



등록특허 10-2776457



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월06일

(11) 등록번호 10-2776457

(24) 등록일자 2025년02월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/2803 (2013.01)*A61P 35/00* (2018.01)

(21) 출원번호 10-2020-7014145

(22) 출원일자(국제) 2018년10월18일

심사청구일자 2021년10월18일

(85) 번역문제출일자 2020년05월18일

(65) 공개번호 10-2020-0068730

(43) 공개일자 2020년06월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/056441

(87) 국제공개번호 WO 2019/079548

국제공개일자 2019년04월25일

(30) 우선권주장

62/573,835 2017년10월18일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2017100462 A2

WO2017121771 A1*

WO2017127707 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

포티 세븐, 엘엘씨

미국, 캘리포니아 94404, 포스터 시티, 레이크사이드 드라이브 333

(72) 발명자

타키모토, 크리스 히데미, 미즈후네

미국 캘리포니아 94025 멘로 파크 오브라이언 드라이브 1490, 포티 세븐, 인코포레이티드

차오, 마크, 평

미국 캘리포니아 94025 멘로 파크 오브라이언 드라이브 1490, 포티 세븐, 인코포레이티드

볼크메어, 엔스-피터

미국 캘리포니아 94025 멘로 파크 오브라이언 드라이브 1490, 포티 세븐, 인코포레이티드

(74) 대리인

양영준, 이상남, 김영철, 김순영

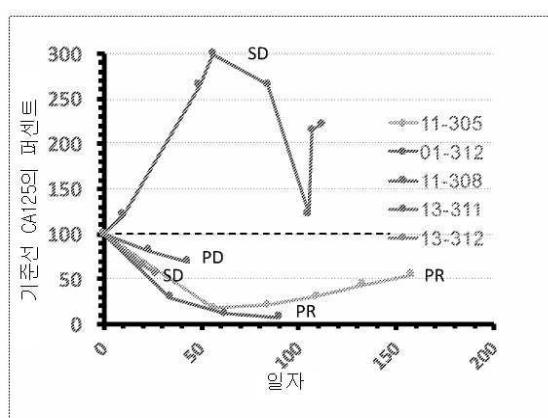
전체 청구항 수 : 총 62 항

심사관 : 김윤선

(54) 발명의 명칭 항-CD47 작용제-기초된 난소암 요법

(57) 요약

항-CD47 항체를 이용하여 난소암을 치료하는데 이용될 수 있는 방법, 키트 및 조성물이 본원에서 제공된다. 항-CD47 항체는 단독으로 또는 한 가지 또는 그 이상의 추가 작용제, 예컨대 화학요법과 조합으로 이용될 수 있다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

상피 난소암을 앓는 인간 개체를 치료하거나 또는 인간 개체에서 상피 난소암의 크기를 감소시키는 방법에 사용하기 위한, 항-CD47 항체 및 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 제약학적 조성물이며, 여기서 상기 방법은 항-CD47 항체를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 인간 개체는 백금 저항성이며, 상기 항-CD47 항체는 Hu5F9-G4인, 제약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 방법은

- a. Hu5F9-G4의 초회감작 용량을 개체에게 투여하며, 상기 초회감작 용량은 0.5 내지 5 mg/kg의 항체인 단계; 및
- b. Hu5F9-G4의 치료적 유효량을 상기 개체에게 투여하는 단계

를 포함하고, 여기서 단계 (b)는 단계 (a)를 시작한 후 적어도 3 내지 14 일 후, 또는 단계 (a) 후 7 일에 수행되는, 제약학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 방법은 (a) 1 일자에 1 mg/kg의 항체의 용량으로 Hu5F9-G4의 초회감작 용량을 개체에게 투여하는 단계; 및 (b) 8 일자에 20 mg/kg의 항체, 30 mg/kg의 항체, 45 mg/kg의 항체, 60 mg/kg의 항체, 또는 67.5 mg/kg의 항체의 용량으로 항-CD47 항체의 치료적 유효량을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 제약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상피 난소암은 장액성 종양, 점액 종양, 투명 세포 종양, 자궁내막양 종양, 이행 세포 종양, 브레너 종양, 암육종 종양, 혼합 상피 종양, 경계선 상피 종양, 미분화 암종 종양, 난관 종양, 또는 원발성 복막 종양인, 제약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상피 난소암은 장액성 종양인, 제약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 장액성 종양은 조직학적 분석 서브타이핑에 의해 결정될 때, 낮은 등급 또는 높은 등급인, 제약학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 적어도 하나의 추가 작용제를 인간 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 제약학적 조성물.

청구항 8

난소암을 앓는 인간 개체를 치료하거나 또는 인간 개체에서 상피 난소암의 크기를 감소시키는 방법에 사용하기 위한, 항-CD47 항체 및 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 제약학적 조성물이며, 여기서 상기 방법은 항-CD47 항체를 인간 개체에게 투여하는 단계; 및 적어도 하나의 추가 작용제를 인간 개체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 인간 개체는 백금 저항성이며, 상기 항-CD47 항체는 Hu5F9-G4인, 제약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 추가 작용제는 화학요법제, VEGF 저해제, PARP 저해제, 면역 관문 저해제, 면역항암제, 그리고

엽산염 저해제 중에서 적어도 한 가지를 포함하는, 제약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 추가 작용제는 화학요법제인, 제약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 화학요법제는 백금-기초된 화학요법제, 시스플라틴 또는 카르보플라틴인, 제약학적 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 화학요법제는 탁산 (파클리탁셀 (Taxol[®]) 또는 도세탁셀 (Taxotere[®])), 켐시타빈, 알부민-결합된 파클리탁셀 (냅-파클리탁셀, Abraxane[®]), 알트레타민 (Hexalen[®]), 카페시타빈 (Xeloda[®]), 시클로포스파미드 (Cytoxan[®]), 에토포시드 (VP-16), 켐시타빈 (Gemzar[®]), 이포스파미드 (Ifex[®]), 이리노테칸 (CPT-11, Camptosar[®]), 리포솜 독소루비신 (Doxil[®]), 멜팔란, 페메트렉시드 (Alimta[®]), 토포테칸, 비노렐빈 (Navelbine[®]), 또는 트라벡테딘 (Yondelis[®])인, 제약학적 조성물.

청구항 13

제9항에 있어서, 추가 작용제는 VEGF 저해제, 베바시주맙 (Avastin[®]), 레고라페닙 (Stivarga[®]), 또는 아플리베르셉트 (Eylea[®])인, 제약학적 조성물.

청구항 14

제9항에 있어서, 추가 작용제는 루카파립 (Rubraca[®]), 니라파립 (Zejula[®]), 올라파립 (Lynparza[®]), 탈라조파립 (BMN-673) 및 벨리파립 (ABT-888)으로부터 선택된 PARP 저해제인, 제약학적 조성물.

청구항 15

제9항에 있어서, 추가 작용제는 면역 관문 저해제이고, 여기서 상기 추가 작용제는 CTLA4, PD1 및 PDL1 중에서 적어도 한 가지를 저해할 수 있는 것인, 제약학적 조성물.

청구항 16

제9항에 있어서, 추가 작용제는 엽산염 물질대사를 저해하거나 또는 엽산염 수용체를 표적으로 하는 엽산염 저해제인, 제약학적 조성물.

청구항 17

제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Hu5F9-G4 및 추가 작용제는 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 제약학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Hu5F9-G4는 정맥내 투여되는, 제약학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Hu5F9-G4는 복강내 투여되는, 제약학적 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Hu5F9-G4는 종양내 투여되는, 제약학적 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Hu5F9-G4의 투여는 개체에서 CA125의 수준을 기준선과 비교하여 감소시키고, 여기서 CA125의 수준은 월 1회 계측되는, 제약학적 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Hu5F9-G4의 투여는 개체에서 CA125의 수준을 기준선과 비교하여 적어도 30-90, 40-80, 50-70, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90% 감소시키는, 제약학적 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Hu5F9-G4의 투여는 영상화에 의해 계측될 때, 기준선과 비교하여 암의 크기 또는 이의 전이를 감소시키고, 여기서 상기 영상화는 CT/PET/CT 또는 MRI일 수 있고, 크기에서 초기에는 기준선으로부터 증가하지만 차후에는 감소하는 질환을 포함할 수 있는 것인, 제약학적 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Hu5F9-G4의 투여는 기준선과 비교하여, CA125, HE4 (인간 부고환 단백질 4), CA-72-4, CA-19-9, 및 CEA 중에서 적어도 한 가지의 수준을 감소시키는, 제약학적 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 난소암은 상피 난소암, 장액성 종양, 점액 종양, 투명 세포 종양, 자궁내막양 종양, 이행 세포 종양, 브레너 종양, 암육종 종양, 혼합 상피 종양, 경계선 상피 종양, 미분화 암종 종양, 난관 종양, 또는 원발성 복막 종양인, 제약학적 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 난소암은 장액성 종양인, 제약학적 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 장액성 종양은 조직학적 분석에 의해 결정될 때, 낮은 등급 또는 높은 등급인, 제약학적 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 유형은 조직학적 분석에 의해 결정되는, 제약학적 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 Hu5F9-G4의 초회감작 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 제약학적 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 에리트로포이에틴 자극제의 초회 감작 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 제약학적 조성물.

청구항 31

제29항에 있어서, Hu5F9-G4는 0.5 내지 5 mg/kg의 항체의 범위에서 변하는 초회감작 용량, 또는 1 mg/kg의 항체의 초회감작 용량으로서 개체에게 투여되는, 제약학적 조성물.

청구항 32

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Hu5F9-G4는 20 내지 67.5 mg/kg의 항체의 범위의 용량, 또는 20 mg/kg의 항체, 30 mg/kg의 항체, 45 mg/kg의 항체, 60 mg/kg의 항체, 또는 67.5 mg/kg의 항체의 용량으로 개체에게 투여되는, 제약학적 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Hu5F9-G4는 매주, 2주마다, 또는 3주마다 개체에게 투여되는, 제약학적 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제6항 및 제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은

- a. Hu5F9-G4의 초회감작 용량을 개체에게 투여하며, 상기 초회감작 용량은 0.5 내지 5 mg/kg의 항체인 단계; 및
- b. Hu5F9-G4의 치료적 유효량을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 단계 (b)는 단계 (a)를 시작한 후 적어도 3 내지 14 일 후, 또는 단계 (a) 후 7 일에 수행되는, 제약학적 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 방법은 (a) 1 일자에 1 mg/kg의 항체의 용량으로 Hu5F9-G4의 초회감작 용량을 개체에게 투여하는 단계; 및 (b) 8 일자에 20 mg/kg의 항체, 30 mg/kg의 항체, 45 mg/kg의 항체, 60 mg/kg의 항체, 또는 67.5 mg/kg의 항체의 용량으로 Hu5F9-G4의 치료적 유효량을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 제약학적 조성물.

청구항 36

제29항에 있어서, 초회감작 용량의 유용성은 초회감작 용량의 투여 이후에 개체의 빈혈 상태에 근거하여 결정되는, 제약학적 조성물.

청구항 37

제29항에 있어서, 초회감작 용량은 만약 개체의 혜모글로빈 수준에서 하락이 8.0 g/dL보다 적지 않고/거나 개체의 혜모글로빈 수준에서 절대적 하락이 3.0 내지 3.75 g/dL보다 적으면, 효과적인 것으로 고려되는, 제약학적 조성물.

청구항 38

제34항에 있어서, 상기 방법은 단계 (a) 이후 및 단계 (b)에 앞서, 초회감작 용량의 투여가 효과적이었는지를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 제약학적 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 결정하는 단계는 망상적혈구 계수를 수행하는 것을 포함하고, 여기서 만약 망상적혈구 수치가 L당 100×10^9 망상적혈구 내지 L당 1000×10^9 망상적혈구이면, 초회감작 용량의 투여는 효과적이었던 것으로 결정되는, 제약학적 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 결정하는 단계는 망상적혈구 계수를 수행하는 것을 포함하고, 여기서 만약 혈액 내에 망상적혈구의 백분율이 1.5%보다 크면, 초회감작 용량의 투여는 효과적이었던 것으로 결정되는, 제약학적 조성물.

청구항 41

제39항에 있어서, 결정하는 단계는 망상적혈구 계수를 수행하는 것을 포함하고, 여기서 만약 망상적혈구 지수가 2%보다 크면, 프라이머 작용제의 투여가 효과적이었던 것으로 결정되는, 제약학적 조성물.

청구항 42

제34항에 있어서, 초회감작 용량은 0.05 mg/ml 내지 0.5 mg/ml의 Hu5F9-G4의 농도를 갖는 주입액으로 인간 개체

에게 투여되는, 제약학적 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 주입액은 적어도 1-3, 8-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 시간의 기간에 걸쳐 전달되는, 제약학적 조성물.

청구항 44

제42항에 있어서, 주입액은 적어도 3 시간의 기간에 걸쳐 전달되는, 제약학적 조성물.

청구항 45

제42항에 있어서, 주입액은 2.5 시간 내지 6 시간의 기간에 걸쳐 전달되는, 제약학적 조성물.

청구항 46

제34항에 있어서, 초회감작 용량은 6 시간 내지 3 일의 기간에 걸쳐 연속 펌프에 의해 전달되는, 제약학적 조성물.

청구항 47

제34항에 있어서, 초회감작 용량은 피하 전달되는, 제약학적 조성물.

청구항 48

제34항에 있어서, 초회감작 용량은 적혈구 상의 CD47 부위 중 적어도 50% 내지 100%, 또는 적혈구 상의 CD47 부위 중 100%를 포화시키는, 제약학적 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 용량이, 개체에게 1회 용량의 표지화되지 않은 Hu5F9-G4을 투여한 후 혈액 표본을 획득하고 검출가능하게 표지화된 Hu5F9-G4의 포화 용량과 조합하는 수용체 점유 검정; 및 결합 수준을 측정하는 것에 의해 결정되는 것인, 제약학적 조성물.

청구항 50

제34항에 있어서, (b)의 치료적 유효량은 지속된 기간 동안 Hu5F9-G4의 100, 250, 500, 또는 1000 $\mu\text{g/ml}$ 보다 큰 순환 수준을 달성하는데 충분하고, 여기서 지속된 기간은 적어도 1-28, 7-28, 7-21, 14-28, 또는 21-28 일인, 제약학적 조성물.

청구항 51

제50항에 있어서, 지속된 기간은 1, 2, 3, 또는 4 주인, 제약학적 조성물.

청구항 52

제34항에 있어서, 초회감작 용량은 1 mg/kg 의 항체인, 제약학적 조성물.

청구항 53

제34항에 있어서, 치료적 유효량은 20 mg/kg 의 항체인, 제약학적 조성물.

청구항 54

제34항에 있어서, 치료적 유효량은 30 mg/kg 의 항체인, 제약학적 조성물.

청구항 55

제34항에 있어서, 치료적 유효량은 45 mg/kg 의 항체인, 제약학적 조성물.

청구항 56

제34항에 있어서, 치료적 유효량은 60 mg/kg의 항체인, 제약학적 조성물.

청구항 57

제34항에 있어서, 치료적 유효량은 67.5 mg/kg의 항체인, 제약학적 조성물.

청구항 58

제34항에 있어서, 치료적 유효량은 7, 14, 21, 또는 28 일마다 투여되는, 제약학적 조성물.

청구항 59

제34항에 있어서, 치료적 유효량은 7 일마다 투여되는, 제약학적 조성물.

청구항 60

비-상피 난소암을 앓는 인간 개체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 항-CD47 항체를 포함하는 제약학적 조성물이며, 상기 방법은 항-CD47 항체를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 비-상피 난소암은 악성-성 악 종양 또는 악성 생식 세포 종양일 수 있고, 상기 인간 개체는 백금 저항성이며, 상기 항-CD47 항체는 Hu5F9-G4인, 제약학적 조성물.

청구항 61

상피 난소암을 앓는 인간 개체를 치료하거나 또는 인간 개체에서 상피 난소암의 크기를 감소시키는 방법에 사용하기 위한, 항-CD47 항체 및 적어도 하나의 추가 작용제를 포함하는 조성물이며, 상기 추가 작용제는 화학요법제, VEGF 저해제, PARP 저해제, 면역 관문 저해제, 면역항암제, 또는 엽산염 저해제이고, 상기 인간 개체는 백금 저항성이며, 상기 항-CD47 항체는 Hu5F9-G4인, 조성물.

청구항 62

상피 난소암을 앓는 인간 개체를 치료하거나 또는 인간 개체에서 상피 난소암의 크기를 감소시키는 방법에 사용하기 위한, 항-CD47 항체, 적어도 하나의 추가 작용제, 그리고 사용설명서를 포함하는 키트이며, 여기서 상기 추가 작용제는 화학요법제, VEGF 저해제, PARP 저해제, 면역 관문 저해제, 면역항암제, 또는 엽산염 저해제이고, 상기 인간 개체는 백금 저항성이며, 상기 항-CD47 항체는 Hu5F9-G4인, 키트.

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련된 출원에 대한 교차 참조

[0002]

본 출원은 2017년 10월 18일자 제출된 U.S. 특허가출원 번호 62/573,835에 우선권을 주장하고, 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본 출원은 서열 목록을 내포하는데, 이것은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되었고 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다. 2018년 9월 26일자에 창출된 상기 ASCII 사본은 41619WO_CRF_sequencelisting.txt로 명명되고 크기에서 6,241 바이트이다.

배경 기술

[0005]

배경

[0006]

전 세계적으로 대다수의 암은 고형 종양이다. 2016년에, 1,600,000여명의 사람들이 미국에서 악성 고형 종양으로 새로 진단될 것으로 추정된다 (Siegel et al. (2016), Cancer statistics, 2016. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 66:7-30). 고형 종양에 대한 현재 관리 기준은 외과 절제술, 방사선요법, 세포독성 화학요법, 그리고 문자로 표적화된 소형 분자 및 단일클론 항체 (mAbs)를 포함한다. 이들 요법에도 불구하고, 전이성 암을 앓는 대부분의 환자는 상기 질환 및/또는 치료 합병증으로 사망할 것이다. 암을 표적으로 하는 소형 분자는 이전부터 존재하는 또는 신생 내성으로 인해 단일 작용제로서 한정된 효력을 갖고, 그리고 통상적으로, 정상 세포에 독성을 전시한다.

[0007]

치료 항체의 개발은 일부 유형의 암의 치료에 실제적으로 영향을 주었다. 전통적으로 이들 재조합 단백질은 암 세포에 특이적으로 결합하고, 그리고 신호전달 경로를 차단하거나 또는 면역계에 의한 파괴를 위해 이들을 표시한다. 하지만, 표적화된 항체는 단지 소수의 암에 대해서만 존재하고, 심지어 가장 효과적인 항체조차도 전통적인 화학요법과의 복합 요법을 필요로 할 수 있고, 그리고 불완전 치료 반응을 종종 발생시킨다. 많은 환자에서, 상기 질환은 항체 표적 (상기 분자가 종양 세포 생존에 필수적이지 않을 때)의 상실에 의해 또는 종양 사멸에 대한 내성을 발달시킴으로써 항체 치료에 내성이 된다. 통상적으로 환자는 그들의 질환의 재발을 경험한다.

[0008]

CD47이 선천성 면역계에 의한 식균작용의 암 세포 회피를 매개하는 핵심 분자로서 확인되었다. CD47은 암 줄기 세포를 비롯한 암 세포가 그들의 식세포촉진, "잇 미 (eat me)" 신호의 내재성 발현을 극복하는데 필수적인 수단인 것으로 보인다. 정상 세포로부터 암 세포로의 진행은 예정된 세포 사멸 (PCD) 및 예정된 세포 제거 (PCR)를 촉발하는 유전자 및/또는 유전자 발현에서 변화를 필요로 한다. 암 진행에서 단계 중에서 다수는 PCD의 복수 기전을 와해시키고, 그리고 지배적인 항포식 신호, CD47의 발현은 중요한 판문을 나타낼 수 있다.

[0009]

CD47 발현은 하기의 원발성 악성종양을 비롯한 다수의 다양한 인간 종양 유형으로부터 암 세포의 표면에서 증가된다: 두경부, 흑색종, 유방, 폐, 난소, 췌장, 결장, 방광, 전립선, 평활근육종, 교모세포종, 수모세포종, 회돌기교종, 신경교종, 럼프종, 백혈병, 그리고 다발성 골수종. 뮤린 이종이식 연구에서, CD47-차단 항체는 다양한 혈액암 및 여러 고형 종양으로부터 암 줄기 세포 및 암 세포의 식균작용 및 제거를 가능하게 함으로써, 인간 암 성장과 전이를 저해하는 것으로 밝혀졌다.

[0010]

CD47은 대식세포 및 수지상 세포를 비롯한 식균 세포에서 발현되는 SIRP α 에 대한 리간드로서 역할을 한다. SIRP α 가 CD47 결합에 의해 활성화될 때, 이것은 식균작용의 저해를 유발하는 신호 전달 연쇄 반응을 개시한다. 이러한 방식으로, CD47은 지배적인 저해 신호를 식균 세포에 전달함으로써 항포식 신호로서 기능한다. 차단 항-CD47 항체는 암 줄기 세포 및 암 세포의 식균 제거를 가능하게 하는 것으로 증명되었다.

[0011]

생쥐 이종이식편에서, CD47-차단 항체는 다양한 혈액암과 고형 종양으로부터 암 세포의 식균작용과 제거를 가능하게 함으로써, 인간 이종이식편 종양 성장과 전이를 저해한다. 게다가, CD47 차단 항체는 확립된 암 세포 표적화 항체 리툭시맙, 트라스투주맙 및 세툭시맙과 협력 작용하여 일부 종양 유형에서 치료 효력을 증강한다.

[0012]

CD47을 차단하는 항체의 효과적인 전달을 위한 방법은 임상적으로 관심되고, 그리고 본원에서 제공된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 요약

[0014] 상피 난소암을 앓는 인간 개체를 치료하거나 또는 인간 개체에서 상피 난소암의 크기를 감소시키는 방법이 본원에서 개시되는데, 상기 방법은 항-CD47 작용제를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 항-CD47 작용제는 항-CD47 항체를 포함할 수 있다.

[0015] 상피 난소암은 장액성 종양, 점액 종양, 투명 세포 종양, 자궁내막양 종양, 이행 세포 종양, 브레너 종양, 암유종 종양, 혼합 상피 종양, 경계선 상피 종양, 미분화 암종 종양, 난관 종양, 또는 원발성 복막 종양일 수 있다. 일부 양상에서, 상피 난소암은 장액성 종양이다. 일부 양상에서, 장액성 난소암은 조직학적 분석 서브타이핑에 의해 결정될 때, 낮은 등급 또는 높은 등급이다.

[0016] 일부 양상에서, 본원에서 개시된 방법은 적어도 하나의 추가 작용제를 인간 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.

[0017] 난소암을 앓는 인간 개체를 치료하거나 또는 인간 개체에서 상피 난소암의 크기를 감소시키는 방법 역시 본원에서 개시되는데, 상기 방법은 항-CD47 작용제를 인간 개체에게 투여하는 단계; 그리고 적어도 하나의 추가 작용제를 인간 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 항-CD47 작용제는 항-CD47 항체를 포함할 수 있다.

[0018] 추가 작용제는 화학요법제, VEGF 저해제, PARP 저해제, 면역 관문 저해제, 면역항암제, 그리고 엽산염 저해제 중에서 적어도 한 가지를 포함할 수 있다.

[0019] 일부 양상에서, 추가 작용제는 화학요법제이다. 일부 양상에서, 화학요법제는 백금 (시스플라틴/카르보플라틴)이다. 일부 양상에서, 화학요법제는 탁산 (파클리탁셀 (Taxol[®]) 또는 도세탁셀 (Taxotere[®])), 켐시타빈, 알부민-결합된 파클리탁셀 (냅-파클리탁셀, Abraxane[®]), 알트레타민 (Hexalen[®]), 카페시타빈 (Xeloda[®]), 시클로포스파미드 (Cytoxan[®]), 에토포시드 (VP-16), 켐시타빈 (Gemzar[®]), 이포스파미드 (Ifex[®]), 이리노테칸 (CPT-11, Camptosar[®]), 리포솜 독소루비신 (Doxil[®]), 멜팔란, 페메트렉시드 (Alimta[®]), 토포테칸, 비노렐빈 (Navelbine[®]), 또는 트라벡테딘 (Yondelis[®])이다.

[0020] 일부 양상에서, 추가 작용제는 VEGF 저해제, 임의적으로 베바시주맙 (Avastin[®]), 레고라페닙 (Stivarga[®]), 또는 아플리베르셉트 (Eylea[®])이다.

[0021] 일부 양상에서, 추가 작용제는 PARP 저해제이고, 임의적으로 상기 PARP 저해제는 루카파립 (Rubraca[®]), 니라파립 (Zejula[®]), 올라파립 (Lynparza[®]), 탈라조파립 (BMN-673), 또는 벨리파립 (ABT-888)이다.

[0022] 일부 양상에서, 추가 작용제는 면역 관문 저해제이고, 임의적으로 여기서 상기 추가 작용제는 CTLA4, PD1 및 PDL1 중에서 적어도 한 가지를 저해한다.

[0023] 일부 양상에서, 추가 작용제는 엽산염 물질대사를 저해하거나 또는 엽산염 수용체를 표적으로 하는 엽산염 저해제이다.

[0024] 일부 양상에서, 항-CD47 항체 및 추가 작용제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

[0025] 일부 양상에서, 항-CD47 항체는 IgG4 Fc를 포함한다. 일부 양상에서, 항-CD47 항체는 CD47에 결합에 대해 Hu5F9-G4와 경쟁한다. 일부 양상에서, 항-CD47은 Hu5F9-G4와 동일한 CD47 에피토프에 결합한다. 일부 양상에서, 항-CD47 항체는 Hu5F9-G4이다.

[0026] 일부 양상에서, 상기 항체는 제약학적으로 허용되는 부형제와 함께 제약학적 조성물에서 조제된다.

[0027] 일부 양상에서, 인간 개체는 백금 민감성이다.

[0028] 일부 양상에서, 인간 개체는 백금 저항성이다.

[0029] 일부 양상에서, 항-CD47 항체는 정맥내 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD47 항체는 복강내 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD47 항체는 종양내 투여된다.

- [0030] 일부 양상에서, 투여는 개체에서 CA125의 수준을 기준선과 비교하여 감소시키고, 임의적으로 여기서 CA125의 수준은 약 월 1회 계측된다. 일부 양상에서, 투여는 개체에서 CA125의 수준을 기준선과 비교하여 적어도 30-90, 40-80, 50-70, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90% 감소시킨다. CA125는 면역검정으로 계측될 수 있다. CA125는 Mongia et al., *Performance characteristics of seven automated CA 125 assays*. Am J Clin Pathol. 2006 Jun; 125(6):921-7 (본원에서 모든 점에서 참조로서 편입됨)에서 개시된 검정 중에서 한 가지 또는 그 이상을 이용하여 계측될 수 있다.
- [0031] 일부 양상에서, 투여는 임의적으로 영상화에 의해 계측될 때, 기준선과 비교하여 암의 크기 또는 이의 전이를 감소시키고, 임의적으로 여기서 상기 영상화는 크기에서 초기에는 기준선으로부터 증가하지만 차후에는 감소하는 질환을 임의적으로 포함하는 CT/PET/CT 또는 MRI이다.
- [0032] 일부 양상에서, 투여는 기준선과 비교하여, CA125, HE4 (인간 부고환 단백질 4), CA-72-4, CA-19-9, 그리고 CEA 중에서 적어도 한 가지의 수준을 감소시킨다.
- [0033] 일부 양상에서, 난소암은 상피 난소암, 임의적으로 장액성 종양, 점액 종양, 투명 세포 종양, 자궁내막양 종양, 이행 세포 종양, 브레너 종양, 암육종 종양, 혼합 상피 종양, 경계선 상피 종양, 미분화 암종 종양, 난관 종양, 또는 원발성 복막 종양이다. 일부 양상에서, 난소암은 장액성 종양이다. 일부 양상에서, 장액성 종양은 조직학적 분석에 의해 결정될 때, 낮은 등급 또는 높은 등급이다.
- [0034] 일부 양상에서, 종양 유형은 조직학적 분석에 의해 결정된다.
- [0035] 일부 양상에서, 본원에서 개시된 방법은 항-CD47 항체의 초회감작 용량을 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 본원에서 개시된 방법은 에리트로포이에틴 자극제의 초회감작 용량을 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0036] 일부 양상에서, 항-CD47 항체는 약 0.5 내지 약 5 mg/kg의 항체의 범위에서 변하는 초회감작 용량, 임의적으로 1 mg/kg의 항체의 초회감작 용량으로서 개체에게 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD47 항체는 약 20 내지 약 67.5 mg/kg의 항체의 범위에서 변하는 용량, 임의적으로 20 mg/kg의 항체, 30 mg/kg의 항체, 45 mg/kg의 항체, 60 mg/kg의 항체, 또는 67.5 mg/kg의 항체의 용량으로서 개체에게 투여된다. 일부 양상에서, 항-CD47 항체는 주 1회, 2 주마다 1회, 또는 3 주마다 1회 개체에게 투여된다.
- [0037] 상기 청구항 중에서 어느 한 항의 방법, 여기서 상기 방법은 (a) 항-CD47 항체의 초회감작 용량을 개체에게 투여하되, 상기 초회감작 용량이 약 0.5 내지 약 5 mg/kg의 항체인 단계; 그리고 (b) 항-CD47 항체의 치료적으로 유효 용량을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 단계 (b)는 단계 (a)를 시작한 후 적어도 약 3 내지 14 일 후, 임의적으로 단계 (a) 후 7 일에 수행된다.
- [0038] 일부 양상에서, 상기 방법은 (a) 1 일자에서 1 mg/kg의 항체의 용량에서 항-CD47 항체의 초회감작 용량을 개체에게 투여하는 단계; 그리고 (b) 8 일자에서 20 mg/kg의 항체, 30 mg/kg의 항체, 45 mg/kg의 항체, 60 mg/kg의 항체, 또는 67.5 mg/kg의 항체의 용량에서 항-CD47 항체의 치료적으로 유효 용량을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0039] 일부 양상에서, 초회감작 용량의 유용성은 초회감작 용량의 투여 이후에 개체의 빈혈 상태에 근거하여 결정된다. 일부 양상에서, 초회감작 용량은 만약 개체의 헤모글로빈 수준에서 하락이 8.0 g/dL보다 적지 않고; 및/또는 개체의 헤모글로빈 수준에서 절대적 하락이 3.0 내지 3.75 g/dL보다 적으면, 효과적인 것으로 고려된다.
- [0040] 일부 양상에서, 본원에서 개시된 방법은 단계 (a) 이후 및 단계 (b)에 앞서, 초회감작 용량의 투여가 효과적이었는지를 결정하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 결정하는 단계는 망상적혈구 계수를 수행하는 것을 포함하고, 여기서 만약 망상적혈구 수치가 L당 약 100×10^9 망상적혈구 내지 L당 약 -1000×10^9 망상적혈구 이면, 초회감작 용량의 투여는 효과적이었던 것으로 결정된다. 일부 양상에서, 결정하는 단계는 망상적혈구 계수를 수행하는 것을 포함하고, 여기서 만약 혈액 내에 망상적혈구의 백분율이 약 1.5%보다 크면, 초회감작 용량의 투여는 효과적이었던 것으로 결정된다. 일부 양상에서, 결정하는 단계는 망상적혈구 계수를 수행하는 것을 포함하고, 여기서 만약 망상적혈구 지수가 약 2%보다 크면, 프라이머 작용제의 투여가 효과적이었던 것으로 결정된다.
- [0041] 일부 양상에서, 초회감작 용량은 약 0.05 mg/ml 내지 약 0.5 mg/ml의 항-CD47 항체의 농도를 갖는 주입액에 담

겨 인간 개체에게 투여된다.

- [0042] 청구항 [0038]의 방법, 여기서 주입액은 적어도 약 1-3, 8-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 시간(들)의 기간에 걸쳐 전달된다. 일부 양상에서, 주입액은 적어도 약 3 시간의 기간에 걸쳐 전달된다. 일부 양상에서, 주입액은 약 2.5 시간 내지 약 6 시간의 기간에 걸쳐 전달된다.
- [0043] 일부 양상에서, 초회감작 용량은 약 6 시간 내지 약 3 일의 기간에 걸쳐 연속 펌프에 의해 전달된다.
- [0044] 일부 양상에서, 초회감작 용량은 피하 전달된다.
- [0045] 일부 양상에서, 초회감작 용량은 적혈구 상에서 CD47 부위 중에서 적어도 약 50% 내지 100%, 임의적으로 적혈구 상에서 CD47 부위 중에서 100%를 포화시킨다. 일부 양상에서, 상기 용량은 수용체 점유 검정 (여기서 개체에게 1회 용량의 표지화되지 않은 항-CD47 작용제의 투여 이후에, 혈액 표본이 획득되고 검출가능하게 표지화된 항-CD47 항체의 포화 용량과 조합된다)에 의해; 그리고 결합 수준을 측정함으로써 결정된다.
- [0046] 일부 양상에서, (b)의 치료적으로 유효 용량은 지속된 기간 동안 항-CD47 항체의 100, 250, 500, 또는 1000 μg/ml보다 큰 순환 수준을 달성하는데 충분하고, 임의적으로 여기서 지속된 기간은 적어도 1-28, 7-28, 7-21, 14-28, 또는 21-28 일이다. 일부 양상에서, 지속된 기간은 약 1, 2, 3, 또는 4 주이다.
- [0047] 일부 양상에서, 항-CD47 항체 초회감작 용량은 1 mg/kg의 항체이다.
- [0048] 일부 양상에서, 치료적으로 효과적인 항-CD47 항체 용량은 20 mg/kg의 항체이다.
- [0049] 일부 양상에서, 치료적으로 효과적인 항-CD47 항체 용량은 30 mg/kg의 항체이다.
- [0050] 일부 양상에서, 치료적으로 효과적인 항-CD47 항체 용량은 45 mg/kg의 항체이다.
- [0051] 일부 양상에서, 치료적으로 효과적인 항-CD47 항체 용량은 60 mg/kg의 항체이다.
- [0052] 일부 양상에서, 치료적으로 효과적인 항-CD47 항체 용량은 67.5 mg/kg의 항체이다.
- [0053] 일부 양상에서, 치료적으로 효과적인 항-CD47 항체 용량은 약 7, 14, 21, 또는 28 일마다 투여된다.
- [0054] 일부 양상에서, 치료적으로 효과적인 항-CD47 항체 용량은 7 일마다 투여된다.
- [0055] 비-상피 난소암을 앓는 인간 개체를 치료하는 방법 역시 본원에서 개시되는데, 상기 방법은 항-CD47 작용제를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하고, 임의적으로 여기서 상기 비-상피 난소암은 악성-성삭 종양 또는 악성 생식 세포 종양이다. 항-CD47 작용제는 항-CD47 항체를 포함할 수 있다.
- [0056] 항-CD47 작용제 및 적어도 하나의 추가 작용제를 포함하는 조성물 역시 본원에서 개시되고, 임의적으로 여기서 추가 작용제는 화학요법제, VEGF 저해제, PARP 저해제, 면역 관문 저해제, 면역항암제, 또는 엽산염 저해제이다. 항-CD47 작용제는 항-CD47 항체를 포함할 수 있다.
- [0057] 항-CD47 작용제, 적어도 하나의 추가 작용제, 그리고 사용설명서를 포함하는 키트 역시 본원에서 개시되고, 임의적으로 여기서 추가 작용제는 화학요법제, VEGF 저해제, PARP 저해제, 면역 관문 저해제, 면역항암제, 또는 엽산염 저해제이다. 항-CD47 작용제는 항-CD47 항체를 포함할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0058] 여러 도면에 관한 간단한 설명

본 발명의 이런 저런 특질, 양상과 이점은 하기 설명 및 첨부된 도면을 참조하면 더욱 잘 이해될 것인데, 여기서:

도 1은 Hu-5F9-G4 투여된 5명 (5)의 난소암 환자 각각에서 기준선에 비하여 CA125의 변화 퍼센트 (%)를 도시한다.

도 2는 기준선에서 및 Hu-5F9-G4 투여후 8 주차에 11-305의 스캔을 도시한다. 종양 크기에서 변화가 각각에서 표시된다.

도 3은 기준선에서 및 Hu-5F9-G4 투여후 8 주차에 11-305의 스캔을 도시한다. 종양 크기에서 변화가 각각에서 표시된다.

도 4는 기준선에서 및 Hu-5F9-G4 투여후 8 주차에 11-305의 스캔을 도시한다. 종양 크기에서 변화가 각각에서

표시된다.

도 5는 기준선에서 및 Hu-5F9-G4 투여후 8 주차에 01-312의 스캔을 도시한다 (왼쪽 대동맥주위 램프절). 종양 크기에서 변화가 각각에서 표시된다.

도 6은 기준선에서 및 Hu-5F9-G4 투여후 8 주차에 01-312의 스캔을 도시한다 (간문 램프절). 종양 크기에서 변화가 각각에서 표시된다.

도 7은 기준선에서 및 Hu-5F9-G4 투여후 8 주차에 01-312의 스캔을 도시한다 (후대동맥 램프절). 종양 크기에서 변화가 각각에서 표시된다.

도 8은 기준선에서 및 Hu-5F9-G4 투여후 8 주차에 01-312의 스캔을 도시한다 (문맥주위 램프절). 종양 크기에서 변화가 각각에서 표시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059]

상세한 설명

[0060]

본 발명은 난소암을 앓는 개체를 항-CD47 작용제, 예컨대 Hu5F9-G4로 치료하는 방법에 관계한다.

[0061]

본 발명의 방법과 조성물을 설명하기에 앞서, 본 발명은 설명된 특정 방법 또는 조성물에 한정되지 않는 것으로 이해되는데, 그 이유는 이것이 당연히, 변할 수 있기 때문이다. 또한, 본원에서 이용된 용어는 단지 특정 구체 예를 설명하는 것을 목적으로 하고 제한하는 것으로 의도되지 않는 것으로 이해되는데, 그 이유는 본 발명의 범위가 첨부된 청구범위에 의해서만 한정될 것이기 때문이다.

[0062]

값의 범위가 제공되는 경우에, 문맥에서 별도로 명시되지 않으면, 상기 범위의 상한선과 하한선 사이에 하한선의 단위의 1/10까지 각 개재성 값 역시 특정적으로 개시된 것으로 이해된다. 언급된 범위 내에 임의의 진술된 값 또는 개재성 값, 그리고 상기 언급된 범위 내에 임의의 다른 진술된 또는 개재성 값 사이에 각각의 더욱 작은 범위는 본 발명 내에 포함된다. 이를 더욱 작은 범위의 상하선과 하한선은 상기 범위 내에 독립적으로 포함되거나 또는 배제될 수 있고, 그리고 이를 더욱 작은 범위 내에 이들 한계 중에서 어느 하나가 포함되거나, 어느 것도 포함되지 않거나 또는 둘 모두가 포함되는 각 범위 또한, 본 발명의 범위 안에 포함되고 언급된 범위 내에 임의의 특정적으로 배제된 한계에 종속된다. 언급된 범위가 한계 중에서 한쪽 또는 양쪽을 포함하는 경우에, 이를 포함된 한계의 한쪽 또는 양쪽을 배제하는 범위 역시 본 발명에서 포함된다.

[0063]

별도로 정의되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 평균적 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 비록 본원에서 설명된 것들과 유사하거나 또는 동등한 임의의 방법과 재료가 본 발명의 실시 또는 검사에서 이용될 수 있긴 하지만, 일부 잠재적이고 바람직한 방법과 재료가 지금부터 설명된다. 본원에서 언급된 모든 간행물은 이들 간행물이 관련하여 인용되는 방법 및/ 또는 재료를 개시하고 설명하기 위해 본원에서 참조로서 편입된다. 본 발명은 상충하는 정도까지, 편입된 간행물의 임의의 개시를 대체하는 것으로 이해된다.

[0064]

본 발명의 판독 시에 당업자에게 명백한 바와 같이, 본원에서 설명되고 예시된 각각의 개별 구체예는 본 발명의 범위 또는 사상으로부터 벗어나지 않으면서, 임의의 다른 여러 구체예의 특질로부터 쉽게 분리되거나 또는 이들 특질과 조합될 수 있는 구별된 구성요소와 특질을 갖는다. 임의의 언급된 방법은 언급된 사건의 순서로 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 실행될 수 있다.

[0065]

유의해야 할 점은 본 명세서에서 및 첨부된 청구범위에서 이용된 바와 같이, 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 문맥에서 별도로 지시되지 않으면, 복수 지시대상을 포함한다는 것이다. 따라서 예를 들면, "세포"에 대한 참조는 복수의 이런 세포를 포함하고, 그리고 "펩티드"에 대한 참조는 하나 또는 그 이상의 펩티드 및 당업자에게 공지된 이들의 등가물, 예를 들면, 폴리펩티드를 포함하고, 기타 등등이다.

[0066]

본원에서 논의된 간행물은 본 출원의 출원일에 앞서 오로지 그들의 개시 목적으로만 제공된다. 본원에서 어떤 것도 본 발명이 선행 발명에 의해서 이런 공개보다 선행할 권리가 없다는 것을 시인하는 것으로 해석되지 않는다. 게다가, 제공된 공개의 일자는 실제 공개 일자와 상이할 수 있고, 이것은 독립적으로 확증될 필요가 있을 수 있다.

[0067]

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "항-CD47 작용제"는 SIRP α (예를 들면, 표식 세포 상에서)에 CD47 (예를 들면, 표적 세포 상에서)의 결합을 감소시키는 임의의 작용제를 지칭한다. 적합한 항-CD47 시약의 무제한적 실례는 높은 친화성 SIRP α 폴리펩티드, 항-SIRP α 항체, 가용성 CD47 폴리펩티드, 그리고 항-CD47 항체 또는 항체

단편을 제한 없이 포함하는 SIRP α 시약을 포함한다. 일부 구체예에서, 적합한 항-CD47 작용제 (예를 들면, 항-CD47 항체, SIRP α 시약 등)는 CD47에 특이적으로 결합하여 SIRP α에 CD47의 결합을 감소시킨다. 일부 구체예에서, 적합한 항-CD47 작용제 (예를 들면, 항-SIRP α 항체, 가용성 CD47 폴리펩티드 등)는 SIRP α에 특이적으로 결합하여 SIRP α에 CD47의 결합을 감소시킨다. SIRP α에 결합하는 적합한 항-CD47 작용제는 SIRP α (예를 들면, SIRP α-발현 포식 세포에서)를 활성화시키지 않는다. 적합한 항-CD47 작용제의 효력은 상기 작용제를 검정함으로써 사정될 수 있다 (아래에 더욱 설명됨). 예시적인 검정에서, 표적 세포는 후보 작용제의 존재 또는 부재에서 배양된다. 본 발명의 방법에서 이용을 위한 작용제는 이러한 작용제의 부재에서 식균작용과 비교하여, 식균작용을 적어도 10% (예를 들면, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 120%, 적어도 140%, 적어도 160%, 적어도 180%, 또는 적어도 200%) 상향조절할 것이다. 유사하게, SIRP α의 티로신 인산화의 수준에 대한 시험관내 검정은 후보 작용제의 부재에서 관찰된 인산화와 비교하여, 인산화에서 적어도 5% (예를 들면, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100%) 감소를 보여줄 것이다.

[0068] 일부 구체예에서, 항-CD47 작용제는 결합 시에 CD47을 활성화시키지 않는다.

[0069] CD47이 활성화될 때, 아폽토시스 (다시 말하면, 예정된 세포 사멸)와 유사한 과정이 발생할 수 있다 (Manna and Frazier, Cancer Research, 64, 1026-1036, Feb. 1 2004). 따라서, 일부 구체예에서, 항-CD47 작용제는 CD47-발현 세포의 세포 사멸을 직접적으로 유도하지 않는다.

[0070] 일부 병원체 (예를 들면, 폭스바이러스, 점액종 바이러스, 사슴두 바이러스, 돼지두 바이러스, 산양두 바이러스, 양두 바이러스 등)는 감염을 가능하게 하는 독성 인자로서 행동하는 CD47-유사체 (다시 말하면, CD47 모방체) (예를 들면, M128L 단백질)를 발현하고 (Cameron et al., Virology. 2005 6월 20;337(1):55-67), 그리고 일부 병원체는 숙주 세포에서 내인성 CD47의 발현을 유도한다. CD47-유사체를 발현하는 병원체로 감염된 세포는 이런 이유로, 베타적으로 또는 내인성 CD47과 조합으로, 병원체-제공된 CD47 유사체를 발현할 있다. 이러한 기전은 병원체가 내인성 CD47의 수준을 증가시키거나 또는 증가시키지 않으면서, 감염된 세포에서 CD47 발현 (CD47 유사체의 발현을 통해)을 증가시키는 것을 허용한다. 일부 구체예에서, 항-CD47 작용제 (예를 들면, 항-CD47 항체, SIRP α 시약, SIRP α 항체, 가용성 CD47 폴리펩티드 등)는 SIRP α에 CD47 유사체 (다시 말하면, CD47 모방체)의 결합을 감소시킬 수 있다. 일부 사례에서, 적합한 항-CD47 작용제 (예를 들면, SIRP α 시약, 항-CD47 항체 등)는 CD47 유사체 (다시 말하면, CD47 모방체)에 결합하여 SIRP α에 CD47 유사체의 결합을 감소시킬 수 있다. 일부 사례에서, 적합한 항-CD47 작용제 (예를 들면, 항-SIRP α 항체, 가용성 CD47 폴리펩티드 등)는 SIRP α에 결합할 수 있다. SIRP α에 결합하는 적합한 항-CD47 작용제는 SIRP α (예를 들면, SIRP α-발현 포식 세포에서)를 활성화시키지 않는다. 항-CD47 작용제는 병원체가 CD47 유사체를 제공하는 병원체일 때, 본원에서 제공된 임의의 방법에서 이용될 수 있다. 다시 말하면, 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "CD47"은 CD47뿐만 아니라 CD47 유사체 (다시 말하면, CD47 모방체)를 포함한다.

[0071] SIRP α 시약은 통상적으로 신호 서열 및 막경유 도메인 사이에 있는 CD47에 인식가능한 친화성으로 결합하는데 충분한 SIRP α의 부분, 또는 결합 활성을 유지하는 이의 단편을 포함한다. 적합한 SIRP α 시약은 선천적 단백질 SIRP α 및 CD47 사이의 상호작용을 감소 (예를 들면, 차단, 예방 등)시킨다. SIRP α 시약은 통상적으로, SIRP α의 d1 도메인을 적어도 포함할 것이다. 일부 구체예에서, SIRP α 시약은 예를 들면, 두 번째 폴리펩티드와 인프레임으로 융합된 융합 단백질이다. 일부 구체예에서, 두 번째 폴리펩티드는 예를 들면, 융합 단백질이 순환으로부터 빠르게 소실되지 않도록 융합 단백질의 크기를 증가시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 두 번째 폴리펩티드는 면역글로불린 Fc 영역의 부분 또는 전체이다. 이러한 Fc 영역은 "잇 미" 신호를 제공함으로써 식균작용을 보조하는데, 상기 신호는 높은 친화성 SIRP α 시약에 의해 제공된 "돈트 잇 미 (don't eat me)" 신호의 블록을 증강한다. 다른 구체예에서, 두 번째 폴리펩티드는 Fc와 실제적으로 유사한, 예를 들면, 증가된 크기, 다합체화 도메인 및/또는 Ig 분자와의 추가 결합 또는 상호작용을 제공하는 임의의 적합한 폴리펩티드이다.

[0072] 일부 구체예에서, 요지 항-CD47 작용제는 SIRP α-유래된 폴리펩티드 및 이들의 유사체를 포함하는 "높은 친화성 SIRP α 시약"이다. 높은 친화성 SIRP α 시약은 본원에서 특정적으로 참조로서 편입되는 국제 출원 PCT/US13/21937에서 설명된다. 높은 친화성 SIRP α 시약은 선천적 SIRP α 단백질의 변이체이다. 일부 구체예에서, 높은 친화성 SIRP α 시약은 가용성인데, 여기서 상기 폴리펩티드는 야생형 SIRP α 서열에 비하여 SIRP α 막경유 도메인을 결여하고 적어도 하나의 아미노산 변화를 포함하며, 그리고 여기서 상기 아미노산 변화는 예를 들면, 오프 레이트를 적어도 10배, 적어도 20-배, 적어도 50-배, 적어도 100-배, 적어도 500-배, 또는 그 이상

감소시킴으로써 CD47에 SIRP α 폴리펩티드 결합의 친화성을 증가시킨다.

[0073] 높은 친화성 SIRP α 시약은 통상적으로 신호 서열 및 막경유 도메인 사이에 있는 CD47에 인식 가능한 친화성, 예를 들면, 높은 친화성으로 결합하는데 충분한 SIRP α 의 부분, 또는 결합 활성을 유지하는 이의 단편을 포함한다. 높은 친화성 SIRP α 시약은 통상적으로, 친화성을 증가시키기 위한 변형된 아미노산 잔기를 갖는 SIRP α 의 d1 도메인을 적어도 포함할 것이다. 일부 구체예에서, 본 발명의 SIRP α 변이체는 예를 들면, 두 번째 폴리펩티드와 인프레임으로 융합된 융합 단백질이다. 일부 구체예에서, 두 번째 폴리펩티드는 예를 들면, 융합 단백질이 순환으로부터 빠르게 소실되지 않도록 융합 단백질의 크기를 증가시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 두 번째 폴리펩티드는 면역글로불린 Fc 영역의 부분 또는 전체이다. 이러한 Fc 영역은 "잇 미" 신호를 제공함으로써 식균작용을 보조하는데, 상기 신호는 높은 친화성 SIRP α 시약에 의해 제공된 "돈트 잇 미" 신호의 블록을 증강한다. 다른 구체예에서, 두 번째 폴리펩티드는 Fc와 실제적으로 유사한, 예를 들면, 증가된 크기, 다합체화 도메인 및/또는 Ig 분자와의 추가 결합 또는 상호작용을 제공하는 임의의 적합한 폴리펩티드이다. 증가된 친화성을 제공하는 아미노산 변화는 d1 도메인에서 국지화되고, 그리고 따라서, 높은 친화성 SIRP α 시약은 d1 도메인 내에 야생형 서열에 비하여 적어도 하나의 아미노산 변화를 갖는, 인간 SIRP α 의 d1 도메인을 포함한다. 이런 높은 친화성 SIRP α 시약은 추가 아미노산 서열, 예를 들면, 항체 Fc 서열; 선천적 단백질의 잔기 150 내지 374 또는 이의 단편, 통상적으로 d1 도메인과 인접한 단편을 제한 없이 포함하는, d1 도메인 이외에 야생형 인간 SIRP α 단백질의 부분; 기타 등을 임의적으로 포함한다. 높은 친화성 SIRP α 시약은 단량체 또는 다합체, 다시 말하면, 이합체, 삼합체, 사합체 등일 수 있다.

[0074] 일부 구체예에서, 요지 항-CD47 작용제는 SIRP α 에 특이적으로 결합하고 (다시 말하면, 항-SIRP α 항체), 그리고 한 가지 세포 (예를 들면, 감염된 세포) 상에서 CD47 및 다른 세포 (예를 들면, 포식 세포) 상에서 SIRP α 사이의 상호작용을 감소시키는 항체이다. 적합한 항-SIRP α 항체는 SIRP α 의 활성화가 식균작용을 저해할 것이기 때문에, SIRP α 를 통한 신호전달을 활성화하거나 또는 자극하지 않으면서 SIRP α 에 결합할 수 있다. 그 대신에, 적합한 항-SIRP α 항체는 정상 세포에 비하여 감염된 세포의 우선적인 식균작용을 가능하게 한다. 다른 세포 (비감염된 세포)에 비하여 더욱 높은 수준의 CD47을 발현하는 이를 세포 (예를 들면, 감염된 세포)는 우선적으로 식균될 것이다. 따라서, 적합한 항-SIRP α 항체는 SIRP α 에 특이적으로 결합하고 (식균작용을 저해할 만큼의 신호전달 반응을 활성화하거나/자극하지 않으면서), 그리고 SIRP α 및 CD47 사이의 상호작용을 차단한다. 적합한 항-SIRP α 항체는 이런 항체의 완전 인간, 인간화 또는 키메라 버전을 포함한다. 인간화 항체는 특히, 그들의 낮은 항원성으로 인해 인간에서 생체내 적용에 유용하다. 유사하게, 개화 항체, 고양이화 항체 등은 특히, 개, 고양이, 그리고 다른 종 각각에서 적용에 유용하다. 관심되는 항체는 인간화 항체, 또는 개화 항체, 고양이화 항체, 말화 항체, 소화 항체, 돼지화 항체 등, 그리고 이들의 변이체를 포함한다.

[0075] 가용성 CD47 폴리펩티드. 일부 구체예에서, 요지 항-CD47 작용제는 SIRP α 에 특이적으로 결합하고 사이의 상호작용을 감소시키는 가용성 CD47 폴리펩티드이다.

[0076] 본원에서 이용된 바와 같이, "항-CD47 항체"는 SIRP α (예를 들면, 표식 세포 상에서)에 CD47 (예를 들면, 표적 세포 상에서)의 결합을 감소시키는 임의의 항체를 지칭한다. 무제한적 실례가 아래에 더욱 상세하게 설명되고 Hu5F9-G4를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 요지 항-CD47 작용제는 CD47에 특이적으로 결합하고 (다시 말하면, 항-CD47 항체), 그리고 한 가지 세포 (예를 들면, 감염된 세포) 상에서 CD47 및 다른 세포 (예를 들면, 포식 세포) 상에서 SIRP α 사이의 상호작용을 감소시키는 항체이다. 일부 구체예에서, 적합한 항-CD47 항체는 결합 시에 CD47을 활성화시키지 않는다. 적합한 항체의 무제한적 실례는 클론 B6H12, 5F9, 8B6 및 C3을 포함한다 (예를 들면, 본원에서 특정적으로 참조로서 편입되는 국제 특허 공개 WO 2011/143624에서 설명된 바와 같이). 적합한 항-CD47 항체는 이런 항체의 완전 인간, 인간화 또는 키메라 버전을 포함한다. 인간화 항체 (예를 들면, hu5F9-G4)는 특히, 그들의 낮은 항원성으로 인해 인간에서 생체내 적용에 유용하다. 유사하게, 개화 항체, 고양이화 항체 등은 특히, 개, 고양이, 그리고 다른 종 각각에서 적용에 유용하다. 관심되는 항체는 인간화 항체, 또는 개화 항체, 고양이화 항체, 말화 항체, 소화 항체, 돼지화 항체 등, 그리고 이들의 변이체를 포함한다.

[0077] 본원에서 이용된 바와 같이, "항체"는 특정 항원과 면역학적으로 반응성인 면역글로불린 분자에 대한 참조를 포함하고, 그리고 다중클론과 단일클론 항체 둘 모두를 포함한다. 상기 용어는 또한, 유전적으로 가공된 형태, 예컨대 키메라 항체 (예를 들면, 인간화 뮤린 항체) 및 혜테로접합체 항체를 포함한다. 용어 "항체"는 또한, 항원 결합 능력을 갖는 단편 (예를 들면, Fab', F(ab')₂, Fab, Fv 및 rIgG를 비롯한, 항체의 항원 결합 형태를 포함한다. 상기 용어는 또한, 재조합 단일 사슬 Fv 단편 (scFv)을 지칭한다. 용어 항체는 또한, 이가 또는 이중특이

적 분자, 디아바디, 트리아바디, 그리고 테트라바디를 포함한다. 용어 항체에 관한 추가 설명은 아래에서 발견된다.

- [0078] 본 발명을 위해, "환자"는 애완동물 및 실험 동물, 예를 들면, 생쥐, 쥐, 토끼 등을 비롯하여, 인간 및 다른 동물, 특히 포유동물 둘 모두를 포함한다. 따라서 이들 방법은 인간 요법 및 수의학적 적용 둘 모두에 적용가능하다. 한 구체예에서 환자는 포유동물, 바람직하게는 영장류이다. 다른 구체예에서 환자는 인간이다.
- [0079] 용어 "피험자," "개체" 및 "환자"는 치료를 위해 사정되는 및/또는 치료되는 포유동물을 지칭하기 위해 본원에서 교체가능하게 이용된다. 한 구체예에서, 포유동물은 인간이다. 용어 "피험자," "개체" 및 "환자"는 암을 앓는 개체를 제한 없이 포괄한다. 개체는 인간일 수 있지만, 다른 포유동물, 특히 인간 질환에 대한 실험실 모형으로서 유용한 포유동물, 예컨대 생쥐, 쥐 등을 또한 포함한다.
- [0080] 본원에서 이용된 바와 같이, 관용구 "백금 민감성"은 마지막 백금-기초된 화학요법을 제공받은 후 6 개월 이후에 재발성 질환이 발달하는 인간 개체를 지칭한다.
- [0081] 본원에서 이용된 바와 같이, 관용구 "백금 저항성"은 마지막 백금-기초된 화학요법을 제공받은 후 6 개월 이내에 재발성 질환이 발달하는 인간 개체를 지칭한다.
- [0082] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "기준선"은 난소암을 앓는 인간 개체에 첫 번째 치료 투여에 앞서 30 일 기간으로서 규정된다.
- [0083] 환자에 대하여 용어 "표본"은 혈액 및 생물학적 기원의 다른 액체 표본, 고형 조직 표본, 예컨대 생검 검체 또는 조직 배양액, 또는 그것으로부터 유래된 세포 및 이들의 자손을 포괄한다. 상기 정의는 또한, 예컨대 시약으로 처리; 세척; 또는 일정한 세포 개체군, 예컨대 암 세포에 대한 농축에 의해, 그들의 구입 후 어떤 방식으로든 조작된 표본을 포함한다. 상기 정의는 또한, 특정 유형의 분자, 예를 들면, 핵산, 폴리펩티드 등에 대해 농축된 표본을 포함한다. 용어 "생물학적 표본"은 임상적 표본을 포괄하고, 그리고 또한, 외과적 적출에 의해 획득된 조직, 생검에 의해 획득된 조직, 배양 중인 세포, 세포 상층액, 세포 용해물, 조직 표본, 장기, 골수, 혈액, 혈장, 혈청 등을 포함한다. "생물학적 표본"은 환자의 암 세포로부터 획득된 표본, 예를 들면, 환자의 암 세포로부터 획득되는 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리펩티드를 포함하는 표본(예를 들면, 폴리뉴클레오티드 및/또는 폴리펩티드를 포함하는 세포 용해물 또는 다른 세포 추출물); 그리고 환자로부터 암 세포를 포함하는 표본을 포함한다. 환자로부터 암 세포를 포함하는 생물학적 표본은 또한, 비암성 세포를 포함할 수 있다.
- [0084] 용어 "진단"은 분자 또는 병리학적 상태, 질환 또는 장애의 확인, 예컨대 유방암, 전립선암, 또는 다른 유형의 암의 분자 아형의 확인을 지칭하기 위해 본원에서 이용된다.
- [0085] 용어 "예후"는 신생물 질환, 예컨대 난소암의 암-기인한 사망, 또는 재발, 전이성 확산 및 약제 내성을 비롯한 진행의 가능성의 예측을 지칭하기 위해 본원에서 이용된다. 용어 "예측"은 관찰, 경험, 또는 과학적 추론에 근거하여, 예측하거나 또는 추정하는 행위를 지칭하기 위해 본원에서 이용된다. 한 가지 실례에서, 의사는 원발성 종양의 외과적 제거 및/또는 일정한 기간 동안 화학요법 이후에, 환자가 암 재발 없이 생존할 가능성을 예측할 수 있다.
- [0086] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "치료," "치료하는" 등은 효과를 획득하는 목적으로, 작용제를 투여하거나, 또는 시술을 실행하는 것을 지칭한다. 상기 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전하게 또는 부분적으로 예방한다는 면에서 방지적일 수 있고 및/또는 질환 및/또는 상기 질환의 증상에 대한 부분적인 또는 완전한 치유를 달성한다는 면에서 치료적일 수 있다. 본원에서 이용된 바와 같이, "치료"는 포유동물에서, 특히 인간에서 종양의 치료를 포함할 수 있고, 그리고 (a) 상기 질환, 또는 상기 질환에 대한 소인이 있을 수 있지만 이것을 앓는 것으로 아직 진단되지 않은 개체에서 발생하는 질환(예를 들면, 원발성 질환과 연관되거나 또는 이것에 의해 유발될 수 있는 질환 포함)의 증상을 예방하는; (b) 상기 질환을 저해하는, 다시 말하면, 이의 발달을 저지하는; 그리고 (c) 상기 질환을 완화하는, 다시 말하면, 상기 질환의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.
- [0087] 치료하는 것은 임의의 객관적인 또는 주관적인 파라미터, 예컨대 감소; 관해; 증상의 축소, 또는 환자가 질환 상태를 더욱 견뎌내도록 만듦; 변성 또는 감퇴의 속도에서 늦춤; 또는 변성의 최종점이 더욱 적게 심신쇠약성이 되도록 만듦을 비롯하여, 암의 치료 또는 개선 또는 예방에서 성공의 임의의 증인을 지칭할 수 있다. 증상의 치료 또는 개선은 의사에 의한 검사의 결과를 비롯한, 객관적인 또는 주관적인 파라미터에 근거될 수 있다. 따라서, 용어 "치료하는"은 암 또는 다른 질환을 예방하거나 또는 자연시키거나, 경감하거나, 또는 이들과 연관된 증상 또는 상태의 발달을 저지하거나 또는 저해하기 위한, 본 발명의 화합물 또는 작용제의 투여를 포함한다. 용어 "치료 효과"는 개체에서 질환, 상기 질환의 증상, 또는 상기 질환의 부작용의 감소, 제거, 또는 예방을 지

칭한다.

[0088] "조합으로", "복합 요법" 및 "조합 산물"은 일정한 구체예에서, 환자에게 본원에서 설명된 작용제의 동시 투여를 지칭한다. 조합으로 투여될 때, 각 성분은 동시에 또는 상이한 시점에서 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 각 성분은 원하는 치료 효과를 제공하기 위해 별개로, 하지만 시간상으로 충분히 가깝게 투여될 수 있다.

[0089] 본 발명의 방법에서 활성제의 "수반성 투여"는 이들 작용제가 동시에 치료 효과를 나타낼 그와 같은 시점에서 이들 시약으로 투여를 의미한다. 이런 수반성 투여는 이들 작용제의 동시 (다시 말하면, 동시에) 투여, 이전 투여, 또는 차후 투여를 수반할 수 있다. 당업자는 본 발명의 특정 약물과 조성물에 대한 온당한 시기선택, 투여 순서 및 투여량을 결정하는데 어려움이 없을 것이다.

[0090] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "상관시킨다," 또는 "상관한다" 및 유사한 용어는 2가지 사건의 사례 사이에 통계학적 연관을 지칭하는데, 여기서 사건은 숫자, 데이터 세트 등을 포함한다. 예를 들면, 사건이 숫자를 포함할 때, 양성 상관 (본원에서 "직접적인 상관"으로서 또한 지칭됨)은 하나가 증가함에 따라서, 다른 하나 역시 증가한다는 것을 의미한다. 음성 상관 (본원에서 "역 상관"으로서 또한 지칭됨)은 하나가 증가함에 따라서, 다른 하나가 감소한다는 것을 의미한다.

[0091] "투약 단위"는 치료되는 특정 개체에 대한 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 구별된 단위를 지칭한다. 각 단위는 필요한 제약학적 단체와 연관하여, 원하는 치료 효과(들)를 발생시키는 것으로 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물(들)을 내포할 수 있다. 복용 단위 형태에 대한 사양은 (a) 활성 화합물(들)의 독특한 특징 및 달성되는 특정 치료 효과(들), 그리고 (b) 이런 활성 화합물(들)을 배합할 때 당해 분야에서 내재하는 제약에 의해 좌우될 수 있다.

[0092] "치료 효과량"은 질환을 치료하기 위해 개체에게 투여될 때, 상기 질환에 대한 치료를 달성하는데 충분한 양을 의미한다.

[0093] 수용체 점유 (RO) 검정은 CD47 결합 작용제, 예를 들면, 항-CD47 항체 (Ab)에 의한 CD47 점유의 수준을 계측한다. CD47 RO의 수준을 계측하는 목적은 CD47 결합 작용제의 용량, CD47 수용체 포화, 그리고 약리학적 효과 사이의 관계를 결정하기 위한 것이다. 시간의 추이에서 수용체 점유의 퍼센트는 원하는 약리학적 효과를 발생시키는데 필요한 약물의 양 또는 노출의 지속 기간에 관한 유용한 정보를 제공할 수 있다. 이러한 검정은 대용 세포상에서, 예를 들면, CD45 음성 (-) 적혈구 (RBCs) 및 CD45 양성 (+) 백혈구 (WBCs), 또는 다른 세포 개체군, 예를 들면, 조직 생검을 통해 획득된 골수 또는 조직 세포 상에서 CD47 RO를 계측함으로써 체내에서 전체 RO를 결정하는데 이용될 수 있다. RO 검정은 또한, CD47 결합 및 또는 차단 요법에 대해, 표적 세포, 예를 들면, RBC, 백혈병 세포 또는 고형 종양 세포 상에서 CD47 RO를 결정하는데 이용될 수 있다.

[0094] 원하는 약리학적 효과와 상관되는 CD47 수용체 점유의 역치를 결정하기 위한 이러한 검정의 이용이 관심된다. 이러한 역치는 탈체 (시험관내)에서 수행된 검정에 의해 또는 생체내 투약/치료 동안 표본의 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0095] 검정의 구체예에서, 관심되는 세포의 세포에서 CD47 결합 표준 곡선은 플루오로크롬-접합된 항체를 다양한 농도에서 이용함으로써 만들어진다. 수용체 점유는 표적 세포를 상이한 농도 하에 표지화되지 않은 항체와 함께 배양함으로써 계측되고, 그리고 이후, 이들 세포는 시험관내 식균작용에서 검정되거나, 또는 표준 곡선에 근거하여 포화 농도의 표지화된 항체와 함께 배양되고, 그리고 유세포분석법에 의해 결합에 대해 분석되었다. 수용체 점유는 하기와 같이 계산되었다:

$$\% \text{ RO} = 100 - ((\text{MFI}_{\text{검사}} - \text{MFI}_{\text{염색되지 않음}}) / (\text{MFI}_{\text{포화된 STD}} - \text{MFI}_{\text{염색되지 않음}})) \times 100$$

[0097] 다른 구체예에서 상기 검정은 규정된 용량의 항체를 환자에게 주입하고, 통상적으로 항체의 주입 전후에 환자로부터 조직 표본, 예를 들면, 혈액 표본을 획득함으로써 수행된다. 조직 표본은 포화 농도의 표지화된 항체와 함께 배양되고, 그리고 유세포분석법에 의해 분석된다. 상기 분석은 예를 들면, 적혈구, 백혈구, 암 세포, 기타 등등 상에서 게이팅될 수 있다.

[0098] RBC 상에서 CD47 중에서 적어도 약 80% 포화를 달성하는 초회감작 용량은 빈혈에 대한 보상을 유도하고 차후 투약 시에 빈혈의 정도를 감소시키는데 충분한 것으로 밝혀졌다. 인간에서, 초회감작 용량은 상기 논의된 바와 같은, 다시 말하면, 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg인 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 일부 구체예에서, RBC 상에서 적어도 약 50% 포화, 적어도 약 60% 포화, 적어도 약 70% 포화, 적어도 약 80% 포화, 적어도 약 90% 포화, 적어

도 약 95% 포화, 적어도 약 99% 포화, 또는 그 이상을 제공하는 초회감작 용량의 수준을 결정하기 위해, 수용체 점유 검정이 후보 CD47 결합 작용제로 수행된다.

[0099] 본 발명의 일부 구체예에서, 후보 항-CD47 작용제, 예를 들면, CD47에 결합하는 항체, SIRP α 폴리펩티드 등에 대한 온당한 초회감작 용량을 결정하기 위해, 수용체 점유 검정이 수행된다.

치료 방법

[0101] 개체를 치료 용량의 항-CD47 작용제로 치료하기 위한 방법이 제공된다. 이들 요지 방법은 프라이머 작용제를 개체에게 투여하는 단계, 그 이후에 치료적으로 유효 용량의 항-CD47 작용제를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 치료적으로 유효 용량을 투여하는 단계는 프라이머 작용제의 투여를 시작한 후 적어도 약 3 일 (예를 들면, 적어도 약 4 일, 적어도 약 5 일, 적어도 약 6 일, 적어도 약 7 일, 적어도 약 8 일, 적어도 약 9 일, 또는 적어도 약 10 일) 후 수행된다. 이러한 기간은 예를 들면, 개체에 의한 증강된 망상적혈구 생산을 제공하는데 충분하다.

[0102] 치료적으로 유효 용량의 항-CD47 작용제의 투여는 다수의 상이한 방식으로 달성될 수 있다. 일부 사례에서, 프라이머 작용제가 투여된 후, 2회 또는 그 이상의 치료적으로 유효 용량이 투여된다. 치료적으로 유효 용량의 적합한 투여는 단일 용량의 투여를 수반할 수 있거나, 또는 매일, 주 2회, 주 1회, 2 주마다 1회, 월 1회, 연 1회 등으로 용량의 투여를 수반할 수 있다. 일부 사례에서, 치료적으로 유효 용량은 단계적으로 확대되는 농도 (다시 말하면, 증가하는 용량)의 2회 또는 그 이상의 용량으로서 투여되는데, 여기서 (i) 모든 용량이 치료 용량이고, 또는 여기서 (ii) 치료이하 용량 (또는 2회 또는 그 이상의 치료이하 용량)이 초기에 제공되고 치료 용량이 상기 단계적 확대에 의해 달성된다. 단계적으로 확대되는 농도 (다시 말하면, 증가하는 용량)를 예시하기 위한 가지 무제한적 실례로서, 치료적으로 유효 용량은 치료이하 용량 (예를 들면, 5 mg/kg의 용량)으로 시작하여 주 1회 투여될 수 있고, 그리고 투여가 중단될 수 있거나 또는 지속될 수 있는 (예를 들면, 지속된 치료 용량, 예를 들면, 30 mg/kg의 용량) 시점인, 치료 용량 (예를 들면, 30 mg/kg)이 도달될 때까지, 각 차후 용량이 특정 증분 (예를 들면, 5 mg/kg)으로, 또는 가변적 증분으로 증가될 수 있다. 단계적으로 확대되는 농도 (다시 말하면, 증가하는 용량)를 예시하기 위한 다른 무제한적 실례로서, 치료적으로 유효 용량은 치료 용량 (예를 들면, 10 mg/kg의 용량)으로 시작하여 주 1회 투여될 수 있고, 그리고 각 차후 용량은 투여가 중단될 수 있거나 또는 지속될 수 있는 (예를 들면, 지속된 치료 용량, 예를 들면, 30 mg/kg, 100 mg/kg 등의 용량) 시점인, 치료 용량 (예를 들면, 30 mg/kg, 100 mg/kg 등)이 도달될 때까지, 특정 증분 (예를 들면, 10 mg/kg)으로, 또는 가변적 증분으로 증가될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료적으로 유효 용량의 투여는 연속 주입일 수 있고, 그리고 상기 용량은 시간의 추이에서 변경 (예를 들면, 증가)될 수 있다.

[0103] 용량과 빈도는 환자에서 항-CD47 작용제의 반감기에 따라서 변할 수 있다. 이런 지침은 예를 들면, 항체 단편의 이용에서, 항체 접합체의 이용에서, SIRP α 시약의 이용에서, 가용성 CD47 웨პ티드의 이용에서, 기타 등등에서 활성제의 분자량에 맞춰 조정될 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다. 용량은 또한, 국부 투여, 예를 들면, 비내, 흡입 등, 또는 전신 투여, 예를 들면, i.m., i.p., i.v., s.c. 등에 맞춰 변할 수 있다.

[0104] 초회감작 용량을 포함하지만 이에 한정되지 않는, CD47 결합 작용제의 초기 용량은 주입 직후에 기간 동안 적혈구응집을 야기할 수 있다. 이론에 한정됨 없이, 다가 CD47 결합 작용제의 초기 용량은 이러한 작용제에 결합된 RBC의 교차연결을 유발할 수 있는 것으로 생각된다. 본 발명의 일정한 구체예에서, CD47 결합 작용제는 초기 용량에서, 그리고 임의적으로 차후 용량에서, RBC 및 상기 작용제의 높은 국부 농도가 존재하는 혈액학적 미세환경의 가능성을 감소시키는 기간 및/또는 농도에 걸쳐 환자에게 주입된다.

[0105] 일부 구체예에서, CD47 결합 작용제의 초기 용량은 적어도 약 2 시간, 적어도 약 2.5 시간, 적어도 약 3 시간, 적어도 약 3.5 시간, 적어도 약 4 시간, 적어도 약 4.5 시간, 적어도 약 5 시간, 적어도 약 6 시간 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 주입된다. 일부 구체예에서 초기 용량은 약 2.5 시간 내지 약 6 시간; 예를 들면, 약 3 시간 내지 약 4 시간의 기간에 걸쳐 주입된다. 일부 이런 구체예에서, 주입액에서 작용제의 용량은 약 0.05 mg/ml 내지 약 0.5 mg/ml; 예를 들면, 약 0.1 mg/ml 내지 약 0.25 mg/ml이다.

[0106] 다른 구체예에서, CD47 결합 작용제의 초기 용량, 예를 들면, 초회감작 용량은 예를 들면, 삼투성 펌프, 전달 패치 등으로서 연속 주입에 의해 투여되는데, 여기서 상기 용량은 적어도 약 6 시간, 적어도 약 12 시간, 적어도 약 24 시간, 적어도 약 2 일, 적어도 약 3 일의 기간에 걸쳐 투여된다. 많은 이런 시스템은 당해 분야에서 공지된다. 예를 들면, DUROS 기술은 피스톤에 의해 분리된 이중 구획 시스템을 제공한다. 이들 구획 중에서 하나는 과잉의 고체 NaCl로 특이적으로 만들어진 삼투성 엔진으로 구성되고, 따라서 이것은 전달 기간 내내 존속

하고 일정한 삼투성 구배를 유발한다. 상기 구획은 또한, 물이 삼투성 엔진 내로 끌려 들어오고, 그리고 조직수 및 삼투성 엔진 사이에 크고 일정한 삼투성 구배를 확립하는, 한쪽 단부 상에 반투과성 막으로 구성된다. 다른 구획은 약물이 삼투성 구배로 인해 방출되는 구멍을 갖는 약물 용액으로 구성된다. 이것은 인간에서 이식될 때 부위 특이적 전달 및 전신 약물 전달을 제공하는데 도움을 준다. 바람직한 이식 부위는 위팔의 내부에서 피하 배치이다.

[0107] 초회감자 작용제를 투여하고, 그리고 망상적혈구 생산에서 증가에 효과적인 기간을 허용한 이후에, 항-CD47 작용제의 치료 용량이 투여된다. 이러한 치료 용량은 다수의 상이한 방식으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 프라이머 작용제가 예를 들면, 주 1회 투약 일정에서 투여된 후, 2회 또는 그 이상의 치료적으로 유효 용량이 투여된다. 일부 구체예에서 항-CD47 작용제의 치료적으로 유효 용량은 단계적으로 확대되는 농도의 2회 또는 그 이상 용량으로서 투여되고, 다른 것들에서는 이를 용량이 동등하다. 초회감자 투약 후 적혈구증집이 감소하고, 그리고 이런 이유로, 연장된 주입 시간이 필요하지 않다.

[0108] 난소암을 앓는 인간 개체를 치료하거나 또는 난소암의 크기를 감소시키기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 항-CD47 항체 및 추가 작용제를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이런 방법은 ESA와의 조합을 제한 없이 포함하는, 본 발명의 조합된 작용제의 치료 효과량 또는 유효 용량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0109] 추가 작용제는 항-CD47 작용제의 효력을 증강할 수 있다. 항-CD47 항체는 추가 작용제와 조합으로 또는 추가 작용제에 앞서 투여될 수 있다.

[0110] 추가 작용제는 화학요법제, VEGF 저해제, PARP 저해제, 면역 관문 저해제, 면역항암제, 그리고 엽산염 저해제 중에서 적어도 한 가지를 포함할 수 있다.

[0111] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 화학요법제와 함께 투여될 수 있다.

[0112] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 VEGF 저해제와 함께 투여될 수 있다.

[0113] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 PARP 저해제와 함께 투여될 수 있다.

[0114] 항-CD47 항체 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 면역 관문 저해제와 함께 투여될 수 있다.

[0115] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 면역항암제와 함께 투여될 수 있다.

[0116] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 엽산염 저해제와 함께 투여될 수 있다.

[0117] 일부 양상에서, 추가 작용제는 화학요법제이다. 일부 양상에서, 화학요법제는 백금 (시스플라틴/카르보플라틴)이다. 일부 양상에서, 화학요법제는 탁산 (파클리탁셀 (Taxol[®]) 또는 도세탁셀 (Taxotere[®])), 쟈시타빈, 알부민-결합된 파클리탁셀 (냅-파클리탁셀, Abraxane[®]), 알트레타민 (Hexalen[®]), 카페시타빈 (Xeloda[®]), 시클로포스파미드 (Cytoxan[®]), 에토포시드 (VP-16), 쟈시타빈 (Gemzar[®]), 이포스파미드 (Ifex[®]), 이리노테칸 (CPT-11, Camptosar[®]), 리포솜 독소루비신 (Doxil[®]), 멜팔란, 페메트렉시드 (Alimta[®]), 토포테칸, 비노렐빈 (Navelbine[®]), 또는 트라베테딘 (Yondelis[®]))이다.

[0118] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 백금 (예를 들면, 시스플라틴/카르보플라틴)과 함께 투여될 수 있다.

[0119] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 탁산 (예를 들면, 파클리탁셀 (Taxol[®]) 또는 도세탁셀 (Taxotere[®]))과 함께 투여될 수 있다.

[0120] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 쟈시타빈과 함께 투여될 수 있다.

[0121] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 알부민-결합된 파클리탁셀 (예를 들면, 냅-파클리탁셀, Abraxane[®])과 함께 투여될 수 있다.

[0122] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 알트레타민 (예를 들면, Hexalen[®])과 함께 투여될 수 있다.

[0123] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 카페시타빈 (예를 들면, Xeloda[®])과 함께 투여될 수 있다.

- [0124] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 시클로포스파미드 (예를 들면, Cytoxan[®])와 함께 투여될 수 있다.
- [0125] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 에토포시드 (예를 들면, VP-16)와 함께 투여될 수 있다.
- [0126] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 켐시타빈 (예를 들면, Gemzar[®])와 함께 투여될 수 있다.
- [0127] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 이포스파미드 (예를 들면, Ifex[®])와 함께 투여될 수 있다.
- [0128] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 이리노테칸 (예를 들면, CPT-11, Camptosar[®])과 함께 투여될 수 있다.
- [0129] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 리포솜 독소루비신 (예를 들면, Doxil[®])과 함께 투여될 수 있다.
- [0130] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 멜팔란과 함께 투여될 수 있다.
- [0131] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 폐메트렉시드 (예를 들면, Alimta[®])와 함께 투여될 수 있다.
- [0132] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 토포테칸과 함께 투여될 수 있다.
- [0133] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 비노렐빈 (예를 들면, Navelbine[®])과 함께 투여될 수 있다.
- [0134] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 트라벡테딘 (예를 들면, Yondelis[®])과 함께 투여될 수 있다.
- [0135] 일부 양상에서, 추가 작용제는 VEGF 저해제, 임의적으로 베바시주맙 (Avastin[®]), 레고라페닙 (Stivarga[®]), 또는 아플리베르셉트 (Eylea[®])이다.
- [0136] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 베바시주맙 (예를 들면, Avastin[®])과 함께 투여될 수 있다.
- [0137] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 레고라페닙 (예를 들면, Stivarga[®])과 함께 투여될 수 있다.
- [0138] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 아플리베르셉트 (예를 들면, Eylea[®])와 함께 투여될 수 있다.
- [0139] 일부 양상에서, 추가 작용제는 PARP 저해제이고, 임의적으로 상기 PARP 저해제는 루카파립 (Rubraca[®]), 니라파립 (Zejula[®]), 올라파립 (Lynparza[®]), 탈라조파립 (BMN-673), 또는 벨리파립 (ABT-888)이다.
- [0140] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 루카파립 (예를 들면, Rubraca[®])과 함께 투여될 수 있다.
- [0141] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 니라파립 (예를 들면, Zejula[®])과 함께 투여될 수 있다.
- [0142] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 올라파립 (예를 들면, Lynparza[®])과 함께 투여될 수 있다.
- [0143] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 탈라조파립 (예를 들면, BMN-673)과 함께 투여될 수 있다.
- [0144] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 벨리파립 (예를 들면, ABT-888)과 함께 투여될 수 있다.
- [0145] 일부 양상에서, 추가 작용제는 면역 관문 저해제이고, 임의적으로 여기서 상기 추가 작용제는 CTLA4, PD1 및 PDL1 중에서 적어도 한 가지를 저해한다.
- [0146] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 CTLA4 저해제와 함께 투여될 수 있다.
- [0147] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 PD1 저해제와 함께 투여될 수 있다.
- [0148] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 PDL1 저해제와 함께 투여될 수 있다.
- [0149] 일부 양상에서, 추가 작용제는 엽산염 물질대사를 저해하거나 또는 엽산염 수용체를 표적으로 하는 엽산염 저해제이다.
- [0150] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 엽산염 물질대사를 저해하는 엽산염 저해제와 함께 투여될 수 있다.
- [0151] 항-CD47 작용제 (예를 들면, Hu5F9-G4)는 엽산염 수용체를 표적으로 하는 엽산염 저해제와 함께 투여될 수

있다.

[0152] 항-CD47 항체 및 본원에서 설명된 추가 작용제의 조합은 이들 요법에 반응성인 종양 아형을 앓는 환자에게 제공된다. 이들 종양은 본원에서 설명된 바와 같이, 더욱 많은 종양 항원을 유발하는 더욱 높은 빈도의 돌연변이에 의해 규정되고, 이런 이유로 더욱 면역원성일 수 있다. 일부 구체예에서 복합 요법으로 치료되는 환자는 면역 활성인자 또는 관문 저해제로 치료에 반응성이다; 하지만 이것은 특정한 잠재적으로 반응성 종양 아형 내에 환자 중에서 대략 25%의 부분집합을 나타낸다. 일부 구체예에서, 개체는 백금 요법 민감성 또는 저항성일 수 있다.

[0153] 일부 구체예에서, 요지 방법은 프라이머 작용제를 개체에게 투여하는 단계, 그 이후에 치료적으로 유효 용량의 항-CD47 항체 및 추가 작용제를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 치료적으로 유효 용량을 투여하는 단계는 프라이머 작용제의 투여를 시작한 후 적어도 약 3 일 (예를 들면, 적어도 약 4 일, 적어도 약 5 일, 적어도 약 6 일, 적어도 약 7 일, 적어도 약 8 일, 적어도 약 9 일, 또는 적어도 약 10 일) 후 수행된다. 이러한 기간은 예를 들면, 개체에 의한 증강된 망상적혈구 생산을 제공하는데 충분하다.

[0154] 치료적으로 유효 용량의 항-CD47 항체 및/또는 추가 작용제의 투여는 다수의 상이한 방식으로 달성될 수 있다. 일부 사례에서, 프라이머 작용제가 투여된 후, 2회 또는 그 이상의 치료적으로 유효 용량이 투여된다. 치료적으로 유효 용량의 적합한 투여는 단일 용량의 투여를 수반할 수 있거나, 또는 매일, 주 2회, 주 1회, 2 주마다 1 회, 월 1회, 연 1회 등으로 용량의 투여를 수반할 수 있다. 일부 사례에서, 치료적으로 유효 용량은 단계적으로 확대되는 농도 (다시 말하면, 증가하는 용량)의 2회 또는 그 이상의 용량으로서 투여되는데, 여기서 (i) 모든 용량이 치료 용량이고, 또는 여기서 (ii) 치료이하 용량 (또는 2회 또는 그 이상의 치료이하 용량)이 초기에 제공되고 치료 용량이 상기 단계적 확대에 의해 달성된다. 단계적으로 확대되는 농도 (다시 말하면, 증가하는 용량)를 예시하기 위한 한 가지 무제한적 실례로서, 치료적으로 유효 용량은 치료이하 용량 (예를 들면, 5 mg/kg의 용량)으로 시작하여 주 1회 투여될 수 있고, 그리고 투여가 중단될 수 있거나 또는 지속될 수 있는 (예를 들면, 지속된 치료 용량, 예를 들면, 30 mg/kg의 용량) 시점인, 치료 용량 (예를 들면, 30 mg/kg)이 도달될 때까지, 각 차후 용량이 특정 증분 (예를 들면, 5 mg/kg)으로, 또는 가변적 증분으로 증가될 수 있다. 단계적으로 확대되는 농도 (다시 말하면, 증가하는 용량)를 예시하기 위한 다른 무제한적 실례로서, 치료적으로 유효 용량은 치료 용량 (예를 들면, 10 mg/kg의 용량)으로 시작하여 주 1회 투여될 수 있고, 그리고 각 차후 용량은 투여가 중단될 수 있거나 또는 지속될 수 있는 (예를 들면, 지속된 치료 용량, 예를 들면, 30 mg/kg, 100 mg/kg 등) 시점인, 치료 용량 (예를 들면, 30 mg/kg, 100 mg/kg 등)이 도달될 때까지, 특정 증분 (예를 들면, 10 mg/kg)으로, 또는 가변적 증분으로 증가될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료적으로 유효 용량의 투여는 연속 주입일 수 있고, 그리고 상기 용량은 시간의 추이에서 변경 (예를 들면, 증가)될 수 있다.

[0155] 용량과 빈도는 환자에서 항-CD47 항체 및/또는 추가 작용제의 반감기에 따라서 변할 수 있다. 이런 지침은 예를 들면, 항체 단편의 이용에서, 항체 접합체의 이용에서, SIRP α 시약의 이용에서, 가용성 CD47 웨티드의 이용에서, 기타 등등에서 활성제의 분자량에 맞춰 조정될 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다. 용량은 또한, 국부 투여, 예를 들면, 비내, 흡입 등, 또는 전신 투여, 예를 들면, i.m., i.p., i.v., s.c. 등에 맞춰 변할 수 있다.

[0156] 본 발명의 일정한 구체예에서, 항-CD47 항체는 초기 용량에서, 그리고 임의적으로 차후 용량에서, RBC 및 상기 작용제의 높은 국부 농도가 존재하는 혈액학적 미세환경의 가능성을 감소시키는 기간 및/또는 농도에 걸쳐 환자에게 주입된다.

[0157] 본 발명의 일부 구체예에서, 항-CD47 항체의 초기 용량은 적어도 약 2 시간, 적어도 약 2.5 시간, 적어도 약 3 시간, 적어도 약 3.5 시간, 적어도 약 4 시간, 적어도 약 4.5 시간, 적어도 약 5 시간, 적어도 약 6 시간 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 주입된다. 일부 구체예에서 초기 용량은 약 2.5 시간 내지 약 6 시간; 예를 들면, 약 3 시간 내지 약 4 시간의 기간에 걸쳐 주입된다. 일부 이런 구체예에서, 주입액에서 작용제의 용량은 약 0.05 mg/ml 내지 약 0.5 mg/ml; 예를 들면, 약 0.1 mg/ml 내지 약 0.25 mg/ml이다.

난소암

[0159] 난소암을 앓는 개체를 치료하거나 또는 개체에서 난소암의 크기를 감소시키기 위한 방법이 본원에서 제공되는데, 이들 방법은 항-CD47 항체의 치료 효과량을 상기 개체에게 투여하는 단계; 그리고 임의적으로, 적어도 하나의 추가 작용제의 치료 효과량을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0160] 난소암의 실례는 상피 난소암, 임의적으로 장액성 종양, 점액 종양, 투명 세포 종양, 자궁내막양 종양, 이행 세포 종양, 브레너 종양, 암육종 종양, 혼합 상피 종양, 경계선 상피 종양, 미분화 암종 종양, 난관 종양, 또는

원발성 복막 종양을 포함한다.

[0161] 일부 구체예에서, 상피 난소암은 장액성 종양이다. 장액성 종양 난소암은 조직학적 분석 서브타이핑에 의해 낮은 등급 또는 높은 등급인 것으로 결정될 수 있다. 한 구체예에서, 개체는 백금 화학요법 민감성이다. 다른 구체예에서, 개체는 백금 화학요법 저항성이다.

[0162] 일부 구체예에서, 환자는 낮은 돌연변이 부담을 갖는다. 일부 구체예에서, 환자는 높은 돌연변이 부담을 갖는다. 당해 분야에서 공지된 바와 같이, 암 유형은 돌연변이의 평균 또는 특정한 정도에서 서로 다를 수 있는데, 여기서 돌연변이의 더욱 높은 수준은 신행원의 증가된 발현과 연관된다. 참조: 예를 들면, Vogelstein et al., (2013), 위와 같음. 낮은 돌연변이 부담은 종양마다 약 10개까지, 약 20개까지, 약 30개까지, 약 40개까지, 약 50개까지 비유의한 돌연변이의 종양마다 평균, 또는 개별 종양에 대한 특정한 숫자를 갖는 암 유형일 수 있다. 높은 돌연변이 부담은 종양마다 약 50개 이상, 약 75개 이상, 약 100개 이상, 약 125개 이상, 약 150개 이상의 비유의한 돌연변이를 갖는 암 유형일 수 있다.

[0163] 일부 이런 구체예에서 암은 제한 없이, 난소암이다. 일부 이런 구체예에서, 암은 높은 신행원, 또는 돌연변이 유발 부담을 갖는 유형이다 (참조: 본원에서 특정적으로 참조로서 편입되는 Vogelstein et al. (2013) Science 339(6127):1546-1558). 다른 구체예에서, 암은 낮은 신행원 부담을 갖는 유형이다. 일부 이런 구체예에서, 본 발명의 복합 요법은 관문 저해제의 활성을 증강한다. 다른 구체예에서, 개별 암이 관문 저해제 단독에 반응하지 않는 경우에, 복합 요법은 치료 반응을 제공한다. 일부 구체예에서, 개체는 백금 민감성이다. 다른 구체예에서, 개체는 백금 저항성이다.

암

[0165] 용어 "암," "신생물" 및 "종양"은 세포 증식에 대한 제어의 유의미한 상실에 의해 특징되는 일탈적 성장 표현형을 전시할 만큼, 자율적인 조절되지 않은 성장을 전시하는 세포를 지칭하기 위해 본원에서 교체가능하게 이용된다. 본 출원에서 검출, 분석 또는 치료를 위한 관심되는 세포는 전암성 (예를 들면, 양성), 악성, 전전이성, 전이성 및 비전이성 세포를 포함한다. 사실상 모든 조직의 암이 알려져 있다. 관용구 "암 부담"은 개체에서 암 세포의 퀸텀 또는 암 체적을 지칭한다. 암 부담을 감소시키는 것은 따라서, 개체에서 암 세포의 숫자 또는 암 체적을 감소시키는 것을 지칭한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "암 세포"는 암 세포이거나, 또는 암 세포로부터 유래되는 임의의 세포, 예컨대 암 세포의 클론을 지칭한다. 고형 종양, 예컨대 암종, 육종, 교모세포종, 흑색종, 림프종, 골수종 등, 그리고 순환 암, 예컨대 백혈병을 비롯한, 많은 유형의 암이 당업자에게 공지되어 있다. 암의 실례는 난소암, 유방암, 결장암, 폐암, 전립선암, 간세포암, 위암, 췌장암, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 요로암, 갑상선암, 신장암, 암종, 흑색종, 두경부암, 그리고 뇌암을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0166] 암의 "병리"는 환자의 행복을 훼손하는 모든 현상을 포함한다. 이것은 비정상적인 또는 통제할 수 없는 세포 성장, 전이, 이웃 세포의 정상적인 기능의 간섭, 비정상적인 수준에서 사이토킨 또는 다른 분비 산물의 방출, 염증성 또는 면역학적 반응의 억제 또는 악화, 신생물, 전악성, 악성종양, 주변 또는 멀리 떨어진 조직 또는 장기, 예컨대 림프절의 침습 등을 제한 없이 포함한다.

[0167] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "암 재발" 및 "종양 재발", 그리고 이들의 문법적 변이체는 암의 진단 후 신생물성 또는 암성 세포의 추가 성장을 지칭한다. 특히, 추가 암성 세포 성장이 암성 조직에서 일어날 때, 재발이 발생할 수 있다. "종양 확산"은 유사하게, 종양의 세포가 국부 또는 원위 조직과 장기 내로 파종될 때 발생한다; 이런 이유로, 종양 확산은 종양 전이를 포괄한다. "종양 침습"은 종양 성장이 국부로 확산하여 정상적인 장기 기능의 압박, 파괴 또는 방해에 의해, 침습된 조직의 기능을 훼손할 때 발생한다.

[0168] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "전이"는 본래 암성 종양의 장기에 직접적으로 연결되지 않은 장기 또는 신체 부위에서 암성 종양의 성장을 지칭한다. 전이는 본래 암성 종양의 장기에 직접적으로 연결되지 않은 장기 또는 신체 부위에서 검출할 수 없는 양의 암성 세포의 존재인 미세전이를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 전이는 또한, 과정의 여러 단계, 예컨대 본래 종양 부위로부터 암 세포의 일탈 및 암 세포의 다른 신체 부위로의 이주 및 /또는 침습으로서 규정될 수 있다.

임상적 종결점

[0170] 본원에서 설명된 방법은 기준선과 비교하여 적어도 하나의 향상된 종결점을 유발한다.

[0171] 본 발명의 일부 구체예에서, 추가 작용제와 함께 또는 추가 작용제 없이, 항-CD47 작용제의 투여는 기준선과 비

교하여 암 마커, 예컨대 CA125, HE4 (인간 부고환 단백질 4), CA-72-4, CA-19-9 및 CEA의 수준을 감소시킨다. 일부 구체예에서, 추가 작용제와 함께 또는 추가 작용제 없이 항-CD47 작용제의 투여는 기준선과 비교하여 개체에서 CA125를 감소시킨다. 일부 구체예에서, CA125의 수준은 약 월 1회 계측된다. 다른 구체예에서, 투여는 개체에서 CA125의 수준을 기준선과 비교하여 적어도 30-90, 40-80, 50-70, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90% 감소시킨다. 다른 구체예에서, 투여는 임의적으로 영상화에 의해 계측될 때, 기준선과 비교하여 암의 크기 또는 이의 전이를 감소시키고, 임의적으로 여기서 상기 영상화는 크기에서 초기에는 기준선으로부터 증가하지만 차후에는 감소하는 질환을 임의적으로 포함하는 CT/PET/CT 또는 MRI이다.

[0172] 본원에서 이용된 바와 같이, 치료에 대한 종결점은 당해 분야에서 공지되고 미국 식품의약국에 의해 이용되는 바와 같은 의미가 제공될 것이다.

[0173] 전체 생존은 무작위배정으로부터 임의의 원인으로 인한 사망 때까지의 시간으로서 규정되고, 그리고 치료 의도 개체군에서 계측된다. 생존은 가장 신뢰할 만한 암 종결점인 것으로 고려되고, 그리고 생존을 적절하게 사정하기 위한 연구가 수행될 때, 이것은 통상적으로 바람직한 종결점이다. 이러한 종결점은 정확하고, 계측하기 쉽고, 사망의 일자에 의해 문서화된다. 바이어스는 종결점 계측에서 인자가 아니다. 생존 향상은 임상적 유익성을 사정하기 위한 위험 편의 분석으로서 분석되어야 한다. 전체 생존은 무작위배정 대조 연구에서 평가될 수 있다. 전체 생존에서 통계학적으로 유의한 향상의 입증은 만약 독성 프로필이 용인되면 임상적으로 유의미한 것으로 고려될 수 있고, 그리고 종종 새로운 약물 승인을 뒷받침하였다. 본 발명의 방법의 유익성은 환자의 증가된 전체 생존을 포함할 수 있다.

[0174] 종양 사정에 근거되는 종결점은 DFS, ORR, TTP, PFS, 그리고 치료 실패까지 시간 (TTF)을 포함한다. 이들 시간-의존성 종결점에 관한 데이터의 수집과 분석은 간접적인 사정, 계산 및 추정 (예를 들면, 종양 계측)에 근거된다. 질환 없는 생존 (DFS)은 무작위배정으로부터 종양의 재발 또는 임의의 원인으로 인한 사망 때까지의 시간으로서 규정된다. 이러한 종결점의 가장 빈번한 이용은 완결 수술 또는 방사선요법 후 어쥬번트 세팅에서이다. DFS는 또한, 높은 비율의 환자가 화학요법으로 완전한 반응을 달성할 때 중요한 종결점일 수 있다.

[0175] 객관적 반응률. ORR은 최소 기간 동안 및 미리 규정된 양의 종양 크기 감소를 갖는 환자의 비율로서 규정된다. 반응 지속 기간은 통상적으로, 초기 반응의 시간으로부터 문서화된 종양 진행 때까지 계측된다. 일반적으로, FDA는 ORR을 부분적인 반응 플러스 완전한 반응의 합계로서 규정하였다. 이러한 방식으로 규정될 때, ORR은 단일-팔 연구에서 평가될 수 있는, 약물 항종양 활성의 직접적인 척도이다.

[0176] 진행까지 시간 및 진행 없는 생존. TTP 및 PFS는 약물 승인을 위한 일차 종결점으로서 역할을 하였다. TTP는 무작위배정으로부터 객관적인 종양 진행 때까지의 시간으로서 규정된다; TTP는 사망을 포함하지 않는다. PFS는 무작위배정으로부터 객관적인 종양 진행 또는 사망 때까지의 시간으로서 규정된다. 종양 진행의 정확한 정의는 중요하고, 그리고 프로토콜에서 신중하게 상술되어야 한다.

항체

[0178] 본원에서 설명된 방법은 항체 또는 항체들의 투여, 다시 말하면, 항 CD47 항체의 투여, 그리고 일부 구체예에서, 추가 항체의 투여를 포함한다. 전술된 바와 같이, 용어 "항체"는 특정 항원과 면역학적으로 반응성인 면역글로불린 분자에 대한 참조를 포함하고, 그리고 다중클론과 단일클론 항체 둘 모두를 포함한다. 상기 용어는 또한, 유전적으로 가공된 형태, 예컨대 키메라 항체 (예를 들면, 인간화 뮤린 항체) 및 헤테로접합체 항체를 포함한다. 용어 "항체"는 또한, 항원 결합 능력을 갖는 단편 (예를 들면, Fab', F(ab')₂, Fab, Fv 및 rIgG를 비롯한, 항체의 항원 결합 형태를 포함한다. 상기 용어는 또한, 재조합 단일 사슬 Fv 단편 (scFv)을 지칭한다. 용어 항체는 또한, 이가 또는 이중특이적 분자, 디아바디, 트리아바디, 그리고 테트라바디를 포함한다.

[0179] 항체의 선별은 선택성, 친화성, 세포독성 등을 비롯한, 다양한 기준에 근거될 수 있다. 단백질 또는 웨티드를 지칭할 때, 관용구인 항체에 "특이적으로 (또는 선별적으로) 결합한다" 또는 항체와 "특이적으로 (또는 선별적으로) 면역반응성"은 단백질 및 다른 생물체제의 이질성 개체군에서 단백질의 존재를 결정하는 결합 반응을 지칭한다. 따라서, 지정된 면역검정 조건 하에, 특정된 항체는 배경의 적어도 2배, 그리고 더욱 전형적으로, 배경의 10 내지 100배 이상으로 특정 단백질 서열에 결합한다. 일반적으로, 본 발명의 항체는 작동체 세포 (예컨대 자연 킬러 세포 또는 대식세포)의 존재에서 표적 세포의 표면상에서 항원에 결합한다. 작동체 세포 상에서 Fc 수용체는 결합된 항체를 인식한다.

[0180] 특정 항원과 면역학적으로 반응성인 항체는 재조합 방법, 예컨대 파지 또는 유사한 백터에서 재조합 항체의 라이브러리의 선별에 의해, 또는 동물을 항원 또는 상기 항원을 인코딩하는 DNA로 면역화함으로써 산출될 수

있다. 다중클론 항체를 제조하는 방법은 당업자에게 알려져 있다. 항체는 대안으로 단일클론 항체일 수 있다. 단일클론 항체는 하이브리도마 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 하이브리도마 방법에서, 온당한 숙주 동물은 전형적으로, 면역화 작용제에 특이적으로 결합할 항체를 생산하거나 또는 생산할 수 있는 림프구를 이끌어 내는 면역화 작용제로 면역화된다. 대안으로, 림프구는 시험관내에서 면역화될 수 있다. 림프구는 이후, 하이브리도마 세포를 형성하기 위해, 적합한 융합 작용제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 이용하여 영속화된 세포주와 융합된다.

[0181] 인간 항체는 과거 전시 라이브러리를 비롯하여, 당해 분야에서 공지된 다양한 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 유사하게, 인간 항체는 인간 면역글로불린 좌위를 유전자도입 동물, 예컨대 내인성 면역글로불린 유전자가 부분적으로 또는 완전하게 비활성화된 생쥐 내로 도입함으로써 만들어질 수 있다. 공격 접종 시에, 유전자 재배열, 어셈블리 및 항체 레퍼토리를 비롯한, 모든 양상에서 인간에서 목격되는 것과 매우 유사한 인간 항체 생산이 관찰된다.

[0182] 항체는 또한, 다양한 웹티드분해효소로 절단에 의해 생산되는 다수의 충분히 특징화된 단편으로서 존재한다. 따라서 웨신은 헌지 영역 내에 디설피드 연쇄 아래에서 항체를 절단하여 Fab의 이합체인 $F(ab)'_2$ 를 생산하는데, 이것은 그 자체로, 디설피드 결합에 의해 $V_{H1}-C_{H1}$ 에 결합된 경쇄이다. $F(ab)'_2$ 는 온화한 조건 하에 환원되어 헌지 영역 내에 디설피드 연쇄가 파괴되고, 따라서 $F(ab)'_2$ 이합체가 Fab' 단량체로 전환될 수 있다. Fab' 단량체는 헌지 영역의 일부를 갖는 본질적으로 Fab이다. 다양한 항체 단편이 무순상 항체의 절단의 면에서 규정되긴 하지만, 당업자는 이런 단편이 화학적으로, 또는 재조합 DNA 방법을 이용함으로써 데노보 합성될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 따라서, 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 항체는 전체 항체의 변형에 의해 생산된 항체 단편, 또는 재조합 DNA 방법론을 이용하여 데노보 합성된 것들 (예를 들면, 단일 사슬 Fv) 또는 과거 전시 라이브러리를 이용하여 확인된 것들을 또한 포함한다.

[0183] "인간화 항체"는 비인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 내포하는 면역글로불린 분자이다. 인간화 항체는 수용자의 상보성 결정 영역 (CDR)으로부터 잔기가 원하는 특이성, 친화성 및 수용력을 갖는, 비인간 종 (공여자 항체), 예컨대 생쥐, 쥐 또는 토끼의 CDR로부터 잔기에 의해 대체되는 인간 면역글로불린 (수용자 항체)을 포함한다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 잔기가 상응하는 비인간 잔기에 의해 대체된다. 인간화 항체는 또한, 수용자 항체에서뿐만 아니라 이입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 하나, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실제로 모두 포함할 것인데, 여기서 CDR 영역의 전부 또는 실제로 전부가 비인간 면역글로불린의 것들에 상응하고, 그리고 프레임워크 (FR) 영역의 전부 또는 실제로 전부가 인간 면역글로불린 공통 서열의 것들이다. 인간화 항체는 최적으로는 또한, 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 것을 포함할 것이다.

[0184] 관심되는 항체는 ADCC (항체-의존성 세포 세포독성) 또는 ADCP (항체 의존성 세포 식균작용)을 유도하는 능력에 대해 검사될 수 있다. 항체-연관된 ADCC 활성은 용해된 세포로부터 표지 또는 유산 탈수소효소의 방출의 검출, 또는 감소된 표적 세포 생존력의 검출 (예를 들면, 아넥신 검정)을 통해 모니터링되고 정량될 수 있다. 아폽토시스에 대한 검정은 말단 태옥시뉴클레오티딜 전달효소-매개된 다이옥시재닌-11-dUTP 틈 단부 표지화 (TUNEL) 검정에 의해 수행될 수 있다 (Lazebnik et al., Nature: 371, 346 (1994)). 세포독성 역시 당해 분야에서 공지된 검출 키트, 예컨대 Roche Applied Science (Indianapolis, Ind.)로부터 세포독성 검출 키트에 의해 직접적으로 검출될 수 있다.

항-CD47 항체

[0186] 본원에서 설명된 방법은 항-CD47 항체의 투여를 포함한다.

[0187] CD47은 단일 Ig-유사 도메인 및 5개의 막 스패닝 영역을 갖는 광범위하게 발현된 막경유 당단백질인데, 이것은 SIRP α 의 NH₂-말단 V-유사 도메인을 통해 매개된 결합으로 SIRP α 에 대한 세포 리간드로서 기능한다. SIRP α 는 대식세포, 과립구, 골수성 수지상 세포 (DCs), 비만 세포를 비롯한 골수 세포, 그리고 조혈 줄기 세포를 비롯한 이들의 전구체에서 일차적으로 발현된다. CD47 결합을 매개하는 SIRP α 상에서 구조적 결정인자는 Lee et al. (2007) J. Immunol. 179:7741-7750; Hatherley et al. (2008) Mol Cell. 31(2):266-77; Hatherley et al. (2007) J.B.C. 282:14567-75에 의해 논의되고; 그리고 CD47 결합에서 SIRP α 시스 이합체화의 역할은 Lee et al. (2010) J.B.C. 285:37953-63에 의해 논의된다. 정상 세포의 식균작용을 저해하는 CD47의 역할과 부합하게, 이것은 이동 시기 직전에 및 동안 조혈 줄기 세포 (HSCs) 및 선조에서 일시적으로 상향조절되고, 그리고 이들

세포 상에서 CD47의 수준은 이들이 생체내에서 집어삼켜질 확률을 결정하는 것으로 증거된다.

[0188] 용어 "항-CD47 작용제" 또는 "CD47 차단을 제공하는 작용제"는 SIRP α (예를 들면, 표식 세포 상에서)에 CD47 (예를 들면, 표적 세포 상에서)의 결합을 감소시키는 임의의 작용제를 지칭한다. 적합한 항-CD47 시약의 무제한적 실례는 높은 친화성 SIRP α 폴리펩티드, 항-SIRP α 항체, 가용성 CD47 폴리펩티드, 그리고 항-CD47 항체 또는 항체 단편을 제한 없이 포함하는 SIRP α 시약을 포함한다. 일부 구체예에서, 적합한 항-CD47 작용제 (예를 들면, 항-CD47 항체, SIRP α 시약 등)는 CD47에 특이적으로 결합하여 SIRP α에 CD47의 결합을 감소시킨다.

[0189] 일부 구체예에서, 요지 항-CD47 항체는 CD47에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 가지 세포 (예를 들면, 감염된 세포) 상에서 CD47 및 다른 세포 (예를 들면, 포식 세포) 상에서 SIRP α 사이의 상호작용을 감소시킨다. 일부 구체예에서, 적합한 항-CD47 항체는 결합 시에 CD47을 활성화시키지 않는다. 일부 항-CD47 항체는 SIRP α에 CD47의 결합을 감소시키지 않고, 그리고 이런 항체는 "비-차단 항-CD47 항체"로서 지칭될 수 있다. "항-CD47 작용제"인 적합한 항-CD47 항체는 "CD47-차단 항체"로서 지칭될 수 있다. 적합한 항체의 무제한적 실례는 클론 B6H12, 5F9, 8B6 및 C3을 포함한다 (예를 들면, 본원에서 특정적으로 참조로서 편입되는 국제 특허 공개 WO 2011/143624에서 설명된 바와 같이). 적합한 항-CD47 항체는 이런 항체의 완전 인간, 인간화 또는 키메라 버전을 포함한다. 인간화 항체 (예를 들면, hu5F9-G4)는 특히, 그들의 낮은 항원성으로 인해 인간에서 생체내 적용에 유용하다. 유사하게, 개화 항체, 고양이화 항체 등을 특히, 개, 고양이, 그리고 다른 종 각각에서 적용에 유용하다. 관심되는 항체는 인간화 항체, 또는 개화 항체, 고양이화 항체, 말화 항체, 소화 항체, 돼지화 항체 등, 그리고 이들의 변이체를 포함한다.

[0190] 일부 구체예에서 항-CD47 항체는 인간 IgG Fc 영역, 예를 들면, IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgG4 불변 영역을 포함한다. 한 구체예에서 IgG Fc 영역은 IgG4 불변 영역이다. IgG4 헌자는 아미노산 치환 S241P에 의해 안정될 수 있다 (참조: 본원에서 특정적으로 참조로서 편입되는 Angal et al. (1993) Mol. Immunol. 30(1):105-108).

[0191] 일부 구체예에서, 항-CD47 항체는 CD47에 결합에 대해 Hu5F9-G4와 경쟁한다. 일부 구체예에서, 항-CD47은 Hu5F9-G4와 동일한 CD47 에피토프에 결합한다.

[0192] 일부 구체예에서, 본원에서 설명된 방법은 항-CD47 항체 Hu5F9-G4의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에서 설명된 방법은 Hu5f9-G4의 서열과 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 서열 (경쇄, 중쇄 및/또는 CDR)을 갖는 항-CD47 항체의 투여를 포함한다. 표 1은 Hu5f9-G4 항체 중쇄와 경쇄의 서열을 내포한다. CDR 영역은 굵은 글씨체로 도시된다.

[0193] 표 1.

표 1

서열 번호	설명 및 서열
1	Hu5f9-G4 항체 중쇄 QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQFKDRVTITADTSASTAY MELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNS GALTSGVHTFPAPLQSSGLYSLSVVTPVSSSLGKTYTCNVDHKPSNTVKDKRVESKYGPPCPCPAPEGFLGGPSVFLF PPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEQFNSTYRVVSVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFFLYSRLLTDKSRWQEGRNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGK
2	Hu5f9-G4 항체 경쇄 DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVYVNGNTYLGVYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0195] 투약

[0196] 본원에서 설명된 방법은 치료적으로 유효 용량의 조성물, 다시 말하면, 치료적으로 유효 용량의 항-CD47 항체 및 임의적으로, 추가 작용제의 투여를 포함한다.

[0197] 조성물은 전술된 바와 같이, 표적화된 세포를 실제적으로 제거하는데 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 이것을 달성하는데 적합한 양은 전체 생존율에서 향상을 제공할 수 있는 "치료적으로 유효 용량"으로서 규정된다. 조성

물의 단일 또는 복수 투여는 필요에 따른 및 환자에 의해 용인된 용량과 빈도에 따라 투여될 수 있다. 치료에 필요한 특정 용량은 포유동물의 의학적 상태 및 병력뿐만 아니라 다른 인자, 예컨대 연령, 체중, 성별, 투여 루트, 효율 등에 의존할 것이다.

[0198] 암의 치료를 위한 본 발명의 조합된 작용제의 유효 용량은 투여 수단, 표적 부위, 환자의 생리학적 상태, 환자가 인간 또는 동물인 지의 여부, 투여된 다른 약제, 그리고 치료가 방지적 또는 치료적인 지의 여부를 비롯한, 많은 상이한 인자에 따라서 변한다. 통상적으로, 환자는 인간이지만, 비인간 포유동물, 예를 들면, 반려 동물, 예컨대 개, 고양이, 말 등, 실험실 포유동물, 예컨대 토끼, 생쥐, 쥐 등, 기타 등등이 또한 치료될 수 있다. 치료 용량은 안전성 및 효력을 최적화하기 위해 적정될 수 있다.

[0199] 항-CD47 항체의 치료적으로 유효 용량은 이용되는 특정한 작용제에 의존할 수 있지만, 통상적으로 약 20 mg/체중 kg 또는 그 이상 (예를 들면, 약 20 mg/kg 또는 그 이상, 약 25 mg/kg 또는 그 이상, 약 30 mg/kg 또는 그 이상, 약 35 mg/kg 또는 그 이상, 약 40 mg/kg 또는 그 이상, 약 45 mg/kg 또는 그 이상, 약 50 mg/kg 또는 그 이상, 또는 약 55 mg/kg 또는 그 이상, 또는 약 60 mg/kg 또는 그 이상, 또는 약 65 mg/kg 또는 그 이상, 또는 약 70 mg/kg 또는 그 이상), 또는 약 20 mg/kg 내지 약 70 mg/kg (예를 들면, 약 20 mg/kg 내지 약 67.5 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg 내지 약 60 mg/kg)이다.

[0200] 일부 구체예에서, 항-CD47 항체의 치료적으로 유효 용량은 20, 30, 45, 60, 또는 67.5 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 항-CD47 항체의 치료적으로 유효 용량은 20 내지 60 mg/kg이다. 일부 구체예에서, 항-CD47 항체의 치료적으로 유효 용량은 20 내지 67.5 mg/kg이다.

[0201] 투여된 조성물의 특정 혈청 수준을 달성하고 및/또는 유지하는데 필요한 용량은 투약 사이에 시간의 양에 비례하고, 그리고 투여된 투약의 횟수에 역비례한다. 따라서, 투약의 빈도가 증가함에 따라서, 필요 용량이 감소한다. 투약 전략의 최적화는 당업자에 의해 쉽게 이해되고 실시될 것이다. 예시적인 치료 섭생은 2 주마다 1회 또는 월 1회 또는 3 내지 6 개월마다 1회 투여를 수반한다. 본 발명의 치료적 실체는 통상적으로, 여러 번에 걸쳐 투여된다. 단일 용량 사이에 간격은 주 1회, 월 1회 또는 연 1회일 수 있다. 간격은 또한, 환자에서 치료적 실체의 혈액 수준을 계측함으로써 지시된 바와 같이 불규칙할 수 있다. 대안으로, 본 발명의 치료적 실체는 지속된 방출 제제로서 투여될 수 있는데, 이러한 사례에서는 덜 빈번한 투여가 필요하다. 용량과 빈도는 환자에서 폴리펩티드의 반감기에 따라서 변하다.

[0202] "유지 용량"은 치료적으로 유효 용량이 되도록 의도되는 용량이다. 예를 들면, 치료적으로 유효 용량을 결정하기 위한 실험에서, 복수의 상이한 유지 용량이 상이한 개체에게 투여될 수 있다. 따라서, 유지 용량 중에서 일부는 치료적으로 유효 용량일 수 있고, 그리고 다른 것들은 치료이하 용량일 수 있다.

[0203] 방지적 적용에서, 상대적으로 낮은 용량이 긴 기간에 걸쳐 상대적으로 드문 간격에서 투여될 수 있다. 일부 환자는 그들의 여생 동안 치료를 계속 제공받는다. 다른 치료적 적용에서, 질환의 진행이 감소되거나 또는 종결될 때까지, 그리고 바람직하게는, 환자가 질환의 증상의 부분적인 또는 완전한 개선을 보여줄 때까지, 상대적으로 짧은 간격에서 상대적으로 높은 용량이 때때로 필요하다. 그 후에, 환자는 방지적 섭생으로 투여될 수 있다.

[0204] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 방법은 암종, 혈액암, 흑색종, 육종, 신경교종 등을 비롯한 암의 종양 성장, 종양 전이 또는 종양 침습을 치료하거나, 감소시키거나 또는 예방하는 것을 포함한다. 방지적 적용을 위해, 제약 학적 조성물 또는 약제는 질환, 이의 합병증 및 질환의 발달 동안 나타나는 중간 병리학적 표현형의 생화학적, 조직학적 및/또는 행태적 증상을 비롯하여, 질환의 위험을 제거하거나 또는 감소시키거나, 질환의 심각도를 줄이거나, 또는 질환의 착수를 지연시키는데 충분한 양으로, 질환에 감수성인 또는 만약 그렇지 않으면, 질환의 위험에 처해 있는 환자에게 투여된다.

[0205] 본원에서 설명된 조합된 작용제의 독성은 예를 들면, LD₅₀ (개체군의 50%에 치명적인 용량) 또는 LD₁₀₀ (개체군의 100%에 치명적인 용량)을 결정함으로써, 세포 배양액 또는 실험 동물에서 표준 제약학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이에 용량 비율은 치료 지수이다. 이들 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 획득된 데이터는 인간에서 이용 시에 독성이 아닌 용량 범위를 공식화하는데 이용될 수 있다. 본원에서 설명된 단백질의 용량은 바람직하게는, 독성이 거의 또는 전혀 없이 유효 용량을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 용량은 이용된 약형 및 활용된 투여 루트에 따라, 이러한 범위 내에서 변할 수 있다. 정확한 제제, 투여 루트 및 용량은 환자의 상태에 비추어 개별 의사에 의해 선택될 수 있다.

프라이머 작용제 및 초희감작 용량

- [0207] 본원에서 설명된 방법의 일부 구체예에서, 치료적으로 유효 용량의 항-CD47 항체를 개체에게 투여하기에 앞서, 프라이머 작용제가 투여된다. 적합한 프라이머 작용제는 적혈구생성-자극제 (ESA) 및/또는 초회감작 용량의 항-CD47 항체를 포함한다. 초회감작 작용제를 투여하고, 그리고 망상적혈구 생산에서 증가에 효과적인 기간을 허용한 이후에, 항-CD47 항체의 치료 용량이 투여된다. 투여는 본원에서 특정적으로 참조로서 편입되는 공동계류증인 특히 출원 USSN 14/769,069에서 기술된 방법에 따라서 이루어질 수 있다.
- [0208] 일부 구체예에서, 본 발명의 조합 작용제의 투여는 환자 혈마토크리트를 증가시키는 작용제, 예를 들면, 에리트로포이에틴 자극제 (ESA)의 유효 용량과 조합된다. 예를 들면, 아라네습→(다베포에틴 알파), 에포젠→NF/프로크리트→NF (에포에틴 알파), 오몬티스→(페기네사티드), 프로크리트→ 등을 비롯한, 이런 작용제는 당해 분야에서 알려져 있고 이용된다.
- [0209] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "초회감작 용량"은 치료적으로 유효 용량이 RBCs의 심각한 상실 (감소된 혈마토크리트 또는 감소된 혈색소)을 유발하지 않도록, 치료적으로 유효 용량의 항-CD47 작용제의 투여에 대해 개체를 초회감작하는 항-CD47 작용제의 용량을 지칭한다. 항-CD47 작용제의 특정한 온당한 초회감작 용량은 이용되는 작용제의 성격 및 다양한 개체-특이적 인자 (예를 들면, 연령, 체중 등)에 따라서 변할 수 있다. 항-CD47 작용제의 적합한 초회감작 용량의 실례는 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg을 포함한다. 일부 구체예에서, 초회감작 용량은 바람직하게는 1 mg/kg이다.
- [0210] 본원에서 설명된 방법의 일부 구체예에서, 항-CD47 항체는 약 0.5 내지 약 5 mg/kg의 항체의 범위에서 변하는 초회감작 용량, 임의적으로 1 mg/kg의 항체의 초회감작 용량으로서 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항-CD47 항체는 약 20 내지 약 67.5 mg/kg의 항체의 범위에서 변하는 용량, 임의적으로 20 mg/kg의 항체, 30 mg/kg의 항체, 45 mg/kg의 항체, 60 mg/kg의 항체, 또는 67.5 mg/kg의 항체의 용량으로서 개체에게 투여된다.
- [0211] 본 발명의 일부 구체예에서, 치료적으로 유효 용량의 항-CD47 작용제를 개체에게 투여하기에 앞서, 프라이머 작용제가 투여된다. 적합한 프라이머 작용제는 적혈구생성-자극제 (ESA) 및/또는 초회감작 용량의 항-CD47 작용제를 포함한다. 초회감작 작용제를 투여하고, 그리고 망상적혈구 생산에서 증가에 효과적인 기간을 허용한 이후에, 항-CD47 작용제의 치료 용량이 투여된다. 이러한 치료 용량은 다수의 상이한 방식으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 프라이머 작용제가 투여된 후, 2회 또는 그 이상의 치료적으로 유효 용량이 투여된다. 일부 구체예에서 항-CD47 작용제의 치료적으로 유효 용량은 단계적으로 확대되는 농도의 2회 또는 그 이상 용량으로서 투여되고, 다른 것들에서는 이를 용량이 동등하다.
- [0212] 본 발명의 일부 구체예에서, Hu-5F9G4의 효과적인 초회감작 용량이 제공되는데, 여기서 인간에 효과적인 초회감작 용량은 대략 1 mg/kg, 예를 들면, 적어도 약 0.5 mg/kg으로부터 많아야 약 5 mg/kg까지; 적어도 약 0.75 mg/kg으로부터 많아야 약 1.25 mg/kg까지; 적어도 약 0.95 mg/kg으로부터 많아야 약 1.05 mg/kg까지; 그리고 대략 1 mg/kg일 수 있다.
- [0213] 본 발명의 일부 구체예에서, CD47 결합 작용제의 초기 용량은 적어도 약 2 시간, 적어도 약 2.5 시간, 적어도 약 3 시간, 적어도 약 3.5 시간, 적어도 약 4 시간, 적어도 약 4.5 시간, 적어도 약 5 시간, 적어도 약 6 시간 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 주입된다. 일부 구체예에서 초기 용량은 약 2.5 시간 내지 약 6 시간; 예를 들면, 약 3 시간 내지 약 4 시간의 기간에 걸쳐 주입된다. 일부 이런 구체예에서, 주입액에서 작용제의 용량은 약 0.05 mg/ml 내지 약 0.5 mg/ml; 예를 들면, 약 0.1 mg/ml 내지 약 0.25 mg/ml이다.
- [0214] 일부 구체예에서 초회감작 용량은 당해 분야에서 공지된 바와 같이, 피하 루트, 주사에 의해, 패치, 삼투성 펌프, 기타 등을 통해 전달될 수 있다.
- [0215] 초회감작 작용제를 투여하고, 그리고 망상적혈구 생산에서 증가에 효과적인 기간을 허용한 이후에, 항-CD47 작용제의 치료 용량이 투여된다. 이러한 치료 용량은 다수의 상이한 방식으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 프라이머 작용제가 예를 들면, 주 1회 투약 일정에서 투여된 후, 2회 또는 그 이상의 치료적으로 유효 용량이 투여된다. 일부 구체예에서 항-CD47 작용제의 치료적으로 유효 용량은 단계적으로 확대되는 농도의 2회 또는 그 이상 용량으로서 투여되고, 다른 것들에서는 이를 용량이 동등하다.
- [0216] 다른 구체예에서, CD47 결합 작용제의 초기 용량, 예를 들면, 초회감작 용량은 예를 들면, 삼투성 펌프, 전달 패치 등으로서 연속 주입에 의해 투여되는데, 여기서 상기 용량은 적어도 약 6 시간, 적어도 약 12 시간, 적어도 약 24 시간, 적어도 약 2 일, 적어도 약 3 일의 기간에 걸쳐 투여된다. 많은 이런 시스템은 당해 분야에서

공지된다. 예를 들면, DUROS 기술은 피스톤에 의해 분리된 이중 구획 시스템을 제공한다. 이들 구획 중에서 하나는 과잉의 고체 NaCl로 특이적으로 만들어진 삼투성 엔진으로 구성되고, 따라서 이것은 전달 기간 내내 준속하고 일정한 삼투성 구배를 유발한다. 상기 구획은 또한, 물이 삼투성 엔진 내로 끌려 들어오고, 그리고 조직수 및 삼투성 엔진 사이에 크고 일정한 삼투성 구배를 확립하는, 한쪽 단부 상에 반투과성 막으로 구성된다. 다른 구획은 약물이 삼투성 구배로 인해 방출되는 구멍을 갖는 약물 용액으로 구성된다. 이것은 인간에서 이식될 때 부위 특이적 전달 및 전신 약물 전달을 제공하는데 도움을 준다. 바람직한 이식 부위는 위팔의 내부에서 피하 배치이다.

[0217] 초회감작 작용제를 투여하고, 그리고 망상적혈구 생산에서 증가에 효과적인 기간을 허용한 이후에, 항-CD47 항체의 치료 용량이 투여된다. 이러한 치료 용량은 다수의 상이한 방식으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 프라이머 작용제가 예를 들면, 주 1회 투약 일정에서 투여된 후, 2회 또는 그 이상의 치료적으로 유효 용량이 투여된다. 일부 구체예에서 항-CD47 항체의 치료적으로 유효 용량은 단계적으로 확대되는 농도의 2회 또는 그 이상 용량으로서 투여되고, 다른 것들에서는 이들 용량이 동등하다. 초회감작 투약 후 적혈구응집이 감소하고, 그리고 이런 이유로, 연장된 주입 시간이 필요하지 않다.

투여

[0219] 본원에서 설명된 방법에서, 조성물, 예를 들면, 항-CD47 항체 및 임의적으로, 추가 작용제가 개체에게 투여된다. 이들 조성물은 비경구, 국소, 정맥내, 복강내, 종양내, 경구, 피하, 동맥내, 두개내, 복막내, 비내 또는 근육내 수단에 의해 투여될 수 있다. 비록 다른 루트가 동등하게 효과적일 수 있긴 하지만, 전형적인 투여 루트는 정맥내 또는 종양내이다.

[0220] 일부 구체예에서 항-CD47 항체 및/또는 추가 작용제는 복강내 투여된다. 일부 구체예에서 항-CD47 항체 및/또는 추가 작용제는 정맥내 투여된다. 일부 구체예에서 항-CD47 항체 및/또는 추가 작용제는 종양내 투여된다. 한 구체예에서, 항-CD47 항체의 초회감작 용량이 투여되고, 그리고 이러한 초회감작 용량은 피하 전달된다. 일부 구체예에서, 항-CD47 항체 및 추가 작용제는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, 항-CD47 항체 및 추가 작용제는 순차적으로 투여된다.

[0221] 이들 활성제는 속주에서 암 세포의 고갈에 대한 부가 또는 상승 효과를 발생시키는 기간 내에 투여된다. 투여 방법은 전신 투여, 종양내 투여 등을 제한 없이 포함한다. 통상적으로 항-CD47 항체는 약 45 일, 약 30 일, 약 21 일, 약 14 일, 약 10 일, 약 8 일, 약 7 일, 약 6 일, 약 5 일, 약 4 일, 약 3 일, 약 2 일, 약 1 일의 기간 이내에, 또는 추가 작용제와 실체적으로 동일한 일자에 투여된다. 일부 구체예에서 항-CD47 항체는 추가 작용제에 앞서 투여된다. 일부 구체예에서 항-CD47 항체는 추가 작용제 후 투여된다. 이들 작용제는 만약 투여 일정이 양쪽 작용제의 혈청 수준이 동시에 치료 수준에 있도록 하는 그런 것이면, 조합된 것으로 고려될 수 있다. 암 세포 개체군의 고갈을 위해, 필요에 따라 투여가 반복될 수 있다.

제약학적 조성물

[0223] 본원에서 설명된 방법은 항-CD47 항체 및/또는 추가 작용제를 포함하는 제약학적 조성물의 투여를 포함한다.

[0224] 전형적으로, 이들 조성물은 액체 용액 또는 혼탁액 중에서 어느 하나로서 주사가능물질로서 제조된다; 주사에 앞서 액체 운반체에서 용해 또는 혼탁에 적합한 고체 형태 역시 제조될 수 있다. 이러한 제조물은 또한, 상기 논의된 바와 같이, 증강된 어쥬번트 효과를 위해 리포솜 또는 마이크로 입자, 예컨대 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 또는 공중합체 내에 유화되거나 또는 캡슐화될 수 있다. Langer, Science 249: 1527, 1990 및 Hanes, Advanced Drug Delivery Reviews 28: 97-119, 1997. 본 발명의 작용제는 활성 성분의 지속된 또는 박동성 방출을 허용하는 방식으로 조제될 수 있는 저장소 주사 또는 이식 제조물의 형태에서 투여될 수 있다. 제약학적 조성물은 일반적으로 무균이고, 실체적으로 등장성이고, 그리고 미국 식품의약국의 모든 의약품 제조 품질 관리 기준 (GMP) 규정을 완전히 준수하도록 조제된다.

[0225] 제약학적 조성물은 투여 방법에 따라 다양한 단위 약형에서 투여될 수 있다. 예를 들면, 경구 투여에 적합한 단위 약형은 분말, 정제, 알약, 캡슐 및 로젠지를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본 발명의 조성물은 경구 투여될 때, 소화로부터 보호되어야 하는 것으로 인식된다. 이것은 전형적으로, 문자를 조성물과 복합화하여 이들이 산성 및 효소적 가수분해에 저항하도록 만듦으로써, 또는 이들 문자를 적절하게 내성인 담체, 예컨대 리포솜 또는 보호 장벽 내에 포장함으로써 달성된다. 작용제를 소화로부터 보호하는 수단은 당해 분야에서 널리 공지된다.

[0226] 투여용 조성물은 통상적으로, 제약학적으로 허용되는 담체, 바람직하게는 수성 담체에서 용해되는 항체 또는 다

른 절제제를 포함할 것이다. 다양한 수성 담체, 예를 들면, 완충된 식염수 등이 이용될 수 있다. 이들 용액은 무균이고, 그리고 일반적으로, 바람직하지 않은 물질이 없다. 이들 조성물은 전통적인, 널리 공지된 살균 기술에 의해 살균될 수 있다. 조성물은 생리학적 상태에 균접하기 위해 필요에 따라 제약학적으로 허용되는 보조 물질, 예컨대 pH 조정제 및 완충제, 독성 조정제 등, 예를 들면, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 유산나트륨 등을 내포할 수 있다. 이들 제제에서 활성제의 농도는 폭넓게 변할 수 있고, 그리고 선택된 특정 투여 방식 및 환자의 요구에 따라서, 유체 체적, 점성, 체중 등에 일차적으로 기초하여 선별될 것이다 (예를 들면, Remington's Pharmaceutical Science (15th ed., 1980) 및 Goodman & Gillman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (Hardman et al., eds., 1996)).

[0227] "제약학적으로 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고, 비-독성이고, 그리고 바람직한 제약학적 조성물을 제조하는데 유용한 부형제를 의미하고, 그리고 수의학적 용도뿐만 아니라 인간 제약학적 용도를 위해 허용되는 부형제를 포함한다. 이런 부형제는 고체, 액체, 반고체, 또는 에어로졸 조성물의 경우에, 가스일 수 있다.

[0228] "제약학적으로 허용되는 염과 에스테르"는 제약학적으로 허용되고 원하는 약리학적 성질을 갖는 염과 에스테르를 의미한다. 이런 염은 화합물 내에 존재하는 산성 양성자가 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 경우에 형성될 수 있는 염을 포함한다. 적합한 무기 염은 알칼리 금속, 예컨대 나트륨 및 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 그리고 알루미늄으로 형성된 것들을 포함한다. 적합한 유기 염은 유기 염기, 예컨대 아민 염기, 예를 들면, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N 메틸글루카민 등으로 형성된 것들을 포함한다. 이런 염은 또한, 무기 산 (예를 들면, 염화수소산 및 브롬화수소산) 및 유기 산 (예를 들면, 아세트산, 구연산, 말레산, 그리고 알칸- 및 아렌-술폰산, 예컨대 메탄술폰산 및 벤젠술폰산)으로 형성된 산 부가염을 포함한다. 제약학적으로 허용되는 에스테르는 화합물, 예컨대 C₁₋₆ 알킬 에스테르 내에 존재하는 카르복시, 술포닐옥시 및 포스포노옥시 기로부터 형성된 에스테르를 포함한다. 2개의 산성 기가 존재할 때, 제약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 모노-산-모노-염 또는 에스테르, 또는 디-염 또는 에스테르일 수 있다; 그리고 유사하게, 2개 이상의 산성 기가 존재하는 경우에, 이런 기 중에서 일부 또는 전부는 염화 또는 에스테르화될 수 있다. 본 발명에서 명명된 화합물은 비염화 또는 비에스테르화 형태, 또는 염화 및/또는 에스테르화 형태에서 존재할 수 있고, 그리고 이런 화합물의 명명은 본래 (비염화와 비에스테르화) 화합물 및 이의 제약학적으로 허용되는 염과 에스테르 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명에서 명명된 일정한 화합물은 하나 이상의 입체이성질체 형태에서 존재할 수 있고, 그리고 이런 화합물의 명명은 모든 단일 입체이성질체 및 이런 입체이성질체의 모든 혼합물 (라세미인지 또는 다른 것인 지에 상관없이)을 포함하는 것으로 의도된다.

[0229] 용어 "제약학적으로 허용되는", "생리학적으로 내약성" 및 이들의 문법적 변이체는 이들이 조성물, 담체, 희석제 및 시약을 지칭할 때 교체가능하게 이용되고, 그리고 이들 물질이 조성물의 투여를 금지시킬 정도까지 바람직하지 않은 생리학적 효과의 발생 없이 인간에게 투여될 수 있다는 것을 나타낸다.

0230] 키트

[0231] 활성제, 예를 들면, 항-CD47 항체 및 임의적으로, 추가 작용제, 그리고 이들의 제제, 그리고 사용설명서를 포함하는 키트 또한 본원에서 설명된다. 키트는 적어도 하나의 추가 시약, 예를 들면, 화학요법 약물, ESA 등을 더욱 내포할 수 있다. 키트는 전형적으로, 키트의 내용물의 의도된 용도를 지시하는 표지를 포함한다. 용어 표지는 키트 상에 또는 키트와 함께 공급되거나, 또는 만약 그렇지 않으면, 키트에 동반되는 임의의 서면 또는 기록된 자료를 포함한다.

[0232] 본원에서 개시된 다양한 방법에서 이용을 위한 키트 역시 제공된다. 요지 키트는 프라이머 작용제 및 항-CD47 작용제를 포함한다. 일부 구체예에서, 키트는 2개 또는 그 이상의 프라이머 작용제를 포함한다. 일부 구체예에서, 키트는 2개 또는 그 이상의 항-CD47 작용제를 포함한다. 일부 구체예에서, 프라이머 작용제는 한 가지 약형 (예를 들면, 초회감작 약형)에서 제공된다. 일부 구체예에서, 프라이머 작용제는 2가지 또는 그 이상의 상이한 약형 (예를 들면, 2가지 또는 그 이상의 상이한 초회감작 약형)에서 제공된다. 일부 구체예에서, 항-CD47 작용제는 한 가지 약형 (예를 들면, 치료적으로 효과적인 약형)에서 제공된다. 일부 구체예에서, 항-CD47 작용제는 2가지 또는 그 이상의 상이한 약형 (예를 들면, 2가지 또는 그 이상의 상이한 치료적으로 효과적인 약형)에서 제공된다. 키트의 맥락에서, 프라이머 작용제 및/또는 항-CD47 작용제는 임의의 편의한 포장 (예를 들면, 스틱팩, 투약 팩 등)에 담긴 액체 또는 고체 형태로 제공될 수 있다.

[0233] 상기 성분에 더하여, 요지 키트는 요지 방법을 실시하기 위한 사용설명서를 더욱 포함할 수 있다 (일정한 구체예에서). 이들 사용설명서는 요지 키트 내에 다양한 형태로 존재할 수 있는데, 이들 중에서 한 가지 또는 그 이상이 상기 키트 내에 존재할 수 있다. 이들 사용설명서가 존재할 수 있는 한 가지 형태는 키트의 포장, 포장 삽

입물 등에서 적절한 매체 또는 기판, 예를 들면, 정보가 인쇄된 한 장 또는 여러 장의 종이 상에 인쇄된 정보로서 이다. 이들 사용설명서의 또 다른 형태는 정보가 기록된 컴퓨터 판독가능 매체, 예를 들면, 디스크, 콤팩트 디스크 (CD), 플래시 드라이브 등이다. 존재할 수 있는 이들 사용설명서의 또 다른 형태는 인터넷을 통해 멀리 떨어진 위치에서 정보에 접근하는데 이용될 수 있는 웹사이트 주소이다.

[0234] 서열

일부 구체예에서, 본원에서 설명된 방법은 본원에서 설명된 서열을 갖는 항체; 예를 들면, 본원에서 설명된 중쇄, 경쇄 및/또는 CDR 서열의 투여를 포함한다. 투여된 항체의 서열은 예를 들면, 본원에서 설명된 서열과 적어도 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% 동일할 수 있다.

2개 또는 그 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열의 맥락에서, 용어 "동일성" 퍼센트는 아래에 설명된 서열 비교 알고리즘 (예를 들면, BLASTP 및 BLASTN 또는 당업자에게 사용한 다른 알고리즘) 중에서 한 가지를 이용한 계측에 의해 또는 시각적 검사에 의해 비교되고 최대 상응하도록 정렬될 때, 동일한 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기의 특정된 백분율을 갖는 2개 또는 그 이상의 서열 또는 하위서열을 지칭한다. 적용에 따라서, "동일성" 퍼센트는 예를 들면, 기능적 도메인에 걸쳐 비교되는 서열의 영역에 걸쳐 존재하거나, 또는 대안으로, 비교되는 두 서열의 전장에 걸쳐 존재할 수 있다.

서열 비교를 위해, 전형적으로 한 서열은 검사 서열이 비교되는 참조 서열로서 행동한다. 서열 비교 알고리즘을 이용할 때, 검사 서열 및 참조 서열은 컴퓨터 내로 입력되고, 필요하면, 하위서열 좌표가 지정되고, 그리고 서열 알고리즘 프로그램 파라미터가 지정된다. 서열 비교 알고리즘은 이후, 지정된 프로그램 파라미터에 근거하여, 참조 서열에 비하여 검사 서열(들)에 대한 서열 동일성 퍼센트를 계산한다.

비교를 위한 서열의 최적 정렬은 예를 들면, Smith & Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2:482 (1981)의 국부 상동성 알고리즘에 의해, Needleman & Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443 (1970)의 상동성 정렬 알고리즘에 의해, Pearson & Lipman, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 85:2444 (1988)의 유사성에 대한 검색 방법에 의해, 이들 알고리즘의 컴퓨터화 실행 (Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.에서 GAP, BESTFIT, FASTA 및 TFASTA)에 의해, 또는 시각적 검사 (참조: 일반적으로 Ausubel et al., 하기)에 의해 수행될 수 있다.

서열 동일성과 서열 유사성 퍼센트를 결정하는데 적합한 알고리즘의 한 가지 실례는 BLAST 알고리즘이다, 이것은 Altschul et al., *J. Mol. Biol.* 215:403-410 (1990)에서 설명된다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 미국 국립 생물공학 정보 센터 (National Center for Biotechnology Information)(<www.ncbi.nlm.nih.gov/>)를 통해 공개적으로 사용된다.

[0240] 실시예

[0241] 아래는 본 발명을 실행하기 위한 특정한 구체예의 실례이다. 이들 실시예는 오로지 예시적인 목적으로만 제공되고, 그리고 본 발명의 범위를 어떤 방식으로든 한정하는 것으로 의도되지 않는다. 이용된 숫자 (예를 들면, 양, 온도 등)에 대하여 정확도를 담보하기 위한 노력이 이루어졌지만, 일부 실험 오차와 편차가 당연히 허용되어야 한다.

[0242] 본 발명의 실시는 별도로 지시되지 않으면, 당해 분야의 기술 내에 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 전통적인 방법을 이용할 것이다. 이런 기술은 기존 문헌에서 충분히 설명된다. 참조: 예를 들면, T.E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook, et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd Edition, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey and Sundberg *Advanced Organic Chemistry 3rd Ed.* (Plenum Press) Vols A and B(1992).

[0243] 실시예 1: 항-CD47 항체에 대한 초희감작 용량의 결정.

[0244] I 단계 임상 시험에서, 인간 암 환자는 0.1 mg/kg (n=1), 0.3 mg/kg (n=2), 1.0 mg/kg (n=6) 및 3.0 mg/kg (n=2)에서 변하는 초희감작 용량의 Hu-5F9-G4가 투여되었다.

[0245] 3.0 mg/kg 군에서 2가지 용량 제한 독성 (DLTs)이 관찰되었다 (등급 3 복통; 적혈구증집). 1.0 mg/kg에서는

DLTs가 관찰되지 않았다.

[0246] 1.0 mg/kg의 인간 개체에서 장래 연구를 위한 초회감작 용량으로서 선택되었다.

실시예 2: 항-CD47 항체로 난소암 치료.

[0248] 난소암을 앓는 5명의 여성 암 환자는 단일요법으로서 Hu-5F9-G4로 치료되었다. 2017년 7월까지 각 환자의 투약 프로토콜 및 반응은 표 A에서 요약된다.

표 A					
Pt #	환자	용량	CA125 최저점	최고 반응	Rx 지속 기간, 상태
11-305	71 세 투명 세포 난소암	20 mpk 부하	338에서 61로 (-80%)	PR (-50%), 확증됨	22 주, PD에 대해 중도절단
01-312	68 세 난관암	20 mpk 주 1회	890에서 70으로 (-92%)	PR (-43%), 확증됨	20 주, 활성
11-308	84 세 장액성 난소암	20 mpk 부하	491에서 1472로 (+300%)	SD (+5%)	22 주, 활성
13-311	60 세 장액성 난소암	30 mpk 부하	290에서 145로 (-31%)	PD (+30%)	12 주, (중도절단)
13-312	40 세 장액성 난소암	30 mpk 부하 (20으로 감소됨)	65에서 29로 (-55%)	SD (-2%)	11 주, 활성

[0249]

[0250] 특히, 난소암/난관암을 앓는 5명의 환자 중 4명은 CA125에서 감소를 보여주었다. 기준선 CA125에서 변화 퍼센트 (%)를 도시하는 도 1을 참조한다.

[0251] 01-312: 주 1회 용량 20 mg/kg

[0252] 11-305 및 11-308: 20 mg/kg의 부하 용량

[0253] 13-311 및 13-312: 30 mg/kg의 부하 용량

[0254] 11-305 및 01-312은 또한, 기준선 및 8 주차에서 스캔으로 분석되었다. 이들 스캔은 도 2-8에서 도시된다. 이들 도면은 각 환자에서 종양 덩어리가 기준선으로부터 8 주차까지 실제적으로 감소하였다는 것을 보여준다. 흥미롭게도, 체장암을 비롯한, 다른 고형 종양 유형을 앓는 환자는 현재까지, 유사한 용량에서 치료될 때, 치료에 대한 객관적인 반응을 달성하지 못하였다.

실시예 3: 항-CD47 항체로 난소암 아형의 치료.

[0256] 난소암 환자가 항-CD47 항체의 투여를 위해 선별된다.

[0257] 난소암은 장액성 종양, 점액 종양, 투명 세포 종양, 자궁내막양 종양, 이행 세포 종양, 브레너 종양, 암육종 종양, 혼합 상피 종양, 경계선 상피 종양, 미분화 암종 종양, 난관 종양, 또는 원발성 복막 종양을 포함할 수 있다.

[0258] 1 mg/kg 초회감작 용량의 Hu-5F9-G4가 각 환자에게 투여된다. 7 일 후, 치료 용량 (예를 들면, 20, 30, 45, 60, 또는 67.5 mg/kg)의 Hu-5F9-G4가 투여된다. Hu-5F9-G4는 예를 들면, 1, 2, 3 또는 4 주마다, 본래 치료 용량 이후에 치료 용량에서 정기적으로 재투여된다. 각 환자는 안전성 및 효력에 대해 정기적으로 모니터링된다.

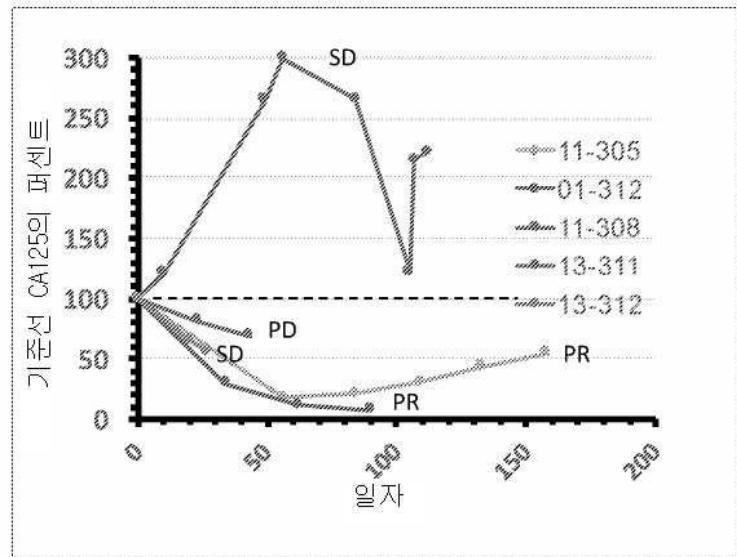
[0259] Hu-5F9-G4는 여성 환자에서 난소암을 치료하는데 유효한 것으로 밝혀진다. CA125는 기준선에 비하여 특정한 환자에서 감소되는 것으로 밝혀진다. 종양 덩어리는 기준선에 비하여 특정한 환자에서 감소하는 것으로 밝혀진다.

실시예 4: 항-CD47 항체 및 추가 작용제로 난소암의 치료.

- [0261] 난소암 환자가 항-CD47 항체의 투여를 위해 선별된다.
- [0262] 난소암은 장액성 종양, 점액 종양, 투명 세포 종양, 자궁내막양 종양, 이행 세포 종양, 브레너 종양, 암육종 종양, 혼합 상피 종양, 경계선 상피 종양, 미분화 암종 종양, 난관 종양, 또는 원발성 복막 종양을 포함할 수 있다.
- [0263] 1 mg/kg 초회감작 용량의 Hu-5F9-G4가 각 환자에게 투여된다. 7 일 후, 치료 용량 (예를 들면, 20, 30, 45, 60, 또는 67.5 mg/kg)의 Hu-5F9-G4가 투여된다. Hu-5F9-G4는 예를 들면, 1, 2, 3 또는 4 주마다, 본래 치료 용량 이후에 치료 용량에서 정기적으로 재투여된다.
- [0264] 각 환자는 또한, 추가 작용제가 투여된다.
- [0265] 추가 작용제는 화학요법제, VEGF 저해제, PARP 저해제, 면역 관문 저해제, 면역항암제 및/또는 엽산염 저해제일 수 있다.
- [0266] 화학요법제는 백금 (시스플라틴/카르보플라틴)일 수 있다. 화학요법제는 탁산 (파클리탁셀 (Taxol[®]) 또는 도세 탁셀 (Taxotere[®])), 쟈시타빈, 알부민-결합된 파클리탁셀 (냅-파클리탁셀, Abraxane[®]), 알트레타민 (Hexalen[®]), 카페시타빈 (Xeloda[®]), 시클로포스파미드 (Cytoxan[®]), 에토포시드 (VP-16), 쟈시타빈 (Gemzar[®]), 이포스 파미드 (Ifex[®]), 이리노테칸 (CPT-11, Camptosar[®]), 리포솜 독소루비신 (Doxil[®]), 멜팔란, 페메트렉시드 (Alimta[®]), 토포테칸, 비노렐빈 (Navelbine[®]), 또는 트라벡테딘 (Yondelis[®])일 수 있다.
- [0267] VEGF 저해제는 베바시주맙 (Avastin[®]), 레고라페닙 (Stivarga[®]), 또는 아플리베르셉트 (Eylea[®])일 수 있다.
- [0268] PARP 저해제는 루카파립 (Rubraca[®]), 니라파립 (Zejula[®]), 올라파립 (Lynparza[®]), 탈라조파립 (BMN-673), 또는 벨리파립 (ABT-888)일 수 있다.
- [0269] 면역 관문 저해제는 CTLA4, PD1 및 PDL1 중에서 적어도 한 가지를 저해할 수 있다.
- [0270] 엽산염 저해제는 엽산염 물질대사를 저해하거나 또는 엽산염 수용체를 표적으로 할 수 있다.
- [0271] Hu-5F9-G4 및 추가 작용제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0272] 각 환자는 안전성 및 효력에 대해 정기적으로 모니터링된다.
- [0273] 추가 작용제와 조합으로 Hu-5F9-G4는 여성 환자에서 난소암을 치료하는데 유효한 것으로 밝혀진다. CA125는 기준선에 비하여 특정한 환자에서 감소되는 것으로 밝혀진다. 종양 덩어리는 기준선에 비하여 특정한 환자에서 감소하는 것으로 밝혀진다.
- [0274] 본 발명이 특히, 바람직한 구체예 및 다양한 대체 구체예를 참조하여 도시되고 설명되긴 하지만, 발명의 사상과 범위로부터 벗어나지 않으면서, 형태와 상세에서 다양한 변화가 그 안에서 만들어질 수 있는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다.
- [0275] 본 명세서의 중심부 내에서 인용된 모든 참고문헌, 허여된 특히 및 특허 출원은 본원에서 모든 점에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

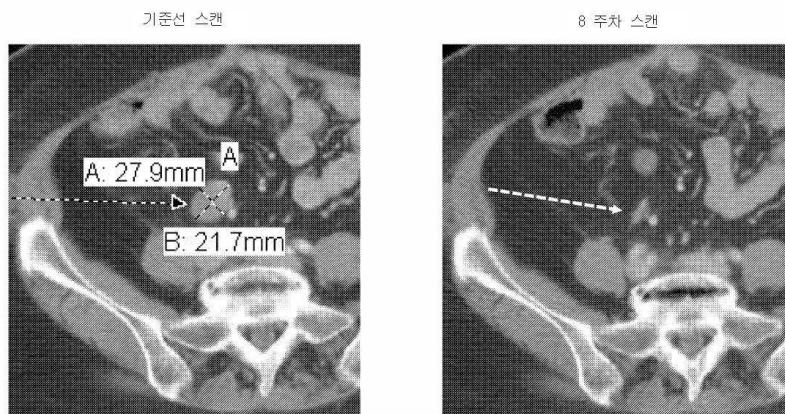
도면

도면1



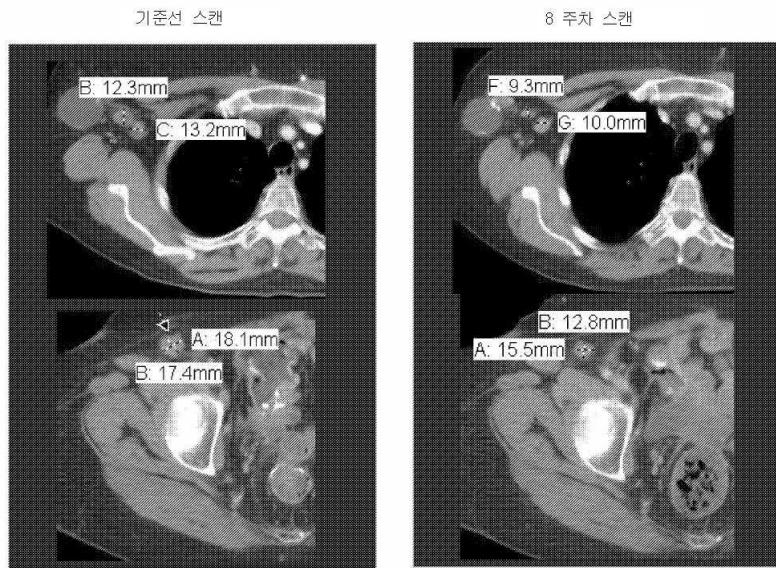
도면2

Pt 11-305 재병기설정 스캔



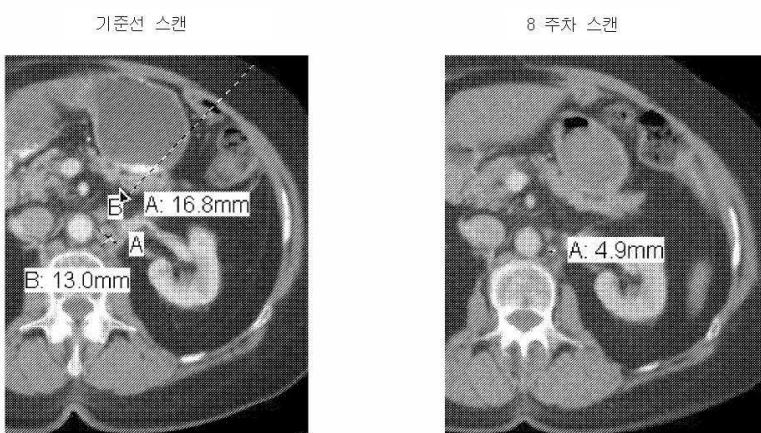
도면3

Pt 11-305 재병기설정 스캔



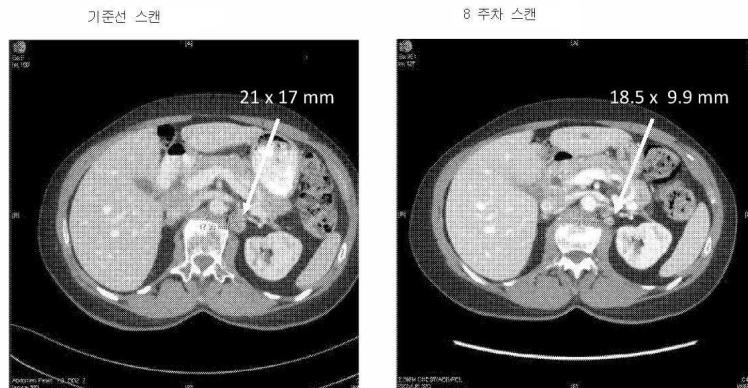
도면4

Pt 11-305 재병기설정 스캔



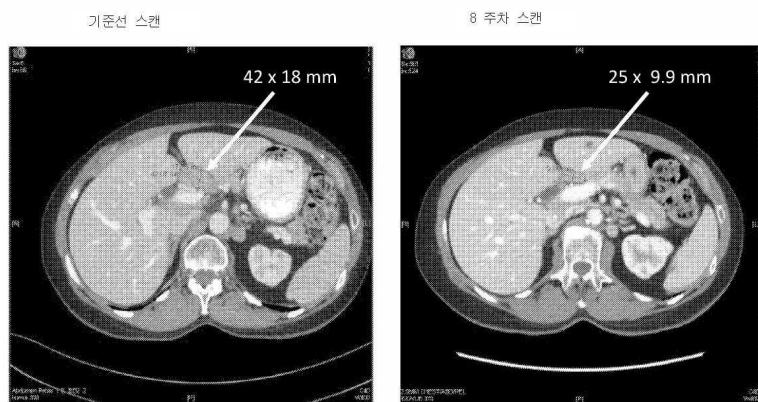
도면5

Pt 01-312 재병기설정 스캔: 왼쪽 대동맥주위 림프절



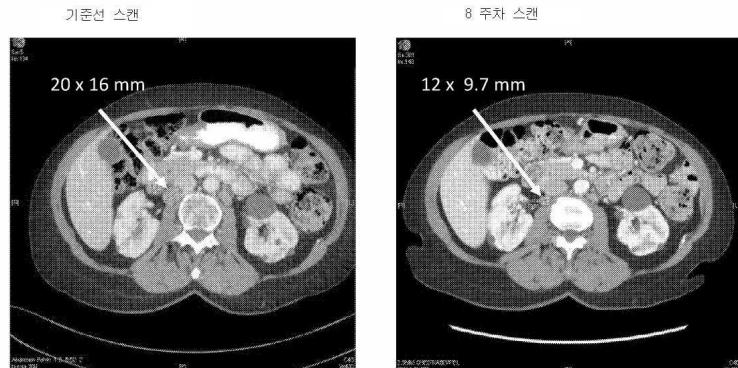
도면6

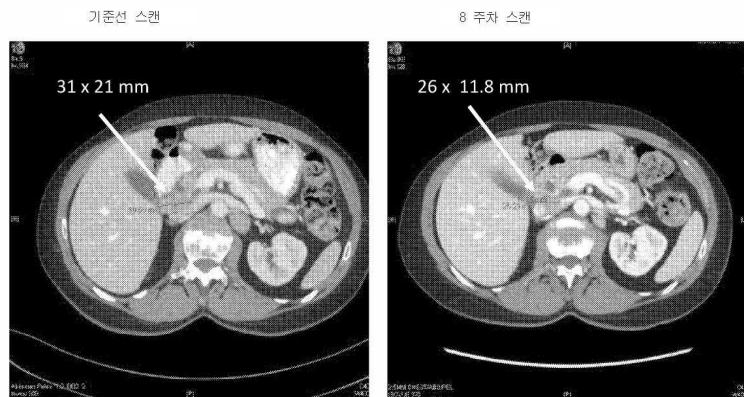
Pt 01-312 재병기설정 스캔: 간문 림프절



도면7

Pt 01-312 재병기설정 스캔: 후대동맥 림프절



도면8**Pt 01-312 재병기설정 스캔: 문맥주위
림프절****서열목록**

<110> FORTY SEVEN, INC.
 <120> ANTI-CD47 AGENT-BASED OVARIAN CANCER THERAPY
 <130> 32458-41619/WO
 <150> 62/573,835
 <151> 2017-10-18
 <160> 2
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 1

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50	55	60
----	----	----

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

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

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

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 2

<211> 219

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Tyr Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gly Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215