



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0041044
(43) 공개일자 2022년03월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/357 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/357 (2013.01)
A61K 39/39541 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7041665
- (22) 출원일자(국제) 2020년07월27일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년12월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2020/028663
- (87) 국제공개번호 WO 2021/020336
국제공개일자 2021년02월04일
- (30) 우선권주장
JP-P-2019-138041 2019년07월26일 일본(JP)
16/835,719 2020년03월31일 미국(US)

- (71) 출원인
에자이 알앤드디 매니지먼트 가부시킴가이샤
일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4초메 6반 10고
오노 야쿠히 고교 가부시킴가이샤
일본국오사카후오사카시츄오쿠도쇼마치2 쯔메1반
5고
- (72) 발명자
셈바, 다로
일본 3002635 이바라키켄 츠쿠바시 도코다이 5초
메 1반지 3 에자이 가부시킴가이샤 츠쿠바 켄큐쇼
내
후나하시, 야스히로
일본 3002635 이바라키켄 츠쿠바시 도코다이 5초
메 1반지 3 에자이 가부시킴가이샤 츠쿠바 켄큐쇼
내
스즈키, 다쿠야
일본 1128088 도쿄도 분쿄구 고이시카와 4초메 6
반 10고 에자이 가부시킴가이샤 내
- (74) 대리인
장수길, 이석재

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **중양 치료용 약학적 조성물**

(57) 요약

에리블린(Eribulin) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물 및 PD-1 길항제의 병용 투여는 예상 외의 항종양 효과를 나타낸다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/1271 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2818 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

에리블린(Eribulin) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물을 포함하는, 종양 치료용 약학적 조성물로서, 상기 약학적 조성물은 프로그래밍된 세포 사멸 1 단백질(PD-1) 길항제와 병용 투여되는 것인, 종양 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

프로그래밍된 세포 사멸 1 단백질(PD-1) 길항제를 포함하는, 종양 치료용 약학적 조성물로서, 상기 약학적 조성물은 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물과 병용 투여되는 것인, 종양 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물 및 PD-1 길항제는 동시에, 개별적으로, 연속적으로, 또는 시간 간격을 두고 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트인, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 길항제는 항-PD-1 항체인, 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맵(Nivolumab), 펌브롤리주맵(Pembrolizumab), 세미플리맵(Cemiplimab), 신틸리맵(Sintilimab), 및 토리팔리맵(Toripalimab)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맵이고, 니볼루맵은 2주마다 3 mg/kg(체중), 2주마다 240 mg, 3주마다 360 mg 또는 4주마다 480 mg으로 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니볼루맵이며, 21일 주기의 제1일에 에리블린 메실레이트는 1.7 내지 2.1 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맵은 360 mg으로 정맥내 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 9

제5항에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니볼루맵이며, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 에리블린 메실레이트는 1.1 내지 1.4 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맵은 240 mg으로 정맥내 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장직장암, 신암, 흉선 암종 또는 간내 담관암종인, 약학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장직장암 또는 신암인, 약학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 종양은 유방암인, 약학적 조성물.

발명의 설명

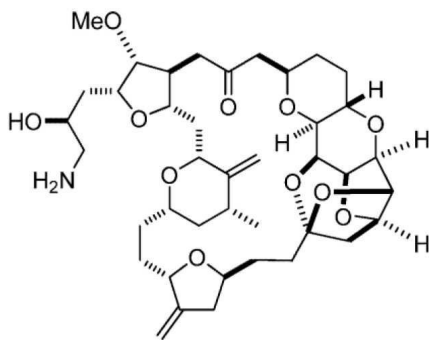
기술 분야

[0001] 본 발명은 종양 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 화학식 I로 표시된 에리불린(eribulin)은 유방암 및 연조직 종양에 대한 치료제로서 사용된다.

[0003] [화학식 I]



[0004]

[0005] 특허 문헌 1은 에리불린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이를 생성하는 방법을 개시한다. 특허 문헌 2 및 특허 문헌 3은 에리불린, 및 이의 메실레이트(메탄설포네이트)인 에리불린 메실레이트를 생성하는 방법을 개시한다. 특허 문헌 4는 에리불린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 환자에 투여함으로써 환자의 암 성장을 저해하는 방법을 개시한다. 특허 문헌 5는 에리불린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 소정의 제2 항암제와 병용하여 환자에 투여함으로써 환자의 암을 치료하는 방법을 개시한다. 특허 문헌 6은 에리불린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제2 치료 접근법과 병용하여 환자에 투여함으로써 환자의 암을 치료하는 방법을 개시한다. 특허 문헌 7 및 특허 문헌 8은 에리불린 메실레이트를 포함하는 리포솜 조성물을 개시한다. 특허 문헌 9는 에리불린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 프로그래밍된 세포 사멸 1 단백질(PD-1) 길항제를 병용 투여하는 단계를 포함하는, 유방암을 치료하는 방법을 개시한다.

[0006] PD-1은 면역조절 및 말초 내약성의 유지에 중요한 인자로서 인식된다. PD-1은 미접촉 T 세포, B 세포, 및 NK T 세포에서 적당히 발현되고, 림프구, 단핵구, 및 골수성 세포에서 T/B 세포 수용체 신호 전달에 의해 상향 조절된다(비특허 문헌 1). 한편, PD-L1은 다양한 암세포 또는 T/B 세포, 대식세포, mDC, 형질세포양 DC:(pDC), 골수 비만 세포 등에서 발현된다.

[0007] 2개의 기지의 PD-1 리간드 PD-L1(B7-H1) 및 PD-L2(B7-DC)는 다양한 조직에서 발생하는 인간 암에서 발현된다. 예를 들어, 난소암, 신암, 결장직장암, 췌장암, 간암, 및 흑색종의 다량의 시료 세트에서, PD-L1 발현은 후속 치료에 상관없이 불량한 예후와 저하된 전체 생존율과의 상관관계가 있는 것으로 나타났다(비특허 문헌 2 내지 비특허 문헌 13). 유사하게는, 종양-침윤 림프구에서의 PD-1 발현은 유방암 및 흑색종에서 기능적으로 손상된 T 세포의 특징이고(비특허 문헌 14 내지 비특허 문헌 15), 신장암에서의 불량한 예후와 상관관계가 있는(비특허 문헌 16) 것으로 밝혀졌다. 따라서, 암세포가 예컨대 PD-L1을 발현하는 종양 세포와 PD-1을 발현하는 T 세포의 상호작용을 약기하여 종양에 대한 면역 반응을 약기하는 면역억제 기전을 차단하는 것이 제안되었다.

[0008] PD-1과 PD-1 리간드 PD-L1 및 PD-L2 중 어느 하나 또는 둘 다 사이의 상호작용을 저해하는 몇몇 단일클론 항체는 암을 치료하기 위한 임상 개발 하에 있다. 이러한 항체의 효능은, 또 다른 승인된 또는 실험적 암 치료법, 예를 들어, 방사선, 외과수술, 화학치료제, 표적화된 치료법, 종양에서 조절 이상이 있는(dysregulated) 또 다른 신호전달 경로를 저해하는 제제, 및 또 다른 면역자극제와 병용 투여될 때 증가될 수 있는 것으로 제안되었

다.

- [0009] **인용 목록**
- [0010] **특허 문헌**
- [0011] 특허 문헌 1: WO 99/65894호
- [0012] 특허 문헌 2: WO 2005/118565호
- [0013] 특허 문헌 3: WO 2011/094339호
- [0014] 특허 문헌 4: 미국 특허 제6469182호
- [0015] 특허 문헌 5: 미국 출원 공개 공보 제2006/104984호
- [0016] 특허 문헌 6: 미국 특허 제6653341호
- [0017] 특허 문헌 7: WO 2010/113984호
- [0018] 특허 문헌 8: WO 2017/188350호
- [0019] 특허 문헌 9: WO 2016/141209호
- [0020] **비특허 문헌**
- [0021] 비특허 문헌 1: Sharpe, A.H, Wherry, E.J., Ahmed R., 및 Freeman G.J., The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature Immunology* (2007); 8: 239-245.
- [0022] 비특허 문헌 2: Dong H 등, Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* 2002 Aug; 8(8): 793-800.
- [0023] 비특허 문헌 3: Yang 등, PD-1 interaction contributes to the functional suppression of T-cell responses to human uveal melanoma cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jun; 49(6 (2008): 49: 2518-2525.
- [0024] 비특허 문헌 4: Ghebeh 등, The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia* (2006) 8: 190-198.
- [0025] 비특허 문헌 5: Hamanishi J 등, Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proceeding of the National Academy of Sciences* (2007): 104: 3360-3365.
- [0026] 비특허 문헌 6: Thompson RH 등, Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer. *Clinical genitourin Cancer* (2006): 5: 206-211.
- [0027] 비특허 문헌 7: Nomi, T. Sho, M., Akahori, T., 등, Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death- 1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research* (2007) ;13: 2151-2157.
- [0028] 비특허 문헌 8: Ohigashi Y 등, Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand 2 expression in human esophageal cancer. *Clin. Cancer Research* (2005): 11: 2947-2953.
- [0029] 비특허 문헌 9: Inman 등, PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer* (2007): 109: 1499-1505.
- [0030] 비특허 문헌 10: Shimauchi T 등, Augmented expression of programmed death-1 in both neoplastic and nonneoplastic CD4+ T-cells in adult T-cell Leukemia/ Lymphoma. *Int. J. Cancer* (2007): 121: 2585-2590.
- [0031] 비특허 문헌 11: Gao 등, Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research* (2009) 15: 971-979.

- [0032] 비특허 문헌 12: Nakanishi J., Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunol Immunother.* (2007) 56: 1173- 1182.
- [0033] 비특허 문헌 13: Hino 등, Tumor cell expression of programmed cell death-1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer* (2010): 116: 1757-1766.
- [0034] 비특허 문헌 14: Ghebeh H., Foxp3+ tregs and B7-H1+/PD-1+ T lymphocytes co-infiltrate the tumor tissues of high-risk breast cancer patients: implication for immunotherapy. *BMC Cancer.* 2008 Feb 23; 8:57.
- [0035] 비특허 문헌 15: Ahmadzadeh M. 등, Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood* (2009) 114: 1537-1544.
- [0036] 비특허 문헌 16: Thompson RH 등, PD-1 is expressed by tumor infiltrating cells and is associated with poor outcome for patients with renal carcinoma. *Clinical Cancer Research* (2007) 15: 1757-1761.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0037] 본 발명은 새로운 종양 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

- [0038] 본 발명자들은 예의 연구를 거듭한 결과, 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물과 PD-1 길항제의 병용 투여가 예상치 못한 항종양 효과를 나타냄으로써, 본 발명을 완성한 것을 발견하였다.
- [0039] 이에 따라, 본 개시내용은 하기와 같다.
- [0040] [1] 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물을 포함하는, 종양 치료용 약학적 조성물로서, 상기 약학적 조성물은 PD-1 길항제와 병용 투여되는 것인, 종양 치료용 약학적 조성물.
- [0041] [2] PD-1 길항제를 포함하는, 종양 치료용 약학적 조성물로서, 상기 약학적 조성물은 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물과 병용 투여되는 것인, 종양 치료용 약학적 조성물.
- [0042] [3] 상기 [1] 또는 [2]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물 및 PD-1 길항제는 동시에, 개별적으로, 연속적으로, 또는 시간 간격을 두고 투여되는, 약학적 조성물.
- [0043] [4-1] 상기 [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트인, 약학적 조성물.
- [0044] [4-2] 상기 [4-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 3 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 약학적 조성물.
- [0045] [4-3] 상기 [4-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 2 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 약학적 조성물.
- [0046] [4-4] 상기 [4-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 약 1.5 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 약학적 조성물.
- [0047] [4-5] 상기 [4-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 21일 주기의 제1일에 0.5 내지 1.4 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되거나, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 0.5 내지 1.5 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되는, 약학적 조성물.
- [0048] [5] 상기 [1] 내지 [4-5] 중 어느 하나에 있어서, 상기 PD-1 길항제는 항-PD-1 항체인, 약학적 조성물.
- [0049] [6-1] 상기 [5]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맵(Nivolumab), 펌브롤리주맵(Pembrolizumab), 세미플리맵(Cemiplimab), 신틸리맵(Sintilimab), 토리팔리맵(Toripalimab), 스파탈리주맵(Spartalizumab), 티셀렐리주

맙(Tislelizumab), 도스탈리맙(Dostarlimab), 캄렐리주맙(Camrelizumab), 게놀림주맙(Genolimzumab), 로다폴리맙(Lodapolimab), 레티판리맙(Retifanlimab), 발스틸리맙(Balstilimab), 세르플루리맙(Serplulimab), 부디갈리맙(Budigalimab), 프롤골리맙(Prolgolimab), 사산리맙(Sasanlimab), 세트렐리맙(Cetrelimab), 짐베렐리맙(Zimberelimumab), 펜폴리맙(Penpulimab), AMP-514, STI-A1110, ENUM388D4, ENUM244C8, GLS010, CS1003, BAT-1306, AK103, BI754091, LZM009, CMAB819, Sym021, SSI-361, JY034, HX008, ISU106 및 CX-188로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

- [0050] [6-2] 상기 [5]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 및 토리팔리맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.
- [0051] [6-3] 상기 [5]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙인, 약학적 조성물.
- [0052] [6-4] 상기 [6-3]에 있어서, 상기 니볼루맙은 2주마다 3 mg/kg(체중), 2주마다 240 mg, 3주마다 360 mg 또는 4주마다 480 mg으로 투여되는, 약학적 조성물.
- [0053] [6-5] 상기 [5]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙인, 약학적 조성물.
- [0054] [6-6] 상기 [6-5]에 있어서, 상기 펌브롤리주맙은 3주마다 200 mg으로 또는 6주마다 400 mg으로 투여되는, 약학적 조성물.
- [0055] [6-7] 상기 [5]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니볼루맙이며, 21일 주기의 제1일에 에리블린 메실레이트는 1.7 내지 2.1 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맙은 360 mg으로 정맥내 투여되는, 약학적 조성물.
- [0056] [6-8] 상기 [5]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니볼루맙이며, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 에리블린 메실레이트는 1.1 내지 1.4 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맙은 240 mg으로 정맥내 투여되는, 약학적 조성물.
- [0057] [7-1] 상기 [1] 내지 [6-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장직장암, 신암, 흉선 암종 또는 간내 담관암종인, 약학적 조성물.
- [0058] [7-2] 상기 [1] 내지 [6-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장직장암 또는 신암인, 약학적 조성물.
- [0059] [7-3] 상기 [1] 내지 [6-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암인, 약학적 조성물.
- [0060] [7-4] 상기 [1] 내지 [6-8] 중 어느 하나에 있어서, 표준 치료법 또는 또 다른 효과적인 치료법이 없는 진행성, 절제 불가능성, 또는 재발성 고형 종양이 있는 환자를 위한 것인, 약학적 조성물.
- [0061] [7-5] 상기 [1] 내지 [6-8] 중 어느 하나에 있어서, 확정 진단을 받았고 1차 화학치료법(또는 위암의 경우에는 2차 화학치료법) 동안 또는 이후에 의사의 판단 하에 질병이 진전되고 진행성 또는 재발성 암에 대한 다른 전신 화학치료법을 받지 않은, 절제 불가능성 위암, 식도암 또는 소세포 폐암이 있는 환자를 위한 것이고, 상기 환자는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법 및 2차 화학치료법으로서 탁산-기초 약물을 포함하는 화학치료법을 투여받은 위암 환자, 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물(단, 탁산-기초 약물을 포함하지 않음)을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 식도암 환자, 또는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 소세포 폐암 환자인, 약학적 조성물.
- [0062] [7-6] 상기 [1] 내지 [6-8] 중 어느 하나에 있어서, 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 겐시타빈과 시스플라틴의 병용 치료법 및 2차 치료법으로서 S-1과 레스미노스타트의 병용 치료법을 투여받은 간내 담관암종 환자를 위한, 또는 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 카르보플라틴과 파클리탁셀의 병용 치료법, 2차 치료법으로서 S-1 및 3차 치료법으로서 겐시타빈을 투여받은 흉선 암종 환자를 위한 것인, 약학적 조성물.
- [0063] [8] 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물을 포함하는 종양 치료제로서, 상기 치료제는 PD-1 길항제와 병용 투여되는, 종양 치료제.
- [0064] [9] PD-1 길항제를 포함하는 종양 치료제로서, 상기 치료제는 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물과 병용 투여되는, 종양 치료제.

- [0065] [10] 상기 [8] 또는 [9]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물 및 PD-1 길항제는 동시에, 개별적으로, 연속적으로, 또는 시간 간격을 두고 투여되는, 치료제.
- [0066] [11-1] 상기 [8] 내지 [10] 중 어느 하나에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트인, 치료제.
- [0067] [11-2] 상기 [11-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 3 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 치료제.
- [0068] [11-3] 상기 [11-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 2 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 치료제.
- [0069] [11-4] 상기 [11-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 약 1.5 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 치료제.
- [0070] [11-5] 상기 [11-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 21일 주기의 제1일에 0.5 내지 1.4 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되거나, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 0.5 내지 1.5 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되는, 치료제.
- [0071] [12] 상기 [8] 내지 [11-5] 중 어느 하나에 있어서, 상기 PD-1 길항제는 항-PD-1 항체인, 치료제.
- [0072] [13-1] 상기 [12]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 토리팔리맙, 스파탈리주맙, 티슬렐리주맙, 도스탈리맙, 캄렐리주맙, 게놀립주맙, 로다폴리맙, 레티판리맙, 발스틸리맙, 세르플루리맙, 부디갈리맙, 프롤골리맙, 사산리맙, 세트렐리맙, 짐베렐리맙, 펜폴리맙, AMP-514, STI-A1110, ENUM388D4, ENUM244C8, GLS010, CS1003, BAT-1306, AK103, BI754091, LZM009, CMAB819, Sym021, SSI-361, JY034, HX008, ISU106 및 CX-188로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치료제.
- [0073] [13-2] 상기 [12]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 및 토리팔리맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치료제.
- [0074] [13-3] 상기 [12]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙인, 치료제.
- [0075] [13-4] 상기 [13-3]에 있어서, 상기 니볼루맙은 2주마다 3 mg/kg(체중), 2주마다 240 mg, 3주마다 360 mg 또는 4주마다 480 mg으로 투여되는, 치료제.
- [0076] [13-5] 상기 [12]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙인, 치료제.
- [0077] [13-6] 상기 [13-5]에 있어서, 상기 펌브롤리주맙은 3주마다 200 mg으로 또는 6주마다 400 mg으로 투여되는, 치료제.
- [0078] [13-7] 상기 [12]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니볼루맙이며, 21일 주기의 제1일에 에리블린 메실레이트는 1.7 내지 2.1 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맙은 360 mg으로 정맥내 투여되는, 치료제.
- [0079] [13-8] 상기 [12]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니볼루맙이며, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 에리블린 메실레이트는 1.1 내지 1.4 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맙은 240 mg으로 정맥내 투여되는, 치료제.
- [0080] [14-1] 상기 [8] 내지 [13-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장직장암, 신암, 흉선 암종 또는 간내 담관암종인, 치료제.
- [0081] [14-2] 상기 [8] 내지 [13-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장직장암 또는 신암인, 치료제.
- [0082] [14-3] 상기 [8] 내지 [13-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암인, 치료제.
- [0083] [14-4] 상기 [8] 내지 [13-8] 중 어느 하나에 있어서, 표준 치료법 또는 또 다른 효과적인 치료법이 없는 진행성, 절제 불가능성, 또는 재발성 고형 종양이 있는 환자를 위한 것인, 치료제.

- [0084] [14-5] 상기 [8] 내지 [13-8] 중 어느 하나에 있어서, 확정 진단을 받았고 1차 화학치료법(또는 위암의 경우에는 2차 화학치료법) 동안 또는 이후에 의사의 판단 하에 질병이 진전되고 진행성 또는 재발성 암에 대한 다른 전신 화학치료법을 받지 않은, 절제 불가능성 위암, 식도암 또는 소세포 폐암이 있는 환자를 위한 것이고, 상기 환자는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법 및 2차 화학치료법으로서 탁산-기초 약물을 포함하는 화학치료법을 투여받은 위암 환자, 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물(단, 탁산-기초 약물을 포함하지 않음)을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 식도암 환자, 또는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 소세포 폐암 환자인, 치료제.
- [0085] [14-6] 상기 [8] 내지 [13-8] 중 어느 하나에 있어서, 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 겐시타빈과 시스플라틴의 병용 치료법 및 2차 치료법으로서 S-1과 레스미노스타트의 병용 치료법을 투여받은 간내 담관암종 환자를 위한, 또는 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 카르보플라틴과 파클리탁셀의 병용 치료법, 2차 치료법으로서 S-1 및 3차 치료법으로서 겐시타빈을 투여받은 흉선 암종 환자를 위한 것인, 치료제.
- [0086] [15] 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물 및 PD-1 길항제를, 종양 치료를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계를 포함하는, 종양의 치료 방법.
- [0087] [16] 상기 [15]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물 및 PD-1 길항제는 동시에, 개별적으로, 연속적으로, 또는 시간 간격을 두고 투여되는, 방법.
- [0088] [17-1] 상기 [15] 또는 [16]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트인, 방법.
- [0089] [17-2] 상기 [17-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 3 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 방법.
- [0090] [17-3] 상기 [17-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 2 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 방법.
- [0091] [17-4] 상기 [17-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 약 1.5 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 방법.
- [0092] [17-5] 상기 [17-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 21일 주기의 제1일에 0.5 내지 1.4 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되거나, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 0.5 내지 1.5 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되는, 방법.
- [0093] [18] 상기 [15] 내지 [17-5] 중 어느 하나에 있어서, 상기 PD-1 길항제는 항-PD-1 항체인, 방법.
- [0094] [19-1] 상기 [18]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니블루맙, 웹브롤리주맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 토리팔리맙, 스파탈리주맙, 티슬렐리주맙, 도스탈리맙, 캄렐리주맙, 게놀림주맙, 로다폴리맙, 레티판리맙, 발스틸리맙, 세르플루리맙, 부디갈리맙, 프롤골리맙, 사산리맙, 세트렐리맙, 짐베렐리맙, 펜폴리맙, AMP-514, STI-A1110, ENUM388D4, ENUM244C8, GLS010, CS1003, BAT-1306, AK103, BI754091, LZM009, CMAB819, Sym021, SSI-361, JY034, HX008, ISU106 및 CX-188로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0095] [19-2] 상기 [18]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니블루맙, 웹브롤리주맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 및 토리팔리맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0096] [19-3] 상기 [18]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니블루맙인, 방법.
- [0097] [19-4] 상기 [19-3]에 있어서, 상기 니블루맙은 2주마다 3 mg/kg(체중), 2주마다 240 mg, 3주마다 360 mg 또는 4주마다 480 mg으로 투여되는, 방법.
- [0098] [19-5] 상기 [18]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 웹브롤리주맙인, 방법.
- [0099] [19-6] 상기 [19-5]에 있어서, 상기 웹브롤리주맙은 3주마다 200 mg으로 또는 6주마다 400 mg으로 투여되는, 방법.
- [0100] [19-7] 상기 [18]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고

항-PD-1 항체는 니블루맙이며, 21일 주기의 제1일에 에리블린 메실레이트는 1.7 내지 2.1 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니블루맙은 360 mg으로 정맥내 투여되는, 방법.

- [0101] [19-8] 상기 [18]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니블루맙이며, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 에리블린 메실레이트는 1.1 내지 1.4 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니블루맙은 240 mg으로 정맥내 투여되는, 방법.
- [0102] [20-1] 상기 [15] 내지 [19-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장 직장암, 신암, 흉선 암종 또는 간내 담관암종인, 방법.
- [0103] [20-2] 상기 [15] 내지 [19-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장 직장암 또는 신암인, 방법.
- [0104] [20-3] 상기 [15] 내지 [19-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암인, 방법.
- [0105] [20-4] 상기 [15] 내지 [19-8] 중 어느 하나에 있어서, 표준 치료법 또는 또 다른 효과적인 치료법이 없는 진행성, 절제 불가능성, 또는 재발성 고형 종양이 있는 환자에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0106] [20-5] 상기 [15] 내지 [19-8] 중 어느 하나에 있어서, 확정 진단을 받았고 1차 화학치료법(또는 위암의 경우에는 2차 화학치료법) 동안 또는 이후에 의사의 판단 하에 질병이 진전되고 진행성 또는 재발성 암에 대한 다른 전신 화학치료법을 받지 않은, 절제 불가능성 위암, 식도암 또는 소세포 폐암이 있는 환자에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 환자는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법 및 2차 화학치료법으로서 탁산-기초 약물을 포함하는 화학치료법을 투여받은 위암 환자, 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물(단, 탁산-기초 약물을 포함하지 않음)을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 식도암 환자, 또는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 소세포 폐암 환자인, 방법.
- [0107] [20-6] 상기 [15] 내지 [19-8] 중 어느 하나에 있어서, 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 겐시타빈과 시스플라틴의 병용 치료법 및 2차 치료법으로서 S-1과 레스미노스타트의 병용 치료법을 투여받은 간내 담관암종 환자에게, 또는 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 카르보플라틴과 파클리탁셀의 병용 치료법, 2차 치료법으로서 S-1 및 3차 치료법으로서 겐시타빈을 투여받은 흉선 암종 환자를 위해 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0108] [21] 종양 치료용 약학적 조성물의 제조에 있어서 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도로서, 상기 약학적 조성물은 PD-1 길항제와 병용 투여되는, 용도.
- [0109] [22] 종양 치료용 약학적 조성물의 제조에 있어서 PD-1 길항제의 용도로서, 상기 약학적 조성물은 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물과 병용 투여되는, 용도.
- [0110] [23] 상기 [21] 또는 [22]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물 및 PD-1 길항제는 동시에, 개별적으로, 연속적으로, 또는 시간 간격을 두고 투여되는, 용도.
- [0111] [24-1] 상기 [21] 내지 [23] 중 어느 하나에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트인, 용도.
- [0112] [24-2] 상기 [24-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 3 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 용도.
- [0113] [24-3] 상기 [24-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 2 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 용도.
- [0114] [24-4] 상기 [24-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 약 1.5 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 용도.
- [0115] [24-5] 상기 [24-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 21일 주기의 제1일에 0.5 내지 1.4 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되거나, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 0.5 내지 1.5 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되는, 용도.

- [0116] [25] 상기 [21] 내지 [24-5] 중 어느 하나에 있어서, 상기 PD-1 길항제는 항-PD-1 항체인, 용도.
- [0117] [26-1] 상기 [25]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 신털리맙, 토리팔리맙, 스파탈리주맙, 티슬렐리주맙, 도스탈리맙, 캄렐리주맙, 게놀림주맙, 로다폴리맙, 레티판리맙, 발스틸리맙, 세르플루리맙, 부디갈리맙, 프롤골리맙, 사산리맙, 세트렐리맙, 짐베렐리맙, 펜폴리맙, AMP-514, STI-A1110, ENUM388D4, ENUM244C8, GLS010, CS1003, BAT-1306, AK103, BI754091, LZM009, CMAB819, Sym021, SSI-361, JY034, HX008, ISU106 및 CX-188로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0118] [26-2] 상기 [25]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 신털리맙, 및 토리팔리맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0119] [26-3] 상기 [25]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙인, 용도.
- [0120] [26-4] 상기 [26-3]에 있어서, 상기 니볼루맙은 2주마다 3 mg/kg(체중), 2주마다 240 mg, 3주마다 360 mg 또는 4주마다 480 mg으로 투여되는, 용도.
- [0121] [26-5] 상기 [25]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙인, 용도.
- [0122] [26-6] 상기 [26-5]에 있어서, 상기 펌브롤리주맙은 3주마다 200 mg으로 또는 6주마다 400 mg으로 투여되는, 용도.
- [0123] [26-7] 상기 [25]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니볼루맙이며, 21일 주기의 제1일에 에리블린 메실레이트는 1.7 내지 2.1 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맙은 360 mg으로 정맥내 투여되는, 용도.
- [0124] [26-8] 상기 [25]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니볼루맙이며, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 에리블린 메실레이트는 1.1 내지 1.4 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맙은 240 mg으로 정맥내 투여되는, 용도.
- [0125] [27-1] 상기 [21] 내지 [26-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장 직장암, 신암, 흉선 암종 또는 간내 담관암종인, 용도.
- [0126] [27-2] 상기 [21] 내지 [26-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장 직장암 또는 신암인, 용도.
- [0127] [27-3] 상기 [21] 내지 [26-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암인, 용도.
- [0128] [27-4] 상기 [21] 내지 [26-8] 중 어느 하나에 있어서, 표준 치료법 또는 또 다른 효과적인 치료법이 없는 진행성, 절제 불능성, 또는 재발성 고형 종양이 있는 환자를 위한 것인, 용도.
- [0129] [27-5] 상기 [21] 내지 [26-8] 중 어느 하나에 있어서, 확정 진단을 받았고 1차 화학치료법(또는 위암의 경우에는 2차 화학치료법) 동안 또는 이후에 의사의 판단 하에 질병이 진전되고 진행성 또는 재발성 암에 대한 다른 진신 화학치료법을 받지 않은, 절제 불능성 위암, 식도암 또는 소세포 폐암이 있는 환자를 위한 것이고, 상기 환자는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법 및 2차 화학치료법으로서 탁산-기초 약물을 포함하는 화학치료법을 투여받은 위암 환자, 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물(단, 탁산-기초 약물을 포함하지 않음)을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 식도암 환자, 또는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 소세포 폐암 환자인, 용도.
- [0130] [27-6] 상기 [21] 내지 [26-8] 중 어느 하나에 있어서, 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 겐시타빈과 시스플라틴의 병용 치료법 및 2차 치료법으로서 S-1과 레스미노스타트의 병용 치료법을 투여받은 간내 담관암종 환자를 위한, 또는 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 카르보플라틴과 파클리탁셀의 병용 치료법, 2차 치료법으로서 S-1 및 3차 치료법으로서 겐시타빈을 투여받은 흉선 암종 환자를 위한 것인, 용도.
- [0131] [28] 종양 치료에 사용하기 위한 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물로서, 상기 리포솜 조성물은 PD-1 길항제와 병용 투여되는, 리포솜 조성물.
- [0132] [29] 종양 치료에 사용하기 위한 PD-1 길항제로서, 상기 PD-1 길항제는 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물과 병용 투여되는, PD-1 길항제.

- [0133] [30] 상기 [28] 또는 [29]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물 및 PD-1 길항제는 동시에, 개별적으로, 연속적으로, 또는 시간 간격을 두고 투여되는, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0134] [31-1] 상기 [28] 내지 [30] 중 어느 하나에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트인, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0135] [31-2] 상기 [31-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 3 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0136] [31-3] 상기 [31-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 2 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0137] [31-4] 상기 [31-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 약 1.5 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0138] [31-5] 상기 [31-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 21일 주기의 제1일에 0.5 내지 1.4 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되거나, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 0.5 내지 1.5 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되는, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0139] [32] 상기 [28] 내지 [31-5] 중 어느 하나에 있어서, 상기 PD-1 길항제는 항-PD-1 항체인, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0140] [33-1] 상기 [32]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니블루맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 토리팔리맙, 스파탈리주맙, 티슬렐리주맙, 도스탈리맙, 캄렐리주맙, 게놀립주맙, 로다폴리맙, 레티관리맙, 발스틸리맙, 세르플루리맙, 부디갈리맙, 프롤골리맙, 사산리맙, 세트렐리맙, 짐베렐리맙, 펜폴리맙, AMP-514, STI-A1110, ENUM388D4, ENUM244C8, GLS010, CS1003, BAT-1306, AK103, BI754091, LZM009, CMAB819, Sym021, SSI-361, JY034, HX008, ISU106 및 CX-188로 이루어진 군으로부터 선택되는, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0141] [33-2] 상기 [32]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니블루맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 및 토리팔리맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0142] [33-3] 상기 [32]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니블루맙인, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0143] [33-4] 상기 [33-3]에 있어서, 상기 니블루맙은 2주마다 3 mg/kg(체중), 2주마다 240 mg, 3주마다 360 mg 또는 4주마다 480 mg으로 투여되는, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0144] [33-5] 상기 [32]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙인, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0145] [33-6] 상기 [33-5]에 있어서, 상기 펌브롤리주맙은 3주마다 200 mg으로 또는 6주마다 400 mg으로 투여되는, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0146] [33-7] 상기 [32]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니블루맙이며, 21일 주기의 제1일에 에리블린 메실레이트는 1.7 내지 2.1 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니블루맙은 360 mg으로 정맥내 투여되는, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0147] [33-8] 상기 [32]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니블루맙이며, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 에리블린 메실레이트는 1.1 내지 1.4 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니블루맙은 240 mg으로 정맥내 투여되는, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0148] [34-1] 상기 [28] 내지 [33-8]에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장직장암, 신암, 흉선 암종 또는 간내 담관암종인, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0149] [34-2] 상기 [28] 내지 [33-8]에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장직장암 또는 신암인, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0150] [34-3] 상기 [28] 내지 [33-8]에 있어서, 상기 종양은 유방암인, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.

- [0151] [34-4] 상기 [28] 내지 [33-8] 중 어느 하나에 있어서, 표준 치료법 또는 또 다른 효과적인 치료법이 없는 진행성, 절제 불가능성, 또는 재발성 고형 종양이 있는 환자를 위한 것인, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0152] [34-5] 상기 [28] 내지 [33-8] 중 어느 하나에 있어서, 확정 진단을 받았고 1차 화학치료법(또는 위암의 경우에는 2차 화학치료법) 동안 또는 이후에 의사의 판단 하에 질병이 진전되고 진행성 또는 재발성 암에 대한 다른 전신 화학치료법을 받지 않은, 절제 불가능성 위암, 식도암 또는 소세포 폐암이 있는 환자를 위한 것이고, 상기 환자는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법 및 2차 화학치료법으로서 타산-기초 약물을 포함하는 화학치료법을 투여받은 위암 환자, 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물(단, 타산-기초 약물을 포함하지 않음)을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 식도암 환자, 또는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 소세포 폐암 환자인, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0153] [34-6] 상기 [28] 내지 [33-8] 중 어느 하나에 있어서, 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 겐시타빈과 시스플라틴의 병용 치료법 및 2차 치료법으로서 S-1과 레스미노스타트의 병용 치료법을 투여받은 간내 담관암종 환자를 위한, 또는 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 카르보플라틴과 파클리탁셀의 병용 치료법, 2차 치료법으로서 S-1 및 3차 치료법으로서 겐시타빈을 투여받은 흉선 암종 환자를 위한 것인, 리포솜 조성물 또는 PD-1 길항제.
- [0154] [35] 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물을 포함하는 제형 및 PD-1 길항제를 포함하는 제형을 포함하는, 종양 치료용 키트.
- [0155] [36] 상기 [35]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물 및 PD-1 길항제는 동시에, 개별적으로, 연속적으로, 또는 시간 간격을 두고 투여되는, 키트.
- [0156] [37-1] 상기 [35] 또는 [36]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트인, 키트.
- [0157] [37-2] 상기 [37-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 3 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 키트.
- [0158] [37-3] 상기 [37-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 2 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 키트.
- [0159] [37-4] 상기 [37-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 약 1.5 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 키트.
- [0160] [37-5] 상기 [37-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 21일 주기의 제1일에 0.5 내지 1.4 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되거나, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 0.5 내지 1.5 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되는, 키트.
- [0161] [38] 상기 [35] 내지 [37-5] 중 어느 하나에 있어서, 상기 PD-1 길항제는 항-PD-1 항체인, 키트.
- [0162] [39-1] 상기 [38]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니블루맙, 웹브롤리주맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 토리팔리맙, 스파탈리주맙, 티슬렐리주맙, 도스탈리맙, 캄렐리주맙, 게놀리주맙, 로다폴리맙, 레티판리맙, 발스틸리맙, 세르플루리맙, 부디갈리맙, 프롤골리맙, 사산리맙, 세트렐리맙, 짐베렐리맙, 펜폴리맙, AMP-514, STI-A1110, ENUM388D4, ENUM244C8, GLS010, CS1003, BAT-1306, AK103, BI754091, LZM009, CMAB819, Sym021, SSI-361, JY034, HX008, ISU106 및 CX-188로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.
- [0163] [39-2] 상기 [38]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니블루맙, 웹브롤리주맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 및 토리팔리맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.
- [0164] [39-3] 상기 [38]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니블루맙인, 키트.
- [0165] [39-4] 상기 [39-3]에 있어서, 상기 니블루맙은 2주마다 3 mg/kg(체중), 2주마다 240 mg, 3주마다 360 mg 또는 4주마다 480 mg으로 투여되는, 키트.
- [0166] [39-5] 상기 [38]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 웹브롤리주맙인, 키트.

- [0167] [39-6] 상기 [39-5]에 있어서, 상기 캄브롤리주맵은 3주마다 200 mg으로 6주마다 400 mg으로 투여되는, 키트.
- [0168] [39-7] 상기 [38]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니볼루맵이며, 21일 주기의 제1일에 에리블린 메실레이트는 1.7 내지 2.1 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맵은 360 mg으로 정맥내 투여되는, 키트.
- [0169] [39-8] 상기 [38]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니볼루맵이며, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 에리블린 메실레이트는 1.1 내지 1.4 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맵은 240 mg으로 정맥내 투여되는, 키트.
- [0170] [40-1] 상기 [35] 내지 [39-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장 직장암, 신암, 흉선 암종 또는 간내 담관암종인, 키트.
- [0171] [40-2] 상기 [35] 내지 [39-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장 직장암 또는 신암인, 키트.
- [0172] [40-3] 상기 [35] 내지 [39-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암인, 키트.
- [0173] [40-4] 상기 [35] 내지 [39-8] 중 어느 하나에 있어서, 표준 치료법 또는 또 다른 효과적인 치료법이 없는 진행성, 절제 불가능성, 또는 재발성 고형 종양이 있는 환자를 위한 것인, 키트.
- [0174] [40-5] 상기 [35] 내지 [39-8] 중 어느 하나에 있어서, 확정 진단을 받았고 1차 화학치료법(또는 위암의 경우에는 2차 화학치료법) 동안 또는 이후에 의사의 판단 하에 질병이 진전되고 진행성 또는 재발성 암에 대한 다른 전신 화학치료법을 받지 않은, 절제 불가능성 위암, 식도암 또는 소세포 폐암이 있는 환자를 위한 것이고, 상기 환자는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법 및 2차 화학치료법으로서 타산-기초 약물을 포함하는 화학치료법을 투여받은 위암 환자, 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물(단, 타산-기초 약물을 포함하지 않음)을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 식도암 환자, 또는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 소세포 폐암 환자인, 키트.
- [0175] [40-6] 상기 [35] 내지 [39-8] 중 어느 하나에 있어서, 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 겐시타빈과 시스플라틴의 병용 치료법 및 2차 치료법으로서 S-1과 레스미노스타트의 병용 치료법을 투여받은 간내 담관암종 환자를 위한, 또는 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 카르보플라틴과 파클리탁셀의 병용 치료법, 2차 치료법으로서 S-1 및 3차 치료법으로서 겐시타빈을 투여받은 흉선 암종 환자를 위한 것인, 키트.
- [0176] [41] 상기 [1] 내지 [7-6] 중 어느 하나에 있어서 또는 상기 [8] 내지 [14-6] 중 어느 하나에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함하는, 약학적 조성물 또는 치료제.
- [0177] [42] 종양 치료제로서, 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물을 포함하는 제형, 및 PD-1 길항제를 포함하는 제형은 동시에, 개별적으로, 연속적으로, 또는 시간 간격을 두고 투여되는, 종양 치료제.
- [0178] [43-1] 상기 [42]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트인, 종양 치료제.
- [0179] [43-2] 상기 [43-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 3 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 종양 치료제.
- [0180] [43-3] 상기 [43-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 2 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 종양 치료제.
- [0181] [43-4] 상기 [43-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 약 1.5 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 종양 치료제.
- [0182] [43-5] 상기 [43-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 21일 주기의 제1일에 0.5 내지 1.4 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되거나, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 0.5 내지 1.5 mg/m²

(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되는, 종양 치료제.

- [0183] [44] 상기 [42] 내지 [43-5] 중 어느 하나에 있어서, 상기 PD-1 길항제는 항-PD-1 항체인, 종양 치료제.
- [0184] [45-1] 상기 [44]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 토리팔리맙, 스파탈리주맙, 티슬렐리주맙, 도스탈리맙, 캄렐리주맙, 게놀립주맙, 로다폴리맙, 레티판리맙, 발스틸리맙, 세르플루리맙, 부디갈리맙, 프롤골리맙, 사산리맙, 세트렐리맙, 짐베렐리맙, 펜폴리맙, AMP-514, STI-A1110, ENUM388D4, ENUM244C8, GLS010, CS1003, BAT-1306, AK103, BI754091, LZM009, CMAB819, Sym021, SSI-361, JY034, HX008, ISU106 및 CX-188로 이루어진 군으로부터 선택되는, 종양 치료제.
- [0185] [45-2] 상기 [44]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 및 토리팔리맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 종양 치료제.
- [0186] [45-3] 상기 [44]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙인, 종양 치료제.
- [0187] [45-4] 상기 [45-3]에 있어서, 상기 니볼루맙은 2주마다 3 mg/kg(체중), 2주마다 240 mg, 3주마다 360 mg 또는 4주마다 480 mg으로 투여되는, 종양 치료제.
- [0188] [45-5] 상기 [44]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙인, 종양 치료제.
- [0189] [45-6] 상기 [45-5]에 있어서, 상기 펌브롤리주맙은 3주마다 200 mg으로 6주마다 400 mg으로 투여되는, 종양 치료제.
- [0190] [45-7] 상기 [44]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니볼루맙이며, 21일 주기의 제1일에 에리블린 메실레이트는 1.7 내지 2.1 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맙은 360 mg으로 정맥내 투여되는, 종양 치료제.
- [0191] [45-8] 상기 [44]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니볼루맙이며, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 에리블린 메실레이트는 1.1 내지 1.4 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맙은 240 mg으로 정맥내 투여되는, 종양 치료제.
- [0192] [46-1] 상기 [42] 내지 [45-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장 직장암, 신암, 흉선 암종 또는 간내 담관암종인, 종양 치료제.
- [0193] [46-2] 상기 [42] 내지 [45-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장 직장암 또는 신암인, 종양 치료제.
- [0194] [46-3] 상기 [42] 내지 [45-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암인, 종양 치료제.
- [0195] [46-4] 상기 [42] 내지 [45-8] 중 어느 하나에 있어서, 표준 치료법 또는 또 다른 효과적인 치료법이 없는 진행성, 절제 불가능성, 또는 재발성 고형 종양이 있는 환자를 위한 것인, 종양 치료제.
- [0196] [46-5] 상기 [42] 내지 [45-8] 중 어느 하나에 있어서, 확정 진단을 받았고 1차 화학치료법(또는 위암의 경우에는 2차 화학치료법) 동안 또는 이후에 의사의 판단 하에 질병이 진전되고 진행성 또는 재발성 암에 대한 다른 진신 화학치료법을 받지 않은, 절제 불가능성 위암, 식도암 또는 소세포 폐암이 있는 환자를 위한 것이고, 상기 환자는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법 및 2차 화학치료법으로서 타산-기초 약물을 포함하는 화학치료법을 투여받은 위암 환자, 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물(단, 타산-기초 약물을 포함하지 않음)을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 식도암 환자, 또는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 소세포 폐암 환자인, 종양 치료제.
- [0197] [46-6] 상기 [42] 내지 [45-8] 중 어느 하나에 있어서, 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 겐시타빈과 시스플라틴의 병용 치료법 및 2차 치료법으로서 S-1과 레스미노스타트의 병용 치료법을 투여받은 간내 담관암종 환자를 위한, 또는 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 카르보플라틴과 파클리탁셀의 병용 치료법, 2차 치료법으로서 S-1 및 3차 치료법으로서 겐시타빈을 투여받은 흉선 암종 환자를 위한 것인, 종양 치료제.
- [0198] [47] 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물, 및 PD-1 길항제를 포함하는, 종양 치료용 조합물.
- [0199] [48] 상기 [47]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물 및

PD-1 길항제는 동시에, 개별적으로, 연속적으로, 또는 시간 간격을 두고 투여되는, 조합물.

- [0200] [49-1] 상기 [48] 또는 [49]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트인, 조합물.
- [0201] [49-2] 상기 [49-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 3 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 조합물.
- [0202] [49-3] 상기 [49-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 0.5 내지 2 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 조합물.
- [0203] [49-4] 상기 [49-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 1주, 2주 또는 3주에 1회 약 1.5 mg/m²(체표면적)로 투여되는, 조합물.
- [0204] [49-5] 상기 [49-1]에 있어서, 상기 에리블린 메실레이트는 21일 주기의 제1일에 0.5 내지 1.4 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되거나, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 0.5 내지 1.5 mg/m²(체표면적) 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되는, 조합물.
- [0205] [50] 상기 [47] 내지 [49-5] 중 어느 하나에 있어서, 상기 PD-1 길항제는 항-PD-1 항체인, 조합물.
- [0206] [51-1] 상기 [50]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 토리팔리맙, 스파탈리주맙, 티슬렐리주맙, 도스탈리맙, 캄렐리주맙, 게놀립주맙, 로다폴리맙, 레티판리맙, 발스틸리맙, 세르플루리맙, 부디갈리맙, 프롤골리맙, 사산리맙, 세트렐리맙, 짐베렐리맙, 펜폴리맙, AMP-514, STI-A1110, ENUM388D4, ENUM244C8, GLS010, CS1003, BAT-1306, AK103, BI754091, LZM009, CMAB819, Sym021, SSI-361, JY034, HX008, ISU106 및 CX-188로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조합물.
- [0207] [51-2] 상기 [50]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 및 토리팔리맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조합물.
- [0208] [51-3] 상기 [50]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙인, 조합물.
- [0209] [51-4] 상기 [51-3]에 있어서, 상기 니볼루맙은 2주마다 3 mg/kg(체중), 2주마다 240 mg, 3주마다 360 mg 또는 4주마다 480 mg으로 투여되는, 조합물.
- [0210] [51-5] 상기 [50]에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙인, 조합물.
- [0211] [51-6] 상기 [51-5]에 있어서, 상기 펌브롤리주맙은 3주마다 200 mg으로 또는 6주마다 400 mg으로 투여되는, 조합물.
- [0212] [51-7] 상기 [50]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니볼루맙이며, 21일 주기의 제1일에 에리블린 메실레이트는 1.7 내지 2.1 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맙은 360 mg으로 정맥내 투여되는, 조합물.
- [0213] [51-8] 상기 [50]에 있어서, 상기 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린 메실레이트이고 항-PD-1 항체는 니볼루맙이며, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 에리블린 메실레이트는 1.1 내지 1.4 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맙은 240 mg으로 정맥내 투여되는, 조합물.
- [0214] [52-1] 상기 [47] 내지 [51-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장 직장암, 신암, 흉선 암종 또는 간내 담관암종인, 조합물.
- [0215] [52-2] 상기 [47] 내지 [51-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장 직장암 또는 신암인, 조합물.
- [0216] [52-3] 상기 [47] 내지 [51-8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양은 유방암인, 조합물.
- [0217] [52-4] 상기 [47] 내지 [51-8] 중 어느 하나에 있어서, 표준 치료법 또는 또 다른 효과적인 치료법이 없는 진행성, 절제 불가능성, 또는 재발성 고형 종양이 있는 환자를 위한 것인, 조합물.
- [0218] [52-5] 상기 [47] 내지 [51-8] 중 어느 하나에 있어서, 확정 진단을 받았고 1차 화학치료법(또는 위암의 경우에

는 2차 화학치료법) 동안 또는 이후에 의사의 판단 하에 질병이 진단되고 진행성 또는 재발성 암에 대한 다른 전신 화학치료법을 받지 않은, 절제 불능성 위암, 식도암 또는 소세포 폐암이 있는 환자를 위한 것이고, 상기 환자는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법 및 2차 화학치료법으로서 탁산-기초 약물을 포함하는 화학치료법을 투여받은 위암 환자, 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물(단, 탁산-기초 약물을 포함하지 않음)을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 식도암 환자, 또는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 소세포 폐암 환자인, 조합물.

[0219] [52-6] 상기 [47] 내지 [51-8] 중 어느 하나에 있어서, 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 겐시타빈과 시스플라틴의 병용 치료법 및 2차 치료법으로서 S-1과 레스미노스타트의 병용 치료법을 투여받은 간내 담관암종 환자를 위한, 또는 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 카르보플라틴과 파클리탁셀의 병용 치료법, 2차 치료법으로서 S-1 및 3차 치료법으로서 겐시타빈을 투여받은 흉선 암종 환자를 위한 것인, 조합물.

발명의 효과

[0220] 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리포솜 조성물과 PD-1 길항제의 병용 투여는 예상치 못한 항종양 효과를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0221] 도 1은 0.1 mg/kg 용량의 에리블린 메실레이트를 포함하는 리포솜 제형과 항-PD-1 항체의 병용 치료가 종양 성장에 미치는 영향을 예시하는 그래프이다.

도 2는 0.1 mg/kg 용량의 에리블린 메실레이트를 포함하는 리포솜 제형과 항-PD-1 항체의 병용 치료가 Tx5에 미치는 영향을 예시하는 그래프이다.

도 3은 0.3 mg/kg 용량의 에리블린 메실레이트를 포함하는 리포솜 제형과 항-PD-1 항체의 병용 치료가 종양 성장에 미치는 영향을 예시하는 그래프이다.

도 4는 0.3 mg/kg 용량의 에리블린 메실레이트를 포함하는 리포솜 제형과 항-PD-1 항체의 병용 치료가 Tx5에 미치는 영향을 예시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0222] 본 개시내용의 구현예는 하기에 기재될 것이다. 하기 구현예는 본 개시내용을 설명하기 위한 목적에 대한 예시이고 본 개시내용을 이들 구현예로만 제한하려는 것이 아니다. 본 개시내용은 이의 사상으로부터 벗어나지 않는 한 다양한 형태로 수행될 수 있다.

[0223] 본 개시내용에서 리포솜 조성물은 에리블린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(이하에서 "에리블린 등"으로 지칭됨)을 포함한다.

[0224] 본 개시내용에서, "약학적으로 허용 가능한 염"은 무기산 염 또는 유기산 염일 수 있고, 이것이 에리블린과 염을 형성하는 한 특별히 제한되지 않으며, 이의 예는 하이드로클로라이드, 설페이트, 시트레이트, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 니트레이트, 비설페이트, 포스페이트, 슈퍼포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카리네이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메실레이트(메탄설포네이트), 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 및 파모에이트를 포함한다. 일 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 하이드로클로라이드, 설페이트, 아세테이트, 포스페이트, 시트레이트, 및 메실레이트이다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 메실레이트이다.

[0225] 에리블린의 약학적으로 허용 가능한 염은 에리블린과 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 나트륨, 아연, 또는 디에탄올아민의 염일 수 있다.

[0226] 본 개시내용에서, 에리블린 등의 예는 에리블린 메실레이트를 포함한다.

[0227] 에리블린 등은 특허 문헌 1 또는 미국 특허 제6214865호에 기재된 화합물 또는 이의 염이고, 항종양 활성 및 항유사분열 활성을 포함하여 약물학적 활성을 갖는다. 특허 문헌 1은, 에리블린 등이 항종양제로서 흑색종, 섬유육종, 단핵구성 백혈병, 결장암, 난소암, 유방암, 골육종, 전립선암, 폐암, 및 ras-형질전환된 섬유아세포에 대

해 항중양 활성을 가짐을 개시한다. 에리블린 등은 특허 문헌 1 내지 3에 기재된 생성 방법에 의해 수득된다.

- [0228] 본 개시내용에서, "리포솜"은 지질 이중층에 의해 둘러싸인 내부상을 갖는 폐쇄형 미세소낭을 의미한다. 리포솜은 작은 단일라멜라 리포솜(SUV: 작은 단일라멜라 소낭), 큰 단일라멜라 리포솜(LUV: 큰 단일라멜라 소낭), 추가의 큰 단일라멜라 리포솜(GUV: 거대 단일라멜라 소낭), 복수의 동심원 막을 갖는 멀티라멜라 리포솜(MLV: 멀티라멜라 소낭), 복수의 비-동심원, 불규칙한 막을 갖는 리포솜(MVV: 멀티소낭성 소낭) 등을 포함한다.
- [0229] 본 개시내용에서, "리포솜 내부상"은 리포솜 지질 이중층에 의해 둘러싸인 수성 영역을 의미하고, "내부 수성상" 및 "리포솜 내부 수성상"과 동의어로 사용된다. "리포솜 외부상"은 리포솜이 액체에 분산될 때 리포솜 지질 이중층에 의해 둘러싸이지 않은 영역(즉, 내부상 및 지질 이중층을 제외한 영역)을 의미한다.
- [0230] 본 개시내용에서, "리포솜 조성물"은 리포솜을 포함하고 리포솜 내부상에 에리블린 등을 추가로 포함하는 조성물을 의미한다. 본 개시내용에서, 리포솜 조성물은 고체 및 액체 조성물을 포함한다.
- [0231] 본 개시내용에서, "리포솜 분산액"은, 에리블린 등이 아직 리포솜 내부상 내로 캡슐화되지 않은 리포솜을 포함하는 조성물을 의미한다.
- [0232] 본 개시내용에서, "리포솜 준비액(preparatory liquid)"은, 에리블린 등을 리포솜 내부상 내로 캡슐화하기 위해 리포솜 외부상의 조정이 아직 수행되지 않은 리포솜을 포함하는 조성물을 의미한다.
- [0233] [지질]
- [0234] 일 구현예에서, 리포솜은 바람직하게는 인지질 및/또는 인지질 유도체를 막 구성요소로서 포함한다.
- [0235] 인지질 및/또는 인지질 유도체의 예는 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜콜린, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜글리세롤, 카르디오페인, 스펅고미엘린, 세라마이드 포스포릴에탄올아민, 세라마이드 포스포릴글리세롤, 세라마이드 포스포릴글리세롤포스페이트, 1,2-디미리스토일-1,2-데옥시포스파티딜 콜린, 플라스말로겐, 및 포스파티데이트를 포함한다.
- [0236] 인지질 및/또는 인지질 유도체는 이들 중 하나일 수 있거나 이들 중 2개 이상의 조합물일 수 있다.
- [0237] 인지질 및/또는 인지질 유도체 내 지방산 잔기는 특별히 제한되지 않으며, 이의 예는 12개 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 포화된 또는 불포화된 지방산 잔기를 포함하고, 이의 구체적인 예는 지방산, 예컨대 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 및 리놀레산으로부터 유래되는 아실 기를 포함한다. 인지질 및/또는 인지질 유도체로서, 천연 생성물, 예컨대 난황 레시틴 및 콩 레시틴, 및 부분적으로 수소화된 난황 레시틴, (완전히) 수소화된 난황 레시틴, 부분적으로 수소화된 콩 레시틴, 및 (완전히) 수소화된 콩 레시틴으로부터 유래된 인지질 등이 사용될 수 있으며, 여기서, 불포화된 지방산 잔기는 부분적으로 또는 완전히 수소화된다.
- [0238] 리포솜의 제조에 사용되는 인지질 및/또는 인지질 유도체의 배합량(물분율)은 특별히 제한되지 않으며, 일 구현예에서, 총 리포솜 막 구성요소를 기준으로 10% 내지 80%, 특정 구현예에서 30% 내지 60%이다.
- [0239] 본 개시내용에서, 리포솜은 인지질 및/또는 인지질 유도체 이외에, 막 구성요소로서 스테롤의 종류, 예컨대 콜레스테롤 및 콜레스탄올 및 막 안정화제로서 8개 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 포화된 또는 불포화된 아실기를 갖는 지방산의 종류, 및 항산화제, 예컨대 α -토코페롤을 포함할 수 있다.
- [0240] 리포솜의 제조에 사용되는 스테롤의 배합량(물분율)은 특별히 제한되지 않으며, 일 구현예에서, 총 리포솜 막 구성요소를 기준으로 1% 내지 60%, 10% 내지 50%, 또는 30% 내지 50%이다.
- [0241] 지방산의 배합량(물분율)은 특별히 제한되지 않으며, 일 구현예에서, 총 리포솜 막 구성요소를 기준으로 0% 내지 30%, 0% 내지 20%, 또는 0% 내지 10%이다.
- [0242] 항산화제의 배합량(물분율)은 항산화제 효과를 제공하는 양이 첨가되는 한 특별히 제한되지 않으며, 이는 일 구현예에서, 총 리포솜 막 구성요소를 기준으로 0% 내지 15%, 0% 내지 10%, 또는 0% 내지 5%이다.
- [0243] 본 개시내용에서, 리포솜은 기능적 지질 또는 변형된 지질을 막 구성요소로서 포함할 수 있다.
- [0244] 기능적 지질의 예는 혈액-보유 지질 유도체, 온도 변화-민감성 지질 유도체, 및 pH-민감성 지질 유도체를 포함한다.
- [0245] 변형된 지질의 예는 PEG화된 지질, 당지질, 항체-변형된 지질, 및 펩타이드-변형된 지질을 포함한다.
- [0246] 혈액-보유 지질 유도체의 예는 폴리에틸렌 글리콜 유도체(예컨대 메톡시 폴리에틸렌 글리콜 축합물), 예컨대 포

스포에탄올아민과 메톡시 폴리에틸렌 글리콜의 축합 생성물: N-(카르보닐-메톡시 폴리에틸렌 글리콜-2000)-1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, N-(카르보닐-메톡시 폴리에틸렌 글리콜-5000)-1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, N-(카르보닐-메톡시 폴리에틸렌 글리콜-750)-1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, N-(카르보닐-메톡시 폴리에틸렌 글리콜-2000)-1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, (MPEG2000-디스테아로일포스파티딜에탄올아민), 및 N-(카르보닐-메톡시 폴리에틸렌 글리콜-5000)-1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민을 포함한다.

- [0247] 리포솜의 제조에 사용되는 혈액-보유 지질 유도체의 배합량(물분율)은 특별히 제한되지 않으며, 일 구현예에서, 총 리포솜 막 구성요소를 기준으로 0% 내지 50%, 0% 내지 30%, 또는 0% 내지 20%이다.
- [0248] 온도 변화-민감성 지질 유도체의 예는 디팔미토일포스파티딜콜린을 포함한다. 온도 변화-민감성 지질 유도체를 리포솜에 포함시킴으로써, 특정 온도에서 리포솜을 분열시키며, 리포솜의 표면 특성을 변화시키는 것 등이 가능해진다. 더욱이, 이를 표적 부위, 예컨대 종양의 가열과 조합함으로써, 표적 부위에서 리포솜을 분열시키고 표적 부위에서 방출된 활성 화합물을 갖는 것 등이 가능해진다.
- [0249] pH-민감성 지질 유도체의 예는 디올레오일포스파티딜에탄올아민을 포함한다. pH-민감성 지질 유도체를 리포솜에 포함시킴으로써, 리포솜이 세포내이입에 의해 세포에 흡수될 때 리포솜 및 엔도솜의 막 융합을 촉진하고 세포질로의 활성 화합물의 전달을 향상시키는 것 등이 가능해진다.
- [0250] 당지질, 항체-변형된 지질, 및 펩타이드-변형된 지질의 예는 당, 항체, 또는 표적 세포 또는 표적 조직에 대해 친화도를 갖는 펩타이드에 연결된 지질을 포함한다. 변형된 지질의 사용은 리포솜을 표적 세포 또는 표적 조직으로 능동적으로 전달하는 것을 가능하게 한다.
- [0251] 실제로 허용 가능한 수준의 막 투과도를 갖는 리포솜에 대한 막 구성요소의 조성물은 활성 화합물, 표적 조직 등에 따라 당업자에 의해 적절하게 설정될 수 있다(문헌[Hiroshi Kikuchi 등 "Liposome I -How to prepare and assay-" Cell technology (1983) 2 (9): pp. 1136-1149] 및 상기 참조문헌에 인용된 참조문헌 등을 참조). 리포솜 조성물은 표적 조직, 예컨대 고형 암에서의 표적화뿐만 아니라 혈액암으로의 활성 화합물의 전달 등에 사용될 수 있다.
- [0252] 리포솜 막 구성요소는 일 구현예에서, 인지질, 콜레스테롤, 및 메톡시 폴리에틸렌 글리콜 축합 생성물을 포함한다.
- [0253] [리포솜 조성물]
- [0254] 본 개시내용의 리포솜 조성물에서, 에리블린 등은 지질 막을 갖는 리포솜에 캡슐화된다. 리포솜 조성물에서, 에리블린 등은 지질 이중층에 분포될 수 있다.
- [0255] 본 개시내용에 따른 리포솜 조성물은 특허 문헌 7에 기재된 방법에 의해 수득될 수 있다.
- [0256] 리포솜 조성물이 고체라면, 이는 액체 리포솜 조성물을 제조하기 위해 하기 기재된 소정의 용매에 용해되거나 현탁될 수 있다. 리포솜 조성물이 냉동된 고체 형태로 존재한다면, 이는 액체 리포솜 조성물을 제조하기 위해 이를 실온 등에 녹임으로써 해동될 수 있다.
- [0257] 본 개시내용에 따른 리포솜 조성물은 이것이 (1) 에리블린 등을 포함하는 한 제한되지 않는다. 본 개시내용에 따른 리포솜 조성물은 (2) 적어도 하나의 암모늄 염 및 (3) 적어도 하나의 산, 염, 염기, 및/또는 아미노산을 추가로 포함할 수 있다.
- [0258] (2)에서 적어도 하나의 암모늄 염의 예는 암모늄 클로라이드, 암모늄 보레이트, 암모늄 설페이트, 암모늄 포르메이트, 암모늄 아세테이트, 암모늄 시트레이트, 암모늄 타르트레이트, 암모늄 숙시네이트, 및 암모늄 포스페이트를 포함하며, 이의 일 구현예는 암모늄 설페이트, 암모늄 시트레이트, 및 암모늄 타르트레이트이다.
- [0259] (3)에서 산, 염, 염기, 및/또는 아미노산에 대해, 산의 예는 아스코르브산, 벤조산, 숙신산, 시트르산, 글루탐산, 인산, 아세트산, 프로피온산, 타르타르산, 탄산, 락트산, 붕산, 말레산, 푸마르산, 말산, 아디프산, 염산, 및 황산을 포함하며; 염의 예는 상기 언급된 산의 나트륨 염, 상기 언급된 산의 칼륨 염, 및 상기 언급된 산의 암모늄 염을 포함하고; 염기의 예는 트리스하이드록시메틸아미노메탄, 암모니아, 소듐 하이드록사이드, 및 포타슘 하이드록사이드를 포함하며; 아미노산의 예는 아르기닌, 히스티딘, 및 글리신을 포함한다.
- [0260] 본 개시내용에 따른 리포솜 조성물의 일 구현예에서, 리포솜 내부상에서의 (3)의 산, 염, 염기, 및/또는 아미노산은 염산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 숙신산, 시트르산, 및 인산, 상기 언급된 산의 나트륨 염, 및 소듐

하이드록사이드 및 암모니아이고, 특정 구현예에서, (3)의 산, 염, 염기, 및/또는 아미노산은 아세트산, 락트산, 타르타르산, 시트르산, 및 인산, 상기 언급된 산의 나트륨 염, 및 소듐 하이드록사이드 및 암모니아이다.

[0261] 리포솜 조성물의 각각의 구성요소의 일례는 표 1에 제시되어 있다. 또 다른 구체적인 예에서, 9 mg/mL 소듐 클로라이드 대신에 96 mg/mL 수크로스가 삼투압제(리포솜 외부상)로서 사용될 수 있다.

표 1

구성요소	농도	포함 목적
에리볼린 메실레이트	0.2 mg/mL	약물
HSPC ^[1]	7.1 mg/mL	지질 막 구성요소
콜레스테롤	2.3 mg/mL	지질 막 구성요소
MPEG2000-DSPE ^[2]	2.7 mg/mL	지질 막 구성요소
암모늄 설페이트	100 mM	리포솜 내부상 구성요소
시트르산 모노하이드레이트	30 mM	리포솜 내부상 구성요소
소듐 클로라이드	9 mg/mL	리포솜 외부상 구성요소
L-히스티딘	1.6 mg/mL	리포솜 외부상 구성요소
소듐 하이드록사이드/염산	q.s.	pH 조정제

[1] 수소화된 콩 포스파티딜콜린

[2] N-{카르보닐-메톡시 폴리에틸렌 글리콜-2000}-1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (MPEG2000-디스테아로일포스파티딜에탄올아민)

[0262]

표 2

구성요소	농도	포함 목적
에리볼린 메실레이트	0.20 mg/mL	약물
HSPC ^[1]	7.10 mg/mL	지질 막 구성요소
콜레스테롤	2.32 mg/mL	지질 막 구성요소
MPEG2000-DSPE ^[2]	2.69 mg/mL	지질 막 구성요소
암모늄 설페이트	100 mM	리포솜 내부상 구성요소
시트르산 모노하이드레이트	30 mM	리포솜 내부상 구성요소
수크로스	96 mg/mL	리포솜 외부상 구성요소
L-히스티딘	1.55 mg/mL	리포솜 외부상 구성요소
소듐 하이드록사이드/염산	q.s.	pH 조정제

[1] 수소화된 콩 포스파티딜콜린

[2] N-{카르보닐-메톡시 폴리에틸렌 글리콜-2000}-1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (MPEG2000-디스테아로일포스파티딜에탄올아민)

[0263]

[0264] 본 개시내용에 따른 리포솜 조성물은 주사(정맥내 주사, 동맥내 주사, 국소 주사), 경구, 비내, 경피, 경피, 안

구내 등에 의해 투여될 수 있으며, 이의 예는 주사, 예컨대 정맥내 주사, 피하 주사, 피내 주사, 동맥내 주사뿐만 아니라 표적 세포 및 기관으로의 국소 주사를 포함한다. 경구 투여용 리포솜 조성물의 투약 형태의 예는 정제, 분말, 과립, 시럽, 캡슐, 및 경구 용액을 포함한다. 비경구 투여용 리포솜 조성물의 투약 형태의 예는 주사, 점적 주입, 점안액(ophthalmic liquid), 연고, 좌제, 현탁액, 습포제, 로션, 에어로졸, 및 플라스터(plaster)를 포함하며, 이의 일 구현예는 주사 또는 점적 주입이다. 본 개시내용에 따른 리포솜 조성물은 예를 들어, 일본 약전(JP) 제17판, 미국 약전(USP), 또는 유럽 약전(EP)에 기재된 방법에 의해 제형화될 수 있다.

[0265] 리포솜 조성물이 액체 제형이라면, 이는 그대로 사용될 수 있다. 리포솜 조성물을 의약으로서 사용한다면, 예를 들어, 의사 또는 환자는, 고체 제형이 사용 시 캡슐화되어 제조되는 바이알 내로 용매를 주사할 수 있다. 고체 제형이 액체 리포솜 조성물을 냉동시킴으로써 수득된다면, 이는 냉동된 상태로 보관되고 액체 제형으로서 사용될 사용 시에는 실온에 녹음으로써 해동되거나 가열로 급속 해동되어 액체로 되돌려질 수 있다.

[0266] 리포솜 조성물의 단독 투여 시 용량은 표적 질병의 종류, 또는 환자의 연령, 성별, 체중, 증상의 중증도 등에 따라 확연하게 달라진다. 리포솜 조성물은 예를 들어, 성인의 경우 1일당 에리블린 메실레이트의 측면에서 0.1 내지 10 mg/m²(체표면)로 투여된다. 일 구현예에서, 리포솜 조성물은 1주, 2주, 또는 3주마다 1회 에리블린 메실레이트의 측면에서 0.5 내지 3 mg/m²(체표면)의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 리포솜 조성물은 더욱 바람직하게는 1주, 2주, 또는 3주마다 1회 에리블린 메실레이트의 측면에서 0.5 내지 2 mg/m²(체표면)의 용량으로 투여된다.

[0267] 또 다른 구현예에서, 리포솜 조성물은 바람직하게는 1주, 2주, 또는 3주마다 1회 에리블린 메실레이트의 측면에서 대략 1.5 mg/m²(체표면)의 용량으로 투여된다.

[0268] 더욱 구체적으로, 리포솜 조성물은 에리블린 메실레이트의 측면에서 21일 주기의 제1일에 0.5 내지 1.4 mg/m² 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²로 정맥내 투여되거나, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 0.5 내지 1.5 mg/m² 또는 0.5 내지 3.0 mg/m²로 정맥내 투여된다.

[0269] 리포솜 조성물에 함유되는 에리블린 등은 1일 1회 또는 1일 용량을 몇회로 나누어 투여될 수 있다.

[0270] 리포솜 조성물은 예를 들어, 리포솜 내부상에 0.01 내지 300 mg/mL의 에리블린 등을 포함하는 리포솜 조성물일 수 있다.

[0271] 리포솜 조성물은 예를 들어, HSPC, 콜레스테롤, 및 MPEG2000-DSPE로 구성된 지질 막을 갖는 리포솜에 혼입된 0.20 mg/mL 에리블린 메실레이트(0.18 mg/mL 에리블린)를 포함하는 주사로서 제형화된다. 이러한 주사는 등장화제로서 수크로스 또는 소듐 클로라이드, 암모늄 설페이트, 시트르산, 및 L-히스티딘, 및 pH를 조정하기 위해 소듐 하이드록사이드 및 염산을 포함할 수 있다. 주사는 환자에게 직접 투여되거나, 환자에 투여하기 전에 0.0035 mg/mL 이상 내지 0.2 mg/mL 미만의 농도 범위에 있도록 생리식염수로 희석된다.

[0272] 본 개시내용에서 PD-1 길항제는, 암세포에서 발현되는 PD-L1이 면역 세포(T 세포, B 세포, 또는 자연 살해 T(NKT) 세포)에서 발현되는 PD-1에 결합하는 것을 차단하거나, 추가로 암세포에서 발현되는 PD-L2가 면역 세포에서 발현되는 PD-1에 결합하는 것을 차단하는 임의의 화합물 또는 생물학적 분자를 포함할 수 있다. PD-1 길항제는 인간 PD-L1이 인간 PD-1에 결합하는 것을 차단하고, 일 구현예에서, 인간 PD-L1과 PD-L2 둘 다가 인간 PD-1에 결합하는 것을 차단한다. 인간 PD-1의 아미노산 서열은 NCBI 좌위 번호: NP_005009에서 찾을 수 있다. 인간 PD-L1 및 PD-L2의 아미노산 서열은 NCBI 좌위 번호: NP_054862 및 NP_079515에서 각각 찾을 수 있다.

[0273] 본 개시내용에 유용한 PD-1 길항제는, PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하거나 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체(mAb) 또는 이의 항원-결합 단편을 포함할 수 있다. mAb는 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체일 수 있고, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4 불변 영역으로 이루어진 균으로부터 선택되고, 일 구현예에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 항원-결합 단편은 Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv, 및 Fv 단편으로 이루어진 균으로부터 선택될 수 있다.

[0274] 유용한 PD-1 길항제의 일례는 항-PD-1 항체이며, 이는 일 구현예에서 항-인간 PD-1 항체이고 특정 구현예에서 항-인간 PD-1 단일클론 항체(항-인간 PD-1 mAb)이다. 인간 PD-1-결합 mAb 결합의 예는 미국 특허 제7488802호, 미국 특허 제7521051호, 미국 특허 제8008449호, 미국 특허 제8354509호, 미국 특허 제8168757호, WO

2004/004771호, WO 2004/072286호, WO 2004/056875호, 및 미국 특허출원공보 제2011/0271358호에 기재되어 있다. 본 개시내용에 따라 PD-1 길항제로서 유용한 항-인간 PD-1 단일클론 항체는 니블루맙, 켈브롤리주맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 및 토리팔리맙을 포함한다. 본 개시내용에 따라 PD-1 길항제로서 유용한 항-PD-1 항체는 스파탈리주맙, 티슬렐리주맙, 도스탈리맙, 캄렐리주맙, 케놀립주맙, 로다폴리맙, 레티판리맙, 발스틸리맙, 세르플루리맙, 부디갈리맙, 프롤골리맙, 사산리맙, 세트렐리맙, 짐베렐리맙, 펜폴리맙, AMP-514, STI-A1110, ENUM388D4, ENUM244C8, GLS010, CS1003, BAT-1306, AK103, BI754091, LZM009, CMAB819, Sym021, SSI-361, JY034, HX008, ISU106 및 CX-188을 추가로 포함한다.

[0275] 유용한 PD-1 길항제의 또 다른 예는 항-PD-L1 항체이며, 이는 일 구현예에서 항-인간 PD-L1 항체이고 특정 구현예에서 항-인간 PD-L1 단일클론 항체(항-인간 PD-L1 mAb)이다. 본 개시내용에 따라 PD-1 길항제로서 유용한 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙, 마넬리맙, 팍밀리맙, 엔바폴리맙, 코시벨리맙, BMS-936559, STI-1014, KN035, LY3300054, HLX20, SHR-1316, CS1001, MSB2311, BGB-A333 및 KL-A16을 포함한다.

[0276] 본 개시내용에 따른 PD-1 길항제는 주사(정맥내 주사, 동맥내 주사, 국소 주사), 경구, 비내, 경피, 경폐, 안구내 등에 의해 투여될 수 있으며, 이의 예는 주사, 예컨대 정맥내 주사, 피하 주사, 피내 주사, 동맥내 주사뿐만 아니라 표적 세포 및 기관으로의 국소 주사를 포함한다. 경구 투여용 PD-1 길항제의 투약 형태의 예는 정제, 분말, 과립, 시럽, 캡슐, 및 경구 용액을 포함한다. 비경구 투여용 PD-1 길항제의 투약 형태의 예는 주사, 점적 주입, 점안액, 연고, 좌제, 현탁액, 습포제, 로션, 에어로졸, 및 플라스터를 포함하며, 이의 일 구현예는 주사 또는 점적 주입이다. 본 개시내용에 따른 PD-1 길항제는 예를 들어, 일본 약전(JP) 제17판, 미국 약전(USP), 또는 유럽 약전(EP)에 기재된 방법에 의해 제형화될 수 있다.

[0277] 본 개시내용에 따른 PD-1 길항제가 항-PD-1 항체라면, 항-PD-1 항체는 액체 조제물로서 제공되거나 사용 전에 이의 냉동-건조형 분말을 주사용 멸균수로 재수화시킴으로써 제조될 수 있다.

[0278] 환자에게 PD-1 길항제로서 항-인간 PD-1 mAb의 단독 투여 시, 이의 용량은 표적 질병의 종류, 또는 환자의 연령, 성별, 체중, 증상의 중증도 등에 따라 확연하게 달라진다. 항-인간 PD-1 mAb는 예를 들어, 대략 14일(± 2일), 대략 21일(± 2일), 또는 대략 30일(± 2일)의 간격을 두고 1, 2, 3, 5, 또는 10 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0279] 켈브롤리주맙이 PD-1 길항제로서 투여된다면, 이는 예를 들어, 1 mg/kg Q2W, 2 mg/kg Q2W, 3 mg/kg Q2W, 5 mg/kg Q2W, 10 mg Q2W, 1 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W, 3 mg/kg Q3W, 5 mg/kg Q3W, 및 10 mg/kg Q3W로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량으로 정맥내 투여된다. 또 다른 구현예에서, 켈브롤리주맙은 200 mg Q3W 또는 400 mg Q6W의 용량으로 정맥내 투여된다. 켈브롤리주맙은 예를 들어, 10 mM 히스티딘 완충제(pH 5.5) 중 25 mg/ml 켈브롤리주맙, 7% (w/v) 수크로스, 및 0.02% (w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하는 액체 의약으로서 투여되고, 선택된 용량에서의 의약은 대략 30분의 기간에 걸쳐 정맥내 점적에 의해 투여된다.

[0280] 니블루맙이 PD-1 길항제로서 투여된다면, 이는 예를 들어, 1 mg/kg Q2W, 2 mg/kg Q2W, 3 mg/kg Q2W, 4 mg/kg Q2W, 5 mg/kg Q2W, 6 mg/kg Q2W, 1 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W, 3 mg/kg Q3W, 4 mg/kg Q3W, 5 mg/kg Q3W, 6 mg/kg Q3W, 8 mg/kg Q3W 및 10 mg/kg Q3W로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량으로 정맥내 투여된다. 또 다른 구현예에서, 니블루맙은 240 mg Q2W, 360 mg Q3W 또는 480 mg Q4W의 용량으로 정맥내 투여된다. 예를 들어, 니블루맙은, D-만니톨, 소듐 시트레이트 하이드레이트, 소듐 클로라이드, 디에틸렌트리아민펜타아세트산, 폴리소르베이트 80 및 pH-조정제를 추가로 포함하는 액체 의약으로서 대략 30분 이상의 기간에 걸쳐 정맥내 점적에 의해 투여된다.

[0281] 세미플리맙이 PD-1 길항제로서 투여된다면, 이는 예를 들어, 350 mg Q3W의 용량으로 정맥내 투여된다.

[0282] 본 개시내용의 병용 투여에서 리포솜 조성물 및 PD-1 길항제의 용량은 통상, 이들이 각각 단독 투여될 때의 용량보다 더 낮은 용량으로 설정될 수 있다. 구체적인 용량, 투여 경로, 투여 빈도, 투여 주기 등은 표적 질병의 종류, 또는 환자의 연령, 성별, 체중, 증상의 중증도 등을 고려하여 적절하게 결정된다.

[0283] 본 개시내용에서 리포솜 조성물 및 PD-1 길항제의 투여 방식은, 리포솜 조성물 및 PD-1 길항제가 투여될 때 병용 투여되는 한 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 리포솜 조성물 및 PD-1 길항제는 환자에게 동시에, 개별적으로, 연속적으로, 또는 시간 간격을 두고 투여된다. 본원에서, "동시에"는, 각각의 구성요소가 동일한 기간에서 또는 엄격하게는 동시에, 또는 동일한 투여 경로를 통해 투여됨을 의미한다. 이는 또한, 상가 효과, 바람직하게는 시너지 효과를 발휘하기 위해 각각의 구성요소가 양자 사이에서 실질적인 간격 없이 투여됨을 의미한다. "개별적으로"는, 각각의 구성요소가 상이한 투약 간격 또는 빈도로, 또는 상이한 투여 경로를 통해 투여됨을 의

미한다. "연속적으로"는, 각각의 구성요소가 소정의 기간 내에서 임의의 순서로 동일한 또는 상이한 투여 경로를 통해 투여됨을 의미한다. "시간 간격을 두고"는, 각각의 구성요소가 동일한 또는 상이한 투여 경로를 통해 투여되며, 이때 각각의 구성요소가 시간 간격을 두고 투여됨을 의미한다. PD-1 길항제가 리포솜 조성물의 투여의 1주기 기간 또는 주기가 반복되는 기간에 투여된다면, 이 둘이 병용 투여되는 것으로 여겨진다.

[0284] 병용 방식은 특별히 제한되지 않으며, 당업자는 리포솜 조성물 및 PD-1 길항제를 다양한 방식으로 병용할 수 있다.

[0285] 에리블린 메실레이트를 포함하는 리포솜 조성물 및 니볼루맵을 병용하는 경우, 예를 들어, 21일 주기의 제1일에 에리블린 메실레이트는 1.7 내지 2.1 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맵은 360 mg으로 정맥내 투여되거나, 28일 주기의 제1일 및 제15일에 에리블린 메실레이트는 1.1 내지 1.4 mg/m²(체표면적)로 정맥내 투여되고 니볼루맵은 240 mg으로 정맥내 투여된다.

[0286] 본 개시내용에서 치료될 종양은 예를 들어, 유방암, 위암, 식도암, 소세포 폐암, 결장직장암, 신암, 흉선 암종, 간내 담관암종 등이다.

[0287] 본 개시내용에서 치료될 환자는 예를 들어, 선행 화학치료법 동안 또는 이후에 질병이 진단된 환자이다. 화학치료법의 예는 백금-기초 약물, 플루오르화된 피리미딘-기초 약물, 탁산-기초 약물, 및 이의 병용을 포함한다.

[0288] 본 개시내용에서 치료될 환자는 예를 들어, 표준 치료법 또는 또 다른 효과적인 치료법이 없는 진행성, 절제 불가능성, 또는 재발성 고형 종양이 있는 환자(표준 치료법으로서 니볼루맵 단독치료법을 받는 환자가 적격임)이다. 또 다른 구현예에서, 환자는 확정 진단을 가졌었고 1차 화학치료법(또는 위암의 경우에는 2차 화학치료법) 동안 또는 이후에 의사의 판단 하에 질병이 진단되고 이의 진행성 또는 재발성 암에 대한 다른 전신 화학치료법을 받지 않은, 절제 불가능성 위암, 식도암 또는 소세포 폐암이 있는 환자이며, 상기 환자는 또한 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법 및 2차 화학치료법으로서 탁산-기초 약물을 포함하는 화학치료법을 투여받은 위암 환자, 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물(단, 탁산-기초 약물을 포함하지 않음)을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 식도암 환자, 또는 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법을 투여받은 소세포 폐암 환자이다. 더욱 구체적으로, 환자는 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 겐시타빈과 시스플라틴의 병용 치료법 및 2차 치료법으로서 S-1과 레스미노스타트의 병용 치료법을 투여받은 간내 담관암종 환자, 또는 선행 치료를 위해 1차 치료법으로서 카르보플라틴과 파클리탁셀의 병용 치료법, 2차 치료법으로서 S-1 및 3차 치료법으로서 겐시타빈을 투여받은 흉선 암종 환자이다.

[0289] 실시예

[0290] 에리블린 메실레이트를 포함하는 리포솜 조성물을 하기 방법에 따라 표 1 또는 표 2에 제시한 구성요소로 제조하고 하기 실시예에 사용하였다.

[0291] 표 1의 리포솜 조성물의 제조 방법

[0292] <리포솜 내부상용 수용액의 제조>

[0293] 암모늄 설페이트 및 시트르산 모노하이드레이트를 순수(pure water)로 용해시키고 희석시켜, 200 mM 암모늄 설페이트 / 60 mM 시트르산의 수용액을 제조하였다. 200 mM 암모늄 설페이트 / 60 mM 시트르산의 수용액을 암모늄 수용액으로 pH 5.5로 조정할 다음, 순수로 희석시켜, 100 mM 암모늄 설페이트 / 30 mM 시트르산의 수용액을 수득하였다.

[0294] <리포솜 준비액의 제조>

[0295] 수소화된 콩 포스파티딜콜린, 콜레스테롤, 및 MPEG2000-디스테아로일포스파티딜에탄올아민을 각각 71:23:27의 중량비에 따라 칭량하였다. 이들을 각각 클로로포름에 용해시키고, 이들 용액을 혼합하였다. 그 후에, 클로로포름을 회전 증발기에서 감압 하에 증발시켜, 지질 필름을 제조하였다. 수득된 지질 필름에, 대략 80℃까지 가열된 리포솜 내부상을 위해 제조된 수용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반하여, 리포솜 준비액을 제조하였다. 대략 80℃까지 가열된 압출기(Lipex Biomembranes Inc. 제품)를 사용하여 사이징을 수행하여, 사이징된 리포솜 준비액을 수득하였다.

[0296] <리포솜 분산액의 제조>

- [0297] 수득된 리포솜 준비액을 0.9% 소듐 클로라이드 / 10 mM 히스티딘의 수용액(pH=7.6)과 함께 Sephadex G-50 컬럼을 통해 용출시킴으로써, 리포솜 외부상을 0.9% 소듐 클로라이드 / 10 mM 히스티딘의 수용액으로 교환하였다. 리포솜 외부상을 교환한 후, 액체를 400,000xg에서 30분 동안 원심분리하였다. 원심분리 후, 재분산을 수행하고, 액체 부피를 0.9% 소듐 클로라이드 / 10 mM 히스티딘의 수용액으로 조정하여, 리포솜 분산액을 수득하였다.
- [0298] <에리블린 메실레이트 용액의 제조>
- [0299] 에리블린 메실레이트를 0.9% 소듐 클로라이드 / 10 mM 히스티딘의 수용액에 용해시켜, 에리블린 메실레이트 용액을 수득하였다.
- [0300] <리포솜 조성물의 제조>
- [0301] 리포솜 분산액 및 에리블린 메실레이트 용액을 유리 용기에서 혼합하고, 60°C의 수조에서 3분 동안 인큐베이션하여, 에리블린 메실레이트가 도입되는 리포솜 내부상을 갖는 리포솜 조성물을 수득하였다. 0.9% 소듐 클로라이드 / 10 mM 히스티딘의 수용액을 리포솜 조성물에 첨가하고, 0.22 μm 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVDF) 필터로 여과 멸균(filter sterilization)을 수행하여, 에리블린 메실레이트 리포솜 조성물을 수득하였다.
- [0302] 표 2의 리포솜 조성물의 제조 방법 1
- [0303] <리포솜 내부상용 수용액의 제조>
- [0304] 암모늄 설페이트 및 시트르산 모노하이드레이트를 순수에 용해시켰다. 용액을 1 mol/L 소듐 하이드록사이드의 수용액으로 pH 7.5로 조정한 다음, 순수로 희석시켜, 100 mM 암모늄 설페이트 / 30 mM 시트르산의 수용액을 수득하였다.
- [0305] <리포솜 준비액의 제조>
- [0306] 수소화된 콩 포스파티딜콜린, 콜레스테롤 및 MPEG2000-디스테아로일포스파티딜에탄올아민을 710:232:269의 중량비로 포함하는 지질 혼합물에, 대략 80°C까지 가열된 리포솜 내부상을 위해 제조된 수용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반하여, 리포솜 준비액을 제조하였다. 대략 80°C까지 가열된 압출기(Lipex Biomembranes Inc. 제품)를 사용하여 사이징을 수행하여, 사이징된 리포솜 준비액을 수득하였다.
- [0307] <리포솜 분산액의 제조>
- [0308] 리포솜 외부상을 접선 유동 여과(tangential flow filtration)에 의해 96 mg/mL 수크로스 / 10 mM 히스티딘의 수용액으로 대체하여, 리포솜 분산액을 수득하였다.
- [0309] <에리블린 메실레이트 용액의 제조>
- [0310] 에리블린 메실레이트를 96 mg/mL 수크로스 / 10 mM 히스티딘의 수용액에 용해시켜, 에리블린 메실레이트 용액을 수득하였다.
- [0311] <리포솜 조성물의 제조>
- [0312] 리포솜 분산액 및 에리블린 메실레이트 용액을 혼합하고, 생성된 용액을 염산 또는 소듐 하이드록사이드로 약 pH 10으로 조정하고, 60°C의 수조에서 인큐베이션하여, 에리블린 메실레이트를 리포솜 내부상 내로 도입하였다. 용액을 염산 또는 소듐 하이드록사이드로 pH 7.5로 조정하고, 거기에 96 mg/mL 수크로스 / 10 mM 히스티딘의 수용액을 첨가하여, 에리블린 메실레이트 0.2 mg/ml를 만들어서, 에리블린 메실레이트 리포솜 조성물을 수득하였다.
- [0313] 표 2의 리포솜 조성물의 제조 방법 2
- [0314] <리포솜 내부상용 수용액의 제조>
- [0315] 105.68 g의 암모늄 설페이트 및 50.40 g의 시트르산 모노하이드레이트를 주사용수에 용해시키고, 생성된 용액을 염산 또는 소듐 하이드록사이드로 pH 7.5로 조정하여, 리포솜 내부상용 수용액을 수득하였다.
- [0316] <리포솜 준비액의 제조>
- [0317] 106.5 g의 수소화된 콩 포스파티딜콜린, 34.8 g의 콜레스테롤 및 40.35 g의 MPEG2000-디스테아로일포스파티딜에탄올아민을 에탄올에 용해시키고, 용액을 대략 70°C까지 가열된 리포솜 내부상용 수용액과 혼합하였다. 생성된

혼합물에 주사용수를 첨가하여, 8.26 kg의 총 중량을 만들었다. 대략 70℃까지 가열된 압출기(Lipex Biomembranes Inc. 제품)를 사용하여 사이징을 수행하여, 약 80 nm의 입자 크기를 만들어서, 리포솜 준비액을 수득하였다.

[0318] <리포솜 분산액의 제조>

[0319] Pellicon 2 카세트 한외여과 모듈 Biomax(300 kDa)를 사용하여, 리포솜 준비액의 외부상을 9.6% 수크로스 / 10 mM 히스티딘의 수용액(pH = 7.5)으로 대체하여, 리포솜 분산액을 수득하였다.

[0320] <에리블린 메실레이트 용액의 제조>

[0321] 에리블린 메실레이트를 9.6% 수크로스 / 10 mM 히스티딘의 수용액에 용해시켜, 에리블린 메실레이트 용액을 수득하였다.

[0322] <리포솜 조성물의 제조>

[0323] 리포솜 분산액 및 에리블린 메실레이트 용액을 혼합하고, 생성된 용액을 염산 또는 소듐 하이드록사이드로 약 pH 10으로 조정하고, 60℃의 수조에서 인큐베이션하여, 에리블린 메실레이트를 리포솜 내부상 내로 도입하였다. 용액을 염산 또는 소듐 하이드록사이드로 pH 7.5로 조정하고, 거기에 96% 수크로스 / 10 mM 히스티딘의 수용액을 첨가하여, 0.2 mg/mL의 에리블린 메실레이트를 만들어서, 에리블린 메실레이트 리포솜 조성물을 수득하였다.

[0324] [실시예 1] P 당단백질 녹아웃(knock-out)이 있는 뮤린 유방암 4T1 세포주(Pgp-KO 4T1)의 이식 모델에서 저용량(0.1 mg/kg)의 에리블린 메실레이트 또는 저용량(0.1 mg/kg)의 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여의 항종양 효과

[0325] 뮤린 유방암 4T1 세포(ATCC로부터 구입됨)로부터 생성된 P 당단백질-녹아웃 세포주를, 10%의 FBS(우태 혈청), 1 mM 소듐 피루베이트, 및 항생제를 함유하는 RPMI1640 배지(SIGMA)를 사용하여 37℃의 조건 하에 5% 이산화탄소 기체 인큐베이터 내에서 배양하였다. 세포가 대략 80% 합류도에 도달하였을 때 트립신-EDTA를 사용하여 세포를 수집하였다. 상기 기재된 배지(RPMI1640)를 수집된 세포에 첨가하였으며, 이 중에서 현탁액을 1.0×10^7 세포/mL로 제조하고, 0.1 mL의 현탁액을, 대조군, 에리블린 메실레이트 단독 투여군, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독 투여군, 항-마우스 PD-1 항체(Bio X 세포) 단독 투여군, 에리블린 메실레이트와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여군, 및 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여군의 각각의 군당 6 마리의 마우스(BALB/cAJc1, CLEA Japan, Inc.)의 우측 체측에 피하 이식하였다. 이식 후 제5일부터, 에리블린 메실레이트(0.1 mg/kg, 1주 1회, 총 2회, 꼬리 정맥 주사), 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.1 mg/kg, 1주 1회, 총 2회, 꼬리 정맥 주사), 및 항-마우스 PD-1 항체(200 µg/마우스, 1주 1회, 총 2회, 꼬리 정맥 주사)를 각각 단독 투여군 또는 항-마우스 PD-1 항체 병용 투여군에 단독 또는 병용 투여하였다. 대조군에는 어떠한 약물도 투여하지 않았다. 마우스에서 에리블린 메실레이트 리포솜 제형의 최대 내약 용량은 2.5 mg/kg이고, 이 실험에서의 용량은 0.1 mg/kg으로 매우 낮게 설정되었으며, 이는 최대 내약 용량의 1/25이다.

[0326] P-당단백질 녹아웃 세포주(Pgp-KO 4T1 세포)를 하기와 같이 제조하였다. 단일 가이드 RNA(sgRNA) 서열을, 녹아웃을 위한 2개 유형의 P 당단백질 유전자(마우스, Abcb1a 및 Abcb1b)의 정보로부터 설계하고, 동물 세포 발현용 플라스미드 DNA(U6 프로모터)를 제조하였으며, 상기 플라스미드 내로 각각의 유전자에 대한 sgRNA가 삽입되었다(pRGEN_마우스-Abcb1a_U6_SG_1 및 pRGEN_마우스-Abcb1b_U6_SG_1). 또한, Cas9 발현 플라스미드 DNA(CMV 프로모터)를 제조하였다(pRGEN_CMV_Cas9). 제조된 플라스미드 DNA를 NucleoBond Xtra Midi EF로 정제하고, 형질주입(transfection)에 사용하였다. 우선, pRGEN_CMV_Cas9 및 pRGEN_마우스-Abcb1a_U6_SG_1을 제1 유전자(Abcb1a)에 대한 유전자 편집에 사용하였다. 마우스 유방암 4T1 세포(ATCC로부터 구입)를, 10% FBS(우태 혈청) 및 항생제를 함유하는 RPMI1640 배지(SIGMA)에서 37℃의 조건 하에 5% 이산화탄소 기체 인큐베이터 내에서 제조하였다. 배양 후, 세포를 트립신-EDTA를 사용하여 해리시키며 수집하고, 상기 플라스미드 DNA를, 다수의 혼합 비의 조건 하에 전기천공법(neopagan)을 이용하는 종래의 방법으로 형질주입하였다. 형질주입을 위한 세포를 6-웰 마이크로플레이트 상에 시딩하고, 3일 동안 배양한 다음, 세포 중 일부를 수집하여, 게놈 편집이 가능한지 여부를 결정하였다. 수집된 세포로부터 종래의 방법에 의해 추출된 게놈 DNA를 사용하여, 게놈 DNA의 절단을 T7 엔도뉴클레아제 I(T7E1) 검정을 사용하여 확인하였다. 더 많은 게놈 DNA가 T7E1 검정에서 절단된 혼합 비 하에 세포로부터 클로닝을 수행하였다. 클로닝된 세포를 적절하게 확대 배양하며, 동시에 동결건조시키고, 유전자 서열을 서열 분석으로 결정하여, 표적 유전자의 돌연변이를 확인하였다. 하나의 클론 세포주를 돌연변이가 확인된 다수의 클로닝된 세포로부터 선택하였으며, 제2 유전자(Abcb1b)에 대한 유전자 편집(pRGEN_CMV_Cas9 및 pRGEN_마우스-Abcb1b_U6_SG_1을 사용함)을 상기 기재된 바와 동일한 방식으로 수행하였다. 마지막으로, 2개 유형의 P-당단백

질 유전자(마우스, Abcb1a, 및 Abcb1b)가 녹아웃된 4T1 세포주(Pgp-KO 4T1 세포)를 확립하였다.

[0327] 투여 시작일을 제0일로 하여 투여 후 제3일, 제7일, 제10일, 제13일, 제16일, 제20일, 제23일, 제27일, 제30일, 및 제34일에, 각각의 마우스에서 성장된 종양의 최종 직경 및 최단 축을 디지털 캘리퍼(digital caliper)(Mitutoyo Corporation 제품)로 측정하였다.

[0328] 종양 부피를 하기 식에 따라 계산하였다.

[0329] 종양 부피 (mm^3) = 최종 직경 (mm) x 최단 축² (mm^2)/2

[0330] 각각의 군에서 종양 부피의 측정 결과를 도 1에서 평균 및 표준 편차(SD)로서 예시한다. 통계학적 분석으로서, 반복측정 분산분석(repeated measures analysis of variance), 뒤이어 더넷 다중 비교(Dunnett's multiple comparison)를 모든 군에서 모든 측정일의 종양 부피에 대해 대조군과 비교하여 수행하였다(*: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$). 에리블린 메실레이트와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여군과 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여군의 2개 군 사이의 통계학적 비교를 반복측정 분산분석으로 수행하였다(#: $p < 0.05$).

[0331] 그 결과, 저용량(0.1 mg/kg)의 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여는 Pgp-KO 4T1 종양 이식 모델에서 대조군과 비교하여 두드러진 항종양 효과를 나타내었다. 도 1에서 * 및 ***는, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여가 대조군과 비교하여 종양 성장을 통계학적으로 유의하게 저해하였음을 나타낸다. #은, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여가 에리블린 메실레이트와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여와 비교하여 종양 성장을 통계학적으로 유의하게 저해하였음을 나타낸다. 대조적으로, 저용량인 에리블린 메실레이트(0.1 mg/kg) 단독 투여 및 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.1 mg/kg) 단독 투여, 및 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여, 및 심지어 에리블린 메실레이트(0.1 mg/kg)와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여에서 어떠한 항종양 효과도 관찰되지 않았다.

[0332] 종양 부피가 실험에서 투여 시작일의 5배를 초과할 때까지의 시간(Tx5)에 대해 군 사이에서 비교한 결과는 도 2에 도시되어 있으며, 각각의 군에서 Tx5의 중앙값 및 대조군에 비한 이의 각각의 백분율(%)은 표 3에 제시되어 있다. 통계학적 분석을 위해, 로그-순위(Log-rank) 시험을 대조군과 비교하여 수행하여, 본페로니-교정 p-값(Bonferroni-corrected p-value)(*: $p < 0.05$)을 계산하였다.

[0333] 그 결과, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.1 mg/kg)과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여는 Pgp-KO 4T1 종양 이식 모델에서 종양 성장을 억제시키는 시간(Tx5)을 연장시키는(243%) 효과를 나타내었다. 대조적으로, 저용량인 에리블린 메실레이트(0.1 mg/kg) 단독 투여 및 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.1 mg/kg) 단독 투여, 및 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여, 및 심지어 에리블린 메실레이트와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여에서 어떠한 연장 효과도 관찰되지 않았다. 표 3에서 *는 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.1 mg/kg)과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여가 대조군과 비교하여 종양 성장의 억제 시간을 통계학적으로 유의하게 연장하였음을 나타낸다.

표 3

Tx5 에 미치는 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.1 mg/kg)과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여의 효과

군	Tx5 (일수)	대조군에 대한 백분율
대조군	10.5	100%
에리블린 메실레이트 단독	12.0	114%
에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독	11.5	110%
항-마우스 PD-1 항체 단독	14.5	138%
에리블린 메실레이트 + 항-마우스 PD-1 항체 병용 투여	14.5	138%
에리블린 메실레이트 리포솜 제형 + 항-마우스 PD-1 항체 병용 투여	25.5*	243%

[0334]

[0335] [실시예 2] Pgp-KO 4T1 세포주 이식 모델에서 저용량(0.3 mg/kg)의 에리블린 메실레이트 또는 저용량(0.3 mg/kg)의 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 저용량의 병용 투여의 항종양 효과

[0336] Pgp-KO 4T1 세포를, 10%의 FBS, 1 mM 소듐 피루베이트, 및 항생제를 함유하는 RPMI1640 배지를 사용하여 37°C의 조건 하에 5% 이산화탄소 기체 인큐베이터 내에서 배양하였다. 세포가 대략 80% 함유도에 도달하였을 때 트립신-EDTA를 사용하여 세포를 수집하였다. 상기 기재된 배지를 수집된 세포에 첨가하여, 현탁액을 1.0x10⁷ 세포/mL로 제조하였다. 0.1 mL의 세포 현탁액을, 대조군, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독 투여군, 항-마우스 PD-1 항체(Bio X 세포) 단독 투여군, 및 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여군의 각각의 군당 6 마리의 마우스(BALB/cAJcl, CLEA Japan, Inc.)의 우측 측측에 피하 이식하였다. 이식 후 제 4일부터, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.3 mg/kg, 1주 1회, 총 2회, 꼬리 정맥 주사) 및 항-마우스 PD-1 항체(200 µg/마우스, 1주 1회, 총 2회, 꼬리 정맥 주사)를 각각 단독 투여군 또는 병용 투여군에 단독 또는 병용 투여하였다. 대조군에는 어떠한 약물도 투여하지 않았다.

[0337] 투여 시작일을 제0일로 하여 투여 후 제3일, 제7일, 제9일, 제13일, 제17일, 제20일, 제24일, 제27일, 제31일, 제34일, 제38일, 제41일, 제44일, 제48일, 및 제51일에, 각각의 마우스에서 성장된 종양의 최장 직경 및 최단 축을 디지털 캘리퍼(Mitutoyo Corporation 제품)로 측정하였다.

[0338] 종양 부피를 하기 식에 따라 계산하였다.

[0339]
$$\text{종양 부피 (mm}^3\text{)} = \text{최장 직경 (mm)} \times \text{최단 축}^2 \text{ (mm}^2\text{)} / 2$$

[0340] 각각의 군에서 종양 부피의 측정 결과의 평균 및 표준 편차(SD)를 도 3에 예시하고, 종양 소멸을 갖는 마우스의 빈도를 표 4에 제시한다. 통계학적 분석을 위해, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독 투여군 또는 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여군 및 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여군의 2개 군 사이의 통계학적 비교를 반복측정 분산분석으로 수행하였다(†, #: p < 0.05).

[0341] 그 결과, Pgp-KO 4T1 종양 이식 모델에서, 저용량(0.3 mg/kg)의 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여는 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독 투여군 또는 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여군과 비교하여 우수한 항종양 효과를 나타내었다. 도 3에서, (†)는, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여가 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독 투여와 비교하여 종양 성장을 통계학적으로 유의하게 저해하였음을 나타내고, (#)은, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여가 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여와 비교하여 종양 성장을 통계학적으로 유의하게 저해하였음을 나타낸다. 종양 소멸은 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.3 mg/kg)과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여군에서 다른 군보다 더 높은 빈도로 관찰되었다.

표 4

각각의 군에서 종양 소멸을 갖는 마우스의 출현 빈도

군	종양 소멸을 갖는 마우스의 빈도 (%)
대조군	0/6 (0%)
에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독	1/6 (17%)
항-마우스 PD-1 항체 단독	0/6 (0%)
에리블린 메실레이트 리포솜 제형 + 항-마우스 PD-1 항체 병용 투여	4/6 (67%)

[0342]

[0343]

종양 부피가 실험에서 투여 시작일의 5배를 초과할 때까지의 시간(Tx5)에 대해 군들의 비교 결과는 도 4에 도시되어 있으며, 각각의 군에서 Tx5의 중앙값 및 대조군에 비한 이의 백분율(%)은 표 5에 제시되어 있다. 통계학적 분석을 위해, 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여군에 대해 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여군의 2개의 군 사이의 로그-순위 시험을 수행하였다(#: $p < 0.05$).

[0344]

그 결과, Pgp-KO 4T1 종양 이식 모델에서, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.3 mg/kg)과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여는 대조군, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독 투여군, 및 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여군과 비교하여 종양 성장의 억제 시간(Tx5)을 연장시키는 효과를 나타내었다. 표 5에서 #은 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여가 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여와 비교하여 종양 성장의 억제 시간을 통계학적으로 유의하게 연장하였음을 나타낸다.

표 5

Tx5 에 미치는 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.3 mg/kg)과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여의 효과

군	Tx5(일수)	대조군에 대한 비
대조군	11.5	100%
에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독	33.0	287%
항-마우스 PD-1 항체 단독	18.0	157%
에리블린 메실레이트 리포솜 제형 + 항-마우스 PD-1 항체 병용 투여	>51.0#	>443%

[0345]

[0346]

[실시예 3] P 당단백질 녹아웃이 있는 무린 결장직장암 CT-26 세포주(Pgp-KO CT-26)의 이식 모델에서 저용량(0.3 mg/kg)의 에리블린 메실레이트 또는 저용량(0.3 mg/kg)의 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여의 항종양 효과

[0347]

마우스 결장직장암 CT-26 세포(ATCC로부터 구입)로부터, P 당단백질 녹아웃 세포주(Pgp-KO CT-26)를 Pgp-KO 4T1 세포의 생성에 사용된 동일한 물질 및 절차에 따라 생성하였다. Pgp-KO CT-26 세포를, 10%의 FBS(우태 혈청), 및 항생제를 함유하는 RPMI1640 배지(FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation)를 사용하여 37°C의 조건 하에 5% 이산화탄소 기체 인큐베이터 내에서 배양하였다. 세포가 대략 80% 합류도에 도달하였을 때 트립신-EDTA를 사용하여 세포를 수집하였다. HBSS 배지를 수집된 세포에 첨가하였으며, 이 중에서 현탁액을 2.0×10^7 세포/mL로 제조하고, 0.1 mL의 현탁액을, 대조군, 에리블린 메실레이트 단독 투여군, 에리블린 메실레이트 리포솜

제형 단독 투여군, 항-마우스 PD-1 항체(Bio X 세포) 단독 투여군, 에리블린 메실레이트와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여군, 및 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여군의 각각의 군당 7마리의 마우스(BALB/cAJc1, CLEA Japan, Inc.)의 우측 측측에 피하 이식하였다. 이식 후 제15일부터, 에리블린 메실레이트(0.3 mg/kg, 1주 1회, 총 3회, 꼬리 정맥 주사), 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.3 mg/kg, 1주 1회, 총 3회, 꼬리 정맥 주사), 및 항-마우스 PD-1 항체(200 µg/마우스, 1주 1회, 총 3회, 꼬리 정맥 주사)를 각각 단독 투여군 또는 항-마우스 PD-1 항체 병용 투여군에 단독 또는 병용 투여하였다. 대조군에는 어떠한 약물도 투여하지 않았다.

[0348] 투여 시작일을 제0일로 하여, 각각의 마우스에서 성장된 종양의 가장 직경 및 최단 축을 제18일까지의 시간으로 디지털 캘리퍼(Mitutoyo Corporation 제품)로 측정하였다.

[0349] 종양 부피를 하기 식에 따라 계산하였다.

[0350] 종양 부피 (mm³) = 최장 직경 (mm) x 최단 축² (mm²)/2

[0351] 각각의 군에서 종양 부피의 측정 결과를 표 6에서 평균 및 표준 편차(SD)로서 예시한다. 통계학적 분석으로서, 반복측정 분산분석, 뒤이어 더넷 다중 비교를 모든 군에서 종양 부피에 대한 대조군과 비교하여 수행하였다(*: p < 0.05).

[0352] 그 결과, 저용량(0.3 mg/kg)의 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여는 Pgp-KO CT-26 종양 이식 모델에서 대조군과 비교하여 두드러진 항종양 효과를 나타내었다. 표 6에서 *는, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여가 대조군과 비교하여 종양 성장을 통계학적으로 유의하게 저해하였음을 나타낸다. 대조적으로, 저용량의 에리블린 메실레이트(0.3 mg/kg) 단독 투여, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.3 mg/kg) 단독 투여, 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여, 및 심지어 에리블린 메실레이트(0.3 mg/kg)와 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여에서 어떠한 항종양 효과도 대조군과 비교하여 유의한 차이로 관찰되지 않았다.

표 6

Pgp-KO CT-26 종양 이식 모델에서 종양 성장에 미치는 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.3 mg/kg)과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 치료의 효과

군	종양 부피
대조군	1851 ± 517 (mm ³)
에리블린 메실레이트 단독	1139 ± 733 (mm ³)
에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독	1012 ± 575 (mm ³)
항-마우스 PD-1 항체 단독	1378 ± 632 (mm ³)
에리블린 메실레이트 + 항-마우스 PD-1 항체 병용 투여	1170 ± 772 (mm ³)
에리블린 메실레이트 리포솜 제형 + 항-마우스 PD-1 항체 병용 투여	770 ± 593 (mm ³)*

[0353]

[0354] [실시예 4] 마우스 신암 RAG 세포주 이식 모델에서 저용량(0.3 mg/kg)의 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여의 항종양 효과

[0355] 이식 모델에 사용된 RAG 세포(ATCC로부터 구입)를 미리 마우스(BALB/cAnNCr1Cr1j, Charles River Laboratories, Japan)에서 조건화하였다. RAG 세포를 HBSS(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)에서 2x10⁸ 세포/mL의 농도로 현탁시켰다. 이 현탁액에 동일한 부피의 MatrigelTM 매트릭스(Nippon Becton Dickinson Co., Ltd.)를 첨가하고, 잘 혼합하였다. 혼합물을 각각의 마우스의 우측 옆구리의 피하 영역에 0.1 mL로 이식하였다. 이식 후 제38일에, 발생한 종양을 제거하고, 작은 조각으로 절단하고, 종양 해리 키트, 마우스(Miltenyi)를 거

기에 첨가하고, Gentle MACS(Miltenyi)를 사용하여 교반하였다. 70 μm 세포 스트레이너를 통과한 후, 세포를 원심분리로 수집하고, 10% 우(bovine) 혈청을 함유하는 EMEM 배지(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)에서 37°C의 조건 하에 5% 이산화탄소 기체 인큐베이터 내에서 배양하고, 동결건조시켰다.

[0356] 상기 처리에 의해 수득된 세포를, 10% FBS 및 항생제를 함유하는 EMEM 배지를 사용하여 배양하였다. 세포가 대략 80% 합류도에 도달하였을 때 트립신-EDTA를 사용하여 세포를 수집하였다. HBSS를 수집된 세포에 첨가하여, 2.5×10^7 세포/mL의 현탁액을 제조하였다. 0.1 mL의 세포 현탁액을, 대조군, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독 투여군, 항-마우스 PD-1 항체(Bio X 세포) 단독 투여군, 및 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여군의 각각의 군당 10 마리의 마우스(BALB/cAnNCr1Cr1j, Charles River Laboratories, Japan)의 우측 측측에 피하 이식하였다. 이식 후 제6일부터, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.3 mg/kg, 1주 1회, 총 3회, 꼬리 정맥 주사) 및 항-마우스 PD-1 항체(200 μg/마우스, 3일마다 1회, 총 10회, 복강내 투여)를 각각 단독 투여군 또는 병용 투여군에 단독 또는 병용 투여하였다. 대조군에는 어떠한 약물도 투여하지 않았다.

[0357] 투여 시작일을 제0일로 하여 투여 후 제3일, 제7일, 제10일, 제14일, 제17일, 제21일, 제24일, 제28일, 제31일, 제35일, 제38일 및 제42일에, 각각의 마우스에서 성장된 종양의 최장 직경 및 최단 축을 디지털 캘리퍼(Mitutoyo Corporation 제품)로 측정하였다.

[0358] 종양 부피를 하기 식에 따라 계산하였다.

[0359] 종양 부피 (mm³) = 최장 직경 (mm) x 최단 축² (mm²)/2

[0360] 표 7은 각각의 군에서 기껏해야 50% 이상의 종양 축소가 있는 마우스의 빈도를 반응 속도로서 보여주며, 표 8은 종양 소멸이 있는 마우스의 빈도를 보여준다. 통계학적 분석을 위해, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독 투여군, 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여군, 또는 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여군 및 대조군 사이의 비교를 양측에 대한 피셔의 정확 검정(2-sided Fisher's exact test)(#: p < 0.05)으로 수행하였다.

[0361] 그 결과, RAG 종양 이식 모델에서, 저용량(0.3 mg/kg)의 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여는 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독 투여군 또는 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여군과 비교하여 높은 반응을 나타내었다. 표 7에서, (*)는, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여가 통계학적으로 유의하게 반응하였음을 나타낸다. 한편, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.3 mg/kg) 단독 투여 또는 항-마우스 PD-1 항체 단독 투여에서는 어떠한 유의한 반응도 관찰되지 않았다. 종양 소멸은 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(0.3 mg/kg)과 항-마우스 PD-1 항체의 병용 투여군에서 다른 군보다 더 높은 빈도로 관찰되었다.

표 7

각각의 군에서 반응 속도

군	반응한 마우스의 수/각각의 군 내의 마우스의 수 (반응 속도 %)
대조군	0/10 (0%)
에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독	4/10 (40%)
항-마우스 PD-1 항체 단독	2/10 (20%)
에리블린 메실레이트 리포솜 제형 + 항-마우스 PD-1 항체 병용 투여	5/10 (50%)

[0362]

표 8

각각의 군에서 종양 소멸이 있는 마우스의 출현 빈도

군	종양 소멸을 갖는 마우스의 빈도 (%)
대조군	0/10 (0%)
에리블린 메실레이트 리포솜 제형 단독	2/10 (20%)
항-마우스 PD-1 항체 단독	1/10 (10%)
에리블린 메실레이트 리포솜 제형 + 항-마우스 PD-1 항체 병용 투여	4/10 (40%)

[0363]

[0364]

실시예 5

[0365]

고형 종양이 있는 환자에서 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 니블루맙의 병용의 오픈-라벨, 1b/2상 연구

[0366]

연구는 다중센터, 단일군, 및 오픈-라벨 연구이다. 연구의 1b상 파트는 표준 치료법 또는 또 다른 효과적인 치료법이 없는 고형 종양이 있는 환자에 대한 것이고, 2상 파트는 1차 화학치료법(백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법) 동안 또는 이후에 진단된 식도암 환자, 1차 화학치료법(백금-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법) 동안 또는 이후에 진단된 소세포 폐암 환자, 또는 2차 화학치료법(1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법 및 2차 화학치료법으로서 탁산-기초 약물을 포함하는 화학치료법) 동안 또는 이후에 진단된 위암 환자에 대한 것이다.

[0367]

연구는 3개 기간으로 구성된다: 투여-전 기간, 투여 기간, 및 추적조사 기간(2상 파트에 대해서만). 투여-전 기간은 적격성을 체크하기 위한 스크리닝 및 질병 상태를 체크하기 위한 기준선을 포함하고, 이는 28일 이내에 있었다. 투여 기간 동안, 대상체는 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 및 니블루맙을 투여 받았다. 종양 평가를 투여 시작으로부터 6주마다 수행하였다. 추적조사 기간(2상 파트에 대해서만)을 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 및 니블루맙의 중단 후 개시하여, 대상체의 생존율 및 치료-후를 조사하였다.

[0368]

1b상 파트에서, 2개의 투여 방법인 스케줄 1 및 스케줄 2를 검사하였다. 스케줄 1에서, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 및 니블루맙을 21일 주기의 제1일에 정맥내 투여하였으며, 니블루맙의 용량은 360 mg이고 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(메실레이트로서)의 용량은 1.7 또는 2.1 mg/m²였다. 스케줄 2에서, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 및 니블루맙을 28일 주기의 제1일 및 제15일에 정맥내 투여하였으며, 니블루맙의 용량은 240 mg이고 에리블린 메실레이트 리포솜 제형(메실레이트로서)의 용량은 1.1 또는 1.4 mg/m²였다.

[0369]

2상 파트에서는, 1b상 파트에서 결정된 권고된 투여량을 사용한다.

[0370]

연구의 1차 목적은 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 니블루맙의 병용의 안전성 및 내약성을 평가하여 2상(1b상 파트)에 대해 권고된 투여량을 결정하고, 각각의 암에서 객관적인 반응 속도를 권고된 투여량에서 평가하는 것이다(2상 파트). 연구의 2차 목적은 에리블린 메실레이트 리포솜 제형과 니블루맙의 병용의 안전성, 약물동력학 및 무진행 생존율(progression-free survival)을 평가하는 것이다.

[0371]

하기 기준을 모두 충족하는 환자는 연구에 적격이다.

[0372]

포함 기준

[0373]

(1) 1b상 파트에만 해당:

[0374]

표준 치료법 또는 또 다른 효과적인 치료법이 없는 진행성, 절제 불가능성, 또는 재발성 고형 종양이 있는 환자 (표준 치료법으로서 니블루맙 단독치료법을 받는 환자가 적격임)

[0375]

(2) 2상 파트에 대해서만:

[0376]

확정 진단을 받았고 1차 화학치료법(또는 위암의 경우에는 2차 화학치료법) 동안 또는 이후에 의사의 판단 하에

질병이 진단되고 진행성 또는 재발성 암에 대한 다른 전신 화학치료를 받지 않은, 절제 불가능성 위암, 식도암 또는 소세포 폐암이 있는 환자

- [0377] (3) 2상 파트에만 해당:
- [0378] 선행 화학치료법으로서 하기 화학치료법을 받은 환자
- [0379] 위암: 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법 및 2차 화학치료법으로서 탁산-기초 약물을 포함하는 화학치료법
- [0380] 식도암: 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물과 플루오르화된 피리미딘-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법 (단, 탁산-기초 약물을 포함하지 않음)
- [0381] 소세포 폐암: 1차 화학치료법으로서 백금-기초 약물을 포함하는 병용 화학치료법
- [0382] (4) 생검될 수 있는 종양 병변이 있으며 조사 약물의 투여 이전에 그리고 이후에 종양 생검에 동의한 환자(투여 이전의 생검이 안전성 염려로 인해 불가능하다면, 보존된 종양 표본의 제출이 허용됨)
- [0383] (5) 12주 이상 동안 생존할 것으로 예상되는 환자
- [0384] (6) ECOG-PS 0-1 환자
- [0385] (7) 동의 시 20세 이상의 일본인 환자
- [0386] (8) 암에 대한 선행 치료법으로 인한 유해 사례(탈모 및 등급 2 말초 신경병증을 배제함)가 등급 0-1(신장 / 골수 / 간/ 췌장 기능은 포함 기준을 충족시키기 위해 회복되어야 함)로 회복된 환자
- [0387] (9) 선행 치료법의 종료로부터 CID1(1주기 제1일)까지의 하기 기간을 경과한 환자
- [0388] a) 비-세포독성 항암 약물: 4주(또는 5 반감기 중 짧은 쪽) 이상
- [0389] b) 세포독성 항암 약물 및 방사선 치료법: 3주 이상
- [0390] c) 항체 조제물의 항암 약물을 이용한 치료: 4주 이상
- [0391] d) 조사 약물 또는 조사 중인 의료 장치: 4주 이상
- [0392] e) 수혈, 혈소판 수혈 또는 G-CSF 제조: 2주 이상
- [0393] f) 생백신 또는 약독화 백신: 4주 이상
- [0394] (10) 적절한 신기능을 갖는 환자: 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ 정상치 상한(ULN)($> 1.5 \times$ ULN의 경우, 콕크로프트-가울트(Cockcroft-Gault) 방법에 의한 크레아티닌 청소율이 40 mL/분 이상인 환자가 적격임)
- [0395] (11) 적절한 골수 기능을 갖는 환자:
- [0396] a) 호중구 수 $\geq 2,000/\text{mm}^3$
- [0397] b) 혈소판 수 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- [0398] c) 헤모글로빈 $\geq 8.5 \text{ g/dL}$
- [0399] (12) 적절한 간 기능을 갖는 환자:
- [0400] a) 항응고 능력으로서의 국제 표준화 비율(INR) ≤ 1.5
- [0401] b) 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN(질베르 증후군(Gilbert's syndrome) 환자의 경우 $\leq 3.0 \times$ ULN)
- [0402] c) 알칼리 포스파타제(ALP), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) $\leq 3 \times$ ULN(간 병변이 있는 환자의 경우 $\leq 5 \times$ ULN)
- [0403] (13) 적절한 췌장 기능을 갖는 환자: 아밀라제 및 리파제 $\leq 1.5 \times$ ULN(췌장 병변이 있는 환자의 경우 $\leq 3 \times$ ULN)
- [0404] (14) 2상 파트에만 해당: RECIST 1.1에서 측정 가능한 병변이 있는 환자(방사선 치료법 또는 국소 치료법을 받은 병변이 측정 가능한 병변으로서 간주될 때, 상기 병변은 악화된 상태임)

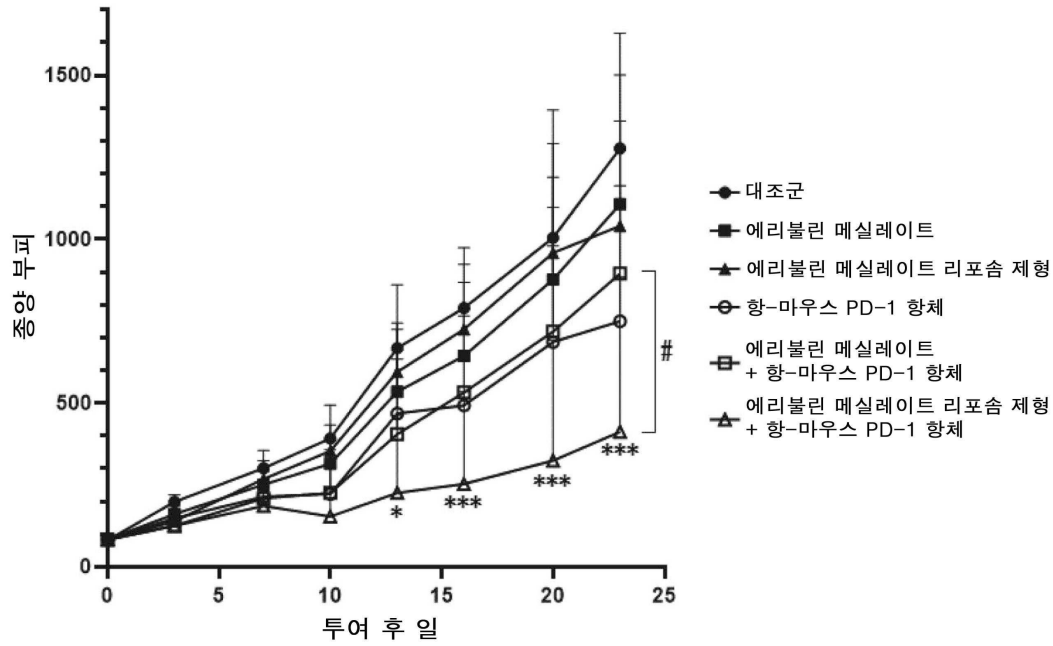
- [0405] (15) 문서에 동의하고 임상 시험 프로토콜을 준수할 수 있는 환자
- [0406] 임의의 하기 기준을 충족하는 환자는 연구로부터 배제될 것이다.
- [0407] 배제 기준
- [0408] (1) 임의의 하기 심장 질병이 있는 환자
- [0409] 뉴욕 심장 학회(NYHA) 분류 II 이상의 심부전
- [0410] 불안정 허혈성 심장 질병(C1D1 이전 6개월 이내에 심근경색, 1주에 적어도 2회 니트로혈관확장제를 필요로 하는 협심증)
- [0411] QTcF > 480 ms 연장된 QT 간격
- [0412] (2) 리포솜 조제물에 대해 과민 반응의 병력이 있는 환자
- [0413] (3) C1D1로부터 21일 이내에 대수술을 받은 환자
- [0414] (4) 에리블린 또는 니블루맙의 병력이 있는 환자
- [0415] (5) 등급 3 이상의 면역-관련 유해 사례를 경험하였거나 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-CD137 항체, 항-CTLA-4 항체, 또는 T-세포 공동-자극 또는 체크포인트를 표적화하는 다른 항체 및 약물, 또는 암 백신을 이용한 치료를 중단한 환자
- [0416] (6) 조사 약물 또는 임의의 이의 첨가제 또는 항체 조제물에 불내약성인 것으로 알려진 환자
- [0417] (7) 기지의 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 양성 또는 후천성 면역결핍 증후군(AIDS) 환자
- [0418] (8) 활성 B형 간염 또는 C형 간염(B형 간염 바이러스 표면[HBs] 항원 양성, HBs 항원 음성 및 항-HBs 항체-양성 또는 항-HBc 항체 양성 및 HBV-DNA 양성, 또는 HCV-RNA 양성) 환자
- [0419] (9) C1D1로부터 14일 이내에 전신 치료를 필요로 한 활성 감염 환자
- [0420] (10) 막 암종증(membrane carcinomatosis) 환자
- [0421] (11) 뇌 또는 경막하 전이 또는 침습 환자. 국소 치료를 완료하였고 C1D1 4주 전에 코르티코스테로이드를 중단한 환자는 배제된다. 징후(예를 들어, 방사선 검사 시) 및 증상은 C1D1로부터 4주 동안 안정해야 한다.
- [0422] (12) 적극 치료(산소 흡입을 포함함)를 필요로 하는 폐 림프관염(pulmonary lymphangitis) 및 호흡 부전 환자
- [0423] (13) 활성 또는 기지의 자가면역 질병 또는 자가면역 질병이 의심되는 환자. 예외:
- [0424] 심상성 백반증(vitiligo vulgaris), I형 당뇨병, 회복된 소아 천식, 또는 아토피 환자
- [0425] 현재 갑상선 기능이 정상이거나 잔여 갑상선 기능 저하증(residual hypothyroidism)에 대한 호르몬 대체 치료법 단독으로 정상적인 갑상선 기능을 유지할 수 있는 자가면역 갑상선 질환이 의심되는 환자
- [0426] (14) 임상적으로 또는 영상-진단된 간질성 폐 질병) 또는 폐 섬유증이 있거나 이의 병력이 있는 환자(안정형 섬유증이 확인되고 재발 위험이 없는 방사선 폐렴 환자가 적격임)
- [0427] (15) 면역억제 약물 투여를 필요로 하는 장기 이식 병력이 있는 환자
- [0428] (16) C1D1로부터 14일 이내에 코르티코스테로이드(10 mg/일 초과와 프레드니솔론과 동등함) 또는 다른 면역억제 약물의 전신 투여를 필요로 하는 환자. 흡입되거나 국소 투여되는 코르티코스테로이드를 사용하는(신체에 덜 흡수되는 경우) 환자는 활성 자가면역 질병의 부재 하에 등록될 수 있다
- [0429] (17) 2상 파트에만 해당: C1D1로부터 24개월 이내에 활성 악성 종양이 있는 환자(원발성 질병, 완전히 치료되는 비-침습적 흑색종, 피부의 기저 세포 암종 / 편평 세포 암종, 비-침습적 자궁경부암 / 방광암 및 초기 위암 / 결장직장암은 배제됨)
- [0430] (18) 대상체 안전성 또는 연구 평가에 영향을 미치기 위해 조사자 또는 서브조사자에 의해 결정되는 임상적으로 유의한 질병 / 질환(예를 들어, 심장, 호흡기, 소화기, 신장 질병)이 있는 환자
- [0431] (19) 여성의 경우, 스크리닝에서 또는 기준선에서 수유중이거나 임신중인 환자(인간 융모성 고나도트로핀[hCG] 또는 인간 융모성 고나도트로핀의 베타 서브단위[β-hCG]에 대해 양성으로 확인된 환자). 스크리닝이 음성이지

만 C1D1의 72시간 이내가 아니라면, 시험은 반복되어야 한다.

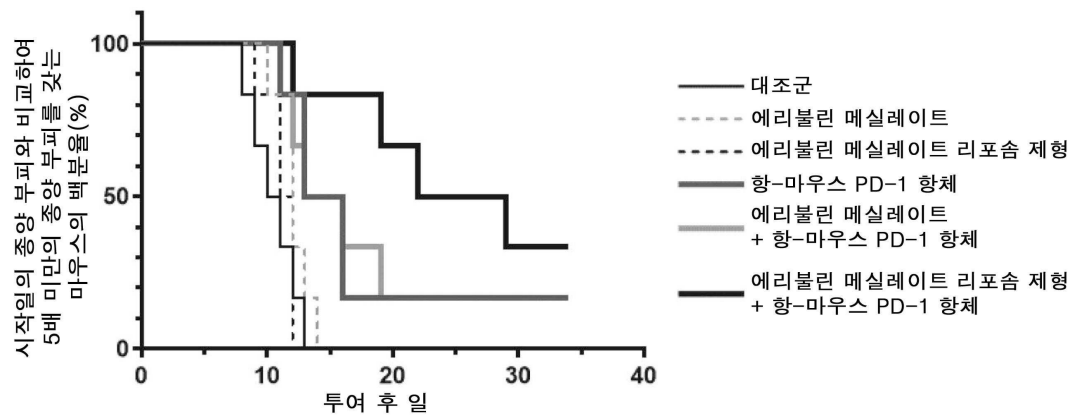
- [0432] (20) 생식력 있는 남성 및 가임 가능성이 있는 여성의 경우, 연구의 연속기간 동안 그리고 조사 약물의 투여 후 5개월(남성 대상체의 경우 7개월)까지 의료적으로 적절한 피임 방법^(주지)에 동의하지 않은 환자.
- [0433] 주지) 이러한 조사 약물의 투여 시작 전 28일 이상 동안 하기 중 2개를 이용한 이중 피임: 정관절제술, 난관 결찰술, 콘돔*, 피임용 스펀지**, 피임용 폼(contraceptive foam)**, 피임용 젤**, 피임용 격막(contraceptive diaphragm)*, 또는 피임용 고리(contraceptive ring)*의 사용, 또는 경구 피임약*의 사용(일본 내에서 약물 및 의료 장치의 승인 또는 인가의 유무[*: 있음, **: 없음]).
- [0434] 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 및 니블루맙의 투여는 질병 진전, 불내약성 부작용 발생, 대상체의 중단 요청, 동의 철회, 또는 스폰서의 연구 중단까지 계속하기로 결정되었다.
- [0435] 1b상 파트의 중간 결과
- [0436] 사례 1
- [0437] 간내 담관암종의 사례(스케줄 2, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형의 용량은 1.1 mg/m²임)
- [0438] 선행 치료를 위해, 1차 치료법으로서 겐시타빈과 시스플라틴의 병용 치료법, 2차 치료법으로서 S-1과 레스미노스타트의 병용 치료법, 및 3차 치료법으로서 조사 약물(세부사항은 알려져 있지 않음)을 받은 환자에게 스케줄 2에서 2주마다 1회 1.1 mg/m²의 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 및 240 mg의 니블루맙을 투여하였다. 투여 후, 6/12/18/24/30/36주차에, 기준선으로부터 표적 병변의 직경의 합계는 기준선으로부터 각각 10.3%, 14.7%, 23.5%, 40.8%, 46.2% 및 51.4%만큼 감소되었고, 이는 부분 반응으로서 여겨졌다.
- [0439] 사례 2
- [0440] 흉선 암종의 사례(스케줄 1, 에리블린 메실레이트 리포솜 제형의 용량은 1.7 mg/m²임)
- [0441] 선행 치료를 위해, 1차 치료법으로서 카르보플라틴과 파클리탁셀의 병용 치료법, 2차 치료법으로서 S-1, 3차 치료법으로서 겐시타빈, 4차 치료법으로서 조사 약물(미지의 약물과 PD-L1 항체의 병용) 및 5차 치료법으로서 조사 약물(세부사항은 알려져 있지 않음)을 받은 환자에게 스케줄 1에서 3주마다 1회 1.7 mg/m²의 에리블린 메실레이트 리포솜 제형 및 360 mg의 니블루맙을 투여하였다. 투여 후, 6/12/18주차에, 표적 병변의 직경의 합계는 기준선으로부터 각각 17.8%, 100% 및 100%만큼 감소되었고, 이는 부분 반응으로서 여겨졌다.

도면

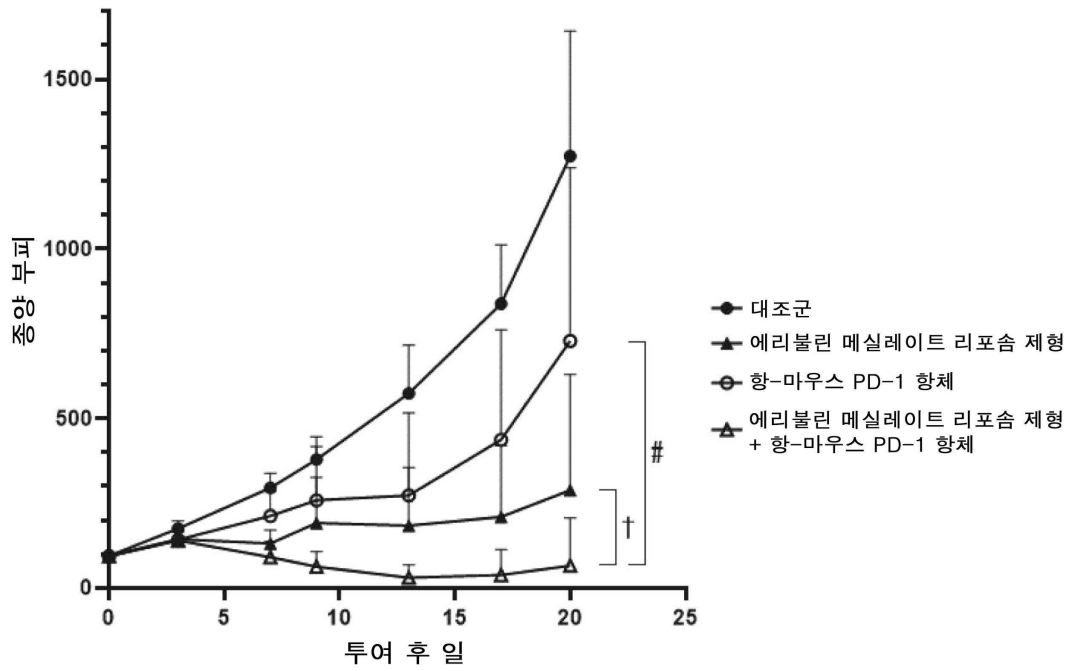
도면1



도면2



도면3



도면4

