



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0088984
(43) 공개일자 2017년08월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7017909
(22) 출원일자(국제) 2015년12월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년06월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/063585
(87) 국제공개번호 WO 2016/090070
국제공개일자 2016년06월09일
(30) 우선권주장
62/087,489 2014년12월04일 미국(US)

(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스클럽 컴퍼니
미합중국 뉴저지주 08540 프린스톤 루트 206 앤드
프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
로빈슨, 마이클 대런
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프
로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스클럽 컴퍼니
내
그라지아노, 로버트 에프.
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프
로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스클럽 컴퍼니
내
베즈만, 내털리
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로
드 700 브리스톨-마이어스 스클럽 컴퍼니 내
(74) 대리인
양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 암 (골수종)을 치료하기 위한 항-CS1 항체와 항-PD1 항체의 조합

(57) 요약

본원에서 설명되는 발명은 항-프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 항체와 조합하여 항-CS1 항체의 치료 효능을 증강시키는 데 사용하기 위한 치료적 투여 요법 및 그의 조합에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/507 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/52 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/94 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 투여를 포함하고, 상기 조합은 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키는 것인, 암 환자의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 암이 골수종, 다발성 골수종 및 무증상 골수종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 항-PD1 항체가 니볼루맙인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CS1 항체가 엘로투주맙인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 항-PD1 항체가 약 0.1-3 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 상기 항-CS1 항체가 약 0.1-1 mg/kg의 투여량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 항-PD1 항체가 약 1 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 상기 항-CS1 항체가 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항-PD1 항체가 약 3 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 상기 항-CS1 항체가 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 항-PD1 항체가 약 0.1-3 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 상기 항-CS1 항체가 약 1 mg/kg 또는 10 mg/kg의 투여량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 암이 림프종, 비-호지킨 림프종 (NHL), 만성 림프구성 백혈병, 여포성 림프종, 외투 세포 림프종 및 미만성 거대 B-세포 림프종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 35 U.S.C. § 119(e)에 의거하여 2014년 12월 4일 출원된 미국 특허 가출원 62/087,489의 이익을 주장한다. 언급된 출원의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0002] 발명의 분야

[0003] 본원에서 설명되는 발명은 항-프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 항체와 조합하여 항-CS1 항체의 치료 효능을 증강시키는 데 사용하기 위한 치료적 투여 요법 및 그의 조합에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 미국 국립 암 연구소 (National Cancer Institute)는 미국에서만 3명 중 1명이 그 생애 동안 암에 걸릴 것으로 추정하였다. 또한, 암에 걸린 사람들의 약 50 내지 60%가 결국 이 질환에 굴복하게 될 것이다. 이 질환의 광범위한 발생으로 인해 악성 종양의 치료를 위한 개선된 항암 요법에 대한 필요성이 강조된다.
- [0005] 암은 신체의 임의의 조직 또는 장기에서 발생할 수 있다. 다발성 골수종, 뼈의 "고립성" 골수종, 골수외 형질세포종, 형질세포성 백혈병, 거대글로불린혈증 (발덴스트롬 (Waldenstrom) 거대글로불린혈증), 중쇄 질환 (heavy-chain disease), 원발성 아밀로이드증, 의미 불명의 모노클로날 감마병증 (MGUS)을 포함한 형질세포 신생물은 이뮤노글로불린의 발현 증가와 관련된다. 비-형질세포 신생물인 만성 림프구성 백혈병 (CLL)은 또한 높은 수준의 이뮤노글로불린 발현과 관련된다.
- [0006] 이뮤노글로불린의 증가된 발현을 또한 악성 질환에서 볼 수 있다. 자가면역 장애처럼, 암의 병인은 유사하게 그 기원이 다수의 인자에 의한 것이다. 미국에서 제2로 큰 사망 원인인 암은 세포의 무제한적인 성장을 유발하는 DNA의 돌연변이와 관련된다. 유전적 소인은 흡연 및 화학적 돌연변이 유발과 같은 환경 인자와 결합하여 많은 암의 발생에 큰 역할을 한다.
- [0007] 골수종은 단일 클론으로부터 유래된 형질세포의 종양이고, 전형적으로는 2차 림프양 조직에서 발생한 후 골수 조직 내로 이동하여 골수 조직에 존재한다. 골수종은 일반적으로 뼈 통증 및 병적 골절 또는 병변 (골 용해성 뼈 병변), 비정상적인 출혈, 빈혈 및 감염에 대한 감수성 증가의 1차 증상과 함께 골수 및 인접한 뼈 구조에 영향을 준다. 질병의 진행된 단계는 신 부전, 골격 기형, 척수 압착 및 고칼슘혈증을 포함한다. 골수종은 뼈의 파괴세포 흡수를 유도하여 뼈 구조를 심하게 훼손하고 혈장 내의 칼슘 농도를 증가시킴으로써 뼈 세포에 영향을 준다. 골수종의 병인은 현재 알려져 있지 않다. 방사선 손상, 종양 유전자의 돌연변이, 가족력 및 IL6 발현 이상에 대한 관련성이 추정되고 있다.
- [0008] 다발성 골수종은 다수의 기원을 갖는 형질세포 종양이다. 다발성 골수종은 모든 형질세포 악성 종양의 거의 10%를 차지하고, 성인에서 가장 흔한 골 종양 암으로서 매년 100,000명당 3 내지 4명의 발생률을 보이고, 중앙 진단 연령은 63세 내지 70세이다. 미국에서, 다발성 골수종은 비-호지킨 (Hodgkin) 림프종에 이어 제2로 흔한 혈액학적 악성 종양이고, 미국에서만 약 50,000명의 환자가 존재하고, 매년 약 13,500명의 새로운 환자가 보고된다. 유럽에서, 다발성 골수종의 발생률은 매년 10만명당 6명의 환자이다. 다발성 골수종으로 진단된 환자의 예후에 대한 전망은 아주 나쁘고, 환자의 질환은 단지 수 개월 내지 일년 내에 진행된 형태로 전진된다.
- [0009] 골수종 및 다발성 골수종 (이후, "골수종"이라 칭함)에 대한 전통적인 치료 영역은 화학 요법, 방사선 요법 및 수술로 이루어진다. 또한, 건강 상태가 양호한 환자에게 대해서는 골수 이식이 권장된다. 환자의 치료율은 30%이고, 골수종을 치유할 수 있는 유일한 방법으로 알려져 있다. 그러나, 연로하거나 골수 이식 수술을 용인할 수 없는 개체에게는 화학 요법이 가장 적절하다.
- [0010] 최근, 자가 줄기세포 이식 (ASCT)의 도입 및 탈리도마이드, 레날리도마이드 (면역 조절 약물 또는 IMiD) 및 보르테조닙의 이용가능성과 같은 다발성 골수종 치료에서의 중요한 진보는 이들 환자의 관리를 변경하고, 총 생존율 (OS)을 증가시켰다 ([Kristinsson et al., *J. Clin. Oncol.*, 25:1993-1999(2007)]; [Brenner et al., *Blood*, 111:2521-2526 (2008)] 및 [Kumar et al., *Blood*, 111:2516-2520 (2008)]). 60세 미만의 환자는 10년 생존 확률이 ~30%이다 (Raab et al., *Lancet*, 374:324-339 (2009)). ASCT 전에 유도 치료 요법의 일부로서 텍사메타손과 조합한 탈리도마이드 (Rajkumar et al., *J. Clin. Oncol.*, 26:2171-2177 (2008)), 레날리도마이드 (Rajkumar et al., *Lancet Oncol.*, 11:29-37 (2010)); 또는 보르테조닙 (Harousseau et al., *J. Clin. Oncol.*, 28:4621-4629 (2010))은 거의 각각 8, 15 및 16%의 CR 비율을 유도한 반면, 보르테조닙-텍사메타손 + 독소루비신 (Sonneveld et al., *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), 116:23 (2010)), 시클로포스파미드 (Reeder et al., *Leukemia*, 23:1337-1341 (2009)), 탈리도마이드 (Cavo et al., *Lancet*, 376:2075-2085 (2010)); 또는 레날리도마이드 (Richardson et al., *Blood*, 116:679-686 (2010))의 3개 약물 유도 계획은 거의 각각 7, 39, 32 및 57%의 CR 달성을 허용한다. 그러나, 이러한 진전에도 불구하고, 거의 모든 다발성 골수종 환자가 재발한다.
- [0011] M-단백질로 알려진 비정상적인 항체의 출현은 다발성 골수종의 진단 지표이다. 증가된 M 단백질의 생산은 다발성 골수종에서 과정도 증후군과 관련되어, 피로, 두통, 호흡 곤란, 정신착란, 흉통, 신장 손상 및 신부전, 시력 문제 및 레이노 (Raynaud) 현상 (불량한 혈액 순환, 특히 손가락, 발가락, 코 및 귀)을 유발한다. 한랭글로불린혈증은 혈액 중 M 단백질이 추운 조건에서 입자를 형성할 때 발생한다. 이 입자는 작은 혈관을 막을 수

있고, 추운 날씨에 발가락, 손가락 및 다른 사지에서 통증 및 무감각을 유발할 수 있다. 예후 지표, 예컨대 염색체 결실, 베타-2 미세글로불린의 수치 증가, 혈청 크레아티닌 수준 및 IgA 이소타이핑 (isotyping)이 또한 연구되었다 (Tricot, G. et al., "Poor Prognosis in Multiple Myeloma", *Blood*, 86:4250-4252 (1995)).

[0012] 면역 자극 모노클로날 항체 (mAb)는 악성 종양에 대한 숙주의 면역 반응을 강화시키기 위한 암 면역 요법에서 새롭고 흥미로운 전략을 제시한다 (Melero et al., *Nat. Rev. Cancer*, 7:95-106 (2007)). 이러한 작용제 또는 길항제 mAb는 항원 제시를 증가시키거나 (예를 들어, 항-CD40), 동시에 자극을 제공하거나 (예를 들어, 항-PD1), 면역 조절을 방해하기 위해 (예를 들어, 항-CTLA-4) 세포 내의 핵심 수용체에 결합한다.

[0013] CS1 (SLAMF7, CRACC, 19A, APEX-1, FOAP12, 및 19A로도 알려짐; GENBANK® 수탁 번호 NM_021181.3, Ref. [Boles et al., *Immunogenetics*, 52:302-307 (2001)]; [Bouchon et al., *J. Immunol.*, 167:5517-5521 (2001)]; [Murphy et al., *Biochem. J.*, 361:431-436 (2002)])은 이뮤노글로불린 수퍼페밀리의 CD2 하위세트의 구성원이다. CD2 패밀리의 분자는 광범위한 동시-활성화, 증식 분화 및 림프구의 부착과 같은 면역 조절 기능, 및 이뮤노글로불린 분비, 시토카인 생산 및 NK 세포 세포독성에 관여한다. CD2, CD58 및 CD150과 같은 CD2 패밀리의 몇몇 구성원은 건선, 류마티스 관절염 및 다발성 경화증과 같은 많은 자가면역 및 염증성 질환에서 역할을 하거나, 역할을 한다고 제안되었다. CS1은 NK 세포-매개 세포독성 및 림프구 부착에 역할을 하는 것으로 보고되었다 ([Bouchon, A. et al., *J. Immunol.*, 5517-5521 (2001)]; [Murphy, J. et al., *Biochem. J.*, 361:431-436 (2002)]).

[0014] 엘로투주맙은 다발성 골수종에서 고도로 균일하게 발현되는 세포 표면 당단백질인 CS-1에 대해 작용하는 인간화 모노클로날 IgG1 항체이다. 엘로투주맙은 말초 림프구의 존재 하에 일차 다발성 골수종 세포에 대해 중요한 항체 의존성 세포성 세포독성 (ADCC)을 유도한다 (Tai et al., *Blood*, 112:1329-1337 (2008)). 재발성 또는 난치성 다발성 골수종 환자의 치료를 위해 단독으로 (Zonder et al., *Blood*, 120(3):552-559 (2012)), 보르테조립 (Jakubowiak et al., *J. Clin. Oncol.*, 30(16):1960-1965 (Jun. 1, 2012))과 조합하여, 또는 레날리도마이드 및 저용량 텍사메타손과 조합하여 (Lonial et al., *J. Clin. Oncol.*, 30:1953-1959 (2012)); 및 [Richardson et al., *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), 116:986 (2010)]) 투여된 상기 약물의 안전성 및 효능을 평가한 3개의 연구 결과가 보고되었다. 3개의 조합은 모두 관리가능한 안전성 프로파일 및 고무적인 활성을 보여주었다. 예를 들어, 재발성 또는 난치성 다발성 골수종 치료를 위한 레날리도마이드 및 저용량 텍사메타손과 조합한 엘로투주맙의 안전성 및 유능을 평가하는 I/II상 연구는 10 mg/kg 용량을 투여한 환자의 33개월 PFS 및 92% 반응률을 제시하였다 (Lonial et al., *J. Clin. Oncol.*, 31 (2013)(Suppl., Abstr. 8542)). 이전에 치료받지 않은 다발성 골수종 환자에서 엘로투주맙을 사용하거나 사용하지 않은 레날리도마이드/텍사메타손의 III상 임상 시험이 진행 중이고, 제1선 설정에서 이와 동일한 조합을 평가하기 위해 고안된 또 다른 III상 시험도 진행 중이다.

[0015] 프로그램화된 사멸 1 수용체 (PD-1)는 활성화된 T 및 B 세포에 의해 발현되는 주요 검문 (checkpoint) 수용체이고 면역 억제를 매개한다. PD-1은 CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1 및 BTLA를 포함하는 수용체의 CD28 패밀리의 구성원이다. PD-1에 대한 2개의 세포 표면 당단백질 리간드인 프로그램화된 사멸 리간드-1 (PD-L1) 및 프로그램화된 사멸 리간드-2 (PD-L2)가 확인되었고, 이들은 항원 제시 세포뿐만 아니라 많은 인간 암에서 발현되고, PD-1에 결합시 T 세포 활성화 및 시토카인 분비를 하향조절하는 것으로 밝혀졌다. PD-1/PD-L1 상호작용의 억제는 전임상 모델에서 강력한 항-종양 활성을 매개하고 (미국 특허 8,008,449 및 7,943,743), 암을 치료하기 위한 PD-1/PD-L1 상호작용의 항체 억제제의 사용이 임상 시험에 도입되었다 ([Brahmer et al., *J. Clin. Oncol.*, 28:3167-3175 (2010)]; [Topalian et al., *N. Engl. J. Med.*, 366:2443-2454 (2012)]; [Topalian et al., *J. Clin. Oncol.*, 32(10):1020-1030 (2014)]; [Hamid et al., *N. Engl. J. Med.*, 369:134-144 (2013)]; [Brahmer et al., *N. Engl. J. Med.*, 366:2455-2465 (2012)]; [Flies et al., *Yale J. Biol. Med.*, 84:409-421 (2011)]; [Pardoll, *Nat. Rev. Cancer*, 12:252-264 (2012)]; [Hamid et al., *Expert Opin. Biol. Ther.*, 13(6):847-861 (2013)]).

[0016] 여러 모노클로날 항체의 유망한 항-종양 효능에도 불구하고, 많은 종양이 단일 항체 치료에 대해 불응성이고 ([Wilcox et al., *J. Clin. Invest.*, 109:651-659 (2002)]; [Verbrugge et al., *Cancer Res.*, 72:3163-3174 (2012)]), 둘 이상의 항체의 조합이 필요할 수 있다. 따라서, 본 발명의 목적은 상이한 모노클로날 항체의 조합으로 암 환자를 치료하기 위한 개선된 방법을 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명자들은 치료 유효량의 항-CS1 항체와 함께 치료 유효량의 항-PD1 항체를 투여하면 다발성 골수종 세포 및 종양의 상승적 퇴행을 유도함을 최초로 발견하였고, 따라서 상기 조합을 다발성 골수종 환자에 대한 잠재적

인 치료 옵션으로 확립하였다.

[0018] 발명의 개요

본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 다발성 골수종 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으킨다.

[0020] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 암은 특히 골수종, 다발성 골수종, 및 무증상 골수종으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0021] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 다발성 골수종 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 암은 특히 골수종, 다발성 골수종, 및 무증상 골수종으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0022] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 암은 특히 골수종, 다발성 골수종, 및 무증상 골수종으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 항-CS1 항체는 엘로투주맙이다.

[0023] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 암은 림프종, 비-호지킨 림프종 (NHL), 만성 림프구성 백혈병, 여포성 림프종, 외투 세포 림프종 및 미만성 거대 B-세포 림프종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 B-세포 악성종양이고, 상기 항-CS1 항체는 엘로투주맙이다.

[0024] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 다발성 골수종 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 항-PD1 항체는 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙이다.

[0025] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 암은 골수종, 다발성 골수종, 및 무증상 골수종으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 항-PD1 항체는 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙이다.

[0026] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 다발성 골수종 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 항-CS1 항체는 엘로투주맙이고, 항-PD1 항체는 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙이다.

[0027] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 암은 골수종, 다발성 골수종, 및 무증상 골수종으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 항-CS1 항체는 엘로투주맙이고, 항-PD1 항체는 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙이다.

[0028] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 암은 골수종, 다발성 골수종, 및 무증상 골수종으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 항-CS1 항체는 엘로투주맙이고, 항-PD1 항체는 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙이고, 상기 항-PD1 항체는 약 0.03-3 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg, 또는 약 3 mg/kg, 또는 약 5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg, 또는 약 5 mg/kg 또는 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0029] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/

또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 암은 골수종, 다발성 골수종, 및 무증상 골수종으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 항-CS1 항체는 엘로투주맙이고, 항-PD1 항체는 니볼루맙 또는 펜브롤리주맙이고, 항-CS1 항체는 약 1 내지 10 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg의 투여량으로 매주 1회 투여된다.

[0030] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/ 또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 암은 골수종, 다발성 골수종, 및 무증상 골수종으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 항-CS1 항체는 엘로투주맙이고, 항-PD1 항체는 니볼루맙 또는 펜브롤리주맙이고, 항-CS1 항체는 약 1 내지 10 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg의 투여량으로 3주마다 1회 투여된다.

[0031] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/ 또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 암은 골수종, 다발성 골수종, 및 무증상 골수종으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 항-CS1 항체는 엘로투주맙이고, 항-PD1 항체는 니볼루맙 또는 펜브롤리주맙이고, 상기 항-PD1 항체는 약 0.03-3 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg, 약 3 mg/kg, 또는 약 5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 항-CS1 항체는 약 1 내지 10 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg의 투여량으로 매주 1회, 2주마다 1회, 또는 3주마다 1회 투여된다.

[0032] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/ 또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 암은 골수종, 다발성 골수종, 및 무증상 골수종으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 항-CS1 항체는 엘로투주맙이고, 항-PD1 항체는 니볼루맙 또는 펜브롤리주맙이고, 상기 항-PD1 항체는 약 0.03-3 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg, 또는 약 3 mg/kg, 또는 약 5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 상기 항-CS1 항체는 약 1 mg/kg의 투여량으로 3주마다 1회 투여된다.

[0033] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-PD1 항체; 및 (ii) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 포함하는 조합 치료 요법제의 병용 투여를 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/ 또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 암은 골수종, 다발성 골수종, 및 무증상 골수종으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 항-CS1 항체는 엘로투주맙이고, 항-PD1 항체는 니볼루맙 또는 펜브롤리주맙이고, 상기 항-PD1 항체는 약 0.03-3 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg, 또는 약 3 mg/kg, 또는 약 5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 상기 항-CS1 항체는 약 10 mg/kg의 투여량으로 3주마다 1회 투여된다.

[0034] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 먼저 투여하는 단계; 이어서 (ii) 치료 유효량의 항-PD1 항체를 투여하는 단계를 포함하는 조합 치료 요법제의 순차적 투여를 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법을 제공하고; 상기 조합은 상기 암의 종양 발생, 종양 퇴행 및/ 또는 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으키고, 상기 암은 골수종, 다발성 골수종, 및 무증상 골수종으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 항-PD1 항체는 니볼루맙이고, 상기 항-CS1 항체는 엘로투주맙이고, 상기 항-PD1 항체는 약 0.03-3 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg, 약 3 mg/kg, 또는 약 5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 상기 항-CS1 항체는 약 10 mg/kg의 투여량으로 매주 1회, 2주마다 1회, 또는 3주마다 1회 투여된다.

[0035] 본 발명은 (i) 치료 유효량의 항-CS1 항체를 먼저 투여하는 단계; 이어서 (ii) 치료 유효량의 항-PD1 항체를 투여하는 단계를 포함하는 조합 치료 요법제의 순차적 투여를 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법을 제공하고; 상기 방법은 (i)과 (ii) 사이에 개재 기간 (Intervening Period)을 임의로 포함하고, 상기 개재 기간은 0일 내지 24주이다. 본 발명의 한 측면에서, 개재 기간은 2 내지 8주이다. 본 발명의 한 측면에서, 개재 기간은 3 내지 6주이다. 본 발명의 한 측면에서, 개재 기간은 1 내지 2주이다. 본 발명의 한 측면에서, 개재 기간은 3 내지 7일이다. 본 발명의 한 측면에서, 개재 기간은 약 1 내지 3일이다. 본 발명의 한 측면에서, 개재 기간은 약 2 일이다. 본 발명의 한 측면에서, 개재 기간은 약 1일이다.

[0036] 또 다른 측면에서, 인간 환자에서 다발성 골수종을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자에게

[0037] (a) 서열식별번호 (SEQ ID NO): 4에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 3에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD1 항체, 및

[0038] (b) 서열식별번호: 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 1에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CS1 항체

- [0039] 의 유효량을 각각 투여하는 것을 포함하고,
- [0040] 여기서, 유도 단계 동안 항-CS1 항체는 8주에 걸쳐 총 8회 투여를 위해 매주 투여되고, 항-PD1 항체는 8주에 걸쳐 총 3회 투여를 위해 3주마다 투여되고,
- [0041] 유도 및 유지 단계 둘 모두에서 항-PD1 항체는 약 0.03 내지 3 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 또는 약 3 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 항-CS1 항체는 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다.
- [0042] 또 다른 측면에서, 인간 환자에서 다발성 골수종을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자에게
- [0043] (a) 서열식별번호 4에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 3에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD1 항체, 및
- [0044] (b) 서열식별번호: 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 1에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CS1 항체
- [0045] 의 유효량을 각각 투여하는 것을 포함하고,
- [0046] 여기서, 유도 단계 동안 항-CS1 항체는 8주에 걸쳐 총 8회 투여를 위해 매주 투여되고, 항-PD1 항체는 8주에 걸쳐 총 3회 투여를 위해 3주마다 투여되고,
- [0047] 유도 및 유지 단계 둘 모두에서 항-PD1 항체는 1 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 항-CS1 항체는 10 mg/kg (체중)의 투여량으로 투여된다.
- [0048] 또 다른 측면에서, 인간 환자에서 다발성 골수종을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자에게
- [0049] (a) 서열식별번호 4에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 3에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD1 항체, 및
- [0050] (b) 서열식별번호: 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 1에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CS1 항체
- [0051] 의 유효량을 각각 투여하는 것을 포함하고,
- [0052] 여기서, 유도 단계 동안 항-CS1 항체는 8주에 걸쳐 총 8회 투여를 위해 매주 투여되고, 항-PD1 항체는 8주에 걸쳐 총 3회 투여를 위해 3주마다 투여되고,
- [0053] 유도 및 유지 단계 둘 모두에서 항-PD1 항체는 3 mg/kg의 투여량으로 투여되고, 항-CS1 항체는 10 mg/kg (체중)의 투여량으로 투여된다.
- [0054] 특정 실시양태에서, 항-PD1 항체의 각각의 투여량은 약 0.3, 0.1, 0.3, 1, 3, 6, 10 또는 20 mg/kg으로 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체의 각각의 투여량은 0.03 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1 mg/kg 또는 3 mg/kg; 또는 3 mg 또는 8 mg으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-CS1 항체의 각각의 투여량은 0.1, 0.3, 1, 3, 6, 10 또는 20 mg/kg (체중)으로 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 항-CS1 항체의 각각의 투여량은 10 mg/kg으로 투여된다.
- [0055] 한 실시양태에서, 항-PD1 항체 및 항-CS1 항체는 유도 또는 유지 단계 동안 다음 투여량으로 투여된다:
- [0056] (a) 0.03 mg/kg의 항-PD1 항체 및 10 mg/kg의 항-CS1 항체;
- [0057] (b) 0.1 mg/kg의 항-PD1 항체 및 10 mg/kg의 항-CS1 항체;
- [0058] (c) 0.3 mg/kg의 항-PD1 항체 및 10 mg/kg의 항-CS1 항체;
- [0059] (d) 1 mg/kg의 항-PD1 항체 및 10 mg/kg의 항-CS1 항체; 또는
- [0060] (e) 3 mg/kg의 항-PD1 항체 및 10 mg/kg의 항-CS1 항체.
- [0061] 한 실시양태에서, 항-PD1 항체 및 항-CS1 항체는 유도 또는 유지 단계 동안 다음 투여량으로 투여된다:
- [0062] (a) 0.03 mg/kg의 항-PD1 항체 및 1 mg/kg의 항-CS1 항체;
- [0063] (b) 0.1 mg/kg의 항-PD1 항체 및 1 mg/kg의 항-CS1 항체;
- [0064] (c) 0.3 mg/kg의 항-PD1 항체 및 1 mg/kg의 항-CS1 항체;

- [0065] (d) 1 mg/kg의 항-PD1 항체 및 1 mg/kg의 항-CS1 항체; 또는
- [0066] (e) 3 mg/kg의 항-PD1 항체 및 1 mg/kg의 항-CS1 항체.
- [0067] 특정 실시양태에서, 항-PD1 항체의 각각의 투여량은 약 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg 또는 20 mg으로 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체의 각각의 투여량은 약 3 mg 또는 8 mg으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-CS1 항체의 각각의 투여량은 0.1, 0.3, 1, 3, 6, 10 또는 20 mg/kg (체중)으로 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 항-CS1 항체의 각각의 투여량은 10 mg/kg으로 투여된다.
- [0068] 한 실시양태에서, 항-CS1 항체는 유도 단계의 (1) 제1주의 제1일, (2) 제2주의 제1일, (3) 제3주의 제1일, (4) 제4주의 제1일, (5) 제5주의 제1일, (6) 제6주의 제1일, (7) 제7주의 제1일 및 (8) 제8주의 제1일에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD1 항체는 유도 단계의 (1) 제1주의 제1일, (2) 제4주의 제1일 및 (3) 제7주의 제1일에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-CS1 항체는 유지 단계의 (1) 제10주의 제1일 및 (2) 제15주의 제1일에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD1 항체는 (1) 유지 단계의 제10주의 제1일에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 유지 단계는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20회 또는 그 초과의 사이클 동안 반복된다.
- [0069] 한 실시양태에서, 항-CS1 항체 및 항-PD1 항체는 치료의 제1선 ("전선") (예를 들어, 초기 또는 제1 치료)으로서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-CS1 항체 및 항-PD1 항체는 치료의 제2선 (예를 들어, 재발 후 및/또는 제1 치료가 실패한 경우를 비롯하여 초기 치료 후에 동일하거나 상이한 치료제를 사용한)으로서 투여된다.
- [0070] 항-PD1 항체 및 항-CS1 항체는 임의의 적합한 수단에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 정맥 투여용으로 제제화된다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 동시에 (예를 들어, 단일 제제로 또는 별개의 제제로 병용하여) 투여된다. 별법으로, 또 다른 실시양태에서, 항체는 순차적으로 (예를 들어, 별개의 제제로서) 투여된다.
- [0071] 본원에서 제공되는 치료 방법의 효능은 임의의 적합한 수단을 사용하여 평가할 수 있다. 한 실시양태에서, 치료는 완전 반응, 매우 양호한 부분 반응, 부분 반응 및 안정한 질환으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치료 효과를 생성한다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD1 항체 및 항-CS1 항체의 투여는 하나의 항체 단독 투여와 비교하여 치료에 대한 상승 효과를 갖는다.
- [0072] 또한, 다음을 포함하는 조성물이 제공된다:
- [0073] (a) 서열식별번호: 4에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 3에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD1 항체, 및
- [0074] (b) 서열식별번호: 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 1에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CS1 항체.
- [0075] 본 발명은 또한 본원에서 설명되는 방법에 사용하기에 적합한 치료 유효량의 항-PD1 항체, 예컨대 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙, 및 항-CS1 항체, 예컨대 엘로투주맙, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 한 실시양태에서, 키트는 다음을 포함한다:
- [0076] (a) 서열식별번호: 4에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 3에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD1 항체의 투여량, 및
- [0077] (b) 서열식별번호: 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 1에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CS1 항체의 투여량, 및
- [0078] (c) 본 발명의 방법에서 항-PD1 항체 및 항-CS1 항체를 사용하기 위한 사용 설명서.
- [0079] 또 다른 측면에서, 서열식별번호: 4에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 3에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD1 항체가 제공되고, 상기 항-PD1 항체는 서열식별번호: 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 1에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및

CDR3 도메인을 포함하는 항-CS1 항체와 동시 투여하기 위한 것이다.

[0080] 또 다른 측면에서, 서열식별번호: 4에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 3에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD1 항체가 제공되고, 상기 항-PD1 항체는 서열식별번호: 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 1에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CS1 항체와 동시 투여하기 위한 것이고,

[0081] 여기서, (A) 유도 단계 동안 항-CS1 항체는 8주에 걸쳐 총 8회 투여를 위해 매주 투여되고, 항-PD1 항체는 8주에 걸쳐 총 3회 투여를 위해 3주마다 투여되고, 이어서 (B) 유지 단계 동안 항-CS1 항체는 2주마다 투여되고 항-PD1 항체는 4주마다 투여되고,

[0082] 유도 및 유지 단계 둘 모두에서 항-PD1 항체는 0.1-20 mg/kg (체중)의 투여량으로 투여되고, 항-CS1 항체는 0.1-20 mg/kg (체중)의 투여량으로 투여된다.

[0083] 또 다른 측면에서, 서열식별번호: 4에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 3에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD1 항체가 제공되고, 상기 항-PD1 항체는 서열식별번호: 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 1에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CS1 항체와 동시 투여하기 위한 것이고,

[0084] 여기서, (A) 유도 단계 동안 항-CS1 항체는 8주에 걸쳐 총 8회 투여를 위해 매주 투여되고, 항-PD1 항체는 8주에 걸쳐 총 3회 투여를 위해 3주마다 투여되고, 이어서 (B) 유지 단계 동안 항-CS1 항체는 2주마다 투여되고 항-PD1 항체는 4주마다 투여되고,

[0085] 유도 및 유지 단계 둘 모두에서 항-PD1 항체는 0.03-0.1 mg/kg (체중)의 투여량으로 투여되고, 항-CS1 항체는 0.1-20 mg/kg (체중)의 투여량으로 투여된다.

[0086] 또 다른 측면에서, 서열식별번호: 4에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 3에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD1 항체가 제공되고, 상기 항-PD1 항체는 서열식별번호: 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 1에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CS1 항체와 동시 투여하기 위한 것이고,

[0087] 여기서, (A) 유도 단계 동안 항-CS1 항체는 8주에 걸쳐 총 8회 투여를 위해 매주 투여되고, 항-PD1 항체는 8주에 걸쳐 총 3회 투여를 위해 3주마다 투여되고, 이어서 (B) 유지 단계 동안 항-CS1 항체는 2주마다 투여되고 항-PD1 항체는 4주마다 투여되고,

[0088] 유도 및 유지 단계 둘 모두에서 항-PD1 항체는 3 mg-8 mg/kg (체중)의 투여량으로 투여되고, 항-CS1 항체는 0.1-20 mg/kg (체중)의 투여량으로 투여된다.

[0089] 본 발명은 또한 본원에서 설명되는 방법에 사용하기에 적합한 치료 유효량의 항-PD1 항체, 예컨대 니볼루맙 또는 펜브롤리주맙, 및 항-CS1 항체, 예컨대 엘로투주맙, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 한 실시양태에서, 키트는 다음을 포함한다:

[0090] (a) 서열식별번호: 4에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 3에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD1 항체의 투여량, 및

[0091] (b) 서열식별번호: 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 1에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CS1 항체의 투여량, 및

[0092] (c) 항-PD1 항체를 먼저 투여한 후, 항-CS1 항체를 투여하기 위한 사용 설명서.

[0093] 또 다른 측면에서, 서열식별번호: 4에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 3에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD1 항체가 제공되고, 상기 항-PD1 항체는 서열식별번호: 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 1에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CS1 항체와 동시 투여하기 위한 것이다.

CDR3 도메인을 포함하는 항-CS1 항체와 순차적으로 투여하기 위한 것이고, 여기서 항-CS1 항체가 먼저 투여되고 항-PD1 항체가 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0094]

도 1. 인간 SLAMF7 (CS1-L)의 아미노산 서열.

도 2a-b. 뮤린 B-세포 림프종 세포 (A20)는 GFP 및 hSLAMF7을 안정적으로 발현한다. 세포는 PE-접합된 항-인간 SLAMF7 (클론 162.1, 바이오레전드 (BioLegend))로 염색되었고, GFP 및 hSLAMF7에 대해 양성으로 염색된 세포의 빈도는 제0일 (a) 및 제58일 (b)에 제시된다.

도 3. A20 세포에서 발현된 hSLAMF7에 결합하는 엘로투주맙을 유세포 분석에 의해 확인하였다. A20-GFP 또는 A20-hSLAMF7-GFP 세포를 $6.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 엘로투주맙 (BMS)과 함께 인큐베이팅하고, 2회 세척하고, 항-인간 IgG-PE 2차 항체와 함께 인큐베이팅하였다. GFP 및 hSLAMF7에 대해 양성으로 염색된 세포의 빈도는 제0일에 제시된다.

도 4a-b. A20-hSLAMF7-GFP 세포는 Balb/c 마우스에서 자라고, hSLAMF7의 표면 발현을 유지한다. 종양은 Balb/c 마우스의 후측부에 10^7 A20-GFP 또는 10^7 A20-hSLAMF7-GFP 세포를 피하 주사함으로써 확립되었다. (a) 종양 성장은 디지털 캘리퍼스로 매주 2회 측정되었다. 종양이 $2,000 \text{ mm}^3$ 에 도달하면 마우스를 안락사시켰다. 실험이 끝날 때까지 종양이 없는 동물의 수는 종양이 없는 (TF)으로 지정되었다. (b) A20-GFP 또는 A20-hSLAMF7-GFP 종양으로부터 단리된 세포를 항-hSLAMF7 (클론 162.1, 바이오레전드) 또는 mIgG2b 이소형 대조군 항체 (MPC-11, 바이오레전드)로 염색하였다. 배양액에 유지된 모 A20 세포를 대조군으로 염색하였다. 샘플을 FACSCanto 유세포 분석기 (BD)에서 분석하고, GFP 및 hSLAMF7에 대해 양성인 세포의 백분율을 제시한다.

도 5a-5e. A20-hSLAMF7-GFP 모델에서 Elo-mIgG2a의 생체 내 항-종양 효능. A20-hSLAMF7-GFP 종양을 보유하는 마우스는 종양이 $180.1 \pm 87.3 \text{ mm}^3$ 의 평균 크기에 도달하면 다른 처리군으로 무작위 배정되었다. A20-GFP 종양을 보유하는 마우스는 평균 크기가 $193.3 \pm 133.2 \text{ mm}^3$ 인 종양을 가졌다. 처리군은 1, 5 및 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 투여량의 Elo-mIgG2a의 처리로 이루어졌다. 대조군은 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 mIgG2a 대조군 항체 (바이오엑스셀)를 투여받았다. 투여는 제14일, 제17일, 제21일, 제24일 및 제28일에 수행되었다. 실험은 제59일에 종료되었다. 개별 마우스의 종양 부피를 다음과 같은 조건으로 나타내었다: (a) A20-GFP 종양을 보유하는 마우스에 대한 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 엘로투주맙-mIgG2a; (b) A20-SLAMF7-GFP 종양을 보유하는 마우스에 대한 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ mIgG2b 이소형 대조군 항체; (c) A20-SLAMF7-GFP 종양을 보유하는 마우스에 대한 $1 \text{ mg}/\text{kg}$ 엘로투주맙-mIgG2a; (d) A20-SLAMF7-GFP 종양을 보유하는 마우스에 대한 $5 \text{ mg}/\text{kg}$ 엘로투주맙-mIgG2a; 및 (e) A20-SLAMF7-GFP 종양을 보유하는 마우스에 대한 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 엘로투주맙-mIgG2a.

도 6A-B. A20-hSLAMF7-GFP 종양을 보유하는 마우스에 대해 5개의 처리군에 걸친 (A) 평균 및 (B) 중앙 종양 부피가 제시된다.

도 7. 3개의 상이한 투여량의 Elo-mIgG2a ("Elo-g2a")를 사용하여 4개의 미리 결정된 종양 부피에서 계산된 이소형 대조군 항체 (Iso 10 mg/kg)와 관련된 상이한 처리군에 대한 종양 성장 지연 (TGD). TGD는 $1 \text{ mg}/\text{kg}$ ($n=6$), $5 \text{ mg}/\text{kg}$ ($n=8$) 및 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ ($n=8$) Elo-mIgG2a로 처리된 마우스를 사용하여 계산되었다. 이를 결과에 비추어, 항-PD1과의 조합 실험을 위해 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 Elo-mIgG2a를 선택하였다.

도 8. 다양한 투여량의 Elo-mIgG2a ("Elo")로 처리된 종양 보유 Balb/c 마우스 내의 Elo-mIgG2a 농도. 혈액 샘플은 도 5에서 설명된 종양 보유 마우스로부터의 다양한 시점에서 수집하였다. 혈액은 처리 전 (사전 채혈, 제14일), 제1 투여 후 8시간 (제15일), 제2 투여 직전 (제17일), 마지막 투여 직전 (제28일), 및 마지막 투여 후 8시간 (제29일)에 수집되었다. $N = 3-9$ 마리/군. 이어서, 효소-연결 면역 흡착 검정 (ELISA)에 의해 혈청을 분석하였다. 혈청 샘플은 64,000배 희석되었다. 엘로투주맙에 대한 항-개별특이형 모노클로날 항체 (BMS)를 사용하여 마우스 혈청 샘플에서 Elo-mIgG2a를 포획하였다. 포획된 Elo-mIgG2a를 항-마우스 IgG2a-HRP를 사용하여 검출하고, TMB 기질을 사용하여 측정하였다. 결과는 최대 항-종양 활성이 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 투여량의 Elo-mIgG2a에 대해 $110 \pm 49 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$ (제2 투여 전) - $357 \pm 111 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$ (마지막 투여 후)와 관련이 있는 반면, 보다 낮은 생물학적 활성은 $1 \text{ mg}/\text{kg}$ 투여량의 Elo-mIgG2a에 대해 5 ± 2 - $27 \pm 7 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 수준과 관련이 있음을 보여주었다. Elo-mIgG2a의 혈청 수준은 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 투여량의 Elo-mIgG2a에 대해 A20-hSLAMF7-GFP 및 A20-GFP 종양을 보유하는 마우스에서 유사하였다 (110 ± 49 - $357 \pm 111 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$ vs. 102 ± 30 - $381 \pm 43 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$).

도 9. PD-L1은 모 A20, A20-GFP 및 A20-hSLAMF7-GFP 세포주에서 발현된다. PDL1 발현의 유세포 분석이 제시

된다. 세포는 염색되지 않았고 (히스토그램의 제1 피크 내 밝은 회색 선) 또는 래트 IgG2b (RTK4530, 바이오레전드) (짙은 회색, 히스토그램의 바깥쪽 제1 피크) 또는 래트 항-마우스 PD-L1 (10F.9G2, 바이오레전드) (히스토그램의 제2 피크)로 염색되었다.

도 10a-f. 항-PD-1은 단일 작용제로서 Elo-mIgG2a 또는 항-PD-1에 비하여 생체 내에서 A20-hSLAMF7-GFP 마우스 내의 Elo-mIgG2a-매개 항-종양 활성을 현저하게 증가시켰다. 처리군은 (a) 이소형 대조군 mIgG2a 10 mg/kg 및 mIgG1 10 mg/kg; (b) 3 mg/kg의 항-PD-1과 조합된 이소형 대조군 mIgG2a; (c) 1 mg/kg의 항-PD-1과 조합된 이소형 대조군 mIgG2a; (d) 10 mg/kg의 Elo-mIgG2와 조합된 이소형 대조군 mIgG1; (e) 3 mg/kg의 항-PD-1과 조합된 10 mg/kg의 Elo-mIgG2; 및 (f) 1 mg/kg의 항-PD-1과 조합된 10 mg/kg의 Elo-mIgG2를 사용하나 처리로 이루어졌다. Elo-mIgG2a/mIgG2a를 제10일, 제14일, 제17일, 제21일 및 제24일 (5회 투여)에 투여하였다. 항-PD-1 또는 mIgG1을 제10일, 제14일 및 제17일 (3회 투여)에 투여하였다. (i)은 항-PD1 처리가 종료된 시점을 나타내고, (ii)는 Elo-mIgG2 처리가 종료된 시점을 나타낸다. 실험은 제44일에 종료되었다. 종양 부피를 1주 2회로 측정하였다. 군당 종양이 없는 (TF) 마우스의 수를 각각의 군에 대해 나타낸다. 나타난 바와 같이, 3 mg/kg의 항-PD-1과 조합하여 10 mg/kg의 Elo-mIgG2로 처리한 A20-hSLAMF7-GFP 마우스는 두 작용제 중 하나만 투여한 9마리 중 단지 2마리에 비해, 종양이 없는 것으로 지정된 9마리의 마우스 중 8마리에 의해 입증된 바와 같이 종양 부담에서의 상승적 감소를 일으켰다.

도 11a-b. 종양 이식 후 제21일에 상이한 처리된 마우스 군의 비교. (a) 데이터는 대조군 항체 ("mIgG2a" 또는 "mIgG1"), Elo-mIgG2 항체 ("Elo-g2a") 또는 항-마우스 PD1 항체 ("PD1") 및 이들의 조합물을 사용하여 시험된 각각의 처리에 대한 개개의 종양 부피 및 종양값으로 표현된다. (b) 통계 분석: 모든 군은 크루스칼-월리스 (Kruskal-Wallis) 비-파라미터 시험, 이어서 던 (Dunn)의 다중 비교 시험과 비교되었다. P 값이 표시된다.

도 12a 내지 도 12f. 상이한 투여 스케줄을 따르는 A20-hSLAMF7-GFP 종양 모델에서 Elo-g2a 항체, 항-PD1 항체 또는 이들의 조합의 항-종양 활성. 항-PD-1 항체 및 Elo-mIgG2a 항체의 병용 투여는 순차적 투여와 비교하여 A20-hSLAMF7-GFP 마우스의 생체 내에서 항-종양 활성을 유의하게 향상시킨다. 처리군은 다음 처리로 이루어졌다: (a) 제11일, 제14일 및 제18일에 투여된 이소형 대조군 mIgG2a 10 mg/kg 및 mIgG1 10 mg/kg; (b) 제11일, 제14일 및 제18일에 3 mg/kg의 항-PD-1; (c) 제1일, 제14일 및 제18일에 10 mg/kg의 Elo-mIgG2; (d) 제1일, 제14일 및 제18일에 Elo-mIgG2 10 mg/kg 및 항-PD-1 3 mg/kg의 병용 투여; (e) 제11일에 10 mg/kg의 Elo-mIgG2, 제14일 및 제18일에 3 mg/kg의 항 PD-1 및 10 mg/kg의 Elo-g2a의 조합물의 순차적 투여; 및 (f) 제11일에 10 mg/kg의 Elo-mIgG2, 이어서 제14일 및 제18일에 3 mg/kg의 항 PD-1의 순차적 투여. 수직 점선: 처리 종료시. 실험은 제40일에 종료되었다. 종양 부피를 1주 2회로 측정하였다. 군당 종양이 없는 (TF) 마우스의 수를 각각의 군에 대해 나타내었다. 도시된 바와 같이, Elo-mIgG2 및 항-PD-1의 병용 투여는 순차적 처리와 비교하여 항-종양 효과에서 상당한 개선을 가져왔다.

도 13. 대조군 항체 ("mIgG2a" 또는 "mIgG1"), Elo-mIgG2 ("Elo-g2a") 또는 항-마우스 PD1 항체 ("PD1"), 및 이들의 조합물로 처리한 후 제21일의 4개의 독립적인 연구에서 종양이 없는 마우스의 이원 로지스틱 회귀 분석. N=연구당 5-12마리의 마우스/군. 유의성은 ^{**} p<0.01; 및 ^{***} p <0.0001로 표시된다.

도 14a-d. EG7-hSLAMF7-GFP 종양 모델에서 Elo-g2a 항체, 항-PD1 항체 또는 이들의 조합물의 항-종양 활성. 처리군은 다음으로 이루어졌다: (a) 이소형 대조군; (b) 항-PD-1, 10 mg/kg; (c) Elo-g2a, 10 mg/kg; 및 (d) 항-PD-1, 10 mg/kg + Elo-g2a, 10 mg/kg (병용 처리). 투여는 제7일, 제10일 및 제14일에 수행되었다. 실험은 제28일에 종결하였다. 종양 부피를 1주 2회로 측정하였다. 군당 종양이 없는 (TF) 마우스의 수를 각각의 군별로 나타낸다. 도시된 바와 같이, EG7 마우스 종양 모델에서 Elo-mIgG2 및 항-PD-1의 병용 투여는 순차적 처리에 비해 항-종양 효과에서 상당한 개선을 가져왔다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명은 뮤린 IgG2 (Elo-mIgG2a로 언급됨)를 함유하도록 변형된 엘로투주맙의 형태로 IP (복강내 투여)를 통해 처리된, 또는 항-마우스 PD1 mAb (4H2) 단독으로 또는 서로 조합하여 처리된, A20-hSLAMF7-GFP 종양으로 SC 이식 (피하 이식)된 Balb/c 마우스 (8-10주령)에서 수행된 전임상 연구로부터의 데이터에 기초한다. 결과는 엘로투주맙과 항-PD1 mAb의 조합이 엘로투주맙 또는 항-CD1 mAb 단독에 비해 완전한, 종양이 없는 반응을 나타내는 마우스의 상승적인 수를 유도하였다는 것을 처음으로 증명하였다. 특히, 항-PD1 mAb 및 엘로투주맙을 투여한 경우, 항-PD1 또는 엘로투주맙 단독에서의 9마리 중 단지 2마리에 비해 항-PD1 mAb를 3 mg/kg으로 투여할 때 9마리의 마우스 중 8마리에서 완전한 퇴행이 관찰되었다. 또한, 엘로투주맙과 조합하여 항-PD1 mAb를 1 mg/kg

의 투여량으로 투여할 때 향상된 종양이 없는 반응이 관찰되었다.

[0096] 뮤린 B-세포 림프종 세포주를 나타내는 A20 세포주로 인해, 결과는 또한 B-세포 림프종 및 다른 B-세포 악성 종양을 항-PD1 항체와 조합하여 엘로투주맙으로 치료하는 유용성을 입증한다.

[0097] 본 발명의 교시내용은 항-PD1 작용제와 조합한 항-CS1 작용제의 투여와, 효능, 안전성 및 내약성 측면에서 증가된, 몇몇 경우에 상승 효과가 있는 결과 사이의 최초의 연관성을 제시한 것으로 생각된다.

[0098] 본 발명의 교시내용은 항-PD1 작용제와 조합한 항-CS1 작용제의 투여, 특히 항-CS1 작용제는 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여되고 항-PD1 작용제는 약 1 내지 3 mg/kg의 투여량으로 투여될 때와, 증가된, 몇몇 경우에 상승 효과가 있는 결과 사이의 최초의 연관성을 제시한 것으로 생각된다.

[0099] 본 발명의 목적을 위해, 항-CS1 작용제는 항-PD1 작용제와 병용하여 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0100] 병용 투여는 항-CS1 작용제 및 항-PD1 작용제가 동시에, 본질적으로 동시에, 거의 동시에, 또는 수 분, 수 시간, 또는 심지어 서로 1 또는 2일 간격만큼의 긴 시간의 상당한 시간 내에 투여되는 것을 의미하는 것이 의도된다.

[0101] 문구 "순차적인 투여 요법"은 일반적으로 환자를 특정 순서로 적어도 2종의 작용제로 치료하는 것을 말하고, 여기서 제1 작용제의 한 사이클은 다른 작용제의 사이클 후에 투여된다 (예를 들어, 항-CS1 작용제가 먼저 투여된 후, 항-PD1 작용제가 투여되거나, 또는 항-PD1 작용제가 먼저 투여된 후, 항-CS1 작용제가 투여된다). 또한, "순차적인 투여 요법"이라는 문구는 전통적으로 제약 분야에서 언급되는 바와 같이 "단계적 투여 요법"이라는 문구를 포함한다. 한 맥락에서, "순차적인 투여 요법"은 사이클이 투여되는 순서뿐만 아니라 환자에 대한 전체 치료 요법도 지칭한다. 예를 들어, "순차적인 투여 요법"은 항-CS1 작용제의 1회 이상의 사이클, 이어서 항-PD1 작용제 또는 항-PD1 작용제 및 하나 이상의 항-CS1 작용제를 포함하는 조합물의 1회 이상의 사이클을 포함하는, 환자에 대한 완전한 투여 요법을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 항-CS1 작용제 또는 항-PD1 작용제는 항-CS1 또는 항-PD1 작용제가 투여되고 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13 또는 약 14일 후에 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 항-CS1 또는 항-PD1 작용제는 항-CS1 또는 항-PD1 작용제가 투여되고 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13 또는 약 14주 후에 투여될 수 있다. 이 문맥에서, "약"이라는 용어는 언급된 기간보다 ±1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일을 의미하는 것으로 해석되어야 한다.

[0102] 항-CS1 작용제와 항-PD1 작용제의 병용 투여 또는 항-CS1 작용제, 이어서 항-PD1 작용제의 순차적 투여는 환자 이전 요법이 끝난 후 및/또는 의사가 이전 요법이 실패하였다고 결정한 후 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 9주, 약 10주, 약 11주, 약 12주 또는 그 초과의 주일 수 있는, 환자 이전 요법이 끝나고 충분한 기간 후에 투여될 수 있다.

[0103] 본 발명의 하나의 측면에서, 항-CS1 작용제의 1회 이상의 사이클, 이어서 항-PD1 작용제를 포함하는 1회 이상의 사이클의 순차적 투여는 마지막 항-CS1 작용제 사이클의 종료로부터 항-PD1 작용제 사이클의 시작까지의 시간으로 규정되는 "개재 기간"을 임의로 포함할 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 항-PD1 작용제의 1회 이상의 사이클, 이어서 항-CS1 작용제를 포함하는 1회 이상의 사이클의 순차적 투여는 마지막 항-CS1 작용제 사이클의 종료로부터 항-PD1 작용제 사이클의 시작까지의 시간으로 규정되는 "개재 기간"을 임의로 포함할 수 있다. 개재 기간은 약 24주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 약 20주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 약 18주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 약 15주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시예에서, 개재 기간은 약 12주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 약 11주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 약 10주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 약 8주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 약 7주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 약 6주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 약 5주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 약 4주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시예에서, 개재 기간은 약 3주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 약 2주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 약 1주일 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 약 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일일 수 있다. 이 문맥에서, "약"이라는 용어는 명시된 개재 기간보다 ±1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일을 의미하는 것으로 해석될 것이다.

[0104] 본 발명의 한 실시양태에서, 개재 기간은 2 내지 8주이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 3 내

지 6주이다.

[0105] 본 발명의 한 실시양태에서, 개재 기간은 1일이다.

[0106] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 개재 기간은 항-CS1 작용제가 항-PD1 작용제와 병용 투여되도록 0일 미만일 수 있다.

[0107] 문구 "항-PD1 사이클" 또는 "항-PD1 작용제의 사이클"은 항-PD1 작용제의 1회 이상의 투여 사이클(들) 또는 하나 이상의 항-PD1 작용제(들)을 포함하는 조합물의 1회 이상의 투여 사이클(들)을 포함하는 것을 의미한다.

[0108] 문구 "항-CS1 항체" 또는 "항-CS1 작용제의 사이클" 또는 "치료 유효량의 항-CS1 항체의 사이클"은 항-CS1 작용제의 1회 이상의 투여 사이클(들) 또는 하나 이상의 항-CS1 작용제(들)을 포함하는 조합물의 1회 이상의 투여 사이클(들)을 포함하는 것을 의미한다.

[0109] 본 발명의 목적을 위해, "항-PD1 작용제 사이클의 1회 이상의 사이클" 및/또는 "항-PD1 작용제의 1회 이상의 사이클"은 작용제(들)를 사용한 1차 치료의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9 또는 적어도 10회의 사이클, 이어서 작용제(들)의 1회 이상의 선택적인 유지 사이클을 의미한다. 유지 사이클(들)은 1차 요법에 대해 개략적으로 설명한 것과 유사한 수의 사이클을 따를 수 있거나, 또는 환자의 질환 및/또는 중증도에 따라 사이클 수의 측면에서 상당히 더 길거나 더 짧을 수 있다.

[0110] 본 발명의 목적을 위해, "항-CS1 사이클의 1회 이상의 사이클" 및/또는 "항-CS1 작용제의 1회 이상의 사이클"은 작용제(들)를 사용한 1차 치료의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9 또는 적어도 10회의 사이클, 이어서 작용제(들)의 1회 이상의 선택적인 유지 사이클을 의미한다. 유지 사이클(들)은 1차 요법에 대해 개략적으로 설명한 것과 유사한 수의 사이클을 따를 수 있거나, 또는 환자의 질환 및/또는 중증도에 따라 사이클 수의 측면에서 상당히 더 길거나 더 짧을 수 있다.

[0111] 본 발명의 또 다른 측면에서, 순차적 투여 요법은 환자에게 1회 이상의 항-CS1 작용제 사이클, 이어서 1회 이상의 항-PD1 작용제 사이클, 이어서 1회 이상의 항-CS1 작용제 사이클 및/또는 1회 이상의 항-PD1 작용제 사이클이 투여되거나 그 반대로 투여되는 "하이브리드 사이클"을 포함할 수 있다.

[0112] "임상적 이익" 또는 "이익"이라는 문구는 환자가 완전한 반응, 부분 반응, 안정한 질병; 또는 본원에서 달리 설명된 반응을 달성하는 상태를 지칭한다.

[0113] 본 발명의 또 다른 측면에서, 항-CS1 작용제와 항-PD1 작용제의 병용 투여 또는 항-CS1 작용제 다음에 항-PD1 작용제의 순차적 투여는 하나 이상의 면역 조절제, 동시 자극 경로 조절제와 추가로 조합하여 투여될 수 있다.

[0114] "항-CS1 작용제"라는 문구는 CS1에 결합하고, CS1 활성을 조절 및/또는 억제할 수 있고, NK 세포를 활성화할 수 있고, 엘로투주맙를 비롯한 항-CS1 항체일 수 있는 작용제를 일반적으로 지칭한다.

[0115] "항-PD1 작용제"라는 문구는 PD1에 결합하고, PD1 활성을 조절 및/또는 억제할 수 있고, 그의 리간드 (PDL1, PDL2 등) 중 하나가 PD1 수용체에 결합하는 것을 억제할 수 있고, 니볼루맙 및 펜브롤리주맙을 비롯한 항-PD1 항체일 수 있는 작용제를 일반적으로 지칭한다.

[0116] "면역 조절제"라는 문구는 면역계의 기능을 증가시키거나 감소시키고/시키거나 본원의 다른 곳에서 정의된 바와 같은 작용제를 일반적으로 지칭하고, 본원에 개시된 다른 것 중에서 동시 자극 경로 조절제인 이필리무맙; 오렌시아(ORENCIA)®; 벨라타셉트; CD28 길항체, CD80 길항체, CD86 길항체, PD1 길항체, PDL1 길항체, CTLA-4 길항체 및 KIR 길항체를 포함한다.

[0117] "동시 자극 경로 조절제"라는 문구는 일반적으로 동시 자극 경로를 조절함으로써 면역계의 기능을 증가 또는 감소시킴으로써 기능하는 작용제를 지칭한다. 본 발명의 한 측면에서, 동시 자극 경로 조절제는 면역 자극제 또는 T-세포 활성화제이고, CD28 항원이 그의 동족 리간드에 결합하는 능력을 봉괴시키는, CTLA-4가 그의 동족 리간드에 결합하는 능력을 억제하는, 동시 자극 경로를 통해 T 세포 반응을 증가시키는, B7이 CD28 및/또는 CTLA-4에 결합하는 능력을 봉괴시키는, B7이 동시 자극 경로를 활성화하는 능력을 봉괴시키는, CD80이 CD28 및/또는 CTLA-4에 결합하는 능력을 봉괴시키는, CD80이 동시 자극 경로를 활성화하는 능력을 봉괴시키는, CD86이 CD28 및/또는 CTLA-4에 결합하는 능력을 봉괴시키는, CD86이 동시 자극 경로를 활성화하는 능력을 봉괴시키는, 및 일반적으로 활성화되는 것을 방지하기 위해 동시 자극 경로를 봉괴시키는 임의의 작용제도 포함할 수 있다. 이것은 반드시 동시 자극 경로의 다른 구성원 중에서 CD28, CD80, CD86, CTLA-4의 소분자 억제제; 동시 자극 경로의 다른 구성원 중에서 CD28, CD80, CD86, CTLA-4에 대해 작용하는 항체; 동시 자극 경로의 다른 구성원 중에서

CD28, CD80, CD86, CTLA-4에 대해 작용하는 안티센스 분자; 동시 자극 경로의 다른 구성원 중에서 CD28, CD80, CD86, CTLA-4에 대해 작용하는 애드넥틴, 다른 항-CTLA-4 길항제 중에서 동시 자극 경로의 다른 구성원 중에서 CD28, CD80, CD86, CTLA-4의 RNAi 억제제 (단일 및 이중 가닥 둘 모두)를 포함한다.

[0118] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 항-CTLA-4 길항제 작용제는 비체한적으로, 항-CTLA-4 항체, 인간 항-CTLA-4 항체, 마우스 항-CTLA-4 항체, 포유동물 항-CTLA-4 항체, 인간화 항-CTLA-4 항체, 모노클로날 항-CTLA-4 항체, 폴리클로날 항-CTLA-4 항체, 키메라 항-CTLA-4 항체, MDX-010 (이필리무맙), 트레멜리무맙, 항-CD28 항체, 항-CTLA-4 애드넥틴, 항-CTLA-4 도메인 항체, 단일쇄 항-CTLA-4 단편, 중쇄 항-CTLA-4 단편, 경쇄 항-CTLA-4 단편, 동시 자극 경로의 조절제, PCT 공개 WO2001/014424에 개시된 항체, PCT 공개 WO2004/035607에 개시된 항체, 미국 특허 출원 공개 2005/0201994에 개시된 항체 및 등록된 유럽 특허 EP 1212422 B1에 개시된 항체를 포함한다. 추가의 CTLA-4 항체는 미국 특허 5,811,097, 5,855,887, 6,051,227 및 6,984,720; PCT 공개 WO 01/14424 및 WO 00/37504; 및 미국 특허 출원 공개 2002/0039581 및 2002/086014에 기재되어 있다. 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 다른 항-CTLA-4 항체는 예를 들어 다음에 개시된 것을 포함한다: PCT 공개 WO 98/42752; 미국 특허 6,682,736 및 6,207,156; [Hurwitz et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95(17):10067-10071 (1998)]; [Camacho et al., *J. Clin. Oncology*, 22(145):Abstract No. 2505 (2004) (antibody CP-675206)]; [Mokyr et al., *Cancer Res.*, 58:5301-5304 (1998)], 및 미국 특허 5,977,318, 6,682,736, 7,109,003, 및 7,132,281에 개시되어 있다. 상기 각각의 참고문헌은 CTLA-4 항체의 설명을 위해 본원에 참고로 구체적으로 포함된다. 바람직한 임상 CTLA-4 항체는 PCT 공개 WO 01/14424에 개시된 인간 모노클로날 항체 10D1 (MDX-010 및 이필리무맙으로도 언급되고 메다렉스, 인크. (Medarex, Inc., 미국 뉴저지주 블룸스베리)로부터 입수 가능함)이다.

[0119] 관련 기술 분야에 공지된 바와 같이, 엘로투주맙은 항-CS1 항체를 지칭하고, CS1 발현 골수종 세포의 천연 살해 세포 매개 항체 의존성 세포성 세포독성을 증진시키는 인간화 항체 항-CS1 모노클로날 항체이다. 엘로투주맙은 또한 BMS-901608로 또는 그의 CAS 등록 번호 915296-00-3으로 지칭될 수 있고, 그 전체가 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된 PCT 공개 WO 2004/100898에서 항체 HuLuc63으로 개시된다. 구체적으로, 엘로투주맙은 서열식별번호: 1을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고 서열식별번호: 2를 포함하는 중쇄 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역, 또는 그의 항원 결합 단편 및 변이체를 포함하는, CS-1에 특이적으로 결합하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 설명한다. 엘로투주맙은 또한 서열식별번호: 2의 아미노산 31-35를 갖는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 50-66을 갖는 중쇄 CDR2; 서열식별번호: 2의 아미노산 99-108을 갖는 중쇄 CDR3; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 24-34를 갖는 경쇄 CDR1; 서열식별번호: 1의 아미노산 50-56을 갖는 경쇄 CDR2; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 89-97을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 항체로서 설명될 수 있다. 엘로투주맙의 제약 조성물은 엘로투주맙 및 하나 이상의 희석제, 비히클 및/또는 부형제를 포함하는 모든 제약상 허용되는 조성물을 포함한다. 엘로투주맙은 약 1 mg/kg, 10 mg/kg, 약 20 mg/kg 또는 약 10 내지 약 20 mg/kg의 투여량으로 I.V. 투여될 수 있다.

[0120] 엘로투주맙에 대한 경쇄 가변 영역:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTR
HTGVPDFSGSGSGTDFLTISLQPEDVATYYCQQYSSYPYTFGQGTTKVEIK

(SEQ ID NO:1)

[0122] 엘로투주맙의 중쇄 가변 영역:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPD
SSTINYAPSLKDKFIISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPDGNYWYFDV

WGQGTLTVSS (SEQ ID NO:2)

[0124] 관련 기술 분야에 공지된 바와 같이, 니볼루맙은 항-PD1 항체를 지칭하고, 기능적 인간 레퍼토리를 생성하는 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 인간 유전자를 갖는 트랜스제닉 마우스로부터 유도된 완전 인간 IgG4 항체이다. 니볼루맙은 또한 BMS-936558, MDX-1106 ONO-4538로 또는 CAS 등록 번호 946414-94-4로 지칭되고, 그 전체가 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된 WO 2006/121168에 항체 5C4로서 개시되어 있다. 구체적으로, BMS-936558은 서열식별번호: 3으로 제시된 경쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 4로 제시된 중쇄 가변 영역, 또는 그의 항원 결합 단편 및 변이체를 포함하는, PD1에 특이적으로 결합하는 인간 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 설명한다. 니볼루맙은 또한 서열식별번호: 3의 아미노산 24-34를 갖는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 3의 아미노산

50-56을 갖는 경쇄 CDR2 및 서열식별번호: 3의 아미노산 89-97을 갖는 경쇄 CDR3; 및 서열식별번호: 4의 아미노산 31-35를 갖는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 4의 아미노산 50-66을 갖는 중쇄 CDR2 및 서열식별번호: 4의 아미노산 99-102를 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로서 설명될 수 있다. BMS-936558의 제약 조성물은 BMS-936558 및 하나 이상의 희석제, 비히클 및/또는 부형제를 포함하는 모든 제약상 허용되는 조성물을 포함한다. BMS-936558은 I.V.로 투여될 수 있다.

[0125] 니볼루맙에 대한 경쇄 가변 영역:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT
GIPARFSGSGSGTDFLTISLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK (SEQ

[0126] ID NO:3)

[0127] 니볼루맙에 대한 중쇄 가변 영역:

QVQLVESGGVVQPGRSRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWF
DGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQG

[0128] TLTVVSS (SEQ ID NO:4)

[0129] 본원의 다른 곳에서 언급된 바와 같이, 항-CS1 작용제 및/또는 항-PD1 작용제의 투여는 단독으로 또는 웨티드 항원 (예를 들어, gp100)과 조합하여 투여될 수 있다. 웨티드 항원의 비-제한적인 예는 IMDQVPFSV (서열식별번호: 5) 및 YLEPGPVTV (서열식별번호: 6)로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나 또는 별법으로 이로 이루어지는 gp100 웨티드일 것이다. 이러한 웨티드는 경구 투여되거나, 또는 바람직하게는 한쪽 사지 (extremity)에 불완전 프로인트 (Freund) 아주반트 (IFA) 내에 유화된 1 mg을 s.c. 투여하고, IFA 내에 유화된 동일하거나 상이한 웨티드 1 mg을 또 다른 사지에 주사할 수 있다.

[0130] 본 발명의 병용 및/또는 순차적 투여 요법이 치료에 유용할 수 있는 장애는 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다: 다발성 골수종, 흑색종, 원발성 흑색종, 절제 불가능한 III 또는 IV기 악성 흑색종, 폐암, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 전립선암; 고형 종양, 췌장암, 전립선 신생물, 유방암, 신경모세포종, 신장암, 난소암, 육종, 골암, 고환암, 조혈암, 백혈병, 림프종, 다발성 골수종 및 골수이형성 증후군.

[0131] 본 발명의 병용 및/또는 순차적 투여가 치료에 유용할 수 있는 추가의 장애는 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다: 신경교종, 위장암, 신장암, 난소암, 간암, 결장직장암, 자궁내막암, 신장암, 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암, 다형성 아교모세포종, 자궁경부암, 위암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장 암종 및 두경부암, 위암, 생식 세포 종양, 골암, 골 종양, 성인 뼈의 악성 섬유성 조직구종; 소아 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 육종, 소아 육종, 비강 및 부비동 천연 킬러, 신생물, 형질세포 신생물; 골수이형성 증후군; 신경모세포종; 고환 생식 세포 종양, 안내 흑색종, 골수이형성 증후군; 골수이형성/골수증식성 질환, 활막육종, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구성 백혈병 (Ph+ ALL), 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 비만세포증 및 비만세포증과 관련된 임의의 증상, 및 임의의 이들의 전이. 또한, 장애는 다른 암에 추가로, 색소성 두드러기, 비만세포증, 예컨대 미만성 피부 비만세포증, 인간의 고립 비만세포증, 및 개 비만세포증 및 수포성, 홍피증성 및 모세혈관 확장성 비만세포증과 같은 일부 희귀한 아형, 연관된 혈액학적 장애, 예컨대 골수증식성 또는 골수이형성 증후군을 갖는 비만세포증, 또는 급성 백혈병, 비만세포증과 관련된 골수증식성 장애, 비만세포 백혈병을 포함한다. 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는 다른 종양이 장애의 범위에 포함된다: 유방, 요로상피, 유방, 결장, 신장, 간, 폐, 난소, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 고환, 특히 고환 정상피종 및 피부의 암종; 편평세포 암종; 위장관 기질 종양 ("GIST"); 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 텔세포 림프종 및 버킷 (Burkitt) 림프종을 포함하는 림프계 계통의 조혈 종양; 급성 및 만성 골수성 백혈병 및 전골수성 백혈병을 포함하는 골수 계통의 조혈 종양; 섬유육종 및 횡문근 육종을 포함하는 간엽 기원의 종양; 흑색종, 정상피종, 기형암종, 신경모세포종 및 신경교종을 포함하는 다른 종양; 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종 및 신경초종을 포함하는 중추 및 말초 신경계의 종양; 섬유육종, 횡문근 육종 및 골육종을 포함하는 간엽 기원의 종양; 흑색종, 색소성 건피증, 각화극세포종, 정상피종, 갑상선 여포암, 기형암종, 화학요법 불응성 비-정상피종성 생식세포 종양 및 카포시 (Kaposi) 육종을 포함한 다른 종양 및 이들의 임의의 전이.

[0132] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는", "치료" 및 "요법"은 치유 요법, 예방 요법, 억제 요법 및 완화 요법을 지칭한다.

- [0133] 본원에서 사용되는 문구 "보다 공격적인 투여 요법" 또는 "증가된 투여 빈도 요법"은 증가된 투여 빈도 (약 1주 1회, 약 1주 2회, 약 1일 1회, 약 1일 2회 등), 증가된 또는 단계적 증가 (escalated) 용량 (항-CS1 항체의 경우, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24, 약 25, 약 26, 약 27, 약 28, 약 29, 약 30, 약 35, 약 40 mg/kg; 또는 항-PD1 항체의 경우, 약 0.01 mg/kg, 약 0.02 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.075 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.8 mg/kg 또는 약 2.0 mg/kg; 또는 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg 또는 약 16 mg)에 의해, 또는 상기 항-CS1 작용제 및/또는 상기 항-PD1 작용제의 생체 이용가능 수준을 증가시킬 수 있는 투여 경로 변화에 의해 투여 요법의 항-CS1 작용제 아암 (arm) 및/또는 투여 요법의 항-PD1 아암의 기본 및/또는 처방된 투여 요법을 반드시 초과하는 투여 요법을 의미한다.
- [0134] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 0.1 내지 10.0 mg/kg (체중)의 용량으로 1, 2, 3 또는 4주마다 1회 투여 된다. 예를 들어, 항-PD-1 항체는 1 또는 3 mg/kg (체중)의 용량으로 2주마다 1회 투여된다.
- [0135] 본 발명은 물론 변할 수 있는 특정 방법, 시약, 화합물, 조성물 또는 생물학적 시스템으로 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 또한, 본원에서 사용되는 용어는 특정 측면만을 설명하기 위한 것이고, 본 발명을 제한하려는 것이 아님을 이해하여야 한다.
- [0136] 본원 명세서 및 첨부된 청구 범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 내용이 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "펩티드"에 대한 언급은 둘 이상의 펩티드의 조합 등을 포함한다.
- [0137] 양, 시간 기간 등과 같은 측정가능한 값을 언급할 때 본원에서 사용되는 "약"은 특정되 값으로부터 ±20% 또는 ±10%, 바람직하게는 ±5%, 또는 ±1%, 또는 ±0.1%의 작은 비율의 변화를 포함하는 것을 의미하고, 이것은 상기 변화가 본원에서 달리 명시하지 않는 한, 개시된 방법을 수행하기에 적절하기에 때문이다.
- [0138] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 CS1, SLAMF7, SLAM 패밀리 구성원 7, CD2 하위세트, CRACC, CD2-유사 수용체-활성화 세포독성 세포, 19A24 단백질, 19A, CD2-유사 수용체 활성화 세포독성 세포, CD319, 신규한 LY9 (림프구 항원 9) 유사 단백질, 막 단백질 FOAP-12, CD319 항원, 단백질 19A, APEX-1, FOAP12, 및 신규한 Ly93은 교환가능하게 사용되고, 인간 CS1의 변이체, 이소형, 종 상동체, 및 CS1과 적어도 하나의 공통적인 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다.
- [0139] CS1은 다발성 골수종 세포에서 고도로 발현되는 세포 표면 당단백질이다. CS1은 2개의 세포의 이뮤노글로불린 (Ig)-유사 도메인 및 면역 수용체 티로신 기반 스위치 모티브를 갖는 세포내 신호전달 도메인을 특징으로 한다 ([Tai, Y.-T. et al., *Blood*, 113(18):4309-4318 (Apr. 30, 2009)]; [Bhat, R. et al., *J. Leukoc. Biol.*, 79:417-424 (2006)]; [Fischer, A. et al., *Curr. Opin. Immunol.*, 19:348-353 (2007)]; [Boles, K.S. et al., *Immunogenetics*, 52:302-307 (2001)]; [Lee, J.K. et al., *J. Immunol.*, 179:4672-4678 (2007)]; 및 [Veillette, A., *Immunol. Rev.*, 214:22-34 (2006)]). CS1은 정상 및 악성 형질세포에서 높은 수준으로 발현되지만, 정상 장기, 고형 종양 또는 CD34⁺ 줄기세포에서는 발현되지 않는다. NK 세포 및 CD8⁺ T 세포를 비롯한 휴지기 림프구의 작은 하위세트만 검출가능하지만 낮은 수준의 CS1을 발현한다 ([His, E.D. et al., *Clin. Cancer Res.*, 14:2775-2784 (2008)] 및 [Murphy, J.J. et al., *Biochem. J.*, 361:431-436 (2002)]).
- [0140] CS1 (SLAMF7)은 볼스 (Boles) 등에 의해 단리 및 클로닝되었다 (*Immunogenetics*, 52(3-4):302-307 (2001)). 전체 CS1 서열은 GENBANK® 수탁 No. NM_021181.3에서 볼 수 있고 다음과 같다:
- MAGSPTCLTLIYILWQLTGSAAAGPVKELVGSVGGAVTFPLKSJKVQVDSIVWTF
NTTPLVTIQPEGGTIIVTQNRRERVDFPDGGYSLKLSKLKKNDGIVYYVGIYSSSL
QQPSTQEYVLHVYEHLSKPKVTMGLQSNKNGTCVTNLTCMEHGEEDVIYTWK
ALGQAANESHNGSILPISWRWGESDMTFICVARNPVSRNFSSPILARKLCEGAAD
DPDSSMVLLCLLVPLLSLFVLGLFLWFLKRERQEEYIEEKKRVDICRETPNCP
HSGENTEYDTIPHTNRTILKEDPANTVYSTVEIPKKMENPHSLLTMPDTPRLFAYE
NVI (SEQ ID NO:7)

- [0142] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 PD1, PD-1, hPD-1, CD279, SLEB2; hSLE1 및 PDCD1 및 프로그램화된 사멸-1은 교환가능하게 사용되고, 인간 PD1의 변이체, 이소형, 종 상동체, 및 PD1과 적어도 하나의 공통적인 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다.
- [0143] "프로그램화된 사멸-1 (PD-1)"은 CD28 패밀리에 속하는 면역억제 수용체를 의미한다. PD-1은 생체 내에서 이전에 활성화된 15개의 T 세포에서 우선적으로 발현되고, 2개의 리간드 PD-L1 및 PD-L2에 결합한다. 본원에서 사용되는 용어 "PD-1"은 인간 PD-1 (hPD-1), hPD-1의 변이체, 이소형 및 종 상동체, 및 hPD-1과 적어도 하나의 공통적인 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-1 서열은 GENBANK® 수탁 No. U64863에서 볼 수 있다.
- [0144] 완전한 인간 PD1 서열은 GENBANK® 수탁 No. U64863에서 볼 수 있고, 다음과 같다:
- MQIPQAPWPVVAVLQLGWRPGWFLDSPDRPNPPTFFPALLVTEGDNATFT
CSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFH
MSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRP
AGQFQTLVVGVVGGLGSLVLLVWVLAVICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAV
PVFSVDYGEELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSGMGTSSPARRGSADGP
RSAQPLRPEDGHCSWPL (SEQ ID NO:8)
- [0145]
- [0146] 임의의 제시된 환자에 대한 특정 병용 및/또는 순차적 투여 요법은 환자가 진단된 특정 질환을 기초로 하여 또는 환자 질환의 단계와 관련하여 수립될 수 있다. 예를 들어, 환자가 덜 공격적인 암 또는 초기 단계의 암으로 진단된 경우, 환자는 항-CS1 작용제, 이어서 항-PD1 작용제의 병용 투여 및/또는 항-CS1 작용제, 이어서 항-PD1 작용제의 순차적 투여에 대한 임상적 이익 및/또는 면역 관련 반응을 달성할 가능성이 증가할 수 있다. 별법으로, 환자가 보다 공격적인 암 또는 후기 단계의 암으로 진단된 경우, 환자는 상기 병용 및/또는 순차적 투여에 대한 임상적 이익 및/또는 면역 관련 반응을 달성할 가능성이 감소될 수 있고, 따라서 보다 많은 투여량의 상기 항-CS1 작용제 및/또는 상기 항-PD1 작용제 요법을 시행하여야 함을 시사하거나 또는 보다 공격적인 투여 요법 또는 작용제 또는 조합 요법이 보장될 수 있다. 한 측면에서, 이필리무맙과 같은 항-CS1 작용제의 증가된 투여 수준은 특정 적응증 또는 개체에 대한 전형적인 항-CS1 작용제 투여량보다 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 95% 더 많거나 (예를 들어, 약 0.3 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg), 또는 특정 적응증 또는 개체에 대한 전형적인 투여량보다 약 1.5x, 2x, 2.5x, 3x, 3.5x, 4x, 4.5x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x 또는 10x 더 많은 항-CS1 작용제일 수 있다. 또 다른 측면에서, 항-PD1 작용제의 증가된 투여 수준은 특정 적응증 또는 개체에 대한 전형적인 항-PD1 작용제 투여량보다 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 95% 더 많거나 (예를 들어, 약 0.03 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg; 또는 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg 또는 약 16 mg), 또는 특정 적응증 또는 개체에 대한 전형적인 투여량보다 약 1.5x, 2x, 2.5x, 3x, 3.5x, 4x, 4.5x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x 또는 10x 더 많은 항-PD1 작용제일 수 있다.
- [0147] 치료 유효량의 항-CS1 작용제 및/또는 항-PD1 작용제는 예를 들어 소분자 조절제인 경우 경구 투여되거나, 또는 예를 들어 생물학적 작용제인 경우 바람직하게는 환자에게 주사될 수 있다. 사용된 실제 투여량은 환자의 요구 사항 및 치료되는 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 특정 상황에 대한 적절한 시작 투여량의 결정은 관련 기술의 범위 내에 있지만, 치료 요법의 할당은 질환의 적응증 및 단계를 고려함으로써 이익을 얻을 것이다. 그럼에도 불구하고, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여 수준 및 투여 빈도는 다양할 수 있고, 사용되는 특정 화합물의 활성, 이 화합물의 대사 안정성 및 작용 길이, 환자의 종, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별 및 섭생, 투여 방식 및 시간, 배설률, 약물 조합 및 특정 병태의 중증도에 따라 다르다. 치료를 위한 바람직한 환자는 동물, 가장 바람직하게는 인간과 같은 포유동물 종, 및 암에 걸린 개, 고양이 등과 같은 가축을 포함한다.
- [0148] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유도" 및 "유도 단계"는 교환가능하게 사용되고, 임상 시험에서의 치료의 제1 단계를 나타낸다. 예를 들어, 유도 동안, 대상체는 항-CS1 항체와 조합하여 항-PD1 항체의 정맥내 투여를 받을 수 있다.
- [0149] 본원에서 사용되는 용어 "유지" 및 "유지 단계"는 교환가능하게 사용되고, 임상 시험에서 치료의 제2 단계를 나타낸다. 예를 들어, 유지 동안, 대상체는 항-CS1 항체와 조합하여 항-PD1 항체를 투여받을 수 있다. 특정 실

시양태에서, 치료는 임상적 이익이 관찰되는 한 또는 관리할 수 없는 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지 계속된다.

[0150] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "고정 투여량", "균일 투여량" 및 "균일 고정 투여량"은 교환가능하게 사용되고, 환자의 체중 또는 신체 표면적 (BSA)에 관계없이 환자에게 투여되는 투여량을 지칭한다. 따라서, 고정 또는 균일 투여량은 mg/kg 투여량으로 제공되는 것이 아니라, 작용제 (예를 들어, 항-PD1 항체 및/또는 항-CS1 항체)의 절대량으로 제공된다.

[0151] 본원에서 사용되는 바와 같이, "신체 표면적 (BSA)-기준 투여량"은 개별 환자의 신체 표면적 (BSA)에 대해 조정된 투여량 (예를 들어, 항-PD1 항체 및/또는 항-CS1 항체의)을 의미한다. BSA-기준 투여량은 mg/kg (체중)으로 제공될 수 있다. 직접 측정하지 않고 BSA를 얻기 위한 다양한 계산이 발표되었는데, 그 중 가장 널리 사용되는 것은 두 보이스 (Du Bois) 공식이다 ([Du Bois, D. et al., *Archives of Internal Medicine*, 17(6):863-871 (Jun. 1916)]; 및 [Verbraecken, J. et al., *Metabolism-Clinical and Experimental*, 55(4):515-514 (Apr. 2006)] 참조). BSA 공식의 다른 예는 모스텔러 (Mosteller) 공식 (Mosteller, R.D., *N. Engl. J. Med.*, 317:1098 (1987)), 헤이콕 (Haycock) 공식 (Haycock, G.B. et al., *J. Pediatr.*, 93:62-66 (1978)), 게한 (Gehan) 및 조지 (George) 공식 (Gehan, E.A. et al., *Cancer Chemother. Rep.*, 54:225-235 (1970)), 보이드 (Boyd) 공식 (Current, J.D., *The Internet Journal of Anesthesiology*, 2(2) (1998)]; 및 [Boyd, E., University of Minnesota, *The Institute of Child Welfare, Monograph Series*, No. 10., Oxford University Press, London (1935)), 후지모토 (Fujimoto) 공식 (Fujimoto, S. et al., *Nippon Eiseigaku Zasshi*, 5:443-450 (1968)]), 다카히라 (Takahira) 공식 (Fujimoto, S. et al., *Nippon Eiseigaku Zasshi*, 5:443-450 (1968)), 및 쉴리히 (Schlich) 공식 (Schlich, E. et al., *Ernaehrungs Umschau*, 57:178-183 (2010))을 포함한다.

[0152] 본원에서 사용되는 용어 "조합" 및 "조합들"은 항-CS1 작용제 및 항-PD1 작용제의 병용 투여; 또는 항-PD1 작용제와 항-CS1 작용제의 순차적 투여; 또는 항-CS1 작용제와 항-PD1의 순차적 투여; 또는 예를 들어 다음을 포함할 수 있는 보다 복잡한 조합: 항-CS1 작용제 및/또는 항-PD1 작용제와 또 다른 작용제, 예컨대 면역치료제 또는 동시 자극 경로 조절제, 바람직하게는 효능제 (즉, 면역자극제), 프로벤지(PROVENGE)®, 투불린 안정화제 (예를 들어, 파클리탁셀, 에포틸론, 탁산 등), 베바시주맙, 익셈프라(IXEMPRA)®, 다카르바진, 파라플라틴 (PARAPLATIN)®, 도세탁셀, 하나 이상의 웨티드 백신, MDX-1379 흑색종 웨티드 백신, 하나 이상의 gp100 웨티드 백신, 계두-PSA-TRICOM™ 백신, 우두-PSA-TRICOM™ 백신, MART-1 항원, 사르그라모스팀, 티실리무맙, 조합 안드로겐 차단 요법의 조합; 동시 자극 경로 조절제와의 조합; 투불린 안정화제 (예를 들어, 파클리탁셀, 에포틸론, 탁산 등)와의 조합; 익셈프라®와의 조합, 다카르바진과의 조합, 파라플라틴®과의 조합, 도세탁셀과의 조합, 하나 이상의 웨티드 백신과의 조합, MDX-1379 흑색종 웨티드 백신과의 조합, 하나 이상의 gp100 웨티드 백신과의 조합, 계두 PSA-TRICOM™ 백신과의 조합, 우두-PSA-TRICOM™ 백신과의 조합, MART-1 항원과의 조합, 사르그라모스팀과의 조합, 티실리무맙과의 조합, 및/또는 조합 안드로겐 차단 요법과의 조합. 본 발명의 조합물은 또한 치료되는 병태에 대한 그의 특정 유용성을 위해 선택된 다른 널리 공지된 요법과 함께 사용될 수 있다. 이러한 조합은 보다 공격적인 적응증을 보이는 환자에게 치료 옵션을 제공할 수 있다.

[0153] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 항-PD1 작용제 및 항-CS1 작용제의 조합물은 적어도 하나의 다른 작용제를 포함할 수 있고, 상기 작용제는 다음으로부터 선택된다: 프로테오솜 억제제 (벨케이드(VELCADE)®, 키프롤리스 (KYPROLIS)®, 이삭조맙 등), HDAC 억제제 (예를 들어, 이스토다스(ISTODAX)®, 졸린자(ZOLINZA)®, 파노비노 스타트 등), CD 항-38 작용제 (예를 들어, 다라투무맙), 항-CD138 작용제 (예를 들어, 인다툭시맙), 아가톨리모드, 벨라타셉트, 블리나투모맙, CD40 리간드, 항-B7-1 항체, 항-B7-2 항체, 항-B7-H4 항체, AG4263, 에리토란, 항-PD1 모노클로날 항체, 항-OX40 항체, ISF-154 및 SGN-70.

[0154] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 항-PD1 작용제 및 항-CS1 작용제의 조합물은 적어도 하나의 다른 작용제를 포함할 수 있고, 상기 제제는 비제한적으로, 탈로미드(THALOMID)® (탈리도마이드), 레블리미드(REVLIMID)® (레날리도마이드), 포말리스트(POMALYST)® (포말리도마이드), CC-120, CC-220 및 CC-486 (아자시티딘)을 포함하는 IMiD이다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 항-PD1 작용제 + 항-CS1 작용제 + 탈리도마이드; 항-PD1 작용제 + 항-CS1 작용제 + 탈리도마이드 + 저-투여량 텍사메타손; 항-PD1 작용제 + 항-CS1 작용제 + 탈리도마이드 + 고-투여량 텍사메타손; 항-PD1 작용제 + 항-CS1 작용제 + 탈리도마이드 + 텍사메타손 정제; 항-PD1 작용제 + 항-CS1 작용제 + 탈리도마이드 + 텍사메타손 IV; 항-PD1 작용제 + 항-CS1 작용제 + 레날리도마이드; 항-PD1 작용제 + 항-CS1 작용제 + 레날리도마이드 + 저-투여량 텍사메타손; 항-PD1 작용제 + 항-CS1 작용제 + 레날리도마이드 + 고-투여량 텍사메타손; 항-PD1 작용제 + 항-CS1 작용제 + 레날리도마이드 + 텍사메타손 정제; 항-PD1 작용제

+ 항-CS1 작용제 + 레날리도마이드 + 텍사메타손 IV; 항-PD1 작용제 + 항-CS1 작용제 + 포말리도마이드; 항-PD1 작용제 + 항-CS1 작용제 + 포말리도마이드 + 저-투여량 텍사메타손; 항-PD1 작용제 + 항-CS1 작용제 + 포말리도마이드 + 고-투여량 텍사메타손; 항-PD1 작용제 + 항-CS1 작용제 + 포말리도마이드 + 텍사메타손 정제; 항-PD1 작용제 + 항-CS1 작용제 + 포말리도마이드 + 텍사메타손 IV의 조합을 포함하고, 여기서 상기 항-PD1 작용제는 본원에 개시된 항-PD1 작용제이고, 니블루맙 또는 펨브롤리주맙을 포함한다.

[0155] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 항-PD1 작용제 및 항-CS1 작용제의 조합물은 적어도 하나의 다른 작용제를 포함할 수 있고, 상기 적어도 하나의 다른 작용제는 텍사메타손이다.

[0156] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 항-PD1 작용제 및 항-CS1 작용제의 조합물은 적어도 하나의 다른 작용제를 포함할 수 있고, 상기 적어도 하나의 다른 작용제는 이필리무맙 또는 트레넬리무맙이다.

[0157] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 항-PD1 작용제 및 항-CS1 작용제의 조합물은 적어도 하나의 다른 작용제를 포함할 수 있고, 상기 적어도 하나의 다른 작용제는 이필리무맙 또는 트레넬리무맙, 및 텍사메타손이다.

[0158] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 항-PD1 작용제 및 항-CS1 작용제의 조합물은 적어도 하나의 다른 작용제를 포함할 수 있고, 상기 적어도 하나의 다른 작용제는 화학치료제이다.

[0159] 다양한 화학치료제가 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 그 중 일부는 본원에서 설명된다. 화학치료제의 한 유형은 금속 배위 치약으로 지칭된다. 이러한 종류의 화학치료제는 세포 핵에서 주로 가닥 사이의 DNA 가교결합을 형성하여 세포 복제를 방지한다고 생각된다. 따라서, 종양 성장은 초기에 억제된 후, 역전된다. 또 다른 유형의 화학치료제는 알킬화제로 언급된다. 이 화합물은 외래 조성물 또는 분자를 분열하는 암세포의 DNA 내에 삽입하여 기능한다. 이러한 외래 모이어티 (moiety)의 결과로서, 암세포의 정상적인 기능이 손상되고 증식이 방지된다. 화학치료제의 또 다른 유형은 항신생물체이다. 이러한 유형의 작용제는 암세포의 성장 및 확산을 억제하거나, 죽이거나, 차단한다. 항암제의 또 다른 유형은 비스테로이드성 아로마타제 억제제, 이기능성 알킬화제 등을 포함한다.

[0160] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학치료제는 많은 유형의 암의 치료에 통상적으로 사용되고 CTLA-4 차단과 조합하기 위한 매력적인 클래스의 작용제를 나타내는 미세관 안정화제, 예컨대 익사베필론 (익셈프라®) 및 파클리탁셀 (탁솔(TAXOL)®)을 포함할 수 있다.

[0161] "미세튜불린 조절제"라는 문구는 미세튜불린을 안정화하거나 미세튜불린 합성 및/또는 중합을 불안정화하는 작용제를 의미한다.

[0162] 하나의 미세튜불린 조절제는 유사 분열 이상 및 정지를 일으키는 것으로 알려지고 세포 복제의 억제를 초래하는 칼슘-안정한 응집 구조로의 미세관 조립을 촉진하는 파클리탁셀 (탁솔®로 시판됨)이다.

[0163] 에포틸론은 탁솔®의 생물학적 효과를 모방하고 (Bollag et al., *Cancer Res.*, 55:2325-2333 (1995)), 경쟁 연구에서 미세관에 대한 탁솔® 결합의 경쟁적 억제제로서 작용한다. 그러나, 에포틸론은 에포틸론이 다제 내성 세포주에 대해 탁솔®에 비해 훨씬 더 낮은 효능 저하를 보인다는 점에서 탁솔®보다 유의한 이점을 갖는다 (Bollag et al. (1995)). 또한, 에포틸론은 P-당단백질에 의해 세포로부터 탁솔®보다 상당히 더러 효율적으로 외수송된다 (Gerth (1996)). 에포틸론의 추가의 예는 2009년 1월 7일 출원된 공동 소유의 PCT 출원 PCT/US2009/030291에서 제공되고, 이 출원은 모든 목적을 위해 그 전부가 본원에 참고로 포함된다.

[0164] 익사베필은 튜뷸린에 결합하여 튜뷸린 중합 및 미세관 안정화를 촉진함으로써 세포 주기의 G2/M 기에서 세포를 정지시키고 종양 세포 아폽토시스를 유도하는 파투필론의 반-합성 락탐 유사체이다.

[0165] 면역요법과 조합하여 유용한 미세관 조절제의 추가의 예는 알로콜히친 (NSC 406042), 할리콘드린 B (NSC 609395), 콜히친 (NSC 757), 콜히친 유도체 (예를 들어, NSC 33410), 돌라스타틴 10 (NSC 376128), 메이탄신 (NSC153858), 리족신 (NSC 332598), 파클리탁셀 (탁솔®, NSC 125973), 탁솔® 유도체 (예를 들어, 유도체 (예를 들어, NSC 608832), 티오콜히친 NSC 361792), 트리틸 시스테인 (NSC 83265), 빈블라스틴 술페이트 (NSC 49842), 빈크리스틴 술페이트 (NSC 67574), 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C, 에포틸론 D, 데스옥시에포틸론 A, 데스옥시에포틸론 B을 포함하고 이로 제한되지 않는 천연 및 합성 에포틸론, [1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]-7-11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸일)에테닐]-4-아자-17 옥사비시클로 [14.1.0]헵타데칸-5,9-디온 (2001년 7월 17일 등록된 미국 특허 6,262,094에 개시됨), [1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]-3-[2-(2-(아미노메틸)-4-티아졸일]-1-메틸에테닐]-7,11-디히

드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-4-17-디옥사비시클로[4.1.0]-헵타데칸-5,9-디온 (2000년 2월 17일 출원된 미국 특허 출원 09/506,481 및 본원의 실시예 7 및 8에 개시됨) 및 그의 유도체; 및 다른 미세관 파괴제를 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 추가의 항신생물제는 디스코테르몰라이드 (문헌 [Service, Science, 274:2009 (1996)] 참조), 에스트라무스틴, 노코다졸, MAP4 등 등을 포함한다. 이러한 작용제의 예는 또한 학술 및 특허 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Bulinski, J. *Cell Sci.*, 110:3055-3064 (1997)]; [Panda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:10560-10564 (1997)]; [Muhlradt, *Cancer Res.*, 57:3344-3346 (1997)]; [Nicolaou, *Nature*, 387:268-272 (1997)]; [Vasquez, *Mol. Biol. Cell.*, 8:973-985 (1997)]; 및 [Panda, *J. Biol. Chem.*, 271:29807-29812 (1996)]을 참고한다.

[0166] 다음은 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 바람직한 치료 조합물 및 예시적인 투여량을 제시한다.

치료 조합물(들)	투여량 mg/kg(용량당)
항-CS1 항체	1-10mg/kg
+항-PD1 항체	0.1-1mg/kg
항-CS1 항체	10mg/kg
+항-PD1 항체	1mg/kg
항-CS1 항체	10mg/kg
+항-PD1 항체	3mg/kg
항-CS1 항체	10mg/kg
+항-PD1 항체	0.3mg/kg
항-CS1 항체	10mg/kg
+항-PD1 항체	0.1mg/kg
항-CS1 항체	1mg/kg
+항-PD1 항체	1mg/kg
항-CS1 항체	1mg/kg
+항-PD1 항체	3mg/kg
항-CS1 항체	1mg/kg
+항-PD1 항체	0.3mg/kg
항-CS1 항체	1mg/kg
+항-PD1 항체	0.1mg/kg

[0167]

치료 조합물(들)	투여량 mg/kg(용량당)
항-CS1 항체	1mg/kg
+항-PD1 항체	0.03mg/kg
항-CS1 항체	10mg/kg
+항-PD1 항체	0.03mg/kg
항-CS1 항체	1mg/kg
+항-PD1 항체	3mg
항-CS1 항체	10mg/kg
+항-PD1 항체	3mg
항-CS1 항체	1mg/kg
+항-PD1 항체	8mg
항-CS1 항체	10mg/kg
+항-PD1 항체	8mg

[0168]

[0169] 이 표는 항-CS1 및 항-PD1 항체의 예시적인 투여량 범위를 제공하지만, 본 발명의 제약 조성물을 제제화할 때, 임상의는 치료되는 환자의 상태에 의해 따라 바람직한 투여량을 이용할 수 있다. 예를 들어, 엘로투주맙은 바람직하게는 3주마다 약 10 mg/kg으로 투여할 수 있다. 니볼루맙은 바람직하게는 3주마다 약 0.03, 0.1, 1, 3, 0.1-10 mg/kg, 또는 3 또는 8 kg으로 투여될 수 있다.

[0170]

항-CS1 항체는 바람직하게는 약 0.1-20 mg/kg 또는 최대 내약 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 항-CS1 항체의 투여량은 약 3주마다 투여된다. 별법으로, 항-CS1 항체는 약 1 mg/kg의 항-CS1 항체의 제1 투여량, 약 3 mg/kg의 항-CS1 항체의 제2 투여량, 및 약 10 mg/kg의 항-CS1 항체의 제3 투여량을 투여하는 것을 포함하는 단계적 증가 투여 요법에 의해 투여될 수 있다.

[0171]

또 다른 특정 실시양태에서, 단계적 증가 투여 요법은 약 3 mg/kg의 항-CS1 항체의 제1 투여량 및 약 10 mg/kg의 항-CS1 항체의 제2 투여량을 투여하는 것을 포함한다.

[0172]

항-PD1 항체는 바람직하게는 약 0.03, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 20 mg/kg 이하, 또는 최대 내약 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 실시양태에서, 항-PD1 항체의 투여량은 약 3주마다 투여된다. 별법으로, 항-PD1 항체는 약 0.1 mg/kg의 항-PD1 항체의 제1 투여량, 약 0.3 mg/kg의 항-PD1 항체의 제2 투여량, 및 약 1 mg/kg의 항-PD1 항체의 제3 투여량을 투여하는 것을 포함하는 단계적 증가 투여 요법에 의해 투여될 수 있다. 별법으로, 항-PD1 항체는 약 0.3 mg/kg의 항-PD1 항체의 제1 투여량, 약 1 mg/kg의 항-PD1 항체의 제2 투여량, 및 약 3 mg/kg의 항-PD1 항체의 제3 투여량을 투여하는 것을 포함하는 단계적 증가 투여 요법에 의해 투여될 수 있다.

[0173]

또 다른 특정 실시양태에서, 단계적 증가 투여 요법은 약 1 mg/kg의 항-PD1 항체의 제1 투여량 및 약 3 mg/kg의 항-PD1 항체의 제2 투여량을 투여하는 것을 포함한다.

[0174]

또 다른 특정 실시양태에서, 단계적 증가 투여 요법은 약 3 mg의 항-PD1 항체의 제1 투여량 및 약 8 mg의 항-PD1 항체의 제2 투여량을 투여하는 것을 포함한다.

[0175]

또한, 본 발명은 약 6주마다 항-CS1 항체의 증가하는 투여량을 투여하는 것을 포함하는 단계적 증가 투여 요법을 제공한다.

[0176]

한 실시양태에서, 항-CS1 항체는 유도 단계의 (1) 제1주의 제1일, (2) 제2주의 제1일, (3) 제3주의 제1일, (4) 제4주의 제1일, (5) 제5주의 제1일, (6) 제6주의 제1일, (7) 제7주의 제1일 및 (8) 제8주의 제1일에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD1 항체는 유도 단계의 (1) 제1주의 제1일, (2) 제4주의 제1일 및 (3) 제7주의 제1일에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-CS1 항체는 유지 단계의 (1) 제10주의 제1일 및 (2) 제15주의 제1일

에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD1 항체는 (1) 유지 단계의 제10주의 제1일에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 유지 단계는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20회 또는 그 초과의 사이클 동안 반복된다.

[0177] 사용된 실제 투여량은 환자의 요구 사항 및 치료되는 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량보다 적은 더 적은 투여량으로 개시된다. 그 후, 상황에 따라 최적 효과에 도달할 때까지 투여량을 소량 증가시킨다. 편의상, 1일 총 투여량은 원하는 경우 나누어 하루 동안 일부씩 투여할 수 있다. 간헐적 요법 (예를 들어, 3주 중 1주 또는 4주 중 3주)을 사용할 수도 있다.

[0178] 구체적인 특정 실시양태에서, 항-CS1 항체 및 항-PD-1 항체는 하기 투여 요법 중 하나에 따라 투여된다:

(a) 4주 동안 매주 10 mg의 항-CS1 항체 및 2주마다 3 mg/kg의 항-PD-1 항체;

(b) 4주 동안 매주 10 mg의 항-CS1 항체 및 2주마다 1 mg/kg의 항-PD-1 항체;

(c) 2주마다 10 mg의 항-CS1 항체 및 3주마다 3 mg/kg의 항-PD-1 항체; 및

(d) 3주마다 10 mg의 항-CS1 항체 및 2주마다 3 mg/kg의 항-PD-1 항체.

[0183] 항-PD1 항체는 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지 초기 치료 사이클 후에 2주마다 1회 투여될 수 있다.

[0184] 다른 실시양태에서, 항-CS1 항체 및 항-PD-1 항체는 항-CTLA-4 항체 (예를 들어, 이필리무맙 또는 트레멜리무맙)와 조합될 수 있고, 하기 투여 요법 중 하나에 따라 투여될 수 있다:

(a) 4주 동안 매주 10 mg의 항-CS1 항체 및 3주마다 1 mg/kg의 항-CTLA-4 항체 및 3 mg/kg의 항-PD-1 항체;

(b) 4주 동안 2주마다 10 mg의 항-CS1 항체 및 3주마다 1 mg/kg의 항-CTLA-4 항체 및 3 mg/kg의 항-PD-1 항체;

(c) 4주 동안 매주 10 mg의 항-CS1 항체 및 2주마다 1 mg/kg의 항-CTLA-4 항체 및 3 mg/kg의 항-PD-1 항체; 및

(d) 3주 동안 매주 10 mg의 항-CS1 항체 및 2주마다 1 mg/kg의 항-CTLA-4 항체 및 3 mg/kg의 항-PD-1 항체.

[0189] 항-PD1 항체는 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지 초기 치료 사이클 후에 2주마다 1회 투여될 수 있다.

[0190] IMiD의 첨가를 포함하는 조합에 대해, 치료를 위한 권장 용량을 제공하는 것은 처방 의사의 기술 내일 것이다. 탈리도마이드에 대해 제안된 용량은 50 mg, 100 mg 또는 200 mg을 포함하고, 1개월 사이클의 일부로서 투여하는 경우, 제1일 내지 제14일에 탈리도마이드를 투여한다. 레날리도마이드에 대해 제안된 용량은 1일 1회 25 mg을 포함하고, 1개월 사이클의 일부로서 투여하는 경우, 제1일 내지 제21일에 레날리도마이드를 투여한다. 포말리도마이드에 대해 제안된 용량은 1일 1회 1 mg, 2 mg, 3 mg 또는 4 mg을 포함하고, 1개월 사이클의 일부로서 투여하는 경우, 제1일 내지 제21일에 포말리도마이드를 투여한다.

[0191] 텍사메타손의 첨가를 포함하는 조합의 경우, 치료를 위한 권장 용량을 제공하는 것은 처방 의사의 기술 내일 것이다. 저-용량 텍사메타손의 제안된 용량은 다음을 포함한다: 1일 1회 28 mg을 투여하고, 1개월 사이클의 일부로서 투여하는 경우, 저-용량 텍사메타손을 제1, 8, 15, 22일에 (사이클 1 및 2); 제1일 및 제15일에 (사이클 3 내지 18); 및 제1일에 (사이클 19 이후) 투여한다. 고-용량 텍사메타손에 대한 제안된 용량은 다음을 포함한다: 1일 1회 40 mg을 투여하고, 1개월 사이클의 일부로서 투여하는 경우, 저-용량 텍사메타손을 제8일 및 제22일에 (사이클 3 내지 18); 제8, 15 및 22일에 (사이클 19 이후) 투여한다. IV 텍사메타손에 대한 제안된 용량은 다음을 포함한다: 1일 1회 8 mg을 IV 투여하고, 1개월 사이클의 일부로서 투여하는 경우, 텍사메타손을 제1, 8, 15, 및 22일에 (사이클 1 및 2); 제1일 및 제15일에 (사이클 3 내지 18) 및 제1일에 (사이클 19 이후) IV 투여한다.

[0192] 본 발명의 많은 측면을 실시함에 있어서, 생물학적 샘플은 바람직하게는 혈액, 혈액 세포 (적혈구 또는 백혈구)로부터 선택될 수 있다. 샘플의 세포를 사용하거나, 세포 샘플의 용해물을 사용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 생물학적 샘플은 혈액 세포를 포함한다.

[0193] 본 발명에서 사용하기 위한 제약 조성물은 의도된 목적을 달성하기 위한 유효량의 동시 자극 경로 조절제의 하나 또는 조합물을 포함하는 조성물을 포함할 수 있다. 치료 유효량은 증상 또는 상태를 개선시키는 활성 성분의 양을 지칭한다. 인간의 치료 효능 및 독성을 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 제약 절차, 예를 들어

ED50 (집단의 50%에서 치료상 유효한 용량) 및 LD50 (집단의 50%에 치명적인 용량)에 의해 예측될 수 있다.

[0194] 항-PD1 작용제 또는 항-CS1 작용제의 "치료 유효량"은 환자의 적응증 및 질병의 종종도에 따라 전형적인 용량의 1 내지 14배 또는 그 초과일 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 임의의 장애에 대한 항-PD1 작용제 또는 항-CS1 작용제의 치료상 관련된 용량은 처방된 용량 또는 표준 용량보다, 예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250배 또는 300배 더 많을 수 있다. 별법으로, 치료상 관련된 항-PD1 작용제 또는 항-CS1 작용제의 용량은 예를 들어, 약 1.0x, 약 0.9x, 0.8x, 0.7x, 0.6x, 0.5x, 0.4x, 0.3x, 0.2x, 0.1x, 0.09x, 0.08x, 0.07x, 0.06x, 0.05x, 0.04x, 0.03x, 0.02x 또는 0.01x일 수 있다.

[0195] 순차적 투여 요법이 치료에 유용할 수 있는 장애는 흑색종, 전립선암 및 폐암 중의 하나 이상을 포함하고, 또한 예를 들어 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 림프모구성 백혈병, 및 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구성 백혈병 (Ph+ ALL)을 포함하는 백혈병, 편평세포 암종, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 신경교종, 위장암, 신장암, 난소암, 간암, 결장직장암, 자궁내막암, 신장암, 전립선암, 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암, 다형성 아교모세포종, 자궁경부암, 위암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장 암종 및 두경부암, 위암, 생식 세포 종양, 소아 육종, 비강 및 부비동 천연 킬러, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 비만세포종 및 비만세포증과 관련된 임의의 증상을 포함한다. 또한, 장애는 색소성 두드러기, 비만세포증, 예컨대 미만성 피부 비만세포증, 인간의 고립 비만세포종, 및 개 비만세포종 및 수포성, 흥피증성 및 모세혈관 확장성 비만세포증과 같은 일부 희귀한 아형, 연관된 혈액학적 장애, 예컨대 골수증식성 또는 골수이형성 증후군을 갖는 비만세포증, 또는 급성 백혈병, 비만세포증과 관련된 골수증식성 장애, 비만세포 백혈병을 포함한다. 다양한 추가의 암이 또한 예를 들어 다음을 포함하는 단백질 티로신 키나제 관련 장애의 범위 내에 포함된다: 방광, 유방, 결장, 신장, 간, 폐, 난소, 췌장, 위, 자궁 경부, 갑상선, 고환, 특히 고환 정상피종 및 피부의 암종; 편평세포 암종; 위장관 기질 종양 ("GIST"); 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 텔세포 림프종 및 베켓 림프종을 포함하는 림프계 계통의 조혈 종양; 급성 및 만성 골수성 백혈병 및 전골수성 백혈병을 포함하는 골수 계통의 조혈 종양; 섬유육종 및 횡문근 육종을 포함하는 간엽 기원의 종양; 흑색종, 정상피종, 기형암종, 신경모세포종 및 신경교종을 포함하는 다른 종양; 성상세포종, 신경교종 및 신경초종을 포함하는 중추 및 말초 신경계의 종양; 섬유육종, 횡문근 육종 및 골육종을 포함하는 간엽 기원의 종양; 흑색종, 색소성 건피종, 각화극세포종, 정상피종, 갑상선 여포암, 기형암종, 화학요법 불응성 비-정상피종성 생식세포 종양 및 카포시 육종을 포함한 다른 종양. 바람직한 특정 실시양태에서, 장애는 백혈병, 유방암, 전립선암, 폐암, 결장암, 흑색종 또는 고형 종양이다. 바람직한 특정 실시양태에서, 백혈병은 만성 골수성 백혈병 (CML), Ph+ ALL, AML, 이마티닙 내성 CML, 이마티닙 내약성 CML, 가속화된 CML, 림프아구성 발증기 CML이다.

[0196] 용어 "암", "암성" 또는 "악성"은 일반적으로 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는, 포유동물 또는 다른 유기체의 생리학적 병태를 지칭하거나 설명한다. 암의 예는 예를 들어 고형 종양, 흑색종, 백혈병, 림프종, 모세포종, 암종 및 육종을 포함한다. 이러한 암의 보다 구체적인 예는 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구성 백혈병 (Ph+ ALL), 편평세포 암종, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 신경교종, 위장암, 신장암, 난소암, 간암, 결장직장암, 자궁내막암, 신장암, 전립선암, 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암, 다형성 아교모세포종, 자궁경부암, 위암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장 암종 및 두경부암, 위암, 생식 세포 종양, 소아 육종, 비강 및 부비동 천연 킬러, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 만성 림프구성 백혈병 (CML)을 포함한다.

[0197] "고형 종양"은 예를 들어 육종, 흑색종, 결장 암종, 유방 암종, 전립선 암종 또는 다른 고형 종양 암을 포함한다.

[0198] "백혈병"은 혈액 형성 장기의 진행성 악성 질환을 지칭하고, 일반적으로 혈액 및 골수에서의 백혈구 및 그의 전 구체의 왜곡된 증식 및 발생을 특징으로 한다. 백혈병은 일반적으로 임상적으로 (1) 질병의 기간 및 특성 - 급성 또는 만성; (2) 관련된 세포의 유형; 골수 (골수성), 림프 (림프성) 또는 단핵구성; (3) 혈액 내의 비정상 세포의 수의 증가 또는 비-증가 - 백혈병성 또는 무백혈병성 (아백혈병성). 백혈병은 예를 들어 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 과립구성 백혈병, 만성 과립구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, 무백혈병성 백혈병, 무백혈성 백혈병, 호염기구성 백혈병, 모세포 백혈병, 소 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 피부 백혈병, 배아 백혈병, 호산구성 백혈병, 그로스 (Gross) 백혈병, 텔세포 백혈병, 혈모세포성 백혈병, 혈구모세포성 백혈병, 조직구성 백혈병, 출기세포 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 백혈구 감소성 백혈병, 림프성 백혈병, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 림프형성 백혈병, 림프양 백혈병, 림프육종 세포 백

혈병, 비만 세포 백혈병, 거핵세포성 백혈병, 미세골수모구성 백혈병, 단핵구성 백혈병, 골수모구성 백혈병, 골수양 과립구성 백혈병, 골수단핵구성 백혈병, 네겔리 (Naegeli) 백혈병, 형질세포 백혈병, 형질구성 백혈병, 전골수성 백혈병, 리더 (Rieder) 세포 백혈병, 실링 (Schilling) 백혈병, 줄기세포 백혈병, 아백혈병성 백혈병 및 미분화 세포 백혈병을 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명은 만성 골수양 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병 및/또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구성 백혈병 (Ph+ ALL)에 대한 치료를 제공한다.

[0199] 항-CS1 항체 및 항-PD1 항체를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 암 (예를 들어, 다발성 골수종을 포함하는 혈액암)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 바람직하게는, 조합 요법은 치료적 상승 효과를 나타낸다.

[0200] "치료적 상승 효과"는 치료제의 조합을 사용한 환자의 치료가 그의 최적 용량으로 사용된 조합의 각각의 개별 성분에 의해 달성된 결과보다 치료상 더 우수한 결과를 나타내는 현상을 말한다 (Corbett, T.H. et al., *Cancer Treatment Reports*, 66:1187 (1982)). 예를 들어, 치료상 우수한 결과는 환자가 a) 조합의 개별 구성 성분이 각각 조합에서와 동일한 용량으로 단일 요법으로 투여되는 경우보다 크거나 같은 치료상 이점을 얻으면서 더 적은 부작용 발생 빈도를 보이거나, 또는 b) 개별 성분으로 투여될 때의 조합(들) 내의 성분의 용량과 동일한 용량으로 각각의 구성 성분이 투여될 때, 조합의 각각의 개별 구성 성분을 사용한 치료보다 더 큰 치료상 이점을 얻으면서 용량 제한 독성을 보이지 않는 것이다. 따라서, 한 실시양태에서, 항-PD1 항체 및 항-CS1 항체의 투여는 어느 한 항체 단독 투여와 비교하여 치료에 대한 상승 효과를 갖는다.

[0201] 별법으로, 항-CS1 항체 및 항-PD1 항체의 조합 요법은 어느 한 항체 단독을 사용한 단일 요법과 비교하여 암 (예를 들어, 다발성 골수종) 억제에 대한 상가 (additive) 효과 또는 초상가적 (superadditive) 효과를 가질 수 있다. "상가적"은 각각의 개별 성분을 사용한 단일 요법에 의해 달성된 최상의 별개의 결과보다 더 큰 정도의 결과를 의미하고, "초상가적"은 상기 개별 결과의 합계를 초과하는 결과를 나타내기 위해 사용된다. 한 실시양태에서, 상가적 효과는 예를 들어, 파라단백질의 감소, 형질세포증의 감소, 시간 경과에 따른 골 병변의 감소, 전체 반응 속도의 증가 또는 중앙 또는 전체 생존의 증가로서 측정된다.

[0202] 다발성 골수종 질환의 반응 또는 진행은 특히 전형적으로 파라단백질의 감소 (또는 증가) 크기에 따라 측정된다. 그러나, 골수에서 형질세포증 (골수에서 형질세포의 백분율 증가)의 정도, 골 병변의 진행 및 연조직 형질세포증 (연조직 내에서 성장하는 악성 형질세포 종양)의 존재도 고려된다 스미스 (Smith, D. et al., *BMJ*, 346:f3863 (Jun. 26, 2013)]. 치료에 대한 반응은 다음을 포함할 수 있다:

완전한 반응
검출가능한 파라단백질이 없고 골수에서 임의의 연조직 형질세포증의 소멸 및 5% 미만의 형질세포.
매우 양호한 부분 반응
파라단백질의 90% 초과의 감소 또는 검출가능하지만 측정하기에는 너무 낮은 파라단백질.
부분 반응
파라단백질의 50% 초과의 감소.
변화가 없거나 안정한 질환
질환 반응 또는 진행 기준 미충족.
진행성 질환
파라단백질의 적어도 25% 증가 (적어도 5 g/L 증가), 새로운 골 병변 또는 형질세포증의 발생, 또는 고칼슘혈증 (보정된 혈청 칼슘 $> 2.65 \text{ mmol/L}$)

[0203]

[0204] 본원에 개시된 방법에 따라 치료되는 환자는 바람직하게는 다발성 골수종의 적어도 하나의 정후의 개선을 경험

한다. 한 실시양태에서, 치료된 환자는 완전한 반응 (CR), 매우 양호한 부분 반응 (VGPR), 부분 반응 (PR) 또는 안정한 질환 (SD)을 나타낸다.

[0205] 한 실시양태에서, 개선은 파라단백질의 감소 및/또는 연조직 형질세포종의 감소 또는 소멸에 의해 측정된다. 또 다른 실시양태에서, 병변은 방사선 활영으로 측정될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 세포학 또는 조직학을 사용하여 요법에 대한 반응성을 평가할 수 있다.

[0206] 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 임의의 방법에 따른 유효량의 항-PD1 항체 및 항-CS1 항체의 투여는 파라단백질의 감소, 연조직 조직 형질세포종의 감소 또는 소멸, CR, VGPR, PR, 또는 SD로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치료 효과를 생성한다. 또 다른 실시양태에서, 치료 방법은 항-PD1 항체 또는 항-CS1 항체 단독에 의해 달성된 것보다 우수한 비교가능한 임상적 이득율 ($CBR = CR + PR + SD \geq 6\text{개월}$)을 생성한다. 다른 실시양태에서, 임상적 이득율의 개선은 항-PD1 항체 또는 항-CS1 항체 단독에 비해 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 그 초과이다.

[0207] 항체

[0208] 용어 "항체"는 적어도 하나의 항체 유래 항원 결합 부위 (예를 들어, VH/VL 영역 또는 Fv 또는 CDR)를 포함하는 폴리펩티드를 설명한다. 항체는 알려진 형태의 항체를 포함한다. 예를 들어, 항체는 인간 항체, 인간화 항체, 이중특이적 항체 또는 키메라 항체일 수 있다. 항체는 또한 Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, 아피바디(AFFIBODY)®, 나노바디 또는 도메인 항체일 수 있다. 항체는 또한 다음 중의 임의의 이소형일 수 있다: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD 및 IgE. 항체는 천연 생성 항체일 수 있거나 또는 변형된 (예를 들어, 돌연변이, 결실, 치환, 비-항체 모이어티에 대한 접합에 의해) 항체일 수 있다. 예를 들어, 항체는 항체의 특성 (예를 들어, 기능적 성질)을 변화시키는 하나 이상의 변이체 아미노산 (천연 생성 항체와 비교하여)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 환자에서 항체에 대한 반감기, 이펙터 기능, 및/또는 면역 반응에 영향을 주는 많은 상기 변형이 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 용어 항체는 또한 적어도 하나의 항체 유래 항원 결합 부위를 포함하는 인공 폴리펩티드 구축물을 포함한다.

[0209] 항체는 또한 공지된 형태의 항체를 포함한다. 예를 들어, 항체는 인간 항체, 인간화 항체, 이중특이적 항체 또는 키메라 항체일 수 있다. 항체는 또한 Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, 아피바디®, 나노바디 또는 도메인 항체일 수 있다. 항체는 또한 다음 중의 임의의 이소형일 수 있다: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD 및 IgE. 항체는 천연 생성 항체일 수 있거나 또는 변형된 (예를 들어, 돌연변이, 결실, 치환, 비-항체 모이어티에 대한 접합에 의해) 항체일 수 있다. 예를 들어, 항체는 항체의 특성 (예를 들어, 기능적 성질)을 변화시키는 하나 이상의 변이체 아미노산 (천연 생성 항체와 비교하여)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 환자에서 항체에 대한 반감기, 이펙터 기능, 및/또는 면역 반응에 영향을 주는 많은 상기 변형이 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 용어 항체는 또한 적어도 하나의 항체 유래 항원 결합 부위를 포함하는 인공 폴리펩티드 구축물을 포함한다.

[0210] 본 발명의 병용 투여 요법은 조합물의 하나의 성분으로서의 항체의 사용을 포함할 수 있다. 예를 들어, CS-1 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 항체, 바람직하게는 엘로투주맙 및/또는 PD1에 특이적으로 결합하는 항체, 바람직하게는 니볼루맙을 사용한다.

[0211] 별법으로, 본 발명의 순차적 투여 요법은 조합물의 하나의 성분으로서의 항체의 사용을 포함할 수 있다. 예를 들어, CS-1 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 항체, 바람직하게는 엘로투주맙 및/또는 PD1에 특이적으로 결합하는 항체, 바람직하게는 니볼루맙을 사용한다.

[0212] "항체"라는 용어는 또한 가장 넓은 의미로 사용되고, 구체적으로 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다중 애피토프 특이성을 갖는 항체 조성물, 이중특이적 항체, 디아바디 (diabody), 키메라, 단일체 및 인간화 항체뿐만 아니라, 요구되는 생물학적 활성을 보이는 항체 단편 (예를 들어, Fab, F(ab')₂ 및 Fv)을 포함할 수 있다. 항체의 검출을 돋기 위한 생물학적 검정 (예를 들어, 방사성 동위 원소 표지, 형광 표지)에 사용하기 위해 항체를 표지할 수 있다.

[0213] 항체는 예를 들어 면역 항원으로서 사용하기 위해 재조합 방식으로 제조될 수 있는 무순상 폴리펩티드 또는 작은 관심 펩티드를 함유하는 단편을 사용하여 제조될 수 있다. 동물 면역에 사용되는 폴리펩티드 또는 올리고펩티드는 RNA의 번역으로부터 유래되거나 화학적으로 합성될 수 있고, 필요한 경우 단체 단백질에 접합될 수 있다. 펩티드에 화학적으로 커플링되는 통상적으로 사용되는 단체는 예를 들어 소 혈청 알부민 (BSA), 키홀 림펫 헤모시아닌 (KLH) 및 티로글로불린을 포함한다. 이어서, 커플링된 펩티드를 사용하여 동물 (예를 들어, 마

우스, 래트 또는 토끼)을 면역화한다.

- [0214] 용어 "항원 결정자"는 특정 항체와 접촉하는 분자의 부분 (즉, 에피토프)을 지칭한다. 단백질 또는 단백질의 단편을 사용하여 숙주 동물을 면역화할 때, 단백질의 많은 영역이 단백질의 제시된 영역 또는 3차원 구조에 특이적으로 결합하는 항체의 생산을 유도할 수 있고, 이를 각각의 영역 또는 구조는 항원 결정자로서 언급된다. 항원 결정자는 항체에 결합하기 위해 무순상 항원 (즉, 면역 반응을 유도하기 위해 사용된 면역원)과 경쟁할 수 있다.
- [0215] 문구는 "~에 특이적으로 결합하다"는 용어는 다른 생물 물질의 이질 집단의 존재 하에 표적의 존재를 결정짓는 결합 반응을 지칭한다. 따라서, 지정된 검정 조건 하에서, 특이적 결합 영역은 특정 표적에 우선적으로 결합하고, 시험 샘플에 존재하는 다른 성분에 유의한 양으로 결합하지 않는다. 이러한 조건 하에서 표적에 대한 특이적인 결합은 특정 표적에 대한 그의 특이성을 위해 선택된 결합 모이어티를 필요로 할 수 있다. 다양한 검정 포맷을 사용하여 특정 분석물과 특이적으로 반응하는 결합 영역을 선택할 수 있다. 일반적으로, 특이적 또는 선택적 반응은 배경 신호 또는 노이즈의 적어도 2배, 보다 일반적으로는 배경의 10배 초과일 것이다.
- [0216] 항-CS1 항체
- [0217] 본 발명에서 사용하기 적합한 항-인간-CS1 항체 (또는 이로부터 유도된 VH 및/또는 VL 도메인)는 관련 기술 분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 별법으로, 관련 기술 분야에서 인정된 항-CS1 항체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Bouchon et al., *J. Immunol.*, 167:5517-5521 (2001)]에 기재된 모노클로날 항체 mAb 162가 사용될 수 있고, 상기 문헌의 교시 내용은 그 전체가, 특히, 이 항체와 직접 관련된 부분이 본원에 참고로 포함된다. 또 다른 공지된 CS1 항체는 매튜 (Matthew) 등의 미국 특허 7,041,499에 기재된 항-CS1 항체를 포함하고, 이 특허의 교시 내용은 그 전체가, 특히 이 항체와 직접 관련된 부분이 본원에 참고로 포함된다. 다른 공지된 CS1 항체는 항-CS1 항체 Luc 63 및 Luc 4, Luc 12, Luc 23, Luc 29, Luc 32 및 Luc 37을 포함하는 동일한 에피토프를 공유하는 다른 항체, 항-CS1 항체 Luc 90 및 Luc 34, Luc 69 및 Luc X를 포함하는 동일한 에피토프를 공유하는 다른 항체, 및 윌리엄스 (Williams) 등의 미국 특허 7,709,610 (이의 교시 내용은 그 전체가, 특히, 이들 항체와 직접 관련된 부분이 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 항-CS1 항체 Luc2, Luc3, Luc15, Luc22, Luc35, Luc38, Luc39, Luc56, Luc60, LucX.1, LucX.2, 및 PDL-241을 포함한다. CS1에 결합하기 위해 관련 기술 분야에서 인정된 임의의 항체와 경쟁하는 항체도 사용할 수 있다.
- [0218] 예시적인 항-CS1 항체는 각각 서열식별번호: 17 및 18에 나타낸 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄, 또는 그의 항원 결합 단편 및 변이체를 포함하는 엘로투주맙 (BMS-901608 및 HuLuc63으로도 지칭됨)이다. 엘로투주맙은 PCT 공개 WO 2004/100898, WO 2005/10238, WO 2008/019376, WO 2008/019378, WO 2008/019379, WO 2010/051391, WO 2011/053321 및 WO 2011/053322에 기재된 인간화 IgG 항-CS-1 모노클로날 항체이고, 상기 공개의 교시내용은 본원에 참고로 포함된다. 엘로투주맙은 NK 세포를 통해 ADCC를 매개하는 것으로 알려져 있다 (van Rhee, F. et al., *Mol. Cancer Ther.*, 8(9):2616-2624 (2009)).
- [0219] 다른 실시양태에서, 항체는 엘로투주맙의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 2에 제시된 서열을 갖는 엘로투주맙의 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 1에 제시된 서열을 갖는 엘로투주맙의 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 2의 아미노산 31-35를 갖는 중쇄 CDR1; 서열식별번호: 2의 아미노산 50-66을 갖는 중쇄 CDR2; 서열식별번호: 2의 아미노산 99-108을 갖는 중쇄 CDR3; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 24-34를 갖는 경쇄 CDR1; 서열식별번호: 1의 아미노산 50-56을 갖는 경쇄 CDR2; 및 서열식별번호: 1의 아미노산 89-97을 갖는 경쇄 CDR3을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 2 및/또는 서열식별번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및/또는 VL 영역을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 상기 언급된 항체와 적어도 약 90%의 가변 영역 아미노산 서열 동일성 (예를 들어, 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 1과 적어도 약 90%, 95% 또는 99%의 가변 영역 동일성)을 갖는다.
- [0220] 항-PD1 항체
- [0221] 고친화도로 PD-1에 특이적으로 결합하는 HuMAb가 미국 특허 8,008,449에 개시되어 있다. 다른 항-PD-1 mAb는 예를 들어 미국 특허 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 및 8,354,509 및 PCT 공개 WO 2012/145493에 기재되어 있다. US 특허 8,008,449에 개시된 항-PD-1 HuMAb는 각각 다음 특성 중 하나 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어(BIACORE)® 바이오센서 시스템을 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정시에 1×10^{-7} M 이

하의 KD로 인간 PD-1에 결합하고, (b) 인간 CD28, CTLA-4 또는 ICOS에 실질적으로 결합하지 않고, (c) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시키고; (d) MLR 검정에서 인터페론- γ 생성을 증가시키고, (e) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시키고; (f) 인간 PD-1 및 시노몰거스 원숭이 PD-1에 결합하고; (g) PD-L1 및/또는 PD-L2의 PD-1에 대한 결합을 억제하고; (h) 항원-특이적 기억 반응을 자극하고; (i) Ab 반응을 자극하고; (j) 생체 내에서 종양 세포 성장을 억제한다. 본 발명에서 사용가능한 항-PD-1 Ab는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 상기 특성 중 적어도 하나, 바람직하게는 적어도 5개를 나타내는 mAb를 포함한다.

[0222] 바람직한 항-PD-1 Ab는 니볼루맙 (BMS-936558로도 언급됨)이다. 니볼루맙은 WO 2006/121168에서 5C4로 개시된 완전 인간 IgG4 항-PD-1 모노클로날 항체이다. 니볼루맙은 종양에 대한 세포 면역 반응을 증가시키는 것으로 알려져 있다 (Brahmer, J.R. et al., *J. Clin. Oncol.*, 28:3167-3175 (2010)). 본 방법에서 사용할 수 있는 또 다른 항-PD-1 Ab는 펜브롤리주맙이다 (Hamid et al., *N. Engl. J. Med.*, 369 (2):134-144 (2013)).

[0223] 개시된 방법에 사용가능한 항-PD-1 Ab는 또한 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 인간 PD-1에 대한 결합을 위해 니볼루맙과 교차 경쟁하는 단리된 Ab를 포함한다 (예를 들어, 미국 특허 8,008,449; WO 2013/173223). Ab가 항원에 대한 결합을 위해 교차 경쟁하는 능력은 이들 Ab가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하고 상기 특정 에피토프 영역에 대한 다른 교차 경쟁 Ab의 입체를 입체적으로 방해한다는 것을 나타낸다. 이러한 교차 경쟁 Ab는 PD-1의 동일한 에피토프 영역에 결합함으로써 니볼루맙과 매우 유사한 기능적 특성을 가질 것으로 기대된다. 교차 경쟁 Ab는 비아코어® 검정, ELISA 분석 또는 유세포 분석과 같은 표준 PD-1 결합 검정에서 니볼루맙과 교차 경쟁하는 그의 능력을 기초로 하여 쉽게 확인할 수 있다 (예를 들어, WO 2013/173223 참조).

[0224] 인간 대상체에게 투여하기 위해, 이들 항-PD-1 Ab는 바람직하게는 키메라 Ab, 보다 바람직하게는 인간화 또는 인간 Ab이다. 이러한 키메라, 인간화 또는 인간 mAb는 관련 기술 분야에 잘 알려진 방법에 의해 제조되고 단리될 수 있다. 개시된 발명의 방법에 사용할 수 있는 항-PD-1 Ab는 또한 상기 Ab의 항원-결합 부분을 포함한다. Ab의 항원-결합 기능은 전장 Ab의 단편에 의해 수행될 수 있음이 충분히 입증되었다. Ab의 "항원-결합 부분"이라는 용어 내에 포함되는 결합 단편의 예는 (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디슬퍼드 다리에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')2 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 및 (iv) Ab의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편을 포함한다. 본 발명에 사용하기 적합한 항-PD-1 항체 (또는 이로부터 유래된 VH 및/또는 VL 도메인)는 관련 기술 분야에 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다.

[0225] 예시적인 항-PD-1 항체는 각각 서열식별번호: 4 및 3에 제시된 서열, 또는 그의 항원 결합 단편 및 변이체를 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 니볼루맙이다.

[0226] 다른 실시양태에서, 항체는 니볼루맙의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 갖는다. 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 4에 제시된 서열을 갖는 니볼루맙의 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 3에 제시된 서열을 갖는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열식별 번호: 3의 아미노산 24-34를 갖는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 3의 아미노산 50-56을 갖는 경쇄 CDR2 및 서열식별 번호: 3의 아미노산 89-97을 갖는 경쇄 CDR3; 및 서열식별번호: 4의 아미노산 31-35를 갖는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 4의 아미노산 50-66을 갖는 중쇄 CDR2 및 서열식별번호: 4의 아미노산 99-102를 갖는 중쇄 CDR3을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 4 및/또는 서열식별번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및/또는 VL 영역을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 상기 언급된 항체와 동일한 PD-1 상의 에피토프에 결합하기 위해 경쟁하고/하거나 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 상기 언급된 항체와 적어도 약 90%의 가변 영역 아미노산 서열 동일성 (예를 들어, 서열식별번호: 3 또는 서열식별번호: 4와 적어도 약 90%, 95% 또는 99%의 가변 영역 동일성)을 갖는다.

[0227] 키트

[0228] 상기 설명되거나 제안된 진단 및 치료 용도에 사용하기 위해, 키트가 또한 본 발명에 의해 제공된다. 이러한 키트는 예를 들어 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기 수단을 밀폐 상태로 수용하도록 구획화된 이동 수단을 포함할 수 있고, 각각의 용기 수단은 본 방법에 사용되는 별개의 요소 중 하나를 포함한다. 예를 들어, 용기 수단 중 하나는 제약상 허용되는 양의 항-CS1 항체 및/또는 항-PD1 항체를 함유하는 하나 이상의 바이알을 포함할 수 있다.

[0229] 본 발명의 키트는 전형적으로 상기한 용기 및 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기 및 사용 설명서가 있는 포장 삽입물을 포함하는, 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 물질을 포함하는 하나 이상의 다른 용기를 포함할 것

이다. 상기 조성물이 특정 치료 또는 비-치료 용도에 사용됨을 나타내기 위한 라벨이 용기 상에 존재할 수 있고, 또한 상기한 바와 같이 생체내 또는 시험관내 사용에 대한 지시를 나타낼 수 있다.

[0230] 또한, 키트는 본 발명의 방법을 실시하기 위한 지시 (즉, 프로토콜)를 포함하는 사용 설명 자료를 포함할 수 있다. 사용 설명 자료는 일반적으로 서면 자료 또는 인쇄 자료를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 상기 사용 설명을 저장하고 이를 최종 사용자에게 전달할 수 있는 임의의 매체가 본 발명에 의해 고려된다. 이러한 매체는 전자적 저장 매체 (예를 들어, 자기 디스크, 테이프, 카트리지, 칩 등), 광학 매체 (예를 들어, CD-ROM) 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 상기 매체는 상기 사용 설명 자료를 제공하는 인터넷 사이트에 대한 주소를 포함할 수 있다.

[0231] 키트는 또한 예를 들어 개체로부터 생물학적 샘플을 수득하기 위한 수단을 포함할 수 있다. 개체로부터 생물학적 샘플을 수득하기 위한 수단, 예를 들어, 카테테르, 주사기 등은 관련 기술 분야에서 잘 알려져 있고, 본원에서 상세하게 논의되지 않는다.

[0232] 또한, 본원은 상기 방법에 사용하기 적합한 치료 유효량으로 니볼루맙과 같은 항-PD1 항체 및 엘로투주맙과 같은 항-CS1 항체 및 제약상 허용되는 단체를 함유하는 제약 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 선택적으로 또한, 예를 들어, 암 (예를 들어, 혈액암, 예컨대 다발성 골수종) 환자에게 조성물을 투여하기 위해 사용자 (예를 들어, 의사, 간호사 또는 환자)가 그 안에 함유된 조성물을 투여할 수 있게 하는, 투여 스케줄을 포함하는 사용 설명서를 포함할 수 있다. 키트에는 주사기도 포함될 수 있다.

[0233] 선택적으로, 키트는 상기 제공된 방법에 따라 단일 투여를 위한 항-PD1 항체 또는 항-CS1 항체의 유효량을 각각 함유하는 단일 투여 제약 조성물의 다중 패키지를 포함한다. 제약 조성물(들)을 투여하는데 필요한 도구 또는 장치가 또한 키트에 포함될 수 있다. 예를 들어, 키트는 일정량의 항-PD1 항체 또는 항-CS1 항체를 함유하는 하나 이상의 미리 채워진 주사기를 제공할 수 있다.

[0234] 한 실시양태에서, 본 발명은 인간 환자에서 암 (예를 들어, 다발성 골수종과 같은 혈액암)을 치료하기 위한 키트를 제공하고, 이 키트는 다음을 포함한다:

[0235] (a) 서열식별번호: 3에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 3에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD1 항체의 용량;

[0236] (b) 서열식별번호: 2에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 11에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CS1 항체의 용량; 및

[0237] (c) 본원에 기재된 방법에서 항-PD1 항체 및 항-CS1 항체를 사용하기 위한 설명서.

[0238] 본 발명은 본원에 개시된 실시양태에 의해 그 범위가 제한되지 않고, 이들은 본 발명의 개별적인 측면의 단일 예시로서 의도되고, 기능적으로 동등한 것은 모두 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본원에서 설명되는 것들 이외에, 본 발명의 모델 및 방법에 대한 다양한 변형은 상기 설명 및 교시내용으로부터 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 유사하게 본 발명의 범위 내에 속한다. 상기한 변형 또는 다른 실시양태가 본 발명의 진정한 범위 및 사상을 벗어나지 않고 실시될 수 있다.

[0239] 하기 대표적인 실시예는 다양한 실시양태 및 그의 균등물에서 본 발명의 실시에 적용될 수 있는 중요한 부가적인 정보, 예시 및 지침을 포함한다. 이들 실시예는 본 발명을 예시하는 것을 돋기 위한 것이고, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않고, 그 범위를 제한하는 것으로 고려되지 않아야 한다.

[0240]

참고 문헌

- 1) Li, B. et al., "Anti-programmed death-1 synergizes with granulocyte macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor cell immunotherapy providing therapeutic benefit to mice with established tumors", *Clin. Cancer Res.*, 15:1623-1634 (Mar. 1, 2009).
- 2) Fransen, M.F. et al., "Controlled local delivery of CTLA-4 blocking antibody induces CD8 T cell dependent tumor eradication and decreases risk of toxic side effects", *Clin. Cancer Res.* (2013).

[0241]

물질 및 방법

[0242]

세포주

[0243]

pFB-GFP 또는 pFB-hSLAMF7-GFP 플라스미드를 Lipo2000 (인비트로젠 (Invitrogen))을 사용하여 피닉스 (Phoenix) 세포 내로 형질감염시켰다. A20 또는 EG7 세포를 실온에서 2500 rpm에서 90분 동안 2라운드의 스펀 감염에 의해 폴리브렌 (시그마 (Sigma))과 함께 pFB-GFP 또는 pFB-hSLAMF7-GFP 바이러스로 형질도입하였다. 개별 클론을 선택하고 펑창시켰다. 동물 연구에 사용하기 전에, A20-GFP, A20-hSLAMF7-GFP, EG7-GFP 및 EG7-hSLAMF7-GFP 세포주를 마이코플라스마 및 병원체에 대해 분석하였다 (RADIL 시험).

[0244]

마우스

[0245]

모든 생체내 연구에 사용된 마우스는 달스 리버 (Charles River), 타코닉 (Taconic) 또는 잭슨 랩스 (Jackson Labs)로부터 얻은 8주 내지 10주령의 Balb/c 또는 C57BL/6 마우스이었다. 연구는 IACUC에서 승인한 프로토콜을 사용하여 "실험 동물의 관리 및 사용 지침 (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)"의 표준에 따라 수행되었다.

[0246]

항체

[0247]

엘로투주맙은 인간화 항-인간 SLAMF7 항체, IgG1 (이전의 HuLuc63)이다. 마우스 IgG2a 이소형으로 엘로투주맙을 제조하기 위해, 플라스미드 # 303 pMuLuc63 (암비 (AbbVie)로부터 얻음)로부터의 VH를 증폭하고, 마우스 IgG2a 불변 영역을 함유하는 발현 벡터에 클로닝하여 pICOFSpur.mg2a (CS1.1)를 생성하였다. 플라스미드 #303 pMuLuc63으로부터의 VK를 증폭하고, 마우스 카파 불변 영역을 함유하는 발현 벡터에 클로닝하여 pICOFSneo.mK (CS1.1)를 생성하였다. 두 벡터를 CHO-S 세포 내에 동시-형질감염시키고 안정한 클론을 선택하였다. CHO-S 클론 Elo-mIgG2a로 명명된 CS1.1-mg2a #9G4는 항체 생산을 위해 규모를 확대하였다. 마우스 PD-1 이뮤노글로불린 융합 단백질으로 래트를 면역화하여 항-마우스 PD-1 항체 4H2를 생성하였다 (Li, B. et al., *Clin. Cancer Res.*, 15:1623-1634 (2009)). 항체의 마우스 PD-1에 대한 결합은 PD-1-이뮤노글로불린 융합체에 대한 ELISA에 의해, 및 마우스 PD-1을 발현하는 형질감염된 차이니즈 햄스터 난소 세포를 사용한 유세포 분석에 의해 밝혀졌다. 항체는 마우스 PD-1과 그의 리간드 PD-L1 또는 PD-L2 사이의 상호작용을 억제하는 그의 능력에 대해 선택되었다. 이 항체의 가변 (V) 영역 서열을 결정하고, VH 및 VK 서열을 Fc 수용체 결합을 제거하기 위해 D265A 돌연변이를 함유하는 뮤린 IgG1 불변 영역 상에 이식하였다 (PD-1-4H2-mg1-D265A). 키메라 항체를 발현하는 차이니즈 햄스터 난소 세포주를 선택하여 항체 생산에 사용하였다. 대조군 항체는 항-mIgG2a (클론 C1.18.4, 바이오엑스셀) 및 항-mIgG1, 마우스 IgG1 이소형을 갖는 항-디프테리아 독소 항체 (BMS)를 포함한다.

[0248]

세포 배양 조건

[0249]

A20 세포를 10%의 태아 소 혈청 (FBS), 0.05 mM 2-мер캅토에탄올로 보충된 RPMI 배지 (깁코 (Gibco))에서 배양하고; EG7 세포를 2 mM L-글루타민, 10% FBS, 1.5 g/L 중탄산나트륨, 4.5 g/L 글루코스, 10 mM HEPES, 1 mM 피루브산나트륨, 0.05 mM 2-мер캅토에탄올, 0.4 mg/ml G418 (EG7)로 보충된 RPMI 배지에서 배양하였다. 세포를 일주일에 3회 계대배양하고, 0.3×10^6 세포/ml의 농도로 유지시켰다.

[0250]

종양 연구

[0251]

A20 종양은 마우스의 후축부에 1×10^7 A20-GFP 또는 A20-hSLAMF7-GFP 세포를 피하 주사함으로써 확립되었다. 10-17일 후, 종양 부피를 결정하고, 평균 종양 부피가 $150-180 \text{ mm}^3$ 에 이르면 마우스를 무작위로 처리군으로 분

류하였다. EG7 종양은 0.5×10^7 EG7-GFP-hSLAMF7 세포를 마우스의 후측부에 피하 주사함으로써 확립되었다. 6-7일 후, 평균 종양 부피가 $90-120 \text{ mm}^3$ 에 이르면 마우스를 무작위로 처리군으로 분류하였다. 항체 용액을 BD 28-게이지 인슐린 주사기 (VWR, 미국 펜실베니아주 웨스트체스터)에 넣었다. PBS 내에 제제화된 200-400 μl 의 항체를 3일 또는 4일마다 1 내지 10 mg/kg의 용량으로 3회 내지 5회 복강내 (i.p.) 투여하였다. 종양 성장은 파울러 전자 디지털 캘리퍼스 (Fowler Electronic Digital Caliper)를 사용하여 1주 2회로 종양을 측정하여 결정하였다. 종양의 부피는 다음 식으로 계산되었다: $L \times W \times H / 2$ (여기서, L (길이)은 동물의 등쪽 평면에서 종양의 가장 긴 면이고, W (폭)는 동물의 등쪽 평면에서 길이에 수직인 가장 긴 측정치이고, H (높이)는 동물의 등에 수직인 가장 높은 지점에서 취해진다. 각각의 군에 대해, 종양이 없는 (TF) 마우스의 수를 평가하였다: 종양이 없는 마우스는 3회 연속 측정을 위해 종양 부피가 0인 마우스로 정의되었다. 종양 성장 지연 (TGD)은 대조군과 비교하여 선택된 부피에 도달하는 처리군의 지연이다: $TGD = T - C$. T = 처리군 종양이 미리 결정된 크기에 도달하는 데 필요한 중앙 시간 (일). C = 대조군 종양이 동일한 크기에 도달하는 데 필요한 중앙 시간 (일).

[0253] Elo-mIgG2a 혈청 분석

[0254] Elo-mIgG2a 항체의 약동학의 특성화를 위해, Balb/c 마우스에게 Elo-mIgG2a (1, 5 또는 10 mg/kg) 또는 mIgG2a (10 mg/kg)를 복강내 주사하였다. 혈액 샘플은 제1 투여 후 8시간, 제2 투여 직전, 마지막 투여 직전 및 마지막 투여 후 8시간에 채취하고, 혈청을 ELISA로 분석하였다. 넝크-이뮤노 맥시소르프 미량역가 (Nunc-Immuno MaxiSorp Microtiter) 플레이트를 4°C에서 밤새 PBS 내의 HuLuc63 항-개별특이형 모노클로날 항체로 코팅하였다. 혈청 샘플을 64,000배 희석하고, Elo-mIgG2a를 표준물질로 사용하였다. 플레이트를 세척하고, 마우스 IgG2a-HRP와 함께 1/1000로 50분 동안 실온에서 인큐베이팅하고, TMB 기질을 사용하여 측정하였다. 마우스 혈청 샘플 내의 Elo-mIgG2a 항체의 농도는 소프트맥스 프로(SOFTMAX® Pro)를 사용하여 M5 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스 (Molecular Devices))로 측정한 발광 강도로부터 계산된다.

[0255] 종양 세포의 단리 및 염색

[0256] 종양의 단일 세포 혼탁액을 24-웰 플레이트에서 주사기의 뒷면으로 종양을 해리함으로써 제조하였다. 세포 혼탁액을 70 μm 필터에 통과시키고, 펠렛화하고, 재현탁하고, 계수하였다. 그 후, 세포를 96-웰 플레이트에 염색을 위해 웰당 1×10^6 세포로 플레이팅하였다. 세포를 Fc 결합을 차단하는 2.4G2로 처리한 후, 항-hSLAMF7 (클론 162.1, 바이오레전드) 또는 항-mIgG2b로 염색하였다. 샘플을 FACSCanto 유세포 분석 (BD)으로 분석하였다.

[0257] 서열 목록의 간단한 설명

[0258] 본원에서 개시되는 핵산 및/또는 아미노산 서열을 포함하는 서열식별번호: 1 내지 서열식별번호: 8을 포함하는, "12430-PCT_ST25.txt"로 명명된 서열 목록이 전체적으로 본원에 참고로 포함된다. 이 서열 목록은 EFS를 통해 ASCII 텍스트 형식으로 본원과 함께 제출되었다. 서열 목록은 2015년 11월 21일에 처음 생성되었고, 크기는 10 KB이다.

[0259] 실시예

[0260] 실시예 1 - SLAMF7 cDNA를 pFB 레트로바이러스 벡터 내에 클로닝하는 방법

[0261] 인간 SLAM 패밀리 7 (hSLAMF7; 동의어: CS1-L)로부터의 cDNA 서열을 녹색 형광 단백질 (GFP)을 코딩하는 레트로바이러스 벡터 (pFB-IRES-GFP, 스트라타젠 (Stratagene)) 내에 클로닝하였다.

[0262] 벡터는 MLV 긴 말단 반복 (LTR) 영역이 측면에 있는 뮤린 백혈병 레트로바이러스 (MLV) 패키징 서열 및 다중 클로닝 부위 (MCS)를 함유한다.

[0263] 5' LTR은 DNA의 염색체 통합시 강한 프로모터로서 기능한다. pFB 플라스미드는 ECMV 내부 리보솜 진입 부위 (IRES), 이어서 GFP를 코딩하는 유전자를 포함하는 카세트를 함유한다.

[0264] 코딩되는 SLAMF7 단백질 서열의 클로닝된 서열은 도 1 (서열식별번호: 7)에 제시되어 있다.

[0265] 실시예 2 - 인간 SLAMF7을 발현하는 A20 마우스 종양 세포주의 생성 방법

[0266] A20 마우스 B 림프종 세포주를, GFP만 코딩하는 레트로바이러스로 또는 GFP 및 hSLAMF7 둘 모두를 코딩하는 레트로바이러스로 형질도입하였다. A20-GFP 및 A20-hSLAMF7-GFP 세포주를 서브클로닝하고, 개개의 클론을 선별하여 시험판 내에서 팽창시켰다. A20-GFP (클론 D3) 및 A20-hSLAMF7-GFP (클론 F11)를 배양액에서 유지시켰고, hSLAMF7 및 GFP의 발현을 제58일에 평가하여 hSLAMF7 발현의 안정성을 확인하였다.

- [0267] 세포를 PE-접합된 항-인간 SLAMF7 (클론 162.1, 바이오레전드)로 염색하고, GFP 및 hSLAMF7에 대해 양성으로 염색된 세포의 빈도를 결정하였다. 도 2a-b에 나타낸 바와 같이, GFP 및 hSLAMF7을 안정적으로 발현하는 A20 세포주를 수득하였다.
- [0268] 실시예 3 - 엘로투주맙이 A20 세포에서 발현되는 인간 SLAMF7에 결합하는지 결정하는 방법
- [0269] A20에서 발현되는 hSLAMF7이 엘로투주맙에 의해 인식되는지 결정하기 위해, A20-GFP 및 A20-hSLAMF7-GFP 세포를 엘로투주맙으로 염색하였다.
- [0270] A20-GFP 또는 A20-hSLAMF7-GFP 세포를 $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 엘로투주맙 (BMS)과 함께 인큐베이팅하고, 항-인간 IgG-PE 2차 항체로 2회 세척하고 이 항체와 함께 인큐베이팅하였다. GFP 및 hSLAMF7에 대해 양성으로 염색된 세포의 빈도는 유세포 분석을 사용하여 결정하였다.
- [0271] 엘로투주맙 결합을 나타내는 표면 염색은 도 3에 나타낸 바와 같이 A20-hSLAMF7-GFP 세포에서만 검출되었고, A20-GFP 세포에서는 검출되지 않았다.
- [0272] 실시예 4 - A20-hSLAMF7-GFP 종양 모델의 확립 방법
- [0273] 이 실험은 A20-hSLAMF7-GFP 세포가 피하 이식되어 생체 내에서 성장하는지 결정하기 위해 고안되었다.
- [0274] 1000만 개의 A20-GFP 또는 A20-hSLAMF7-GFP 세포를 면역적격 Balb/c 마우스에 이식하였다. A20-hSLAMF7-GFP 종양 성장은 70%의 수여자 마우스 (7/10)에서 관찰된 반면, A20-GFP 종양 성장은 100%의 수여자 마우스 (10/10)에서 관찰되었다 (a).
- [0275] 잠재적으로 Balb/c 마우스에서의 인간 SLAMF7의 면역원성으로 인해, 수여자 마우스의 10 내지 30%에서 종양의 완전한 퇴행이 관찰되었다.
- [0276] A20-hSLAMF7-GFP 종양 세포가 엘로투주맙 처리에 반응하기 위해서는, hSLAMF7의 발현 수준이 마우스에서 이식할 때 A20-hSLAMF7-GFP 세포에서 유지되는지를 결정하는 것이 중요하였다.
- [0277] 종양은 Balb/c 마우스의 후측부에 10^7 A20-GFP 또는 10^7 A20-hSLAMF7-GFP 세포를 피하 주사함으로써 확립되었다. 종양 성장은 디지털 캘리퍼스로 매주 2회 측정되었다 (도 4a 참조). 종양이 $2,000 \text{ mm}^3$ 에 도달하면 마우스를 안락사시켰다. 실험이 끝날 때까지 종양이 없는 동물의 수는 종양이 없는 (TF) 것으로 지정되었다.
- [0278] A20-GFP 또는 A20-hSLAMF7-GFP 종양으로부터 단리된 세포를 항-hSLAMF7 (클론 162.1, 바이오레전드) 또는 mIgG2b 이소형 대조군 항체 (MPC-11, 바이오레전드)로 염색하였다. 배양액 내에 유지된 모 A20 세포를 대조군으로 염색하였다. 샘플을 FACSCanto 유세포 분석기 (BD)에서 분석하고, GFP 및 hSLAMF7에 대해 양성인 세포의 백분율을 나타내었다.
- [0279] 종양 세포 접종 후 제45일에 마우스로부터 A20-hSLAMF7-GFP 및 A20-GFP 종양을 수거하고, 세포를 hSLAMF7에 대해 염색하였다 (도 4b 참조). 도시된 바와 같이, 인간 SLAMF7은 마우스로부터 단리된 A20-hSLAMF7-GFP 세포에서는 발현되지만, A20-GFP 또는 모 A20 세포에서는 발현되지 않았다. 따라서, A20-hSLAMF7-GFP 세포는 Balb/c 마우스에서 성장하고, hSLAMF7의 표면 발현을 유지한다.
- [0280] 실시예 5 - A20-hSLAMF7-GFP 종양 모델에서 ELO-G2A에 대한 용량 반응을 결정하는 방법
- [0281] 면역적격 마우스에서 엘로투주맙의 효능을 결정하기 위해, 엘로투주맙의 이뮤노글로불린 중쇄 불변 영역을 인간 IgG1로부터 마우스 IgG2a (mIgG2a)로 변경하였다. mIgG2a 이소형을 갖는 엘로투주맙 변이체는 Elo-mIgG2a로 지칭된다.
- [0282] SLAMF7-발현 OPM2 종양에 대한 엘로투주맙의 항-종양 활성은 0.1, 0.5, 1 및 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 투여량으로 SCID 마우스에서 특성화되었다 (Tai, Y. et al., *Blood*, 112:1329-1337 (2008)). 항-PD1과 조합되는 Elo-mIgG2a의 최적 용량을 결정하기 위해, 3개의 용량, 즉 1, 5 및 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 을 선택하였다.
- [0283] A20-hSLAMF7-GFP 종양을 갖는 마우스를 그들의 종양이 평균 크기 $180.1 \pm 87.3 \text{ mm}^3$ 에 도달할 때 다른 처리군으로 무작위 배정하였다. A20-GFP 종양을 갖는 마우스의 평균 종양 크기는 $193.3 \pm 133.2 \text{ mm}^3$ 이었고; 처리군은 용량 1, 5 및 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 Elo-mIgG2a를 사용한 처리로 이루어졌다. 대조군은 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 에서 mIgG2a 대조군 항체 (바

이오엑스셀)를 투여받았다. 투여는 제14일, 17일, 21일, 24일 및 28일에 실시되었다. 실험은 제59일에 종료되었다.

- [0284] Elo-mIgG2a의 항-종양 활성을, A20-hSLAMF7-GFP 종양 (G3, G4 및 G5) 또는 hSLAMF7을 발현하지 않기 때문에 Elo-mIgG2a 활성에 반응하지 않아야 하는 A20-GFP 종양 (G1)을 갖는 마우스에서 시험하였다. Elo-mIgG2a 항체에 대한 대조군으로서, A20-hSLAMF7-GFP를 갖는 마우스를 항-마우스 IgG2a 항체 (G2)로 처리하였다.
- [0285] 개별 마우스의 종양 부피는 도 5a-5e에 제시된다. 5개의 처리군에 걸친 평균 및 중앙 종양 부피를 도 6에 제시한다. 대조군 항체 (Iso 10 mg/kg)와 비교한 상이한 처리군의 종양 성장 지연 (TGD)을 4개의 미리 결정된 종양 부피에서 계산하고, 도 7에 제시한다. TGD는 1 mg/kg (n=6), 5 mg/kg (n=8) 및 10 mg/kg (n=8) 마우스에서 계산되었다.
- [0286] 대조군 (G2)과 Elo-mIgG2a 처리군 (G3, G4 및 G5)의 비교는 10 mg/kg의 용량이 1 또는 5 mg/kg의 용량에 비해 더 강한 항-종양 활성을 나타냄을 입증하였다 (도 5a-e 및 도 6 참조). 또한, 종양 성장 지연은 분석된 모든 종양 부피에서 1 mg/kg Elo-mIgG2a 또는 이소형 처리군에 비해 10 mg/kg Elo-mIgG2a 군에서 증가하였다 (도 7 참조). 중요하게는, 10 mg/kg Elo-mIgG2a는 A20-GFP 종양 (G1)을 갖는 마우스에서 항-종양 활성을 나타내지 않았다 (도 5a-e 참조). 이러한 결과에 비추어, 10 mg/kg의 Elo-mIgG2a가 후속 실험에서 항-PD1과 조합하도록 선택되었다.
- [0287] 실시예 6 - 종양 보유 BALB/C 마우스에서 ELO-mIgG2A의 약동학적 분석을 수행하는 방법
- [0288] 종양 보유 Balb/c 마우스에서 Elo-mIgG2a 항체의 약동학적 분석을 평가하였다.
- [0289] 혈액 샘플을 실시예 5에 기재된 종양 보유 마우스로부터 다양한 시점에서 수거하였다. 혈액을 처리 전 (사전 채혈, 제14일), 제1 투여 후 8시간 (제15일), 제2 투여 직전 (제17일), 마지막 투여 직전 (제28일), 마지막 투여 후 8시간 (제29일)에 수거하였다. N = 3-9 마리의 마우스/군.
- [0290] 혈청을 효소-연결 면역 흡착 검정 (ELISA)에 의해 분석하였다. 혈청 샘플은 64,000배 희석되었다. 엘로투주맙에 대한 항-개별특이형 모노클로날 항체 (BMS)를 사용하여 마우스 혈청 샘플에서 Elo-mIgG2a를 포획하였다. 포획된 Elo-mIgG2a를 항-마우스 IgG2a-HRP를 사용하여 검출하고, TMB 기질을 사용하여 측정하였다.
- [0291] A20-hSLAMF7-GFP 종양을 갖는 마우스로부터 수득한 혈청 샘플에서 Elo-mIgG2a 농도의 측정은 최대 항-종양 활성이 10 mg/kg 용량의 Elo-mIgG2a에 대해 110 ± 49 (제2 투여 전) - $357 \pm 111 \mu\text{g/mL}$ (마지막 투여 후)와 상관 관계가 있는 반면, 보다 낮은 생물학적 활성은 1 mg/kg 용량의 Elo-mIgG2a에 대한 5 ± 2 - $27 \pm 7 \mu\text{g/mL}$ 의 수준과 상관 관계가 있음을 보여주었다 (도 8).
- [0292] Elo-mIgG2a의 혈청 수준은 10 mg/kg 용량의 Elo-mIgG2a에 대해 A20-hSLAMF7-GFP 및 A20-GFP 종양 보유 마우스 (110 ± 49 - $357 \pm 111 \mu\text{g/mL}$ 대 102 ± 30 - $381 \pm 43 \mu\text{g/mL}$)을 갖는 마우스에서 유사하였다.
- [0293] 실시예 7 - A20-hSLAMF7-GFP 종양 세포가 PD-L1을 발현하는지 결정하는 방법
- [0294] 항-PD1 항체가 A20-hSLAMF7-GFP 종양의 성장에 영향을 주는지 결정하기 위해, 본 발명자들은 먼저 PD1 리간드인 PD-L1이 A20 종양 세포에서 발현되는지 조사하였다.
- [0295] PD-L1 발현의 유세포 분석을 결정하고, 도 9에 제시한다. 세포는 염색되지 않았거나 (히스토그램의 제1 피크 내 밝은 회색 음영 선) 또는 래트 IgG2b (RTK4530, 바이오레전드) (히스토그램의 제1 피크 내의 어두운 바깥쪽 선) 또는 래트 항-마우스 PD-L1 (10F.9G2, 바이오레전드) (히스토그램의 제2 피크 내의 어두운 선)로 염색되었다.
- [0296] 결과는 A20-hSLAMF7-GFP 및 A20-GFP 세포 둘 모두가 모 A20 세포에서와 유사한 높은 수준의 PD-L1을 발현한다는 것을 보여주었다 (도 9 참조).
- [0297] 이들 데이터는 A20 세포에 의해 발현되는 종양 항원인 SLAMF7을 표적으로 하는 엘로투주맙 및 T 세포 상의 PD1 수용체와 A20 종양 세포 상의 PD-L1 사이의 상호작용을 차단함으로써 T 세포를 활성화하는 항-PD1 항체의 조합 요법에 대한 근거를 제공하였다.
- [0298] 실시예 8 - A20-hSLAMF7-GFP 마우스 종양 모델에서 엘로투주맙을 항-PD1 mAb와 조합한 치료 효과를 평가하는 방법
- [0299] 차단 항-PD1 항체 (PD-1-4H2-mg1-D265A)와 조합된 Elo-mIgG2a의 치료 활성을 A20-hSLAMF7-GFP 종양 모델에서

시험하였다.

- [0300] Elo-mIgG2a를 10 mg/kg으로 사용하고, 항-PD1 항체를 3 mg/kg 및 1 mg/kg에서 시험하여 조합 치료 활성을 평가하였다. A20-hSLAMF7-GFP 종양을 보유한 마우스는 종양의 평균 크기가 $156.6 \pm 63.1 \text{ mm}^3$ 에 도달한 제10일에 다른 처리군으로 무작위 배정되었다. Elo-mIgG2a 투여는 제10일, 14일, 17일, 21일 및 24일 (5회 투여)에 실시되었다. 항-PD-1 또는 mIgG1 투여는 제10일, 14일 및 17일 (3회 투여)에 실시되었다. 실험은 제44일에 종료되었다. 종양 부피를 1주 2회로 측정하였다. 군당 종양이 없는 (TF) 마우스의 수를 각각의 군에 대해 나타내었다.
- [0301] 도 10a-f에 도시된 바와 같이, Elo-mIgG2a와 항-PD-1의 조합 치료는 단일 작용제로서의 Elo-mIgG2a 또는 항-PD-1보다 놀라운 항-종양 활성을 증가시킨다. 특히, 곡선 프로파일의 분석은 이소형 처리된 대조군 (G1)에서의 0/9 종양이 없는 마우스에 비해 Elo-mIgG2a 군 (G4)에서 2/9 종양이 없는 마우스를 보여주었다. 3 mg/kg 또는 1 mg/kg의 항-PD1 처리시에 2/9 종양이 없는 마우스 (G2, G3)가 생성되었다.
- [0302] Elo-mIgG2a와 함께 항-PD1 항체를 첨가하면 강력한 상승 효과가 있는 결과가 얻어졌다. 특히, 항-PD1 항체의 첨가는 Elo-mIgG2a의 치료 활성을 유의하게 개선하여, 항-PD1이 3 mg/kg (G5)로 사용될 때는 8/9 종양이 없는 마우스를, 항-PD1이 1 mg/kg (G6)으로 사용될 때는 4/9 종양이 없는 마우스를 유도하였다.
- [0303] 종양 이식 후 제21일에 상이한 처리군의 비교는 Elo-mIgG2a와 항-PD-1의 조합 처리에 대해, 특히 항-PD1 항체를 3 mg/kg의 용량으로 투여할 때 현저하게 감소된 종양 부피를 보여주었다.
- [0304] 도 11b에 도시된 바와 같이, 제21일에 수행된 통계 분석은 Elo-mIgG2a + PD1 3 mg/kg 조합이 Elo-mIgG2a 단독 ($p=0.0270$) 또는 항-PD1 3 mg/kg 단독 ($p=0.0305$)에 비해 종양 부피의 현저한 감소를 유도한다는 것을 보여주었다.
- [0305] 결론
- [0306] 상기한 결과에 비추어, 엘로투주맙과 IgG2a 이소형 (Elo-mIgG2a)의 조합은 면역적격 Balb/c 마우스에서 hSLAMF7을 발현하는 A20 종양 세포에 대한 항-종양 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이 활성은 마우스 혈청에서 관찰된 Elo-mIgG2a의 수준과 관련되었다. 엘로투주맙과 항-PD1 항체의 조합은 상승적 항종양 활성을 보였다.
- [0307] 본 연구는 다발성 골수종 세포에 의해 발현되는 종양 항원인 SLAMF7을 표적으로 하는 세포독성 항체인 엘로투주맙 및 T 세포 상의 PD1 수용체와 종양 세포 상의 PD-L1 간의 상호작용을 차단함으로써 T 세포를 활성화하는 항체의 조합 치료의 상승적 치료 효능을 강조한다. 엘로투주맙과 항-PD1 항체의 조합은 특히 엘로투주맙을 10 mg/kg으로 투여하고 항-PD1 mAb를 3 mg/kg으로 투여했을 때 상승적 결과를 보였다.
- [0308] 비-임상 시험에서, 엘로투주맙 및 니볼루맙의 조합은 안전하고 상승적 치료 효과를 유도하고, 상승적 부작용 프로파일은 초래하지 않는다.
- [0309] 이러한 결과는 임상 시험에서 항-SLAMF7 및 항-PD-1 항체 조합시의 잠재적 이점을 지지하는 전-임상 데이터를 제공한다.
- [0310] 실시예 9 - 병용 또는 순차적 투여를 사용하여 A20-hSLAMF7-GFP 마우스 종양 모델에서 엘로투주맙 및 항-PD1 mAb 조합의 치료 효과를 평가하는 방법
- [0311] A20-hSLAMF7-GFP 종양 모델에서 항-PD1 항체 및 Elo-g2a의 병용 투여 효과를 조사하였다.
- [0312] A20-hSLAMF7-GFP 종양 모델에서 항-PD1 및 Elo-g2a 항체의 상이한 투여 요법을 연구하였다. A20-hSLAMF7-GFP 종양을 보유한 마우스는 종양의 평균 크기가 $179.6 \pm 59.5 \text{ mm}^3$ 에 도달했을 때 제11일에 다른 처리군으로 무작위 배정되었다.
- [0313] 도 12a-f에 도시된 바와 같이, Elo-g2a 및 항-PD1이 같은 날 투여된 경우, 항-PD1 처리군에서의 6/12 (도 12b 참조) 및 Elo-g2a 처리군에서의 5/12 (도 12c 참조)에 비해 10/12 마우스에서 완전한 퇴행이 관찰되었다 (도 12d 참조). Elo-g2a 및 항-PD1의 상승 효과는 Elo-g2a 및 항-PD1을 순차적으로 투여한 조합 치료군에서 더 적은 완전한 퇴행을 유도하였다 (도 12d 대 도 12e 및 12f 참조). Elo-g2a의 단독 투여 후에, Elo-g2a 및 항-PD1 조합 (도 12e 참조) 또는 항-PD1 단독 (도 12f 참조)이 투여될 때, 각각 4/12 및 8/12의 종양이 없는 마우스가 관찰되었다.

[0314]

결론

[0315]

상기 결과에 비추어, 조합 요법은 순차적인 치료에 비해 항체가 같은 날에 투여되었을 때 항-종양 효과가 현저히 개선되었고, 이것은 상기 조합물을 인간 임상 시험에서 투여할 때 병용 투여가 바람직할 수 있음을 시사한다. 이들 실험과 실시예 8에 개관된 실험 사이에서 관찰된 보다 높은 반응 수준은 상대적으로 높은 농도를 갖는 Elo 및 PD1 항체 둘 다의 새로운 로트 (lot)의 사용에 기인할 가능성이 높고, 따라서 단일요법 반응 수준이 더 높아졌다. 새로운 Elo-g2a 및 항-PD1 항체 로트를 적정하여 실시예 8 실험에서 사용된 로트와 기능적으로 동일하다는 것을 보장하기 위해 설계된 추가의 실험이 진행되고 있다.

[0316]

이들 결과는 인간 임상 시험에서 항-SLAMF7 및 항-PD-1 항체 조합시의 잠재적 이점을 지지하는 전-임상 데이터를 제공한다.

[0317]

실시예 10 - A20-hSLAMF7-GFP 종양 모델 마우스 모델에서 엘로투주맙과 항-PD1 mAb의 조합시의 치료 효과를 평가하는 통계적 분석

[0318]

항-PD1 항체와 조합된 Elo-g2a의 치료 활성은 4개의 독립적인 연구를 통해 평가되었다. 이원 로지스틱 회귀 모델은 실험이 끝날 때 종양이 없는 마우스의 비율에서 처리군 사이의 차이를 이해하기 위해 구축되었다. 군의 전체적인 효과: 왈드 카이-제곱 (Wald chi-square) (3) = 29.64, p<.0001. 참조물로서 이소형을 사용하여, Elo-g2a 및 항-PD1 처리군 둘 모두 암이 없을 확률(odds)이 훨씬 더 컸다 (각각 왈드-카이 제곱 (1) = 7.30, p=.007, OR=18.48, 95%CI=2.23-153.37; 왈드-카이 제곱 (1) = 10.06, p=.002, OR=30.26, 95%CI=3.68-248.85). Elo-g2a 및 항-PD1의 조합시에 암이 없을 확률에서 최대 증가를 결과했다: 왈드 카이-제곱 (1) = 22.51, p<.0001, OR=206.84, 95%CI=22.86-1871.88. Elo-g2a 및 항-PD1의 조합이 단일 작용제보다 더 우수한지를 시험하기 위해, 참조군으로서 조합을 사용하여 모델을 반복하였다. 실제로, 조합에 비해, Elo-g2a 또는 항-PD1 군의 암이 없는 확률은 훨씬 더 낮았다 (각각 왈드 카이-제곱 (1) = 16.72, p<.001, OR=.09, 95%CI =.03-.28; 왈드 카이-제곱 (1) = 11.12, p=.001, OR=.15, 95%CI=.05-.45). 이 통계 분석의 결과를 도 13에 제시하였고, 제 21일에 Elo-mIgG2a + PD1 3 mg/kg 조합은 Elo-mIgG2a 단독 또는 항-PD1 3 mg/kg 단독에 비해 현저한 종양 부피 감소를 초래한다는 것을 보여주고, p 값은 <0.01 내지 <0.0001 범위이다.

[0319]

실시예 11 - EG7 림프종 종양 모델에서 엘로투주맙과 항-PD1 mAb의 조합시의 치료 효과를 평가하는 방법

[0320]

항-PD1 항체와 조합된 Elo-g2a의 치료 활성을 제2 동계 (syngeneic) 종양 모델인 EG7 마우스 림프종 모델에서 시험하였다.

[0321]

간단히 설명하면, 안정한 EG7-hSLAMF7-GFP 세포주를 실시예 1 및 본원 명세서의 다른 곳에서 설명된 동일한 프로토콜을 사용하여 확립하였다. A20 형질감염된 세포주와 유사하게, EG7-hSLAMF7-GFP 세포주는 SLAMF7의 높은 발현을 시간 경과에 따라 유지하였고, 또한 높은 수준의 PD-L1을 발현하였다. EG7 세포의 피하 투여로 인해 침습적인 고형 림프종이 생기기 때문에 (Fransen, M.F. et al., *Clin. Cancer Res.*, 19:5381-5389 (2013)), Elo-g2a 및 항-PD1 항체를 10 mg/kg (A20 세포주에서 사용된 용량에 비해 더 높은 수준의 항-PD1 항체)으로 사용하였다.

[0322]

EG7-hSLAMF7-GFP 종양을 보유한 마우스를 종양의 평균 크기가 $120.0 \pm 50.5 \text{ mm}^3$ 에 도달한 제7일에 상이한 처리군으로 무작위 배정하였다. Elo-g2a 및 항-PD1 투여는 제7, 10 및 14일 (3회 투여)에 실시되었다.

[0323]

도 14a-d에 도시된 바와 같이, 곡선 프로파일의 분석은 이소형 처리 대조군 (G1)에서의 1/9 종양이 없는 마우스에 비해 Elo-g2a 군 (G3)에서 2/9 종양이 없는 마우스를 보여주었다. 항-PD1 처리시에는 2/9 종양이 없는 마우스 (G2)가 유도되었다. 항-PD1 항체의 첨가는 Elo-g2a의 치료 활성을 현저히 향상시켜 전체적인 종양 성장 억제를 유도하였고, 9마리의 마우스 중 5마리에 종양이 없었다 (G4).

[0324]

결론

[0325]

전체적으로, IgG2a 이소형을 포함하는 엘로투주맙 (Elo-g2a)은 면역적격 Balb/c (A20 모델) 또는 C57BL/6 (EG7 모델) 마우스에서 hSLAMF7을 발현하는 A20 및 EG7 종양 세포 둘 모두에 대해 항-종양 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이 활성을 마우스 혈청에서 관찰된 Elo-g2a의 수준과 직접 관련되었다. 엘로투주맙 및 항-PD1 항체의 조합은 상승적 항-종양 활성을 나타냈다. 조합 요법은 순차적 처리에 비해 항체를 같은 날에 투여할 때 항-종양 효과에 상당한 개선을 가져왔고, 이것은 병용 투여가 인간 임상 시험에서 선택될 수 있음을 시사한다. 전체적으로, 이들 연구는 SLAMF7을 표적으로 하는 세포독성 항체인 엘로투주맙과, T 세포 상의 PD1 수용체와 종양 세포 상의 PD-L1 사이의 상호작용을 차단함으로써 T 세포를 활성화하는 항체의 조합 요법의 상승적 치료 효능을

장조한다.

[0326] 이들 결과는 인간 임상 시험에서 항-SLAMF7 및 항-PD-1 항체의 병용 조합시의 잠재적 이점을 지지하는 전-임상 데이터를 추가로 제공한다.

[0327] 발명의 배경, 상세한 설명, 도면의 간단한 설명, 및 실시예에서 언급된 각각의 문현 (특허, 특허 출원, 저널 기사, 초록, 실험 매뉴얼, 서적, GENBANK® 수탁 번호, SWISS-PROT® 수탁 번호 또는 기타 개시내용 포함)의 전체 개시내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 또한, 본원과 함께 제출된 서열 목록의 하드 카피는 그의 대응하는 컴퓨터 판독 가능 형태에 추가하여, 본원에 그 전부가 참고로 포함된다.

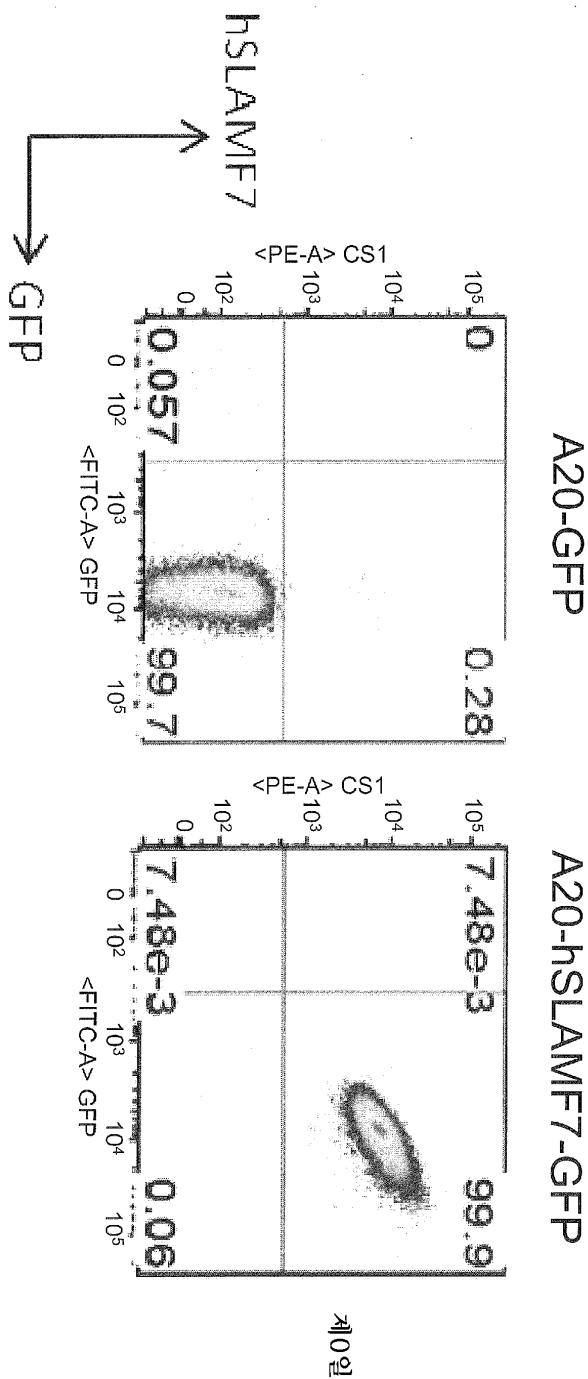
[0328] 본 발명은 본원에 개시된 실시양태에 의해 그 범위가 제한되지 않고, 이들 실시양태는 본 발명의 개별적인 측면의 단일 예시로서 의도되고, 기능적으로 동등한 것은 모두 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본원에서 설명된 것들 이외에, 본 발명의 모델 및 방법에 대한 다양한 변형은 상기한 설명 및 교시내용으로부터 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 유사하게 본 발명의 범위 내에 속한다. 이러한 변형 또는 다른 실시양태는 본 발명의 진정한 범위 및 사상을 벗어나지 않고 실시될 수 있다.

도면

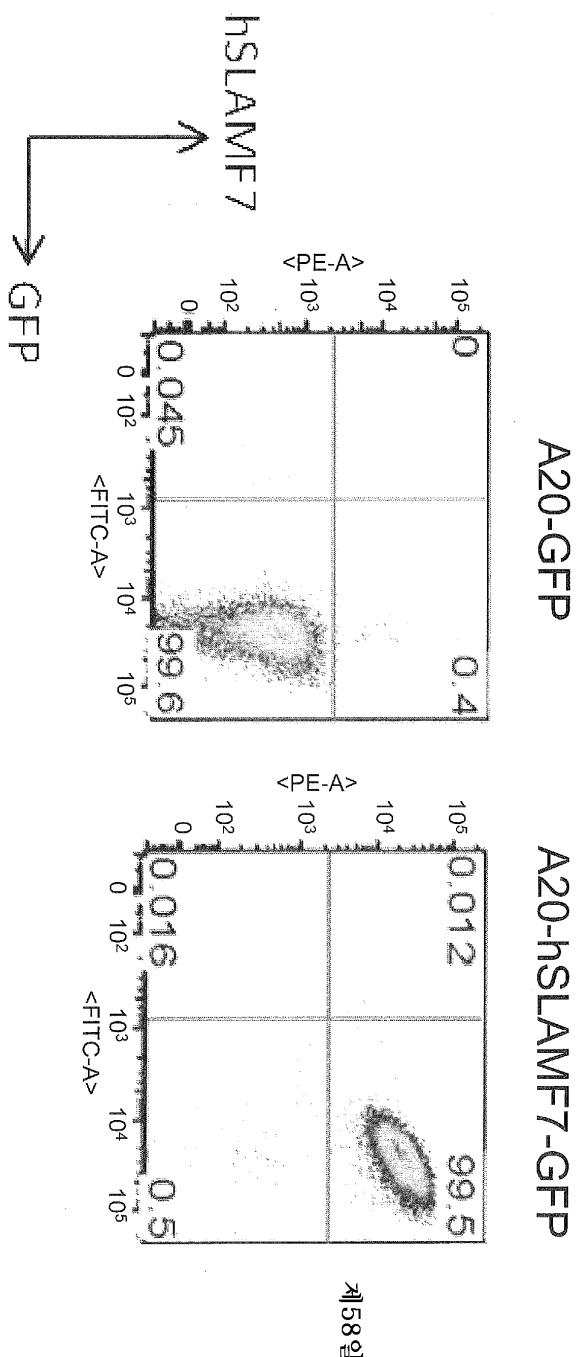
도면1

1 MAGSPTCLTL IYILWQLTGS AASGPVKELV GSVGGAVTFP LKSKVKQVDS
 51 IVWTFNTTPL VTIQPEGGTI IVTQMRNRER VDFPDGGYSL KLSKLIKND
 101 GIYYVGIYSS SLQQPSTQEY VLHVYEHLSK PKVTMGLQSN KNGTCVTNLT
 151 CCMEHGEEDV IYTWKALGQA ANESHNGSIL PISWRWGESD MTFICVARNP
 201 VSRNFSSPIL ARKLCEGAAD DPDSSMVLLC LLLVPLLLSL FVLGLFLWFL
 251 KRERQEEYIE EKKRVDICRE TPNICPHSGE NTEYDTIPHT NRTILKEDPA
 301 NTVYSTVEIP KKMENPHSLL TMPDTPRLFA YENVI

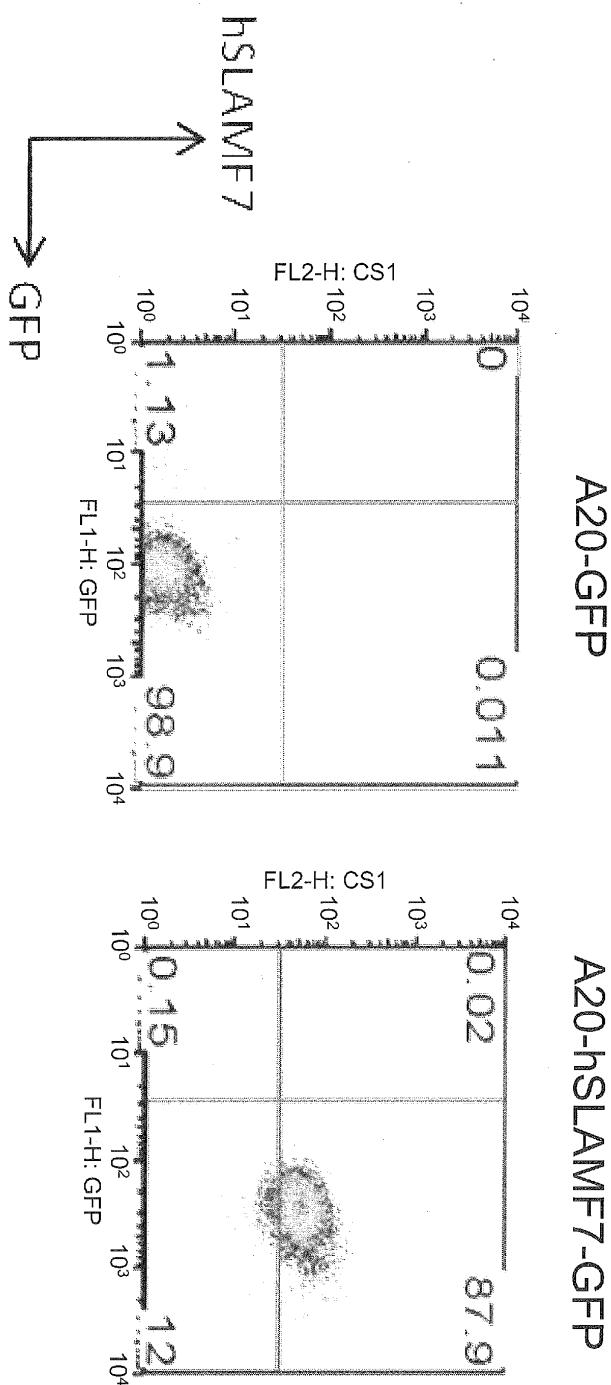
도면2a



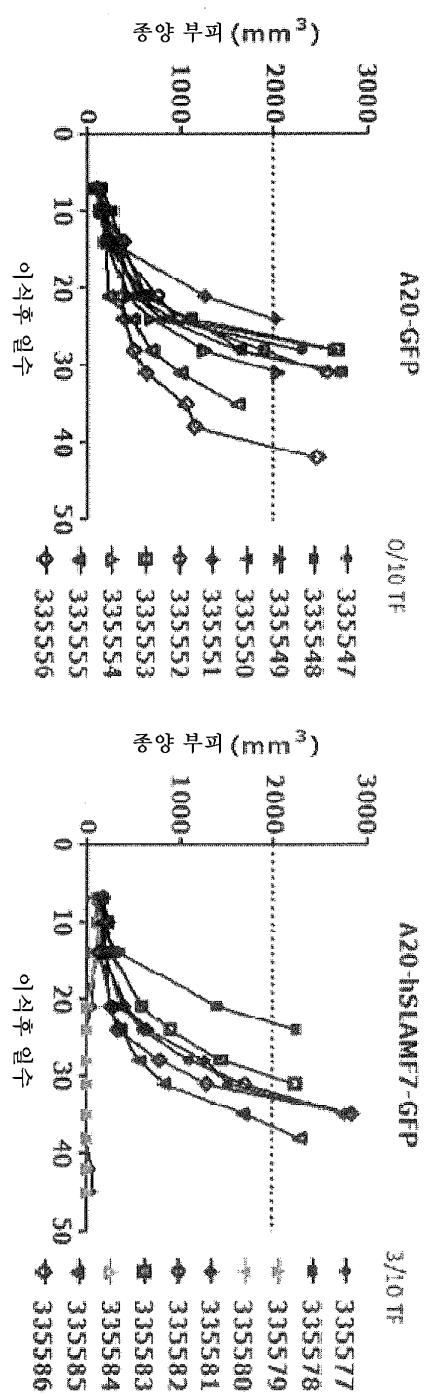
도면2b



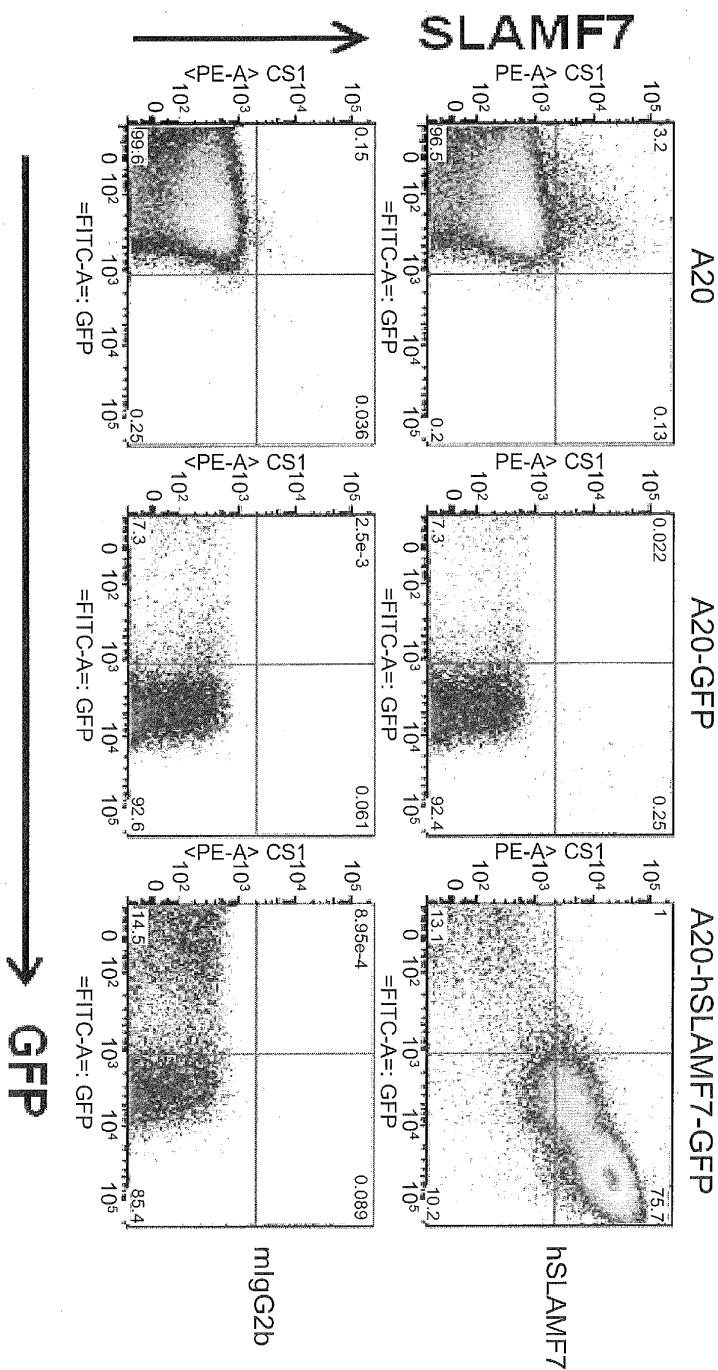
도면3



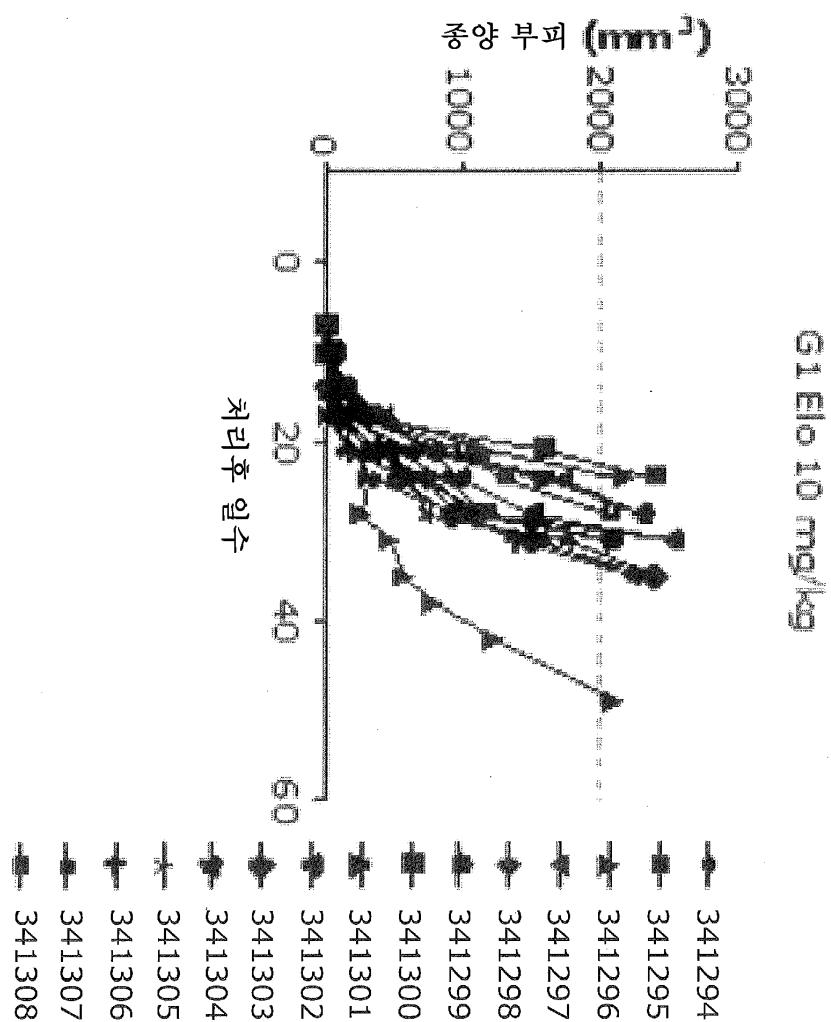
도면4a



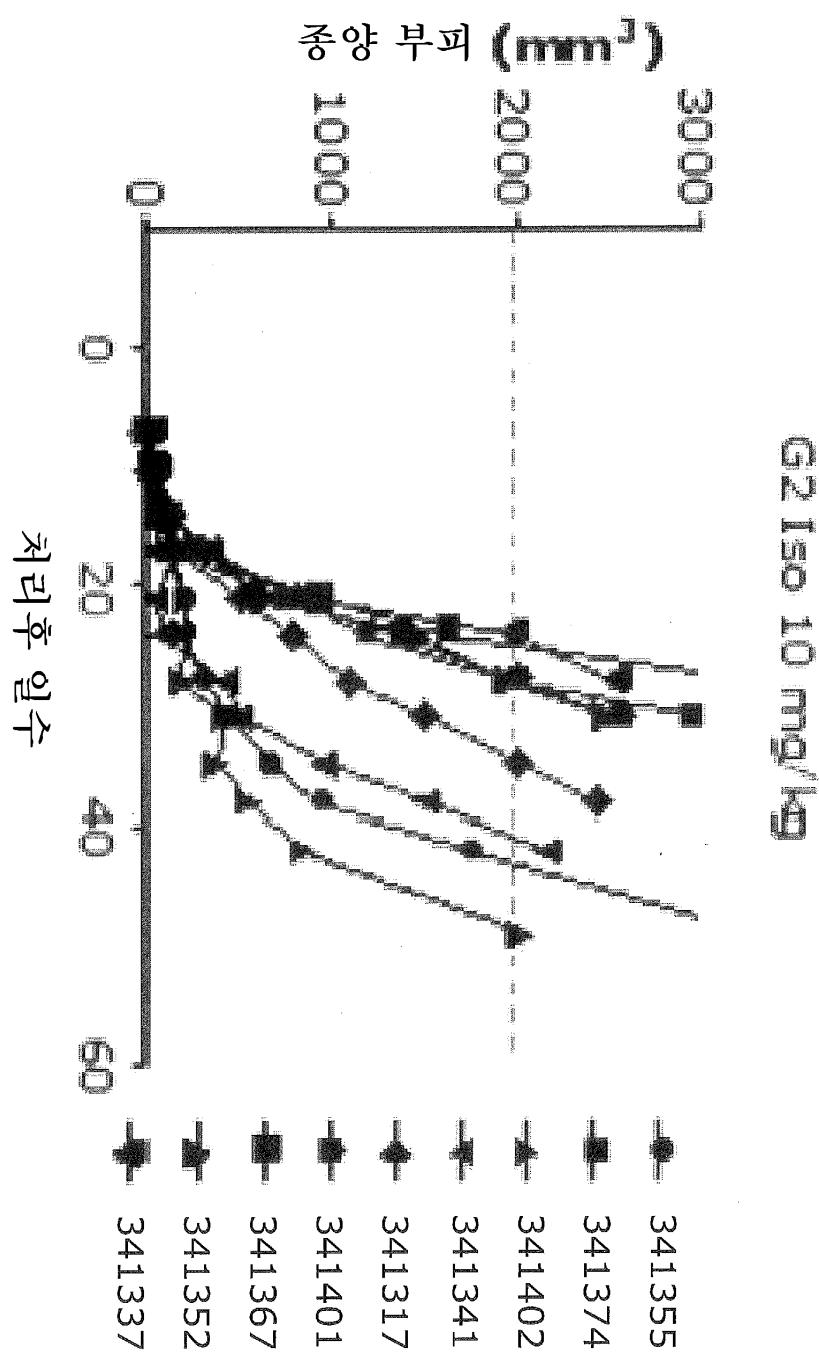
도면4b



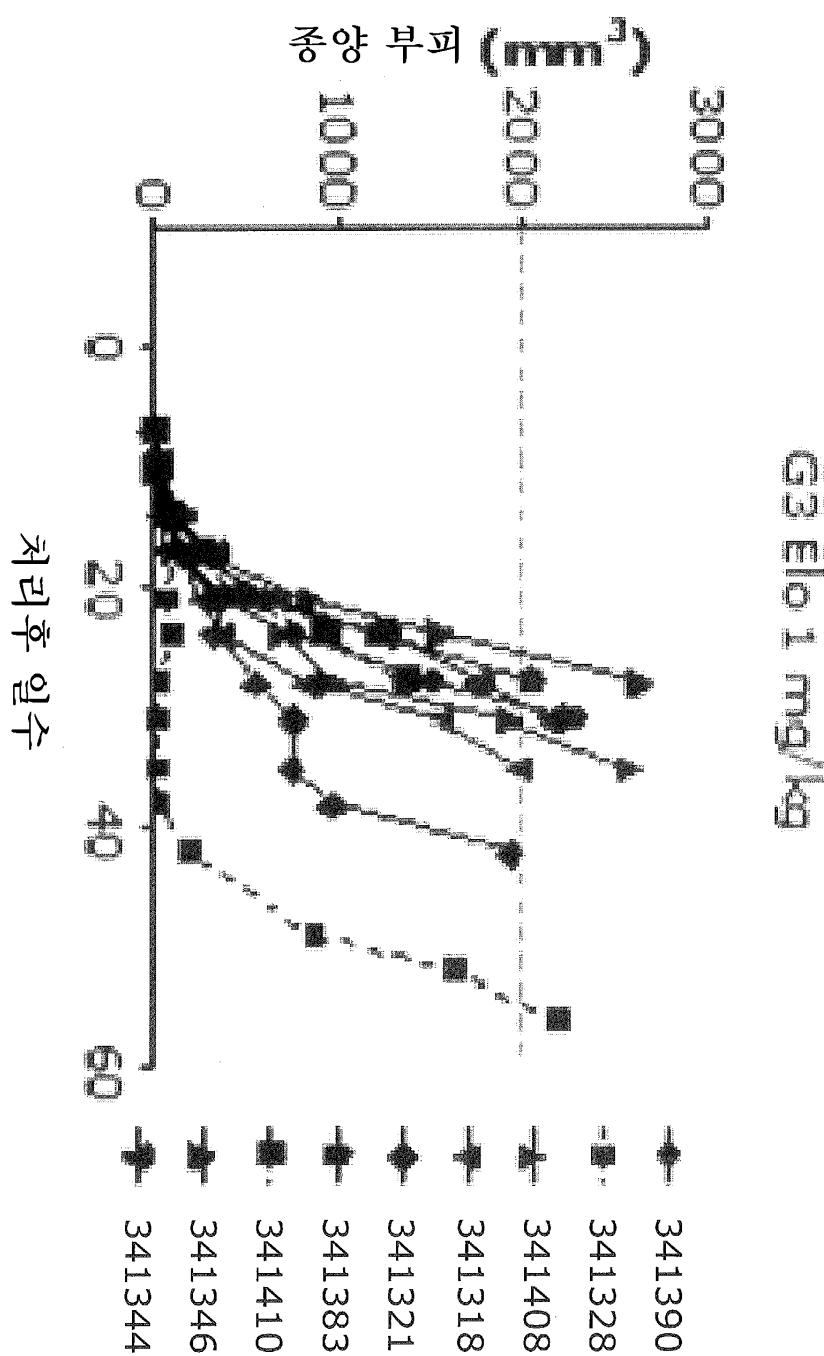
도면5a



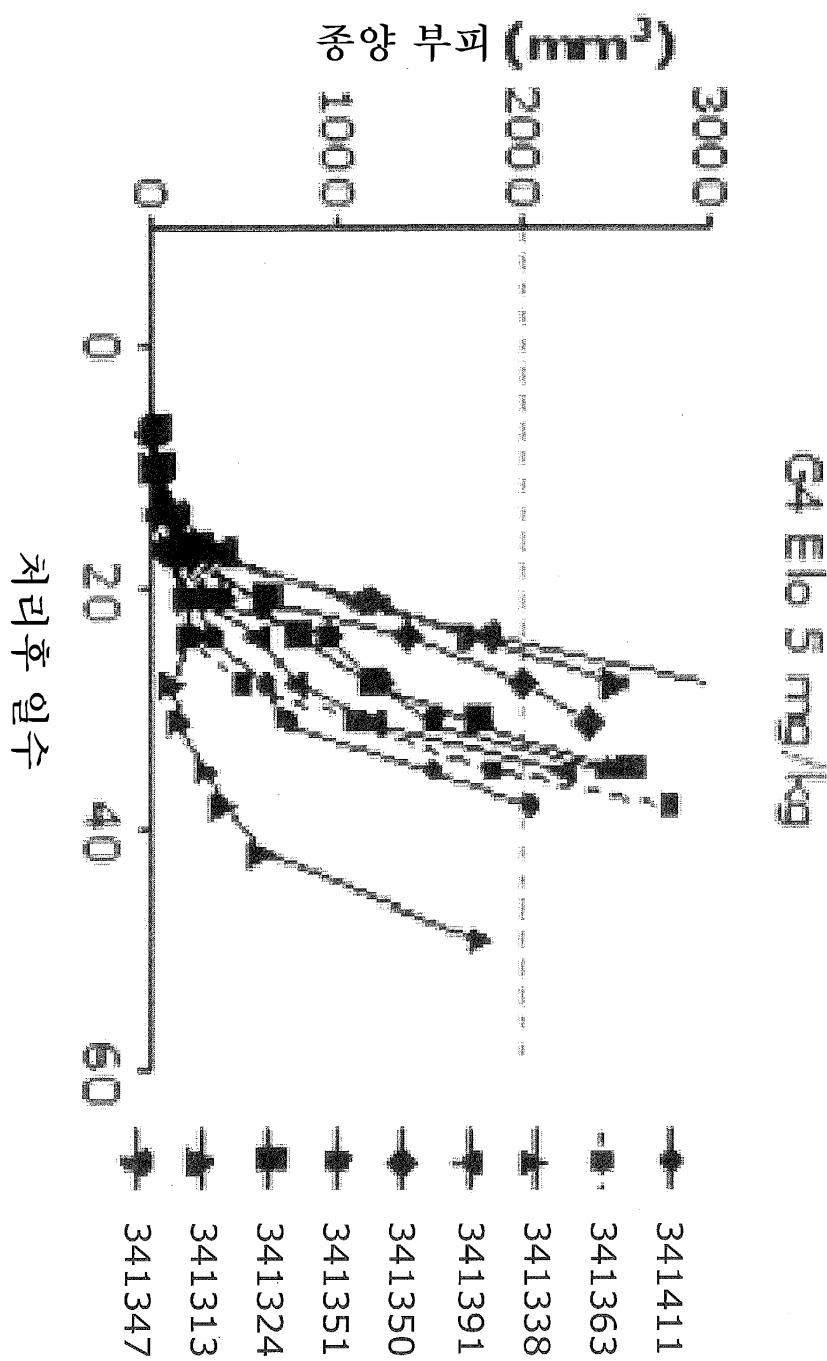
도면5b



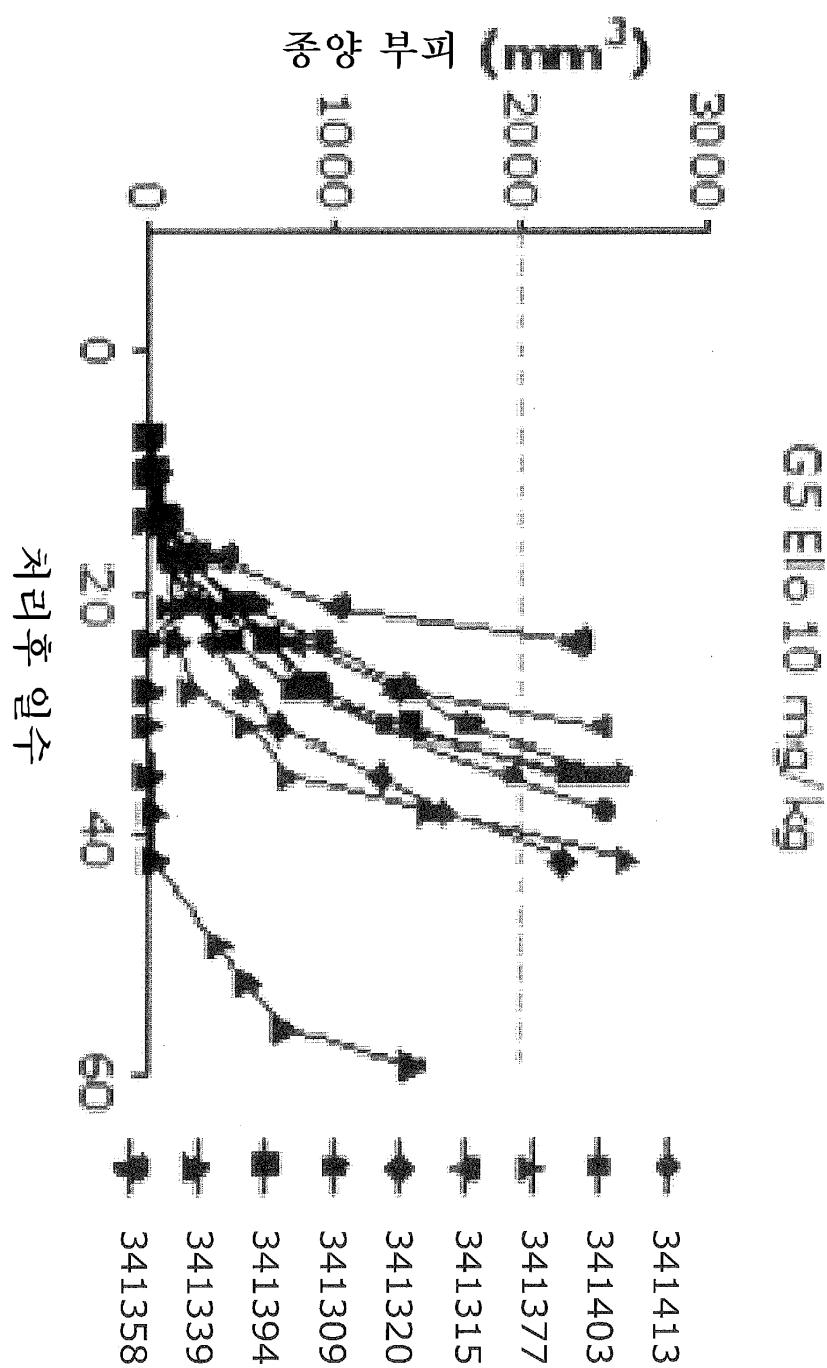
도면5c



도면5d

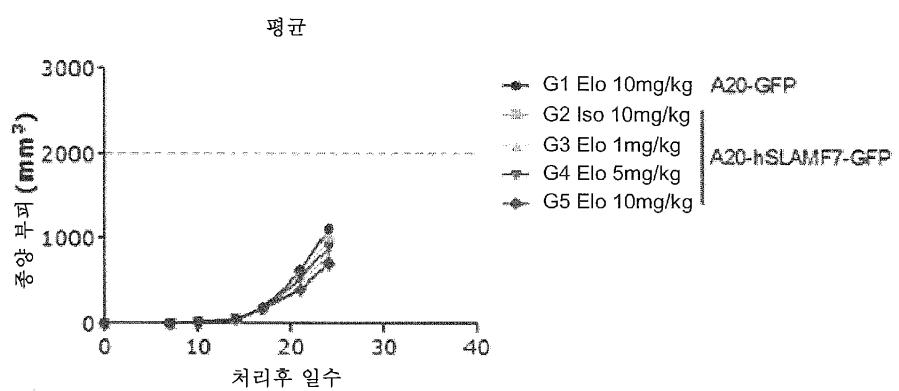


도면5e

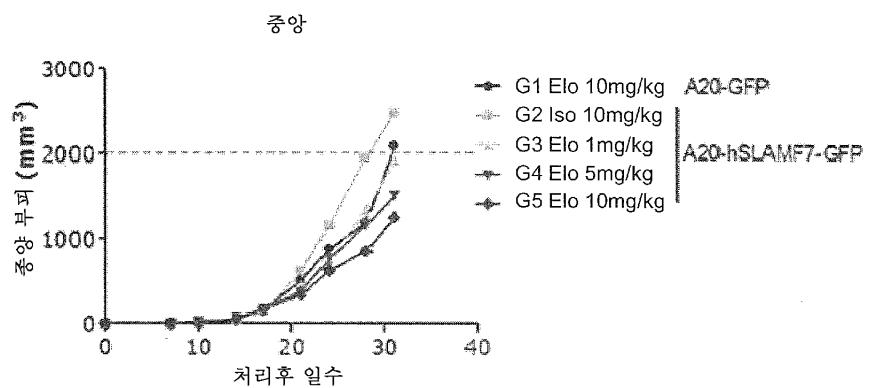


도면6

A.

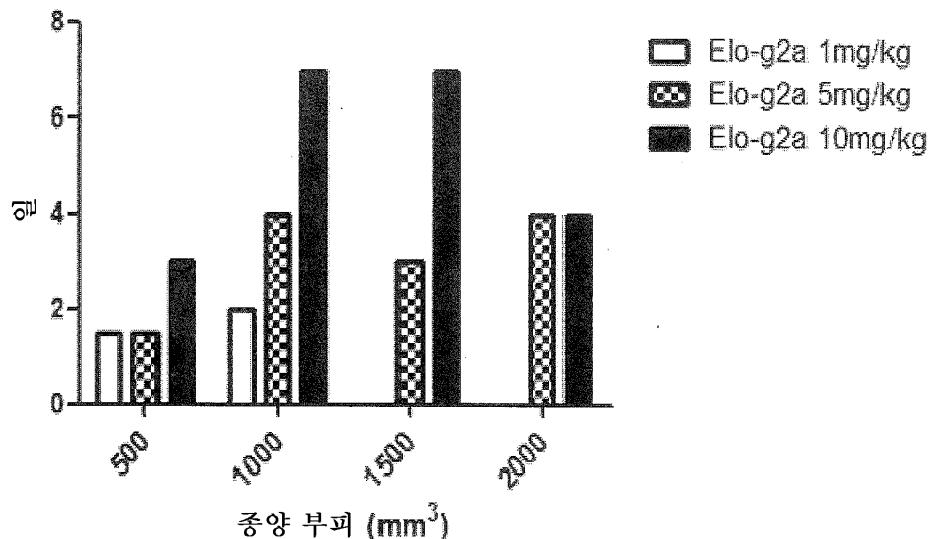


B.

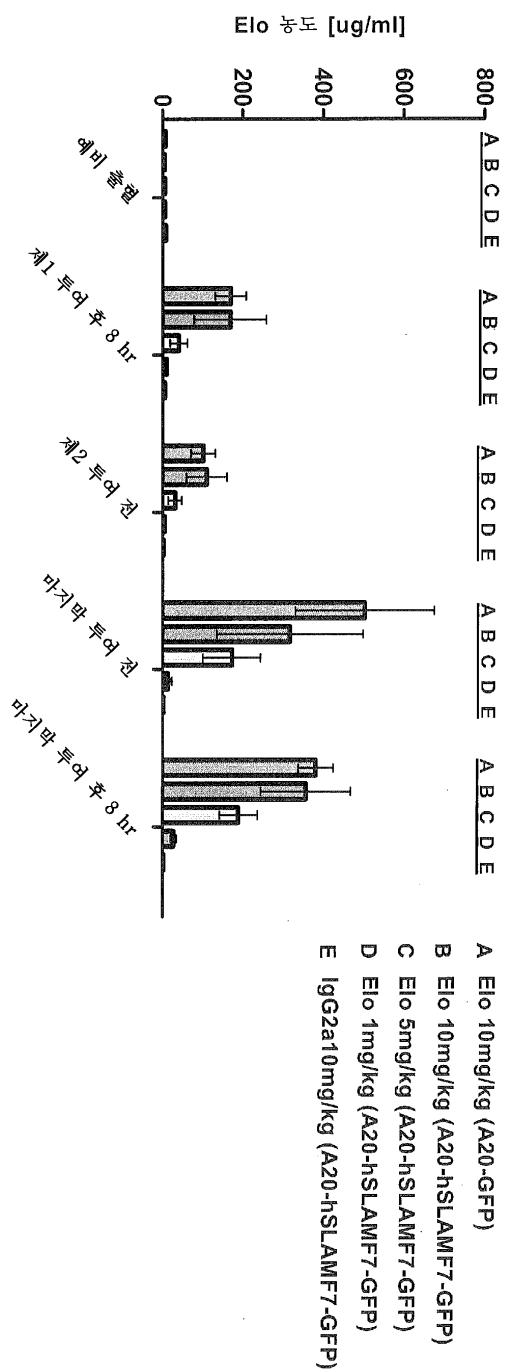


도면7

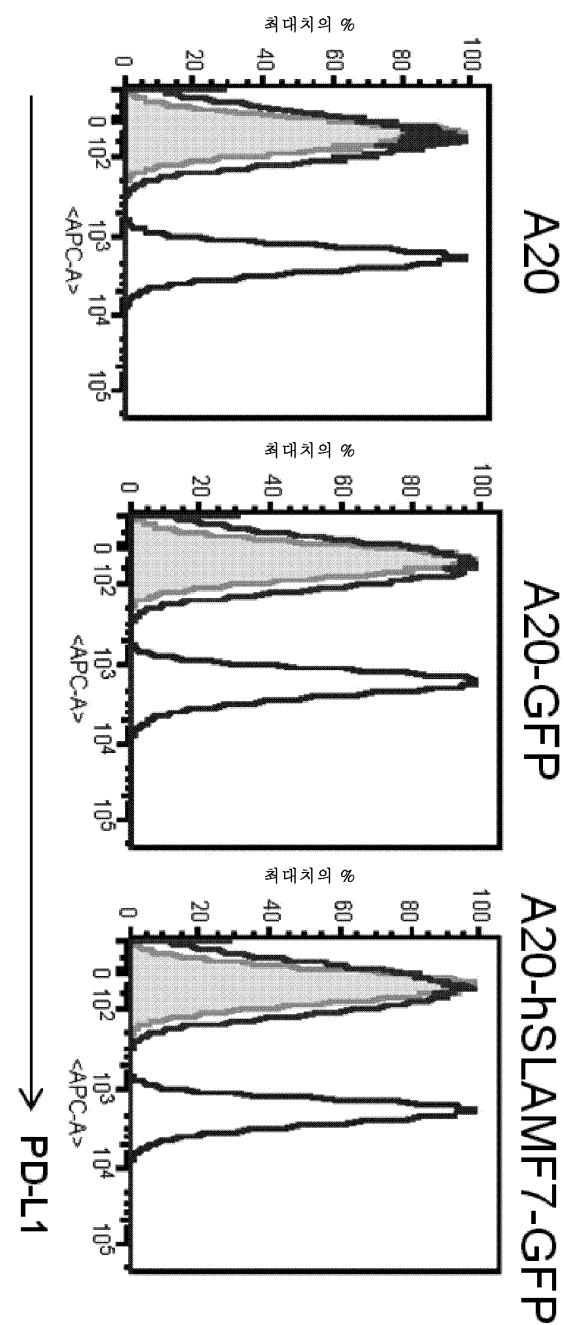
종양 성장 지연 (TGD)



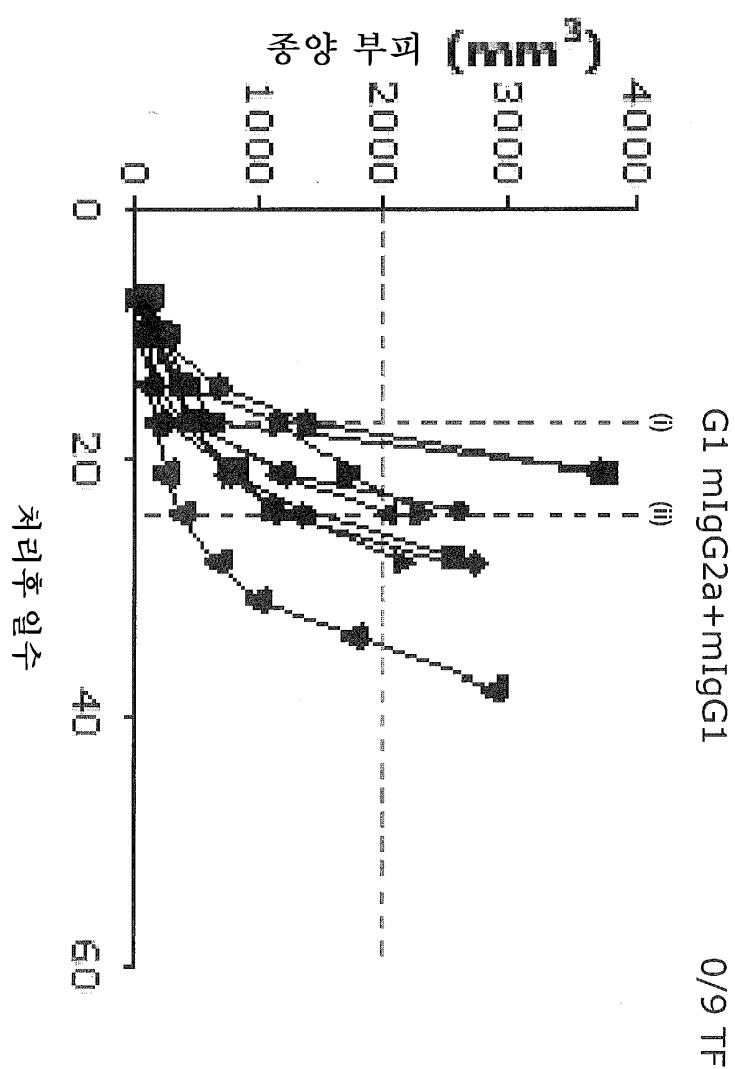
도면8



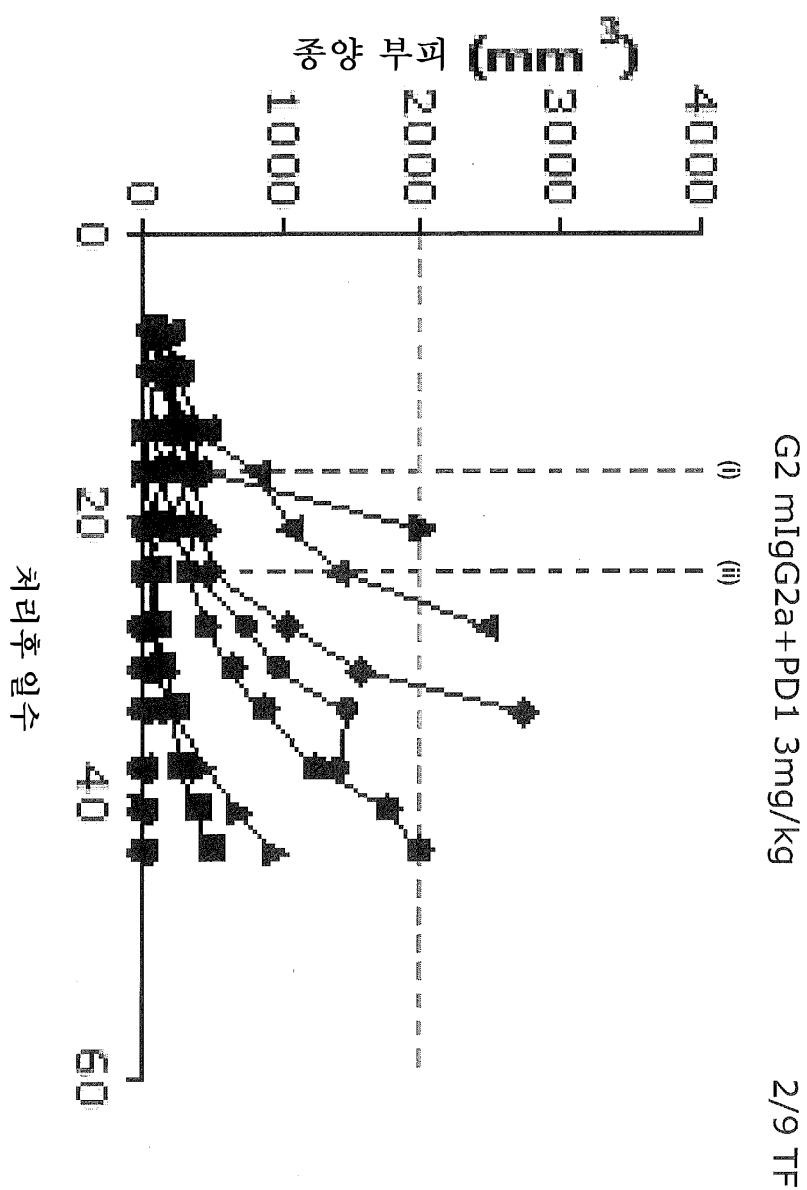
도면9



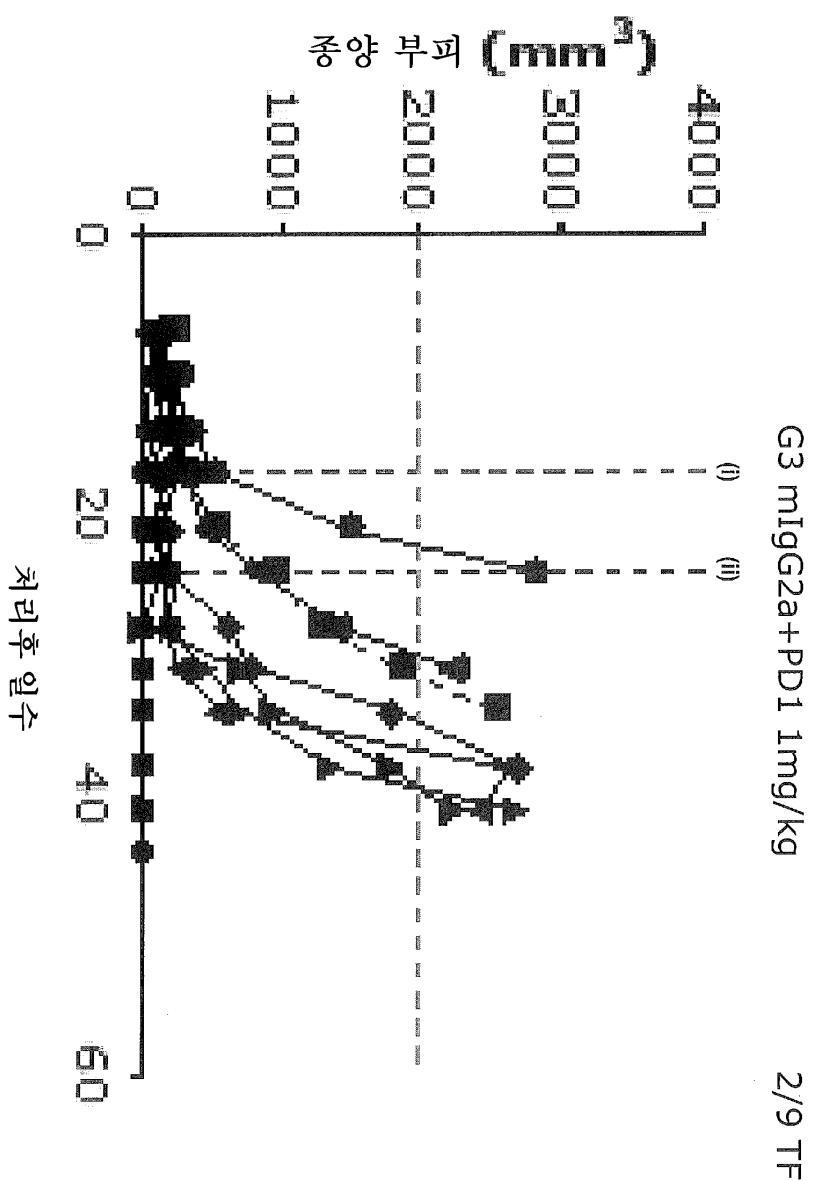
도면10a



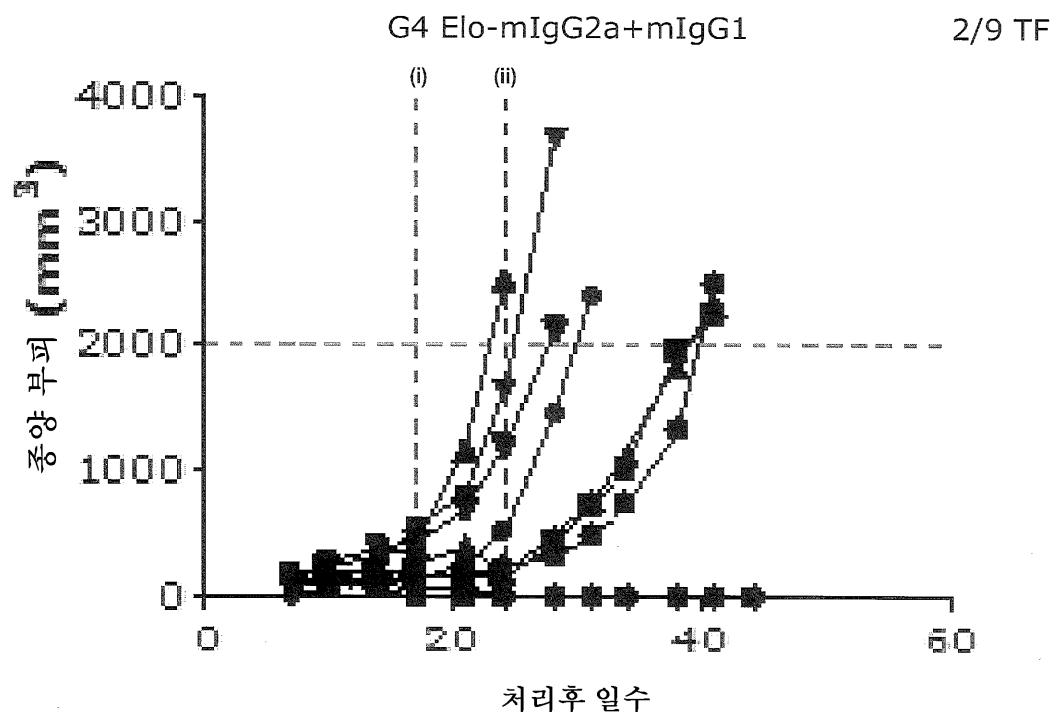
도면10b



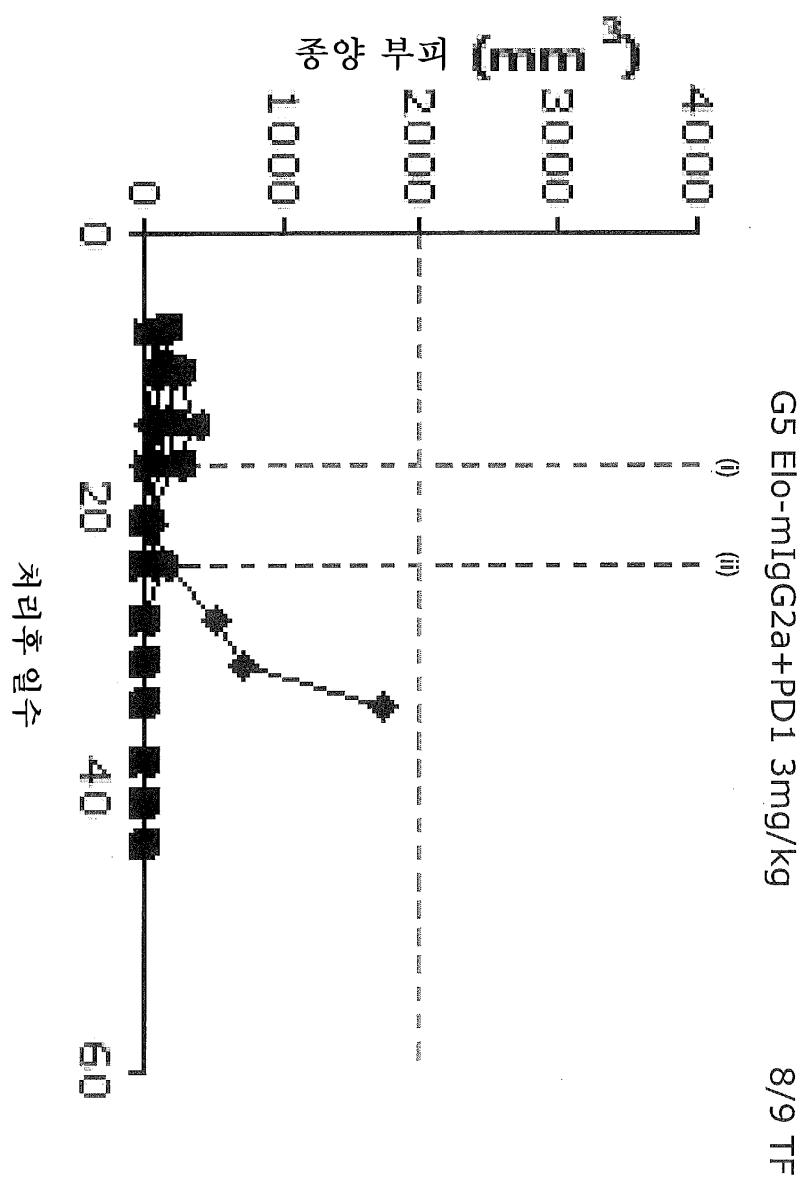
도면10c



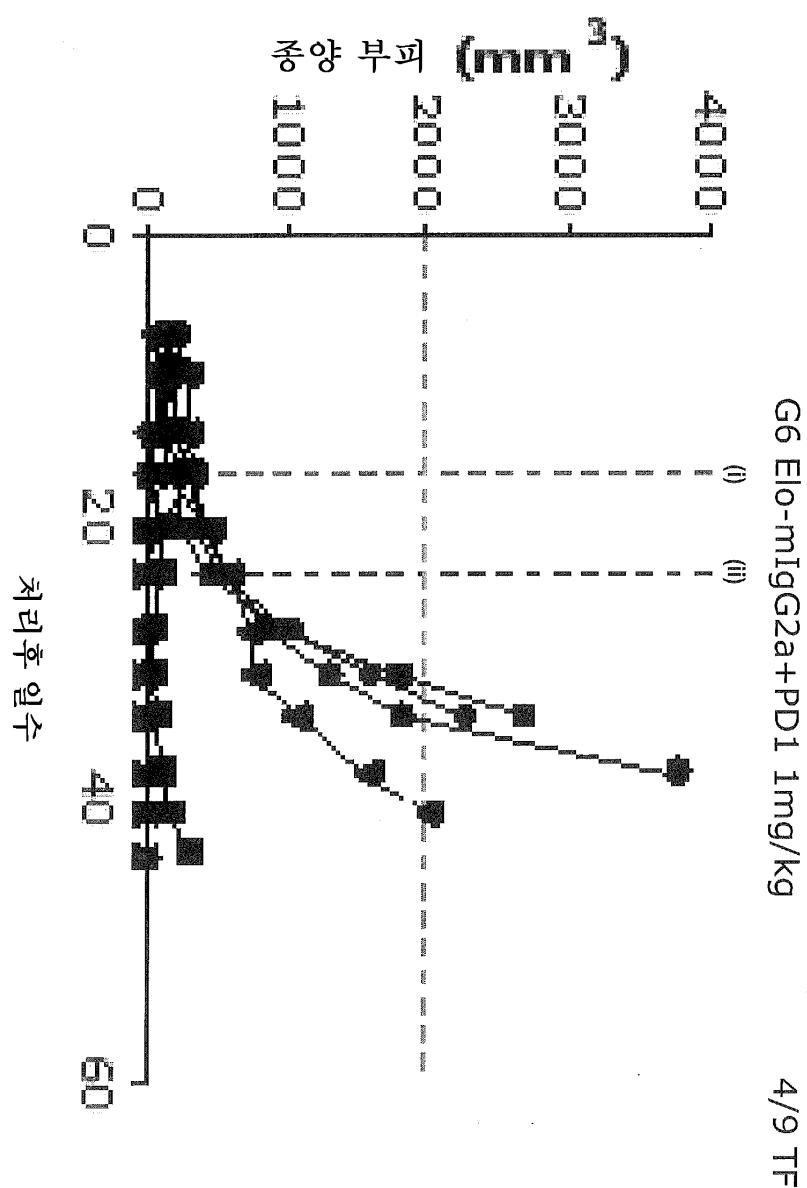
도면10d



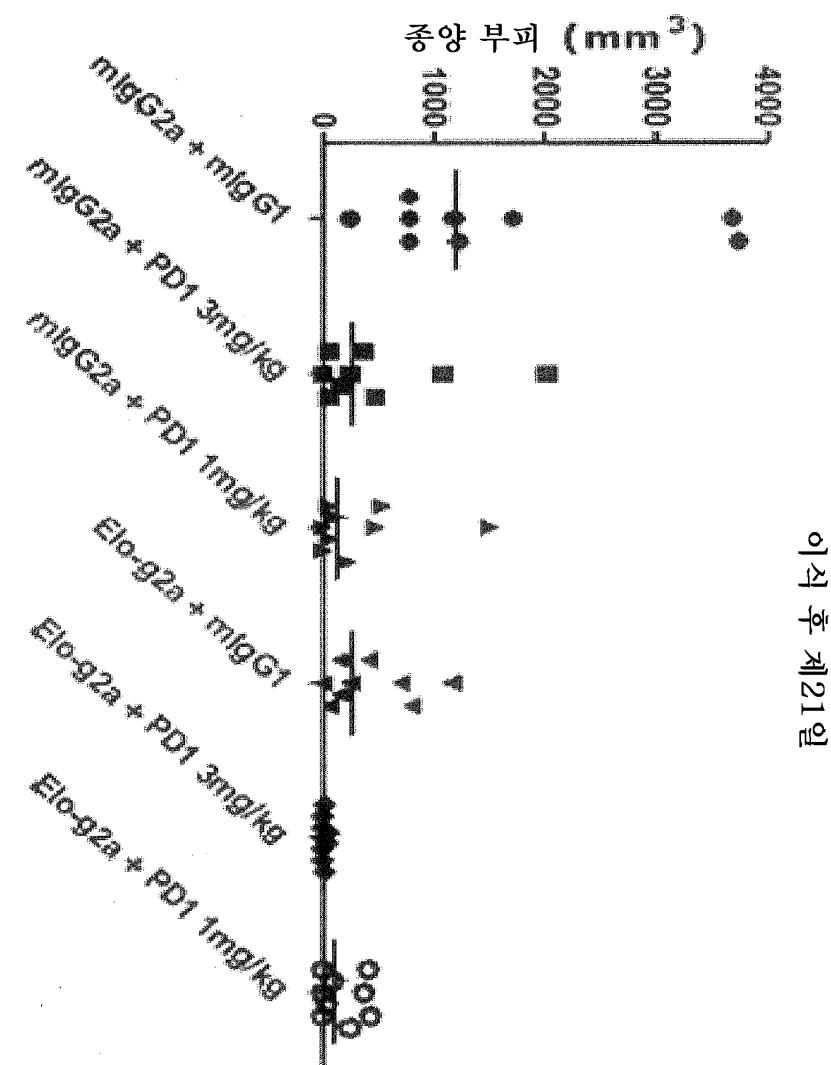
도면10e



도면10f



도면11a

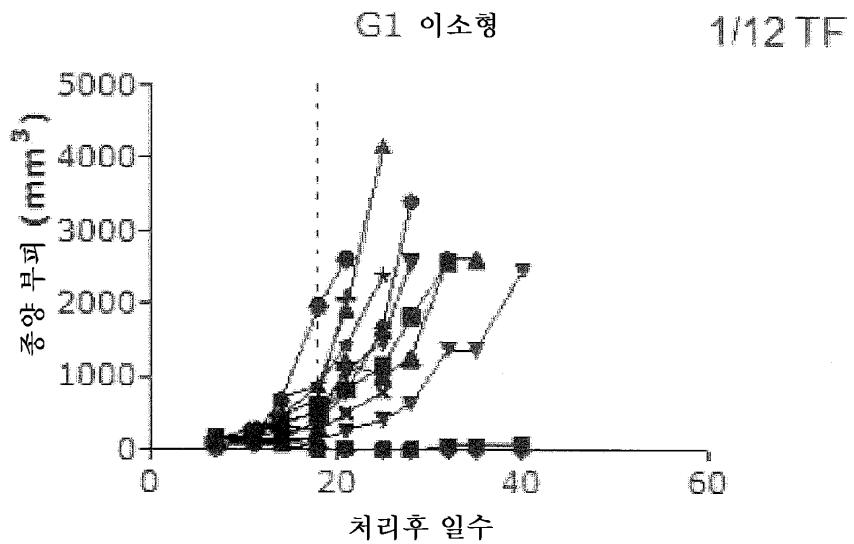


이식 후 제21일

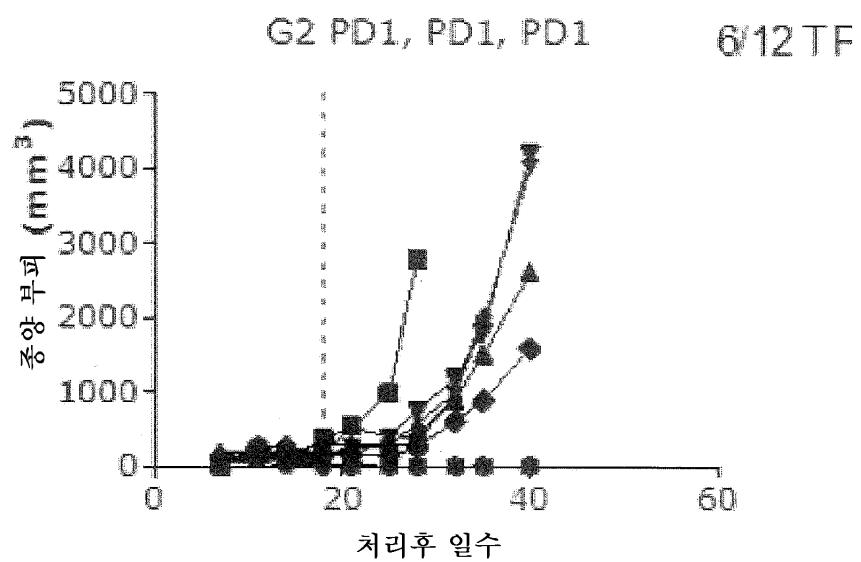
도면11b

군 1	군 2	P 값
mIgG2a + PD1 3mg/kg	mIgG2a + mIgG1	0.0113
mIgG2a + PD1 1mg/kg	mIgG2a + mIgG1	0.0016
Elo-2a + mIgG1	mIgG2a + mIgG1	0.0130
Elo-2a + PD1 3mg/kg	mIgG2a + PD1 3mg/kg	0.0305
Elo-2a + PD1 3mg/kg	Elo-2a + mIgG1	0.0270
Elo-2a + PD1 3mg/kg	mIgG2a + mIgG1	0.0000
Elo-2a + PD1 1mg/kg	mIgG2a + PD1 1mg/kg	0.2669 (ns)
Elo-2a + PD1 1mg/kg	Elo-2a + mIgG1	0.0911 (ns)
Elo-2a + PD1 1mg/kg	mIgG2a + mIgG1	0.0002

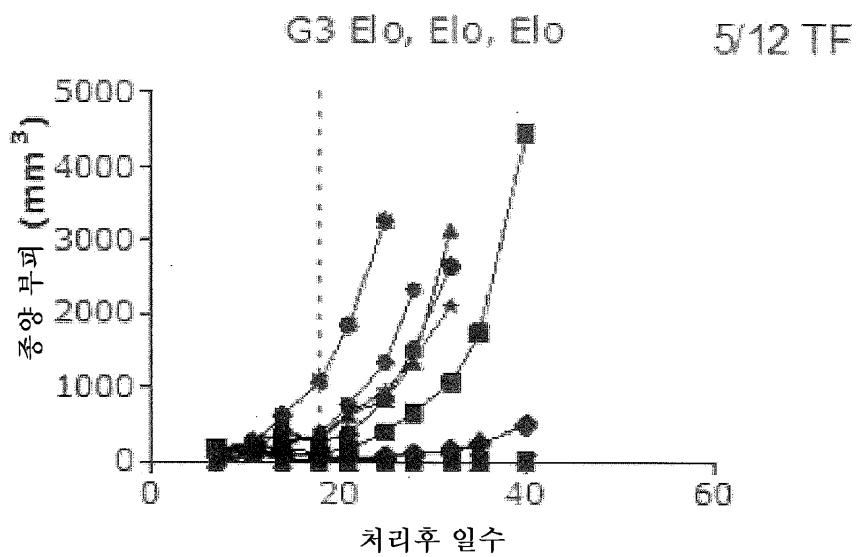
도면12a



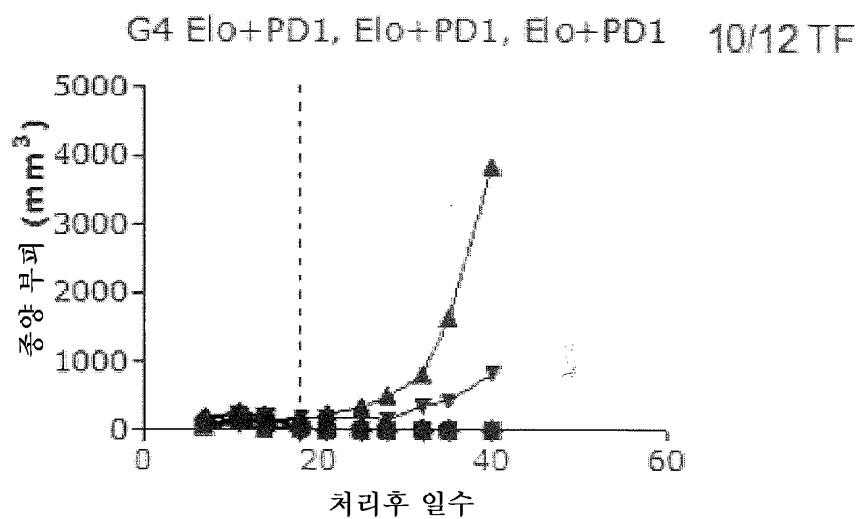
도면 12b



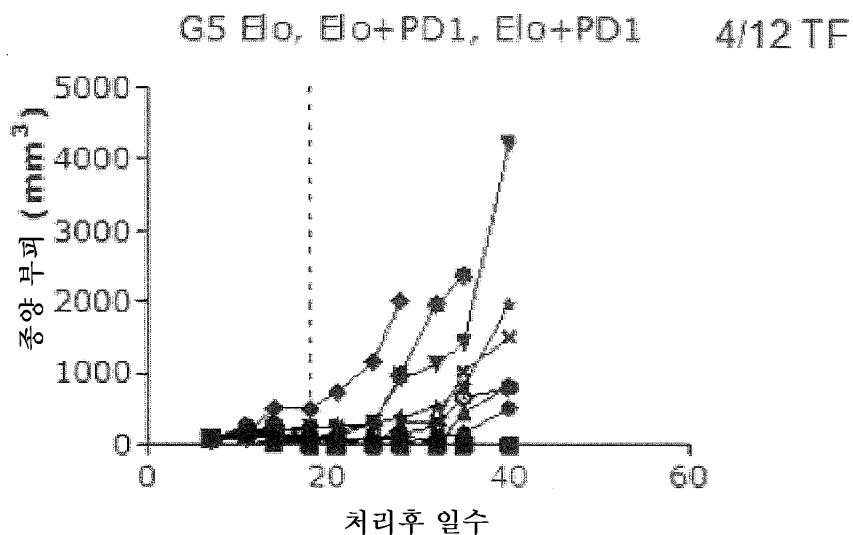
도면12c



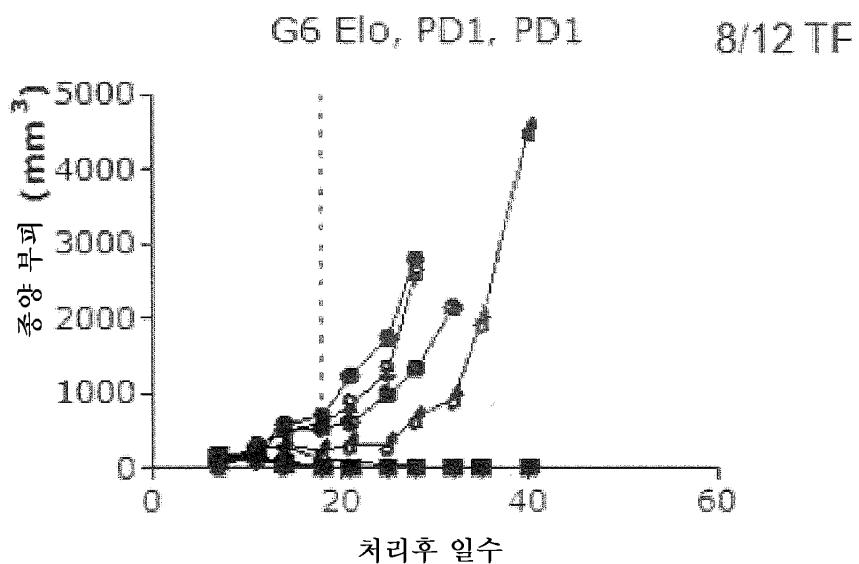
도면12d



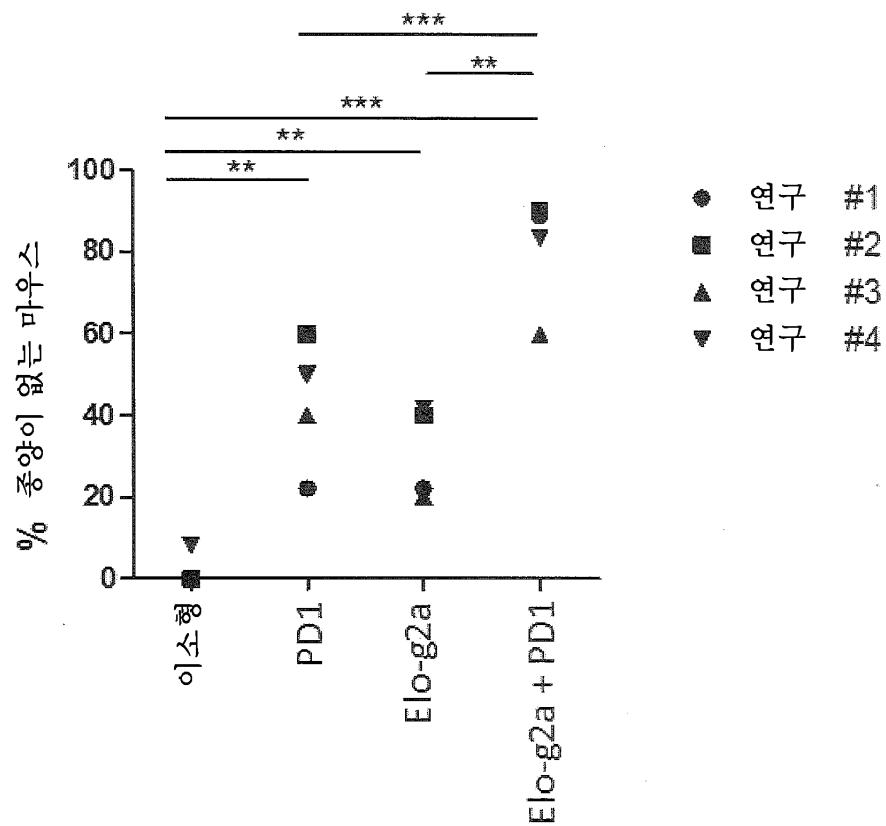
도면12e



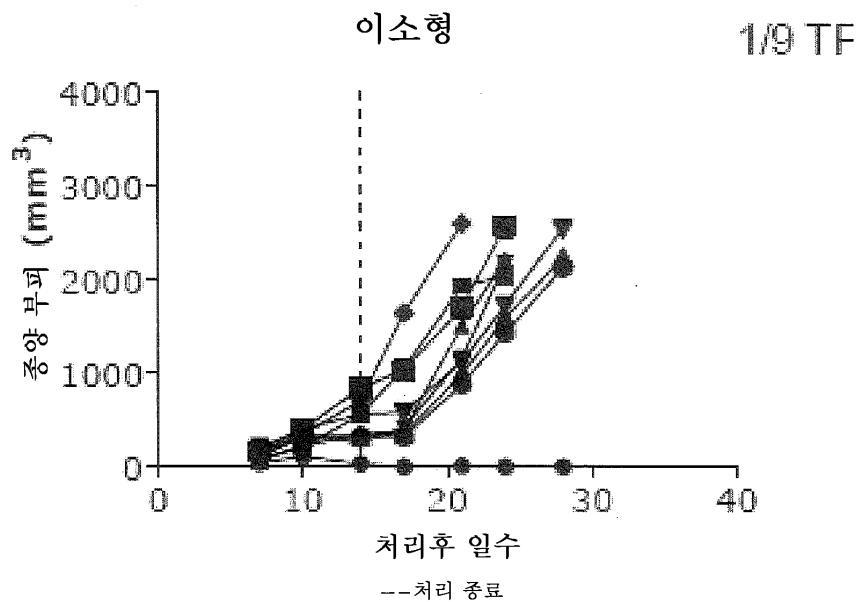
도면12f



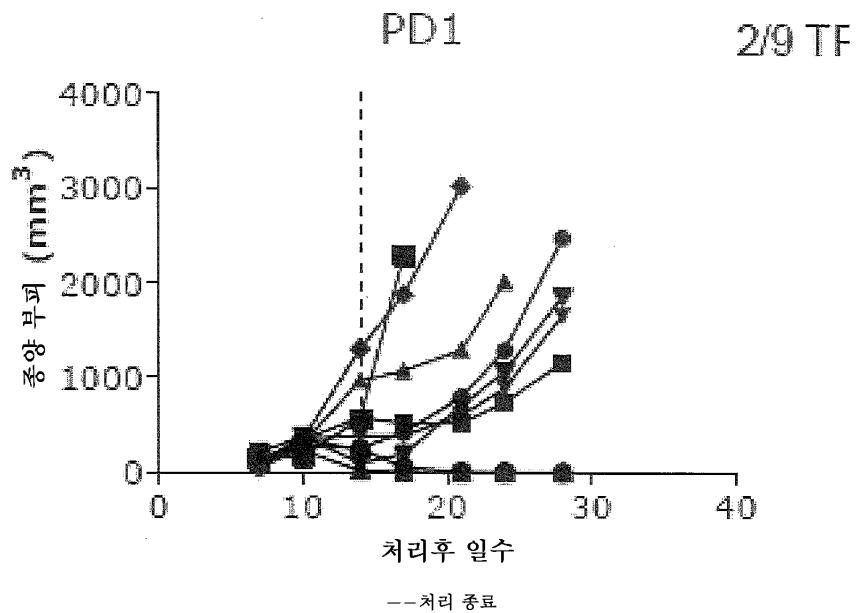
도면13



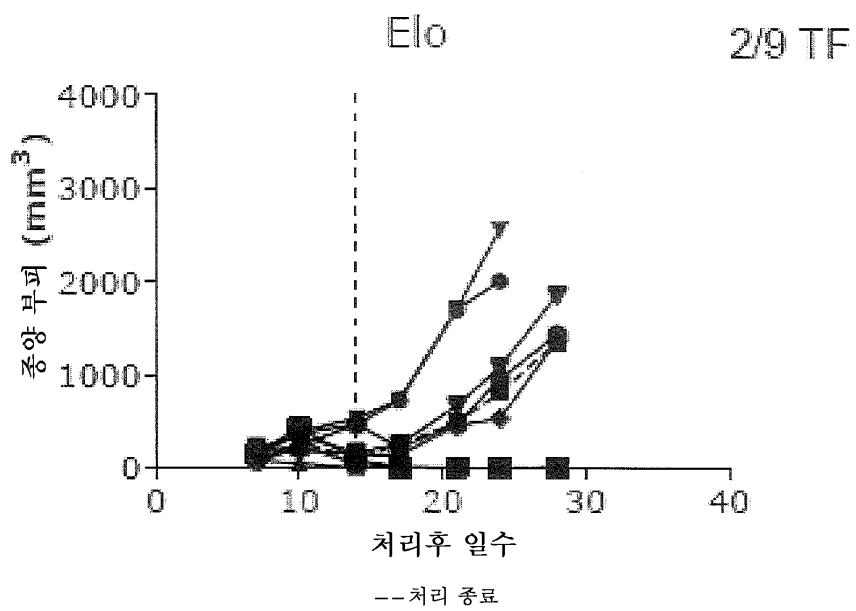
도면14a



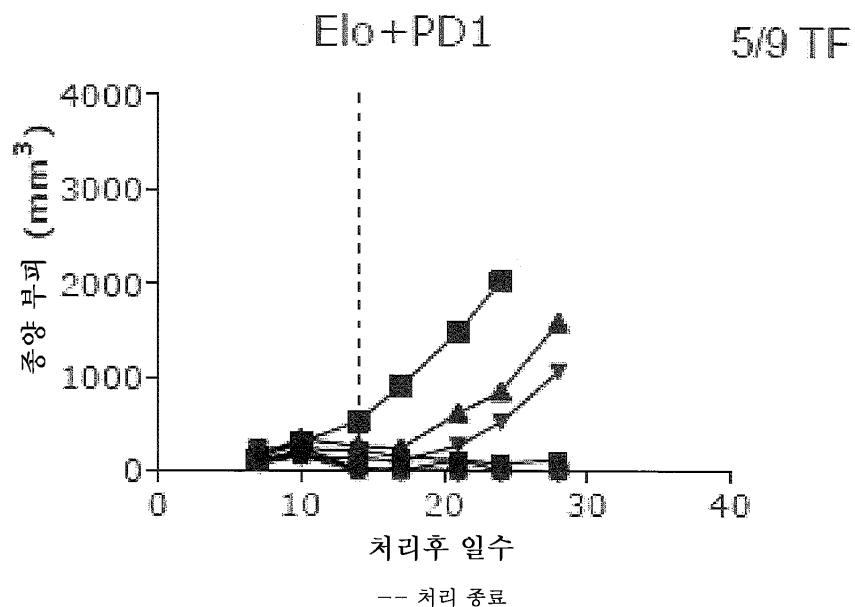
도면14b



도면14c



도면 14d



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Bristol-Myers Squibb Company

<120> IMMUNOTHERAPEUTIC DOSING REGIMENS AND COMBINATIONS THEREOF

<130> 12430-WO-PCT

<150> US 62/087,489

<151> 2014-12-04

<160> 8

<170> P

$\angle 310^\circ = 1$

<211> 1

1818 DPT

212 Hsu

1400 1

Asp Arg Val Thr Tyr Tyr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Val Gly Tyr Ala

20 25 30

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Ly
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 2

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Asp Gly Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 3

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 4

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Ile Met Asp Gln Val Pro Phe Ser Val

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Val

1 5

<210> 7

<211> 335

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Ala Gly Ser Pro Thr Cys Leu Thr Leu Ile Tyr Ile Leu Trp Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gly Gly Ala Val Thr Phe Pro Leu Lys Ser Lys Val Lys Gln Val

35 40 45

Asp Ser Ile Val Trp Thr Phe Asn Thr Thr Pro Leu Val Thr Ile Gln

50 55 60

Pro Glu Gly Gly Thr Ile Ile Val Thr Gln Asn Arg Asn Glu Arg

65	70	75	80
Val Asp Phe Pro Asp Gly Gly Tyr Ser Leu Lys Leu Ser Lys Leu Lys			
85	90	95	
Lys Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Tyr Val Gly Ile Tyr Ser Ser Ser Leu			
100	105	110	
Gln Gln Pro Ser Thr Gln Glu Tyr Val Leu His Val Tyr Glu His Leu			
115	120	125	
Ser Lys Pro Lys Val Thr Met Gly Leu Gln Ser Asn Lys Asn Gly Thr			
130	135	140	
Cys Val Thr Asn Leu Thr Cys Cys Met Glu His Gly Glu Glu Asp Val			
145	150	155	160
Ile Tyr Thr Trp Lys Ala Leu Gly Gln Ala Ala Asn Glu Ser His Asn			
165	170	175	
Gly Ser Ile Leu Pro Ile Ser Trp Arg Trp Gly Glu Ser Asp Met Thr			
180	185	190	
Phe Ile Cys Val Ala Arg Asn Pro Val Ser Arg Asn Phe Ser Ser Pro			
195	200	205	
Ile Leu Ala Arg Lys Leu Cys Glu Gly Ala Ala Asp Asp Pro Asp Ser			
210	215	220	
Ser Met Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu			
225	230	235	240
Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu Arg Gln Glu			
245	250	255	
Glu Tyr Ile Glu Glu Lys Lys Arg Val Asp Ile Cys Arg Glu Thr Pro			
260	265	270	
Asn Ile Cys Pro His Ser Gly Glu Asn Thr Glu Tyr Asp Thr Ile Pro			
275	280	285	
His Thr Asn Arg Thr Ile Leu Lys Glu Asp Pro Ala Asn Thr Val Tyr			
290	295	300	
Ser Thr Val Glu Ile Pro Lys Lys Met Glu Asn Pro His Ser Leu Leu			
305	310	315	320

Thr Met Pro Asp Thr Pro Arg Leu Phe Ala Tyr Glu Asn Val Ile

325 330 335

<210> 8

<211> 288

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln

1 5 10 15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp

20 25 30

Asn Pro Pro Thr Phe Phe Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp

35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val

50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala

65 70 75 80

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg

85 90 95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg

100 105 110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu

115 120 125

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

130 135 140

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro

145 150 155 160

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly

165 170 175

Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys

180 185 190

Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro
195 200 205

Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly
210 215 220

Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro
225 230 235 240

Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
245 250 255

Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
260 265 270

Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
275 280 285