



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0015351
(43) 공개일자 2019년02월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/519 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7037436

(22) 출원일자(국제) 2017년05월26일

심사청구일자 **없음**

(85) 번역문제출일자 2018년12월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/034855

(87) 국제공개번호 WO 2017/205843

국제공개일자 2017년11월30일

(30) 우선권주장

62/342,822 2016년05월27일 미국(US)

(71) 출원인

티지 쎄라퓨틱스, 인코포레이티드

미국 10014 뉴욕 뉴욕 나인스 플로어 캠스브루 스트리트 2

라보라토이레 프란카이스 듀 프락티온네멘트 에트 데스 바이오테크놀로지스

프랑스, 레스 올리스 에프-91940, 자 데 코타보에프, 아베뉴 테스 트로피퀘스 3

리젠파마슈티컬스 소시에떼 아노님

스위스 세아쉬-2300 라 슈 드 풍 프릿츠 코르브와지에 40

(72) 발명자

웨이스, 마이클, 에스.

미국 10014 뉴욕 뉴욕 나인스 플로어 캠스부르트 스트리트 2 티지 쎄라퓨틱스, 인코포레이티드 내 미스킨, 하리, 피터

미국 10014 뉴욕 뉴욕 나인스 플로어 캠스부르트 스트리트 2 티지 쎄라퓨틱스, 인코포레이티드 내 스포렐리, 피터

미국 10014 뉴욕 뉴욕 나인스 플로어 캠스부르트 스트리트 2 티지 쎄라퓨틱스, 인코포레이티드 내

(74) 대리인

특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 89 항

(54) 발명의 명칭 B-세포 증식성 장애를 치료하기 위한 항-CD20 항체, P13 키나제-델타 선택적 억제제 및 BTK 억제제의 조합

(57) 요 약

(i) 적어도 하나의 P13K-델타 선택적 억제제; (ii) 적어도 하나의 항-CD20 항체; 및 (iii) 적어도 하나의 브루토니로신 키나제(BTK) 억제제를 포함하는 제제의 조합을 투여하는 것을 포함한 B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법이 제공된다. B-세포 증식성 장애, 예컨대 B-세포 혈액 악성종양을 치료하기 위한 방법 뿐만 아니라 청구된 방법을 수행하기 위한 키트가 또한 제공된다.

대 표 도

연구 설계 (TGR-1202 + 우블리톡시맙 + 이브루티닙)

용량 단계적 확대 계획:			
코호트	우블리톡시맙 용량	TGR 용량 (QD)	이브루티닙 (QD)
1	900 mg	400 mg	420 mg CLL / 560 mg NHL
2	900 mg	600 mg	420 mg CLL / 560 mg NHL
3	900 mg	800 mg	420 mg CLL / 560 mg NHL

치료 스케줄:



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

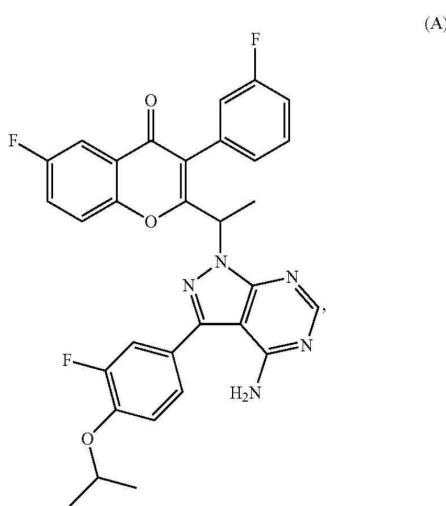
명세서

청구범위

청구항 1

B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법으로서,

- (a) 상기 B-세포 모집단에 치료적 유효량으로 제제의 조합을 투여하는 단계로서, 상기 제제의 조합이;
 - (i) 하기 중 하나 이상으로부터 선택된, 화학식 A의 적어도 하나의 P13K-델타 선택적 억제제, 또는 이의 입체이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물:



(RS)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

(S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온; 및

(R)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

(ii) 적어도 하나의 항-CD20 항체로서, 우블리툭시맙(ublituximab) 또는, 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체 또는 항체 단편인, 적어도 하나의 항-CD20 항체; 및

(iii) 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 포함하는, 투여하는 단계; 및

(b) 상기 B-세포 모집단의 증식을 억제하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 P13K-델타 억제제는 약 200 mg 내지 약 1200 mg, 약 400 mg 내지 약 1000 mg, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 투약량으로 투여되는, 방법.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 P13K-델타 억제제는 매일 투여되는, 방법.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 P13K-델타 억제제는 경구 투여용으로 제형화되는, 방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 P13K-델타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로록시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온인, 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 P13K-델타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로록시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온 p-톨루엔설판염(TGR-1202)인, 방법.

청구항 7

청구항 6에 있어서, TGR-1202는 약 400 mg 내지 약 1200 mg/day의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 TGR-1202는 약 400 mg/day의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 9

청구항 7에 있어서, 상기 TGR-1202는 600 mg/day의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 10

청구항 7에 있어서, 상기 TGR-1202는 800 mg/day의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 11

청구항 6 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TGR-1202는 경구 투여용으로 제형화되는, 방법.

청구항 12

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD20 항체는 우블리툭시맙인, 방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 우블리툭시맙은 서열 SEQ ID NO: 1, 2 및 3의 VH CDR1, CDR2 및 CDR3 영역 및 서열 SEQ ID NO: 6, 7, 및 8의 VL CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함하는, 방법.

청구항 14

청구항 12에 있어서, 상기 우블리툭시맙은 SEQ ID NO: 4의 VH 및 SEQ ID NO: 9의 VL을 포함하는, 방법.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우블리툭시맙은 약 450 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 또는 약 900 mg의 용량으로, 1 내지 9주마다 약 1회, 1주마다 약 1회, 1주마다 약 2회, 2주마다 약 1회, 3주마다 약 1회, 4주마다 약 1회, 5주마다 약 1회, 6주마다 약 1회, 7주마다 약 1회, 8주마다 약 1회, 또는 9주마다 약 1회 투여되는, 방법.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 우블리툭시맙은 약 900 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 17

청구항 12 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우블리툭시맙은 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 우블리톡시맙은, 각 사이클이 28일인, 사이클 1의 1, 8 및 15일째, 및 사이클 2, 3, 4, 5, 6, 9, 및 12의 1일째에 투여되는, 방법.

청구항 19

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BTK 억제제는 이브루티닙(ibrutinib); 아칼라브루티닙(acalabrutinib); GDC-0834; ONO-4059; RN-486; 스페브루티닙(spebrutinib); SNS-062; HM-71224; CGI-560; CGI-1746; CTA-056; CNX-774; BGB-3111; LFM-A13; PCI-45227; 다사티닙(dasatinib); ONO-WG-307; JTE-051; AVL-263; AVL-291; AVL-101; TP-4207; PCI-45292; PCI-45466; CG-036806; TAS-5567; PCI-45261; KBP-7536; HCI-1684; PLS-123; BMS-488516; BMS-509744; 및 HY-11066으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 BTK 억제제는 이브루티닙인, 방법.

청구항 21

청구항 19에 있어서, 상기 BTK 억제제는 아칼라브루티닙인, 방법.

청구항 22

청구항 20에 있어서, 상기 이브루티닙은 약 400 내지 약 600 mg, 약 400 mg, 약 420 mg, 약 440 mg, 약 480 mg, 약 500 mg, 약 520 mg, 약 540 mg, 약 560 mg, 약 580 mg, 또는 약 600 mg의 투약량으로 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 이브루티닙은 약 420 mg 또는 약 560 mg/day의 투약량으로 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 이브루티닙은 약 420 mg/day의 투약량으로 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 25

청구항 23에 있어서, 상기 이브루티닙은 약 560 mg/day의 투약량으로 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 26

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B-세포 모집단은 인간 대상체에 속하는, 방법.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 인간 대상체는 과도한 B-세포 증식과 관련된 질환 또는 장애를 갖는, 방법.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 과도한 B-세포 증식과 관련된 상기 질환 또는 장애는 암인, 방법.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 암은 혈액 악성종양인, 방법.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 림프종, 백혈병 또는 골수종인, 방법.

청구항 31

청구항 29 또는 30에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 다발성 골수종(MM), 비-호지킨 림프종(NHL), 맷틀 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 발렌스트롬 거대글로불린혈증(WM), 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 변연부 림프

종(MZL), 버켓 림프종(Burkitt's lymphoma), 모발 세포 백혈병(HCL), 및 리히터의 변형(Richter's transformation)으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 및 변연부 림프종(MZL)으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 33

청구항 28 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 CD20을 과발현하는, 방법.

청구항 34

청구항 28 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 화학요법에 대해 불응성인, 방법.

청구항 35

청구항 28 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 단일요법으로 투여되는, 항-CD20 항체, P13K-델타 억제제, 또는 BTK 억제제에 대해 불응성인, 방법.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 암은 비-TGR-1202 P13K-델타 억제제에 대해 불응성인, 방법.

청구항 37

청구항 35에 있어서, 상기 암은 비-우블리툭시맙 항-CD20 항체에 대해 불응성인, 방법.

청구항 38

청구항 35에 있어서, 상기 암은 리툭시맙(rituximab)에 대해 불응성인, 방법.

청구항 39

청구항 35에 있어서, 상기 암은 이브루티닙에 대해 불응성인, 방법.

청구항 40

청구항 28 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 재발되는, 방법.

청구항 41

청구항 26 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 17p del, 11q del, p53, ZAP-70+ 및/또는 CD38+와 함께 돌연변이되지 않은 IgVH, 및 삼염색체중 12번증후군으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전적 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 42

청구항 1 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제(i), (ii) 및 (iii)의 조합은 개별적으로 투여되는, 방법.

청구항 43

청구항 42에 있어서, 상기 제제(i), (ii) 및 (iii)의 조합은 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 44

청구항 43에 있어서, 상기 제제의 조합은 유도, 강화 및/또는 유지 요법(regimen)에서 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 45

청구항 43 또는 44에 있어서, 상기 제제(i), (ii) 또는 (iii) 중 2종이 함께 투여되어 부분적인 항-종양 반응을 유도한 다음, 제3 제제가 투여되어 항-종양 반응을 향상시키는, 방법.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 완전한 항-종양 반응은 상기 대상체에게 모든 제제(i), (ii) 및 (iii)의 투여 후에 관측되는, 방법.

청구항 47

청구항 45에 있어서, 부분적인 항-종양 반응은 상기 대상체에게 모든 제제(i), (ii) 및 (iii)의 투여 후에 관측되는, 방법.

청구항 48

청구항 1 내지 47 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제(i) 및 (iii)는 동시에 또는 순차적으로 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 상기 제제(i) 및 (iii)는 동일한 약제학적 조성물에 함유된, 방법.

청구항 50

청구항 1 내지 49 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 51

청구항 50에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가의 치료제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물, 안트라사이클린, 빈카 알칼로이드, 식물성 알칼로이드, 질소 머스타드, 프로테아솜 억제제, 삼입작용 항생제, 성장 인자 억제제, 세포-주기 억제제, 생물학적 반응 변경 인자, 항-호르몬, 혈관신생 억제제, 항-안드로겐, DNA 상호작용제, 퓨린 유사체, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 튜불린 상호작용제, 호르몬제, 티미딜레이트 합성효소 억제제, 비-BTK 및 비-P13K-엘타 티로신 키나제 억제제, 혈관신생 억제제, EGF 억제제, VEGF 억제제, CDK 억제제, SRC 억제제, c-키트 억제제, Her1/2 억제제, myc 억제제, 항-종양 항체, 성장 인자 수용체에 대한 단클론성 항체, 단백질 키나제 조절제, 방사성 동위원소, 면역요법, 글루코코르티코이드, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 52

청구항 50 또는 51에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가의 치료제는 프로테아솜(proteasome) 억제제, 보르테조닙(Velcade[®]), 카르필조닙(PR-171), PR-047, 디설피람(disulfiram), 락타시스틴(lactacystin), PS-519, 에포네마이신(eponemycin), 에폭소마이신(epoxomycin), 아클라시노마이신(aclacinomycin), CEP-1612, MG-132, CVT-63417, PS-341, 비닐 설폰 트리펩타이드 억제제, 리토나비르(ritonavir), PI-083, (+/-)-7-메틸로무랄리드(methylomuralide), (-)-7-메틸로무랄리드, 레날리도마이드(lenalidomide), 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 53

청구항 50 또는 51에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가의 치료제는 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 독소루비신(doxorubicin), 빈크리스틴(vincristine), 및 프레드니손(prednisone) (CHOP); 리툭산(rituxan), 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손 (R-CHOP); 이포스파마이드(ifosfamide), 카보플라틴(carboplatin), 및 에토포시드(etoposide) (ICE); 리툭산, 이포스파마이드, 카보플라틴, 및 에토포시드 (R-ICE); 리툭시맙, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빈데신(vindesine), 블레오마이신(bleomycin) 및 프레드니손 (R-ACVBP); 용량-조정된 에토포시드, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 프레드니손 및 리툭시맙 (DA-EPOCH-R); 덱사메타손(dexamethasone), 사이타라빈(cytarabine) 및 시스플라틴(cisplatin) (DHAP); 벤다무스틴(bendamustine) 및 리툭시맙 (R-벤다무스틴); 및 리툭시맙과 병용하거나, 병용하지 않는, 켐시타빈

(gemcitabine) 및 옥살리플라틴(oxaliplatin) (GemOx 또는 R-GemOx)으로 구성된 군으로부터 선택된 조합 화학요법인, 방법.

청구항 54

청구항 1 내지 53 중 어느 한 항에 있어서, B-세포 모집단의 증식 억제는 B-세포를 고갈시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 55

청구항 1 내지 53 중 어느 한 항에 있어서, B-세포 모집단의 증식 억제는 세포자멸사를 촉진시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 56

청구항 1 내지 53 중 어느 한 항에 있어서, B-세포 모집단의 증식 억제는 세포-주기 정지를 촉진시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 57

청구항 1 내지 53 중 어느 한 항에 있어서, B-세포 모집단의 증식 억제는 B-세포 수용체(BCR) 신호전달 경로를 차단하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 58

청구항 1 내지 57 중 어느 한 항에 있어서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 상기 방법은 대상체에서 B-세포 증식성 장애를 치료하는 것인, 방법.

청구항 59

청구항 58에 있어서, 상기 B-세포 증식성 장애는 혈액 악성종양인, 방법.

청구항 60

청구항 59에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 다발성 골수종(MM), 비-호지킨 림프종(NHL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 발렌스트롬 거대글로불린혈증(WM), B-세포 림프종 및 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 변연부 림프종(MZL), 벼킷 림프종(BL), 모발 세포 백혈병(HCL), 및 리히터의 변형으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 61

(a) 청구항 1의 제제 (i) 내지 (iii)의 조합; 및 (b) 우블리툭시맙, 또는 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체 또는 이의 단편, 및 BTK 억제제와 조합하여 상기 P13K-델타 선택적 억제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 62

청구항 61에 있어서, 상기 키트는 우블리툭시맙을 포함하는, 키트.

청구항 63

청구항 61 또는 62에 있어서, 상기 BTK의 억제제는 이브루티닙인, 키트.

청구항 64

청구항 61 또는 62에 있어서, 상기 BTK의 억제제는 아칼라브루티닙인, 키트.

청구항 65

청구항 61 내지 64 중 어느 한 항에 있어서, 상기 P13K-델타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-օ)

소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온인, 키트.

청구항 66

청구항 61 내지 64 중 어느 한 항에 있어서, 상기 P13K-델타 억제제는 TGR-1202인, 키트.

청구항 67

B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법으로서,

(a) 상기 B-세포 모집단에 치료적 유효량으로 제제의 조합을 투여하는 단계로서, 상기 제제의 조합은 하기를 포함하는, 단계:

- (i) 적어도 하나의 P13K-델타 선택적 억제제,
 - (ii) 적어도 하나의 항-CD20 항체; 및
 - (iii) 적어도 하나의 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제; 및
- (b) 상기 B-세포 모집단의 증식을 억제하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 68

청구항 67에 있어서, 상기 항-CD20 항체는 글리코조작(glycoengineer)되거나, 낮은 푸코스 함량을 나타내거나, 또는 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC)-최적화되어 있는, 방법.

청구항 69

청구항 68에 있어서, 상기 항-CD20 항체는 우블리툭시맙인, 방법.

청구항 70

청구항 67 내지 69 중 어느 한 항에 있어서, 상기 P13K-델타 선택적 억제제는 TGR-1202, 이델랄리십(idelalisib), 두렐리십(duvelisib) (IPI-145), ACP-319, INCB-50465, 및 ME-401로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 71

청구항 67 내지 70 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BTK 억제제는 이브루티닙(ibrutinib); 아칼라브루티닙(acalabrutinib); GDC-0834; ONO-4059; RN-486; 스페브루티닙(sペbrutinib); SNS-062; HM-71224; CGI-560; CGI-1746; CTA-056; CNX-774; BGB-3111; LFM-A13; PCI-45227; 다사티닙(dasatinib); ONO-WG-307; JTE-051; AVL-263; AVL-291; AVL-101; TP-4207; PCI-45292; PCI-45466; CG-036806; TAS-5567; PCI-45261; KBP-7536; HCI-1684; PLS-123; BMS-488516; BMS-509744; 및 HY-11066으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 72

청구항 67 내지 71 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B-세포 모집단은 인간 대상체에 속하는, 방법.

청구항 73

청구항 72에 있어서, 상기 인간 대상체는 과도한 B-세포 증식과 관련된 질환 또는 장애를 갖는, 방법.

청구항 74

청구항 73에 있어서, 상기 과도한 B-세포 증식과 관련된 질환 또는 장애는 암인, 방법.

청구항 75

청구항 74에 있어서, 상기 암은 혈액 악성종양인, 방법.

청구항 76

청구항 75에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 림프종, 백혈병 또는 골수종인, 방법.

청구항 77

청구항 75 또는 76에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CL), 소림프구성 림프종(SLL), 다발성 골수종(MM), 비-호지킨 림프종(NHL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 밸텐스트롬 거대글로불린혈증(WM), 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 변연부 림프종(MZL), 모발 세포 백혈병(HCL), 베킷 림프종(BL), 및 리히터의 변형으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 78

청구항 77에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CL), 소림프구성 림프종(SLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 및 변연부 림프종(MZL)으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 79

청구항 67 내지 78 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제(i), (ii) 및 (iii)의 조합은 개별적으로 투여되는, 방법.

청구항 80

청구항 79에 있어서, 상기 제제(i), (ii) 및 (iii)의 조합은 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 81

청구항 80에 있어서, 상기 제제의 조합은 유도, 강화 및/또는 유지 요법에서 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 82

청구항 80 또는 81에 있어서, 상기 제제(i), (ii) 또는 (iii) 중 2종이 함께 투여되어 부분적인 항-종양 반응을 유도한 다음, 제3 제제가 투여되어 항-종양 반응을 향상시키는, 방법.

청구항 83

청구항 82에 있어서, 완전한 항-종양 반응은 상기 대상체에게 모든 제제(i), (ii) 및 (iii)을 투여한 후에 관측되는, 방법.

청구항 84

청구항 67 내지 83 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제(i) 및 (iii)은 동시에 또는 순차적으로 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 85

청구항 84에 있어서, 상기 제제(i) 및 (iii)은 동일한 약제학적 조성물에 함유된, 방법.

청구항 86

B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법으로서,

(a) 상기 B-세포 모집단에 치료적 유효량으로 제제의 조합을 투여하는 단계로서, 상기 제제의 조합은 하기를 포함하는, 단계:

(i) TGR-1202;

(ii) 우블리툭시맙; 및

(iii) 이브루티닙; 및

(b) 상기 B-세포 모집단의 증식을 억제하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 87

청구항 86에 있어서, 상기 B-세포 모집단의 증식은 혈액 악성종양과 관련된, 방법.

청구항 88

청구항 87에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 급성 램프구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 램프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 램프종(SLL), 다발성 골수종(MM), 비-호지킨 램프종(NHL), 맨틀 세포 램프종(MCL), 여포성 램프종(GL), 밸덴스트롬 거대글로불린혈증(WM), 광범위 거대 B-세포 램프종(DLBCL), 변연부 램프종(MZL), 버킷 램프종, 모발 세포 백혈병(HCL), 및 리히터의 변형으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 89

(a) 청구항 67 내지 88 중 어느 한 항의 제제 (i) 내지 (iii)의 조합; 및 (b) 항-CD20 항체 및 BTK 억제제와 조합하여 상기 P13K-엘타 선택적 억제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 일반적으로 암 치료 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 (i) P13 키나제(P13K)-엘타의 적어도 하나의 억제제; (ii) 적어도 하나의 항-CD20 항체; 및 (iii) 적어도 하나의 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 포함하는 제제 조합을 대상체에 투여함으로써, B-세포 모집단의 증식을 억제하고, B-세포 증식성 장애, 예컨대 혈액 암을 치료하기 위한 방법 및 키트에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

1세기 이상의 현신적인 과학적 및 임상 연구에도 불구하고, 암 치료는 지금까지 여전히 가장 큰 의료 과제 중 하나이다. 암 치료는 주로 수술, 방사선요법 및/또는 세포독성 화학요법의 조합에 의존한다. 그러나 지난 10년 간 표적화된 암 치료법은 종양학 분야에서 새로운 시대를 열었다. 표적화된 암 치료법은 종양 성장 및 진행에 필요한 특정 분자를 방해하도록 설계된 약물이며; 그들은 단클론성 항체(mAb) 또는 소분자로 광범위하게 분류된다. 표적화된 치료법의 일부 예는 CD20(예를 들어, 램프종 치료를 위한 리툭시맙/Rituxan®), CD52(예를 들어, 알렙투주맙/Campath®), VEGF(예를 들어, 베바시주맙/Avastin®), HER2(예를 들어, Her2+ 유방 및 위암 치료를 위한 트라스투주맙/Herceptin®), EGFR(결장직장암 치료를 위한 세툭시맙/Erbxitux®), CTLA-4(예를 들어, 흑색 종 치료를 위한 이필리무맙/Yervoy®) 및 PD-1(예를 들어, MDX-1106, CT-011)에 대한 단클론 항체를 포함한다. 소분자 치료법은 암 세포의 이상조절된 경로, 예를 들어 RAS, RAF, P13K, MEK, JAK, STAT 및 BTK를 표적화한다.

[0003]

효과적인 B-세포 암 요법(예를 들어, Rituxan®)이 존재하지만, 하나 이상의 치료제에 대한 최적이하 반응 및/또는 내성이 여전히 과제로 남아있다. 따라서, B-세포 악성종양과 같은 B-세포 증식성 질환의 치료를 위한 보다 효과적인, 안전한, 및 내구성있는 병용 요법이 당해 분야에 필요하다.

발명의 내용

[0004]

본 발명의 간단한 요약

[0005]

본 명세서에 기재된 병용 치료는 혈액 악성종양과 같은 대상체 내에서 B-세포 증식성 장애의 진행을 치료 또는 지연시키는데 적합하다.

[0006]

일 양태에서, (a) 치료적 유효량으로 제제의 조합을 B-세포 모집단에 투여하는 단계로서, 상기 제제의 조합은 (i) 적어도 하나의 P13K-엘타 선택적 억제제; (ii) 적어도 하나의 항-CD20 항체; 및 (iii) 적어도 하나의 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 포함하는, 단계; 및 (b) 상기 B-세포 모집단의 증식을 억제하는 단계를 포함하는, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법이 제공된다.

[0007]

일부 구현예에서, P13K-엘타 억제제는 TGR-1202(움브랄리십(umbralisib)으로도 공지됨), 이델랄리십, 듀밸리십(duvelisib)(IPI-145), ACP-319; INCB-50465; 및 ME-401로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0008]

또 다른 양태에서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법으로서,

- [0009] (a) 상기 B-세포 모집단에 치료적 유효량으로 제제의 조합을 투여하는 단계로서, 상기 제제의 조합이
- [0010] (i) 하기 중 하나 이상으로부터 선택되는, 하기 화학식 A의 적어도 하나의 P13K 엘타 선택적 억제제, 또는 이의 임체이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물:
- (A)
-
- [0011]
- [0012] (RS)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0013] (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온; 및
- [0014] (R)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0015] (ii) 적어도 하나의 항-CD20 항체로서, 우블리툭시맙 또는, 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체 또는 항체 단편인, 적어도 하나의 항-CD20 항체; 및
- [0016] (iii) 적어도 하나의 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제
- [0017] 를 포함하는, 투여하는 단계; 및
- [0018] (b) 상기 B-세포 모집단의 증식을 억제하는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다.
- [0019] 일부 구현예에서, 화학식 A의 P13K-엘타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온이다.
- [0020] 일부 구현예에서, 화학식 A의 P13K-엘타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온 p-톨루엔설폰산(PTSA) 염(또한 TGR-1202로도 공지됨)이다.
- [0021] 일부 구현예에서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법은 B-세포를 고갈시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 그와 같은 방법은 암이 재발한 환자에게 사용된다.
- [0022] 일부 구현예에서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법은 상기 B-세포의 세포자멸사를 촉진시키는 것을 포함한다.
- [0023] 일부 구현예에서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법은 세포-주기 정지를 촉진시키는 것을 포함한다.
- [0024] 일부 구현예에서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법은 B-세포 수용체(BCR) 신호전달 경로를 차단하는 것을 포함한다.
- [0025] 일부 구현예에서, P13K-엘타 억제제는 약 200 mg 내지 약 1200 mg, 약 400 mg 내지 약 1000 mg, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg 또는 약 1200 mg의 용량으로 매일 투여된다.

- [0026] 일부 구현예에서, TGR-1202는 약 400 mg 내지 약 1200 mg/day의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, TGR-1202는 약 400 mg/day의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, TGR-1202는 약 600 mg/day의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, TGR-1202는 약 800 mg/day의 용량으로 투여된다.
- [0027] 일부 구현예에서, P13K-델타 억제제는 경구 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, P13K-델타 억제제는 TGR-1202이며, 경구 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, TGR-1202는 급식-상태로 투여된다.
- [0028] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 글리코조작되거나, 그것의 Fc 영역에서 낮은 푸코스 함량을 나타내거나, 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC)-최적화되어 있다.
- [0029] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙(TG-1101 및 UTX로도 공지됨)이다. 일부 구현예에서, 상기 우블리툭시맙은 SEQ ID NO: 1, 2 및 3의 VH CDR1, CDR2 및 CDR3 영역, 및 SEQ ID NO: 6, 7, 및 8의 VL CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 우블리툭시맙은 SEQ ID NO: 4의 VH 및 SEQ ID NO: 9의 VL을 포함한다.
- [0030] 일부 구현예에서, 상기 우블리툭시맙은 약 450 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg 또는 약 900 mg의 용량으로 투여된다.
- [0031] 우블리툭시맙은 매주 약 2회, 1 내지 9주마다 약 1회, 1주마다 약 1회, 2주마다 약 1회, 3주마다 약 1회, 4주마다 약 1회, 5주마다 약 1회, 6주마다 약 1회, 7주마다 약 1회, 8주마다 약 1회, 또는 9주마다 약 1회 투여될 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 환자의 임상 반응, 부작용 등에 따라 (감소하거나 증가하는) 요법의 과정 동안 우블리툭시맙의 투약량 및/또는 투여 빈도가 변할 수 있음을 인정할 것이다.
- [0032] 일부 구현예에서, 상기 우블리툭시맙은 약 900 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 우블리툭시맙은 정맥내 투여된다. 바람직하게는, 우블리툭시맙은 정맥내 주입에 의해 투여된다.
- [0033] 일부 구현예에서, BTK 억제제는 1-[*(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]*]페페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온(Imbruvica®, 이브루티닙, 또는 PCI-32765); 1-(R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]-2,3,-디하이드록시프로판-1-온(PCI-45227); 4-{8-아미노-3-[*(2S)-1-(2-부티노일)-2-페롤리디닐*]이미다조[1,5-a]파라진-1-일}-N-(2-파리디닐)벤즈아미드(아칼라브루티닙 또는 ACP-196); (R)-N-(3-(6-((4-(1,4-디메틸-3-옥소파페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로파라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-2-카복사미드(GDC-0834); (S)-9-(1-아크릴로일페페리딘-3-일)-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(ONO-4059 또는 GS-4059); 6-사이클로프로필-8-플루오로-2-[2-(하이드록시메틸)-3-[1-메틸-5-[[5-(4-메틸파페라진-1-일)파리딘-2-일]아미노]-6-옥소파리딘-3-일]페닐]이소퀴놀린-1-온(RN-486); N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)파리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드(스페브루티닙 또는 AVL-292 또는 CC-292); SNS-062, Sunesis Pharmaceuticals and Biogen에 의해 개발됨, 참조, Binnerts, M.E. 등, 2015 분자 표적 및 암 치료제에 대한 AACR-NCI-EORTC International Conference, Boston, MA, November 8, 2015); N-(3-((2-((4-(4-메틸파페라진-1-일)페닐)아미노)티에노[3,2-d]파리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드(HM-71224); 4-(tert-부틸)-N-(3-(8-(페닐아미노)이미다조[1,2-a]파라진-6-일)페닐)벤즈아미드(CGI-560); N-[3-[4,5-디하이드로-4-메틸-6-[4-(4-(4-모폴리닐카보닐)페닐)아미노]-5-옥소파리지닐]-2-메틸페닐]-4-(1,1-디메틸에틸)-벤즈아미드(CGI-1746); 4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로파리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸파콜린아미드(CNX-774); 7-벤질-1-(3-(파페리딘-1-일)프로필)-2-(4-(파리딘-4-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-g]퀴녹살린-6(5H)-온(CTA-056),; α-시아노-β-하이드록시-β-메틸-N-(2,5-디브로모페닐)프로펜아미드(LFM-A13); N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-[[6-[4-(2-하이드록시에틸)파페라진-1-일]-2-메틸파리미딘-4-일]아미노]-1,3-티아졸-5-카복사미드(Sprycel® 또는 다사티닙 또는 BMS-354825); BGB-3111, Beigene Co. Ltd.에 의해 개발됨, 참조, Tam, C. 등, 요약 #832, Am. Society Hematology(ASH) Annual Meeting, Orlando, FL, Dec. 5-8, 2015); ONO-WG-307, Ono Pharmaceuticals에 의해 개발됨, 참조, Kozaki, R. 등, *Cancer Res* 72(8 Suppl): 요약 No. 857(2012); Yasuhiro, T. 등, *Cancer Res* 72(8 Suppl): 요약 No. 2021(2012); JTE-051, Japan Tobacco Inc.에 의해 개발됨; AVL-263 또는 CC-263, Avila Therapeutics/Celgene Corporation에 의해 개발됨; AVL-291 또는 CC-291 및 AVL-101 또는 CC-101, Avila Therapeutics/Celgene Corporation에 의해 개발됨, 참조, Evans, E. 등, Paper presented at the 100th AACR Annual Meeting; April 18-22, 2009; Denver, CO; 또한 하기를 참조한다: D'Cruz, O.J. 등, *Oncotargets Ther.* 6: 161-176(2013); TP-4207, Tolero Pharmaceuticals, Inc.에 의해 개발됨; PCI-45292, Pharmacyclics, Inc.에 의해 개발됨, 참조, Chang, B.Y. 등, *Arthritis Rheum* 62:Suppl. 10, 요약 No. 286(2010); Pan, Z. 등, *Chem Med Chem* 2:58-61(2007); PCI-45466, Pharmaceuticals, Inc.에 의해 개발됨, 참조, 미국 특허 출원 공개

2016/0038495; CG-036806, Crystal Genomics에 의해 개발됨; TAS-5567, Taiho Oncology에 의해 개발됨, 참조, Kawagishi, A. 등, *Mol Cancer Ther* 12(11 Suppl)(2013):A274 및 Irie, H. 등, *Mol Cancer Ther* 12(11 Suppl):A273(2013); PCI-45261, Pharmaceuticals, Inc.에 의해 개발됨; KBP-7536, KBP BioSciences에 의해 개발됨, 참조, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 2015/0267261; HCI-1684, Huntsman Cancer Institute에 의해 개발됨, 참조, Bearss, D.J. 등, *Cancer Res* 71(8 Suppl):요약 No. 2788(2011); PLS-123, Peking University Cancer Hospital에 의해 개발됨, 참조, Ding, N. 등, *Oncotarget* 6: 15122-15136(April 2015); BMS-488516, Bristol-Myers Squibb에 의해 개발됨, 참조, Lin, T.A. 등, *생화학* 43:11056-11062(2004); Won, J. 등, *International Reviews of Immunology* 27:19-41(2008); BMS-509744, Bristol-Myers Squibb에 의해 개발됨, 참조, Lin, T.A. 등, *생화학* 43:11056-11062(2004); Won, J. 등, *International Reviews of Immunology* 27:19-41(2008); 벤즈아미드, N-[5-[[5-[(4-아세틸-1-페페라지닐)카보닐]-4-메톡시-2-메틸페닐]티오]-2-티아졸릴]-4-[[1,2-디메틸프로필]아미노]메틸]-(HY-11066, CTK4I17891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, CAS No. 439574-61-5, AG-F-54930)로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0034] 일부 구현예에서, BTK 억제제는 1-[*(3R*)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1*H*-페라졸로[3,4-*d*]페리미딘-1-일]페페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)이다.

[0035] 일부 구현예에서, BTK 억제제는 4-{8-아미노-3-[*(2S*)-1-(2-부티노일)-2-페롤리디닐}이미다조[1,5-*a*]페라진-1-일}-N-(2-페리디닐)벤즈아미드(아칼라브루티닙 또는 ACP-196)이다.

[0036] 일부 구현예에서, 이브루티닙은 약 200 내지 약 800 mg, 약 400 내지 약 600 mg, 약 400 mg, 약 420 mg, 약 440 mg, 약 480 mg, 약 500 mg, 약 520 mg, 약 540 mg, 약 560 mg, 약 580 mg 또는 약 600 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다.

[0037] 일부 구현예에서, 이브루티닙은 약 420 mg 또는 약 560 mg/day의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 이브루티닙은 약 420 mg/day의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 이브루티닙은 약 560 mg/day의 용량으로 1일 1회 투여된다.

[0038] 일부 구현예에서, 이브루티닙은 경구 투여된다.

[0039] 일부 구현예에서, 증식이 억제되어야 하는 B-세포 모집단은 인간 대상체에서이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체는 과도한 B-세포 증식과 관련된 질환 또는 장애를 갖는다. 일부 구현예에서, 과도한 B-세포 증식과 관련된 질환은 암이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체는 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 암은 B-세포 혈액 악성종양이다. 특정 구현예에서, B-세포 혈액 악성종양은 림프종 또는 백혈병이다.

[0040] 일부 구현예에서, B-세포 혈액 악성종양은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 급성 단구성 백혈병(AMoL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 고위험 CLL, 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 SLL, 다발성 골수종(MM), 비-호지킨 림프종(NHL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 밸렌스트롬 거대글로불린혈증(WM), 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 변연부 림프종(MZL), 벼킷 림프종(BL), 모발 세포 백혈병(HCL) 및 리히터 전환으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0041] 일부 구현예에서, B-세포 혈액 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 및 변연부 림프종(MZL)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0042] 일부 구현예에서, 혈액 악성종양은 벼킷 림프종, 비-벼킷(Burkitt) 고등급 B-세포 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종(PMBL), 면역아세포성 대세포 림프종, 전구체 B-림프아구성 림프종, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 종격(흉선) 거대 B-세포 림프종, 혈관내 거대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 호지킨 림프종, 또는 림프종모양 육아종증으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0043] 일부 구현예에서, 상기 암은 CD20을 과발현한다.

[0044] 일부 구현예에서, 상기 암은 화학요법에 대해 불응성이다.

[0045] 일부 구현예에서, 상기 암은 본 명세서에 기재된 임의의 제제, 즉 항-CD20 항체, P13K 엘타 선택적 억제제 또는 BTK 억제제가 개별적으로 투여되는 (즉, 단일 요법으로 사용되는) 경우, 상기 제제에 대하여 불응성이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 비-TGR-1202 P13K-엘타 억제제에 대하여 불응성이다.

- [0046] 일부 구현예에서, 상기 암은 비-우블리톡시맙 항-CD20 항체에 대하여 불응성이다.
- [0047] 일부 구현예에서, 상기 암은 리톡시맙에 대하여 불응성이다.
- [0048] 일부 구현예에서, 상기 암은 BTK 억제제에 대하여 불응성이다.
- [0049] 일부 구현예에서, 암은 이브루티닙에 대하여 불응성이다.
- [0050] 일부 구현예에서, 암은 재발하였다.
- [0051] 일부 구현예에서, 인간 대상체는 17p del, 11q del, p53, ZAP-70+ 및/또는 CD38+와 함께 돌연변이 없는 IgVH 및 삼염색체증 12번증후군(trisomy 12)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전적 돌연변이를 갖는다.
- [0052] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법의 제제(i, ii 및 iii)는 개별적으로 투여된다.
- [0053] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법의 제제(i, ii 및 iii)는 순차적으로 투여되지만, 특정 순서(또는 투여 순서)가 요구되지는 않는다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법의 제제(i 및 iii)는 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0054] 일부 구현예에서, 제제의 조합은 유도, 강화 및/또는 유지 요법으로 순차적으로 투여된다.
- [0055] 일부 구현예에서, 제제(i), (ii) 또는 (iii) 중 2종을 함께 투여하여, 부분적인 항-종양 반응을 유도한 다음, 제3 제제를 투여하여 항-종양 반응을 개선시킨다. 일부 구현예에서, 완전한 항-종양 반응(CR)은 상기 대상체에게 모든 제제(예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 (i, ii 및 iii))의 투여 후에 관측된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것이 투여된 대상체는 최소 잔존 질환(MRD)으로 완전한 반응을 달성한다.
- [0056] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것이 투여된 대상체는 3가지 모든 제제를 조합하여 투여할 때 부분적인 반응(PR)을 달성한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것이 투여된 대상체는 적어도 2개월 동안 지속되는 부분적인 반응(PR) 또는 완전한 반응(CR)을 달성한다.
- [0057] 일부 구현예에서, 제제(i), (ii) 또는 (iii) 중 적어도 하나는 성공적인 치료 후에 B-세포 증식성 장애가 재발하는 것을 막기 위해 유지 요법으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제제는 예를 들어 감당할 수 없는 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지 연장된 기간 동안 유지 요법으로 투여된다. 일부 구현예에서, 질환 진행이 발생할 때 유지 요법이 종료된다.
- [0058] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법의 제제(i 및 iii)는 동일한 약제학적 조성물에 함유된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투여용이다.
- [0059] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 B-세포 증식을 억제하기 위한 적어도 하나의 추가의 치료제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물, 안트라사이클린, 빈카 알칼로이드, 식물성 알칼로이드, 질소 머스타드, 프로테아솜 억제제, 삽입작용 항생제, 성장 인자 억제제, 세포-주기 억제제, 생물학적 반응 변경 인자, 항-호르몬, 혈관신생 억제제, 항-안드로겐, DNA 상호작용제, 퓨린 유사체, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 튜불린 상호작용제, 호르몬제, 티미딜레이트 합성효소 억제제, 비-BTK 및 비-P13K-델타 티로신 키나제 억제제, 혈관신생 억제제, EGF 억제제, VEGF 억제제, CDK 억제제, SRC 억제제, c-키트 억제제, Her1/2 억제제, myc 억제제, 항-종양 항체, 성장 인자 수용체에 대한 단클론성 항체, 단백질 키나제 조절제, 방사성 동위원소, 면역요법, 글루코코르티코이드, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0060] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 DNA 상호작용제, 예컨대 시스플라틴 또는 독소루비신; 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 에토포시드; 토포이소머라제 I 억제제, 예컨대 CPT-11 또는 토포테칸; 튜불린 상호작용제, 예컨대 천연 또는 합성의 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 에포티콜(예를 들어 익사베플론); 호르몬제, 예컨대 타목시펜; 티미딜레이트 합성효소 억제제, 예컨대 5-플루오로우라실; 및 항-대사물, 예컨대 메토트렉세이트; 다른 티로신 키나제 억제제, 예컨대 이레싸(Iressa) 및 OSI-774; 혈관신생 억제제; EGF 억제제; VEGF 억제제; CDK 억제제; SRC 억제제; c-키트 억제제; 성장 인자 수용체에 대한 Her1/2 억제제 및 단클론성 항체, 예컨대 어비툭스(EGF) 및 헤르셉틴(Her2); 및 다른 단백질 키나제 조절제로 구성된 군으로부터 선택된 항암제이다. 본 발명의 방법 및 키트에 사용될 수 있는 기타 항암제는 종양학 분야의 당해 분야의 숙련가에게 공지될 것이다.
- [0061] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 프로테아솜 억제제, 보르테조립(Velcade[®]), 카르필조립(PR-

171), PR-047, 디설피람, 락타시스틴, PS-519, 에포네마이신, 에폭소마이신, 아클라시노마이신, CEP-1612, MG-132, CVT-63417, PS-341, 비닐 셀론 트리펩타이드 억제제, 리토나비르, PI-083, (+/-)-7-메틸로무랄리드, (-)-7-메틸로무랄리드, 레날리도마이드, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0062] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 화학요법의 조합, 예컨대, 예를 들어 "CHOP"((i) 사이클로포스파마이드, 예컨대 사이토산, (ii) 독소루비신 또는 다른 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 아드리아마이신, (iii) 빙크리스틴 또는 다른 빙카, 예컨대 온코빈; 및 (iv) 스테로이드, 예컨대 하이드로코르티손 또는 프레드니솔론을 포함하는 조합); "R-CHOP"(리툭산, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빙크리스틴, 및 프레드니손을 포함하는 조합); "ICE"(이포스파마이드, 카보플라틴, 및 에토포시드를 포함하는 조합); "R-ICE"(리툭산, 이포스파마이드, 카보플라틴, 및 에토포시드를 포함하는 조합); "R-ACVBP"(리툭시맙, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빙데신, 블레오마이신 및 프레드니손의 조합); "DA-EPOCH-R"(용량-조정된 에토포시드, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빙크리스틴, 프레드니손 및 리툭시맙의 조합); "R-벤다무스틴"(벤다무스틴 및 리툭시맙의 조합); "GemOx" 또는 "R-GemOx"(리툭시맙을 병용하거나 병용하지 않은, 쟈시타빈 및 옥살리플라틴의 조합); 및 "DHAP"(택사메타손, 사이타라빈, 및 시스플라틴을 포함하는 조합)이다.

[0063] 일부 구현예에서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법으로서, (a) B-세포 모집단에 치료적 유효량으로 제제의 조합을 투여하고, 상기 제제의 조합이 (i) TGR-1202; (ii) 우블리툭시맙; 및 (iii) 이브루티닙을 포함하며; 및 (b) 상기 B-세포 모집단의 증식의 억제를 포함하는 방법이 제공된다.

[0064] 일부 구현예에서, B-세포 모집단의 증식은 혈액 악성종양과 관련되어 있다. 일부 구현예에서, 혈액 악성종양은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 다발성 골수종(MM), 비-호지킨 림프종(NHL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 발덴스트롬 거대글로불린혈증(WM), 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 변연부 림프종(MZL), 베켓 림프종, 모발 세포 백혈병(HCL), 및 리히터의 변형으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0065] 일 양태에서, 적어도 하나의 P13K-델타 선택적 억제제, 적어도 하나의 항-CD20 항체, 및 적어도 하나의 BTK 억제제; 및 (b) 항-CD20 항체 및 BTK 억제제와 함께 P13K-델타 선택적 억제제를 사용하기 위한 지침을 포함하는 키트가 본 명세서에서 제공된다.

[0066] 또 다른 양태에서, 화학식 A의 적어도 하나의 P13K-델타 선택적 억제제, 적어도 하나의 항-CD20 항체, 및 적어도 하나의 BTK 억제제를 포함하는 키트가 본 명세서에서 제공된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법을 수행하는데 사용될 수 있는 다른 제제 및 이들의 조합도 또한 키트에 포함된다.

[0067] 일부 구현예에서, 본 키트는 (a) 본 명세서에 기재된 바와 같은, 화학식 A의 P13K-델타 선택적 억제제 또는 이의 입체이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물; 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체 또는 이의 단편; 및 BTK 억제제; 및 (b) 우블리툭시맙 또는, 우블리툭시맙과 동일한 에피토프와 결합하는 항-CD20 항체 또는 이의 단편과 조합하여, 상기 P13K-델타 선택적 억제제 및 BTK 억제제를 사용하기 위한 지침을 포함한다.

[0068] 일부 구현예에서, 키트 내 BTK의 억제제는 이브루티닙이다. 일부 구현예에서, 키트 내 BTK의 억제제는 아칼라브루티닙이다.

[0069] 일부 구현예에서, 키트 내 P13K-델타 선택적 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온이다. 일부 구현예에서, 키트 내 P13K-델타 선택적 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온 p-톨루엔설휐산(PTSA) 염(TGR-1202)이다.

[0070] 일부 구현예에서, 키트는 우블리툭시맙, 또는 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체 또는 이의 단편을 추가로 포함한다.

[0071] 일부 구현예에서, 키트는 B-세포 증식을 억제하는데 사용될 수 있는 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0072] 도 1은 NHL(n=22) 및 CLL(n=16)을 갖는 38명의 환자에게 TGR1202 + 우블리툭시맙 + 이브루티닙을 투여한 1상

/1b 임상 시험의 연구 설계를 도식적으로 나타낸 것이다. NHL 환자는 DLBCL, FL, MCL, SLL 및 MZL 환자를 포함한다. 환자 조직학의 세부사항은 실시예 1에서 제공된다. TGR-1202 및 이브루티닙은 1일부터 시작하여 1일 1회 투여되었다. 사이클 1의 1일째, 8일째 및 15일째에, 및 사이클 2, 3, 4, 5, 6, 9, 및 12의 1일째째에, 우블리툭시맙 주입이 제공되었다(화살표(↓)로 표시됨).

도 2는 36명의 CLL 및 NHL 환자에서 TGR-1202 + 우블리툭시맙 + 이브루티닙의 조합의 효능을 도시하는 막대 그래프이다. 효능은 질환/종양 부담을 평가하기 위한 적어도 1회의 사후 기준 스캔을 받은 모든 환자의 질환 부담의 기준선으로부터 최상의 백분율 변화로 반영되며, 반응은 NHL 및 CLL의 표준 국제 작업 그룹 기준에 따라 결정된다(실시예 1의 인용 참조).

도 3은 다양한 조직학을 가진 환자가 연구에 참여한 일수(지속기간)를 도시하는 막대 그래프이다. 환자의 81 %는 6개월 이상 연구에 참여했다. 연구의 중간 시간은 11.1개월(0.4 내지 30.1+개월 범위)이었다. "PD"는 진행성 질환을 나타낸다.

도 4는 임상 반응(즉, 완전한 반응(CR); 부분적인 반응(PR); 전체적인 반응속도(ORR); 안정한 질환(SD); 진행성 질환(PD))의 비율에 반영된 36명의 CLL 및 NHL 환자에서 TGR-1202 + 우블리툭시맙 + 이브루티닙의 조합의 효능을 도시하는 표이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0073]

정의

[0074] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어 및 어구가 이하에 정의된다.

[0075]

달리 명시되지 않는 한, 용어 "CD20"(B 림프구 CD20 항원, MS4A1, B 림프구 표면 항원 B1, Bp35 및 백혈구 표면 항원 Leu-16으로도 공지됨)은 임의의 천연 CD20을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "CD20"은 "전장(full-length)", 미가공된 CD20뿐만 아니라 세포 내에서 프로세싱으로 인해 생성되는 임의의 형태의 CD20을 포함한다. 상기 용어는 또한 CD20의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체, 대립유전자 변이체 및 동형체를 포함한다. 본 명세서에 기재된 CD20 폴리펩타이드는 여러가지 공급원, 예컨대 인간 조직 유형 또는 또 다른 공급원으로부터 단리되거나, 재조합 또는 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. CD20 서열의 예는 NCBI 참조 번호 NP_068769.2 및 NP_690605.1을 비례한적으로 포함한다.

[0076]

용어 "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역내 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 표적, 예컨대 단백질, 폴리펩타이드, 웨타이드, 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 지질 또는 이들의 조합을 인식하고, 이들과 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 온전한 다클론성 항체, 온전한 단클론성 항체, 항체 단편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')2, 및 Fv 단편), 단일 사슬 Fv(scFv) 돌연변이체, 다중특이적 항체, 예컨대 적어도 2종의 온전한 항체로부터 생성된 이중특이적 항체, 키메라성 항체, 인간화된 항체, 인간 항체, 항체의 항원 결정부를 포함하는 융합 단백질, 및 항체가 원하는 생물학적 활성을 나타내는 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포함한다. 항체는 α , δ , ϵ , γ , 및 μ 로 각각 지칭되는 그들의 중쇄 불변 도메인의 동일성을 기반으로, 면역글로불린의 5개의 주요 부류: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM 또는 이의 하위부류(아이소타입)(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 중 어느 하나일 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류는 상이한 및 잘 알려진 하위단위 구조 및 3차원 배치형태를 갖는다. 항체는 네이키드이거나 다른 분자, 예컨대 독소, 방사선동위원소 등에 접합될 수 있다.

[0077]

"차단" 항체 또는 "길항체" 항체는 그것이 결합하는 항원, 예컨대 CD20의 생물학적 활성을 억제하거나 감소시키는 항체이다. 특정 구현예에서, 차단 항체 또는 길항체 항체는 항원의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전히 억제한다. 바람직하게는, 생물학적 활성은 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % 또는 심지어 100% 감소된다.

[0078]

용어 "항-CD20 항체" 또는 "CD20에 결합하는 항체"는 항체가 CD20을 표적화하는데 있어서 진단 및/또는 치료제로서 유용한, 충분한 친화성으로 CD20에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 관련없는 비-CD20 단백질에 대한 항-CD20 항체의 결합 정도는 예를 들어, 방사선면역검정(RIA)에 의해 측정된 바와 같이 항체의 CD20에 대한 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구현예에서, CD20에 결합하는 항체는 1 μM 이하, 100 nM 이하, 10 nM 이하, 1 nM 이하 또는 0.1 nM 이하의 해리 상수(K_d)를 갖는다.

[0079]

용어 "항체 단편"은 온전한 항체의 일부분을 지칭하며, 온전한 항체의 항원 결정 가변 영역을 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')2 및 Fv 단편, 선형 항체, 단일 사슬 항체 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특

이적 항체를 비제한적으로 포함한다.

[0080] "단클론성 항체"는 단일 항원 결정기 또는 애피토프의 고도로 특이적인 인식 및 결합에 관련된 균질한 항체 모집단을 지칭한다. 이것은 전형적으로 상이한 항원 결정기에 대해 지향된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체와 대조적이다. 용어 "단클론성 항체"는 온전한 및 전장 단클론성 항체, 뿐만 아니라 항체 단편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')2, Fv), 단일 사슬(scFv) 돌연변이체, 항체부를 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포함한다. 게다가, "단클론성 항체"는 하이브리도마, 파아지 선택, 재조합 발현 및 유전자도입 동물을 비제한적으로 포함하는 임의의 수의 방식으로 제조된 상기 항체를 지칭한다.

[0081] 용어 "인간화된 항체"는 최소의 비-인간(예를 들어, 쥐과) 서열을 함유하는 특정 면역글로불린 사슬, 키메라성 면역글로불린 또는 이의 단편인 비-인간(예를 들어, 쥐과) 항체의 형태를 지칭한다. 전형적으로, 인간화된 항체는 상보성 결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화성, 또는 능력을 갖는 비-인간 종(예를 들어, 마우스, 랙트, 토끼, 햄스터)의 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린이다(Jones 등, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann 등, *Nature* 332:323-327 (1988); Verhoeyen 등, *Science* 239:1534-1536 (1988)). 일부 사례에서, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 원하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는 비-인간 종으로부터의 항체의 상응하는 잔기로 대체된다. 인간화된 항체는 항체 특이성, 친화성 및/또는 능력을 정제하고 최적화하기 위해 Fv 프레임워크 영역 및/또는 대체된 비-인간 잔기 내에서의 추가 잔기의 치환에 의해 추가로 변형될 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 비-인간 면역글로불린에 상응하는 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역을 함유하는 적어도 하나의, 및 전형적으로 2 또는 3개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이다지만, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 공통 서열의 것들이다. 인간화된 항체는 또한 면역글로불린 불변 영역 또는 도메인(Fc)의 적어도 일부분, 전형적으로는 인간 면역글로불린의 일부분을 포함할 수 있다. 인간화된 항체를 생성시키는데 사용되는 방법의 예는 미국 특허 제5,225,539호 또는 제5,639,641호에 기재되어있다.

[0082] 항체의 "가변 영역"은 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 단독으로 또는 조합하여 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 초가변성 영역으로도 공지되어 있는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 연결된 4개의 프레임워크 영역(FR)으로 구성된다. 각 사슬 내의 CDR은 FR에 의해 근접하여 함께 유지되고, 다른 사슬의 CDR과 함께 항체의 항원-결합 부위의 형성에 기여한다. CDR을 결정하기 위한 적어도 2종의 기술이 있다: (1) 교차종 서열 가변성에 기초한 접근법(즉, Kabat 등 면역학적 관심의 단백질의 서열, (5th ed., 1991, 국립 보건원, Bethesda Md.)); 및 (2) 항원-항체 복합체의 결정학적 연구에 기초한 접근법(Al-lazikani 등, *J. Molec. Biol.* 273:927-948 (1997)). 또한, CDR을 결정하기 위해 이들 2종의 접근법의 조합이 당해 분야에서 때때로 사용된다.

[0083] Kabat 넘버링 시스템은 일반적으로 가변 도메인의 잔기(대략 경쇄의 잔기 1 내지 107 및 중쇄의 잔기 1 내지 113)를 지칭할 때 사용된다(예를 들어, Kabat 등, 면역학적 관심의 서열. 5th Ed. 공중 보건 서비스, 국립 보건원, Bethesda, Md. (1991)).

[0084] Kabat에서와 같은 아미노산 위치 넘버링은 Kabat 등, 면역학적 관심의 서열. 5th Ed. 공중 보건 서비스, 국립 보건원, Bethesda, Md. (1991)에서 항체의 편집의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 사용되는 넘버링 시스템을 지칭한다. 이 넘버링 시스템을 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 CDR의 단축 또는 삽입에 상응하는 더 적은 또는 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 중쇄 FR 잔기 82 이후에 H2의 잔기 52 및 삽입된 잔기(예를 들어, Kabat에 따른 잔기 82a, 82b 및 82c 등) 이후 단일 아미노산 삽입체(Kabat에 따른 잔기 52a)를 포함할 수 있다. 잔기의 Kabat 넘버링은 항체 서열의 상동성 영역에서 "표준" Kabat 넘버링된 서열과의 정렬에 의해 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다. Chothia는 대신 구조적 루프의 위치를 나타낸다(Chothia 및 Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Chothia CDR-H1 루프의 끝은 Kabat 넘버링 규약을 사용하여 넘버링될 때 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 다양하다(Kabat 넘버링 체계가 H35A 및 H35B에 삽입을 하기 때문에, 35A도 35B도 존재하지 않으면 루프는 32에서 끝나고; 35A만 존재하면 루프는 33에서 끝나고; 35A와 35B가 모두 존재하면 루프가 34에서 끝남). AbM 초가변성 영역은 Kabat CDR과 Chothia 구조적 루프 사이의 타협을 나타내며, Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된다.

루프	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32..34 <u>(Kabat 넘버링)</u>
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32 <u>(Chothia 넘버링)</u>
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

[0085]

용어 "인간 항체"는 인간에 의해 생산된 항체, 또는 당해 분야에 공지된 임의의 기술을 사용하여 제조된, 인간에 의해 생산된 항체에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체를 의미한다. 인간 항체의 상기 정의는, 적어도 하나의 인간 중쇄 및/또는 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항체, 예를 들어 젖과 경쇄 및 인간 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항체, 및/또는 온전한 또는 전장 항체, 이의 단편을 포함한다.

[0087]

용어 "키메라성 항체"는 면역글로불린 분자의 아미노산 서열이 2종 이상의 종으로부터 유래된 항체를 지칭한다. 전형적으로, 경쇄 및 중쇄의 가변 영역은 원하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는 포유동물(예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼 등)의 한 종으로부터 유래된 항체의 가변 영역에 상응하는 반면, 불변 영역은 다른 종(일반적으로 인간)으로부터 유래된 항체의 서열과 상동성이어서, 그 종에서 면역 반응을 유도하는 것을 피한다.

[0088]

용어 "에피토프" 또는 "항원 결정기"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되고, 특정 항체에 의해 인식되고 특이적으로 결합될 수 있는 항원 부분을 지칭한다. 항원이 폴리펩타이드일 때, 에피토프는 인접 아미노산 및 단백질의 3차 접힘에 의해 병치된 비인접 아미노산 모두로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로 형성된 에피토프는 전형적으로 단백질 변성시 유지되는 반면, 3차 접힘에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 단백질 변성시 소실된다. 에피토프는 전형적으로 특유의 공간적 형태에 적어도 3개, 보다 일반적으로 적어도 5 또는 8 내지 10개의 아미노산을 포함한다.

[0089]

"결합 친화도"는 일반적으로 분자의 단일 결합 부위(예를 들어, 항체)와 그의 결합 파트너(예를 들어, 항원) 간의 비공유 상호작용의 강도를 지칭한다. 달리 명시하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 바와 같이, "결합 친화도"는 결합 쌍(예를 들어, 항체 및 항원)의 구성원 간의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 지칭한다. 분자 X와 그의 파트너 Y의 친화도는 일반적으로 해리 상수(Kd)로 표시될 수 있다. 친화도는 본 명세서에 기재된 것들을 포함하여 당해 분야에 공지된 통상적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 저-친화성 항체는 일반적으로 항원을 천천히 결합시키며, 쉽게 해리되는 경향이 있는 반면, 고-친화성 항체는 일반적으로 항원을 더 빨리 결합시키고, 더 오래 결합을 유지하는 경향이 있다. 결합 친화도를 측정하는 여러가지 방법이 당해 기술에 공지되어 있으며, 이를 중 임의의 것이 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다. 특정한 실례가 되는 구현례가 본 명세서에 기재되어 있다.

[0090]

본 명세서에서 결합 친화도를 지칭하기 위해 사용되는 "또는 더 나은"은 문자와 그의 결합 파트너 사이의 보다 강한 결합을 지칭한다. 본 명세서에서 "또는 더 나은"이 사용될 때 더 작은 수치 Kd 값으로 표현되는 보다 강한 결합을 지칭한다. 예를 들어, "0.6 nM 또는 더 나은"의 항원에 대한 친화성을 갖는 항체는 항원에 대한 항체의 친화성이 <0.6 nM, 즉, 0.59 nM, 0.58 nM, 0.57 nM 등 또는 0.6 nM 미만의 임의의 값이다.

[0091]

본 명세서에 사용된 어구 "실질적으로 유사한" 또는 "실질적으로 동일한"은 2개의 수치(일반적으로 하나는 본 발명의 항체와 관련된 것이고, 다른 하나는 기준/비교 항체와 관련된 것임) 사이의 충분히 높은 정도의 유사성을 지칭하며, 당해 분야의 숙련가는 상기 값들(예컨대, Kd 값)에 의해 측정된 생물학적 특성의 문맥에서 두 값들 사이의 차이가 거의 또는 전혀 생물학적 및/또는 통계적으로 중요하지 않다고 고려할 수 있다. 상기 두 값의 차이는 기준/비교 항체에 대한 값의 합수로서 약 50 % 미만, 약 40 % 미만, 약 30 % 미만, 약 20 % 미만 또는 약 10 % 미만이다.

[0092]

"단리된" 폴리펩타이드, 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벤터, 세포 또는 조성물은 자연에서 발견되지 않는 형태의

폴리펩타이드, 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포 또는 조성물이다. 단리된 폴리펩타이드, 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포 또는 조성물은 자연에서 발견되는 형태로 더 이상 존재하지 않는 정도로 정제된 것들을 포함한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포 또는 조성물은 실질적으로 순수하다.

[0093] 본 명세서에 사용된 "실질적으로 순수한"은 적어도 50 % 순수한(즉, 오염물이 없음), 적어도 90 % 순수한, 적어도 95 % 순수한, 적어도 98 % 순수한, 또는 적어도 99 % 순수한 물질을 지칭한다.

[0094] 용어 "암" 및 "암성"은 세포 모집단이 조절되지 않거나 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리적 병태를 지칭하거나 기술한다. 암의 예로는 예를 들어, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병이 포함된다.

[0095] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "B-세포 증식성 장애" 또는 "B-세포 림프증식성 장애"는 대상체에서 B-세포 모집단이 과도한 양으로 생성되는 대상체의 질환 또는 장애를 지칭하며, 예컨대 B-세포 악성종양(B-세포 암)에서 나타난다.

[0096] 용어 "B-세포 암" 또는 "B-세포 악성종양"은 혈액, 골수 또는 림프절에서 B-세포의 제어되지 않는 또는 조절되지 않은 성장을 지칭한다. 당해 분야의 숙련가는 B-세포 악성종양이 림프종, 백혈병 및 골수종을 포함하는 혈액 악성종양의 한 유형이라는 것을 이해할 것이다. B-세포 악성종양은 무통성 또는 공격적일 수 있다. 본 발명의 방법 또는 키트로 치료할 수 있는 혈액 악성종양의 비-제한적인 예는 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 다발성 골수종(MM), 비-호지킨 림프종(NHL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 발덴스트롬 거대글로불린혈증(WM), 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 결절외 MZL, 결절 MZL, 및 비장 MZL을 포함하는 변연부 림프종(NZL), 모발 세포 백혈병(HCL), 버켓 림프종(BL) 및 리히터의 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, DLBCL은 활성화된 B-세포 DLBCL(ABC-DLBCL), 배아 중심 B-세포 유사 DLBCL(GBC-DLBCL), 이중 히트 DLBCL(DH-DLBCL), 또는 삼중 히트 DLBCL(TH-DLBCL)이다. 일부 구현예에서, 특정 CLL(또는 본 명세서에 기재된 것과 같은 다른 백혈병)은 하나 이상의 유전적 돌연변이가 존재하기 때문에 "고위험"으로 간주된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "고위험" CLL은 예를 들어, 하기 유전적 돌연변이 중 적어도 하나를 특징으로 하는 CLL을 의미한다: 17p del; 11q del; p53; ZAP-70+ 및/또는 CD38+와 함께 돌연변이 되지 않은 IgVH; 및 삼염색체증 12번증후군.

[0097] "종양" 및 "신생물"은 과도한 세포 성장 또는 증식, 전-암성 병변을 포함하는 양성(비암성) 또는 악성(암성) 중 하나로부터 발생하는 조직의 임의의 덩어리를 지칭한다.

[0098] 용어 "암세포", "종양 세포" 및 문법적 등가물은 종양 세포 모집단의 별크를 포함하는 비-종양형성 세포, 및 종양형성 줄기세포(암 줄기세포)를 모두 포함하는, 종양 또는 전-암성 병변으로부터 유래된 세포의 총 모집단을 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "종양 세포"는 종양 세포를 암 줄기 세포와 구별하기 위해 개신 및 분화할 수 있는 능력이 부족한 종양 세포만을 언급할 때 "비-종양형성성"이라는 용어로 변형될 것이다.

[0099] 용어 "대상체"는 특정 치료의 수혜 대상인 인간, 비-인간 영장류, 설치류, 및 유사동물을 비제한적으로 포함하는 임의의 동물(예를 들어, 포유동물)을 지칭한다. 전형적으로, 용어들 "대상체" 및 "환자"는 인간 대상체와 관련하여 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.

[0100] 세포 "모집단"은 단일 세포 또는 다중 세포를 지칭할 수 있다. 세포 또는 세포들은 배양물내 세포(시험관내) 또는 유기체 내의 세포(생체내)일 수 있다. 예를 들어, 세포 모집단은 인간 대상체 또는 환자에 속할 수 있다. "B-세포 모집단"은 단일 B-세포 또는 다중 B-세포를 지칭한다. 당해 분야의 숙련가는 "B-세포"("B 림프구"로도 공지침)가 림프구 하위유형의 백혈구(WBC)의 유형을 지칭한다는 것을 이해할 것이다. B-세포는 항체를 분비함으로써 적응성 면역계의 체액성 면역 성분으로 기능한다.

[0101] 용어 "약제학적 제형"은 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이도록 하는 형태이고, 제형이 투여될 수 있는 대상체에게 허용할 수 없을 만큼 독성이 있는 추가의 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다. 상기 제형은 멸균될 수 있다.

[0102] 본 명세서에 기재된 바와 같은 항체 또는 제제의 "유효량"은 구체적으로 언급된 목적을 수행하기에 충분한 양이다. "유효량"은 언급된 목적과 관련하여 당해 분야의 숙련가에 의해 실험적으로 그리고 통상적인 방식으로 결정될 수 있다.

[0103] 용어 "치료적 유효량"은 대상체 또는 포유동물의 질환 또는 장애를 "치료"하는데 효과적인, 본원에 개시된 바와

같은 제제(예를 들어, 단클론성 항체, 소분자, 화학요법 약물 등)의 양을 지칭한다. 암의 경우, 치료적 유효량으로 제제 또는 약물은 암 세포의 수를 감소시키고; 종양 크기를 줄이고; 말초 기관으로의 암세포 침윤을 억제하고(즉, 어느 정도까지 느려지고, 특정 구현예에서는 멈춤); 종양 전이를 억제하고(즉, 어느 정도까지 느려지고, 특정 구현예에서는 멈춤); 종양 성장을 어느 정도까지 억제하고; 및/또는 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도까지 완화시킬 수 있다. 본 명세서의 "치료"의 정의를 참조한다. 약물이 기준의 암 세포를 사멸 및/또는 성장을 방지할 수 있는 정도로, 세포증식억제성 및/또는 세포독성을 나타낼 수 있다. "예방적 유효량"은 원하는 예방적 결과를 달성하는데 필요한 기간동안 효과적인 투약량을 지칭한다. 전형적으로, 반드시 그렇지는 않지만, 질환의 초기 단계 전에 또는 초기 단계에서 예방적 용량이 대상체에 사용되기 때문에, 예방적 유효량은 치료적 유효량보다 적을 것이다.

[0104] 용어들 "치료하는", "치료", "치료하기 위해", "치료 효과를 갖는", "경감시키는", "경감시키기 위해" 또는 "진행을 늦추는"은 1) 진단된 병리적 병태 또는 장애, 예컨대 혈액 악성종양의 증상을 치료하고, 늦추고, 감소시키고, 및/또는 진행을 중단시키는 치료적 조치와, 2) 표적화된 병리적 병태 또는 장애의 발병을 예방하고, 및/또는 늦추는 예방적 또는 방지적 조치를 모두 지칭한다. 따라서, 치료가 필요한 환자는 이미 장애가 있는 환자, 장애를 갖기 쉬운 환자 및 장애가 예방되어야 하는 환자를 포함한다. 특정 구현예에서, 환자가 하기 중 하나 이상을 나타낸다면, 본 발명의 방법에 따라 암이 성공적으로 "치료"된다: 신규한 약물의 승인을 위한 국립 암연구소 및 미국 식품의약국에 의한 표준 세트에 의해 측정된 바와 같이, 악액질 감소, 생존 시간 증가, 종양 진행까지의 시간 연장, 종양 질량 감소, 종양 부담 감소 및/또는 종양 전이까지의 시간 연장, 종양 재발 또는 진행성 질환까지의 시간, 종양 반응, 완전한 반응(CR), 부분적인 반응(PR), 안정한 질환, 무진행 생존(PFS), 전체 생존 기간(OS). Johnson *et al*, *J. Clin. Oncol.* 21:1404-1411 (2003)을 참조한다. 일부 구현예에서, 상기 정의된 바와 같은 "치료 효과"는 또한 독성 또는 유해한 부작용의 감소 및/또는 내성의 개선을 포함한다.

[0105] 항-CD20 항체(예를 들어, 우블리툭시맙), P13K-엘타 선택적 억제제(예를 들어, TGR-1202) 및 BTK 억제제(예를 들어, 이브루티닙)의 "조합"은 일반적으로 "제제의 조합"과 동의어이다. "제제의 조합"은 B-세포의 동일한 모집단 또는 동일한 대상체에게 동시에, 순차적으로 또는, 동시에 및 순차적으로 둘 모두로, 이들 3가지 제제 중 적어도 하나(각각의 제제 중 1 초과 유형일 수 있음)를 투여하는 것을 지칭한다. 따라서, 예로서, P13K-엘타 선택적 억제제의 투여 전후에(예를 들어, 시간(들), 일(들), 주(들) 또는 개월(들) 단위로), BTK 억제제의 투여 전후에(예를 들어, 시간(들), 일(들), 주(들) 또는 개월(들) 단위로), 항-CD20 항체를 투여하는 것은 제제의 조합 투여를 구성한다. 본원으로부터 당해 분야의 숙련가에게 명백한 바와 같이, "제제의 조합"은 또한 본 명세서에 기술된 바와 같이, 항-CD20 항체(예를 들어, 우블리툭시맙), P13K-엘타 선택적 억제제(예를 들어, TGR-1202), 및 BTK 억제제 및 하나 이상의 추가의 치료제를 포함할 수 있다. 게다가, 항-CD20 항체 또는 이의 단편, P13K-엘타 선택적 억제제 및 BTK 억제제의 동시 투여는 항-CD20 항체 또는 이의 단편, P13K-엘타 억제제 및 BTK 억제제가 단일 약제학적 제형으로 함께 투여되는지 또는 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 별도의 약제학적 제형으로 동시에 투여되는지에 관계없이, 항-CD20 항체 또는 이의 단편, P13K-엘타 선택적 억제제 및 BTK 억제제의 조합 투여를 또한 구성한다. 또한, 용어 "제제의 조합"은 제제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하도록 의도된다.

[0106] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "유도" 또는 "유도 요법"은 B-세포 증식성 장애를 치료하기 위해 투여되는, 본 명세서에 개시된 바와 같은, 제1 제제 또는 제제의 조합을 지칭한다. 제1 제제 또는 제제의 조합이 완전한 반응을 초래하지 않거나 중증 부작용을 일으키는 경우, 다른 제제가 대신 사용되거나 첨가될 수 있다 ("강화" 참조). 유도는 1차 요법 또는 1차 치료라고도 하며, 질환 부담의 일부 초기 감소를 유도하는 목표로 투여된다. 예를 들어, 유도 요법은 항-CD20 억제제 및 P13K 엘타 억제제의 사용을 포함할 수 있다.

[0107] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "강화" 또는 "강화 요법"은 유도 요법 후에 주어진 치료를 지칭한다. 강화 요법은 유도 요법 후에 신체에 남을 수 있는 임의의 악성 B-세포를 죽이는데 사용된다. 예를 들어, 항-CD20 억제제 및 P13K 엘타 억제제가 유도 요법으로 사용되는 경우, 강화 요법은 BTK 억제제의 사용을 포함할 수 있다. 강화는 증강 요법이라고도 한다.

[0108] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "유지" 또는 "유지 요법"은 B-세포 증식성 장애가 초기 요법으로 성공적으로 치료된 후에도 재발되지 않도록 돋는 치료를 지칭한다. 유지 요법은 강화 단계에서 사용된 동일한 제제에 의한 치료를 포함할 수 있으며, 이 단계의 제제는 연장된 기간동안 투여될 수 있다.

[0109] (예를 들어, 항-CD20 항체에 의한) 치료에 "반응이 없고", "저조하게 반응하고" 또는 "불응성"인 종양은 인식된 동물 모델 또는 인간 임상 시험에서 위약으로 치료하거나 치료하지 않았거나, 초기 치료에 반응하지만 치료가

계속되면 성장하는 경우와 비교할 때, 그 치료에 대한 반응에서 통계적으로 유의한 개선을 보이지 않는다.

[0110] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체를 지칭하며, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 염기, 및/또는 그것의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제에 의해 중합체에 편입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 메틸화 뉴클레오타이드 및 그의 유사체와 같은 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 뉴클레오타이드 구조에 대한 변형은 중합체의 어셈블리 전 또는 후에 부여될 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비-뉴클레오타이드 성분에 의해 차단될 수 있다.

[0111] 용어 "폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 임의의 아미노산의 중합체를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 개질된 아미노산을 포함할 수 있으며, 비-아미노산에 의해 차단될 수 있다. 상기 용어는 또한 자연적으로 또는 개입; 예를 들어, 디설파이드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 표지 성분과의 콘주게이션과 같은 임의의 다른 조작 또는 변형에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포함한다. 또한 정의 내에는 하나 이상의 아미노산 유사체(예를 들어, 비천연 아미노산 등을 포함)뿐만 아니라 당해 분야에 공지된 다른 변형물을 함유하는 폴리펩타이드가 포함된다. 본 발명의 폴리펩타이드는 항체에 기반을 두고 있기 때문에, 특정 구현예에서, 폴리펩타이드는 단일 사슬 또는 관련된 사슬로서 발생할 수 있음이 이해된다.

[0112] 둘 이상의 핵산 또는 폴리펩타이드의 문맥에서 용어 "동일한" 또는 "동일성" 퍼센트는 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 아미노산 치환을 고려하지 않고, 최대 대응을 위해 비교되고 정렬된 경우(필요한 경우 캡을 도입) 동일한 아미노산 잔기, 또는 동일하거나 명기된 백분율의 뉴클레오타이드를 갖는 2종 이상의 서열 또는 하위서열을 지칭한다. 동일성 퍼센트는 서열 비교 소프트웨어 또는 알고리즘 또는 육안 검사를 사용하여 측정될 수 있다. 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열의 정렬을 수득하기 위해 사용될 수 있는 다양한 알고리즘 및 소프트웨어가 당해 분야에 공지되어 있다. 서열 정렬 알고리즘의 상기 비-제한적인 예는 Karlin *et al*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87:2264-2268 (1990)에 기재되어 있고, Karlin 등, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90:5873-5877 (1993)에서 변형된 바와 같은, 및 NBLAST 및 XBLAST 프로그램(Altschul 등, 핵산 Res., 25:3389-3402 (1991))에 편입되어 있는 알고리즘이다. 특정 구현예에서, 캡핑된(Gapped) BLAST는 Altschul 등, 핵산 Res., 25:3389-3402 (1997)에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다. BLAST-2, WU-BLAST-2(Altschul 등, 효소학에 있어서의 방법, 266:460-480 (1996)), ALIGN, ALIGN-2(Genentech, South San Francisco, California) 또는 Megalign(DNASTAR)은 서열을 정렬하는데 사용될 수 있는 추가의 공공연하게 이용가능한 소프트웨어 프로그램이다. 특정 구현예에서, 2개의 뉴클레오타이드 서열 간의 동일성 퍼센트는 GCG 소프트웨어에서 GAP 프로그램을 사용하여 결정된다(예를 들어, NWGapDNA.CMP 매트릭스 및 캡 중량 40, 50, 60, 70 또는 90 및 길이 중량 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 사용). 특정의 대안적인 구현예에서, Needleman and Wunsch(*J. Mol. Biol.*, 48:444-453 (1970))의 알고리즘을 편입한, GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램은 (Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4의 캡 중량 및 1, 2, 3, 4, 5의 길이 중량을 사용하여) 두 아미노산 서열 간의 동일성 퍼센트를 결정하는데 사용될 수 있다. 대안적으로, 특정 구현예에서, 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 간의 동일성 퍼센트는 Myers 및 Miller(CABIOS, 4:11-17(1989))의 알고리즘을 사용하여 결정된다. 예를 들어, 동일성 퍼센트는 ALIGN 프로그램(버전 2.0)을 사용하고, 잔기 표가 있는 PAM120, 캡 길이 폐널티 12 및 캡 폐널티 4를 사용하여 결정될 수 있다. 특정 정렬 소프트웨어에 의한 최대 정렬을 위한 적절한 파라미터가 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 정렬 소프트웨어의 디폴트 파라미터가 사용된다. 특정 구현예에서, 제2 서열 아미노산에 대한 제1 아미노산 서열의 동일성 백분율 "X"는 $100 \times (Y/Z)$ 로서 계산되며, 여기서 Y는 제1 및 제2 서열(육안 검사 또는 특정 서열 정렬 프로그램에 의해 정렬됨)의 정렬에서 동일한 매치로 점수화되는 아미노산 잔기의 수이며, 및 Z는 제2 서열에서의 잔기의 총수이다. 제1 서열의 길이가 제2 서열보다 긴 경우, 제2 서열에 대한 제1 서열의 동일성 퍼센트는 제1 서열에 대한 제2 서열의 동일성 퍼센트보다 더 길 것이다.

[0113] 비제한적인 예로서, 임의의 특정 폴리뉴클레오타이드가 참조 서열에 대한 특정 백분율 서열 동일성(예를 들어, 적어도 80 % 동일한, 적어도 85 % 동일한, 적어도 90 % 동일한, 및 일부 구현예에서, 적어도 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한)을 갖는지 유무는, 특정 구현예에서, Bestfit 프로그램(위스콘신 서열 분석 패키지, 유닉스용 버전 8, 유전학 컴퓨터 그룹, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, WI 53711)을 사용하여 결정될 수 있다. Bestfit은 Smith와 Waterman의 국부 상동성 알고리즘, Advances in Applied Mathematics 2: 482-489(1981)을 사용하여 두 서열 간의 상동성이 가장 좋은 분절을 찾는다. 특정 서열이, 예를 들어, 본 발명에 따른 참조 서열과 95% 동일한지 여부를 결정하기 위해 Bestfit 또는 임의의 다른 서열 정렬 프로그램을 사용할 때, 동일성 퍼센트가 참조 뉴클레오타이드 서열의 전장에 대해 계산되도록 및 참조 서열에서 뉴

클레오타이드의 총 수의 5% 이하의 상동성 캡이 허용되도록 파라미터가 설정된다.

[0114] 일부 구현예에서, 본 발명의 두 핵산 또는 폴리펩타이드는 실질적으로 동일하며, 이는 서열 비교 알고리즘을 사용하여 또는 육안 검사에 의해 측정된 바와 같이, 최대 대응에 대하여 비교되고 정렬될 때 적어도 70 %, 적어도 75 %, 적어도 80 %, 적어도 85 %, 적어도 90 %, 및 일부 구현예에서 적어도 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기 동일성을 가짐을 의미한다. 특정 구현예에서, 동일성은 길이가 적어도 약 10, 약 20, 약 40 내지 60 잔기 또는 이들 사이의 임의의 정수 값, 또는 60 내지 80 잔기보다 긴 영역에 걸쳐, 적어도 약 90 내지 100 잔기인 서열의 영역에 걸쳐 존재하거나, 또는 서열은 비교되는 서열의 전장, 예컨대 예를 들어 뉴클레오타이드 서열의 코딩 영역에 걸쳐 실질적으로 동일하다.

[0115] 양, 물질의 비, 물질의 물리적 특성, 및/또는 용도를 나타내는 본 명세서에서의 모든 숫자는 달리 명시적으로 지시된 경우를 제외하고는 단어 "약"에 의해 수정된 것으로 이해되어야 한다. 수치 또는 수치 범위를 언급할 때 용어 "약"은 언급된 수치 또는 수치 범위가 실험적 가변성 내(또는 통계적인 실험 오차 내에서)의 근사치임을 의미하며, 따라서 수치 또는 수치 범위는 예를 들어, 명시된 수치 또는 수치 범위의 1 % 내지 15 %에서 변할 수 있다.

[0116] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심(키랄 중심)을 함유할 수 있으므로, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 절대적인 입체화학의 측면에서, (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성시킬 수 있다. 본 개시내용은 상기 가능한 모든 형태뿐만 아니라 이들의 라세미 형태 및 분해된 형태 및 이들의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다. 개개의 거울상이성질체는 본 개시내용을 고려하여 당해 분야에 공지된 방법에 따라 분리될 수 있다.

[0117] 본 명세서에 사용된 용어 "입체이성질체"는 공간에서의 원자의 배향만이 상이한 개별 분자의 모든 이성질체에 대한 일반적인 용어이다. 그것은 거울상이성질체 및 서로 거울상이 아닌 하나 초과의 키랄 중심을 갖는 화합물의 이성질체(부분입체이성질체)를 포함한다.

[0118] 용어 "키랄 중심"은 4개의 상이한 기가 부착된 탄소 원자를 지칭한다.

[0119] 용어 "거울상이성질체" 및 "거울상이성질체의"는 그의 거울상 위에 겹쳐질 수 없고 이에 따라 거울상이성질체가 편광의 평면을 한 방향으로 회전시키고 그의 거울상 화합물이 반대 방향으로 편광의 평면을 회전시키는 광학적 활성인 분자를 지칭한다.

[0120] 용어 "라세미"는 거울상이성질체의 동등한 부분의 혼합물을 지칭하고, 이 혼합물은 광학적으로 불활성이다.

[0121] 용어 "분할"은 분자의 2개의 거울상이성질체 형태 중 하나의 분리, 농축 또는 고갈을 지칭한다.

[0122] 본 개시내용은 본 발명의 화합물의 용매화물을 포함한다. 용매화물은 전형적으로 화합물의 생리적 활성 또는 독성을 크게 변화시키지 않으며, 약리적 등가물로서 기능할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "용매화물"은 본 개시의 화합물의 용매 분자, 예를 들어 이용매화물(disolvate), 일용매화물(monosolvate) 또는 반용매화물(hemisolvate)과의 조합물, 물리적 회합물 및/또는 용매화물이며, 이때 용매 분자 대 본 개시내용의 화합물의 비가 각각 약 2:1, 약 1:1 또는 약 1:2이다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함하여 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 사례에서, 예컨대 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자 내로 편입되는 경우, 용매화물이 단리될 수 있다. 따라서, "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화된 형태 모두를 포함한다. 본 발명의 화합물은 물, 메탄올, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매와의 용매화된 형태로 존재할 수 있으며, 본 개시내용은 본 발명의 화합물의 용매화된 형태 및 불용매화된 형태 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 용매화물의 하나의 유형은 수화물이다. "수화물"은 용매 분자가 물인, 용매화물의 특정 하위그룹과 관련이 있다. 용매화물은 전형적으로 약리적 등가물로서 기능할 수 있다. 용매화물의 제조는 당해 분야에 공지되어있다. 예를 들어, Caira, M. 등, *J. Pharmaceut. Sci.* 93:601-611 (2004); van Tonder, E.C. 등, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 5(1): 제12조 (2004); 및 Bingham, A.L. 등, *Chem. Commun.* 603-604 (2001)를 참조한다. 용매화물을 제조하는 전형적인, 비 제한적인 방법은 약 20 °C 내지 약 25 °C의 온도에서 본 발명의 화합물을 원하는 용매(유기, 물 또는 이들의 혼합물)에 용해시키고, 이어서 결정을 형성하기에 충분한 속도로 용액을 냉각시키고, 공지된 방법, 예를 들어 여과에 의한 결정의 단리를 포함한다. 적외선 분광법과 같은 분석적 기술을 사용하여 용매화물의 결정에서 용매의 존재를 확인할 수 있다.

[0123] 용어 "전구약물"은 화합물의 불활성 전구체이며, 정상적인 대사 과정에 의해 신체에서 활성 형태로 전환되는 화합물을 지칭한다. 전구약물 설계는 일반적으로 Hardman, J.G. 등 (eds.), *Goodman 및 Gilman's 치료제의 약리*

적 기초, 9th ed., pp. 11-16 (1996)에 논의되어 있다. Higuchi 등, 신규한 전달 시스템으로서의 전구약물, Vol. 14, ASCD Symposium 시리즈, 및 Roche (ed.), 약물 설계에 있어서의 생체가역적 캐리어, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)에서 철저한 논의가 제공된다. 예를 들어, 전구약물은 예를 들어 에스테르 또는 아미드 결합의 가수 분해를 통해 약리적 활성 형태로 전환될 수 있으며, 그렇게 함으로써 수득된 생성물에 작용기를 도입하거나 노출시킨다. 전구약물은 내인성 화합물과 반응하여 화합물의 약리적 특성, 예를 들어 증가된 순환 반감기를 더욱 강화시키는 수용성 콘주케이트를 형성하도록 설계될 수 있다. 대안적으로, 전구약물은 예를 들어 글루쿠론산, 살레이트, 글루타티온, 아미노산 또는 아세테이트와 함께 작용기상에서 공유 변형을 겪도록 설계될 수 있다. 수득된 콘주케이트는 불활성화되어 소변으로 배출될 수 있거나, 모화합물보다 더 강력해질 수 있다. 고분자량 콘주케이트는 또한 담즙으로 배출되고, 효소적 절단을 거쳐 순환계로 다시 방출되어, 원래 투여된 화합물의 생물학적 반감기를 효과적으로 증가시킬 수 있다. 본 발명의 화합물의 전구약물은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0124] 본 발명은 또한 하나 이상의 동위원소가 풍부한 원자의 존재만이 상이한 화합물, 예를 들어 수소를 중수소 또는 삼중 수소로 대체하거나 탄소를 ¹³C- 또는 ¹⁴C-풍부 탄소로 대체하는 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 상기 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비-자연적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 예를 들어 삼중수소(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 또는 탄소-14(¹⁴C)와 같은 방사성 동위원소로 방사성 표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은 방사성이든 아니든간에 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0125] 본 발명은 무독성-약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 본 발명의 화합물의 염을 추가로 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 부가 염의 예는 무기 및 유기 산 부가 염 및 염기성 염을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 금속 염, 예컨대 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염 등; 알칼리토 금속, 예컨대 칼슘 염, 마그네슘 염 등; 유기 아민 염, 예컨대 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피콜린 염, 에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 디사이클로헥실 아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염 등; 무기산 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 포스페이트, 살레이트 등; 유기산 염, 예컨대 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 말레이트, 푸마레이트, 만텔레이트, 아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 옥살레이트, 포르메이트, 석시네이트, 팔모에이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코르베이트, 글리세로포스페이트, 케토글루타레이트 등; 설포네이트, 예컨대 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 등; 천연 아미노산, 예컨대 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 노르류신, 티로신, 시스틴, 시스테인, 메티오닌, 프롤린, 하이드록시 프롤린, 히스티딘, 오미틴, 라이신, 아르기닌, 및 세린의 염; 및 비-천연 아미노산, 예컨대 D-이성질체 또는 치환된 아미노산의 염; 구아니딘의 염; 및 치환체가 니트로, 아미노, 일킬, 알케닐, 알키닐, 암모늄 또는 치환된 암모늄염 및 알루미늄 염으로부터 선택되는 치환된 구아니딘의 염을 비제한적으로 포함한다.

[0126] 생물학적 활성체에 적용되는 용어 "선택적 억제제"는 표적과의 직접적 또는 간접적 상호작용을 통해, 부정확한 신호전달 활성과 비교하여, 상기 표적 신호전달 활성을 선택적으로 감소시킬 수 있는 제제의 능력을 지칭한다.

[0127] 용어 "P13K-델타 선택적 억제제"(P13K-δ 억제제로도 공지됨)는 P13K 계열의 다른 동형체(α, β 및 γ)보다 더 효과적으로 P13K-델타 동형체의 활성을 선택적으로 억제하는 화합물을 지칭한다. 일부 구현예에서, P13K-델타 선택적 억제제는 P13K 계열의 다른 동형체(α, β 및 γ)보다 더 효과적으로 P13K-델타 동형체의 활성을 선택적으로 억제하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 A의 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 A의 P13K-델타 선택적 억제제는 나머지 다른 유형의 P13K 동형체(즉, α, β 및 γ)와 관련하여, 억제제의 IC₅₀보다 적어도 20-배 또는 더 낮은 δ 유형 P13-키나제에 대해 50 % 억제성 농도(IC₅₀)를 나타내는 화합물일 수 있다.

[0128] 용어 "브루톤 티로신 키나제"("BTK", 무감마글로불린혈증 티로신 키나제(ATK), 또는 B-세포 선조 키나제(BPK)로도 공지됨)는 B-세포 항원의 수용체(BCR) 신호전달 경로에서의 비-수용체 티로신 키나제 효소를 지칭한다. 단백질 티로신 키나제의 Tec 계열 구성원인 BTK는 B-림프구의 다양한 발달 단계에서 우세하게 발현된다(말단 분화된 형질 세포는 제외). BTK는 정상적인 B-세포의 발달, 분화 및 기능을 조절하는 신호 전달 단백질이며, 성숙한 B-세포 림프증식성 장애, 예컨대 B-세포 악성종양의 개시, 생존 및 진행에도 연루되어 있다. Akinleye, A. 등, *J. Hematol. Oncol.* 6:59 (2013). 본 명세서에서 사용된 바와 같이, BTK는 미국 특허 제6,326,469호(Gen Bank 수탁번호 NP_000052)에 개시된 호모사피엔스로부터 유래된 것이다.

[0129] "BTK의 억제제" 또는 "BTK 억제제"는 BTK를 표적화하고 BTK 티로신 인산화 및/또는 B-세포 활성화를 억제하거나 및/또는 달리 BTK 단백질의 생물학적 활성을 억제하거나 감소시키거나 폐지하는 소분자를 지칭한다. "비가역적

BTK 억제제"는 BTK와 접촉시, BTK의 아미노산 잔기와의 새로운 공유결합을 형성시키는 분자를 지칭한다. BTK의 가역적 및 비가역적 억제제 모두 본 발명의 방법 및 키트에 사용될 수 있다.

[0130] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "상승작용 효과"는 화합물의 조합 투여에 의해 생성된 부가적인 것보다 훨씬 큰 치료효과를 지칭하며, 상기 조합에 의해 수득된 치료 효과는 그렇지 않으면 화합물 단독을 개별투여하여 얻을 수 있는 부가적인 효과를 초과한다. 본 발명의 구현예는 혈액 암의 치료에서 상승작용 효과를 생성하는 방법을 포함하며, 상기 효과는 상응하는 부가적인 효과보다 적어도 5 %, 적어도 10 %, 적어도 20 %, 적어도 30 %, 적어도 40 %, 적어도 50 %, 적어도 60 %, 적어도 70 %, 적어도 80 %, 적어도 90 %, 적어도 100 %, 적어도 200 %, 적어도 500 %, 또는 적어도 1000 % 더 크다.

[0131] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "치료적 상승효과"는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제제(즉, 항-CD20 항체 및 화학식 A의 P13K-델타 선택적 억제제 및 BTK 억제제)의 조합 투여가, 각각 단독으로 사용될 때 및/또는 2종의 제제가 조합될 때, 항-CD20 항체, P13K-델타 선택적 억제제 및 BTK 억제제의 부가적 효과보다 더 큰 치료 효과를 생성한다는 것을 의미한다.

[0132] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 단수 형태 "a," "an," 및 "the"는 문맥에 명확히 달리 지시되어 있지 않는 한 복수 형태를 포함한다.

[0133] 구현예가 본 명세서에서 "포함한다"라는 문구로 설명되는 경우, "구성되는" 및/또는 "본질적으로 구성된"과 관련하여 설명되는 유사한 구현예도 또한 제공되는 것으로 이해된다.

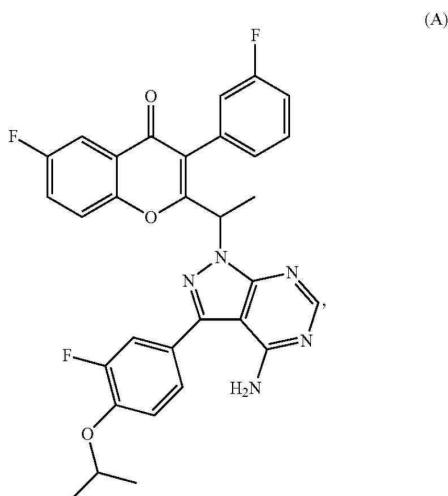
방법

[0135] 일 양태에서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법으로서, (a) B-세포 모집단에 치료적 유효량으로 제제의 조합을 투여하는 단계로서, 상기 제제의 조합이 (i) 적어도 하나의 P13K-델타 선택적 억제제; (ii) 적어도 하나의 항-CD20 항체; 및 (iii) 적어도 하나의 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 포함하는, 투여하는 단계; 및 (b) 상기 B-세포 모집단의 증식을 억제하는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다.

[0136] 또 다른 양태에서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법으로서,

[0137] (a) 상기 B-세포 모집단에 치료적 유효량으로 제제의 조합을 투여하는 단계로서, 상기 제제의 조합이;

[0138] (i) 하기 중 하나 이상으로부터 선택된, 화학식 A의 적어도 하나의 P13K-델타 선택적 억제제, 또는 이의 입체이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물:



[0139]

[0140] (RS)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

[0141] (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온; 및

[0142] (R)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

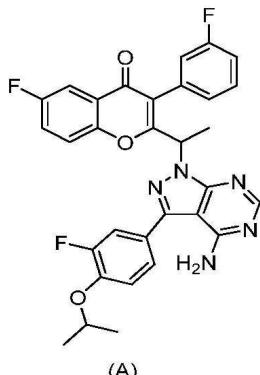
- [0143] (ii) 적어도 하나의 항-CD20 항체로서, 우블리툭시맙 또는, 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체 또는 항체 단편인, 적어도 하나의 항-CD20 항체; 및
- [0144] (iii) 적어도 하나의 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 포함하는, 투여하는 단계; 및
- [0145] (b) 상기 B-세포 모집단의 증식을 억제하는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다.
- [0146] 일부 구현예에서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법은 B-세포를 고갈시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 이 방법은 암이 재발한 대상체에게 효과적이다.
- [0147] 일부 구현예에서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법은 상기 B-세포의 세포자멸사를 촉진시키는 것을 포함한다.
- [0148] 일부 구현예에서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법은 세포-주기 정지를 촉진시키는 것을 포함한다.
- [0149] 일부 구현예에서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법은 B-세포를 고갈시키는 것을 포함한다.
- [0150] 일부 구현예에서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법은 B-세포 수용체(BCR) 신호전달 경로를 차단하는 것을 포함한다.
- [0151] 일부 구현예에서, B-세포 모집단의 증식을 억제하는 방법은 대상체에서 B-세포 증식성 장애를 치료한다. 일부 구현예에서, B-세포 증식성 장애는 혈액 악성종양이다. 일부 구현예에서, 혈액 악성종양은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 다발성 골수종(MM), 비-호지킨 림프종(NHL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 발덴스트롬의 거대글로불린혈증(WM), 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 변연부 림프종(MZL), 베킷 림프종(BL), 모발 세포 백혈병(HCL), 및 리히터 전환으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0152] **P13K-엘타 선택적 억제제**
- [0153] 포스포이노시티드 3-키나제(P13K)는 포스포이노시티드 제2-메신저 분자를 생성시킴으로써 모든 세포 유형에서 다양한 생물학적 기능을 조절하는 효소 계열이다. P13K는 세포 증식 및 생존, 세포 분화, 세포내 교환 및 면역력을 포함한 다양한 세포 기능에 관여한다. 이 포스포이노시티드 제2 메신저의 활성이 그것의 인산화 상태에 의해 결정되기 때문에, 이 지질을 변경하기 위하여 작동하는 키나제와 포스파타이즈는 세포내 신호전달 반응의 올바른 실행에 중요하다. P13K는 인산화된 인지질(PIP3)을 생성시키기 위한, 이노시톨 고리의 3-하이드록실 잔기에서 지질을 인산화시켜(Whitman 등, *Nature* 332:664 (1988)), (플렉스트린(plekstrin) 상동성(PH) 영역을 포함하는) 지질 결합 도메인을 갖는 키나제, 예컨대 Akt 및 포스포이노시티드-의존성 키나제-1(PDK1)를 모집하는 제2 메신저로서 작용한다. 막 PIP3에 Akt를 결합시키면, Akt가 원형질막으로 전좌되어, Akt가 PDK1과 접촉하게 되어 Akt 활성화에 관여하게 된다. 종양-억제제 포스파타제 PTEN(염색체 Ten 상에서 결실된 포스파타제 및 텐신(Tensin) 상동물)은 PIP3을 탈인산화시키고, 따라서 Akt 활성화의 부정적인 조절자로서 작용한다. P13K Akt 및 PDK1은 세포주기 조절, 증식, 생존, 세포자멸사 및 운동성을 포함한 많은 세포 과정의 조절에 중요하며, 암, 당뇨병 및 면역 염증과 같은 질환의 분자 기전의 중요한 성분이다(Vivanco 등, *Nature Rev. 암* 2:489 (2002); Phillips 등, *암* 83:41 (1998)).
- [0154] P13K 계열은 4개의 상이한 부류로 이루어져있다: 부류 I, II, III 및 IV. 부류 I 내지 III은 지질 키나제이고, 부류 IV는 세린/트레오닌 단백질 키나제이다.
- [0155] P13K의 부류 I 계열의 구성원은 조절 하위단위 및 촉매적 하위단위의 이량체이다. 부류 I 계열은 110 kDa 촉매 하위단위 α , β , γ , 및 δ 에 의해 결정되는 4개의 동형체로 구성된다. Engelman, J.A., *Nat Rev Genet* 7:606-619 (2006); Carnero, A., *Curr 암 약물 표적* 8:187-198 (2008); 및 Vanhaesebroeck, B., *Trends Biochem Sci* 30:194-204 (2005)를 참조한다. 부류 I은 2개의 하위부류로 세분될 수 있다: p110 α , β , 및 δ 의 조합, 및 조절 하위단위(p85, p55 또는 p50)에 의해 형성된 부류 Ia; 및 p110 γ 및 p101 조절 하위단위에 의해 형성된 부류 Ib. P13K의 엘타(δ) 동형체는 조혈 모세포에서 고도로 발현되며, 다양한 혈액 악성종양에서 강력하게 상향조절되고, 종종 돌연변이를 일으킨다.
- [0156] P13K 및 관련 단백질 키나제 경로에 관한 연구는 Liu 등, *Nature Reviews 약물 발견* 8:627-644 (2009); Nathan et al, *Mol. 암 Ther.* 8(1) (2009); 및 Marone 등, *Biochimica et Biophysica Acta* 1784:159-185 (2008)을 포함하는 다양한 그룹들에 의해 공개되었다. P13K, LY294002 및 Wortmannin의 2개의 공지된 억제제는 부류 I P13K의 4가지 구성원인 α , β , γ 및 δ 를 구별하지 않기 때문에 비-특이적인 P13K 억제제이다. 수많은 P13K 억제

제가 암 치료를 위한 임상시험에 진입했으며, 다양한 유형의 암(유방암, 비-소세포 폐암(NSCLC) 및 혈액 암을 포함)이 치료 관심 분야로 간주되고 있다.

[0157] P13K-델타 선택적 억제제의 일례는 재발한 CLL(Rituxan®과 병용 투여; Furman, R.R. 등, *N. Eng. J. Med.* 370:997-1007 (2014) 참조), 재발한 여포성 B-세포 비-호지킨 림프종(FL) 및 재발한 소림프구성 림프종(SLL), 또 다른 유형의 비-호지킨 림프종을 치료하기 위해 2014년 미국 FDA의 승인을 받은 이델릴리십(상품명 Zydelig®)이다. Zydelig® 전체 처방 정보 참조한다(Gilead Sciences). 이델릴리십은 면역 매개된 대장염(등급3 ≥5 %), 폐렴(등급3 ≥4 %) 및 트랜스아미니티스(transaminitis)(등급3 ≥8 %)를 포함하는 특유의 및 제한적인 독성 프로파일을 가지고 있다. 따라서, Zydelig®에 대한 FDA의 승인에는 간, 심한 설사, 대장염, 폐렴 및 장 천공을 포함하여 치명적이고 심각한 독성의 가능성을 지적하는 박스형 경고가 있다. *Id.*

[0158] P13K-델타 선택적 억제제의 또 다른 예는 두벨리십(IPI-145)이다. O'Brian, S. 등, *혈액* 124:요약 3334 (2014)를 참조한다. 두벨리십은 P13K 델타와 감마를 모두 표적화하지만, 발달중인 용량(1일 2회 25mg)에서는 주로 δ 동형체를 억제한다. *Id.* 또 다른 P13K-델타 선택적 억제제는 ACP-319(이전의 AMG-319)이다. Lanasa, M.C. 등, *혈액* 122:요약 678 (2013)을 참조한다. ACP-319는 현재 Acerta Pharma B.V.에 의해 개발 중이다. ME-401은 MEI Pharma가 개발중인 신규한 경구 P13K-델타 선택적 억제제이다. American Association for Cancer Research(AACR) Annual Meeting, 뉴올리언스(4월 16-20일, 2016)에서 발표된 Moreno, O. 등, "건강한 지원자에게 단일 오름차순(Ascending) 투여 후 포스파티딜이노시톨 3-키나제 P110 δ의 경구용, 강력한 및 선택적 억제제인 ME-401의 임상 약동학 및 약력학"(요약 # CT157)를 참조한다. INCB-50465는 B-세포 악성종양 치료를 위한 I/II 상 임상 시험에 있는, Incyte Corporation이 개발중인, 또 다른 P13K-델타 선택적 억제제이다. AACR Annual Meeting, 뉴올리언스(4월 16-20일, 2016)에서 발표된 Forero-Torres, A. 등, "이전에 치료된 B-세포 악성종양 환자에서 고도로 선택적인 PI3K δ 억제제인 INCB-50465의 예비 안전성, 효능 및 약력학"(요약 # CT056)을 참조한다.

[0159] 본 명세서에 제공된 바와 같이, 적어도 하나의 P13K-델타 선택적 억제제가 본 발명의 방법(및 키트)에 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-CD20 항체 및 BTK 억제제와 조합하여 사용되는 P13K-델타 선택적 억제제는 하기 화학식 A의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매 화물 또는 전구약물이다:



(A)

[0160]

바람직한 구현예에서, 화학식 A의 화합물은 하기 중 하나 이상으로부터 선택된다:

[0161] (RS)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

[0162] (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온; 및

[0163] (R)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온.

[0164] 화학식 A의 P13K-델타 억제제는 국제 특허 출원 공개 WO 2011/055215 A2 및 미국 특허 출원 공개 제 2011/0118257 A1호에 개시된 일반적인 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0165] 일부 구현예에서, P13K-델타 억제제는 약 200 mg 내지 약 1200 mg, 약 400 mg 내지 약 1000 mg, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약

1200 mg으로부터의 용량으로 매일 대상체에게 투여된다.

[0167] 일부 구현예에서, 화학식 A의 P13K-델타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온이다.

[0168] 바람직한 구현예에서, 화학식 A의 P13K-델타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온 p-톨루엔설폰산(PTSA) 염((S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)-에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온 4-메틸벤젠설포네이트, TGR-1202, 및 움브랄리십으로도 공지됨)이다.

[0169] TGR-1202의 제조 방법은 국제 공개 제 WO 2014/006572호 및 미국 특허 공개 제2014/0011819호에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입된다. TGR-1202의 합성을 기술하는 것 이외에, WO 2014/006572 및 미국 2014/0011819는 또한 P13K의 신호 전달을 억제, 조절 및/또는 변경하는 이 분자의 치료 활성을 개시한다. TGR-1202는 또한 2015년 10월 6일에 발행된 미국 특허 제9,150,579호에 기재되어 있다. 국제 공개 WO 2015/181728은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되며, 경구 투여시 향상된 용해도 및 약동학을 나타내는 TGR-1202의 고체 상태 형상을 기술한다. 이들 각각의 출원 및 특허의 전체는 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0170] TGR-1202(또는 움브랄리십)는 (1) P13K의 8 동형체에 대한 큰 선택성; (2) 1일 1회 투약을 가능하게 하는 지속된 반감기; 및 (3) 특히, 간 독성 및 대장염과 관련하여, 다른 P13K-델타 억제제와 차별화된 안전성 프로파일을 포함하는, 개발중인 다른 P13K-델타 억제제와 구별되는 특유의 분자 구조 및 활성 프로파일을 갖는 차세대 P13K-델타 억제제이다.

[0171] TGR-1202는 재발한 및 불응성 혈액 악성종양 환자에서의 단일-제제 I상 용량-단계적 확대 연구에서 평가되었다 (예를 들어, Burris 등, "재발한 또는 불응성 혈액성 악성종양 환자에서, 신규한 1일 1회 PI3K8 억제제인 TGR-1202의 활성," *J. 임상 종양학 (ASCO Annual Meeting* 요약) 32 (15): 2513 (2014) 참조). 이 연구는 TGR-1202가 재발성 또는 불응성 혈액 악성종양 환자에게 잘 용인되었으며, 매일 800 mg 이상의 용량에서 간 독성 및 임상 활성의 징후가 없음을 보고했다. *Id.* 이전의 억제제와 비교된 TGR-1202의 양호한 안전성 프로파일은 또한 장기간 후속조치에서도 실증되었다. Burris, H. 등, "PI3K 델타 억제제 TGR-1202의 장기간 후속조치는 CLL 및 NHL: TGR-1202 단일요법 및 우블리툭시맙과의 조합에 대한 통합된-분석에서 차별화된 안전성 프로파일 및 높은 반응 속도를 입증한다," *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (ASCO)*, 요약 #7512(2016년 6월 3일)을 참조한다.

[0172] 일부 구현예에서, TGR-1202는 약 400 mg 내지 약 1200 mg/day의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, TGR-1202는 약 400 mg/day의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, TGR-1202는 약 600 mg/day의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, TGR-1202는 약 800 mg/day의 용량으로 투여된다.

[0173] 일부 구현예에서, P13K-델타 억제제는 경구 투여용으로 제형화된다. 특정 구현예에서, P13K-델타 억제제는 TGR-1202이며, 매일 경구 투여를 위해 제형화된다. 특정 구현예에서, TGR-1202는 급식 상태로 투여된다.

항-CD20 항체

[0175] CD20은 인간과 마우스에서 B 전구세포와 성숙한 주변 B-세포에서 우세하게 발현되는 소수성 막관통 인단백질이다. 인간에서, CD20은 예를 들어 대부분의 비-호지킨 B-세포 림프종(NHL) 및 B-유형 만성 림프구성 백혈병(B-CLL)을 포함하는 대부분의 성숙한 B-세포 악성종양에서 또한 강하고 균질하게 발현된다. CD20 항원은 조혈 줄기 세포 또는 형질세포에서 발현되지 않는다.

[0176] 항-CD20 단클론성 항체는 B-세포 질환의 치료를 위해 개발되어 왔으며, 앞으로도 계속 개발될 것이다. 키메라성 항-CD20 단클론성 항체 리툭시맙(Rituxan®)은 많은 CD20-양성 B-세포 림프종의 표준 요법이 되었으며, 임의의 종양학 지표로 승인된 제1 mAb이다. Demarest, SJ 등, *mAbs* 3:338-351 (2011). 그러나, 리툭시맙 치료에 불응성인 환자, 또는 리툭시맙으로 장기간 치료하는 과정에서 내성이 생성되는 상당한 수의 환자가 있다(단일 제제로 사용되거나 화학치료 요법과 조합에서 조차).

[0177] 본원에 제공된 바와 같이, 항-CD20 항체 및 그의 항원-결합 단편은 B-세포 악성종양과 같은 B-세포 증식성 장애를 치료하기 위해 P13K-델타 선택적 억제제 및 BTK 억제제의 조합으로 사용될 수 있다. 1 초과의 항-CD20 항체가 본 발명의 방법 및 키트에 사용될 수 있다.

[0178] 리툭시맙 이외에, 예를 들어, 우블리툭시맙, 오파투무맙 (HuMax; Intracel), 오크렐리주맙, 벨투주맙, GA101(오비누투주맙), AME-133v(Applied Molecular Evolution), 오카라투주맙(Mentrik Biotech), PRO131921, 토시투모

맙, 이브리투모맙-티옥세탄, hA20(Immunomedics, Inc.), BLX-301(Biolex Therapeutics), 레디톡스(Dr. Reddy's Laboratories), 및 PRO70769(WO2004/056312에 기재됨)을 포함하는, 수 많은 다른 항-CD20 항체가 당해 기술에 공지되어 있다.

[0179] 리툭시맙은 CD20 항원에 대항하는 유전자적으로 조작된 키메라성 젖파/인간 단클론성 항체이다. 리툭시맙은 미국 특허 제5,736,137호에서 "C2B8"이라 불리는 항체이다. 리툭시맙 항체의 아미노산 서열 및 차이니즈 햅스터 난소(CHO) 세포에서의 재조합 발현을 통한 그것의 예시적인 생산 방법은 미국 특허 제5,736,137호에 개시되어 있으며, 이는 본 명세서에 그 전문이 참고로 편입된다. 리툭시맙은 Rituxan®으로 상업적으로 입수 가능하다.

[0180] 오파투무맙은 항-CD20 IgG1 κ 인간 단클론성 항체이다. 연구 결과에 따르면, 오파투무맙은 리툭시맙과 비교하여 느린 속도로 CD20에서 해리되어, 막-근위 에피토프와 결합한다. Zhang 등, *Mabs* 1: 326-331 (2009). 에피토프 맵핑은 오파투무맙이 리툭시맙에 의해 표적화된 위치와 비교하여 CD20의 N-말단에 보다 가까이 위치한 에피토프와 결합하고 항원의 세포외 루프를 포함한다는 것을 나타냈다. *Id.*

[0181] 우블리툭시맙(UTX, TG-1101, TGTX-1101, Utuxin™, LFB-R603, TG20, EMAB603으로도 공지되어 있음)은 CD20 항원 상의 특유의 에피토프를 표적화하는 키메라성 단클론성 항체이며, Fc γ RIIa 수용체의 모든 변이체에 대한 항상된 친화도를 위해 글리코조작되었으며, 그럼으로써 리툭시맙 및 오파투무맙보다 더 큰 항체-의존적 세포의 세포 독성("ADCC") 활성을 입증했다. Miller, J. 등, *혈액* 120: 요약 No. 2756 (2012); Deng, C. et. al., *J. Clin. Oncol.* 31:요약 No. 8575 (2013); O'Connor, O.A. 등, *J. Clin. Oncol.* 32:5s (2014), (suppl; 요약 No. 8524)를 참조한다. 우블리툭시맙은 또한 미국 특허 제9,234,045호에 기재되어 있다. 우블리툭시맙은 특유의 1차 아미노산 서열을 나타내며, 낮은 푸코스 함량을 허용하면서 우수한 ADCC를 유도하도록 설계되었으며, 강력한 활성을 위해 조작되었다. 단일 제제 우블리툭시맙과의 반응이 리툭시맙 불응성 환자에서 관측되었다. *Id.*

[0182] 바람직한 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법(및 키트)에서 사용되는 항-CD20 항체는 우블리툭시맙(또한 TG-1101로 공지되어 있음) 또는 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체이다. 특히 바람직한 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙이다. 일부 구현예에서, 상기 우블리툭시맙은 서열 SEQ ID NO: 1, 2 및 3의 VH CDR1, CDR2 및 CDR3 영역 및 서열 SEQ ID NO: 6, 7, 및 8의 VL CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 우블리툭시맙은 SEQ ID NO: 4의 VH 및 SEQ ID NO: 9의 VL을 포함한다.

[0183] 우블리툭시맙은 하기 제공된 항체 서열을 포함한다:

[0184] 가변성 중쇄 (VH) CDR1: Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn (SEQ ID NO:1)

[0185] 가변성 중쇄 (VH) CDR2: Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr (SEQ ID NO:2)

[0186] 가변성 중쇄 (VH) CDR3: Ala Arg Tyr Asp Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Tyr (SEQ ID NO:3)

[0187] 가변성 중쇄 (VH):

Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg
Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys
Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Gly Lys Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser
Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Tyr Asp Tyr Asn Tyr Ala Met
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser (SEQ ID NO:4)

[0189]

불변 중쇄:

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
 Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys (SEQ ID NO:5)

[0190]

가변성 경쇄 (VL) CDR1: Ser Ser Val Ser Tyr (SEQ ID NO:6)

[0191]

가변성 경쇄 (VL) CDR2: Ala Thr Ser (SEQ ID NO:7)

[0192]

가변성 경쇄 (VL) CDR3: Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr (SEQ ID NO:8)

[0193]

가변성 경쇄 (VL):

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
 Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
 Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Phe Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile
 Lys (SEQ ID NO:9)

[0194]

불변 경쇄:

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
 Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 Gly Glu Cys (SEQ ID NO:10)

[0195]

일부 구현예에서, 우블리툭시맙은 약 450 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 또는 약 900 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 우블리툭시맙은 약 900 mg의 용량으로 투여된다.

[0196]

우블리툭시맙은 1 내지 9주마다 약 1회, 1주마다 약 1회, 1주마다 약 2회, 2주마다 약 1회, 3주마다 약 1회, 4 주마다 약 1회, 5주마다 약 1회, 6주마다 약 1회, 7주마다 약 1회, 8주마다 약 1회, 또는 9주마다 약 1회 투여 될 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 환자의 임상 반응, 부작용 등에 따라, 우블리툭시맙의 투약량 및/또는 우블리툭시맙 투여 빈도가 치료 과정 동안 변화(낮추거나 증가됨)할 수 있음을 인정할 것이다.

[0200]

일부 구현예에서, 우블리툭시맙은 정맥내로, 바람직하게는 주입에 의해 투여된다.

[0201]

일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 단편은 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에

서, 항-CD20 항체 또는 이의 단편은 CD20의 아미노산 N153-S179를 포함하는 서열에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 단편은 CD20의 아미노산 N153-S179의 불연속 에피토프에 결합한다.

[0202] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 단편은 약 10^{-7} M 미만, 약 10^{-8} M 미만 또는 약 10^{-9} M 미만의 해리 상수 KD를 특징으로 하는 친화성으로 CD20에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 단편은 10^{-10} 내지 10^{-9} M의 해리 상수 KD를 특징으로 하는 친화성으로 CD20에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 단편은 0.7×10^{-9} M의 해리 상수 KD를 특징으로 하는 친화성으로 CD20에 결합한다. 항체 결합 해리 상수와 관련하여 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 항체 친화성을 측정하기 위해 사용되는 방법에 고유한 변화 정도를 허용한다. 예를 들어, 사용된 계기 장비의 정확도 수준, 측정된 샘플 수에 따른 표준 오차 및 반올림 오차에 따라, 용어 "약 10^{-2} M"은 예를 들어 0.05 M 내지 0.005 M를 포함할 수 있다.

[0203] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 Fc-γRIII(CD16)에 대해 높은 친화도를 나타낸다. 일부 구현예에서, CD16에 대한 항체의 Fc 영역에 대한 이들의 높은 친화도의 결과로서, 상기 항체는 IgG 다클론성 항체, 특히 혈청에 존재하는 IgG에 의해 대체되지 않는다. 일부 구현예에서, 항체는 예를 들어 Scatchard 분석 또는 BIACore 기술(무표지 표면 플라즈몬 공명 기반 기술)에 의해 결정된 바와 같이, 적어도 2×10^6 M⁻¹, 적어도 2×10^7 M⁻¹, 2×10^8 M⁻¹ 또는 2×10^7 M⁻¹의 친화도로 CD16(예를 들어, 대식세포에서 발현됨)과 결합한다.

[0204] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 글리코조작된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "글리코조작된(glycoengineered)" 항-CD20 항체는 예를 들어, 효과기 세포상의 Fc 수용체에 대한 항체의 친화성을 증가시키고, 및/또는 그의 Fc 영역에서 그의 특정 탄수화물 함량을 감소시키기 위하여, 항체의 Fc 영역 내의 당분자(N-글리칸)가 유전자적으로, 효소적으로, 화학적으로 변경 또는 조작되거나, 또는 제조 공정 동안 선택되었음을 의미한다.

[0205] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 그의 Fc 영역에서 낮은 푸코스 함량을 특징으로 하는 글리코실화 패턴을 나타낸다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 조성물은 항체가 Fc-γ 글리코실화 부위(Asn 297, EU 넘버링) 상에 결합된 N-글리코시드-결합된 당 사슬을 포함하는 항-CD20 항체를 포함하며, 조성물의 모든 항체의 N-글리코시드-연결된 당 사슬 중에서, 푸코스 함량은 65 % 미만, 60 % 미만, 55 % 미만, 50 % 미만, 45 % 미만 또는 40 % 미만이다. 일부 구현예에서, 조성물의 모든 항체의 N-글리코시드-연결된 당 사슬 중에서, 푸코스 함량은 15 내지 45 % 또는 20 내지 40 %이다.

[0206] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 강력한 시험관내 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC)을 나타내며, "ADCC-최적화된" 것으로 말할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 건강한 공여체로부터의 자연 살해(NK) 세포를 사용하여 50 ng/ml의 농도에서 적어도 약 10 %, 적어도 약 15 %, 적어도 약 20 %, 적어도 약 25 % 또는 적어도 약 30 %의 ADCC 안정기를 생성한다. ADCC를 측정하기 위한 기술은 당해 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, de Romeuf, C. 등, *British Journal of Haematology* 140: 635-643 (2008)에 제공되어 있다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 건강한 공여체로부터의 NK 세포를 사용하여 50 ng/ml의 농도에서 약 35 %의 ADCC 안정기를 생성한다.

[0207] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 NF-κ-B 활성을 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 SNAIL 발현을 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 Rkip 활성을 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 PTEN 활성을 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 TRAIL-세포자멸사에 대한 세포의 민감화를 증가시킬 수 있다.

[0208] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 최적화된 Fc-γ-RIIIA(CD16)이다. 유형 III Fc 수용체를 활성화시킬 수 있고 특정 글리칸 구조를 갖는 항체는 예를 들어, 미국 특히 제7,931,895호에 기재되어있으며, 그 전문이 본원에 참고로 편입된다. 따라서, 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 미국 특히 제7,931,895호에 기재된 바와 같이 바이-안테나리 및/또는 올리고만노시드 유형의 N-글리코실화로 Asn 297(EU 넘버링)상에서 변형된다. 면역계의 효과기 세포의 수용체 CD16에 대해 강한 친화성을 갖는 항체를 생산하는 방법은 예를 들어, 미국 공개 출원 제2005/0271652호에 제공되며, 이는 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0209] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 높은 ADCC 활성을 갖는다. 높은 ADCC 활성을 갖는 항체를 생산하는 방법은 예를 들어, 미국 특히 제7,713,524호에 제공되며, 이는 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0210] 따라서, 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 면역글로불린 중쇄 가

변 도메인(VH 도메인)을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VH 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR이 서열 SEQ ID NO: 1, 2 또는 3의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역과 적어도 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % 또는 동일한 아미노산 서열을 가지며, VH 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0211] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VH 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR이 1, 2, 3, 4 또는 5개의 보존적 아미노산 치환을 제외하고 서열 SEQ ID NO: 1, 2, 또는 3의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역과 동일한 아미노산 서열을 가지며, VH 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체가 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0212] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 SEQ ID NO: 4의 VH 아미노산 서열과 적어도 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VH 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0213] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 SEQ ID NO: 4 및 5를 포함하는 중쇄 아미노산 서열과 적어도 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, 중쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0214] 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL 도메인)을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VL 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR이 서열 SEQ ID NO: 6, 7, 또는 8의 CDR1, CDR2, 또는 CDR3 영역과 적어도 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % 또는 동일한 아미노산 서열을 가지며, VL 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0215] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL 도메인)을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VL 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR이 SEQ ID NO: 6, 7 또는 8의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역과, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 보존적 아미노산 치환을 제외하고, 동일한 아미노산 서열을 가지며, VL 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0216] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 SEQ ID NO: 9의 VL 아미노산 서열과 적어도 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VL 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0217] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 SEQ ID NO: 9 및 10을 포함하는 경쇄 아미노산 서열과 적어도 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, 경쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0218] 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL 도메인)을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VH 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR이 서열 SEQ ID NO: 1, 2 또는 3의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역과 적어도 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 동일한 아미노산 서열을 가지며, VL 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR이 서열 SEQ ID NO: 6, 7, 또는 8의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역과 적어도 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 동일한 아미노산 서열을 가지며, VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0219] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL 도메인)을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성

되며, VH 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 보존적 아미노산 치환을 제외하고는 서열 SEQ ID NO: 1, 2 또는 3의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역과 동일한 아미노산 서열을 가지며, VL 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 보존적 아미노산 치환을 제외하고는 서열 SEQ ID NO: 6, 7 또는 8의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역과 동일한 아미노산 서열을 가지며, VH 및 VL을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0220] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 서열 SEQ ID NO: 1, 2 및 3의 VH CDR1, CDR2 및 CDR3 영역 및 서열 SEQ ID NO: 6, 7 및 8의 VL CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함한다.

[0221] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VH는 SEQ ID NO: 4의 VH 아미노산 서열과 적어도 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 가지며, VL 도메인은 SEQ ID NO: 9의 VL 아미노산 서열과 적어도 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 가지며, VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0222] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 4의 VH 및 SEQ ID NO: 9의 VL을 포함한다.

[0223] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 4의 VH 및 SEQ ID NO: 9의 VL을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다.

[0224] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 중쇄 및 경쇄를 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, 여기서 중쇄는 SEQ ID NO: 4 및 5를 포함하는 중쇄 아미노산 서열과 적어도 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 가지며, 경쇄는 SEQ ID NO: 9 및 10을 포함하는 경쇄 아미노산 서열과 적어도 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 가지며, 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0225] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 4 및 5를 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 9 및 10을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0226] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 4 및 5를 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다.

[0227] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙이다.

[0228] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 클론 R603-12D11에 의해 생산되고, 수탁 번호 CNCM I-3529로 Collection Nationale des Cultures de Microorganismes에 기탁된 EMAB603(WO2006/064121 참조, 그 전문이 본원에 참고로 편입됨)이다.

[0229] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 랫트 하이브리도마 YB2/0 세포주(ATCC 번호 CRL-1662로 미국 종균 협회에 등록된, 세포 YB2/3HL.P2.G11.16Ag.20)에서 생산된다.

[0230] CD20에 특이적으로 결합하고 원하는 활성을 유지할 수 있는 항체의 정확한 화학 구조는 수많은 인자에 좌우된다. 이온화가능한 아미노 및 카르복실기가 문자 내에 존재하기 때문에, 특정 폴리펩타이드는 산성 또는 염기성 염, 또는 중성 형태로 수득될 수 있다. 적합한 환경 조건에 놓여질 때 그의 생물학적 활성을 유지하는 상기 모든 제제는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 항-CD20 항체의 정의에 포함된다. 또한, 항체의 1차 아미노산 서열은 당 모이어티(글리코실화)를 이용한 유도체화에 의해, 또는 지질, 포스페이트, 아세틸기 등과 같은 다른 보충 문자에 의해 증강될 수 있다. 그것은 또한 당류와의 콘주게이션에 의해 증강될 수 있다. 상기 증강의 특정 양태는 생산 숙주의 번역후 처리 시스템을 통해 달성되며; 다른 상기 변형이 시험관내에서 도입될 수 있다. 임의의 경우에, 상기 변형은 항-CD20 항체의 원하는 성질이 파괴되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 항-CD20 항체의 정의에 포함된다. 상기 변형은 다양한 검정에서 폴리펩타이드의 활성을 증강시키거나 감소시킴으로써, 활성에 정량적으로 또는 정성적으로 영향을 줄 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 사슬 내의 개별 아미노산 잔기는 산화, 환원 또는 다른 유도체화에 의해 변형될 수 있으며, 폴리펩타이드는 절단되어 활성을 보유하는

단편을 얻을 수 있다. 원하는 특성(예를 들어, CD20에 대한 결합 특이성)을 파괴하지 않는 상기 변형은 본 명세서에서 사용된 바와 같이 관심의 항-CD20 항체의 정의로부터 폴리펩타이드 서열을 제거하지 않는다.

[0231] 당해 분야는 폴리펩타이드 변이체의 제조 및 사용에 관한 실질적인 안내를 제공한다. 항-CD20 결합 분자의 변이체, 예를 들어 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체를 제조함에 있어서, 당해 분야의 숙련가는 천연 단백질의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열에 대한 어떤 변형이 약제학적 조성물의 치료적 활성 성분으로서 사용하기에 적합한 변이체를 초래할 것인지를 쉽게 결정할 수 있다.

[0232] 프레임워크 영역에서만 또는 항체 분자의 CDR 영역에서만 돌연변이를 도입하는 것이 가능하다. 도입된 돌연변이는 침묵성 또는 중성 미스센스 돌연변이일 수 있으며, 즉 항체가 항원에 결합하는 능력에 영향을 미치지 않거나, 또는 거의 영향을 미치지 않는다. 상기 유형의 돌연변이는 코돈 용법을 최적화하거나 하이브리도마의 항체 생산을 개선하는데 유용할 수 있다. 대안적으로, 비-중성 미스센스 돌연변이는 항체가 항원에 결합하는 능력을 변화시킬 수 있다. 대부분의 침묵성 및 중성 미스센스 돌연변이의 위치는 프레임워크 영역에 있을 가능성에 있지만, 대부분의 비-중성 미스센스 돌연변이의 위치는 절대적인 요건은 아니지만 CDR에 있을 가능성이 있다. 당해 분야의 숙련가는 항원-결합 활성의 변경 또는 결합 활성이 변경(예를 들어, 항원-결합 활성의 개선 또는 항체 특이성의 변화)되지 않는 것과 같은 원하는 특성을 갖는 돌연변이 분자를 설계하고 시험할 수 있을 것이다. 돌연변이 유발 후, 인코딩된 단백질은 일상적으로 발현될 수 있고, 인코딩된 단백질의 기능적 및/또는 생물학적 활성(예를 들어, CD20 폴리펩타이드의 적어도 하나의 에피토프에 면역특이적으로 결합하는 능력)은 본 명세서에 기재된 기술을 사용하거나, 당해 분야에 공지된 일상적으로 변경시키는 기술을 사용하여 결정될 수 있다.

[0233] 특정 구현예에서, 항-CD20 항체는 적어도 하나의 최적화된 상보성-결정 영역(CDR)을 포함한다. "최적화된 CDR"은 CDR이, 최적화된 CDR을 포함하는 항-CD20 항체에 부여되는 지속된 또는 개선된 결합 친화도 및/또는 항-CD20 활성에 기초하여 선택된, 변형되고 최적화된 서열임을 의미한다. "항-CD20 활성"은 CD20과 관련된 하기 활성들 중 하나 이상을, 예를 들어 B-세포의 세포자멸사를 유도하는 능력, B-세포(예를 들어, CLL 세포)에 대한 ADCC를 유도하는 능력, NK-κB 활성을 억제하는 능력, 스네일(Snail) 발현을 억제하는 능력, RKIP를 발현 활성화할 수 있는 능력, PTEN을 발현 활성화할 수 있는 능력, 종양 세포를 TRAIL-세포자멸사에 대하여 민감화시키는 능력, 또는 CD20과 관련된 임의의 다른 활성을 조절하는 예를 들어, 능력을 포함할 수 있다. 상기 활성은 예를 들어 Baritaki, S. 등, *Int. J. Oncol.* 38: 1683-1694 (2011)에 기재되어 있으며, 이는 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입된다. 상기 변형은 항-CD20 항체가 CD20 항원에 대한 특이성을 보유하고 개선된 결합 친화도 및/또는 개선된 항-CD20 활성을 갖도록 CDR 내의 아미노산 잔기의 대체를 포함할 수 있다.

[0234] 특정 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 대략 동일한 면역원성의 전체의, 변경된 항체와 비교할 때, 원하는 생화학적 특징, 예컨대 감소된 효과기 기능, 비-공유적으로 이량화하는 능력, 종양 부위에 정위시키는 증가된 능력, 감소된 혈청 반감기 또는 증가된 혈청 반감기를 제공하도록 하나 이상의 불변 영역 도메인의 적어도 하나의 단편이 결실되거나 그렇지 않으면 변경된다. 예를 들어, 특정 항체는 면역글로불린 중쇄와 유사하지만 하나 이상의 중쇄 도메인의 적어도 일부가 결핍된 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 도메인 결실된 항체이다. 예를 들어, 특정 항체에서, 변형된 항체의 불변 영역의 하나의 전체 도메인이 결실될 것이며, 예를 들어, CH2 도메인의 전부 또는 일부가 결실될 것이다.

[0235] 특정 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, Fc 부분은 당해 분야에 공지된 기술을 사용하여 효과기 기능을 감소시키도록 돌연변이될 수 있다. 예를 들어, 증가된 항원 특이성 또는 항체 가요성으로 인하여 향상된 국제화를 허용하는 디설파이드 연결기 또는 올리고당 모이어티를 변형시키기 위해 불변 영역의 변형이 사용될 수 있다. 상기 변형으로 인해 수득된 생리적 프로파일, 생체이용률 및 다른 생화학적 효과는 과도한 실험과정없이 잘 알려진 면역학적 기술을 사용하여 쉽게 측정되고 정량화될 수 있다.

[0236] 특정 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 치료될 동물, 예를 들어 인간에게서 유해한 면역반응을 유도하지 않을 것이다. 일 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 당해 분야에서 인정한 기술을 사용하여 면역원성을 감소시키도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 항체는 인간화, 영장류화, 탈면역화될 수 있거나, 또는 키메라성 항체가 생성될 수 있다. 상기 유형의 항체는 모 항체의 항원-결합 특성을 보유하거나 실질적으로 보유하지만, 인간에서는 덜 면역원성인 비-인간 항체, 전형적으로는 췌과 또는 영장류 항체로부터 유래된다. 이것은 (a) 인간 불변 영역 상에 전체 비-인간 가변 도메인을 그라프팅하여, 키메라성 항체를 생성하는 방법; (b) 하나 이상의 비-인간 상보성 결정 영역(CDR)의 적어도 일부를 중요한 프레임워크 잔기의 보유 또는 비보유한 인간 프레임워크 및 불변 영역에 그라프팅하는 방법; 또는 (c) 전체 비-인간 가변 도메인을 이식하

지만, 표면 잔기의 대체에 의해 인간-유사 부문으로 그것들을 "클로킹(cloaking)"하는 방법을 포함하는 다양한 방법에 의해 달성될 수 있다. 상기 방법들은 Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:6851-6855(1984); Morrison *et al.*, *Adv. Immunol.* 44:65-92(1988); Verhoeven *et al.*, *Science* 239:1534-1536(1988); Padlan, *Molec. Immun.* 28:489-498(1991); Padlan, *Molec. Immun.* 31:169-217(1994), 및 미국 특허 제5,585,089호, 제5,693,761호, 제5,693,762호, 및 제6,190,370호에 개시되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참고로 편입된다.

[0237] 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 변형된 형태는 당해 분야에 공지된 기술을 사용하여 전체 전구체 또는 모체 항체로부터 제조될 수 있다.

[0238] 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 당해 분야에 공지된 기술을 사용하여 제조되거나 제작될 수 있다. 특정 구현예에서, 항체 분자 또는 이의 단편은 "제조합으로 생산된", 즉, 재조합 DNA 기술을 사용하여 생산된다. 항-CD20 항체 또는 이의 단편은 다클론성 항체의 생성 또는 예를 들어 하이브리도마 또는 파아지 디스플레이를 통한 단클론성 항체의 제조를 포함하는 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0239] 여러가지 숙주-발현 벡터 시스템을 이용하여 항체 분자를 발현시킬 수 있다. 숙주세포는 2개의 발현 벡터, 중쇄 유래된 폴리펩타이드를 코딩하는 제1 벡터 및 경쇄 유래된 폴리펩타이드를 코딩하는 제2 벡터로 동시-형질감염될 수 있다. 2개의 벡터는 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드의 동일한 발현을 가능하게 하는 동일한 선별 마커를 함유할 수 있다. 대안적으로, 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드 모두를 인코딩하는 단일 벡터가 사용될 수 있다. 상기 상황에서, 경쇄는 과잉의 독성 자유 중쇄를 피하기 위해 중쇄 앞에 유리하게 배치된다(Proudfoot, *Nature* 322:52 (1986); Kohler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:2197 (1980)). 숙주세포는 또한 중쇄 유래된 폴리펩타이드 및 경쇄 유래된 폴리펩타이드를 인코딩하는 단일 벡터로 형질감염될 수 있다. 중쇄 및 경쇄의 코딩 서열은 cDNA 또는 게놈 DNA를 포함할 수 있다.

[0240] 발현 벡터 또는 벡터들은 통상적인 기술에 의해 숙주세포에 전달될 수 있고, 이어서 형질감염된 세포는 통상적인 기술에 의해 배양되어 항체를 생산할 수 있다. 따라서, 이종성 프로모터에 작동가능하게 연결된 항체 또는 이의 중쇄 또는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 숙주세포가 제공된다. 이중-사슬 항체의 발현을 위한 특정 구현예에서, 중쇄 및 경쇄 모두를 코딩하는 벡터는 전체 면역글로불린 분자의 발현을 위해 숙주세포에서 동시-발현될 수 있다.

[0241] 숙주-발현 시스템은 관심있는 코딩 서열이 생성되고 후속적으로 정제될 수 있는 비히클을 나타내지만, 적절한 뉴클레오타이드 코딩 서열로 형질전환되거나 형질감염될 때, 원위치에서 CD20 항체를 발현할 수 있는 세포도 나타낸다. 이들은 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아(예를 들어, *E.coli*, *B.シリツリス*)와 같은 미생물; 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모(예를 들어, 사카로마이세스, 퍼치아); 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 배클로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 꽂양배추 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 감염된, 또는 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 플라스미드 발현 벡터(예를 들어, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 포유동물 세포(예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터)의 게놈으로부터 또는 포유동물 바이러스(예를 들어, 아데노바이러스 후기 프로모터; 백신나 바이러스 7.5K 프로모터)로부터 유래된 프로모터를 함유하는 재조합 발현 작제물을 보유하는 포유동물 세포 시스템(예를 들어, COS, CHO, BLK, 293, 3T3 세포)을 비제한적으로 포함한다. 예를 들어 전체 재조합 항체 분자의 발현을 위해 대장균(*Escherichia coli*) 같은 박테리아 세포, 또는 진핵 세포가 재조합 항체 분자의 발현에 사용된다. 예를 들어, 인간 사이토메갈로바이러스로부터의 주요 중간 조기 유전자 프로모터 요소와 같은 벡터와 함께, 포유동물 세포, 예컨대, 차이니즈 햄스터 난소 세포(CHO)는 항체에 대한 효과적인 발현 시스템이다(Foecking 등, 유전자 45:101 (1986); Cockett 등, *Bio/기술* 8:2 (1990)). 일부 구현 예에서, 항-CD20 항체는 CHO 세포가 아닌 숙주세포에서 생산된다.

[0242] 일단 항체가 재조합적으로 발현되면, 면역글로불린 분자의 정제를 위한 당 업계에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어, 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환, 친화도, 특히 단백질 A 후 특정 항원에 대한 친화도에 의한, 및 사이징 크로마토그래피), 원심분리, 차등 용해도에 의해, 또는 단백질 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술에 의해 정제될 수 있다.

[0243] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 랫트 하이브리도마 세포주에 의해 생성된다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 YB2/0(ATCC CRL-1662)에서 생산된다.

[0244] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리톡시맙이며, 약 450 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약

600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 또는 약 900 mg의 용량으로, 1주마다 약 2회, 1 내지 9주마다 약 1회, 1주마다 약 1회, 1주마다 약 2회, 2주마다 약 1회, 3주마다 약 1회, 4주마다 약 1회, 5주마다 약 1회, 6주마다 약 1회, 7주마다 약 1회, 8주마다 약 1회 또는 9주마다 약 1회 투여된다. 바람직한 구현예에서, 상기 우블리툭시맙은 약 900 mg의 용량으로 1 내지 9주마다 약 1회 투여된다.

[0245] 브루톤 티로신 키나제(BTK)의 억제제

BTK는 비-수용체 티로신 키나제의 Tec 계열의 구성원이며, T 림프구 및 자연 살해(NK) 세포를 제외한 모든 조혈 세포 유형에서 발현되는 주요 신호전달 효소이다. BTK는 세포 표면 B-세포 수용체(BCR) 자극과 하류의 세포내 반응을 연결하는 B-세포 신호전달 경로의 핵심 구성요소이다. BTK는 B-세포의 발달, 활성화, 신호전달 및 생존을 조절한다(Kurosaki, T., *Curr Op Imm* 12:276-281 (2000); Schaeffer, E.M. 및 Schwartzberg, P.L., *Curr Op Imm* 12: 282-288 (2000)). 또한 BTK는 수많은 다른 조혈 세포 신호전달 경로, 예를 들어, Toll 유사 수용체 (TLR) 및 대식세포에서의 사이토카인 수용체-매개된 TNF- α 생성, 비만 세포에서의 IgE 수용체(Fc엡실론RI) 신호전달, B-계통 림프모양 세포에서의 Fas/APO-1 세포자멸적 신호전달의 억제 및 콜라겐-자극된 혈소판 응집에 역할을 한다. 예를 들어, Jeffries, C. A. 등, *J. Biol. Chem.* 278:26258-26264 (2003); Horwood, N. J. 등, *The Journal of Experimental Medicine* 197:1603-1611 (2003); Iwaki, S. 등, *J. Biol. Chem.* 280:40261-40270 (2005); Vassilev, A. 등, *J. Biol. Chem.* 274:1646-1656 (1999), 및 Quek, L.S. 등, *Current Biology* 8:1137-1140 (1998)을 참조한다. BTK는 다양한 B-세포 악성종양에서 세포 증식 및 세포 생존의 중요한 조절자로서 기능한다.

[0247] 일부 구현예에서, BTK 억제제는 1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]페페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온(Imbruvica®, 이브루티닙, 또는 PCI-32765); 1-(R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]-2,3,-디하이드록시프로판-1-온(PCI-45227); 4-{8-아미노-3-[(2S)-1-(2-부티노일)-2-파롤리디닐]이미다조[1,5-a]파라진-1-일}-N-(2-파리디닐)벤즈아미드(아칼라브루티닙 또는 ACP-196); (R)-N-(3-(6-((4-(1,4-디메틸-3-옥소파페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로파리진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-2-카복사미드(GDC-0834); (S)-9-(1-아크릴로일페리딘-3-일)-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온(ONO-4059 또는 GS-4059); 6-사이클로프로필-8-플루오로-2-[2-(하이드록시메틸)-3-[1-메틸-5-[[5-(4-메틸파페라진-1-일)파리딘-2-일]아미노]-6-옥소파리딘-3-일]페닐]이소퀴놀린-1-온(RN-486); N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)파리미딘-4-일)아미노)아크릴아미드(스페브루티닙 또는 AVL-292 또는 CC-292); Sunesis Pharmaceuticals 및 Biogen에 의해 개발된 SNS-062, Binnerts, M.E. 등, 2015 AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Boston, MA, November 8, 2015) 참조; N-(3-((2-((4-(4-메틸파페라진-1-일)페닐)아미노)티에노[3,2-d]파리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드(HM-71224); 4-(tert-부틸)-N-(3-(8-(페닐아미노)이미다조[1,2-a]파라진-6-일)페닐)벤즈아미드(CGI-560); N-[3-[4,5-디하이드로-4-메틸-6-[[4-(4-모폴리닐카보닐)페닐]아미노]-5-옥소파라지닐]-2-메틸페닐]-4-(1,1-디메틸에틸)-벤즈아미드(CGI-1746); 4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로파리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸파콜린아미드(CNX-774); 7-벤질-1-(3-(파페리딘-1-일)프로필)-2-(4-(파리딘-4-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-g]퀴녹살린-6(5H)-온(CTA-056); α -시아노- β -하이드록시- β -메틸-N-(2,5-디브로모페닐)프로펜아미드(LFM-A13); N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-[[6-[4-(2-하이드록시에틸)파페라진-1-일]-2-메틸파리미딘-4-일]아미노]-1,3-티아졸-5-카복사미드(Sprycel® 또는 다사티닙 또는 BMS-354825); Beigene Co. Ltd.에 의해 개발된 BGB-3111, Tam, C. 등, 요약 #832, Am. Society Hematology (ASH) Annual Meeting, Orlando, FL, Dec. 5-8, 2015 참조); Ono Pharmaceuticals에 의해 개발된 ONO-WG-307(Kozaki, R. 등, *Cancer Res* 72(8 Suppl):요약 No. 857 (2012); Yasuhiro, T. 등, *Cancer Res* 72(8 Suppl):요약 No. 2021 (2012) 참조; Japan Tobacco Inc.에 의해 개발된 JTE-051; Avila Therapeutics/Celgene Corporation에 의해 개발된 AVL-263 또는 CC-263; Avila Therapeutics/Celgene Corporation에 의해 개발된 AVL-291 또는 CC-291 및 AVL-101 또는 CC-101, Evans, E. 등, Paper on the 100th AACR Annual Meeting; 2009년 4월 18-22일; Denver, CO 참조.; 또한 D'Cruz, O.J. et al., *Onco Targets Ther.* 6: 161-176 (2013) 참조; Tolero Pharmaceuticals, Inc.에 의해 개발된 TP-4207; Pharmacyclics, Inc.에 의해 개발된 PCI-45292, Chang, B.Y. et al., *Arthritis Rheum* 62:Suppl. 10, Abstract No. 286 (2010) 참조; Pan, Z. et al., *Chem Med Chem* 2:58-61 (2007); Pharmacyclics, Inc.에 의해 개발된 PCI-45466, 미국 특허 출원 공개 2016/0038495 참조; Crystal Genomics에 의해 개발된 CG-036806; Taiho Oncology에 의해 개발된 TAS-5567, Kawagishi, A. et al., *Mol Cancer Ther* 12(11 Suppl)(2013): A274 및 Irie, H. et al., *Mol Cancer Ther* 12(11 Suppl):A273 (2013) 참조; Pharmacyclics, Inc.에 의해 개발된 PCI-45261; KBP BioSciences에 의해 개발된 KBP-7536, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 2015/0267261 참조; Huntsman Cancer

Institute에 의해 개발된 HCI-1684, Bearss, D.J. et al., *Cancer Res* 71(8 Suppl):Abstract No. 2788 (2011) 참조; Peking University Cancer Hospital에 의해 개발된 PLS-123, Ding, N. et al., *Oncotarget* 6: 15122-15136 (April 2015) 참조; Bristol-Myers Squibb에 의해 개발된 BMS-488516, Lin, T.A. et al., *Biochemistry* 43:11056-11062 (2004); Won, J. et al., *International Reviews of Immunology* 27:19-41 (2008) 참조; Bristol-Myers Squibb에 의해 개발된 BMS-509744, Lin, T.A. et al., *Biochemistry* 43:11056-11062 (2004); Won, J. et al., *International Reviews of Immunology* 27:19-41 (2008) 참조; 벤즈아미드, N-[5-[(4-아세틸-1-피페라지닐)카보닐]-4-메톡시-2-메틸페닐]티오]-2-티아졸릴]-4-[[[(1,2-디메틸프로필)아미노]메틸]-(HY-11066, CTK4I7891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, CAS No. 439574-61-5, AG-F-54930)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

- [0248] 일부 구현예에서, BTK 억제제는 4-{8-아미노-3-[(2S)-1-(2-부티노일)-2-피롤리디닐]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-N-(2-피리디닐)벤즈아미드(아칼라브루티닙 또는 ACP-196)이다.
- [0249] 일부 구현예에서, BTK 억제제는 1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)이다. Imbruvica® 전체 처방 정보(Pharmacyclics LLC 및 Janssen Biotech, Inc.)를 참조한다. 또한, Honigsberg, L.A. et al., *PNAS* 107:13075-13080(2010) 및 미국 특허 제7,514,444호, 제8,697,711호, 제8,703,780호, 제8,088,309호 및 제8,088,781호를 참조한다.
- [0250] 일부 구현예에서, 이브루티닙은 약 200 내지 약 800 mg, 약 400 내지 약 600 mg, 약 400 mg, 약 420 mg, 약 440 mg, 약 480 mg, 약 500 mg, 약 520 mg, 약 540 mg, 약 560 mg, 약 580 mg, 또는 약 600 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다.
- [0251] 일부 구현예에서, 이브루티닙은 약 420 mg 또는 약 560 mg/day의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 이브루티닙은 약 420 mg/day의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 이브루티닙은 약 560 mg/day의 용량으로 1일 1회 투여된다.
- [0252] **B-세포 증식성 장애, 예컨대 B-세포 악성종양의 치료 방법**
- [0253] 일부 구현예에서, 증식이 억제되어야 하는 B-세포 모집단은 인간 대상체에 속한다. 일부 구현예에서, 인간 대상체는 과도한 B-세포 증식과 관련된 질환 또는 장애를 갖는다. 일부 구현예에서, 과도한 B-세포 증식과 관련된 질환은 암이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체는 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 암은 혈액 악성종양이다. 특정 구현예에서, 혈액 악성종양은 림프종, 백혈병 또는 골수종이다.
- [0254] 일부 구현예에서, 혈액 악성종양은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 다발성 골수종(MM), 비-호지킨 림프종(NHL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 발덴스트롬 거대글로불린혈증(WM), 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 결절외 및 결절 MZL을 포함하는 변연부 림프종(MZL), 모발 세포 백혈병(HCL), 버킷 림프종(BL), 및 리히터의 변형으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0255] 일부 구현예에서, 혈액 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 비-호지킨 림프종(NHL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 및 변연부 림프종(MZL)으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0256] 일부 구현예에서, 상기 암은 CD20을 과발현한다.
- [0257] 일부 구현예에서, 상기 암은 화학요법에 대해 불응성이다.
- [0258] 일부 구현예에서, 상기 암은 비-TGR-1202 P13K-델타 억제제에 대해 불응성이다.
- [0259] 일부 구현예에서, 상기 암은 비-우블리툭시맙 항-CD20 항체에 대해 불응성이다.
- [0260] 일부 구현예에서, 상기 암은 본 명세서에 기재된 임의의 제제, 즉 항-CD20 항체, P13K 델타 선택적 억제제 또는 BTK 억제제가 대상체에 개별적으로(즉, 단일요법으로 사용됨) 투여될 때, 이에 대해 불응성이다.
- [0261] 일부 구현예에서, 상기 암은 BTK 억제제에 대해 불응성이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 이브루티닙에 대해 불응성이다.
- [0262] 일부 구현예에서, 상기 암은 리툭시맙에 대해 불응성이다.

- [0263] 일부 구현예에서, 상기 암은 재발하였다.
- [0264] 일부 구현예에서, 인간 대상체는 17p del, 11q del, p53, ZAP-70+ 및/또는 CD38+와 함께 돌연변이되지 않은 IgVH 및 삼염색체증 12번증후군으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전적 돌연변이를 갖는다.
- [0265] **조합의 투여(Administration of the Combination)**
- [0266] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법에서 조합하여 사용되는 제제(즉, 본 명세서에 기재된 (i, ii 및 iii))는 대상체에게 개별적으로 투여된다.
- [0267] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법에서 조합하여 사용되는 제제(즉, i, ii 및 iii)는 대상체에 순차적으로 투여되지만, 후술하는 바와 같이, 투여의 특정 순서가 중요하지 않다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법에서 항-CD20 항체(즉, ii)와 조합하여 사용될 제제(즉, i 및 iii)는 대상체에게 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제제(즉, i 및 iii)는 동일한 약제학적 조성물에 함유된다. 일부 구현예에서, 제제(즉, i 및 iii)는 경구 투여용으로 제형화된다.
- [0268] 일부 구현예에서, 제제의 조합은 유도, 강화 및/또는 유지 요법에서 순차적으로 투여된다.
- [0269] 일부 구현예에서, 제제(i), (ii) 또는 (iii) 중 2종을 함께 투여하여 부분적인 항-종양 반응을 유도한 다음, 제3 제제를 투여하여 항-종양 반응을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 완전한 항-종양 반응(CR)은 상기 대상체에게 모든 제제(예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 (i, ii 및 iii))의 투여 후에 관측된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것이 투여된 대상체는 최소 잔존 질환(MRD)으로 완전한 반응을 달성한다.
- [0270] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것이 투여된 대상체는 3가지 제제가 모두 조합하여 투여되는 경우 부분적인 반응(PR)을 달성한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것이 투여된 대상체는 적어도 2개월 동안 지속되는 부분적인 반응(PR) 또는 완전한 반응(CR)을 달성한다.
- [0271] 일부 구현예에서, 제제 (i), (ii) 및/또는 (iii) 중 적어도 하나는 성공적인 치료 후에 B-세포 증식성 장애가 재발되지 않도록 하기 위해 유지 요법으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제제는 예를 들어 관리하기 어려운 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지 연장된 기간 동안 유지 요법으로 투여된다. 일부 구현예에서, 질환 진행이 발생할 때 유지 요법이 중요된다. 일부 구현예에서, UTX 주입은 질환 진행까지 3개월마다 계속 투여된다. 일부 구현예에서, TGR-1202 단일 제제 요법은 질환 진행까지 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 이브루티닙 단일 제제 요법은 질환 진행까지 매일 투여된다. 일부 구현예에서, TGR-1202 및 이브루티닙 요법은 질환 진행까지 매일 투여된다.
- [0272] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 B-세포 증식을 억제하기 위한 적어도 하나의 추가의 치료제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물, 안트라사이클린, 빙카 알칼로이드, 식물성 알칼로이드, 질소 머스타드, 프로테아솜 억제제, 삽입작용 항생제, 성장 인자 억제제, 세포-주기 억제제, 생물학적 반응 변경 인자, 항-호르몬, 혈관신생 억제제, 항-안드로겐, DNA 상호작용제, 퓨린 유사체, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 튜불린 상호작용제, 호르몬제, 티미딜레이트 합성효소 억제제, 비-BTK 및 비-P13K-델타 티로신 키나제 억제제, 혈관신생 억제제, EGF 억제제, VEGF 억제제, CDK 억제제, SRC 억제제, c-키트 억제제, Her1/2 억제제, myc 억제제, 항-종양 항체, 성장 인자 수용체에 대한 단클론성 항체, 단백질 키나제 조절제, 방사성 동위원소, 면역요법, 글루코코르티코이드, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0273] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 DNA 상호작용제, 예컨대 시스플라틴 또는 독소루비신; 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 에토포시드; 토포이소머라제 I 억제제 예컨대 CPT-11 또는 토포테칸; 튜불린 상호작용제, 예컨대 자연 발생 또는 합성 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 에포ти콜(예를 들어 익사베필론); 호르몬제, 예컨대 타목시펜; 티미딜레이트 합성효소 억제제, 예컨대 5-플루오로우라실; 및 항-대사물, 예컨대 메토트렉세이트; 다른 티로신 키나제 억제제, 예컨대 이레싸(Iressa) 및 OSI-774; 혈관신생 억제제; EGF 억제제; VEGF 억제제; CDK 억제제; SRC 억제제; c-키트 억제제; 성장 인자 수용체에 대한 Her1/2 억제제 및 단클론성 항체, 예컨대 어비툭스(EGF) 및 헤르셉틴(Her2); 및 다른 단백질 키나제 조절제로 구성된 군으로부터 선택된 항암제이다. 본 발명의 방법 및 키트에 사용될 수 있는 기타 항암제는 종양학 분야의 숙련가에게 공지되어 있을 것이다.
- [0274] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 프로테아솜 억제제, 보르테조립(Velcade[®]), 카르필조립(PR-171), PR-047, 디설피람, 락타시스틴, PS-519, 에포네마이신, 에폭소마이신, 아클라시노마이신, CEP-1612, MG-

132, CVT-63417, PS-341, 비닐 셀폰 트리펩타이드 억제제, 리토나비르, PI-083, (+/-)-7-메틸로무랄리드, (-)-7-메틸로무랄리드, 레날리도마이드, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0275] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 혈액 약성종양을 치료하는 것으로 알려진 화학요법의 조합, 예컨대 예를 들어 "CHOP"(i) 사이클로포스파마이드, 예컨대 사이톡산, (ii) 독소루비신 또는 다른 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 아드리아마이신, (iii) 빙크리스틴 또는 다른 빙카, 예컨대 온코빈; 및 (iv) 스테로이드, 예컨대 하이드로코르티손 또는 프레드니솔론을 포함하는 조합); "R-CHOP"(리툭산, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빙크리스틴, 및 프레드니손을 포함하는 조합); "ICE"(이포스파마이드, 카보플라틴, 및 에토포시드를 포함하는 조합); "R-ICE"(리툭산, 이포스파마이드, 카보플라틴, 및 에토포시드를 포함하는 조합); "R-ACVBP"(리툭시맙, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빙데신, 블레오마이신 및 프레드니손의 조합); "DA-EPOCH-R"(용량-조정된 에토포시드, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빙크리스틴, 프레드니손 및 리툭시맙의 조합); "R-벤다무스틴"(벤다무스틴 및 리툭시맙의 조합); "GemOx 또는 R-GemOx"(챔시타빈 및 옥살리플라틴의 조합, 리툭시맙을 병용하거나 병용하지 않음); 및 "DHAP"(덱사메타손, 사이타라빈, 및 시스플라틴을 포함하는 조합)이다.

[0276] 암 치료 상황에서 일상적으로 사용되는 임의의 종양용해제는 본 개시내용의 치료 방법에 사용된다. 예를 들어, 미국 식품의약국(FDA)은 미국에서 사용 승인된 종양용해 제제의 처방서를 관리한다. FDA에 대한 국제 대응 기관은 유사한 형식을 유지한다. 당해 기술 분야의 숙련자는 미국에서 승인된 모든 화학치료제에 요구되는 "제품 라벨"이 예시적인 제제에 대한 승인된 표시, 투약 정보, 독성 데이터 등을 기술하고 있음을 이해할 것이다.

[0277] P13K-엘타 억제제, 항-CD20 항체 및 BTK 억제제(또는 1 초과의 임의의 또는 모든 제제)를 포함하는 제제의 조합은 당해 분야의 숙련가에 의해 결정되는 임의의 순서 또는 임의의 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화학식 A의 P13K-엘타 억제제, 우블리툭시맙 또는 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체 및 BTK 억제제는 순차적으로(임의의 순서로), 동시에 또는 순차적 투여와 동시 투여의 임의의 조합을 통해 투여될 수 있다. 화학식 A의 P13K-엘타 억제제, 우블리툭시맙 또는 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체 및 BTK 억제제의 임의의 조합은 동일한 약제학적 조성물 또는 별개의 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화학식 A의 P13K-엘타 억제제 및 BTK 억제제는 동일한 약제학적 조성물로 투여될 수 있다.

[0278] 제제의 조합의 투여는 당해 분야의 숙련가에 의해 결정 및 확정될 수 있는 바와 같이, 동시, 순차적인(임의의 순서로) 또는 둘 다에 관계없이, 분(예를 들어, 0 내지 60분), 시간(예를 들어, 0 내지 24 시간, 일(예를 들어, 0 내지 7일) 및/또는 주(예를 들어, 0 내지 52주)의 원하는 간격의 임의의 수에 따라 수행될 수 있다. 투약량은 또한 시간이 흐르면서 변할 수 있는데, 예를 들면, 일정 기간(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6주 동안) 매주 1회 용량에서 시작하여, 투여 후 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 또는 6주마다 1회 투여될 수 있다.

[0279] 본 발명의 방법에서 조합하여 사용되는 P13K-엘타 선택적 억제제, 항-CD20 항체 및 BTK 억제제는 인간을 포함한 포유동물에 투여하기 위한 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 예를 들어, 이온 교환기, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충액 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화된 야채 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분적인 글리세라이드 혼합물, 예컨대 프로타민 설페이트, 디나트륨 수소 포스페이트, 칼륨 수소 포스페이트, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 포함한다.

[0280] 본 발명의 방법에 따라 조합하여 사용되는 제제는 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 경구로, 비경구로, 심실내로, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 볼로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 각 제제에 대한 투여 방식은 동일할 필요는 없다.

[0281] 바람직한 구현예에서, P13K-엘타 억제제(예를 들어, TGR-1202)는 경구 투여된다.

[0282] 바람직한 구현예에서, BTK 억제제(예를 들어, 이브루티닙)는 경구 투여된다.

[0283] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척추강내, 간내, 병소내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 비경구용 제형은 단일 볼러스 용량, 주입, 또는 장입 볼러스 용량후 유지 용량일 수 있다. 상기 조성물은 특정 고정된 또는 가변성 간격, 예를 들어, 1일 1회, 또는 "필요에 따라" 기초로 투여될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 항-CD20 항체 우블리툭시맙은 정맥내(IV)로, 바람

직하게는 주입에 의해 투여된다.

[0284] 특정 약제학적 조성물은 예를 들어 캡슐, 정제, 수성 혼탁액 또는 용액을 포함하는 허용가능한 투약 형태로 경구 투여될 수 있다. 특정 약제학적 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 상기 조성물은 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체 이용률을 향상시키는 흡수 촉진제 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 용액으로 제조될 수 있다.

[0285] 임의의 특정 환자에 대한 특정 투약량 및 치료 요법은 사용된 특정 치료제, 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이, 및 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합체 및 치료되는 질병의 중증도를 포함하는 여러가지 인자들에 따라 다를 것이다. 일부 경우에, 투약량을 스캔 또는 생검 결과에 따라 수정해야 할 수도 있다. 의료 종사자에 의한 그러한 인자의 판단은 당해 분야의 일반적인 기술 범주이다. 투약량은 또한 치료할 개별 환자, 투여 경로, 제형의 유형, 사용된 화합물의 특징, 종양 부담 및 원하는 효과에 따라 달라질 것이다. 사용된 양은 당해 분야에 잘 알려진 약리적 및 약동학적 원리에 의해 결정될 수 있다.

[0286] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙이며, 약 450 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 또는 약 900 mg의 용량으로 투여된다. 바람직한 구현예에서, 상기 우블리툭시맙은 약 900 mg의 용량으로 투여된다.

[0287] 우블리툭시맙은 매주 약 2회, 1 내지 9주마다 약 1회, 1주마다 약 1회, 2주마다 약 1회, 3주마다 약 1회, 4주마다 약 1회, 약 5주마다 약 1회, 6주마다 약 1회, 7주마다 약 1회, 8주마다 약 1회, 또는 9주마다 약 1회 투여될 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 환자의 임상 반응, 부작용 등에 따라 (감소하거나 증가하는) 요법의 기간 동안 우블리툭시맙의 투약량 및/또는 우블리툭시맙의 투여 빈도가 변할 수 있음을 이해할 것이다.

[0288] 일부 구현예에서, 우블리툭시맙은 사이클 1 및 사이클 2의 1, 8 및 15일에 투여되고, 사이클 4, 6, 9 및 12의 1일에 투여되며, 각각의 사이클은 28일이다.

[0289] 일부 구현예에서, 화학식 A의 P13K-델타 선택적 억제제는 약 200 mg 내지 약 1200 mg, 약 400 mg 내지 약 1000 mg, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여된다.

[0290] 일부 구현예에서, 화학식 A의 P13K-델타 선택적 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온 PTSA 염(TGR-1202)이며, 약 400 mg 내지 약 1200mg/day의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, TGR-1202는 약 400 mg/day의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, TGR-1202는 약 600 mg/day의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, TGR-1202는 약 800 mg/day의 용량으로 투여된다.

[0291] 일부 구현예에서, BTK 억제제는 1-[*(3R*)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일]파페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온(이브루티닙)이다. 일부 구현예에서, 이브루티닙은 약 200 내지 약 800 mg, 약 400 내지 약 600 mg, 약 400 mg, 약 420 mg, 약 440 mg, 약 480 mg, 약 500 mg, 약 520 mg, 약 540 mg, 약 560 mg, 약 580 mg, 또는 약 600 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 이브루티닙은 약 420 mg/day 또는 약 560 mg/day의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 이브루티닙은 약 420 mg/day의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 이브루티닙은 약 560mg/day의 용량으로 투여된다. 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 다른 비-이브루티닙 BTK 억제제의 투약량은 과학/의료 문헌에 기초하여 당해 분야의 숙련가에 의해 일상적으로 결정될 수 있다.

[0292] 보충 활성 화합물 또한 본 발명의 방법 및 키트에 혼입될 수 있다. 예를 들어, 항-CD20 항체, P13K-델타 선택적 억제제 및 BTK 억제제는 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 공동 제형화 및/또는 공동 투여될 수 있다. 비-제한적인 예로서, 상기 방법 및 키트는 항암제, 예컨대 DNA 상호작용제, 예컨대 시스플라틴 또는 독소루비신; 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 에토포시드; 토포이소머라제 I 억제제, 예컨대 CPT-11 또는 토포테칸; 류불린 상호작용제, 예컨대 자연 발생 또는 합성 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 에포ти론(예를 들어 익사베필론); 호르몬제, 예컨대 타목시펜; 티미딜레이트 합성효소 억제제, 예컨대 5-플루오로우라실; 및 항-대사물, 예컨대 메토트렉세이트; 다른 티로신 키나제 억제제, 예컨대 이레싸(Iressa) 및 OSI-774; 혈관신생 억제제; EGF 억제제; VEGF 억제제; CDK 억제제; SRC 억제제; c-키트 억제제; 성장 인자 수용체에 대한 Her1/2 억제제 및 단클론성 항체, 예컨대 어비톡스(EGF) 및 헤르셉틴(Her2); 및 다른 단백질 키나제 조절제와 공동 제형화될 수 있다. 추가의 활성제는 또한, 프로테아솔 억제제, 보르테조맙(Velcade[®]), 카르필조맙(PR-171), PR-047, 디설피람, 락타시스틴, PS-519, 에포네마이신, 에폭소마이신, 아클라시노마이신, CEP-1612, MG-132, CVT-63417, PS-341, 비닐 설폰 트

리펩타이드 억제제, 리토나비르, PI-083, (+/-)-7-메틸로무랄리드, (-)-7-메틸로무랄리드, 레날리도마이드 (Revlimid[®]), 및 이들의 조합일 수 있다.

[0293] 키트

일 양태에서, (a) 적어도 하나의 P13K-델타 선택적 억제제, 적어도 하나의 항-CD20 항체, 및 적어도 하나의 BTK 억제제; 및 (b) 항-CD20 항체 및 BTK 억제제와 함께 P13K-델타 선택적 억제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트가 본 명세서에서 제공된다.

또 다른 양태에서, 화학식 A의 적어도 하나의 P13K-델타 선택적 억제제, 우블리툭시맙인 적어도 하나의 항-CD20 항체 또는 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항체, 및 적어도 하나의 BTK 억제제를 포함하는 키트가 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법을 수행하는데 사용될 수 있는 다른 제제 및 이들의 조합물이 키트에 포함된다. 그러한 키트는 예를 들어, 당해 분야의 숙련가에게 공지된 B-세포 악성종양을 치료하기 위한 다른 화합물 및/또는 조성물, 화합물 및/또는 조성물을 투여하기 위한 디바이스(들) 및 의약품 또는 생물 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 서면 설명서를 포함할 수 있다.

일부 구현예에서, 키트는 (a) 화학식 A의 P13K-델타 선택적 억제제(예를 들어, TGR-1202), 또는 이의 입체이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물; 우블리툭시맙 또는 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체 또는 이의 단편; 및 BTK 억제제, 및 (b) 우블리툭시맙 또는, 또는 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체 또는 이의 단편, 및 BTK 억제제와 조합하여 상기 상기 P13K-델타 선택적 억제제를 사용하기 위한 설명서를 포함한다.

일부 구현예에서, 키트에서 BTK 억제제는 이브루티닙이다. 일부 구현예에서, 키트 내의 BTK의 억제제는 아칼라브루티닙(acalabrutinib)이다.

[0298] 일부 구현예에서, 키트 내의 P13K-델타 선택적 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온이다.

[0299] 일부 구현예에서, 키트 내의 P13K-델타 선택적 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로포시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온 PTSA 염(TGR-1202, 웜브랄리십으로도 공지됨)이다.

[0300] 일부 구현예에서, 키트는 우블리툭시맙 또는 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체 또는 이의 단편을 추가로 포함한다.

[0301] 일부 구현예에서, 키트는 우블리툭시맙을 추가로 포함한다.

당해 분야의 숙련가는 본 발명의 방법에서 사용하기 위해 본 명세서에 기재된 개시된 제제(항체 및 소분자 억제제)의 조합물이 당해 기술에 공지된 확립된 키트 포맷 중 하나에 쉽게 편입될 수 있다는 것을 쉽게 인식할 것이다.

[0303] (a) 화학식 A의 P13K-델타 선택적 억제제, 항-CD20 항체, BTK 억제제 또는 이들의 조합물; 및 (b) 추가의 항암제를 포함하는 키트가 추가로 제공된다. 일부 구현예에서, 키트는 TGR-1202, 우블리툭시맙, 및 이브루티닙 또는 BTK의 또 다른 억제제(본 명세서에서 기재된 바와 같음), 및 DNA 상호작용제, 예컨대 시스플라틴 또는 독소루비신; 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 에토포시드; 토포이소머라제 I 억제제, 예컨대 CPT-11 또는 토포데칸; 튜불린 상호작용제, 예컨대 자연 발생 또는 합성 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 에포ти론(예를 들어 익사베필론); 호르몬제, 예컨대 타목시펜; 티미딜레이트 합성효소 억제제, 예컨대 5-플루오로우라실; 및 항-대사물, 예컨대 메토트렉세이트; 다른 티로신 키나제 억제제, 예컨대 이레싸 및 OSI-774; 혈관신생 억제제; EGF 억제제; VEGF 억제제; CDK 억제제; SRC 억제제; c-키트 억제제; 성장 인자 수용체에 대한 Her1/2 억제제 및 단클론성 항체, 예컨대 어비투스(EGF) 및 헤르셉틴(Her2); 및 다른 단백질 키나제 조절제로 구성된 군으로부터 선택된 화학치료제를 포함한다.

[0304] **화학식 A의 P13K-델타 선택적 억제제, 우블리툭시맙 또는 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체, 및 BTK 억제제의 조합을 사용하는 방법**

[0305] 화학식 A의 P13K-델타 선택적 억제제, 우블리툭시맙 또는 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20

항체 및 BTK 억제제의 조합은 대상체내 B-세포 증식성 질환(예컨대, B-세포 악성종양)을 치료하는 방법에 사용될 수 있다.

[0306] 일부 구현예에서, 화학식 A의 P13K-델타 선택적 억제제는 B-세포 증식성 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있으며, 상기 화학식 A의 P13K-델타 선택적 억제제는 우블리툭시맙 또는 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항체인 항-CD20 항체 및 BTK 억제제와 조합하여(예를 들어, 순차적으로 또는 동시에) 투여된다. 또한, 항-CD20 항체는 B-세포 증식성 장애의 치료용 약제의 제조에 사용될 수 있으며, 상기 항-CD20 항체는 화학식 A의 P13K-델타 선택적 억제제 및 BTK 억제제와 조합하여(예를 들어, 순차적으로 또는 동시에) 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙이다. 일부 구현예에서, P13K-델타 선택적 억제제는 TGR-1202이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙이고, P13K-델타 선택적 억제제는 TGR-1202이다.

[0307] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 제제를 조합하여 대상체에 투여함으로써 대상체내 P13K-델타 동형체 및/또는 CD20, 및/또는 BTK를 억제하는 방법을 제공한다.

[0308] 본 발명은 유효량의 본 발명의 제제를 조합하여 환자에 투여함으로써 환자의 P13K-델타-매개된 질환, 장애 또는 병태 및/또는 CD20-매개된 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 암 또는 다른 증식성 질환 또는 장애) 및/또는 BTK-매개된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방 및/또는 억제하는 방법을 추가로 제공한다.

[0309] 본 발명은 유효량의 본 발명의 제제를 조합하여 환자에 투여함으로써 환자의 P13K-델타 동형체- 및/또는 CD20- 또는 BTK-관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 구현예에서, 조합하여 투여되는 제제의 양은 P13K-델타 및/또는 CD20 및/또는 BTK의 선택적 억제에 의해 P13K-델타 동형체- 및/또는 CD20- 및/또는 BTK-관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기에 충분하다.

[0310] 일부 구현예에서, 본 발명은 유효량의 적어도 하나의 P13K 델타 선택적 억제제, 적어도 하나의 항-CD20 항체, 및 적어도 하나의 BTK 억제제를 치료가 필요한 환자에게 투여함으로써, B-세포 증식성 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙이다. 일부 구현예에서, P13K-델타 선택적 억제제는 TGR-1202이다. 일부 구현예에서, BTK 억제제는 이브루티닙이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙이고, P13K-델타 선택적 억제제는 TGR-1202이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙이고, P13K-델타 선택적 억제제는 TGR-1202이고, BTK 억제제는 이브루티닙이다.

[0311] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화학식 A의 유효량의 적어도 하나의 P13K 델타 선택적 억제제, 우블리툭시맙 또는 우블리툭시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항체인 적어도 하나의 항-CD20 항체, 및 적어도 하나의 BTK 억제제를 치료가 필요한 환자에게 투여함으로써, B-세포 증식성 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 구현예에서, 조합하여 투여되는 제제의 양은 P13K-델타의 선택적 억제 및/또는 CD20의 억제 및/또는 BTK의 억제에 의해 B-세포 증식성 질환을 치료하기에 충분하다. 일부 구현예에서, B-세포 증식성 장애는 B-세포 악성 종양(예를 들어, 림프종, 백혈병 또는 골수종)이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙이다. 일부 구현예에서, P13K-델타 선택적 억제제는 TGR-1202이다. 일부 구현예에서, BTK 억제제는 이브루티닙이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙이고, P13K-델타 선택적 억제제는 TGR-1202이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙이고, P13K-델타 선택적 억제제는 TGR-1202이고, BTK 억제제는 이브루티닙이다.

[0312] 본 발명은 유효량의 본 발명의 제제의 조합과 적어도 하나의 다른 항암제와의 추가 조합을 치료할 필요가 있는 환자에게 (동시에 또는 순차적으로) 투여함으로써 B-세포 증식성 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 구현예에서, 투여된 화학식 A의 P13K-델타 선택적 억제제의 양은 P13K-델타의 선택적 억제에 의해 B-세포 증식성 질환을 치료(또는 치료를 촉진)하기에 충분하다.

[0313] 본 발명의 제제의 조합은 여러 가지의 혈액암, 예컨대 비제한적으로, 예를 들어 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 다발성 골수종(MM), 비-호지킨 림프종(NHL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 발덴스트롬 거대글로불린혈증(WM), 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 변연부 림프종(MZL), 모발 세포 백혈병(HCL), 베켓 림프종(BL), 및 리히터의 변형을 치료하는데 특히 유용하다.

[0314] 당해 분야의 숙련가는 다른 유형의 림프종 또는 백혈병, 예컨대, 예를 들어, B-세포 전립프구성 백혈병, 림프형 질세포 림프종, 형질 세포 골수종/형질세포종, 호지킨 림프종, 및 베켓 림프종/베켓 세포 백혈병이 본 발명의 제제의 조합에 사용됨을 인정할 것이다.

[0315] 일부 구현예에서, 비-호지킨 림프종(NHL)은 공격성 NHL 또는 무통성 NHL이다. 공격성 NHL의 예로는 B-세포 신생물, 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL), T/NK 세포 신생물, 역형성 대세포 림프종, 주변 T-세포 림프종, 전구체

B-림프아구성 백혈병/림프종, 전구체 T-림프아구성 백혈병/림프종, 베켓 림프종, 성인 T-세포 림프종/백혈병(HTLV1+), 원발성 CNS 림프종, 맨틀 세포 림프종(MCL), 다형성 이식후 림프증식성 장애(PTLD), AIDS-관련된 림프종, 진정한 조직구성 림프종, 및 아구성 NK-세포 림프종이 포함된다. 공격성 NHL의 가장 보편적인 유형은 광범위 거대 세포 림프종이다. 무통성 NHL의 비-제한적인 예는 여포성 림프종, 소림프구성 림프종, 변연부 림프종(예컨대 결절외 변연부 림프종(점막 관련된 림프모양 조직-MALT 림프종으로도 불림), 결절 변연부 B-세포 림프종(단구모양 B-세포 림프종), 비장 변연부 림프종), 및 림프형질세포 림프종(발덴스트롬의 거대글로불린혈증)을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 공격성 NHL 또는 무통성 NHL을 갖는다.

[0316] 일부 구현예에서, 환자는 맨틀 세포 림프종(MCL), 광범위 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 다발성 골수종(MM), 및 변연부 림프종으로 구성된 군으로부터 선택된 병태를 갖는다.

[0317] 세포자멸사의 조절제로서 본 발명의 제제의 조합은 암(상기 언급된 B-세포 악성종양의 유형을 비제한적으로 포함)의 치료, 예방 및 억제에 유용하다.

[0318] 본 발명의 제제의 조합은 또한 암의 화학적 예방에 유용하다. 화학 예방은 돌연변이 유발 반응 개시를 억제하고, 이미 돌연변이를 유발한 사전-악성 세포의 진행을 차단하고, 또는 종양 재발을 억제함으로써 침습성 암 발병을 억제하는 것을 포함한다. 본 화합물은 또한 종양 혈관신생 및 전이를 억제하는데 유용하다. 본 발명의 일 구현예는 본 발명의 하나 이상의 화합물의 유효량을 투여함으로써 환자에서 종양 혈관신생 또는 전이를 억제하는 방법이다.

[0319] 상기 언급된 치료 방법에서, 하나 이상의 추가의 치료제가 본 발명의 제제의 조합으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 제제의 조합은 공지된 항-암 치료 예컨대 방사선 요법 또는 하나 이상의 세포증식억제성, 세포독성 또는 항암제, 예컨대, 예를 들어, DNA 상호작용제, 예컨대 시스플라틴 또는 독소루비신; 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 에토포시드; 토포이소머라제 I 억제제, 예컨대 CPT-11 또는 토포테칸; 튜뷸린 상호작용제, 예컨대 자연 발생 또는 합성 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 에포티론(예를 들어 익사베필론); 호르몬제, 예컨대 타목시펜; 티미딜레이트 합성효소 억제제, 예컨대 5-플루오로우라실; 및 항-대사물, 예컨대 메토트렉세이트; 다른 티로신 키나제 억제제 예컨대 이레싸 및 OSI-774; 혈관신생 억제제; EGF 억제제; VEGF 억제제; CDK 억제제; SRC 억제제; c-키트 억제제; 성장 인자 수용체에 대한 Her1/2 억제제 및 단클론성 항체, 예컨대 어비툭스(EGF) 및 헤르셉틴(Her2); 및 다른 단백질 키나제 조절제와 (동시에 또는 순차적으로 투여된) 조합시키는데 유용하다. 추가의 활성제는 또한, 프로테아솔 억제제, 보르테조닙(Velcade[®]), 카르필조닙(PR-171), PR-047, 디설피람, 락타시스틴, PS-519, 에포네마이신, 에폭소마이신, 아클라시노마이신, CEP-1612, MG-132, CVT-63417, PS-341, 비닐셀론 트리펩타이드 억제제, 리토나비르, PI-083, (+/-)-7-메틸로무랄리드, (-)-7-메틸로무랄리드, 레날리도마이드(Revlimid[®]), 및 이들의 조합일 수 있다.

[0320] 본 발명의 제제의 조합은 또한 하나 이상의 스테로이드성 항-염증성 약물(예를 들어, 프레드니손 또는 프레드니솔론), 비-스테로이드 항-염증성 약물(NSAID) 또는 면역 선택적 항-염증성 유도체(ImSAIDs)와 (동시에 또는 순차적으로 투여된) 조합시키는데 유용하다.

[0321] 일부 구현예에서, 환자는 재발성 또는 불응성 병태(즉, B-세포 암)를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 화학 요법 치료에 불응성이거나 화학요법 치료 후 재발한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 비-TGR-1202 P13K-텔타 억제제에 대해 불응성이다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 본 명세서에 기재된 제제(i, ii 또는 iii)에 대해 불응성이며, 여기서 제제는 개별적으로(즉, 단일 요법으로서) 투여되었다.

[0322] 일부 구현예에서, 상기 암은 리툭시맙 치료에 대하여 저항성이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 리툭시맙 치료에 대한 감소된 반응을 나타낸다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 이전에 리툭시맙으로 치료받았다.

[0323] 특정 구현예에서, 상기 방법은 대상체내에서 NF-κ-B 활성의 수준을 감소시키는 것, SNAIL 발현을 감소시키는 것, RKIP 활성을 증가시키는 것, PTEN 활성을 증가시키는 것, TRAIL-세포자멸사에 대한 종양 민감성을 증가시키는 것, P13K-텔타 활성의 수준을 감소시키는 것 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0324] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 화학식 A의 P13K-텔타 억제제, 항-CD20 항체 우블리툭시맙 및 BTK 억제제의 조합은 인간 전혈로부터 B-세포를 고갈시킨다. 일부 구현예에서, 기재된 삼중항 조합은 화학식 A의 P13K-텔타 억제제, 항-CD20 항체 우블리툭시맙 또는 BTK 억제제 중 어느 하나가 단독으로 인간 전혈로부터 B-세포를 고갈시키는 것보다 더 큰 정도로 인간 전혈로부터 B-세포를 고갈시킨다. 일부 구현예에서, 화학식 A의

P13K-델타 억제제, 항-CD20 항체 우블리툭시맙 및 BTK 억제제의 조합은 화학식 A의 P13K-델타 억제제에 의한 고갈, 항-CD20 항체 우블리툭시맙에 의한 고갈, 및 BTK 억제제에 의한 고갈의 합보다 더 큰 정도로 인간 전혈로부터 B-세포를 고갈시킨다.

[0325] 일부 구현예에서, 화학식 A의 P13K-델타 억제제, 항-CD20 항체 및 BTK 억제제는 과도한 B-세포 증식과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용되며, 상기 방법은 화학식 A의 P13K-델타 억제제, 항-CD20 항체 우블리툭시맙, 및 BTK 억제제를 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 A의 P13K-델타 억제제, 항-CD20 항체 및 BTK 억제제는 과도한 B-세포 활성과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용되며, 상기 방법은 화학식 A의 P13K-델타 억제제, 항-CD20 항체 및 BTK 억제제를 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 A의 P13K-델타 억제제, 항-CD20 항체 및 BTK 억제제는 과도한 수의 B-세포와 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용되며, 상기 방법은 화학식 A의 P13K-델타 억제제, 항-CD20 항체 및 BTK 억제제를 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙이다. 일부 구현예에서, P13K-델타 선택적 억제제는 TGR-1202이다. 일부 구현예에서, BTK 억제제는 이브루티닙이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙이고, P13K-델타 선택적 억제제는 TGR-1202이다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리툭시맙이고, P13K-델타 선택적 억제제는 이브루티닙이다.

[0326] 본 개시내용의 제제가 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에 투여되는 경우, 제제는 약제학적으로 허용가능한 캐리어 또는 부형제를 포함하는 조성물로서, 임의의 적절한 경로, 예컨대 진피내, 근육내, 복강내, 비경구, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 경구, 설하, 볼, 뇌내, 질내, 경피, 경점막, 직장, 흡입, 또는 국소에 의해 투여될 수 있다. 전달은 국소 또는 전신이 가능하다. 약제학적 조성물은 용액, 혼탁액, 에멀젼, 정제, 알약, 펠릿, 분말, 다중-미립자, 캡슐, 액체를 함유하는 캡슐, 분말을 함유하는 캡슐, 다중-미립자를 함유하는 캡슐, 로젠지, 지속-방출 제형, 좌약, 경점막 필름, 허밀 정제 또는 탭, 에어로졸, 스프레이 또는 사용하기에 적합한 임의의 다른 형태를 가질 수 있다. 일 구현예에서, 본 조성물은 정제의 형태이다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 캡슐 형태이다. 적합한 약제학적 부형제의 다른 예는 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676(Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995)에 기재되어 있으며, 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0327] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 제제는 예를 들어, 정제, 캡슐, 젤라틴캡슐, 타원형 당의정(caplet), 로젠지, 수성 또는 유성 용액, 혼탁액, 과립, 분말, 에멀젼, 시럽, 또는 엘리시르의 형태로 경구 투여용으로 제형화된다. 정제는 압축, 장용 코팅, 당-코팅, 필름-코팅, 다중 압축 또는 다중 적층될 수 있다.

[0328] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 제제는 정맥내 투여용 약제학적 조성물로 제형화된다. 전형적으로, 상기 조성물은 멸균된 등장성 수성 완충액을 포함한다. 필요한 경우, 조성물은 또한 가용화제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분은 별도로 공급되거나, 단위 투약 형태, 예를 들어 활성제의 양을 나타내는 앰풀 또는 샤크트와 같은 완전 밀폐된 컨테이너 내에서 건조 동결건조된 분말 또는 무수 농축물로서 혼합하여 함께 공급된다. 주입에 의해 투여되는 경우, 조성물은 예를 들어 멸균된 약품 등급의 물 또는 염수를 함유하는 주입 병으로 분배될 수 있다. 주사에 의해 투여되는 경우, 투여하기 전에 성분들이 혼합될 수 있도록 주사용 멸균수 또는 염수의 앰풀이 제공될 수 있다.

실시예

[0330] 실시예 1: B-세포 악성종양을 치료하기 위한 화학식 A의 P13K-델타 억제제(TGR-1202), 항-CD20 항체(우블리툭시맙) 및 BTK 억제제(이브루티닙)의 삼중 조합

[0331] 배경: B-세포 악성종양에 대한 신규한 표적화된 제제가 출현하고 있으나, 이를 제제를 성공적으로 및 안전하게 조합한 연구는 거의 없다. 우블리툭시맙(UTX)은 리툭시맙 또는 오파투무맙에 의해 표적화되지 않는 CD20 항원 상에 특유의 에피토프를 표적화하는 신규한 글리코조작된 1형 키메라성 IgG1 mAb이다. Miller, J. 등, 혈액 120: 요약 No. 2756 (2012); Deng, C. et. al., J. Clin. Oncol. 31:요약 No. 8575 (2013); O'Connor, O.A. 등, J. Clin. Oncol. 32:5s (2014), (suppl; 요약 No. 8524) 참조. 우블리툭시맙은 강력한 활성을 위해 글리코조작되어, 특유의 1차 아미노산 서열 및 낮은 푸코스 함량을 나타내어, 우수한 항체-의존적 세포-매개된 세포독성("ADCC")을 유도하도록 설계되었다. 단일 제제 우블리툭시맙과의 반응이 리툭시맙 불응성 환자에서 관찰되었다. Id.

[0332] 웜브랄리십(TGR-1202로도 공지됨)은 다양한 재발성 또는 불응성(rel/ref) 혈액 악성종양 환자에서 활성인, 차세대, 매우 특이적인, 1일 1회, 경구로 이용가능한, P13K-델타 억제제이다. O' Connor, O.A. 등, 혈액 126: 요약

No. 4154 (2015); Burris, H. 등, *J Clin Oncol* 33 (2015) (suppl; 요약 7069); Burris, H. 등, *J Clin Oncol* 32:5s, (2014) (suppl; 요약 2513); Burris, H. 등, 혈액 124: 요약 No. 1984 (2014)를 참조한다. TGR-1202는 특히 간 독성 및 대장염과 관련하여 유익한 안전성 프로파일을 제공하는, 고유한 분자 구조를 가지고 있다. *Id.* 이전의 억제제에 비해 TGR-1202의 유리한 안전성 프로파일은 장기 후속조치를 포함하여 실증되었다. Burris, H. 등, "PI3K δ 억제제 TGR-1202의 장기간 후속조치는 CLL과 NHL에서 차별화된 안전성 프로파일과 높은 반응속도를 입증한다: TGR-1202 단독 요법 및 우블리툭시맙과 조합의 통합 분석," American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (ASCO), Abstract #7512 (June 3, 2016). P13K의 δ 동형체는 조혈 모세포에서 높게 발현되며, 다양한 혈액 악성종양에서 강하게 상향조절되고, 종종 돌연변이된다.

[0333] 경구-투여된 BTK 억제제 이브루티닙은 현재 FDA-승인을 받았고, 맨틀 세포 림프종, CLL 및 밸덴스트롬의 거대글로불린혈증(비-호지킨 림프종(NHL)의 형태)과 같은 여러 가지의 B-세포 신생물의 치료를 위해 Imbruvica®라는 명칭으로 시판된다. Imbruvica® 전체 처방 정보(Pharmacyclics LLC 및 Janssen Biotech, Inc.)를 참조한다. 또한, Honigsberg, L.A. 등, *PNAS* 107:13075-13080 (2010) 및 미국 특허 제7,514,444호, 제8,697,711호, 제8,703,780호, 제8,088,309호 및 제8,088,781호를 참조한다.

[0334] 항-CD20 항체, 우블리툭시맙, + PI3K-델타 억제제, TGR-1202, + BTK 억제제, 이브루티닙의 삼중항 조합의 안정성, 최대 용인된 용량(MTD) 및 효능을 1상 임상시험에서 재발한 및 불응성 B-세포 악성종양, 예컨대 만성 림프 구성 백혈병(CLL) 및 비-호지킨 림프종(NHL)을 갖는 38명의 환자에서 평가하였다.

[0335] 방법: 임상시험 자격있는 환자는 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 성능 상태 (PS)≤2, 및 적절한 기관계 기능(즉, ANC≥500/ μ l; 혈소판≥30K/ μ l)으로 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 또는 B-세포 비-호지킨 림프종(NHL)의 확인된 진단을 가졌다. 일반적으로, 환자는 이전 치료법의 수에 제한이 없는, 적어도 하나의 전처리 요법후 재발했거나 이에 대하여 불응성이 있었다. (단 한가지 예외는 치료 경험이 없는 CLL/SLL 환자였다). 다른 B-세포 림프증식성 장애(즉, 리히터의 변형) 환자 또는 이전의 P13K-델타 억제제 또는 이전의 BTK 억제제에 불응성이었던(반응이 없었던) 환자도 자격이 있었다. 이전의 자가조직 줄기 세포 이식에서 90일 후 재발한 환자도 자격이 있었다.

[0336] 6명의 여포성 림프종(FL) 환자, 16명의 만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자, 4명의 소림프구성 림프종(SLL) 환자, 6명의 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 환자, 2명의 변연부 림프종(MZL) 환자, 및 4명의 맨틀 세포 림프종(MCL) 환자를 포함하는 총 38명의 환자(n=38)에게 삼중항 조합을 투여하였다. 환자의 중앙 연령은 65 세(32 내지 85 범위)였다. 29명의 남성과 9명의 여성 환자는 3개의 전처리 요법(범위 0 내지 6)의 중앙 값을 받았다. 이전 치료법이 3가지 이상인 환자의 수는 21 명(55 %)이었다. 연구된 환자 38명을 대상으로 한 성능 상태의 ECOG 척도와 관련하여: 14명의 환자는 ECOG 0이었으며; 21명의 환자는 ECOG 1에 있었으며; 및 3명의 환자는 ECOG 2에 있었다. Oken, M.M. 등, *Am J Clin. Oncol.* 5:649-655 (1982)를 참조한다. 13명의 환자(34 %)는 즉각적인 이전의 치료에 대해 불응성이었으며, 15명의 환자는 리툭시맙(39 %)에 불응성이었다.

[0337] CLL 및 SLL 환자에 대한 3개의 코호트(코호트 1, 2 및 3) 및 NHL(하위유형 FL, DLBCL, MZL, 및 MCL을 포함) 환자에 대한 3개의 코호트(코호트 1, 2 및 3)를 용량 단계적 설계에서 독립적으로 평가하여, 안전성 및 용량 제한 독성(DLT)을 평가하였다. 각 CLL 및 NHL 그룹 환자에 대한 3개의 코호트를 400 mg(코호트 1)의 미분된 용량으로 시작하여, 이어서 600 mg(코호트 2) 및 800 mg(코호트 3)으로 TGR-1202 용량 단계적 확대로 평가하였다. TGR-1202를 이브루티닙과 조합하여 1일 1회 투여하였으며, 이는 420 mg(CLL 환자) 및 560 mg(NHL 환자)으로 1일 1회 투여하였다. TGR-1202 및 이브루티닙 모두 사이클 1의 1일부터 시작하여 1일 1회 투여하였다. 도 1 참조.

[0338] 그러나 우블리툭시맙(UTX)은 매일 투여하지 않았다. UTX는 사이클 1의 1, 8 및 15일째, 및 사이클 2, 3, 4, 5, 6, 9, 및 12의 1일째에 900 mg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 환자에게 투여되었다. 각 사이클은 28일이었다. 이후 8주 및 12주마다 스캔을 실시하여 효능을 평가했다. 12개월 후, 모든 환자는 TGR-1202와 이브루티닙 매일 치료를 계속했다. 도 1 참조.

[0339] 결과:

[0340] 안전성 및 내성

[0341] 38명의 환자에 대해 안전성을 평가할 수 있었다. UTX와 TGR-1202 및 이브루티닙 조합은 연구에서 TGR-1202 용량 수준에서 현재까지 시험된 최대 용량 수준인 800 mg까지 38명의 환자에서 잘-용인되었다. 47 %의 환자가 보고한 가장 빈번하게 보고된 유해사례(AE)는 설사와 피로였으며, 설사의 등급 3 또는 4의 한 가지 사례만 보고되었다. 다른 유해 사례는 하기와 같이 보고되었다: 현기증(37 %), 1건의 등급 3 또는 4 사례; 불면증 및 메스꺼움(34

%); 호중구 감소증, 기침 및 주입 관련된 반응(IRR)(32 %), 7명의 환자(18 %)가 등급 3 또는 4의 호중구 감소증을 경험함; 혈소판감소증(29 %), 3명의 환자(8 %)가 등급 3 또는 4 사례를 경험; 발열 및 발진(29 %), 각각 1건의 등급 3 또는 4 사례; 빈혈(26 %), 1건의 등급 3 또는 4 사례; 부비동염(24 %); 호흡곤란 및 구내염(21 %), 각각 1건의 등급 3 또는 4 사례, 및 폐렴(18 %), 11 %가 등급 3 또는 4 사례를 경험. 폐렴 및 호중구감소증은 10 % 이상의 환자에서 등급 3 또는 4의 유해사례만 있었다.

[0342] 현재까지 치료되는 38명의 환자 중 2명이 유해 사례(폐렴 및 폐혈증)로 인해 중단되었다. 수두 대상포진의 재활성화로 인해 CLL 수준 1 코호트(400 mg TGR-1202)에서 1회 용량 제한 독성(DLT)이 관측되었다. 다른 DLT는 관측되지 않았다.

[0343] 임상 활성

[0344] 38명의 환자 중 36명이 효능에 대하여 평가가능했다(제1 효능 평가 이전에 중단된 2명의 환자 - 조사자의 재량에 따라 1명의 환자가 빠지고, 1명의 환자가 폐렴으로 빠짐). CLL을 치료하는 효능은 Hallek, M. 등, *Blood* 111:5446-5456 (2008)에 제시된 표준 국제 실무 그룹 지침에 따라 검사되었다. NHL 치료의 효능은 Cheson, B.D. 등, *J Clin Oncol* 25:579-586 (2007)에 제시된 표준 국제 실무 그룹 지침에 따라 검사되었다.

[0345] 임상 반응은 TGR-1202의 3가지 용량 수준 모두에서 관측되었다.

[0346] 도 2는 질환/종양 부담을 평가하기 위해 적어도 1회의 사후 기준치 스캔을 받은 모든 환자의 질환 부담에서의 기준선으로부터의 최상의 퍼센트 변화에 반영된 효능을 나타내는 막대 그래프이다. 도 4는 임상 반응의 수준(즉, CR, PR, ORR, SD 및 PD)에 대한 효능 결과를 나타낸다.

[0347] CLL/SLL 코호트에서, 100 %의 환자(19명 중 19명)는 목표 반응을 달성하였고, 16명의 CLL 환자 중 8명은 17p 및 /또는 11q 결실(고위험도 특징)을 가졌다. 도 2 및 도 4 참조. 3명의 CLL 환자는 이전의 BTK 및/또는 P13K-델타 억제제 치료를 받았으며, 이중 1명의 환자는 1.5년 동안 진행되어온 완전한 반응을 얻은 이브루티닙 및 이브루티닙 모두에 대해 불응성이었다.

[0348] 2명의 변연부 림프종(MZL) 환자가 목표 반응을 달성하였으며, 1명은 완전한 반응(CR)이고, 1명은 부분적인 반응(PR)이었다. 도 2 및 도 4 참조.

[0349] 심하게 전처리된(4개 이상의 전치료라인) 5명의 여포성 림프종(FL) 환자에서, 80 %(5명 중 4명)이 목표 반응을 달성하였으며, 이는 이전의 자가조직 줄기 세포 이식(ASCT)을 갖는 2명, 이전의 이브루티닙에 불응성인 1명, 및 리툭시맙-계 요법의 5개의 전치료 라인을 갖는 1명을 포함한다. 도 2 및 도 4 참조.

[0350] 4명의 맨틀 세포 림프종(MCL) 환자 중, 100 %의 환자(4명 중 4명)는 골수 확인이 확정된 상태에서 방사선 검사로 결정된 바와 같이, 2명의 환자가 완전한 반응(CR)을 달성한 목표 반응을 얻었으며, 2명의 환자는 부분적인 반응(PR)을 얻었다. 도 2 및 도 4 참조. 1명의 MCL 환자는 800일 가까이 연구되고 있다.(도 3).

[0351] 연구에서 진행성 질환(PD)을 나타낸 5명의 환자는 광범위 거대 B-세포 림프종(DLBCL)을 앓았다. DLBCL 환자는 4개의 이전 치료법의 중앙값을 가졌으며, DLBCL 환자 6명 중 4명은 비-종자 중심 B-세포-유사(GCB) 하위유형이었다. 도 4 참조.

[0352] 연구 지속기간: 환자의 81 %가 6개월 이상 연구 중이다. 연구의 중앙 시간은 11.1개월(0.4 내지 30.1+개월 범위)이었다. (도 3 참조). 1명의 CLL 환자와 1명의 FL 환자가 900일 이상 연구에 참여했다. 도 3.

[0353] 결론: 이것은 B-세포 악성종양을 치료하는데 사용되는, 항-CD20 항체, P13K-델타 억제제 및 BTK 억제제의 첫 번째 삼중 조합이다. UTX + TGR-1202 + 이브루티닙의 조합은 세계 전처리된 및 고위험 B-세포 악성종양에서 관측된 임상 활성에 잘 용인되었다.

[0354] 본 발명은 명시된 기능 및 그의 관계의 구현을 설명하는 기능적 형성 블록(functional building blocks)의 도움으로 위에서 기재되었다. 상기 기능적 형성 블록의 경계는 설명의 편의를 위해 본 명세서에서 임의로 정의되었다. 명시된 기능과 그의 관계가 적절하게 수행되는 한, 대체 경계가 정의될 수 있다.

[0355] 특정 구현예에 대한 전술한 설명은 본 발명의 일반적인 개념을 벗어나지 않으면서, 과도한 실험과정 없이, 당해 분야의 숙련가의 지식을 적용함으로써, 상기 특정 구현예들과 같은 다양한 적용을 용이하게 수정 및/또는 개조 할 수 있는 본 발명의 일반적인 성질을 완전히 밝힐 것이다. 따라서, 상기 개조 및 수정은 본 명세서에 제시된 교시 및 안내에 기초하여, 개시된 구현예들의 등가물의 의미 및 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본 명세서의 용어 또는 어법이 교시 및 안내의 관점에서 당해 분야의 숙련가에 의해 해석될 수 있도록, 본 명세서의 용어 또

는 어법은 설명의 목적을 위한 것이며, 제한의 목적을 위한 것이 아님을 이해해야 한다.

도면

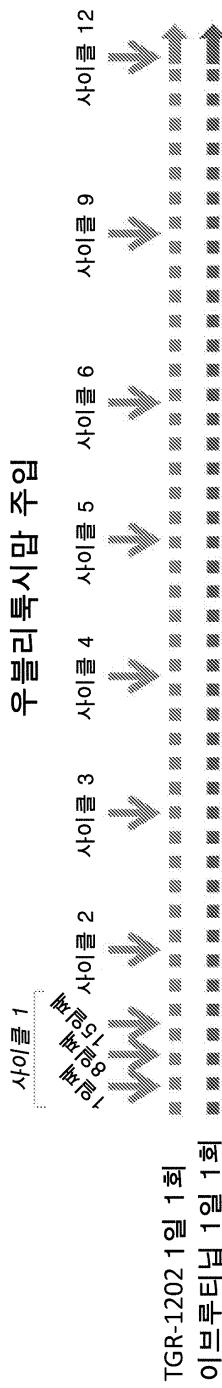
도면1

연구 설계 (TGR-1202 + 우블리툭시맙 + 이브루티닙)

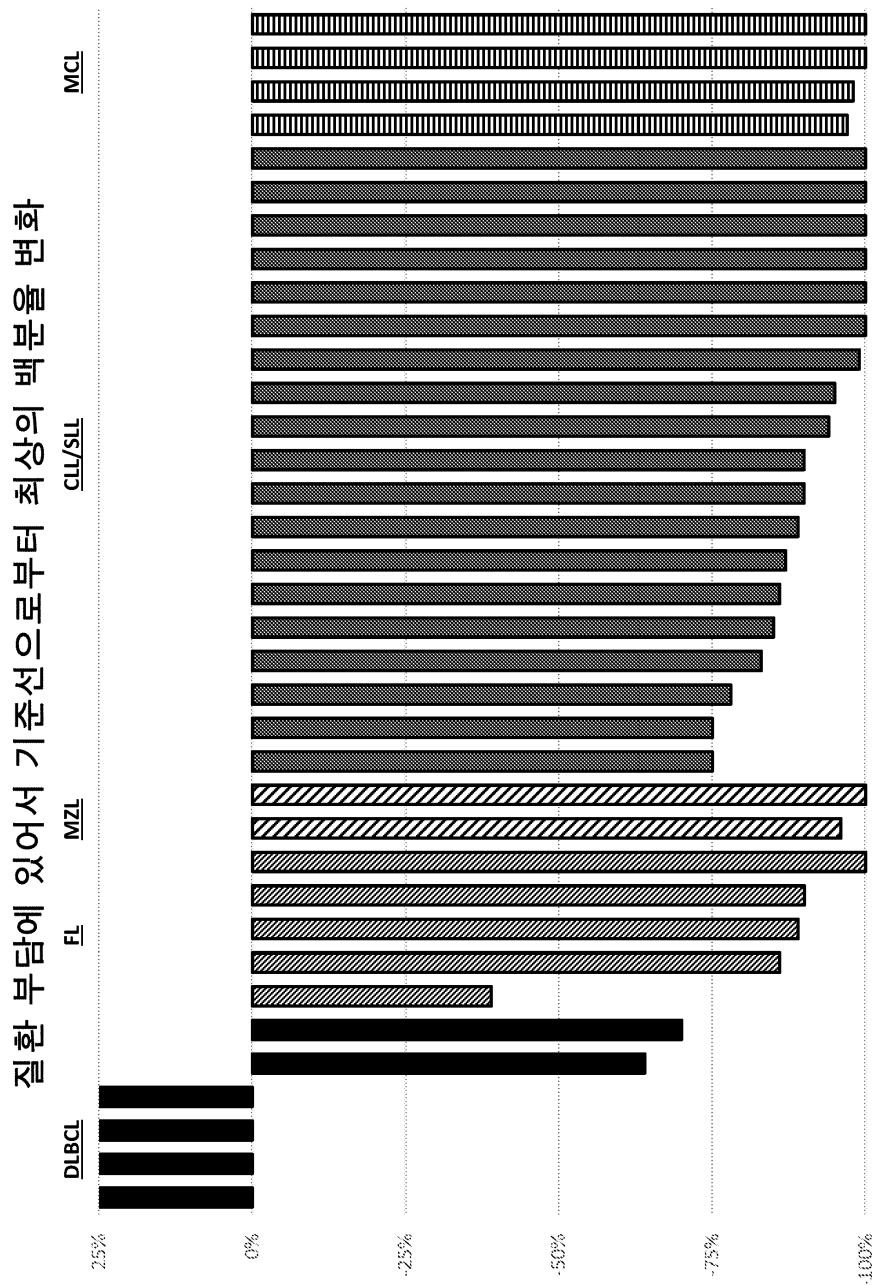
용량 단계적 확대 계획:

코호트	우블리툭시맙 용량	TGR 용량 (QD)	이브루티닙 (QD)
1	900 mg	400 mg	420 mg CLL / 560 mg NHL
2	900 mg	600 mg	420 mg CLL / 560 mg NHL
3	900 mg	800 mg	420 mg CLL / 560 mg NHL

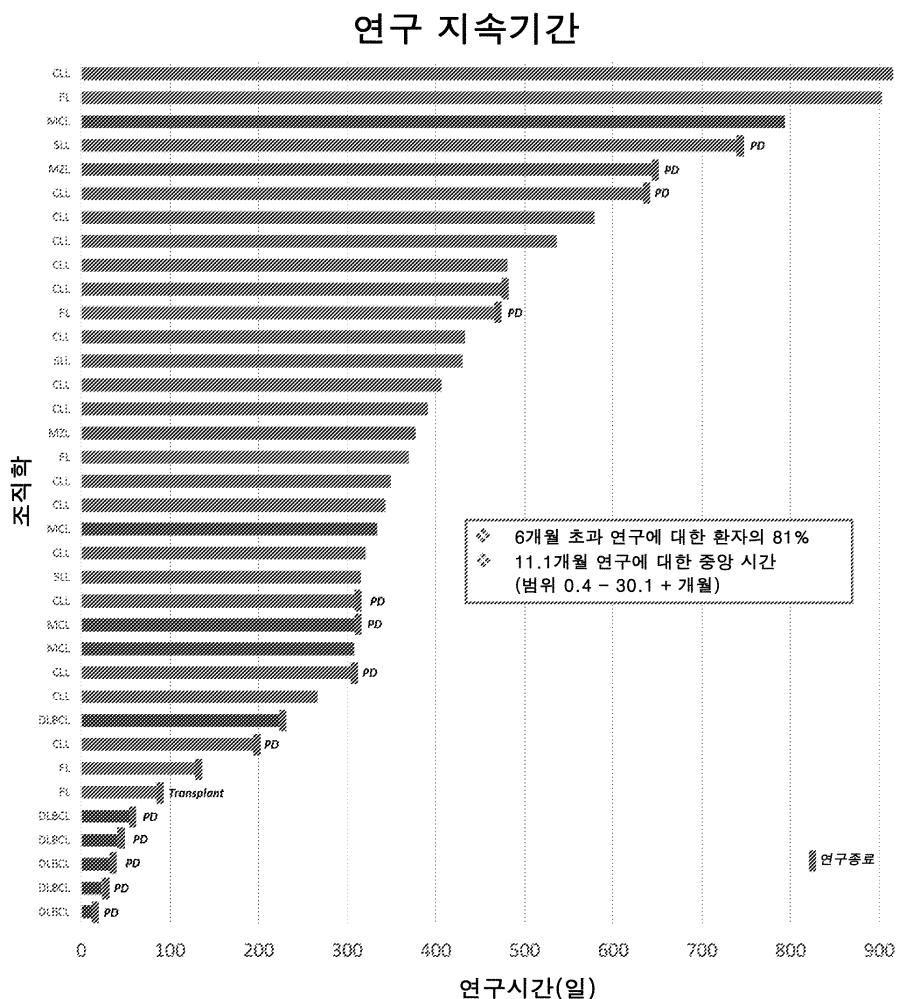
치료 스케줄:



도면2



도면3



도면4

결과

효과

유형	Pts (n)	CR [†] (n)	PR (n)	ORR n (%)		SD (n)	PD (n)
				n	19 (100%)		
CLL/SLL	19	6	13	19 (100%)	-	-	-
MZL	2	1	1	2 (100%)	-	-	-
MCL	4	2	2	4 (100%)	-	-	-
FL	5	1	3	4 (80%)	1	-	-
DLBCL	6	-	1	1 (17%)	-	5	5
전체	36	10	20	30 (83%)	1	5	5

†CLL: 방사선사진 CR의 연구중 골수 확인

서열 목록

<110> TG Therapeutics, Inc.

WEISS, MICHAEL S.

MISKIN, HARI P.

SPORTELLI, PETER

<120> COMBINATION OF ANTI-CD20 ANTIBODY, P13 KINASE-DELTA SELECTIVE INHIBITOR, AND BTK INHIBITOR TO TREAT B-CELL PROLIFERATIVE DISORDERS

<130> 3261.007PC01/EKS/KRM

<160> 10

<170> KOPatent In 3.0

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ublituximab Variable heavy chain CDR1

<400> 1

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn

1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ublituximab Variable heavy chain CDR2

<400> 2

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ublituximab Variable heavy chain CDR3

<400> 3

Ala Arg Tyr Asp Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ublituximab Variable heavy chain

<400> 4

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Gly Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Gly Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Asp Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Ser Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 5
 <211> 330

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ublituximab Constant heavy chain
 <400> 5
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

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

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ublituximab Variable light chain CDR1

<400> 6

Ser Ser Val Ser Tyr

1 5

<210> 7

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ublituximab Variable light chain CDR2

<400> 7

Ala Thr Ser

1

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ublituximab Variable light chain CDR3

<400> 8

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ublituximab Variable light chain

<400> 9

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Phe Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 10

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ublituximab Constant light chain

<400> 10

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105