 면역 글로불린 경쇄(immunoglobulin light chain)(본원에서 "경쇄"로 지칭됨)의 상보성 결정 영역(complementarity-determining region, CDR), 면역 글로불린 중쇄(본원에서 "중쇄"로 지칭됨)의 상보성 결정 영역, 경쇄의 가변 영역, 중쇄의 가변 영역, 경쇄, 중쇄, Fd 단편, 및 Fv, 단일 사슬 Fv Fv (scFv), 이황화 안정화 Fv (dsFv), Fab, Fab', 및 F(ab')2와 같은 경쇄와 중쇄 모두의 전체 가변 영역을 필수적으로 포함하는 항체 단편, 또는 항체의 Fc 영역을 포함하는 항체 단편을 포함한다.

[0109] 본원에 사용된 바와 같이, "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"이라는 용어는 중쇄와 경쇄 폴리펩티드의 가변 영역 내에서 발견되는 항원 결합 영역을 나타내기 위해 상호 교환적으로 사용된다. 일반적으로 항체는 각각의 VH에서 세 개의 CDR(CDR HI 또는 HI; CDR H2 또는 H2; 및 CDR H3 또는 H3)과 각각의 VL에서 세 개의 CDR(CDR LI 또는 LI; CDR L2 또는 L2; 및 CDR L3 또는 L3)을 포함한다.

[0110] 가변 영역 또는 CDR을 구성하는 특정 항체에서 아미노산 잔기의 정체성(identity)은 이 기술분야에 잘 알려진 방법을 사용하여 결정될 수 있고, Kabat 등에 의해 정의된 서열 변동성(sequence variability)(예를 들어, Kabat et al., 1992, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C. 참고), Chothia 등에 의해 정의된 구조 루프 영역의 위치(예를 들어, Chothia et al., Nature 342:877-883, 1989. 참고), Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어(현재 Accelrys®, Martin et al., 1989, Proc. Natl Acad Sci USA. 86:9268; and world wide web site www(dot)bioinf-org(dot)uk/abs 참고)를 사용하는 Kabat와 Chothia 사이의 절충안, 접촉 정의에 의해 정의된 바와 같은 사용 가능한 복잡한 결정 구조(MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745, 1996 참고), 및 "형태적 정의(conformational definition)"(예를 들어, Makabe et al., Journal of Biological Chemistry, 283:1156-1166, 2008 참고)와 같은 방법을 포함한다.

[0111] 본원에 사용된 바와 같이, "가변 영역"과 "CDR"은 접근법의 조합을 포함해서 이 기술분야에 알려진 임의의 접근법에 의해 정의된 가변 영역과 CDR을 나타낼 수 있다.

[0112] 경쇄와 중쇄 모두의 전체 또는 필수적으로 전체 가변 영역을 포함하는 기능성 항체 단편은 다음과 같이 정의된다:

[0113] (i) Fv, 2개의 사슬로 표현된 경쇄의 가변 영역(VL)과 중쇄의 가변 영역(VH)으로 이루어지는 유전적으로 조작된 단편으로 정의;

[0114] (ii) 단일 사슬 Fv("scFv"), 유전적으로 융합된 단일 사슬 분자로서 적합한 폴리펩티드 링커에 의해 연결된, 경쇄의 가변 영역과 중쇄의 가변 영역을 포함하는 유전적으로 조작된 단일 사슬 분자.

[0115] (iii) 이황화 안정화 Fv ("dsFv"), 유전적으로 조작된 이황화 결합에 의해 연결된, 경쇄의 가변 영역과 중쇄의 가변 영역을 포함하는 유전적으로 조작된 항체.

[0116] (iv) Fab, 전체 항체를 효소 파파인(enzyme papain)으로 처리하여 온전한 경쇄와, 가변 및 그 CH1 도메인으로 이루어진 중쇄의 Fd 단편을 생성함으로써 얻을 수 있는 항체 분자의 1가 항원 결합 부분을 함유하는 항체 분자의 단편;

[0117] (v) Fab', 전체 항체를 펩신 효소로 처리한 다음, 환원시켜 얻을 수 있는 항체 분자의 1가 항원 결합 부분을 함유하는 항체 분자의 단편(항체 분자당 2개의 Fab' 단편이 얻어짐);

[0118] (vi) F(ab')2, 전체 항체를 효소 펩신으로 처리하여 얻을 수 있는 항체 분자의 1가 항원 결합 부분을 함유하는

항체 분자의 단편(즉, 두 개의 이황화 결합에 의해 결합된 Fab' 단편의 이합체);

[0119] (vii) 단일 도메인 항체 또는 나노바디는 항원에 충분한 친화성을 나타내는 단일 VH 또는 VL 도메인으로 구성되고;

[0120] (viii) Fcab, 항체의 Fc 영역에 항원 결합 능력을 도입하여 항원 결합 도메인으로서 개발된 항체의 Fc 부분을 함유하는 항체 분자의 단편.

[0121] 다중 클론(polyclonal) 및 단일 클론(monoclonal) 항체뿐만 아니라, 이들의 단편을 생산하는 방법은 이 기술분야에 잘 알려져 있다(예를 들어, 본원에 참조로 포함되어 있는, Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1988 참고).

[0122] 항체를 생성하기 위한 예시적인 방법은, 항체 분자의 생체내 생산 유도, 면역 글로불린 라이브러리의 스크리닝(Orlandi D.R. et al., 1989. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86:3833-3837; Winter G. et al., 1991. Nature 349:293-299) 또는 배양에서 연속 세포주에 의한 단일 클론 항체 분자의 생성을 사용한다. 이들은 하이브리도마 기술(hybridoma technique), 인간 B 세포 하이브리도마 기술, 및 엡스타인바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV)-하이브리도마 기술을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다(Kohler G. et al., 1975. Nature 256:495-497; Kozbor D. et al., 1985. J. Immunol. Methods 81:31-42; Cote RJ. et al., 1983. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 80:2026-2030; Cole SP. et al., 1984. Mol. Cell. Biol. 62:109-120).

[0123] 생체내에서 항체 생성시 표적 항원이 너무 작아서 적절한 면역원성 반응을 유도하지 못 하는 경우, 이러한 항원{합텐(hapten)}은 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanin, KLH) 또는 혈청 알부민(serum albumin) [예를 들어, 소 혈청 알부민(BSA)] 담체(carrier)와 같은 항원적으로 중성 담체에 결합될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 5,189,178과 5,239,078 참고). 합텐을 담체에 결합시키는 것은 이 기술분야에 잘 알려진 방법을 사용하여 실행될 수 있다. 예를 들어, 아미노기에 대한 직접 결합(coupling)이 실행될 수 있고, 선택적으로, 형성된 이미노 연결(imino linkage)의 환원이 이어질 수 있다. 대안적으로, 담체는 디시클로헥실 카르보디이미드 또는 다른 카르보디이미드 탈수제와 같은 축합제를 사용하여 결합될 수 있다. 링커 화합물을 또한 사용하여 커플링을 실행할 수 있고; 호모이작용성 및 헤테로이작용성 링커 모두는 일리노이 록포드 소재 Pierce Chemical Company에서 입수할 수 있다. 그 다음, 생성된 면역원성 복합체(immunogenic complex)는 마우스, 토끼 등과 같은 적합한 포유류 피험자에 주사될 수 있다. 적합한 프로토콜은 혈청에서 항체의 생산을 증대시키는 일정에 따라 보조제(adjuvant)의 존재하에 면역원의 반복된 주입을 수반한다. 면역 혈청의 역가(titer)는 이 기술분야에 잘 알려진 면역 검정 절차를 사용하여 쉽게 측정될 수 있다.

[0124] 수득된 항혈청(antisera)이 직접 사용될 수 있거나, 위에 기술된 바와 같이 단일 클론 항체를 수득할 수 있다.

[0125] 본 발명의 일부 실시예에 따른 항체 단편은 항체의 단백질 분해 가수분해(proteolytic hydrolysis)에 의해 제조되거나, 단편을 암호화하는 DNA의 대장균(E. coli) 또는 포유류 세포(예를 들어, 중국 햄스터 난소 세포 배양 또는 다른 단백질 발현 시스템)에서의 발현에 의해 제조될 수 있다.

[0126] 항체 단편은 통상적인 방법으로 전체 항체의 펩신 또는 파파인 소화에 의해 얻을 수 있다. 예를 들어, 항체 단편은 F(ab')2로 표시된 5S 단편을 제공하기 위해 펩신을 사용한 항체의 효소 절단에 의해 생성될 수 있다. 이 단편은 티올 환원제, 및 선택적으로 이황화 연결의 절단으로 생긴 설프히드릴기(sulfhydryl group)에 대한 차단기(blocking group)를 사용하여 추가로 절단되어, 3.5S Fab' 1가 단편을 생성할 수 있다. 대안적으로, 펩신을 사용하는 효소 절단은 2개의 1가 Fab' 단편과 Fc 단편을 직접 생산한다. 이들 방법은, 예를 들어, Goldenberg, 미국 특허 번호 4,036,945와 4,331,647, 및 이 안에 포함된 참고문헌에 의해 기술되고, 이 특허는 본원에 전부 참조로 포함된다. Porter, R. R. [Biochem. J. 73: 119-126 (1959)]을 또한 참고한다. 단편이 온전한 항체에 의해 인식되는 항원에 결합하는 한, 1가 경쇄-중쇄 단편을 형성하기 위한 중쇄의 분리, 단편의 추가 절단, 또는 다른 효소, 화학, 또는 유전 기술과 같은 항체를 절단하는 다른 방법이 또한 사용될 수 있다.

[0127] 위에 기술된 바와 같이, Fv 단편은 VH와 VL 사슬의 연합(association)을 포함한다. 이 연합은 Inbar 등에 기술된 바와 같이 비공유(noncovalent)일 수 있다 [Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 69:2659-62 (19720]. 대안적으로, 가변 사슬은 분자간 이황화 결합에 의해 연결되거나, 글루타르 알데히드와 같은 화학 물질에 의해 가교될 수 있다. 바람직하게는, Fv 단편은 펩티드 링커에 의해 연결된 VH 및 VL 사슬을 포함한다. 이들 단일 사슬 항원 결합 단백질(sFv)은 올리고뉴클레오티드에 의해 연결된 VH 및 VL 도메인을 암호화하는 DNA 서열을 포함한 구조 유전자를 구축함으로써 제조된다. 구조 유전자는 발현 벡터에 삽입되고, 이어서 이 발현 벡터는 대장균과 같은 숙주 세포 안으로 도입된다. 재조합 숙주 세포는 두 개의 V 도메인을 가교하는 링커 펩티드로 단일 폴리펩티드 사슬

을 합성한다. sFv를 생성하는 방법은, 예를 들어, Whitlow and Filpula, Methods 2: 97-105 (1991); Bird et al., Science 242:423-426 (1988); Pack et al., Bio/Technology 11:1271-77 (1993); 및 본원에 전부 참조로 포함되어 있는 미국 특허 번호 4,946,778에 기술되어 있다.

[0128] 또 다른 형태의 항체 단편은 단일 상보성 결정 영역(CDR)을 암호화하는 펩티드이다. CDR 펩티드("최소 인식 단위")는 당해 항체의 CDR을 암호화하는 유전자를 구축하여 얻을 수 있다. 이러한 유전자는, 예를 들어, 폴리메라아제 연쇄 반응(polymerase chain reaction)을 사용하여 항체 생산 세포의 RNA로부터 가변 영역을 합성함으로써 제조된다. 예를 들어, Larrick and Fry [Methods, 2: 106~10 (1991)]를 참고한다.

[0129] 언급된 바와 같이, 항체 단편은 "Fcab"로 명명된 항체의 Fc 영역을 포함할 수 있다. 이러한 항체 단편은 전형적으로 항체의 CH2-CH3 도메인을 포함한다. Fcabs는 항체의 구조 루프 영역, 즉 중쇄의 CH3 영역에서 적어도 하나의 변형을 포함하도록 조작된다. 이러한 항체 단편은, 예를 들어, 다음과 같이 생성될 수 있다: 적어도 하나의 구조 루프 영역(예를 들어, Fc 영역)을 포함하는 항체를 암호화하는 핵산을 제공하는 단계, 적어도 하나의 구조 루프 영역의 적어도 하나의 뉴클레오티드 잔기를 변형하는 단계, 변형된 핵산을 발현 시스템에서 운반하는 단계, 변형된 항체를 발현시키는 단계, 발현된 변형된 항체를 에피토프와 접촉시키는 단계, 및 변형된 항체가 에피토프에 결합하는지 결정하는 단계. 예를 들어, 본원에 전부 참조로 포함되어 있는 미국 특허 번호 9,045,528과 9,133,274를 참고한다.

[0130] 비인간(예를 들어, 쥣과 동물) 항체의 인간화 형태는, 비인간 면역 글로불린에서 유도된 최소한의 서열을 함유하는, 면역 글로불린, 면역 글로불린 사슬 또는 이의 단편{예를 들어, Fv, Fab, Fab', $F(ab')_2$ 또는 항체의 다른 항원 결합 부분서열(subsequence)}의 키메라 분자(chimeric molecule)이다. 인간화 항체는, 수용자의 상보적 결정 영역(CDR)을 형성하는 잔기가 원하는 특이성, 친화성 및 용량(capacity)을 갖는 마우스, 쥐, 또는 토끼와 같은 비인간 종(공여자 항체)의 CDR의 잔기로 대체된 인간 면역 글로불린(수용자 항체)을 포함한다. 일부 경우에, 인간 면역 글로불린의 Fv 프레임워크 잔기는 상응하는 비인간 잔기로 대체된다. 인간화 항체는 수용자 항체나 수입된 CDR(imported CDR) 또는 프레임워크 서열에서 발견되지 않은 잔기를 또한 포함할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 하나, 전형적으로 두 개의, 실질적으로 모든 가변 도메인을 포함할 것이고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비인간 면역 글로불린의 것들에 해당하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역 글로불린 컨센서스 서열(consensus sequence)의 것들이다. 인간화 항체는 또한 면역 글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로는 인간 면역 글로불린의 것을 최적으로 포함할 것이다 [Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature, 332:323-329 (1988); and Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2:593-596 (1992)].

[0131] 비인간 항체를 인간화하는 방법은 이 기술분야에 잘 알려져 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 비인간인 공급원으로부터 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이러한 비인간 아미노산 잔기는, 전형적으로 수입 가변 도메인(import variable domain)에서 가져온 수입 잔기(import residue)로 흔히 불린다. 인간화는 인간 항체의 상응하는 서열을 설치류의 CDRs 또는 CDR 서열로 치환함으로써, 본질적으로 Winter와 동료의 방법을 따라 수행될 수 있다 [Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science, 239:1534-1536 (1988)]. 따라서, 이러한 인간화 항체는 키메라 항체이고(미국 특허 번호 4,816,567), 여기에서, 온전한 인간 가변 도메인보다 실질적으로 더 적은 것이 비인간 종의 상응하는 서열로 치환되었다. 실제로, 인간화 항체는 전형적으로 일부 CDR 잔기 및 가능하면 일부 FR 잔기가 설치류 항체의 유사한 부위로부터의 잔기로 치환된 인간 항체이다.

[0132] 인간 항체는 또한 파지 디스플레이 라이브러리(phage display library)를 포함하는 이 기술분야에 알려진 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다 [Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581 (1991)]. Cole 등과 Boerner 등의 기술은 인간 단일 클론 항체의 제조에도 사용할 수 있다 [Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985) and Boerner et al., J. Immunol., 147(1):86-95 (1991)]. 유사하게, 인간 항체는 인간 면역 글로불린 자리(loci)를 유전자이식 동물(transgenic animal), 예를 들어, 내인성 면역 글로불린 유전자가 부분적으로 또는 완전히 비활성화된 마우스에 도입함으로써 제조될 수 있다. 도전시, 인간 항체 생산이 관찰되고, 이는 유전자 재배열, 조립, 및 항체 레퍼토리를 포함하는 모든 점에서 인간에게 보이는 것과 매우 유사하다. 이 접근법은, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,661,016, 및 다음의 과학 간행물: Marks et al., Bio/Technology 10,: 779-783 (1992); Lonberg et al., Nature 368: 856-859 (1994); Morrison, Nature 368 812-13 (1994); Fishwild et al., Nature Biotechnology 14, 845-51 (1996); Neuberger, Nature

Biotechnology 14: 826 (1996); and Lonberg and Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13, 65-93 (1995)에 기술된다.

[0133] 본 발명에 사용하기에 적합한 항 PD1 항체는 특히 위의 상세한 설명에 비추어 이 기술분야에 잘 알려진 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 이 기술분야에서 인정된 항 PD1 항체가 사용될 수 있다. 항 PD1 항체의 예는, 예를 들어, Topalian 등의 NEJM 2012, 미국 특허 번호 7,488,802; 8,008,449; 8,609,089; 6,808,710; 7,521,051; 및 8168757, 미국 특허 출원 공개 번호 20140227262; 20100151492; 20060210567; 및 20060034826, 국제 특허 출원 공개 번호 WO2008156712; WO2010089411; WO2010036959; WO2011159877; WO2013/019906; WO2014159562; WO2011109789; WO01/14557; WO2004/004771; 및 WO2004/056875에 개시되고, 이들은 본원에 전부 참조로 포함된다.

[0134] 본 발명의 일부 실시예에 따라 사용될 수 있는 특정 항 PD1 항체는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:

[0135] 니볼루맙(Nivolumab)(MDX1106, BMS-936558, ONO-4538로도 알려짐), BMY에 의해 Opdivo로 판매됨, WHO 약물 정보, Vol.27, No.1, pages 68~69 (2013)에 기술된 구조를 갖고, 그 리간드 PD-L1과 PD-L2에 의해 PD-1의 활성화에 결합하고 이를 차단하는 완전히 인간 IgG4 항체;

[0136] 피딜리주맙(Pidilizumab)(CureTech에 의해 생산된 CT-011, hBAT, hBAT-1로도 알려짐), PD-1에 결합하는 인간화 단일 클론 IgG1 항체;

[0137] AMP-514(AZY 및 MedImmune에 의해 생산된 MEDI-0680로도 알려짐), PD-1에 결합하는 인간화 단일 클론 IgG4 항체.

[0138] PCT 특허 출원 번호 WO2008/156712에 기술되어 있는 인간화 항체 h409Al 1, h409A16, 및 h409A17;

[0139] 특정 실시예에 따르면, 항 PD-1은 펨브롤리주맙(Merck에 의해 생산된 MK-3475, Keytruda, SCH 900475로도 알려짐)이다. WHO 약물 정보, Vol.27, No.2, pages 161~162 (2013)에 기술된 구조를 갖고, 그 리간드에 의해 PD-1의 활성화에 결합하고 이를 차단하는 인간화 단일 클론 IgG4 항체;

[0140] 언급된 바와 같이, 본 교시는 질병의 치료를 위한 화학 요법의 사용을 고려한다. 예는, 젬타비신, FOLFIRINOX, 에를로티닙, 5-플루오로우라실, 파클리탁셀, nab-파클리탁셀, 도세탁셀, 카페시타빈, 옥살리플라틴 시스플라틴, FOLFOXIRI, 아브락산, 항 CD40 항체, 오레고보맙(oregovomab), 넬피나비르(Nelfinavir), 세툭시맙(cetuximab), 테가푸르(tegafur), 류코보린, 이리노테칸, 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0141] 특정 실시예에 따르면, 화학 요법은 토포이소머라아제 억제제인 이리노테칸이다.

[0142] 이리노테칸은 에스테라아제 효소(esterase enzyme)에 의해 더 활성 대사 산물인 SN-38로 변환된다. 이리노테칸의 화학명은 (S)-4,11-디에틸-3,4,12,14-테트라하이드로-4-히드록시-3,14-디옥소-1H-피라노[4',4'-:6,7]-인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일-[1,4'-비피페리딘]-1'-카르복실레이트이다. 이리노테칸 염산염 3수화물은 또한 CPT-11이라는 명칭 및 상표명 CAMPTOSAR®로도 불린다.

[0143] 토포이소머라아제 억제제는 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유사체(예를 들어, 설폰화 시클로덱스트린)와 같은 생체 적합성 중합체에 컨쥬게이트된 캄프토테신일 수 있다. 예를 들어, 토포이소머라아제 억제제는 캄프토테신, 이리노테칸, SN-38 또는 기타 토포이소머라아제 1 억제제 화합물에 화학적으로 결합된 시클로덱스트린 함유 중합체일 수 있다. 시클로덱스트린-캄프토테신 컨쥬게이트된 토포이소머라아제 1 억제제는 매주 6, 12, 또는 18 mg/m2 투여, 또는 2주에 한 번 12, 15 또는 18 mg/m2 투여를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 용량으로 투여될 수 있다. 캄프토테신-시클로덱스트린 컨쥬게이트 토포이소머라아제 1 억제제(예를 들어, "CRLX101"로 명명된 캄프토테신을 갖는 시클로덱스트린 함유 중합체 컨쥬게이트), 및 이를 제조하기 위한 관련 중간체의 예는, 예를 들어, Greenwald et al., Bioorg. Med. Chem., 1998, 6, 551-562뿐만 아니라, 미국 특허 출원 2010/0247668, 미국 특허 출원 2011/0160159 및 미국 특허 출원 2011/0189092에 개시된다.

[0144] 토포이소머라아제 억제제는 또한 이리노테칸, 캄프토테신 또는 토포테칸과 같은 토포이소머라아제 억제제의 리포솜 제제일 수 있다. 리포솜 이리노테칸(예를 들어, MM-398, "nal-IRI"로도 불림)은 이리노테칸의 매우 안정화된 리포솜 제제로, 이리노테칸의 지속적 노출을 제공하고, 종양의 활성 대사 산물 SN-38을 세포 주기(cell cycle)의 더 민감한 S기(phase) 동안 더 높은 비율의 세포에 제공한다. MM-398은 다양한 암 유형에서 바람직한 전임상 및 임상 활성을 나타낸 리포솜 이리노테칸이고, 젬시타빈 기반 요법을 따르는 질병 진행 후 췌장의 전이

성 선암종 환자를 위해 5-FU/LV와 조합하여 미국에서 최근 승인되었다. 유리 이리노테칸과 비교해서, nal-IRI는 MM-398 및 SN-38의 장기적인 국소 종양 노출로 확장된 PK 프로파일을 갖는다. SN-38은 종양보다 정상 조직에서 더 빨리 제거되기 때문에, MM-398에 비해 벨리파립(veliparib)의 지연된 투약(dosing)은 동시 벨리파립 독성(concurrent veliparib toxicity)이 없는 경우 최대 이리노테칸 유도 독성의 예상된 창(expected window)을 통과할 수 있게 할 것이라는 가설이 세워진다. 그러나, SN-38의 종양 수준은 후속 벨리파립 투약시 지속될 것으로 예상되므로, 종양 조직에 동시에 작용하고 상승 작용(synergy)을 유지하는 양쪽 약물의 능력을 유지한다.

[0145] 하나의 적합한 리포솜 Top1 억제제 제제는 상표명 ONIVYDE®로 입수 가능한 리포솜 이리노테칸이다. (이리노테칸 리포솜 주사)(Merrimack Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, Mass.), 이전에 FDA 승인 전에 "MM-398"로 명명됨, ONIVYDE와 생물학적 동등성인(bioequivalent) 리포솜 이리노테칸 제품. ONIVYDE/MM-398(이리노테칸 리포솜 주사)은 정맥내 사용을 위해 리포솜에 캡슐화된 이리노테칸 수크로소페이트(sucrosofate) 염으로서 이리노테칸을 포함한다. 약물 제품 리포솜은 직경이 약 110 nm인 작은 단층상 지질 이중층 소포(unilamellar lipid bilayer vesicle)로, 이는 수크로소페이트 염으로서 겔화되거나 침전된 상태의 이리노테칸을 함유하는 수성 공간을 캡슐화한다. 리포솜 담체는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC) 6.81 mg/mL; 콜레스테롤 2.22 mg/mL; 및 메톡시-말단 폴리에틸렌 글리콜(MW 2000)-디스테아로일 포스파티딜 에탄올아민(MPEG-2000-DSPE) 0.12 mg/mL로 구성된다. 각 mL는 또한 완충제로서 2-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]에탄설폰산(HEPES) 4.05 mg/mL; 등장성 시약(isotonicity reagent)으로서 염화나트륨 8.42 mg/mL를 함유하고, *ONIVYDE*/MM-398은 약 100 nm 직경의 리포솜에 캡슐화된 수크로소페이트 염으로서 겔화되거나 침전된 상태의 약 80,000개 분자의 이리노테칸을 포함하는 것으로 여겨진다.

[0146] 예를 들어, 알부민 결합 파클리탁셀(Abraxane), 에를로티닙(Tarceva), 또는 카페시타빈(Xeloda)과 같은 다른 약물과 조합되거나, 방사선(radiation)과 조합된(화학방사선조사(chemoradiation)로 불림), 젬시타빈(예를 들어, Gemzar™) 또는 젬시타빈 기반 화학 요법.

[0147] 본원에 사용된 바와 같이, "류코보린"은 전형적으로 Onivyde(R) 및 5-FU와 조합하여 투여되는 폴리닌산(folinic acid)을 나타낸다.

[0148] 5-FU는 티미딜레이트 신타아제(TS) 억제제이다. 이 효소의 작용을 중단시키면 DNA 복제에 필요한 뉴클레오시드인 피리미딘 티미딘(pyrimidine thymidine)의 합성이 차단된다. 티미딜레이트 신타아제는 디옥시우리딘 모노포스페이트(deoxyuridine monophosphate, dUMP)를 메틸화하여 티미딘 모노포스페이트(thymidine monophosphate, dTMP)를 형성한다. 5-FU의 투여는 dTMP의 부족을 일으켜서, 빠르게 분열하는 암 세포는 티민 없는 사멸(thymineless death)을 통해 세포 사멸을 거친다. 칼슘 폴리네이트는 감소된 폴리네이트의 외인성 공급원(exogenous source)을 제공하여, 5-FU-TS 복합체를 안정화시키고, 이에 따라서 5-FU의 세포 독성을 증가시킨다. 5-FU는 그 중에서도 Adrucil이라는 상표명으로 판매된다.

[0149] 특정 실시예에 따르면, 화학 요법은 복수의 화학요법제, 예를 들어, 적어도 2개, 또는 적어도 3개, 예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개의 화학요법제를 포함한다.

[0150] 특정 실시예에 따르면, 화학 요법은 이리노테칸(예를 들어, 리포솜 캡슐화된, 예를 들어, Onivyde(R)), 5-FU 및 류코보린을 포함한다.

[0151] 특정 실시예에 따르면 치료는 옥살리플라틴을 포함하지 않는다.

[0152] 위에 기술된 펩티드, 항체 및 화학 요법("작용제")은 그 자체로, 또는 적합한 담체 또는 부형제와 혼합된 약학 조성물로 피험자에게 투여될 수 있다. 각 작용제는 별도의 제제로 제제화되거나 이들 중 적어도 일부는 단일 제제에 조합될 수 있다.

[0153] 본원에 사용된 바와 같이, "약학 조성물(pharmaceutical composition)"은 생리학적으로 적합한 담체 및 부형제와 같은 다른 화학 성분과 본원에 기술된 하나 이상의 활성 성분의 조합제(preparation)를 나타낸다. 약학 조성물의 목적은 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 하는 것이다.

[0154] 본원에서 "활성 성분"이라는 용어는 생물학적 효과에 책임이 있는 작용제, 예를 들어, SEQ ID NO: 1, 펨브롤리주맙, 이리노테칸(예를 들어, 리포솜 캡슐화된, 예를 들어, Onivyde(R)), 5-FU 및 류코보린을 나타낸다.

[0155] 이하, 상호 교환적으로 사용될 수 있는 "생리학적으로 허용 가능한 담체" 및 "약학적으로 허용 가능한 담체"라는 어구는 유기체에 큰 자극을 일으키지 않고 투여된 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 폐지하지 않는 담체 또

는 희석제를 나타낸다. 이들 어구에는 보조제가 포함된다.

[0156] 본원에서 "부형제"라는 용어는 활성 성분의 투여를 더욱 용이하게 하기 위해 약학 조성물에 첨가되는 불활성 물질을 나타낸다. 부형제의 예는 제한 없이 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당과 다양한 유형의 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 식물성 기름 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0157] 약물의 제제화 및 투여를 위한 기술은 "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 최신판에서 찾을 수 있고, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0158] 적절한 투여 경로는, 예를 들어, 경구, 직장, 경점막(transmucosal), 특히, 근육내, 피내(intradermal), 피하(subcutaneous) 및 골수내(intramedullary) 주사뿐만 아니라, 척수강내(intrathecal), 직접 심실내(direct intraventricular), 심장내(intracardiac), 예를 들어, 우심실 또는 좌심실 강 안으로, 공통 관상 동맥 안으로, 정맥내, 복강내, 비강내, 또는 안내(intraocular) 주사를 포함하는 경비(transnasal), 장내(intestinal) 또는 비경구(parenteral) 전달을 포함할 수 있다.

[0159] 대안적으로, 예를 들어, 환자의 조직 영역에 직접 약학 조성물을 주사함으로써, 전신 방식(systemic manner)보다는 국소 방식으로 약학 조성물을 투여할 수 있다.

[0160] 특정 실시예에 따르면, 본 발명의 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 피하 투여된다.

[0161] 특정 실시예에 따르면, 항 PD-1 항체(예를 들어, 펨브롤리주맙) 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 정맥내 투여된다.

[0162] 특정 실시예에 따르면, 화학 요법 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 정맥내 투여된다.

[0163] 본 발명의 일부 실시예의 약학 조성물은, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조(dragee-making), 빻기(levigating), 에멀션화(emulsifying), 캡슐화, 포괄(entrapping) 또는 동결 건조 공정에 의해, 이 기술분야에 잘 알려진 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0164] 따라서, 본 발명의 일부 실시예에 따라 사용하기 위한 약학 조성물은, 활성 성분을 약학적으로 사용될 수 있는 조합제로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 좌우된다.

[0165] 본 발명의 일부 실시예와 관련하여 사용하기에 적합한 약학 조성물은 활성 성분이 의도된 목적을 이루는 데 효과적인 양으로 함유된 조성물을 포함한다. 보다 구체적으로, 특정 실시예에 따르면, 치료 유효량(therapeutically effective amount)은 장애(즉, 전이성 췌장 선암종)의 증상을 예방, 완화 또는 개선하거나, 치료중인 피험자의 생존을 연장시키는 데 효과적인 활성 성분의 양을 의미한다.

[0166] 특정 실시예에 따르면, 본 발명의 펩티드 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 0.1 내지 10 mg/kg 체중, 0.1 내지 2 mg/kg 체중, 0.1 내지 1 mg/kg 체중, 0.3 내지 10 mg/kg 체중, 0.3 내지 2 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여된다.

[0167] 특정 실시예에 따르면, BL-8040은 1 ~ 2 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다.

[0168] 특정 실시예에 따르면, BL-8040은 1.25 ~ 1.5 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다.

[0169] 특정 실시예에 따르면, BL-8040은 1.25 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다.

[0170] 특정 실시예에 따르면, BL-8040은 피하(SC) 투여된다.

[0171] 특정 실시예에 따르면, 항 PD-1, 예를 들어, 펨브롤리주맙은 0.001 내지 30 mg/kg 체중, 0.001 내지 20 mg/kg 체중, 0.001 내지 10 mg/kg 체중, 0.001 내지 1 mg/kg 체중, 0.01 내지 30 mg/kg 체중, 0.01 내지 20 mg/kg 체중, 0.01 내지 10 mg/kg 체중, 0.01 내지 1 mg/kg 체중, 0.1 내지 30 mg/kg 체중, 0.1 내지 20 mg/kg 체중, 0.1 내지 10 mg/kg 체중, 0.1 내지 5 mg/kg 체중, 1 내지 약 30 mg/kg 체중, 1 내지 약 20 mg/kg 체중 또는 2 내지 약 10 mg/kg 체중, 0.5 내지 약 30 mg/kg 체중, 0.5 내지 약 20 mg/kg 체중, 0.5 내지 약 20 mg/kg 체중, 1 내지 약 5 mg/kg 체중, 1 내지 약 5 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여된다.

[0172] 특정 실시예에 따르면, 항 PD-1, 예를 들어, 펨브롤리주맙은 2.85 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0173] 특정 실시예에 따르면, 항 PD-1, 예를 들어, 펨브롤리주맙은 1~500 mg, 1~400 mg, 1~300 mg, 1~200 mg, 10~500 mg, 50~500 mg, 100~500 mg, 100~300 mg 또는 150~450 mg의 용량으로 투여된다.

[0174] 특정 실시예에 따르면, 항 PD-1(예를 들어, 펨브롤리주맙)은 정맥내(IV) 투여된다.

[0175] 특정 실시예에 따르면, 항 PD-1은 200 mg의 고정 용량(fixed dose)으로 투여된다.

[0176] 특정 실시예에 따르면, 화학 요법은 정맥내 투여된다.

[0177] 특정 실시예에 따르면, 화학 요법은 이 분야에 알려진 내약 용량(tolerated dose)에 따라 투여된다.

[0178] 특정 실시예에 따르면, 용량은 Onivyde® 70 mg/m^2, 류코보린 400 mg/m^2 및 플루오로우라실 2400 mg/m^2이다.

[0179] 투여 식이요법(regimen)은 다음과 같을 수 있다:

[0180] IV Onivyde®를 90분 동안, 이어서 IV 류코보린 400 mg/m^2를 30분 동안, 이어서 IV 플루오로우라실 2400 mg/m^2를 46시간 동안, 2주에 한 번 투여한다.

[0181] 특정 실시예에 따르면, 치료는 상기 펩티드를 사용한 단일 요법 기간에 이어, 상기 펩티드, 상기 항 PD-1, 및 상기 화학 요법을 사용한 병용 요법을 포함한다.

[0182] 본원에 사용된 바와 같이, "단일 요법"은 암을 치료하기 위해 단일 약물을 사용하는 것을 나타낸다. 이 용어는 질병 자체와 관련이 없는 증상을 치료하기 위해 다른 약(medications)을 사용하는 것을 배제하지 않는다. 예를 들어, 진통제 및/또는 항히스타민제, 및/또는 구토 방지제(anti-nausea) 약의 사용은 단일 요법 기간 동안 여전히 고려된다. 이 용어는 단일 요법 시간 동안 항암 약물(이렇게 정의되는)의 사용을 배제한다.

[0183] 특정 실시예에 따르면, 단일 요법의 기간은 최대 7일이다.

[0184] 특정 실시예에 따르면, 단일 요법의 기간은 5일(예를 들어, 매일)이다.

[0185] 본원에 사용된 바와 같이, "병용 요법"은 본 발명의 실시예에서와 같이 복수의 항암 약물(펩티드, 화학 요법, 항 PD-1)의 사용을 나타낸다.

[0186] 특정 실시예에 따르면, 상기 화학 요법과 상기 항 PD-1을 사용한 병용 요법은 6~10일차에 개시된다.

[0187] 특정 실시예에 따르면, 상기 화학 요법과 상기 항 PD-1을 사용한 병용 요법은 8일차에 개시된다.

[0188] 특정 실시예에 따르면, 병용 요법은 상기 화학 요법으로 2주마다, 상기 항 PD-1로는 3주마다 반복된다.

[0189] 특정 실시예에 따르면, 펩티드는 단일 요법 기간에 투여된 다음, 항체 투여 및 화학 요법이 이어진다.

[0190] 특정 실시예에 따르면, 펩티드를 사용한 병용 요법은 비연속일, 48시간 간격으로(선택적으로는 상기 화학 요법 후 적어도 24시간), 1주에 두 번 10일차에 개시된다.

[0191] 특정 실시예에 따르면, 단일 요법은 1~5일차에 매일 수행된다.

[0192] 이론에 얽매이지 않으면서, 세포 독성 화학 요법은 종양 사멸을 유도하고 종양 부담을 감소시킨다고 암시된다. 세포 독성 화학 요법은 면역원성 세포 사멸을 유도하여 새로운 종양 반응성 T 세포 클론의 활성화 및 확장을 일으킬 수 있다. BL-8040은 이러한 T 세포가 종양 코어로 침투하는 것을 촉진한다. BL-8040은 T-reg 및 (골수 유래 억제 세포) MDSC를 감소시켜 면역 억제 미세 환경을 감소시킨다. 펨브롤리주맙은 종양 내 T 세포의 활성을 유지/복원한다.

[0193] 다음은 본 발명의 특정 실시예이고, 따라서:

[0194] 주입용 펨브롤리주맙(MK-3475) 용액은 100 mg/4 mL의 펨브롤리주맙(MK-3475)을 함유하는 일회용 타입 I 유리 바이얼에 공급된 멸균, 비발열성 수용액이다. 이 제품은 본질적으로 외부 미립자가 없는 방부제를 함유하지 않는 용액이다.

[0195] 화학 요법: Onivyde®/5-FU/LV

[0196] Onivyde는 주사액: 단일 용량 바이얼에서 백색 내지 연황색의 불투명한 리포솜 분산액으로서 43 mg/10 mL의 이리노테칸 유리 염기이다.

[0197] 플루오로우라실 주사액은 2.5 g/50 mL(50 mg/mL) 플루오로우라실을 함유하는 바이얼로서 약국 벌크 포장으로 공급된다.

[0198] 주사용 류코보린 칼슘은 멸균 동결 건조 분말로 공급된다. 350 mg 바이얼은 방부제가 없다. 비활성 성분은 350 mg 바이얼에 대해 염화나트륨 140 mg/바이얼이다. 수산화나트륨 및/또는 염산은 제조 중에 pH를 약 8.1로 조정하는 데 사용된다. 1 mg의 류코보린 칼슘은 0.002 mmol의 류코보린과 0.002 mmol의 칼슘을 함유한다.

[0199] BL-8040은 1일차에 시작해서 매일 5일차까지 5일 동안 단일 요법으로 매일 1.25 mg/kg의 SC 주사로 투여된다. 피험자는 매일 아침에 한 번 BL-8040의 SC 주사를 맞는다. BL-8040 관련 국소 주사 부위 반응 및/또는 전신 반응의 발생을 최소화하기 위해 진통제와 함께 또는 진통제 없이 전신 항히스타민제를 사용한 예비 투약(pre-medication)이 투여될 수 있다.

[0200] 특정 실시예에 따르면, BL-8040 주사 부위는 임의의 국소 주사 부위 반응의 심각성을 최소화하기 위해 회전된다. 복원(reconstitution) 후 용량 부피가 2 ml보다 크면, 주사액은 주사당 2 ml 미만을 갖도록 분할된다: 치료 전문가의 재량대로, 단일 용량 투여는 분할되고 하나를 초과하는 부위에 주사될 수 있다. 특정 실시예에 따르면, 치료의 병용 기간에 동일한 지시가 적용될 수 있다.

[0201] 특정 실시예에 따르면, 다음 번 BL-8040 주사의 투여 전에 측정된 WBC의 현저한 증가(예를 들어, WBC > 60,000/$\mu\ell$) 및/또는 백혈구울혈(leukostasis)의 증거의 경우에, BL-8040 주사는 생략되는 것으로 이해될 것이다. BL-8040 치료는 백혈구울혈의 징후가 없거나 WBC가 ≤ 60,000/$\mu\ell$ 값으로 감소하는 경우 재개된다.

[0202] 단일 요법 후, BL-8040은 3주 기간 주기의 펨브롤리주맙과 2주 주기의 화학 요법을 사용한 병용 치료의 일부로서 투여된다. 특정 실시예에 따르면, 투약(dosing)은 다음과 같다:

[0203] 병용 기간 동안, BL-8040은 비연속일, 48시간 간격으로 화학 요법 후 적어도 24시간에, 1주에 두 번, 아침 동안 SC 주사로서 투여된다.

[0204] 펨브롤리주맙을 사용한 치료는 단일 요법 기간 후에 병용 요법의 일부로서 시작된다. 병용 기간 동안 펨브롤리주맙은 각 3주 치료의 1일차에 30분 IV 주입을 사용하여 200 mg의 용량으로서 투여된다. 특정 실시예에 따르면, 펨브롤리주맙은 관리상의 이유로 각 주기의 예정된 1일차 전 또는 후에 최대 3일까지 투여될 수 있다.

[0205] 특정 실시예에 따르면, 펨브롤리주맙은 30분 IV 주입을 사용하여 200 mg의 용량으로 투여된다. 주입 펌프의 가변성을 고려하면, -5분과 +10분 사이의 창이 허용된다(즉, 주입 시간은 30분 -5분/+10분임).

[0206] 특정 실시예에 따르면, 펨브롤리주맙이 BL-8040과 같은 날에 제공되는 경우, BL-8040은 펨브롤리주맙 주입이 끝난 후 1시간(±0.5시간)에 투여되어야 하는 것으로 이해될 것이다.

[0207] 특정 실시예에 따르면, 펨브롤리주맙이 화학 요법과 같은 날에 제공되는 경우, 펨브롤리주맙이 먼저 투여된 다음, 화학 요법이 이루어져야 하는 것으로 이해될 것이다.

[0208] 특정 실시예에 따르면, Onivyde는 LV 및 5-FU 전에 투여된다. Onivyde 70 mg/m^{2}를 IV 주입으로서 90분 동안, 이어서 LV 400 mg/m^2 IV를 30분 동안, 이어서 5-FU 2400 mg/m^2 IV를 46시간 동안, 2주마다 투여한다. UGT1A1*28 대립 유전자(allele)에 대해 동형 접합(homozygous)인 환자는 50 mg/m^{2}의 Onivyde®를 개시할 것이고, 나중에 허용되는 경우 용량은 증가할 수 있다(예를 들어, 35회 주기).

[0209] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 특정 치료 식이요법을 도시한다.

[0210] 효능 테스트는, 예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 5, 10회 또는 그 이상의 요법 주기(예를 들어, 도 1에 개시된 바와 같은) 후에, 본원에 기술된 바와 같은 식이요법 실행 중 언제든지 수행될 수 있다. 명확히 하기 위해, 주기는, 예를 들어, 펨브롤리주맙 3주 주기 치료 일정에 따른 병용 치료를 나타낸다.

[0211] **효능 테스트(Efficacy testing)**

[0212] 영상 촬영 평가(Imaging Assessment)

[0213] 영상 촬영(imagining)은 반응을 평가하기 위해 사용된다. 예를 들어, CT 또는 MRI가 사용될 수 있다. 각 피험자에 대해 치료 전반에 걸쳐 동일한 영상 촬영 방법이 사용되어야 한다.

[0214] 특정 실시예에 따르면, 영상 촬영 평가는 다음에 수행될 수 있다:

[0215] 치료 피험자 선택 시간.

[0216] 단일 요법 기간이 끝나는 5일차.

[0217] 주기 2(Cycle 2)의 말에 병용 치료를 한 다음, 3주기마다 최대 1년의 치료(주기 17), 및 그 다음에, 치료가 끝날 때까지 4주기마다 치료.

[0218] 특정 실시예에 따르면, RECIST 1.1은 면역 치료제의 치료에서 보이는 독특한 종양 반응 특징을 설명하도록 조정된다. 퀌브롤리주맙 및 BL-8040과 같은 작용제는 내인성 암 특이적 면역 반응을 강화하여 항종양 효과를 일으킬 수 있다. 이러한 접근법으로 보이는 반응 패턴은 세포 독성제(cytotoxic agent)에서 보이는 반응의 전형적인 시간 경로를 넘어서 확장될 수 있고, 종양 부담의 초기 증가 또는 심지어 새로운 병변의 출현 후 임상 반응을 나타낼 수 있다:

[0219] ● 방사선 영상 촬영(radiologic imaging)이 초기 진행성 질병을 확인하는 경우, 아래의 지속적인 치료 옵션으로 진행성 질병을 확인하기 위해 4주 이상 뒤에 종양 평가를 반복해야 한다.

[0220] ● 반복적인 영상 촬영이 최저점(nadir)에 비해 20% 미만의 종양 부담 증가를 나타내는 경우, 안정되거나 개선된 이전의 새로운 병변(초기 진행성 질병의 원인으로 확인된 경우) 및 안정되고/개선된 비표적 병변(초기 진행성 질병의 원인으로 확인된 경우) 치료가 계속/재개될 수 있다.

[0221] ● 반복적인 영상 촬영이 아래의 시나리오 목록 중 임의의 것으로 인해 진행성 질병을 확인하는 경우, 피험자는 치료가 중단된다.

[0222] ● 종양 부담의 증가 또는 감소 여부를 결정할 때, 모든 표적 병변뿐만 아니라 비표적 병변도 고려된다.

[0223] 반복적인 영상 촬영에서 진행성 질병이 확인되는 시나리오:

[0224] ● 종양 부담은 최저점에 비해 ≥ 20% 증가하고 적어도 5 mm 절대 증가를 유지한다.

[0225] ● 초기 진행성 질병을 유발하는 비표적 병변이 악화된다(정성적).

[0226] ● 초기 진행성 질병을 유발하는 새로운 병변이 악화된다(정성적).

[0227] ● 마지막 평가 이후 새로운 추가 병변(들).

[0228] 방사선 진행성 질병의 초기 증거가 있는 피험자의 경우, 반복적인 영상 촬영이 얻어질 때까지 피험자를 계속 치료할지 여부는 치료 의사의 재량이다. 이러한 임상 판단 결정은 수행 상태, 임상 증상, 및 실험실 데이터를 포함해서 피험자의 전반적인 임상 상태를 기준으로 해야 한다. 피험자는 다음 기준에 의해 정의된 바와 같이 임상적으로 안정되면, 진행성 질병의 확인을 기다리면서 계속해서 치료를 받을 수 있다:

[0229] ● 질병 진행을 나타내는 징후 및 증상의 부재

[0230] ● ECOG 성능 상태의 감소가 없음

[0231] ● 질병의 급속한 진행 부재

[0232] ● 긴급한 대안적인 의료 개입을 요구하는 중요한 해부학적 부위에서의 진행성 종양{예를 들어, 척수 압박(cord compression)}의 부재.

[0233] 가능하면, 진행이 확인될 때까지 피험자는 중단되어서는 안 된다. 초기 방사선학적 진행에도 불구하고 치료를 계속하는 이 허용은 일부 피험자가 면역 요법 시작 후 처음 몇 달 동안 일시적인 종양 발적(tumor flare)을 보일 수 있지만, 후속 질병 반응을 보일 수 있다는 관찰을 고려한다. 임상적으로 불안정한 것으로 간주되는 피험자는 진행성 질병을 확인하기 위해 반복적인 영상 촬영이 필요하지 않다.

[0234] 의사가 질병 진행을 평가하고 피험자가 임상적으로 안정된 경우(위에 설명된), 진행성 질병을 나타내는 첫 번째 종양 영상 촬영 후 적어도 4주 후에 피험자를 계속 치료하고 영상 촬영하는 것은 의사의 재량이다. 그 다음, 후속 종양 영상 촬영(follow-up tumor imaging)이 진행성 질병을 확인하는지 여부를 결정하기 위해 의사는 irRECIST를 따를 것이다. 질병 진행이 확인되지 않은 피험자는, 위에 상세히 설명된 조건을 만족한다면, 치료를 계속할 수 있고 진행이 확인될 때까지 정기적인 영상 촬영 일정 간격을 따를 수 있다.

[0235] irRECIST 질병 평가

[0236] 위에서 언급한 바와 같이, 종양 영상 촬영이 초기 질병 진행을 나타내는 경우, 연구 부위(study site)는 치료를 계속하고, ≥ 4주 뒤에 영상 촬영을 반복하고, irRECIST에 따라 종양 반응 또는 확인된 진행을 평가하도록 선택할 수 있다.

[0237] **생검 분석(Biopsy Analysis)**

[0238] 특정 실시예에 따르면, 생검은 스크리닝시 수행될 수 있고 종양 돌연변이 부담(tumor mutation burden, TMB), PD-L1 및 DNA 불일치 복구 상태(mismatch repair status)에 대해 평가될 것이다.

[0239] **혈액 샘플링 및 처리**

[0240] 안전성 및 효능 분석, 예를 들어, CBC, 항약물 항체 역가(anti-drug antibodies titer) 및 BL-8040 혈장 농도의 측정을 위해 샘플이 수집된다.

[0241] 본 발명의 일부 실시예의 조성물은, 원할 경우, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 제형(dosage form)을 함유할 수 있는 FDA 승인 키트와 같은 팩(pack) 또는 디스펜서 장치(dispenser device)로 제공될 수 있다. 팩은 예를 들어, 블리스터 팩(blister pack)과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여 설명서가 첨부되어 있을 수 있다. 팩 또는 디스펜서에는 또한 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 관련된 주의사항(notice)이 들어있을 수 있고, 이 주의사항은 조성물의 형태 또는 인간 또는 가축 투여에 대한 기관의 승인을 반영한다. 이러한 주의사항은 예를 들어, 처방약물에 대해 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인된 라벨링 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 위에 상세히 추가 설명된 바와 같이, 표시된 상태의 치료를 위해, 상용성 약학 담체에 제제화된 본 발명의 조합제를 포함하는 조성물이 또한 제조되고, 적절한 용기 안에 넣어지고, 라벨을 붙일 수 있다.

[0242] 본원에 사용된 바와 같이 "약"이라는 용어는 ±10%를 나타낸다.

[0243] "포함하다(comprises)", "포함하는(comprising)", "포함한다(includes)", "포함하는(including)", "갖는(having)" 및 이들의 동근어는, "포함하지만, 이에 제한되지 않는"을 의미한다.

[0244] "~로 이루어지는"이라는 용어는 "포함하고 이에 제한되는"을 의미한다.

[0245] "~로 필수 구성된"이라는 용어는, 추가 성분, 단계 및/또는 부분이 청구된 조성물, 방법 또는 구조의 기본 및 새로운 특징을 실질적으로 바꾸지 않는 경우에만, 조성물, 방법 또는 구조가 추가 성분, 단계 및/또는 부분을 포함할 수 있음을 의미한다.

[0246] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태("a", "an" 및 "the")는 본 문맥이 명확하게 달리 명시하지 않는 한, 복수의 대상을 포함한다. 예를 들어, "화합물" 또는 "적어도 하나의 화합물"이라는 용어는 이들의 혼합물을 포함해서 복수의 화합물을 포함할 수 있다.

[0247] 이 출원 전반에 걸쳐, 이 발명의 다양한 실시예는 범위 형식(range format)으로 제공될 수 있다. 범위 형식의 설명은 단지 편의와 간결함을 위한 것이고, 본 발명의 범위에 대한 완고한 제한으로 해석되어서는 안 된다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 범위에 대한 설명은 가능한 모든 하위 범위뿐만 아니라, 해당 범위 내의 개별 수치 값을 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위에 대한 설명은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위 범위뿐만 아니라, 해당 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 및 6을 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 이것은 범위의 폭에 관계 없이 적용된다.

[0248] 수치 범위가 본원에 표시될 때마다, 이는 표시된 범위 내의 인용된 모든 숫자(분수 또는 정수)를 포함하는 것을 의미한다. 첫 번째 표시 숫자와 두 번째 표시 숫자 "사이의 범위인/범위" 및 첫 번째 표시 숫자"부터" 두 번째 표시 숫자"에 이르는 범위인/범위"라는 구는, 본원에서 상호 교환적으로 사용되고, 첫 번째 표시된 숫자와 두 번째 표시된 숫자 및 그 사이의 모든 분수와 정수를 포함하는 것을 의미한다.

[0249] 본원에 사용된 바와 같이 "방법"이라는 용어는, 화학, 약리학, 생물학, 생화학 및 의학 분야의 실무자에 의해 알려진 방식, 수단, 기술 및 절차에 알려지거나, 또는 이들로부터 용이하게 개발된 이러한 방식, 수단, 기술 및 절차를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 주어진 작업을 수행하기 위한 방식, 수단, 기술 및 절차를 나타낸다.

[0250] 명확성을 위해 별개의 실시예의 문맥으로 기술된 본 발명의 특정한 특징은 또한 단일 실시예에서 조합하여 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 반대로, 간결함을 위해 단일 실시예의 문맥으로 기술된 본 발명의 다양한 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적절한 하위 조합으로 또는 본 발명의 임의의 다른 기술된 실시예에서 적절하게 제공될 수 있다. 다양한 실시예의 문맥으로 기술된 특정한 특징은, 실시예가 이러한 요소 없이 작용하지 않는 한, 이러한 실시예의 필수적인 특징인 것으로 간주되지 않는다.

[0251] 위에 기술되고 아래 청구범위 섹션에서 청구된 바와 같은 본 발명의 다양한 실시예와 양상은 다음의 예에서 실

험적인 지지를 발견한다.

[0252] **예**

[0253] 이제, 위의 설명과 함께 본 발명의 일부 실시예를 비제한적인 방식으로 예시하는 다음의 예를 참조한다.

[0254] **예 1**

[0255] **목적**

[0256] 연구의 목적은 전이성 췌장 선암종이 있는 피험자에서 리포솜 이리노테칸 (Onivyde®)/5-플루오로우라실/류코보린(5-FU/LV)과 조합된 BL8040/펨브롤리주맙의 효능과 안전성을 평가하는 것이다. 단독 및 조합하여 제공되는 경우 BL-8040의 작용 메커니즘은 혈액과 종양 조직 샘플을 사용하여 추가로 연구된다.

[0257] **연구 종점**

[0258] **1차 종점(Primary Endpoint)**

[0259] 고형 종양에서 반응 평가 기준(RECIST) v 1.1 기준에 따라 결정된 객관적 반응률($ORR_{RECIST1.1}$).

[0260] **2차 종점(Secondary Endpoint)**

[0261] ● irRECIST 기준에 따라 결정된 객관적 반응률($ORR_{irRECIST}$).

[0262] ● OS.

[0263] ● PFS.

[0264] ● RECISIT 1.1($DC_{RECIST1.1}$)에 따른 질병 통제는 부분 반응(PR), CR 및 SD의 합으로 정의된다.

[0265] **안전성 및 내성**

[0266] ● TEAE

[0267] ● 실험실 안전성 데이터

[0268] ● 활력 징후

[0269] ● ECG

[0270] ● 신체 검사(PE)

[0271] ● 전반적인, 및 AE로 인한 조기 연구 중단

[0272] **탐색(Exploratory)**

[0273] ● 기준선으로부터 종양 표지자(tumor marker)(CA19-9)의 변화.

[0274] ● 추가 종양 조직 분석.

[0275] **예 2**

[0276] **연구 설계**

[0277] 이것은 전이성 췌장 선암종이 있는 피험자의 개방 라벨(open-label), 단일 군(single arm), IIa 단계 연구이다. 이 연구는 다음 두 기간으로 이루어진다:

[0278] ● *단일 요법 기간:* 1주일, 1~5일차에 BL-8040을 사용하는 치료

[0279] ● *병용 요법:*

[0280] ○ 2주마다 Onivyde®/5-FU/LV, 3주에 한 번 펨브롤리주맙, 및 1주에 두 번 BL-8040.

[0281] 젬시타빈 기반 화학 요법을 사용한 제1선 치료 후 진행된 전이성 췌장 선암종이 있는 피험자는 등록되어 5일 동안 BL-8040 단일 요법을 받은 다음, BL-8040, 펨브롤리주맙 및 화학 요법의 병용 치료를 받는다.

[0282] 단일 요법 기간 동안, 적격한 피험자는 1~5일차에 BL-8040의 SC 주사(1.25 mg/kg)를 매일 맞는다.

[0283] 8일차부터는, 피험자는 다음으로 이루어지는 병용 기간을 시작할 것이다:

[0284] ● 2주마다, 90분 동안 IV Onivyde® 70 mg/m^2, 이어서 30분 동안 IV 류코보린(LV) 400 mg/m^2, 이어서 46시간 동안 IV 플루오로우라실(5-FU) 2400 mg/m^2.

[0285] ● 3주에 한 번 펨브롤리주맙 200 mg.

[0286] ● 10일차에 시작해서, 1주에 두 번 및 화학 요법 투약(chemotherapy dosing) 후 적어도 24시간에 BL-8040.

[0287] 병용 요법은 최대 35회의 치료(약 2년) 동안 계속되거나, 진행, 임상적 악화 또는 조기 종료까지 (어느 것이 먼저 오는지에 관계 없이) 계속된다.

[0288] 독립 데이터 모니터링 위원회(DMC)는 피험자 복지를 보장하기 위해 DMC 헌장에 따라 축적된 연구 데이터를 검토한다. 중대한 AE(SAE)는 연구 전반에 걸쳐 지속적으로 모니터링된다.

[0289] 피험자의 축적된 데이터에 대한 안전성 검토는 처음 6명의 피험자와 잠재적으로 시차를 두고 12명의 피험자{안전성 용량 제한 독성(Dose-Limiting Toxicity, DLT) 코호트(Cohort)}가 단일 요법 및 병용 치료를 포함하는 28일의 치료를 완료하였을 때 독립적인 DMC에 의해 수행된다. 안전성 DLT 코호트의 검토를 위해 DMC에 의해 사용될 지침은 아래에 제공된다:

[0290] ● 6명의 피험자 중 0명이 치료의 첫 번째 주기 동안 DLT를 경험하면, 병용 치료는 추가 평가를 위해 적격한 것으로 간주될 것이고, 모집(recruitment)은 중지(pause) 없이 계속될 것이다.

[0291] ● 6명의 피험자 중 1명이 DLT를 경험하면, 안전성 DLT 코호트는 12명의 피험자까지 확장될 것이다.

[0292] ● 6명의 피험자 중 2명 이상이 DLT를 경험하면, DMC는 병용 치료의 위험/이익 비율(risk/benefit ratio)을 평가하고 다음 중 하나 이상을 권장할 것이다: 1) 안전성 DLT 코호트는 12명까지 확장되어야 한다, 2) 프로토콜은 수정되어야 한다, 3) 치료 일정은 변경되어야 한다, 4) 연구는 중단되어야 한다.

[0293] ● 12명의 피험자 중 2명 이하가 확장된 안전성 DLT 코호트에서 DLT를 경험하면, 모집은 전체 제안된 연구 규모까지 계속될 수 있다.

[0294] ● 12명의 피험자 중 2명을 초과하는 피험자가 확장된 안전성 DLT 코호트에서 DLT를 경험하면, DMC는 모집을 중단할지, 또는 프로토콜 수정 여부에 관계 없이 모집을 계속할 수 있는지 여부를 결정할 것이다.

[0295] 효능 데이터는 모집을 중단하지 않고 연구 전반에 걸쳐 평가될 것이다. 평가는 사용 가능한 모든 데이터, 즉, 영상 촬영, 생검, 안전성 평가 등의 검토를 포함할 것이고, 조사된 병용 치료의 임상 이익을 평가할 것이다.

[0296] **예 3**

[0297] **연구 모집단(Study Population)**

[0298] 전이성 *절제 불가능*(*unresectable*) PDAC가 있는 18세 이상의 남성과 여성 피험자가 이 시험(trial)에 등록된다. 포함/제외 기준은, 특정 기준 내에 달리 명시되지 않는 한, 스크리닝 기간 동안 평가된다.

[0299] 가입 기준은 절대적이다. 하나 이상의 포함 기준을 충족시키지 않거나 하나 이상의 제외 기준을 충족시키는 어떠한 피험자도 시험에 참여할 수 없다. 변수의 한계가 기준에 제시된 경우에는, 해당 한계를 초과할 수 없다.

[0300] **포함 기준**

[0301] 이 시험에 참여하는 데 적격하기 위해서는, 피험자가 다음을 충족시켜야 한다:

[0302] 1. 18세 이상.

[0303] 2. 환자는 연구에 들어가기 전에 서면 동의서에 서명해야 한다.

[0304] 3. 조직학적으로 확인된(이전에 또는 새로 생검된) 전이성 절제 불가능 췌장 선암종(관내 유두상 점액 신생물 포함).

[0305] 4. 현장 팀(site team)에 의해서 결정된 RECIST v1.1에 기초하여 측정 가능한 질병(≥1개의 측정 가능한 병변)을 갖는다. 이전에 조사된(irradiated) 부위에 위치한 종양 병변은 이러한 병변에서 진행이 입증된 경우에는 측정 가능한 것으로 간주된다.

[0306] 5. 이전 치료 라인(treatment line).

[0307] 제1선 젬시타빈 기반 화학 요법을 사용한 치료를 중단한 후, 객관적인 방사선학적 진행(objective radiographic progression)을 문서로 기록하였다. 1차 전이성 환자만이 참여가 허용된다. 췌장암으로 이전에 수술을 받은 환자는 참여하지 못할 것이다.

[0308] 6. 종양이 접근 불가능한 것으로 간주되거나 생검이 피험자의 최선의 이익이 아닌 것으로 간주되지 않는 한, 평가할 수 있는 종양 조직 샘플(바람직하게는 간 전이로부터의)을 기꺼이 제출.

[0309] 7. 가장 최근의 이전 화학 요법의 독성 효과(들)를 1등급(Grade 1) 이하(탈모증 제외)로 완전히 분해. 피험자가 > 30 Gy의 주요 수술 또는 방사선 요법을 받은 경우, 이들은 개입(intervention)으로 인한 독성 및/또는 합병증으로부터 회복되었을 것이다.

[0310] 8. ECOG 상태 ≤ 1.

[0311] 9. 적어도 3개월의 기대 수명.

[0312] 10. 아래에 정의된 바와 같이 기준선에서 적절한 기관 기능. 모든 실험실 평가는 치료 개시 후 10일 이내에 수행되어야 한다.

[0313] a. 혈액학:

[0314] ● 백혈구(WBC) ≥ 2,500/mm^3

[0315] ● 절대 호중구 수(absolute neutrophil count)

[0316] ○ ≥ 1500/mm^3

[0317] ● 혈소판 수 ≥ 100,000/mm^3

[0318] ● 헤모글로빈 ≥ 9 g/dL 또는 ≥ 5.6 mmol/L

[0319] ● 헤마토크릿(Hematocrit) ≥ 30%

[0320] b. 신장 기능:

[0321] ● 크레아티닌(Creatinine) ≤ 1.5x 정상 상한(upper limit of normal, ULN) 또는 측정되거나 계산된 크레아티닌 청소율(사구체 여과율[glomerular filtration rate, GFR])을 크레아티닌 수준이 > 1.5x 기관(institutional) ULN인 피험자에 대해서 크레아티닌 또는 (CrCl) ≥ 60 mL/분 대신 또한 사용할 수 있다.

[0322] c. 간 기능:

[0323] ● 총 빌리루빈: 기관 정상 범위 내

[0324] ● 아스파르트산 아미노트랜스페라제(aspartate aminotransferase)/혈청 글루탐산 옥살로아세트산 트랜스아미나제(serum glutamic oxaloacetic transaminase)(AST/SGOT) 및 알라닌 아미노트랜스페라제/혈청 글루타메이트-피루베이트 트랜스아미나제(transaminase)(ALT/SGPT): 간 전이가 있는 피험자에 대해서 ≤ 2.5xULN 또는 ≤ 5xULN.

[0325] d. 응고(coagulation):

[0326] ● INR 또는 PT: PT 또는 PTT가 의도된 항응고제(anticoagulant) 사용의 치료 범위 내에 있는 한, 피험자가 항응고 요법을 받지 않으면 ≤ 1.5xULN.

[0327] ● aPTT: PT 또는 PTT가 의도된 항응고제 사용의 치료 범위 내에 있는 한, 피험자가 항응고 요법을 받지 않으면 ≤ 1.5xULN.

[0328] 11. 피험자는 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

[0329] a. 여성 피험자는 가임 가능성이 없거나, 또는 가임 가능성이 있는 경우, 연구용 약(study medication)을 복용하기 전 72시간 이내에 소변 또는 혈청 임신 테스트에서 음성이어야 한다. 소변 테스트(urine test)가 양성이거나 음성으로 확인될 수 없으면, 혈청 임신 테스트(serum pregnancy test)가 요구될 것이다. 피험자가 적격하기 위해서는 혈청 임신 테스트가 음성이어야 한다. 비가임 가능성(non-childbearing potential)은 다음으로 정의된

다(의학적 이유가 아닌 다른 이유로):

[0330] ● ≥ 45세이고 2년 이상 월경이 없었음

[0331] ● 자궁 절제술(hysterectomy) 및 난소 절제술(oophorectomy) 없이 2년을 초과하는 동안 무월경(amenorrhoeic)이고, 시험전(pretrial)(스크리닝) 평가시 폐경후 범위의 난포 자극 호르몬(Follicle Stimulating Hormone, FSH) 값.

[0332] ● 스크리닝 적어도 6주 전, 자궁 절제술 후(post hysterectomy), 양측 난소 절제술(bilateral oophorectomy), 양측 난관 절제술(bilateral salpingectomy) 또는 양측 난관 결찰(bilateral tubal ligation). 문서로 기록된 자궁 절제술 또는 난소 절제술은 실제 절차의 의료 기록으로 확인되거나 초음파로 확인되어야 한다. 난관 결찰은 실제 절차의 의료 기록으로 확인되어야 하고, 그렇지 않은 경우 피험자는 스크리닝 방문으로 시작해서 연구 요법의 마지막 투약 후 120일까지 연구 전반에 걸쳐 두 가지 적절한 장벽 방법(barrier method)을 기꺼이 사용해야 한다.

[0333] 남성 피험자는 연구 요법의 첫 번째 투약으로 시작해서 연구 요법의 마지막 투약 후 120일까지 적절한 피임 방법을 사용하는 데 동의해야 한다.

[0334] **제외 기준**

[0335] 피험자는 다음과 같은 경우 시험에 참여하는 것에서 제외되어야 한다:

[0336] 1. 샘꽈리 세포 암종, 췌장 모세포종, 악성 낭포성 신생물, 내분비 신생물, 편평상피 세포 암종, 바터 팽대부 주위 십이지장 또는 총담관 악성 종양을 포함하는, 선암종 이외의 췌장 종양이 있는 경우.

[0337] 2. 장 폐색이 있는 피험자.

[0338] 3. 전신 요법을 필요로 하는 활동성 감염이 있거나 통제되지 않는 감염이 있는 경우.

[0339] 4. 진행 중이거나 적극적인 치료가 필요한 알려진 추가 악성 종양이 있는 경우. 잠재적으로 치료 요법을 받은 적절하게 치료된 기저 세포 또는 편평상피 세포 암종 또는 자궁 경부의 제자리 암종(carcinoma in situ of the cervix)은 예외이다.

[0340] 5. 연구 참여를 방해하는 기본 의학적 상태를 갖는 경우.

[0341] 6. 치료 목적으로 투여된 요법에 적합한 질병이 있는 경우.

[0342] 7. 연구 요법에 현재 참여하여 받고 있거나, 연구용 약품(investigational agent)의 연구에 참여하고 연구 요법을 받았거나, 치료의 첫 번째 투약 4주 이내에 연구용 장치를 사용한 경우.

[0343] 8. 면역 결핍 진단을 받았거나 시험 치료(trial treatment)의 첫 번째 투약 전 7일 이내에 전신 스테로이드 요법 또는 임의의 다른 형태의 면역 억제 요법을 받고 있는 경우.

[0344] 9. 연구 1일차(study Day 1) 전 4주 이내에 이전의 항암 단일 클론 항체(mAb)를 갖고 있거나, 4주 이상 이전에 투여된 약품으로 인해 AE로부터 회복되지 않은(즉, 1 등급 이하 또는 기준선에서) 경우.

[0345] 10. 연구 1일차 전 2주 이내에 이전 화학 요법, 표적 소분자 요법 또는 방사선 요법을 받았거나, 이전에 투여된 약품으로 인해 AE로부터 회복되지 않은(즉, 1 등급 이하 또는 기준선에서) 경우.

[0346] 11. 연구 전 2년의 전신 치료가 필요한 (즉, 질병 조절 치료제, 코르티코 스테로이드, 또는 면역억제 약물의 사용으로) 활성 자가면역 질병이 있는 경우.

[0347] 12. 연구 1일차 전 4주 이내에 혈액 제제(혈소판 또는 적혈구 포함)의 수혈을 받았거나, 집락 자극 인자(colony stimulating factor)(과립구 집락 자극 인자[G-CSF], GM-CSF 또는 재조합 에리트로포이에틴(erythropoietin) 포함)의 투여를 받은 경우.

[0348] 13. 스테로이드가 필요한 (비감염성) 폐렴 또는 현재의 폐렴의 병력이 있는 경우.

[0349] 14. 간질성 폐 질병의 병력이 있는 경우.

[0350] 15. O2 포화도 < 92%(실내 공기에서)인 경우.

[0351] 16. 지난 3개월 이내에 불안정 협심증(unstable angina), 새로운 발병 협심증, 지난 6개월 이내에 심근 경색(myocardial infarction), 현재 울혈성 심부전(congestive heart failure) 뉴욕 심장 협회 클래스 III 이상이

있는 경우. 연구 개시 전 6개월 미만에 심실 부정맥(ventricular arrhythmias) 또는 조절되지 않는 혈압, 또는 심각한 동맥 혈전색전증 사례(arterial thromboembolic event)가 있는 경우.

[0352] 17. 치료 조사자의 의견에서, 시험의 결과를 혼동시킬 수 있거나, 시험 전체 기간 동안 피험자의 참여를 방해할 수 있거나, 참여하는 피험자의 최선의 이익이 아닌, 임의의 조건, 요법, 또는 실험실 이상에 대한 이력 또는 현재의 증거를 갖는 경우.

[0353] 18. 시험의 요건과의 협력을 방해하는 공지된 정신과적 또는 약물 남용 장애가 있는 경우.

[0354] 19. 스크리닝 방문으로 시작해서 시험 치료의 마지막 투약 후 120일까지 임신 또는 모유 수유 중이거나, 예상되는 시험 기간 내에 아이를 임신하거나 출산할 것으로 예상되는 경우. 기준선으로부터 72시간 이내에 임신 테스트에서 양성인 여성의 경우.

[0355] 20. 항 PD-1, 항 PD-L1, 또는 항 PD-L2 작용제로 사전 요법(prior therapy)을 받았거나, 피험자가 이전에 Merck MK-3475 임상 시험(clinical trial)에 참여한 적이 있는 경우.

[0356] 21. 스크리닝시 또는 스크리닝 전 임의의 시간에 양성 HIV 테스트(positive HIV test)를 받은 경우. 이전의 양성 HIV 테스트 결과가 없는 환자는 지역 규정에 따라 허용되지 않는 한 스크리닝시 HIV 테스트를 받을 것이다.

[0357] 22. 알려진 활성 B형 간염(스크리닝시 양성 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 테스트를 하는 것으로 정의된) 또는 C형 간염(스크리닝시 양성 HCV 항체 테스트 또는 양성 HCV RNA 테스트를 하는 것으로 정의된)이 있는 경우.

[0358] 23. 알려진 만성 B형 또는 C형 간염의 병력이 있는 경우.

[0359] 24. 연구 요법의 계획된 시작 30일 이내에 생백신(live vaccine)을 맞은 경우. 생 바이러스를 함유하지 않은 계절 독감 백신은 허용된다.

[0360] 25. 알려진 활성 중추 신경계(CNS) 전이 및/또는 암종 수막염(carcinomatous meningitis)이 있는 경우. 주: 이전에 치료한 뇌 전이가 있는 피험자는, 이들이 안정되고{시험 치료의 첫 번째 투약 전 적어도 4주 동안, 각각을 평가하기 위해 동일한 영상 촬영 방식을 사용하여 영상 촬영함으로써 (MRI 또는 컴퓨터 단층 촬영(CT) 스캔) 진행의 증거가 없고, 임의의 신경학적 증상이 기준선으로 돌아오는}, 새롭거나 확대되는 뇌 전이의 증거가 없으며, 시험 치료 전 적어도 14일 동안 스테로이드를 사용하지 않으면 참가할 수 있다. 이러한 예외는 임상적 안정성에 관계 없이 제외되는 암종 수막염을 포함하지는 않는다.

[0361] 26. 펨브롤리주맙 및/또는 임의의 그 부형제에 심각한 과민 반응(≥ 3 등급)이 있는 경우.

[0362] 27. 치료 필요한 임상 복수(clinical ascites)가 있는 경우.

[0363] **피험자 확인(Subject Identification)**

[0364] 동의한 각 피험자는 스크리닝부터 연구 종료까지 또는 피험자가 연구를 종료할 때까지 발생하는 모든 절차에 대해 피험자를 확인하는 데 사용되는 고유한 피험자 번호를 받는다. 각 피험자에게는 하나의 피험자 번호만이 할당된다. 피험자 번호는 다른 피험자에 대해서 재사용되지 않아야 한다.

[0365] 여러 번 선별된 임의의 피험자는 초기 스크리닝 방문시 할당된 원래 피험자 번호를 유지할 것이다. 단일 피험자에는 하나를 초과하는 피험자 번호가 할당될 수 없다.

[0366] **스크리닝 실패(Screening Failure)**

[0367] 스크리닝 기간 동안 임의의 단계에서 가입 기준을 충족하지 못하는 피험자는 스크리닝 실패로 정의된다.

[0368] **요법 또는 평가에서 피험자의 제거, 교체, 또는 조기 철회**

[0369] 피험자는 추가 치료를 침해하지 않고 언제든지 연구 약물 및/또는 이들의 연구 참여를 자유롭게 중단할 수 있다. 조사자는 피험자가 철회를 요청하거나 연구를 계속하는 것이 피험자에게 심각한 안전 위험을 초래할 것으로 결정되면 연구에서 모든 피험자를 철회해야 한다. 환자는 CR의 경우 조기에(즉, 2년 전에) 연구 치료를 종료할 수 있다. 연구 약물을 중단한 피험자는 연구 참여를 계속하겠다는 동의를 철회하지 않는 한, 최대 5년 동안 연구의 생존 추적(survival follow-up)에 계속 참여할 것이다.

[0370] 기준선 방문(Baseline visit) 전 또는 임의의 연구 약물의 첫 번째 주사 전에 연구에서 철회된 피험자는 대체될 것이다.

[0371] 피험자가 안전성 이외의 임의의 이유로 DLT 평가 기간 동안 시험을 중단하는 경우, DLT 평가를 위한 표적 수에 도달하는 것이 적절하다고 판단되면 대체 피험자가 등록될 수 있다. 진행으로 인해 DLT 기간 동안 시험을 중단한 피험자는 DLT 평가를 위해 간주되지는 않을 것이지만, 유효성 분석을 위해 진행된 것으로 간주될 것이다. 대체 피험자는 고유한 치료/번호가 할당될 것이다.

[0372] 피험자의 연구 약물 사용은 다음의 임의의 이유로 중단될 수 있다:

[0373] ● 독성

[0374] ● 사망

[0375] ● 규제 기관의 요청

[0376] ● 스폰서 요청

[0377] ● 주치의(primary care physician) 또는 조사자 요청: 조사자는 연구 철회가 피험자의 최선의 이익이 된다고 결정한다.

[0378] ● 피험자에 의한 동의 철회

[0379] ● 질병 진행

[0380] ● 임신한 여성 피험자

[0381] ● 추적에 실패

[0382] ● 피험자가 연구 절차/연구 프로토콜을 준수하지 않는다.

[0383] ● 기타

[0384] **철회의 처리**

[0385] 피험자가 연구에서 철회하면, 이유를 파악하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 이 정보는 피험자의 증례기록서(Case Report Form, CRF)에 기록된다. 원인에 관계 없이 조기에 연구에서 철회한 모든 피험자는 모든 조기 중단 연구 방문 절차, 안전성 추적 방문(safety follow-up visit)을 거치고, 장기 생존 추적을 계속해야 한다.

[0386] 조사자가 연구 약물과 관련이 있을 수 있다고 생각하는 AE에 의해 철회가 일어난 경우, AE는 필요한 경우 지역 지침에 따라 임상시험심사위원회(institutional review board)/독립윤리위원회(independent ethics committee)(IRB/IEC)에 보고될 것이다.

[0387] 모든 AE는 조사자의 임상적 판단에 따라 결과가 결정되거나 안정화될 때까지 적절한 의료 관리로 추적될 것이다. 모든 추적 정보(follow-up information)는 AE의 분해까지 피험자의 CRF에 기록될 것이다.

[0388] **CR 후 연구 요법의 중단**

[0389] ● 병용 요법으로 적어도 24주 동안 치료를 받고,

[0390] ● 초기 CR이 선언된 날짜 이후에 병용 요법의 적어도 두 번의 치료 주기를 받은

[0391] 확인된 CR에 도달한 피험자에 대해 연구 약물의 중단이 고려될 수 있다.

[0392] **예 4**

[0393] **치료 기간**

[0394] 치료 기간은 다음 두 기간으로 이루어진다:

[0395] ● *단일 요법 기간:* 1~5일차에 매일 투여되는 BL-8040.

[0396] ● *병용 요법:*

[0397] ○ 화학 요법: 2주마다 Onivyde®/5-FU/LV, 3주에 한 번 펨브롤리주맙, 및 1주에 두 번 BL-8040.

[0398] 단일 요법

[0399] 이 기간은 기준선 직후, 바람직하게는 기준선 평가일에 시작되고, 1주일 동안 지속될 것이다. 이 기간 동안,

BL-8040은 1 내지 5일차에 매일 투여된다. BL-8040 관련 국소 주사 부위 반응 및/또는 전신 반응의 발생을 최소화하기 위해 전신 항히스타민제를 사용한 예비 투약이 권장된다.

[0400] **1주차(1~5일차) 절차**

[0401] 1. 각 방문시 AE의 검토.

[0402] 2. 이전의 약물 치료와 수반되는 약물 치료(concomitant medications).

[0403] 3. 투약 전(pre-dose) 1~5일차에 매일, 및 1일과 5일차에 투약 후(post-dose) 4시간(±2시간)에, 차등(differential)이 있는 CBC.

[0404] 4. 투약 전 1일과 5일차 및 투약 후 4시간(±2시간)에 FACS에 의한 면역표현형검사(immunophenotyping)를 위한 혈액.

[0405] 5. 5일차의 직접 PE(Directed PE)(+ 최대 3일이지만, 병용 기간의 시작 전).

[0406] 6. BL-8040의 투약 전, 투약 후 5일차 활력 징후 평가는 조사자 결정에 따라 수집될 수 있다.

[0407] 7. 12 리드(lead) ECG.

[0408] 8. 5일차에 CA 19-9 및 CEA를 위한 혈액(+ 최대 3일이지만, 병용 기간의 시작 전).

[0409] 9. 투약 전 1일과 5일차 및 투약 후 4시간(±2시간)에 CXCR4 및 PD-1 발현을 위한 혈액.

[0410] 10. 5일차 평가를 위한 전이(생검)로부터의 종양 조직 수집(+ 최대 4일이지만, 병용 기간의 시작 전).

[0411] 11. 5일차에 종양 영상 촬영 평가(+ 최대 4일이지만, 병용 기간의 시작 전).

[0412] 12. 5일차에 생물 표지자 상관 연구를 위한 세포, DNA 및 RNA를 위한 혈액(+ 최대 3일이지만, 병용 기간의 시작 전).

[0413] 13. 5일차에 생물 표지자 상관 연구를 위한 혈청(면역 세포)(+ 최대 3일이지만, 병용 기간의 시작 전).

[0414] **병용 치료**

[0415] 주기(Cycle)는 펨브롤리주맙 3주 주기의 치료 일정에 따라 정의된다.

[0416] 8일차(+ 최대 4일)부터 피험자는 다음을 사용한 치료로 이루어지는 병용 기간을 시작할 것이다:

[0417] ● 2주마다, 90분 동안 IV Onivyde® 70 mg/m^2, 이어서 30분 동안 IV LV 400 mg/m^2, 이어서 46시간 동안 IV 5-FU 2400 mg/m^2.

[0418] ● 3주에 한 번 IV 펨브롤리주맙 200 mg.

[0419] ● 10일차에 시작해서, 1주에 두 번 및 화학 요법 투약 후 적어도 24시간에 SC BL-8040 1.25 mg/kg.

[0420] 병용 요법은 진행, 임상적 악화 또는 조기 종료까지 계속된다.

[0421] BL-8040 관련 국소 주사 부위 반응 및/또는 전신 반응의 발생을 최소화하기 위해 전신 항히스타민제를 사용한 예비 투약이 권장된다.

[0422] 다음의 평가는 각 주기에서 수행되어야 한다(달리 명시되지 않는 한, 시간 창(time window)은 ±3일일 것이다).

[0423] 1. 모든 방문시 이전의 약물 치료와 수반되는 약물 치료를 검토한다.

[0424] 2. 모든 방문시 AE의 검토.

[0425] 3. 주기 2(Cycle 2)에서 시작하는 투약 전 1일차의 직접 PE.

[0426] 4. 연구 약물 투여 전 각 주기의 1일차에 활력 징후가 평가될 것이고, 투약 후 활력 징후 평가는 조사자 결정에 따라 수집될 수 있다.

[0427] 5. 체중은 해당 주의 첫 번째 주사 전 병용 치료 기간 동안 매주 초에 평가될 것이다. BL-8040 용량은 이에 따라 조정될 것이다.

[0428] 6. 각 주기의 1일차의 ECOG 성능 상태.

[0429] 7. 연구 약물 투여 전 각 주기의 1일차의 화학 패널(chemistry panel).

[0430] 8. 치료 투여(treatment administration):

[0431] i. 1주에 두 번 BL-8040 투여.

[0432] ii. 각 3주 주기의 1일차의 펨브롤리주맙 투여.

[0433] iii. 2주마다 Onivyde®/5-FU/LV.

[0434] 다음의 평가는 특정 주기에서 수행되어야 한다(달리 명시되지 않는 한, 시간 창은 ±3일이다):

[0435] 1. 차등이 있는 CBC

[0436] a. 주기 1:

[0437] ● WBC 평가를 위한 BL-8040의 처음 3회 용량에 대한 투약 전(BL-8040 주사 전 CBC에 대해서는 창이 허용되지 않는다). 필요하다고 판단되었을 때 추가 평가가 수행되어야 한다.

[0438] ● WBC 평가를 위한 BL-8040의 처음 3회 용량에 대한 주사 후(post-injection) 4시간(±2시간).

[0439] b. 주기 2 및 그 이후:

[0440] ● WBC 평가를 위한 각 치료 주기에서 각 BL-8040의 투약 전(BL-8040 주사 전 CBC에 대해서는 창이 허용되지 않는다). 필요하다고 판단되었을 때 추가 평가가 수행된다.

[0441] 2. 투약 전 주기 1의 1일차 및 병용 치료 후 4시간(±2시간)에 12 리드 ECG.

[0442] 3. 주기 1의 1일차 및 그 후 투약 전 주기 2에서 시작하는 매 2주기의 1일차에 T3{전체(total) 또는 유리(free)}, 유리 T4 및 TSH.

[0443] 4. 임신 테스트 - 주기 2에서 시작하는 매 2주기의 혈청 또는 소변.

[0444] 5. 주기 2에서 시작하는 매 2주기의 1일차에 CA 19-9 및 CEA를 위한 혈액.

[0445] 6. FACS에 의한 면역표현형검사를 위한 혈액:

[0446] ● 주기 1의 15일차 및 주기 2의 21일차.

[0447] 7. 주기 1의 15일차 및 주기 2의 21일차에 CXCR4 및 PD-1 발현을 위한 혈액.

[0448] 8. 생물 표지자 상관 연구를 위한 DNA 및 RNA를 위한 혈액:

[0449] a. 세포, DNA 및 RNA 상관 연구를 위한 혈액은 주기 1/화학 요법의 두 번째 주기 전 15일차 및 주기 3에서 시작하는 매 2주기의 21일차에 수집된다.

[0450] 9. 종양 영상 촬영 평가는 주기 2가 끝난 다음, 최대 1년의 치료(주기 17)까지 3주기마다, 그 다음에 주기 34/종료 방문(2년의 치료)이 끝날 때까지 4주기마다 수행된다.

[0451] 10. 생물 표지자 상관 연구를 위한 혈청은 주기 1/화학 요법의 두 번째 주기 전 15일차 및 주기 3에서 시작하는 매 2주기의 21일차에 수집될 것이다(면역 세포, 수용체 점유, CA19-9).

[0452] 보다 구체적인 실시예는 아래에 개략된다:

[0453] BL-8040

[0454] BL-8040을 사용한 시험 치료는 1일차에 시작해서 매일 5일차까지 1주일 동안 단일 요법으로 매일 1.25 mg/kg의 SC 주사가 투여될 것이다. 피험자는 아침에 매일 한 번 BL-8040의 SC 주사를 맞을 것이다. BL-8040 관련 국소 주사 부위 반응 및/또는 전신 반응의 발생을 최소화하기 위해 진통제와 함께 또는 진통제 없이 전신 항히스타민제를 사용한 예비 투약이 권장된다.

[0455] BL-8040 주사 부위는 임의의 국소 주사 부위 반응의 심각성을 최소화하기 위해 회전될 것이다. 복원 후 용량 부피가 2 ml보다 크면, 주사액은 주사당 2 ml 미만을 갖도록 분할되어야 한다: 조사자의 재량대로, 단일 용량 투여는 분할되고 하나를 초과하는 부위에 주사될 수 있다. 연구의 병용 기간에 동일한 지시가 적용될 수 있다.

[0456] 다음 번 BL-8040 주사의 투여 전에 측정된 WBC의 현저한 증가(WBC > 60,000/㎕) 및/또는 백혈구울혈의 증거의

경우에, BL-8040 주사는 생략될 것이다. BL-8040 치료는 백혈구울혈의 징후가 없거나 WBC가 ≤ 60,000/㎕ 값으로 감소하는 경우 재개될 것이다.

[0457] 단일 요법 후, BL-8040은 3주 기간 주기의 펨브롤리주맙과 병용 치료의 일부로서 투여될 것이다. 투약은 다음과 같을 것이다:

[0458] ● 병용 기간 동안, BL-8040은 비연속일, 48시간 간격으로 화학 요법 후 적어도 24시간에, 1주에 두 번, 아침 동안 SC 주사로서 투여될 것이다.

[0459] 혈액 채취 및 기타 평가는 BL-8040 투여 전에 완료되어야 한다. BL-8040을 사용한 치료는 치료 재개시 프로토콜 내에 정의된 것과 동일한 일정으로 계속될 경우 지연될 수 있고, 즉, 손실된 용량은 보충되지 않을 것이다. 단일 요법 기간 동안 2회를 초과하는 연속 용량을 건너뛰거나, 병용 기간 동안 3회를 초과하는 연속 용량(1주 치료)을 건너뛰는 경우, 조사자는 위험-이익을 평가하고 피험자가 연구 참여를 계속할 수 있는지 여부를 결정한다. 중단의 이유는 피험자의 연구 기록에 문서로 기록되어야 한다.

[0460] 펨브롤리주맙

[0461] 펨브롤리주맙을 사용한 치료는 단일 요법 기간 후에 병용 요법의 일부로서 시작될 것이다. 병용 기간 동안 펨브롤리주맙은 모든 절차와 평가가 완료된 후 각 3주 치료 주기의 1일차에 30분 IV 주입을 사용하여 200 mg의 용량으로서 투여될 것이다. 펨브롤리주맙은 관리상의 이유로 각 주기의 예정된 1일차 전 또는 후에 최대 3일까지 투여될 수 있다.

[0462] 펨브롤리주맙은 30분 IV 주입을 사용하여 200 mg의 용량으로 투여될 것이다. 주입 시간을 가능한 한 30분에 가깝게 맞추기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 그러나 주입 펌프의 가변성을 고려하면, -5분과 +10분 사이의 창이 허용된다(즉, 주입 시간은 30분 -5분/+10분임).

[0463] 펨브롤리주맙이 BL-8040과 같은 날에 제공되는 경우, BL-8040은 펨브롤리주맙 주입이 끝난 후 1시간(±0.5시간)에 투여된다.

[0464] 펨브롤리주맙이 화학 요법과 같은 날에 제공되는 경우, 펨브롤리주맙이 먼저 투여된 다음, 화학 요법이 이루어져야 한다.

[0465] 투여 중단은 연구 요법과 관련이 없는 의학적/외과적 사례 또는 물류 이유(logistical reason)(예를 들어, 선택적 수술, 관련 없는 의학적 사례, 피험자 휴가, 휴일)의 경우에 허용된다. 피험자는 3주의 예정된 중단 내에 연구 요법으로 다시 돌아와야 한다. 중단의 이유는 피험자의 연구 기록에 문서로 기록되어야 한다.

[0466] Onivyde/5-FU/LV

[0467] Onivyde는 LV 및 5-FU 전에 투여되어야 한다. Onivyde 70 mg/m^2를 IV 주입으로서 90분 동안, 이어서 LV 400 mg/m^2 IV를 30분 동안, 이어서 5-FU 2400 mg/m^2 IV를 46시간 동안, 2주마다 투여한다. UGT1A1*28 대립 유전자에 대해 동형 접합인 환자는 50 mg/m^2의 Onivyde®를 개시할 것이고, 나중 주기에서 허용되는 경우 용량은 증가할 수 있다.

[0468] **예 5**

[0469] **안전성 추적 방문**

[0470] 종료/조기 종료 방문 후, 마지막 연구 약물의 마지막 투약 후 약 30일{또는 새로운 항암 치료의 개시 전 7일 이내(어느 것이든 먼저 오는)} 후에 안전성 추적 방문이 수행된다. 피험자는 안전성 추적 방문까지 또는 독성이 등급 0~1로 분해되거나 AE 안정화까지(어느 것이든 나중에 발생하는) AE에 대해 모니터링된다. SAE는, 90일 이내에 발생하였을 때, 임신은 연구 종료 120일 이내에 발생하였을 때, 또는 양쪽 경우 모두, 새로운 항암 요법이 개시된 경우에는 중지 후 30일 이내에 발생하였을 때, 보고되어야 한다.

[0471] 다음의 평가는 이 방문 동안 수행된다:

[0472] 1. AE의 검토

[0473] 2. 이전의 약물 치료와 수반되는 약물 치료 검토

[0474] 3. 연구 후 항암 요법 받음

[0475] 4. 차등이 있는 CBC

[0476] 5. 화학 패널

[0477] 6. T3(전체 또는 유리), 유리 T4, TSH

[0478] 7. 12 리드 ECG

[0479] **장기 생존 추적**

[0480] 모든 피험자는 중단 이유(즉, 조기 종료[ET] 또는 2년 후)에 관계 없이 이들의 생존 상태를 평가하기 위해 12주(±4주)마다 전화로 연락을 받을 것이다. 이러한 추적은 연구 참여를 계속하기 위해 이들의 동의를 철회하지 않는 한 최대 5년 동안 계속될 것이다. 이러한 전화 통화 중에, 피험자들은 다른 무엇보다도 질병 상태 및 이들이 받은 연구 후 항암 요법에 대한 업데이트를 제공하도록 요청 받을 것이다. 모든 데이터가 수집되어 CRF에도 입력될 것이다.

[0481] **예정되지 않은 방문**

[0482] 예정되지 않은 방문은 피험자의 요청에 따라 또는 조사자가 필요하다고 판단하였을 때 연구 중 언제든지 수행될 수 있다. 예정되지 않은 방문에 대한 날짜와 이유가 기록될 것이다. AE 모니터링 및 수반되는 약물 치료 기록(medication recording)은 조사자에 의해 수행될 것이다. 다른 절차와 평가는 조사자가 필요하다고 판단할 때 완료될 것이고, 실험실 안전성 테스트, 활력 징후 및 신체 검사를 포함할 수 있(지만, 이에 제한되지는 않는)다.

[0483] **안전성 평가**

[0484] 안전성 평가는 AE, 수반되는 약물 치료 사용, 치료 순응도(treatment compliance), 내약성(tolerability)(예를 들어, AE로 인한 드롭아웃(dropout)), 활력 징후, ECG, 신체 검사 및 실험실 안전성 평가를 포함하는, 피험자에 의해 보고되거나 조사자에 의해 관찰되는 임상 징후 및 증상의 기준선으로부터의 변화를 기준으로 할 것이다.

[0485] 이상 사례(Adverse Event, AE)

[0486] 연구 기간 동안 모든 연구 방문에서 이상 사례(AE)가 평가될 것이다.

[0487] 예정된 평가 방문 사이에 발생하는 모든 새로운 AE는 조사자의 주의를 끌고 피험자의 의료 파일 및 적절한 CRF 페이지에 기록되어야 한다.

[0488] AE는 최신 국립 암 연구소 이상 사례 표준 용어 기준(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) 버전(현재 버전 4.03)에 따라 보고되고 등급이 매겨지며, 최신 버전의 국제 의약 용어집(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)을 사용하여 데이터 관리에 의해 암호화될 것이다.

[0489] 수반되는 약물 치료

[0490] 수반되는 약물 치료 사용은 모든 연구 방문을 통해 기준선으로부터 기록될 것이다.

[0491] 활력 징후, 키와 체중

[0492] 활력 징후는 스크리닝, 기준선, 및 단일 요법 치료의 5일차에 투약 전 측정될 것이다. 투약 후 평가는 조사자가 필요하다고 판단할 때 수행될 수 있다. 병용 기간 동안, 연구 약물 투여 전 각 주기의 1일차에 활력 징후가 평가될 것이다. 조사자 결정에 따라 추가 평가가 수행될 수 있다.

[0493] 활력 징후는 표준 관행에 따라 최소 5분의 휴식 후 혈압, 맥박, 구강 온도, O_2 포화도 및 호흡률을 포함할 것이다. AE의 정의를 충족하는 연구 약물의 시작 후 인지된 중요한 발견은 AE CRF 모듈에 기록되어야 한다.

[0494] 키는 스크리닝시에만 기록될 것이다.

[0495] 체중은 BL-8040 용량을 계산하기 위해 투여 전 기준선에서 매주 초에(병용 기간) 기록될 것이다.

[0496] 심전도(Electrocardiogram)

[0497] ECG는 스크리닝 및 기준선(투약 전 1일차) 방문시 수행된다. 병용 기간 동안, ECG는 주기 1/투약 전 1일차 및 마지막 연구 약물 투여 후 4시간(±2시간)에 수행될 것이다. 종료 방문 및 임의의 안전성 추적 방문시에도 ECG

가 수행될 것이다.

[0498] 추가 ECG는 조사자의 재량으로 수행될 것이다. 피험자는 측정을 하기 전 적어도 10분 동안 쉬어야 한다.

[0499] ECG 인쇄물(printout)은 조사자 또는 피지명인(designee)에 의해 평가되고, 서명되고 날짜가 기입되고 원본 문서화 파일에 보관될 것이다. 잠재적으로 임상적으로 중요한 결과가 조사자 또는 피지명인에 의해 발견된 경우, 정확한 해석과 적절한 치료를 위해 필요한 경우 심장 전문의(cardiologist)와 상담해야 한다. 모든 의사소통(communication)과 진단은 원본 문서화 파일에 보관되어야 한다. 조사자/조사자의 피지명인/지역 심장 전문의는 ECG 결과가 임상적으로 중요한지 여부를 결정할 책임이 있다. 모든 이상은 안정화되거나 해결될 때까지 면밀히 모니터링되어야 한다. 임상적으로 중요한 결과는 AE CRF 페이지 내에 기록되어야 한다.

[0500] 신체 검사와 직접 신체 검사

[0501] 전체 PE는 스크리닝 및 중단시에 수행될 것이다. PE는 다음의 신체 시스템(body system): 머리, 목, 갑상선, 호흡기, 심혈관, 안과, 위장, 간, 내분비/대사, 근골격계, 피부, 림프절, 신경계 및 적절한 경우, 연구 일정에 표시된 바와 같은 기타 신체 시스템에 대한 평가를 포함한다.

[0502] 직접 PE는 단일 요법 기간의 5일차(±3일이지만, 조합물의 첫 번째 투약 전)와 주기 2에서 시작하는 각 주기의 1일차(±3일이지만, 주기 2의 조합물의 첫 번째 투약 전)에 수행될 것이다(도 1). 직접 PE 동안, 아마도 약물 관련 AE를 확인하고 이러한 AE를 효과적으로 관리하는 데 특별한 주의를 기울여야 한다.

[0503] PE에 대한 정보가 있어야 한다. 연구 약물을 시작하기 전에 존재하는 중요한 발견이 관련 병력/현재 건강 상태(Current Medical Condition, CRF)에 포함되어야 한다. AE의 정의를 충족하는 연구 약물의 시작 후에 이루어진 중요한 발견은 AE CRF 모듈에 기록되어야 한다.

[0504] 실험실 안전성 평가

[0505] 아래 나열된 모든 임상 실험실 안전성 평가는 스크리닝시 및 특정 평가에 따라 단일 요법 및 병용 치료 동안 다양한 시점에 지역 실험실에 의해 수행될 것이다. 투약 전 실험실 절차(pre-dose laboratory procedure)는 투약 전 최대 4시간까지 수행될 수 있다.

[0506] 실험실 안전성 샘플링은 아래 나열된 파라미터를 포함할 것이다.

[0507] 혈액학, 화학, 소변 검사(urinalysis) 및 기타에 대한 실험실 테스트(laboratory test)는 표 2에 명시되어 있다.

[0508] **표 2:** 실험실 테스트

혈액학(Hematology)	화학	소변 검사	기타
헤마토크릿 (Hematocrit)	알부민	혈액	FSH
헤모글로빈	알칼리 포스파타아제	글루코오스	혈청 또는 소변 임신 테스트
혈소판수 (Platelet count)	알라닌 아미노트랜스페라제 (ALT)	단백질	B형 간염 표면 항원 [HBsAg] 반응성
WBC (전체 및 차등)	아스파르트산 아미노트랜스페라제 (AST)	비중	C형 간염(예를 들어, HCV RNA [정성적])
RBC	칼슘	현미경 검사	HIV1 및 2
	염화물		TSH, T3 (유리 또는 전체), 및 유리T4
	크레아티닌		PT/INR 및 aPTT
	글루코오스		
	인		
	칼륨		
	나트륨		
	총 빌리루빈 (Total Bilirubin)		
	직접 빌리루빈 (Direct Bilirubin)		
	총 단백질 (Total protein)		
	혈액 요소성 질소 (Blood Urea Nitrogen)		

[0509]

[0510] 적용 가능한 경우, 혈청 임신 테스트는 기준선에서 수집되어 지역 실험실에서 수행될 것이다.

[0511] 연구 약물 투여 후 발생하는 실험실 안전성 테스트 이상은 값이 정상으로 돌아올 때까지 또는 병인(etiology)이 결정되고 상태가 안정된 것으로 간주될 때까지 임상적으로 지시된 바와 같이 반복될 것이다. 조사자에 의해 임상적으로 중요한 것으로 간주되는 비정상적인 실험실 테스트 결과는 AE CRF 모듈에서 AE로 기록될 것이다. 실험실 이상(laboratory abnormality)은:

[0512] ● 개입이 필요하지 않는 한,

[0513] ● 용량의 변화(감소, 중지, 중단)가 필요하지 않는 한,

[0514] ● 다른 치료/요법이 필요하지 않는 한,

[0515] ● 다른 진단과 관련되지 않는 한,

[0516] AE로 간주되지 않을 것이다.

[0517] **예 6**

[0518] **효능 평가**

[0519] **영상 촬영 평가(Imaging Assessment)**

[0520] 영상 촬영은 반응을 평가하기 위해 사용된다. 예를 들어, CT 또는 MRI가 사용될 수 있다. 각 피험자에 대해 치료 전반에 걸쳐 동일한 영상 촬영 방법이 사용되어야 한다.

[0521] 특정 실시예에 따르면, 영상 촬영 평가는 다음에 수행될 수 있다:

[0522] ● 치료 피험자 선택 시간.

[0523] ● 단일 요법 기간이 끝나는 5일차.

[0524] ● 주기 2의 말에 병용 치료를 한 다음, 3주기마다 최대 1년의 치료(주기 17), 및 그 다음에, 치료가 끝날 때까지 4주기마다 치료.

[0525] 특정 실시예에 따르면, RECIST 1.1은 면역 치료제의 치료에서 보이는 독특한 종양 반응 특징을 설명하도록 조정된다. 펨브롤리주맙 및 BL-8040과 같은 작용제는 내인성 암 특이적 면역 반응을 강화하여 항종양 효과를 일으킬 수 있다. 이러한 접근법으로 보이는 반응 패턴은 세포 독성제에서 보이는 반응의 전형적인 시간 경로를 넘어서 확장될 수 있고, 종양 부담의 초기 증가 또는 심지어 새로운 병변의 출현 후 임상 반응을 나타낼 수 있다:

[0526] ● 방사선 영상 촬영이 초기 진행성 질병을 확인하는 경우, 아래의 지속적인 치료 옵션으로 진행성 질병을 확인하기 위해 4주 이상 뒤에 종양 평가를 반복해야 한다.

[0527] ● 반복적인 영상 촬영이 최저점에 비해 20% 미만의 종양 부담 증가를 나타내는 경우, 안정되거나 개선된 이전의 새로운 병변(초기 진행성 질병의 원인으로 확인된 경우) 및 안정되고/개선된 비표적 병변(초기 진행성 질병의 원인으로 확인된 경우) 치료가 계속/재개될 수 있다.

[0528] ● 반복적인 영상 촬영이 아래의 시나리오 목록 중 임의의 것으로 인해 진행성 질병을 확인하는 경우, 피험자는 치료가 중단된다.

[0529] ● 종양 부담의 증가 또는 감소 여부를 결정할 때, 모든 표적 병변뿐만 아니라 비표적 병변도 고려된다.

[0530] 반복적인 영상 촬영에서 진행성 질병이 확인되는 시나리오:

[0531] ● 종양 부담은 최저점에 비해 ≥ 20% 증가하고 적어도 5 ㎜ 절대 증가를 유지한다.

[0532] ● 초기 진행성 질병을 유발하는 비표적 병변이 악화된다(정성적).

[0533] ● 초기 진행성 질병을 유발하는 새로운 병변이 악화된다(정성적).

[0534] ● 마지막 평가 이후 새로운 추가 병변(들).

[0535] 방사선 진행성 질병의 초기 증거가 있는 피험자의 경우, 반복적인 영상 촬영이 얻어질 때까지 피험자를 계속 치료할지 여부는 치료 의사의 재량이다. 이러한 임상 판단 결정은 수행 상태, 임상 증상, 및 실험실 데이터를 포함해서 피험자의 전반적인 임상 상태를 기준으로 해야 한다. 피험자는 다음 기준에 의해 정의된 바와 같이 임상적으로 안정되면, 진행성 질병의 확인을 기다리면서 계속해서 치료를 받을 수 있다:

[0536] ● 질병 진행을 나타내는 징후 및 증상의 부재

[0537] ● ECOG 성능 상태의 감소가 없음

[0538] ● 질병의 급속한 진행 부재

[0539] ● 긴급한 대안적인 의료 개입을 요구하는 중요한 해부학적 부위에서의 진행성 종양(예를 들어, 척수 압박)의 부재.

[0540] 가능하면, 진행이 확인될 때까지 피험자는 중단되어서는 안 된다. 초기 방사선학적 진행에도 불구하고 치료를 계속하는 이 허용은 일부 피험자가 면역 요법 시작 후 처음 몇 달 동안은 일시적인 종양 발적(tumor flare)을 보일 수 있지만, 후속 질병 반응을 보일 수 있다는 관찰을 고려한다. 임상적으로 불안정한 것으로 간주되는 피험자는 진행성 질병을 확인하기 위해 반복적인 영상 촬영이 필요하지 않다.

[0541] 의사가 질병 진행을 평가하고 피험자가 임상적으로 안정된 경우(위에 설명된), 진행성 질병을 나타내는 첫 번째 종양 영상 촬영 후 적어도 4주 후에 피험자를 계속 치료하고 영상 촬영하는 것은 의사의 재량이다. 그 다음, 후속 종양 영상 촬영이 진행성 질병을 확인하는지 여부를 결정하기 위해 의사는 irRECIST를 따를 것이다. 질병 진행이 확인되지 않은 피험자는, 위에 상세히 설명된 조건을 만족한다면, 치료를 계속할 수 있고 진행이 확인될 때까지 정기적인 영상 촬영 일정 간격을 따를 수 있다.

[0542] **irRECIST 질병 평가**

[0543] 위에서 언급한 바와 같이, 종양 영상 촬영이 초기 질병 진행을 나타내는 경우, 부위는 치료를 계속하고, ≥ 4주 뒤에 영상 촬영을 반복하고, irRECIST에 따라 종양 반응 또는 확인된 진행을 평가하도록 선택할 수 있다.

[0544] **계획된 생검 분석**

[0545] 특정 실시예에 따르면, 생검은 스크리닝시 수행될 수 있고 종양 돌연변이 부담(TMB), PD-L1 및 DNA 불일치 복구 상태에 대해 평가될 것이다.

[0546] **혈액 샘플링 및 처리**

[0547] 안전성 및 효능 분석, 항약물 항체 역가 및 BL-8040 혈장 농도의 측정을 위해 샘플이 수집된다.

[0548] **예 7**

[0549] **조사 제품의 정체성(Identity of Investigational Product)**

[0550] **BL-8040**

[0551] BL-8040은 암 치료를 위한 새로운 조사 요법(investigational therapy)으로서 Biokine Therapeutics, Ltd.와 BioLineRx Ltd.에 의해 공동 개발된 고도로 선택성인 CXCR4 길항제이다.

[0552] 백색 내지 회백색 분말 합성 폴리펩티드인 BL-8040은 물과 0.45% 염화나트륨(1/2 생리식염수)에 잘 용해된다. 이는 BioConnection B.V.(구, MSD)(Kloosterstraat 9, 5349 AB Oss, Netherlands)에 의해 현행 우수제조관리기준(cGMP)에 따라 제조된다.

[0553] **펨브롤리주맙**

[0554] 주입용 펨브롤리주맙(MK-3475) 용액은 100 mg/4 mL의 펨브롤리주맙(MK-3475)을 함유하는 일회용 타입 I 유리 바이얼에 공급된 멸균, 비발열성 수용액이다. 이 제품은 본질적으로 외부 미립자가 없는 방부제를 함유하지 않는 용액이다.

[0555] **화학 요법: Onivyde®/5-FU/LV**

[0556] Onivyde는 주사액: 단일 용량 바이얼에서 백색 내지 연황색의 불투명한 리포솜 분산액으로서 43 mg/10 mL의 이리노테칸 유리 염기이다.

[0557] 플루오로우라실 주사액은 2.5 g/50 mL(50 mg/mL) 플루오로우라실을 함유하는 바이얼로서 약국 벌크 포장으로 공급된다.

[0558] 주사용 류코보린 칼슘은 멸균 동결 건조 분말로 공급된다. 350 mg 바이얼은 방부제가 없다. 비활성 성분은 350 mg 바이얼에 대해 염화나트륨 140 mg/바이얼이다. 수산화나트륨 및/또는 염산은 제조 중에 pH를 약 8.1로 조정하는 데 사용된다. 1 mg의 류코보린 칼슘은 0.002 mmol의 류코보린과 0.002 mmol의 칼슘을 함유한다.

[0559] **예 8**

[0560] **전이성 췌장 선암종(PDAC) 환자에서 펨브롤리주맙 및 화학 요법과 병용하여 BL-8040의 안전성과 효능을 평가하기 위한 2a 단계 시험**

[0561] **배경**

[0562] PDAC에 대한 현재 치료 옵션은 제한되어 있다. PD-1/PD-L1 길항제는 다른 암 유형에서 바람직한 결과를 보였지만, 이 접근법은 PDAC에서는 효과가 없었다. COMBAT 연구의 코호트 1에서는, BL-8040(CXCR4 억제제)과 펨브롤리주맙의 이중 조합(dual combination)은 안전하고, 제2선 환자(2L) 환자에서 바람직한 7.5개월의 중앙 전체 생존기간(OS)을 나타내었다(Hidalgo, A., et al., *A Phase 2a Trial to Assess the Safety and Efficacy of BL-8040 and Pembrolizumab in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (PDAC).* Annals of Oncology, 2018. **29**: p. viii400-viii441). BL-8040은 그랜자임(Granzyme) B를 발현하는 이펙터 CD8 세포의 수준을 증가시킬 뿐만 아니라, 골수 유래 억제 세포(MDSC)의 수준을 감소시킴으로써 종양 미세 환경(TME)을 변화시킨다.

[0563] 이러한 고무적인 결과뿐만 아니라, BL-8040, 펨브롤리주맙 및 화학 요법의 병용을 뒷받침하는 전임상 데이터를 기초로, 연구는 BL-8040, 펨브롤리주맙 및 화학 요법(Onivyde/5-FU/LV)으로 구성된 조합 군(combination arm)(코호트 2)을 포함하도록 확장되었다. 이 확장 코호트에서 BL-8040의 예비 효능 및 안전성 데이터는 아래에 제

공된다.

[0564] **방법**

[0565] 2a 단계 연구, 코호트 2, 치료 식이요법은 5일 BL-8040 단독 요법에 이은, 2주마다 Onivyde/5-FU/LV, 3주마다 펨브롤리주맙, 및 1주에 두 번 BL-8040의 병용 치료로 이루어진다. 적격성 기준(eligibility criteria)은 젬시타빈 기반 화학 요법으로 제1선 치료 후 진행된 예 3에 기술된 바와 같이 측정 가능한 질병이 있는 전이성 PDAC 피험자를 포함한다.

[0566] **결과**

[0567] 2019년 9월 현재, 22명의 환자가 등록되었고, 이 중 15명을 평가할 수 있다{즉, 적어도 1회 용량의 조합물을 받고, 기준선 후(post baseline) CT를 갖는다}. 중위 연령 68세, ECOG ≤ 1, 및 60% 남성. 10명의 환자에 의해 15개의 SAE가 보고되었다. 2명의 피험자가 SAE로 인해 중단되었다. 평가 가능한 모집단을 위한 RECIST v1.1에 의한 최상의 반응(예 6)은 4명의 부분 반응(PR) 및 8명의 안정된 질병(SD) 환자, 15명 중 질병 통제가 되는 총 12명의 피험자를 보여주었다. 중앙 PFS 및 OS에는 아직 도달하지 못 했다. 특히, SD와 PR을 갖는 모든 환자는 CA 19-9가 초기 증가한 다음, 감소하였다. 종양 수축은 CA 19-9가 일시적으로 증가하는 동안 시작되었다.

[0568] **결론**

[0569] BL-8040, 펨브롤리주맙 및 화학요법의 삼중 조합(triple combination)을 사용하는 진행 중인 COMBAT 연구 코호트 2의 예비 데이터는 바람직한 전체 반응률(ORR)(4/15)과 질병 통제율(DCR)(12/15)을 보여준다.

[0570] 본 발명은 이의 특정 실시예와 함께 설명되었지만, 많은 대안, 수정 및 변형이 당업자에게 명백할 것임은 분명하다. 따라서, 첨부된 청구 범위의 사상과 넓은 범위 내에 속하는 이러한 모든 대안, 수정 및 변형을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0571] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 본원에 참조로 포함되는 것으로 표시된 것과 동일한 정도로 본 명세서에 전부 참조로 본원에 포함된다. 또한, 본 출원에서 임의의 참조의 인용 또는 식별은 이러한 참조가 본 발명에 대한 선행 기술로서 이용 가능하다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 섹션 제목이 사용되는 한, 반드시 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0572] 또한, 본 출원의 임의의 우선권 문서(들)는 본원에 전부 참조로 포함된다.

[0573] **참조 문헌**

[0574] [1] Tamamura H, Hiramatsu K, Kusano S, Terakubo S, Yamamoto N, Trent JO, et al. Synthesis of potent CXCR4 inhibitors possessing low cytotoxicity and improved biostability based on T140 derivatives. Org Biomol Chem 2003;1:3656-3662.

[0575] [2] Peled A, Petit I, Kollet O, Magid M, Ponomaryov T, Byk T, et al. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. Science 1999;283:845-848.

[0576] [3] Beider K, Begin M, Abraham M, Wald H, Weiss ID, Wald O, et al. CXCR4 antagonist 4F-benzoyl-TN14003 inhibits leukemia and multiple myeloma tumor growth. Exp Hematol 2011;39:282-292.

[0577] [4] Beider K, Darash-Yahana M, Blaier O, Koren-Michowitz M, Abraham M, Wald H, et al. Combination of imatinib with CXCR4 antagonist BKT140 overcomes the protective effect of stroma and targets CML in vitro and in vivo. Mol Cancer Ther 2014;13:1155-1169.

[0578] [5] Tavor S, Weiss I, Beider K, Wald H, Eizenberg O, Pereg Y, et al. The CXCR4 Antagonist BL-8040 Efficiently Induces Apoptosis and Inhibits The Survival Of AML Cells. Blood 2013;122:3939-3939.

[0579] [6] Abraham M, Wald H, Eizenberg O, Bulvik B, Tavor S, Beider K, et al. The CXCR4 Antagonist BL-8040 Synergizes with the FLT3 Inhibitor AC220 to Induce Apoptosis and Reduce Minimal Residual Disease of AML Cells in vivo. Haematologica, vol. 99, Ferrata Storti Foundation; 2014, p. 291-292.

[0580] [7] Disis ML. Immune regulation of cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2010;28:4531-8. doi:10.1200/JCO.2009.27.2146.

[0581] [8] Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, Restifo NP, et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2005;23:2346-57. doi:10.1200/JCO.2005.00.240.

[0582] [9] Hunder NN, Wallen H, Cao J, Hendricks DW, Reilly JZ, Rodmyre R, et al. Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. N Engl J Med 2008;358:2698-703. doi:10.1056/NEJMoa0800251.

[0583] [10] Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. Annu Rev Immunol 2005;23:515-48. doi:10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611.

[0584] [11] Okazaki T, Maeda A, Nishimura H, Kurosaki T, Honjo T. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:13866-71. doi:10.1073/pnas.231486598.

[0585] [12] Zhang X, Schwartz J-CD, Guo X, Bhatia S, Cao E, Chen L, et al. Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1. Immunity 2004;20:337-347.

[0586] [13] Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, June CH, Riley JL. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. J Immunol Baltim Md 1950 2004;173:945-54.

[0587] [14] Sheppard K-A, Fitz LJ, Lee JM, Benander C, George JA, Wooters J, et al. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3 ζ signalosome and downstream signaling to PKC$þeta$. FEBS Lett 2004;574:37-41.

[0588] [15] Riley JL. PD-1 signaling in primary T cells. Immunol Rev 2009;229:114-25. doi:10.1111/j.1600-065X.2009.00767.x.

[0589] [16] Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. Mol Cell Biol 2005;25:9543-53. doi:10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005.

[0590] [17] Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. Immunol Rev 2010;236:219-42. doi:10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.

[0591] [18] Hirano F, Kaneko K, Tamura H, Dong H, Wang S, Ichikawa M, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. Cancer Res 2005;65:1089-1096.

[0592] [19] Blank C, Brown I, Peterson AC, Spiotto M, Iwai Y, Honjo T, et al. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. Cancer Res 2004;64:1140-1145.

[0593] [20] Weber J. Immune checkpoint proteins: a new therapeutic paradigm for cancer—preclinical background: CTLA-4 and PD-1 blockade. Semin. Oncol., vol. 37, Elsevier; 2010, p. 430-439.

[0594] [21] Spranger S, Koblish HK, Horton B, Scherle PA, Newton R, Gajewski TF. Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1, or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8+ T cells directly within the tumor microenvironment. J Immunother Cancer 2014;2:3.

[0595] [22] Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci 2010;107:4275-4280.

[0596] [23] Pilon-Thomas S, Mackay A, Vohra N, Mule JJ. Blockade of programmed death ligand 1 enhances the therapeutic efficacy of combination immunotherapy against melanoma. J Immunol 2010;184:3442-3449.

[0597] [24] Strome SE, Dong H, Tamura H, Voss SG, Flies DB, Tamada K, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. Cancer Res 2003;63:6501-6505.

[0598] [25] Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2007;13:2151-2157.

[0599] [26] ONIVYDE™ (irinotecan liposome injection), for intravenous use. US Label 2015.

[0600] [27] Lamb YN, Scott LJ. Liposomal Irinotecan: A Review in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. Drugs 2017;77:785-92. doi:10.1007/s40265-017-0741-1.

[0601] [28] FLUOROURACIL injection, for intravenous use. US Label. 2016.

[0602] [29] Leucovorin calcium for injection 2001.

[0603] [30] Saif MW. Controversies in the adjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma. JOP J Pancreas 2007;8:545-52.

[0604] [31] Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Ritchey J, Stewart AK, Winchester DP, et al. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. Cancer 2007;110:738-44. doi:10.1002/cncr.22852.

[0605] [32] Strobel O, Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Berens V, Grenacher L, et al. Re-resection for isolated local recurrence of pancreatic cancer is feasible, safe, and associated with encouraging survival. Ann Surg Oncol 2013;20:964-72. doi:10.1245/s10434-012-2762-z.

[0606] [33] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691-703. doi:10.1056/NEJMoa1304369.

[0607] [34] Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl 2016;387:545-57. doi:10.1016/S0140-6736(15)00986-1.

[0608] [35] Naito Y, Saito K, Shiiba K, Ohuchi A, Saigenji K, Nagura H, et al. CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. Cancer Res 1998;58:3491-4.

[0609] [36] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science 2006;313:1960-4. doi:10.1126/science.1129139.

[0610] [37] Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 2003;348:203-13. doi:10.1056/NEJMoa020177.

[0611] [38] Sato E, Olson SH, Ahn J, Bundy B, Nishikawa H, Qian F, et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:18538-43. doi:10.1073/pnas.0509182102.

[0612] [39] Feig C, Jones JO, Kraman M, Wells RJB, Deonarine A, Chan DS, et al. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110:20212-7. doi:10.1073/pnas.1320318110.

[0613] [40] Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. Science 2015;348:74-80. doi:10.1126/science.aaa6204.

[0614] [41] Beider K, Begin M, Abraham M, Wald H, Weiss ID, Wald O, et al. CXCR4 antagonist 4F-benzoyl-TN14003 inhibits leukemia and multiple myeloma tumor growth. Exp Hematol 2011;39:282-92.

[0615] [42] Beider K, Ribakovsky E, Abraham M, Wald H, Weiss L, Rosenberg E, et al. Targeting the CD20 and CXCR4 pathways in non-hodgkin lymphoma with rituximab and high-affinity CXCR4 antagonist BKT140. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2013;19:3495-507. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3015.

[0616] [43] Zhang Y, Patel S, Abdelouahab H, Wittner M, Willekens C, Shen S, et al. CXCR4 inhibitors selectively eliminate CXCR4-expressing human acute myeloid leukemia cells in NOG mouse model. Cell Death Dis 2012;3:e396.

[0617] [44] Fahham D, Weiss ID, Abraham M, Beider K, Hanna W, Shlomai Z, et al. In vitro and in vivo therapeutic efficacy of CXCR4 antagonist BKT140 against human non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:1167-1175.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.07.031.

[0618] [45] Tamamura H, Hori A, Kanzaki N, Hiramatsu K, Mizumoto M, Nakashima H, et al. T140 analogs as CXCR4 antagonists identified as anti-metastatic agents in the treatment of breast cancer. FEBS Lett 2003;550:79-83.

[0619] [46] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691-1703.

[0620] [47] Hidalgo MM, Epelbaum R, Semenisty V, Geva R, Golan T, Borazanci EH, et al. Evaluation of pharmacodynamic (PD) biomarkers in patients with metastatic pancreatic cancer treated with BL-8040, a novel CXCR4 antagonist. J Clin Oncol 2018;36:88-88. doi:10.1200/JCO.2018.36.5_suppl.88.

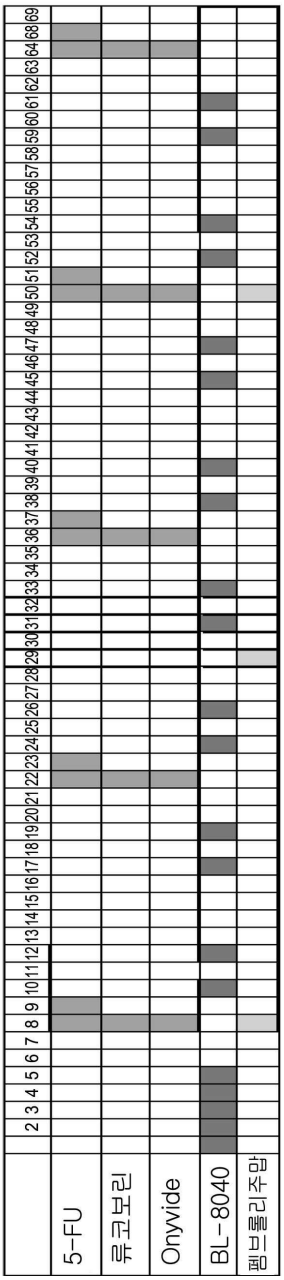
[0621] [48] Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. Cancer Immunol Res 2015;3:436-43. doi:10.1158/2326-6066.CIR-15-0064.

[0622] [49] Khoja L, Kibiro M, Metser U, Gedye C, Hogg D, Butler MO, et al. Patterns of response to anti-PD-1 treatment: an exploratory comparison of four radiological response criteria and associations with overall survival in metastatic melanoma patients. Br J Cancer 2016;115:1186-92. doi:10.1038/bjc.2016.308.

[0623] [50] Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl 2016;387:545-57. doi:10.1016/S0140-6736(15)00986-1.

도면

도면1



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> BioLineRx Ltd.

Merck Sharp & Dohme Corp.

VAINSTEIN-HARAS, Abi

SORANI, Ella

GLIKO-KABIR, Irit

BOHANA-KASHTAN, Osnat

PELED, Amnon

<120> TREATMENT OF METASTATIC PANCREATIC ADENOCARCINOMA

<130> 78928

<150> US 62/746,587

<151> 2018-10-17

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 4-fluorobenzoyl-arginine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 3-((2-naphthyl) alanine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> citrulline

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> citrulline

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> C' AMIDATED

<400> 1

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg

1 5 10