



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0092569
(43) 공개일자 2022년07월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2878 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7018204
(22) 출원일자(국제) 2022년10월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년05월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/057817
(87) 국제공개번호 WO 2021/087016
국제공개일자 2021년05월06일
(30) 우선권주장
62/929,538 2019년11월01일 미국(US)

(71) 출원인
머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스
트 링컨 애비뉴 126
(72) 발명자
차타쉬, 엘리오트, 케이.
미국 07066-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126
비비, 에이미, 엠.
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코
이. 그랜드 애비뉴 213
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 이상남

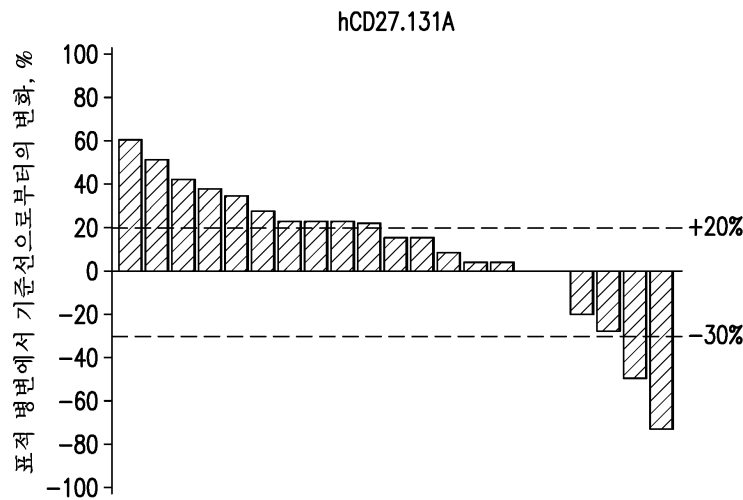
전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 암의 치료를 위한 항-CD27 항체의 투여 요법

(57) 요약

본 발명은 항-CD27 항체를 단독요법으로서 또는 그의 조합의 일부로서 투여함으로써 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/90 (2013.01)

(72) 발명자

청, 제이슨, 케이.

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126

도브렌코브, 콘스탄틴

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126

리, 클레어, 에이치.

미국 18915 펜실베이니아주 콜마 아버 서클 3

넥, 리처드

미국 07030 뉴저지주 케닐워스 갤러핑 힐 로드
2000

명세서

청구범위

청구항 1

환자에게 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 약 2 mg 내지 약 700 mg 투여하는 것을 포함하며, 여기서 경쇄는 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하고, 중쇄는 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하는 것인, 환자에서 암을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 정맥내 주입을 통해 투여하는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자에게 2 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자에게 7 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것인 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자에게 20 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것인 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자에게 30 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것인 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자에게 70 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것인 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자에게 200 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것인 방법.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자에게 700 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 환자에게 약 30 mg, 약 200 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 700 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제1일에 투여한 다음, 그 후 적어도 약 3주 내지 약 6주에 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 7을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 9를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD27 항체를 환자에게 투여하는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 공-투여하는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD27 항체가 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 공동-제제화되는 것인 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1의 결합을 차단하는 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 또한 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L2의 결합을 차단하는 것인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 (a) 서열식별번호: 11, 12 및 13의 경쇄 CDR, 및 (b) 서열식별번호: 16, 17 및 18의 중쇄 CDR을 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 항-PD-1 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 항-PD-1 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제15항에 있어서, 항-PD-1 항체가 펩트올리주맙인 방법.

청구항 23

제15항에 있어서, 항-PD-1 항체가 펩트올리주맙 변이체인 방법.

청구항 24

제15항에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맙인 방법.

청구항 25

제15항에 있어서, 항-PD-L1 항체가 아테졸리주맙, 두르발루맙, 또는 아벨루맙인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 3주마다 (Q3W) 투여하는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 6주마다 (Q6W) 투여하는 것인 방법.

청구항 28

제15항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체를 제1일에 정맥내 주입을 통해 200 mg으로 투여한 다음, 그 후 3주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 29

제15항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체를 제1일에 정맥내 주입을 통해 400 mg으로 투여한 다음, 그 후 6주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 30

제15항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD27 항체를 환자에게 투여하는 것인 방법.

청구항 31

제15항 또는 제16항에 있어서, 항-PD-1 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하는 인간화 항-PD-1 항체이며, 여기서 중쇄는 각각 서열식별번호: 16, 17 및 18의 중쇄 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 각각 서열식별번호: 11, 12 및 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 항-CD27 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하는 인간화 항-CD27 항체이며, 여기서 중쇄는 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 32

제15항 또는 제16항에 있어서, 항-PD-1 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 항-CD27 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제15항 또는 제16항에 있어서, 항-PD-1 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 15의 아미노산 서열을 포함하고; 항-CD27 항체가 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 34

제15항, 제16항 및 제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체를 제1일에 정맥내 주입을 통해 200 mg으로 투여한 다음, 그 후 3주마다 1회 투여하고, 항-CD27 항체를 제1일에 정맥내 주입을 통해 30 mg으로 투여한 다음, 그 후 3주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 35

제15항, 제16항 및 제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체를 제1일에 정맥내 주입을 통해 400 mg으로 투여한 다음, 그 후 6주마다 1회 투여하고, 항-CD27 항체를 제1일에 6주마다 1회 정맥내 주입을 통해 30 mg으로 투여하는 것인 방법.

청구항 36

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 항-CD27 항체와 공동-제제화되는 것인 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 고형 종양을 포함하는 것인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 삼중-음성 유방암 (TNBC), 비-편평 비소세포 폐암 (NSCLC), 및 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 카르보플라틴 및/또는 페메트렉세드를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 40

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 이전에 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법으로 치료받은 적이 없거나, 또는 선행 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법을 받는 동안 진행성인 것으로 확인된 것인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편 전에 진통제 및/또는 항히스타민제를 투여하는 것인 방법.

청구항 42

암의 치료에서의 요법에 사용하기 위한 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 용도.

청구항 43

제42항에 있어서, 항-CD27 항체 또는 항원 결합 단편이 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 조합된 것인 용도.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 적어도 1종의 치료제를 추가로 포함하는 용도.

청구항 45

제44항에 있어서, 적어도 1종의 치료제가 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항의 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편인 용도.

청구항 46

제45항에 있어서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 공-투여되는 것인 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 11월 1일에 출원된 미국 가출원 62/929,538을 우선권 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 본 발명의 분야

[0004] 본 발명은 암의 치료에 유용한 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 투여 요법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 단독요법으로의 투여 요법 및 또한

항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 적어도 1종의 추가의 치료제, 예를 들어 프로그램화된 사멸 1 단백질 (PD-1) 또는 프로그램화된 사멸 리간드 1 (PD-L1)에 대해 지시된 항체를 투여하는 것을 포함하는 조합 요법으로의 투여 요법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 종양 괴사 인자 (TNF) 수용체 패밀리의 슈퍼 구성원인 분화 클러스터 (CD) 27은 인간 T 세포 상의 막 분자로서 확인되었다 (van Lier et al., 1987, J. Immunol. 139:1589-96). 현재의 증거에 따르면, CD27은 TNF 패밀리의 구성원인 단일 리간드, CD70을 갖는다 (Goodwin et al., 1993, Cell 73:447-56).
- [0006] CD27은 조혈 세포, 특히 림프구 계통의 것, 즉 T 림프구 (T 세포), B-림프구 (B 세포) 및 자연 킬러 (NK) 세포에 의해 독점적으로 발현된다. CD27은 원래 T-세포 수용체 (TCR) 자극에 대한 증식 반응을 증대시키는 인간 T-세포 공동-자극 분자로서 정의되었다 (van Lier et al., 1987, J. Immunol. 139:1589-96). CD27의 리간드인 CD70의 존재는 CD27-매개 공동-자극의 시기 및 지속성을 좌우한다.
- [0007] 미성숙 수지상 세포에서의 CD70의 트랜스제닉 발현은 바이러스 또는 종양에 대한 면역학적 반응을 CD8+ T 세포 반응성으로 전환시키는데 충분하였다. 마찬가지로, 효능작용 가용성 CD70은 이러한 펩티드 면역화 시 CD8+ T 세포 반응을 촉진하였고 (Rowley et al., 2004, J Immunol 172:6039-6046), CD70 트랜스제닉 마우스에서, TCR 자극에 반응하여 CD4+ 및 CD8+ 이펙터 세포 형성이 크게 촉진되었다 (Arens et al., 2001, Immunity 15:801-12; Tesselaar et al., 2003, Nat Immunol 4:49-54; Keller et al., 2008, Immunity 29: 334-346). 마우스 림프종 모델에서, 종양 거부는 CD70 트랜스제네시스 또는 항-마우스 CD27 항체의 주사 시 개선되었다 (Arens et al., 2003, J Exp Med 199:1595-1605; French et al., 2007, Blood 109: 4810-15; Sakanishi and Yagita, 2010, Biochem. Biophys. Res. Comm. 393: 829-835; 및 PCT 공개 번호 WO 2008/051424; WO 2012/004367).
- [0008] PCT 공개 번호 WO2012/004367에서, 면역 반응의 CD27-매개 공동-자극을 활성화시키기 위해 가교를 필요로 하지 않는 최초의 항-인간 효능작용 항체 (hCD27.15로 지정됨)가 기재되었다. 또한, 가교 시 CD27을 활성화시키는 1F5로 지정된 항-인간 CD27 항체가 개시되었다 (PCT 공개 번호 WO2011/130434 및 문헌 [Vitale et al., Clin. Cancer Res, 2012, 18(14): 3812-3821] 참조). 그러나, A59T SNP를 갖는 인간 CD27 및 시노몰구스 원숭이로부터의 CD27에 결합하는 능력을 포함한 개선된 특징을 갖는 항-인간 CD27 항체를 개발하는 것에 대한 필요는 관련 기술분야에 여전히 존재한다.
- [0009] 항-CD27 항체 단독요법 또는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법과의 조합 요법을 위한 투여 요법을 선택하는 것은 엔티티의 혈청 또는 조직 전환율, 증상의 수준, 엔티티의 면역원성, 항암물 항체 중점 및 치료될 개체에서의 표적 세포, 조직 또는 기관의 접근성, 뿐만 아니라 안전성을 포함한 여러 인자에 좌우된다. 항암물 항체의 형성은 잠재적으로 치료 용량에서 약물 노출을 혼동시킬 수 있고, 후속 주입-관련 독성을 촉발할 수 있다. 또한, 항-CD27 및/또는 항-PD-1/항-PD-L1 치료는 면역 자극 및 안전성에 영향을 미치는 시토카인 방출에 대한 잠재력을 발생시킬 수 있다.

발명의 내용

- [0010] 본 발명의 측면은 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는, 대상체 또는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 다양한 실시양태에서, 항체는 인간, 인간화 또는 키메라 항체이다. 다양한 실시양태에서, 항체는 단리된 항체이다.
- [0011] 다양한 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호 (SEQ ID NO): 1, 2, 및 3의 아미노산 서열의 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 4, 5, 및 6의 아미노산 서열의 경쇄 CDR을 포함한다. 예를 들어, 경쇄는 3개의 CDR을 포함하고, 중쇄는 3개의 CDR을 포함한다. 방법의 다양한 실시양태에서, 중쇄 CDR1은 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄 CDR2는 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄 CDR3은 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 CDR1은 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 CDR2는 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 CDR3은 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 중쇄 CDR1은 서열식별번호: 1의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄 CDR2는 서열식별번호: 2의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄 CDR3은 서열식별번호: 3의 아미노산 서열로 이루어지고, 경쇄 CDR1은 서열식별번호: 4의 아미노산 서열로 이루어지고, 경쇄 CDR2는 서열식별번호: 5의 아미노산 서열로 이루어지고, 경쇄 CDR3은 서열식별번호: 6의 아미노산 서열로 이루어진다.

- [0012] 다양한 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 1, 2, 및 3의 아미노산 서열의 3개의 CDR을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 4, 5, 및 6의 아미노산 서열의 경쇄 3개의 CDR을 포함한다.
- [0013] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 정맥내 주입을 통해 투여된다. 다양한 실시양태에서, 정맥내 주입은 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편 전에 진통제 및/또는 항히스타민제를 투여하는 것을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 진통제 및/또는 항히스타민제는 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 투여의 3시간, 2.5시간, 2시간, 1.5시간, 또는 1시간 미만 전에 투여된다. 다양한 실시양태에서, 항히스타민제는 디펜히드라민이다. 예를 들어, 디펜히드라민은 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 예를 들어, 디펜히드라민은 경구로 투여된다. 다양한 실시양태에서, 진통제는 아세트아미노펜이다. 예를 들어, 아세트아미노펜은 약 500 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여된다. 다양한 실시양태에서, 아세트아미노펜은 경구로 투여된다.
- [0014] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 1회 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 적어도 1회 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 다수회, 예를 들어 2, 3, 4, 5회, 또는 그 초과로 투여된다.
- [0015] 다양한 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 1회 용량으로 투여된다. 예를 들어, 대상체 또는 환자에게 약 2 mg, 약 7 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 70 mg, 약 200 mg, 또는 약 700 mg의 용량이 투여된다. 다양한 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 다중 용량으로 투여된다.
- [0016] 다양한 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 약 2 mg 내지 약 700 mg의 용량으로 투여된다. 예를 들어, 대상체 또는 환자에게 약 2 mg, 약 7 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 70 mg, 약 200 mg, 또는 약 700 mg이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 2 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 7 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 20 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 30 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 70 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 200 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 700 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 약 200 mg 내지 약 700 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 약 30 mg 내지 약 700 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 약 30 mg, 약 200 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 700 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 약 30 mg 내지 약 200 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 약 70 mg 내지 약 200 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다.
- [0017] 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 단독요법으로서 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 조합 요법으로서 투여된다.
- [0018] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0019] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0020] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체는 대상체 또는 환자에게 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체는 단독요법으로서 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체는 조합 요법으로서 투여된다. 예를 들어, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 공-투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체는 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 공동-제제화된다.

- [0021] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1의 결합을 차단한다. 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 또한 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L2의 결합을 차단한다. 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 (a) 서열식별번호: 16, 17 및 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 및 (b) 서열식별번호: 11, 12 및 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함한다.
- [0022] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 15의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0023] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펩트폴리주맵이다. 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펩트폴리주맵 변이체이다.
- [0024] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵이다. 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵, 두르발루맵, 또는 아벨루맵이다.
- [0025] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 제1일에 정맥내 주입을 통해 200 mg으로 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 제1일에 정맥내 주입을 통해 400 mg으로 투여된 다음, 그 후 6주마다 1회 투여된다.
- [0026] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 인간화 항-PD-1 항체이며, 여기서 경쇄는 서열식별번호: 11, 12 및 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄는 서열식별번호: 16, 17 및 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 항-CD27 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 인간화 항-CD27 항체이며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 1, 2 및 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 4, 5 및 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0027] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 항-CD27 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0028] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 15의 아미노산 서열을 포함하고; 항-CD27 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0029] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 제1일에 정맥내 주입을 통해 200 mg으로 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여되고, 항-CD27 항체는 제1일에 정맥내 주입을 통해 200 mg으로 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여된다.
- [0030] 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 투여된 다음, 그 후 수주 또는 여러주 후에 적어도 1회 투여된다. 예를 들어, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일 및 그 후 약 3주 내지 약 6주 후에 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 투여된 다음, 3주마다 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 투여된 다음, 6주마다 투여된다.
- [0031] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0032] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0033] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 공-투여된다.
- [0034] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 공동-제제화된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1의 결합을 차단한다.
- [0035] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 또한 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L2의 결합을 차단한다. 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 (a) 서열식별번호: 11, 12 및 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 (b) 서열식별번호: 16, 17 및 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다.
- [0036] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0037] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 15의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0038] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펩트올리주맵이다. 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펩트올리주맵 변이체이다.
- [0039] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵이다.
- [0040] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 공-투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 공동-제제화된다.
- [0041] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵, 두르발루맵, 또는 아벨루맵이다.
- [0042] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 3주마다 (Q3W) 투여된다.
- [0043] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 6주마다 (Q6W) 투여된다.
- [0044] 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 주입으로서 투여된다. 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 소정의 기간에 걸쳐 주입으로서 투여된다. 예를 들어, 소정의 기간은 적어도 약 30분, 약 45분, 약 60분, 또는 약 90분이다. 다양한 실시양태에서, 소정의 기간은 90분이다.
- [0045] 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 주입으로서 투여된다. 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 소정의 기간에 걸쳐 주입으로서 투여된다. 예를 들어, 소정의 기간은 적어도 약 30분이다. 다양한 실시양태에서, 소정의 기간은 30분이다.
- [0046] 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 바이알로부터 투여된다. 예를 들어, 바이알의 부피는 약 1 밀리리터 (mL 또는 ml)이다.
- [0047] 다양한 실시양태에서, 바이알 내 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 농도는 약 50 mg/ml이다.
- [0048] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 제1일에 정맥내 주입을 통해 200 mg으로 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 제1일에 정맥내 주입을 통해 400 mg으로 투여된 다음, 그 후 6주마다 1회 투여된다.
- [0049] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체는 대상체 또는 환자에게 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 그의 항-CD27 항원 결합 단편이 대상체 또는 환자에게 투여된다.
- [0050] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 인간화 항-PD-1 항체이며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 16, 17 및 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 11, 12 및 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 항-CD27 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 인간화 항-CD27 항체이며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 1, 2 및 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 4, 5 및 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0051] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 19의 아

미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 항-CD27 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0052] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 15의 아미노산 서열을 포함하고; 항-CD27 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0053] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 제1일에 정맥내 주입을 통해 200 mg으로 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여되고, 항-CD27 항체는 제1일에 정맥내 주입을 통해 30 mg으로 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여된다.

[0054] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 제1일에 정맥내 주입을 통해 400 mg으로 투여된 다음, 그 후 6주마다 1회 투여되고, 항-CD27 항체는 제1일에 6주마다 1회 정맥내 주입을 통해 30 mg으로 투여된다.

[0055] 방법의 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 항-CD27 항체와 공동-제제화된다.

[0056] 방법의 다양한 실시양태에서, 암은 고형 종양 암이고/거나 적어도 1종의 고형 종양 또는 복수의 고형 종양의 존재를 특징으로 한다. 방법의 다양한 실시양태에서, 암은 적어도 1종의 진행성 고형 종양의 존재를 특징으로 한다. 방법의 다양한 실시양태에서, 암은 삼중-음성 유방암 (TNBC), 비-편평 비소세포 폐암 (NSCLC), 및 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0057] 다양한 실시양태에서, 방법은 카르보플라틴 및/또는 페메트렉세드를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 다양한 실시양태에서, 방법은 카르보플라틴 및 페메트렉세드의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 예를 들어, 카르보플라틴 및 페메트렉세드는 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편 후에 (PD-1 항체 또는 항원 결합 단편과 함께 또는 그와 조합되어) 투여된다.

[0058] 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자는 이전에 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법으로 치료받은 적이 없거나, 또는 선행 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법을 받는 동안 진행성인 것으로 확인된다.

[0059] 방법의 다양한 실시양태에서, 환자는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하기 전에 예비투약된다. 다양한 실시양태에서, 예비투약은 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편 전에 진통제 및/또는 항히스타민제를 투여하는 것을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 진통제 및/또는 항히스타민제는 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 투여의 3시간, 2.5시간, 2시간, 1.5시간, 또는 1시간 미만 전에 투여된다. 다양한 실시양태에서, 항히스타민제는 디펜히드라민이다. 예를 들어, 예비투약은 디펜히드라민을 약 50 mg의 용량으로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 투여는 경구 투여이다. 다양한 실시양태에서, 진통제는 아세트아미노펜이다. 예를 들어, 예비투약은 아세트아미노펜을 약 500 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여하는 것을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 투여는 경구 투여이다.

[0060] 본 발명의 측면은 대상체 또는 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공한다. 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 1, 2 및 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 4, 5 및 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함한다. 예를 들어, 경쇄는 3개의 CDR을 포함하고, 중쇄는 3개의 CDR을 포함한다. 용도의 다양한 실시양태에서, 중쇄 CDR1은 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄 CDR2는 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄 CDR3은 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 CDR1은 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 CDR2는 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 CDR3은 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 중쇄 CDR1은 서열식별번호: 1의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄 CDR2는 서열식별번호: 2의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄 CDR3은 서열식별번호: 3의 아미노산 서열로 이루어지고, 경쇄 CDR1은 서열식별번호: 4의 아미노산 서열로 이루어지고, 경쇄 CDR2는 서열식별번호: 5의 아미노산 서열로 이루어지고, 경쇄 CDR3은 서열식별번호: 6의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0061] 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 1, 2 및 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 4, 5 및 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함한다. 예를

들어, 경쇄 가변 영역은 3개의 CDR을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 3개의 CDR을 포함한다. 용도의 다양한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역 CDR1은 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄 가변 영역 CDR2는 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄 가변 영역 CDR3은 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR1은 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR2는 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역 CDR3은 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 중쇄 가변 영역 CDR1은 서열식별번호: 1의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄 가변 영역 CDR2는 서열식별번호: 2의 아미노산 서열로 이루어지고, 중쇄 가변 영역 CDR3은 서열식별번호: 3의 아미노산 서열로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1은 서열식별번호: 4의 아미노산 서열로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR2는 서열식별번호: 5의 아미노산 서열로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR3은 서열식별번호: 6의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0062] 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 정맥내 주입을 통해 투여된다. 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 정맥내 주입을 위해 제제화된다. 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 1회 투여된다. 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 다수회 투여된다. 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 Q3W 투여된다. 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 Q6W 투여된다.

[0063] 다양한 실시양태에서, 정맥내 주입은 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편 전에 진통제 및/또는 항히스타민제를 투여하는 것을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 항히스타민제는 디펜히드라민이다. 다양한 실시양태에서, 진통제 및/또는 항히스타민제는 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 투여의 3시간, 2.5시간, 2시간, 1.5시간, 또는 1시간 미만 전에 투여된다. 예를 들어, 디펜히드라민은 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 예를 들어, 디펜히드라민은 경구로 투여된다. 다양한 실시양태에서, 진통제는 아세트아미노펜이다. 예를 들어, 아세트아미노펜은 약 500 내지 약 1000 mg의 용량으로 투여된다. 다양한 실시양태에서, 아세트아미노펜은 경구로 투여된다.

[0064] 다양한 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 1회 용량으로 투여된다. 예를 들어, 대상체 또는 환자에게 약 2 mg, 약 7 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 70 mg, 약 200 mg, 또는 약 700 mg의 용량이 투여된다. 다양한 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 다중 용량으로 투여된다. 예를 들어, 대상체 또는 환자에게 이러한 용도를 위해 총 약 2 mg, 약 7 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 70 mg, 약 200 mg, 또는 약 700 mg의 다중 용량이 투여된다.

[0065] 다양한 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 약 2 mg 내지 약 700 mg의 용량으로 투여된다. 예를 들어, 대상체 또는 환자에게 이러한 용도를 위해 약 2 mg, 약 7 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 70 mg, 약 200 mg, 또는 약 700 mg의 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 2 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 7 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 20 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 30 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 70 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 200 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 용도의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 700 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 약 200 mg 내지 약 700 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 약 30 mg 내지 약 700 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 약 30 mg, 약 200 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 700 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 약 30 mg 내지 약 200 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다.

[0066] 용도의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 이러한 용도를 위한 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 단독요법으로서 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 조합 요법으로서 투여된다.

[0067] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0068] 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열 식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0069] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-CD27 항체 또는 항원 결합 단편은 대상체 또는 환자에게 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체 또는 항원 결합 단편은 단독요법으로서 투여된다. 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체 또는 항원 결합 단편은 조합 요법으로서 투여된다. 예를 들어, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 공-투여된다. 용도의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 공동-제제화된다.
- [0070] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1의 결합을 차단한다. 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 또한 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L2의 결합을 차단한다. 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 (a) 서열식별번호: 16, 17 및 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 및 (b) 서열 식별번호: 11, 12 및 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함한다.
- [0071] 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 15의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0072] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체는 펩트올리주맵이다. 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체는 펩트올리주맵 변이체이다.
- [0073] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 공-투여된다. 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 공동-제제화된다. 용도의 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체는 니볼루맵이다. 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵, 두르발루맵, 또는 아벨루맵이다.
- [0074] 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 정맥내 주입을 통해 200 mg으로 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여된다. 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 정맥내 주입을 통해 400 mg으로 투여된 다음, 그 후 6주마다 1회 투여된다.
- [0075] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 인간화 항-PD-1 항체이며, 여기서 경쇄는 서열식별번호: 11, 12 및 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄는 서열식별번호: 16, 17 및 18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 항-CD27 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 인간화 항-CD27 항체이며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 1, 2 및 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 4, 5 및 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0076] 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 항-CD27 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0077] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 15의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하고; 항-CD27 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0078] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 정맥내 주입을 통해 200 mg으로 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여되고, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 정맥내 주입을 통해 200 mg으로 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여된다.
- [0079] 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 투여된 다음,

그 후 1주 또는 다수주 후에 적어도 1회 투여된다. 예를 들어, 대상체 또는 환자에게 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일 및 그 후 약 3주 내지 약 6주 후에 투여된다.

- [0080] 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열 식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0081] 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열 식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0082] 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 공-투여된다.
- [0083] 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 함께 투여된다.
- [0084] 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 공동-체제화된다.
- [0085] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1의 결합을 차단한다.
- [0086] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 또한 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L2의 결합을 차단한다.
- [0087] 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 (a) 서열식별번호: 11, 12 및 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR, 및 (b) 서열식별번호: 16, 17 및 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다.
- [0088] 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열 식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 14를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0089] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 15의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0090] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체는 펩트올리주맵이다. 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체는 펩트올리주맵 변이체이다.
- [0091] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체는 니볼루맵이다.
- [0092] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵, 두르발루맵, 또는 아벨루맵이다.
- [0093] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 Q3W 투여된다.
- [0094] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 Q6W 투여된다.
- [0095] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 정맥내 주입을 통해 200 mg으로 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여된다. 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 정맥내 주입을 통해 400 mg으로 투여된 다음, 그 후 6주마다 1회 투여된다.
- [0096] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 대상체 또는 환자에게 투여된다. 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 그의 항-CD27 항원 결합 단편이 대상체 또는 환자에게 투여된다.
- [0097] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 인간화 항-PD-1 항체이며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 16, 17 및 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 11, 12 및 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 항-CD27 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 인간화 항-CD27 항체이며, 여기서 중쇄는 서열식별번호

호: 1, 2 및 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 4, 5 및 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0098] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0099] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 15의 아미노산 서열을 포함하고; 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0100] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 정맥내 주입을 통해 200 mg으로 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여되고, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 정맥내 주입을 통해 30 mg으로 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여된다.
- [0101] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 정맥내 주입을 통해 400 mg으로 투여된 다음, 그 후 6주마다 1회 투여되고, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제1일에 6주마다 1회 정맥내 주입을 통해 30 mg으로 투여된 다.
- [0102] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 공동-제제화된다. 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 공-투여된다.
- [0103] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 암은 적어도 1종의 고형 종양의 존재를 특징으로 한다. 예를 들어, 적어도 1종의 고형 종양은 진행성 고형 종양이다. 다양한 실시양태에서, 암은 TNBC, NSCLC, 및 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0104] 다양한 실시양태에서, 용도는 이러한 용도를 위한 카르보플라틴 및/또는 페메트렉세드를 추가로 포함한다. 다양한 실시양태에서, 용도는 이러한 용도를 위한 카르보플라틴 및 페메트렉세드의 조합물을 추가로 포함한다.
- [0105] 다양한 실시양태에서, 이러한 용도를 위한 대상체 또는 환자는 이전에 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법으로 치료받은 적이 없거나, 또는 선행 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법을 받는 동안 진행성인 것으로 확인된다.
- [0106] 본 발명의 측면은 약 2 mg 내지 약 700 mg의 본원에 기재된 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 표 1에 기재된 적어도 1개의 서열을 포함함), 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 예를 들어, 대상체 또는 환자에게 약 2 mg, 약 7 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 70 mg, 약 200 mg, 또는 약 700 mg의 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 다양한 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에 기재된 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어, 표 2에 기재된 펩트올리주맙 항체 200 mg을 추가로 포함한다. 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 펩트올리주맙은 제1일에 정맥내 주입을 통해 200 mg으로 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여되고, 항-CD27 항체는 제1일에 정맥내 주입을 통해 30 mg으로 투여된 다음, 그 후 3주마다 1회 투여된다. 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 펩트올리주맙은 제1일에 정맥내 주입을 통해 400 mg으로 투여된 다음, 그 후 6주마다 1회 투여되고, 항-CD27 항체는 제1일에 6주마다 1회 정맥내 주입을 통해 30 mg으로 투여된다. 다양한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 항-CD27 항체와 공동-제제화된다. 본 발명의 측면은 본원에 기재된 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 표 1에 기재된 적어도 1개의 서열을 포함함)을 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드, 및 물질 또는 유체 (예를 들어, 제약상 허용되는 담체 완충제, 및/또는 희석제)를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0107] 본 발명의 측면은 약 2 mg 내지 약 700 mg의 본원에 기재된 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 표 1에 기재된 적어도 1개의 서열을 포함함), 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0108] 본 발명의 측면은 약 2 mg 내지 약 700 mg의 본원에 기재된 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 표 1에 기재된 적어도 1개의 서열을 포함함)을 포함하는 제약

조성물 중 임의의 것, 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0109]

도 1a 및 도 1b는 각각 RECIST v1.1에 따른 조사자 평가 (기준선에서 측정가능한 질환 및 ≥ 1 평가가능한 기준선-후 표적 병변 영상화 평가/측정을 갖는 환자에서 평가됨 (항체 hCD27.131A 단독요법의 경우 $n=25$ 및 펙브롤리주맙과의 항체 hCD27.131A 조합 요법의 경우 $n=19$))에 기초하여 표적 병변에서 기준선으로부터 최상의 백분율 변화를 갖는 대상체의 폭포 플롯이다. 각각의 막대는 개별 대상체를 나타낸다.

도 2a 및 도 2b는 시간 (주) 경과에 따른 대상체에서의 표적 병변의 기준선의 변화 (% , 백분율)를 보여주는 그래프이다. 대상체는 항체 hCD27.131A 단독요법 또는 항체 hCD27.131A 및 펙브롤리주맙을 포함하는 조합 요법으로 치료받았다. 표적 병변의 기준선으로부터의 백분율 변화는 RECIST v1.1에 따른 조사자 평가에 기초하였다. 모든 환자는 ≥ 1 기준선-후 표적 병변 측정을 가졌고; 교차된 환자의 경우, 교차 전의 반응만이 포함되었다. 2019년 3월 29일 또는 그 전에 최초 투약된 환자만이 포함되었다.

도 3a 및 도 3b는 고형 종양을 갖는 환자의 편집 데이터 플롯 및 RECIST v1.1에 따른 조사자 평가에 기초한 치료 지속기간 및 반응을 보여준다. 환자에게 실시예 1에 기재된 바와 같이 구체적 용량의 항체 hCD27.131A 단독 (도 3a) 또는 200 mg 펙브롤리주맙과의 조합 요법 (도 3b)을 투여하였다. 노출 및 반응 지속기간 결과는 RECIST v1.1에 따른 조사자 평가에 기초하였다. 교차된 도 3a의 환자의 경우, 교차 전의 반응만이 포함되었다. 교차된 도 3b의 환자의 경우, 교차 후의 반응 데이터만이 포함되었다.

도 4는 항체 hCD27.131A가 단독요법으로서 또는 200 mg 펙브롤리주맙과 조합되어 투여된 대상체로부터의 샘플에서 분석된, 시간 경과에 따른 대표적인 CD3+CD4⁺ 세포 상의 이용가능한 CD27 수용체의 퍼센트를 보여주는 조합 연구 부문의 중합 그래프이다. 대상체에게 2 mg, 7 mg, 20 mg, 70 mg 또는 200 mg의 hCD27.131A 항체를 투여하였다. C1D1-이전으로부터의 % 변화 평균 $\pm$ SE.

도 5a-c는 항체 hCD27.131A가 단독요법으로서 또는 200 mg 펙브롤리주맙과 조합되어 투여된 대상체로부터의 샘플에서 분석된, 시간 경과에 따른 화학주성 시토카인 MIP-1 β (도 5a), CD3+CD4+CD25+CD127-FOXP3⁺ 조절 T 세포 (도 5b) 및 CD3+CD4+HLA-DR⁺ T-세포 (도 5c)의 변화를 보여주는 조합 연구 부문의 일련의 중합 그래프이다. 대상체에게 2 mg, 7 mg, 20 mg, 70 mg 또는 200 mg의 항체 hCD27.131A를 투여하였다. MIP-1b에 대한 C1D1-이전으로부터의 평균 배수 변화 $\pm$ SE. 조절 T 세포 및 HLA-DR⁺ T-세포에 대한 C1D1-이전으로부터의 % 변화 평균 $\pm$ SE.

도 6a 및 도 6b는 사이클 1에서 2 mg 내지 700 mg의 정맥내 용량 후 시간 경과에 따른 hCD27.131A의 혈청 농도를 보여주는 그래프이다. 항체 hCD27.131A의 산술 평균을 공칭 시간에 플롯팅하였다.

도 7은 상승 용량의 항체 hCD27.131A와 펙브롤리주맙을 사용한 조합 치료 후 RECIST v1.1에 따른 조사자 평가 (기준선에서 측정가능한 질환 및 ≥ 1 평가가능한 기준선-후 표적 병변 영상화 평가/측정을 갖는 환자에서 평가됨)에 기초하여 표적 병변에서 기준선으로부터 최상의 백분율 변화를 갖는 대상체의 폭포 플롯이다. [N=30은 용량 증량 파트의 초기 치료 단계에서 조합 요법에 대한 FAS 집단이고, N=40은 용량 증량 파트에서 교차 단계의 조합 요법에 대한 FAS 집단임.] 40명의 환자 중 27명은 용량 증량 파트의 초기 치료 단계에서 조합 요법을 받은 환자이고, 13명의 환자는 용량 증량 파트의 교차 단계에서 조합 요법을 받은 환자였다. 각각의 막대는 개별 대상체를 나타낸다.

도 8은 상승 용량의 항체 hCD27.131A와 펙브롤리주맙을 사용한 조합 치료 후 RECIST v1.1에 따른 조사자 평가 (기준선에서 측정가능한 질환 및 ≥ 1 평가가능한 기준선-후 표적 병변 영상화 평가/측정을 갖는 환자에서 평가됨 ($n=22$, 펙브롤리주맙과 항체 hCD27.131A의 조합 요법; FAS 집단))에 기초하여 표적 TNBC 병변에서 기준선으로부터 최상의 백분율 변화를 갖는 대상체의 폭포 플롯이다. 각각의 막대는 개별 대상체를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0110]

약어

[0111] 본 발명의 상세한 설명 및 실시예 전반에 걸쳐 하기 약어가 사용될 것이다:

약어/용어	정의
ADA	항-약물 항체
ADCC	항체-의존성 세포성 세포독성
AE	유해 사건
AJCC	미국 암 연합 위원회
ALT	알라닌 아미노트랜스퍼라제
ANC	절대 호중구 수
aPTT	활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간
ASaT	치료된 모든 대상체
ASCO	미국 임상 종양학 학회
AST	아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제
AUC	곡선하 면적
BCG	바실루스 칼메트-게랭
β -hCG	β -인간 융모성 고나도트로핀
CBR	임상 이익률
CDC	보체-의존성 세포독성
CDR	이뮤노글로불린 가변 영역 내의 상보성 결정 영역
CHO	차이니스 햄스터 난소
Cmax	최대 농도
Cmin	최소 농도
CNS	중추 신경계
CR	완전 반응
CRC	결장직장암
CRF	사례 보고 형태
CSF	콜로니-자극 인자
CSR	임상 연구 보고
CT	컴퓨터 단층촬영
CTCAE	유해 사건에 대한 통상 용어 기준

[0112]

CTLA-4	세포독성 T 림프구-연관 항원 4
D	다음의 더 낮은 용량으로의 감량
DCR	질환 제어율
DFS	무질환 생존
DILI	약물-유도된 간 손상
DLT	용량-제한 독성
DNA	테옥시리보핵산
DOR	반응 지속기간
DSDR	지속적인 안정 질환 비율
DU	허용되지 않는 독성 용량
ECG	심전도
ECI	임상 관심 사건(들)
ECOG	동부 종양학 협력 그룹
eCRF	전자 사례 보고 형태
ELISA	효소-연결된 면역흡착 검정
EMA	유럽 의약품청
FAS	전체 분석 세트
FBR	미래 생의학 연구
FDAA	미국 식품 의약품국 개정법
FFPE	포르말린-고정, 파라핀-포매
FR	항체 프레임워크 영역: CDR 영역을 제외한 이뮤노글로불린 가변 영역
FSH	여포-자극 호르몬
GCP	우수 임상 관리기준
GFR	사구체 여과율
GGT	감마 글루타밀 트랜스퍼라제
GI	위장암
GU	비뇨생식기암
HBsAg	B 형 간염 표면 항원

[0113]

HCV	C 형 간염 바이러스
HIV	인간 면역결핍 바이러스
HRT	호르몬 대체 요법
HRP	양고추냉이 퍼옥시다제
IB	조사자 브로셔
IC50	50% 억제를 발생시키는 농도
ICF	사전 동의서
ICH	국제 조화 회의
iCPD	iRECIST 확인된 진행성 질환
IEC	독립적 윤리 위원회
IFN	인터페론
Ig	이뮤노글로불린
IHC	면역조직화학
IL	인터류킨
IM	근육내
INR	국제 정규화 비
irAE	면역-관련 유해 사건
irRC	면역 관련 반응 기준
IRB	임상시험 심사 위원회
iRECIST	면역-기반 치료제에 대한 변형된 RECIST 1.1
iSD	iRECIST 안정 질환
iUPD	iRECIST 비확인된 진행성 질환
IV	정맥내
IVRS	대화식 음성 응답 시스템
IWRS	통합 웹 반응 시스템
카바트	엘빈 에이. 카바트 ((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)가 선구한 이뮤노글로불린 정렬 및 넘버링 시스템
LDH	락테이트 데하이드로게나제

[0114]

M1a	단일 전이 부위)
M1b	복합 또는 다중 전이 부위
mAb 또는 Mab 또는 MAb	모노클로날 항체
MASCC	암의 지지적 관리 다국적 협회
MRI	자기 공명 영상화
mRNA	메신저 리보핵산
MSD	머크 앤 캠퍼니, 인크.의 자회사인 머크 샤프 앤 돔 코포레이션
MSI	미소위성체 불안정성
MTD	최대 허용 용량
mTPI	변형된 독성 확률 구간
NCBI	국립 생물 정보 센터
NCI	국립 암 연구소
NK	자연 킬러
NOAEL	무관찰 부작용 수준
NSAID	비-스테로이드성 항염증 약물
NSCLC	비소세포 폐암
ORR	객관적 반응률
OS	전체 생존
OTC	일반의약품
PBMC	말초 혈액 단핵 세포
PD	약역학(들)
PD	진행성 질환
PD-1	프로그래밍된 세포 사멸 1
PD-L1	프로그래밍된 세포 사멸 리간드 1
PD-L2	프로그래밍된 세포 사멸 리간드 2
PFS	무진행 생존
PK	약동학(들)
PP	프로토콜-기반

[0115]

PR	부분 반응
PT	프로트롬빈 시간
PTT	부분 트롬보플라스틴 시간
Q2W	2 주마다 1 회 용량
Q3W	3 주마다 1 회 용량
Q6W	6 주마다 1 회 용량
QD	1 일에 1 회 용량
RECIST	고형 종양의 반응 평가 기준
RECIST 1.1	고형 종양의 반응 평가 기준, 버전 1.1
RNA	리보핵산
RP2D	2 상 권장 용량
SAE	심각한 유해 사건
SAP	통계적 분석 계획
SD	안정 질환
SEB	스타필로코쿠스 장독소 B
SGOT	혈청 글루탐산 옥살로아세트산 트랜스아미나제
SGPT	혈청 글루탐산 피루브산 트랜스아미나제
SNP	단일 뉴클레오티드 다형성
SoA	활동 스케줄
sSAP	보충 통계적 분석 계획
STS	연부 조직 육종
T 1/2 또는 T 1/2	반감기
TCR	T 세포 수용체
TNBC	삼중-음성 유방암
TNF	종양 괴사 인자
TSH	갑상선-자극 호르몬
TT	파상풍 독소이드
V 영역	상이한 항체 사이의 서열에서 가변적인 Ig 쇄의 절편. 이는 경쇄 내의 카바트 잔기 107 및 중쇄 내의 113 까지 연장된다.
VH	이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역
VK	이뮤노글로불린 카파 경쇄 가변 영역
ULN	정상 상한치
WOCBP	가임 여성

[0116]

[0117]

[0118]

[0119]

정의

본 발명이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 기술 과학 용어가 하기에 구체적으로 정의된다. 본 명세서의 다른 곳에서 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 다른 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 관련

기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다.

- [0120] 침투된 청구범위를 포함하여 본원에 사용된 단수 형태의 단어는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 그의 상응하는 복수 지시대상을 포함한다.
- [0121] 동물, 인간, 실험 대상체, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 적용되는 바와 같은 "투여"는 동물, 인간, 대상체, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 대한 외인성 제약, 치료제, 진단제 또는 조성물의 접촉을 지칭한다. 세포에 대한 투여는 세포에 대한 시약의 접촉, 뿐만 아니라 세포와 접촉하는 유체에 대한 시약의 접촉을 포괄한다. "투여"는 또한 시약, 진단, 결합 화합물에 의한, 또는 또 다른 세포에 의한, 예를 들어 세포의 시험 관내 및 생체의 투여를 의미한다.
- [0122] "바이오마커"는 특정한 상태의 존재, 또는 진행 가능성, 또는 성공적인 치료를 반영하는 객관적으로 측정된 지표, 화합물 또는 분자이다. 바이오마커는 약물 개발에 오랫동안 사용되어 왔고, 새로운 효능 바이오마커의 발견 및 검증은 예측 질환 모델을 개선시키고, 약물 개발과 연관된 시간 및 비용을 감소시키고, 실험 약물을 임상 치료제로 번역하는 성공률을 증가시킬 것으로 예상된다. 또한, 바이오마커는 질환 발생의 조기 검출, 질환 상태의 변화, 및 질환 제어에서의 행동 변형 및 치료제의 유효성에 있어서 가치가 있다.
- [0123] "치료하다" 또는 "치료하는"은 치료제, 예컨대 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 임의의 것을 함유하는 조성물을 작용제가 치료 활성을 갖는 암의 1종 이상의 질환 증상을 갖거나 또는 질환을 갖는 것으로 의심되는 대상체 또는 환자에게 내부적으로 또는 외부적으로 투여하는 것을 의미한다. 작용제는 치료된 대상체 또는 집단에서 1종 이상의 질환 증상 또는 질환 징후의 퇴행을 유도하거나 또는 그의 진행을 임의의 임상적으로 측정가능한 정도로 억제함으로써 이러한 증상(들) 또는 징후를 완화시키는데 효과적인 양으로 투여된다. 임의의 특정한 질환 증상 또는 질환 징후를 완화시키는데 효과적인 치료제의 양은 환자의 질환 상태, 연령, 및 체중, 및 대상체에서 목적하는 반응을 도출하는 약물의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 질환 증상 또는 질환 지표가 완화되었는지는 그러한 증상 또는 그러한 지표의 중증도 또는 진행 상태를 (소정의 기간에 걸쳐) 평가하기 위해 의사 또는 다른 숙련된 건강관리 제공자에 의해 전형적으로 사용되는 임의의 임상 측정에 의해 평가될 수 있다. 본 발명의 다양한 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편 및 제약 조성물은 모든 환자에서 표적 질환 증상(들), 표적 질환 지표, 징후 또는 효과, 또는 유해 효과(들)를 예방 또는 완화시키는데 효과적이지 않을 수 있지만, 관련 기술분야에 공지된 임의의 통계적 검정, 예컨대 스튜던트 t-검정, 카이2-검정, 만 및 휘트니에 따른 U-검정, 크루스칼-왈리스 검정 (H-검정), 존키어-터프스트라-검정 및 윌콕슨-검정에 의해 결정된 바와 같이, 통계적으로 유의한 수의 환자 (예를 들어, 수일, 수개월, 또는 수년과 같은 소정의 기간에 걸쳐 다수의 환자)에서 이러한 증상(들), 지표, 징후, 또는 효과(들)를 완화시켜야 한다. 예를 들어, 본원에 개시된 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (예를 들어, hCD27.131A)은 활성 질환 (예를 들어, 암)을 갖는 대상체 또는 환자에게 투여되고, 치료 유효량은 측정된 증상을 소정의 기간에 걸쳐 어느 정도 또는 백분율 (예를 들어, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%)만큼의 감소를 발생시킬 것이다.
- [0124] 본원에 사용된 용어 "항체"는 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 항체의 임의의 형태를 지칭한다. 따라서, 이는 가장 넓은 의미로 사용되고, 구체적으로 모노클로날 항체 (2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 포함하는 전장 모노클로날 항체 포함), 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 인간화 항체, 완전 인간 항체, 및 키메라 항체를 포괄하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0125] 일반적으로, 기본 항체 구조 단위는 사량체를 포함한다. 각각의 사량체는 폴리펩티드 쇄의 2개의 동일한 쌍을 포함하고, 각각의 쌍은 1개의 "경쇄" (예를 들어, 약 25 kDa) 및 1개의 "중쇄" (예를 들어, 약 50-70 kDa)를 갖는다. 각각의 쇄의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110개 또는 그 초과 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 중쇄의 카르복시-말단 부분은 주로 이펙터 기능을 담당하는 불변 영역을 규정할 수 있다. 전형적으로, 인간 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로 분류된다. 또한, 인간 중쇄는 전형적으로 뮤, 델타, 감마, 알파, 또는 엡실론으로 분류되고, 항체의 이소형을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA, 및 IgE로 규정한다. 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되고, 중쇄는 또한 약 10개 초과 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. 일반적으로, 문헌 [Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))]을 참조한다.
- [0126] 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 항체 결합 부위를 형성한다. 따라서, 일반적으로, 무손상 항체는 2개의 결합 부위를 갖는다. 이중기능적 또는 이중특이적 항체를 제외하고는, 2개의 결합 부위는 일반적으로 동일하다.

- [0127] 전형적으로, 중쇄 및 경쇄 둘 다의 가변 도메인은 비교적 보존된 프레임워크 영역 (FR) 내에 위치하는, 상보성 결정 영역 (본원에서 "CDR"로 지칭됨)으로도 불리는 3개의 초가변 영역을 포함한다. CDR은 통상적으로 프레임워크 영역에 의해 정렬되어, 특이적 에피토프에 대한 결합을 가능하게 한다. 일반적으로, 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 다는 N-말단에서 C-말단으로 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 각각의 도메인에 대한 아미노산의 할당은 일반적으로 문헌 [Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, et al., (1987) J Mol. Biol. 196:901-917 또는 Chothia, et al., (1989) Nature 342:878-883]의 정의에 따른다.
- [0128] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 "항체 단편", "그의 항원 결합 단편", "항원 결합 단편" 또는 "항원-결합 단편"은 항체의 항원-결합 단편, 즉 전장 항체에 의해 결합되는 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체 단편, 예를 들어 1개 이상의 CDR 영역을 보유하는 단편을 지칭한다. 항원-결합 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체; 단일-쇄 항체 분자, 예를 들어 sc-Fv; 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0129] "Fab 단편"은 1개의 경쇄 및 C_H1 및 1개의 중쇄의 가변 영역으로 구성된다. Fab 분자의 중쇄는 또 다른 중쇄 분자와 디설피드 결합을 형성할 수 없다. "Fab 단편"은 항체의 과파인 절단의 생성물일 수 있다.
- [0130] "Fc" 영역은 항체의 C_H3 및 C_H2 도메인을 포함하는 2개의 중쇄 단편을 함유한다. 2개의 중쇄 단편은 2개 이상의 디설피드 결합에 의해 및 C_H3 도메인의 소수성 상호작용에 의해 함께 유지된다.
- [0131] "Fab' 단편"은 1개의 경쇄, 및 V_H도메인 및 C_H1 도메인 및 또한 C_H1과 C_H2 도메인 사이의 영역을 함유하는 1개의 중쇄의 부분 또는 단편을 함유하여, 쇠간 디설피드 결합이 2개의 Fab' 단편의 2개의 중쇄 사이에 형성되어 F(ab')₂ 분자를 형성할 수 있다.
- [0132] "F(ab')₂ 단편"은 2개의 경쇄 및 C_H1과 C_H2 도메인 사이의 불변 영역의 부분을 함유하는 2개의 중쇄를 함유하여, 쇠간 디설피드 결합이 2개의 중쇄 사이에 형성된다. 따라서, F(ab')₂ 단편은 2개의 중쇄 사이의 디설피드 결합에 의해 함께 유지되는 2개의 Fab' 단편으로 구성된다. "F(ab')₂ 단편"은 항체의 쉘린 절단의 생성물일 수 있다.
- [0133] "Fv 영역"은 중쇄 및 경쇄 둘 다로부터의 가변 영역을 포함하지만, 불변 영역이 결여되어 있다.
- [0134] 용어 "단일-쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체는 항체의 V_H 및 V_L 도메인을 포함하는 항체 단편을 지칭하며, 여기서 이들 도메인은 단일 폴리펩티드 쇠에 존재한다. 일반적으로, Fv 폴리펩티드는 scFv가 항원-결합을 위한 목적하는 구조를 형성할 수 있게 하는 V_H 및 V_L 도메인 사이의 폴리펩티드 링커를 추가로 포함한다. scFv의 검토를 위해, 문헌 [Pluckthun (1994) THE PHARMACOLOGY OF MONOCLONAL ANTIBODIES, vol. 113, Rosenberg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315]을 참조한다. 또한, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 88/01649 및 미국 특허 번호 4,946,778 및 5,260,203을 참조한다.
- [0135] "2가 항체"는 2개의 항원-결합 부위를 포함한다. 일부 경우에, 2개의 결합 부위는 동일한 항원 특이성을 갖는다. 그러나, 2가 항체는 이중특이적일 수 있다 (하기 참조).
- [0136] 작용제 (예를 들어, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 및 추가의 치료제, 예컨대 PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편)에 대해 본원에 사용된 바와 같은 "공-투여"는 작용제가 중첩 치료 활성을 갖도록 투여되는 것을 의미하고, 반드시 작용제가 대상체에게 동시에 투여되어서는 것을 의미하는 것은 아니다. 작용제는 투여 전에 물리적으로 조합될 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 한 실시양태에서, 작용제는 대상체에게 동시에 또는 거의 동시에 투여된다. 예를 들어, 액체 용액일 때, 별개의 바이알에 함유된 항-PD-1 항체 및 항-CD27 항체 또는 항원 결합 단편은 동일한 정맥내 주입 백 또는 주사 장치 내로 혼합되고, 환자에게 동시에 투여될 수 있다.
- [0137] 본원에 사용된 "공동-제제화된" 또는 "공동-제제" 또는 "공동제제" 또는 "공동제제화된"은, 개별적으로 제제화되고 저장된 다음, 투여 전에 혼합되거나 또는 개별적으로 투여되기 보다는, 함께 제제화되고 단일 바이알 또는 용기 (예를 들어, 주사 장치) 내에 조합된 생성물로서 저장된 적어도 2종의 작용제 (예를 들어, 상이한 항체 또는 그의 항원 결합 단편)를 지칭한다. 한 실시양태에서, 복합 제제는 본원에 기재된 2종의 상이한 항체 또는

그의 항원 결합 단편, 예를 들어 본원에 기재된 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 본원에 기재된 PD-1 항체 또는 항원 결합을 함유한다.

[0138] 본원에 사용된 용어 "디아바디"는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 소형 항체 단편을 지칭하며, 단편은 경쇄 가변 도메인 (V_L)에 연결된 중쇄 가변 도메인 (V_H)을 동일한 폴리펩티드 쇄에서 포함한다 (V_H - V_L 또는 V_L - V_H). 동일한 쇄 상의 2개의 도메인 사이의 쌍형성을 허용하기에는 너무 짧은 링커를 사용함으로써, 도메인은 또 다른 쇄의 상보적 도메인과 쌍형성하여 2개의 항원-결합 부위를 생성하도록 강제된다. 디아바디는 예를 들어 EP 404,097; WO 93/11161; 및 문헌 [Holliger et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448]에 보다 상세하게 기재되어 있다. 조작된 항체 변이체의 검토투를 위해, 일반적으로 문헌 [Holliger and Hudson (2005) Nat. Biotechnol. 23:1126-1136]을 참조한다.

[0139] 전형적으로, 본원에 사용된 바와 같은 항체 또는 그의 항원-결합 단편은, 그의 결합 활성이 몰 기준으로 표현되는 경우에, (모 항체와 비교 시) 그러한 활성의 적어도 10%를 일부 방식으로 보유하도록 변형된다. 바람직하게는, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 모 항체와 적어도 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 또는 그 초과 CD27 결합 친화도를 보유한다. 또한, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 그의 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는 보존적 또는 비-보존적 아미노산 치환 (항체의 "보존적 변이체" 또는 "기능 보존된 변이체"로 지칭됨)을 포함할 수 있는 것으로 의도된다.

[0140] "단리된" 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 이들이 생산되는 세포 또는 세포 배양물로부터의 다른 생물학적 분자가 적어도 부분적으로 없다. 이러한 생물학적 분자는 핵산, 단백질, 지질, 탄수화물, 또는 다른 물질, 예컨대 세포 파편 및 성장 배지를 포함한다. 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 추가로 발현 시스템 성분, 예컨대 숙주 세포로부터의 또는 그의 성장 배지의 생물학적 분자가 적어도 부분적으로 없을 수 있다. 일반적으로, 용어 "단리된"은 이러한 생물학적 분자의 완전한 부재, 또는 물, 완충제, 또는 염의 부재, 또는 항체 또는 단편을 포함하는 제약 제제의 성분을 지칭하는 것으로 의도되지 않는다.

[0141] 본원에 사용된 "키메라 항체"는 제1 항체로부터의 가변 도메인 및 제2 항체로부터의 불변 도메인을 갖는 항체이며, 여기서 제1 및 제2 항체는 상이한 종으로부터의 것이다. (미국 특허 번호 4,816,567; 및 문헌 [Morrison et al., (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855]). 전형적으로, 가변 도메인은 실험 동물, 예컨대 설치류로부터의 항체 ("모 항체")로부터 수득되고, 불변 도메인 서열은 인간 항체로부터 수득되어, 생성된 키메라 항체는 모 (예를 들어, 마우스) 항체보다 인간 대상체에서 유해 면역 반응을 아마도 덜 도출할 것이다.

[0142] 본 발명은 항-CD27 인간화 항체 및 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 인간화된 래트 또는 마우스 항체)의 용도 및 그의 사용 방법을 포함한다. 본 발명은 hCD27.131A 항체의 임의의 인간화 버전을 포함한다. 본원에 사용된 "131A 항체" 및 "hCD27.131A"는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 서열식별번호: 7의 VH 영역 및 서열식별번호: 9의 VL 영역을 포함하는 항체를 지칭하기 위해 상호교환가능하게 사용된다.

[0143] 본원에 사용된 용어 "인간화 항체"는 인간 및 비-인간 (예를 들어, 마우스 또는 래트) 항체 둘 다로부터의 서열을 함유하는 항체의 형태를 지칭한다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 1개, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 이뮤노글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 프레임워크 (FR) 영역은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체는 인간 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부를 임의로 포함할 수 있다. 인간화 항체에 대한 보다 상세한 내용에 대해서는, 예를 들어 문헌 [Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann et al., Nature, 332:323-329 (1988); Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2:593-596 (1992); 및 Clark, Immunol. Today 21: 397-402 (2000)]을 참조한다.

[0144] 본원에 사용된 용어 "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 CDR 잔기로서 본원에 정의된 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다.

[0145] 본원에 사용된 용어 "초가변 영역"은 항원-결합을 담당하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 CDR (즉, 경쇄 가변 도메인 내의 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3, 및 중쇄 가변 도메인 내의 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3)로부터의 아미노산 잔기를 포함한다. 문헌 [Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md] (항체의 CDR 영역을 구조에 의해 정의함)을 참조하고; 또한 문헌 [Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917] (항체의 CDR 영역을 구조에 의해 정의함)을 참조한다.

[0146] "단리된 핵산 분자" 또는 "단리된 폴리뉴클레오티드"는 단리된 폴리뉴클레오티드가 자연에서 발견되는 폴리뉴클

레오티드의 전부 또는 일부와 회합되지 않거나, 또는 자연에서는 연결되지 않는 폴리뉴클레오티드에 연결된 게놈의 DNA 또는 RNA, mRNA, cDNA, 또는 그의 합성 기원 또는 일부 조합을 의미한다. 본 개시내용의 목적상, 특정한 뉴클레오티드 서열을 "포함하는 핵산 분자"는 무손상 염색체를 포괄하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 명시된 핵산 서열을 "포함하는" 단리된 핵산 분자는 명시된 서열에 더하여, 최대 10개 또는 심지어 최대 20개 또는 그 초과와 다른 단백질 또는 그의 부분 또는 단편에 대한 코딩 서열을 포함할 수 있거나, 또는 언급된 핵산 서열의 코딩 영역의 발현을 제어하는 작동가능하게 연결된 조절 서열을 포함할 수 있고/거나, 벡터 서열을 포함할 수 있다.

[0147] 어구 "제어 서열"은 특정한 숙주 유기체에서 작동가능하게 연결된 코딩 서열의 발현에 필요한 DNA 서열을 지칭한다. 원핵생물에 적합한 제어 서열은 예를 들어 프로모터, 임의로 오퍼레이터 서열, 및 리보솜 결합 부위를 포함한다. 진핵 세포는 프로모터, 폴리아데닐화 신호, 및 인핸서를 사용하는 것으로 공지되어 있다.

[0148] 핵산 또는 폴리뉴클레오티드는 또 다른 핵산 서열과 기능적 관계로 배치된 경우에 "작동가능하게 연결"된다. 예를 들어, 프리-서열 또는 분비 리더에 대한 DNA는 그것이 폴리펩티드의 분비에 참여하는 프리단백질로서 발현되는 경우에 폴리펩티드에 대한 DNA에 작동가능하게 연결되거나; 프로모터 또는 인핸서는 그것이 서열의 전사에 영향을 미치는 경우에 코딩 서열에 작동가능하게 연결되거나; 또는 리보솜 결합 부위는 번역을 용이하게 하도록 위치하는 경우에 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다. 일반적으로, 항상 그렇지는 않지만, "작동가능하게 연결된"은 연결된 DNA 서열이 인접해 있고, 분비 리더의 경우에는 인접해 있고 리더 상 내에 있는 것을 의미한다. 그러나, 인핸서는 인접해야 하는 것은 아니다. 연결은 편리한 제한 부위에서의 라이게이션에 의해 달성된다. 이러한 부위가 존재하지 않는 경우에, 합성 올리고뉴클레오티드 어댑터 또는 링커가 통상적인 관행에 따라 사용된다.

[0149] 본원에 사용된 표현 "세포", "세포주" 및 "세포 배양물"은 상호교환가능하게 사용되고, 모든 이러한 명칭은 자손을 포함한다. 따라서, 단어 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"는 1차 대상 세포 및 전달 횟수와 관계없이 그로부터 유래된 배양물을 포함한다. 또한, 고의적이거나 우연한 돌연변이로 인해 모든 자손이 정확하게 동일한 DNA 내용을 갖지는 않을 것으로 이해된다. 원래 형질전환된 세포에서 스크리닝된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손이 포함된다. 별개의 명칭이 의도되는 경우에, 이는 문맥으로부터 명백할 것이다.

[0150] 본원에 사용된 "배선 서열"은 재배열되지 않은 이뮤노글로불린 DNA 서열의 서열을 지칭한다. 재배열되지 않은 이뮤노글로불린 서열의 임의의 적합한 공급원이 사용될 수 있다. 인간 배선 서열은, 예를 들어, 미국 국립 보건원의 국립 관점 및 근골격 및 피부 질환 연구소 웹사이트 상의 조인솔버(JOINSOLVER) 배선 데이터베이스로부터 수득할 수 있다. 마우스 배선 서열은, 예를 들어 문헌 [Giudicelli et al., (2005) Nucleic Acids Res. 33:D256-D261]에 기재된 바와 같이 수득할 수 있다.

[0151] 본원에 사용된 "치료 유효량"은 암 (예를 들어, 고형 종양의 존재를 특징으로 하는 암)의 성장을 억제, 지연 또는 감소시키는데 있어서, 대상체에게 단일 또는 다중 용량 투여 (예를 들어, 소정의 기간, 예컨대 30분에 걸친 주입 치료, 또는 볼루스 및/또는 유지 용량) 시, 단독요법으로서 또는 다른 활성 성분 (예를 들어, PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편)과 조합되어 효과적인 치료제 (예를 들어, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예컨대 hCD27.131A)의 양을 지칭한다. 치료 유효량은 또한 치료 용도에 적합한 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (단독요법으로서 또는 다른 활성제와 조합되어 사용되는 경우)의 양을 지칭하는 것으로 의도된다. 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 치료 유효량은 치료제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예컨대 펌브롤리주맙과 조합되어 고형 종양 암을 치료하는데 필요한 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 양이다.

[0152] 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합 단편 중 임의의 것 (예를 들어, 표 1 참조)의 치료 유효 용량은 단독으로 또는 추가의 치료제와 조합되어 세포, 조직, 또는 대상체에게 투여될 수 있고, 질환의 1종 이상의 증상, 예를 들어 암 또는 암의 진행에서 측정가능한 개선을 유발하는데 효과적이다. 치료 유효 용량은 증상의 적어도 부분적인 호전, 예를 들어, 종양 수축 또는 제거, 종양 성장의 결여, 증가된 생존 시간을 발생시키는데 충분한 항체 또는 그의 단편의 양일 수 있다. 단독으로 투여되는 개별 활성 성분에 적용되는 경우에, 유효 용량은 그러한 성분 단독을 지칭한다. 조합물에 적용되는 경우에, 치료 유효 용량은 조합되어, 연속적으로 또는 동시에 투여되는 것에 관계없이, 치료 효과를 발생시키는 활성 성분의 양과 조합될 수 있다. 치료 유효량은 바이오마커, 척도 또는 파라미터의 적어도 10%; 통상적으로 적어도 20%; 바람직하게는 적어도 약 30%; 보다 바람직하게는 적어도 40%, 가장 바람직하게는 적어도 50% 개선을 발생시킬 수 있다. 유효량은 또한 주관적 척도가 질환

중증도를 평가하는데 사용되는 경우에 주관적 척도의 개선을 발생시킬 수 있다.

- [0153] 암으로 진단되거나 암에 걸린 것으로 의심되는 대상체에 적용되는 바와 같은 "종양"은 임의의 크기의 악성 또는 잠재적 악성 신생물 또는 조직 덩이를 지칭하고, 원발성 종양 및 속발성 신생물을 포함한다. 고형 종양은 통상적으로 낭 또는 액체 구역을 함유하지 않는 조직의 비정상적 성장 또는 덩이이다. 고형 종양의 상이한 유형은 이들을 형성하는 세포의 유형에 대해 명명된다. 고형 종양의 예는 육종, 암종, 및 림프종이다. 백혈병 (혈액의 암)은 일반적으로 고형 종양을 형성하지 않는다 (국립 암 연구소, 암 용어 사전).
- [0154] 용어 "고형 종양 암"은 악성 종양이 뚜렷한 위치에 존재하고 낭 및/또는 액체 구역을 함유하지 않는 암 질환으로서 정의된다. 고형 종양은 양성 (암이 아님) 또는 악성 (암)일 수 있다. 방광암, 유방암, 결장 및 직장암 (결장직장암), 자궁내막암, 신장 (신세포) 암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 및 갑상선암은 상이한 유형의 고형 종양 암의 비제한적 예이다. 백혈병은 고형 종양 암이 아닌 암의 예이다. 미국 특허 번호 10,451,626을 참조한다.
- [0155] 항-CD27 항체의 물리적 및 기능적 특성
- [0156] 본 발명은 명시된 구조적 및 기능적 특색을 갖는 항-CD27 항체 및 그의 항원-결합 단편, 및 질환 (예를 들어, 암)의 치료 또는 예방에서의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 사용 방법을 제공한다.
- [0157] "본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편"은 본원에 논의된 임의의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 하기 제시된 바와 같은 hCD27.131A 또는 PCT 공개 번호 W02018/058022에 개시된 그의 인간화 버전) 또는 그의 변이체 (예를 들어, 서열 변이체 또는 기능적 변이체); 하기 표 1에 제시된 (밑줄표시 및 강조표시된) CDR 중 어느 1개 이상을 포함하는 임의의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0158] 표 1. 항체 hCD27.131A 및 그의 항원 결합 단편의 아미노산 서열

항체 특색 / 항원 결합 단편	SEQ ID NO:	아미노산 서열
hCD27.131A H - CDR1	1	NYGMN
hCD27.131A H - CDR2	2	WINTNTGEPTYAEEFKG
hCD27.131A H - CDR3	3	EGDAMDY
hCD27.131A L - CDR1	4	SASSSVSYMH
hCD27.131A L - CDR2	5	DTSKLAS
hCD27.131A L - CDR3	6	QQWNSYPFT
hCD27.131A 가변 중쇄 영역/도메인	7	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGM NWVKQA PGQGLKWMGWINTNTGEPTYAEEFKGRFTFTLDT ISTAYM ELSSLRSEDTAVYYCAREGDAMDYWGQGTITVTVSS
hCD27.131A 중쇄	8	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMN WVKQA PGQGLKWMGWINTNTGEPTYAEEFKGRFTFTLDT STAYM ELSSLRSEDTAVYYCAREGDAMDYWGQGTITVTVS SASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

hCD27.131A 가변 경쇄 영역/도메인	9	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWHYQ QKPGQAPKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYS LTISSLEPEDFAVY YCQQWNSYPFTFGQGTKLEIK
hCD27.131A 경쇄	10	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWHYQ QKPGQA PKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYSLTISSLEP EDFAVYYCQQWNSYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

[0161] 표 2. 펩트폴리주맵에 대한 예시적인 PD-1 항체 서열

항체 특색 / 항원 결합 단편	아미노산 서열	SEQ ID NO.
펩트폴리주맵 경쇄		
CDR1	RASKGVSTSGYSYLH	11
CDR2	LASYLES	12
CDR3	QHSRDLPLT	13
가변 영역	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWY QQKPGQAPRLLIYLA SYLES GVPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGG GTKVEIK	14
경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWY QQKPGQAPRLLIYLA SYLES GVPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGG GTKVEIKRTVAAPSVFI FPSPDEQLKSGTASV VCLNNFY PREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGL SSPVT KSFNRGEC	15
펩트폴리주맵 중쇄		
CDR1	NYMY	16
CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN	17
CDR3	RDYRFDMGFDY	18
가변 영역	QVQLVQSGVEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSN GGTNFNEKFKNRVLT TDSSTTTAYMELKSLQFDD TAVYYCARRDYRFDMG FDYWGGQTTVT VSS	19
중쇄	QVQLVQSGVEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSN GGTNFNEKFKNRVLT TDSSTTTAYMELKSLQFDD TAVYYCARRDYRFDMG FDYWGGQTTVT VSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKD YFP EPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSV VTPSS SLGKTKYTCNV DHPKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCAPE FLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVV SVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEK TISKAKGQPREPQVY T	20

[0162]

[0163]

상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 임의의 것과 동일한 에피토프에 결합하는 항체 및 그의 단편이 또한 본 발명의 일부로서 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 동일한 인간 CD27의 에피토프에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예를 들어 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함하는 항체와 동일한 인간 CD27의 에피토프에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공한다. H/D-Ex 질량 분광측정법, X선 결정학, 펄스스캔 분석, 알라닌 스캐닝, 히드록실 라디칼 풋프린팅 및 부위 지정 돌연변이유발을 포함한, 표적 항원 상의 항체 에피토프를 맵핑하는데 이용가능한 여러 방법이 존재한다. 예를 들어, 단백질분해 및 질량 분광측정법과 커플링된 HDX (수소 중수소 교환)는 특이적 항원 Y 상의 항체의 에피토프를 결정하는데 사용될 수 있다. HDX-MS는 D₂O에서 그 자체로 및 그의 항체의 존재 하에 다양한 시간 간격으로 인큐베이션한 경우에 항원에 의한 중수소 혼입의 정도의 정확한 측정 및 비교에 의존한다. 중수소는 노출된 구역에서 단백질의 아미드 백본 상의 수소와 교환되는 반면, 항체에 결합된 항원의 영역은 보호될 것이고, 단백질분해 단편의 LC-MS/MS에 의한 분석 후에 교환을 거의 또는 전혀 나타내지 않을 것이다. 한 실시양태에서, 에피토프는 CD27 또는 그의 단편과 항-CD27 항체 또는 그의 단편 사이의 복합체의 X선 결정 구조를 해석하고, 항-CD27 항체 잔기의 4Å 내의 1개 이상의 CD27 잔기를 확인함으로써 결정된다. 또 다른 실시양태에서, 에피토프는 예를 들어 항-CD27 항체 잔기와 반 데르 발스, 극성 상호작용, 염 가교 또는 수소 결합 접촉을 갖는 CD27 잔기를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 에피토프는 CD27 잔기의 돌연변이유발 (예를 들어 알라닌 스캐닝) 및 돌연변이유발의 결과로서 항-CD27 항체에 대한 결합의 상실을 분석하는 것에 의해 결정된다.

[0164]

"보존적으로 변형된 변이체" 또는 "보존적 치환"은 단백질의 생물학적 활성을 변경시키지 않으면서 변화가 빈번하게 이루어질 수 있도록 단백질 내의 아미노산을 유사한 특징 (예를 들어 전하, 측쇄 크기, 소수성/친수성, 백본 입체형태 및 강성 등)을 갖는 다른 아미노산으로 치환하는 것을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 일반적으로 폴리펩티드의 비-필수 영역에서의 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는다는 것을 인식한다 (예를 들어, 문헌 [Watson et al., (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)] 참조). 또한, 구조적으로 또는 기능적으로 유사한 아미노산

의 치환은 생물학적 활성을 파괴할 가능성이 보다 적다. 예시적인 보존적 치환은 표 3에 제시된다.

표 3. 예시적인 보존적 아미노산 치환

원래 잔기	보존적 치환
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

항체의 기능-보존적 변이체는 또한 본원에 기재된 방법 및 용도에 유용한 것으로 고려된다. 본원에 사용된 "기능-보존적 변이체"는 1개 이상의 아미노산 잔기가 목적하는 특성, 예컨대 항원 친화도 및/또는 특이성을 변경시키지 않으면서 변화된 항체 또는 그의 단편을 지칭한다.

이러한 변이체는 아미노산의 유사한 특성을 갖는 것으로의 대체, 예컨대 표 3의 보존적 아미노산 치환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 본 발명의 항-CD27 항체의 V_L 도메인 (예를 들어, 서열식별번호: 9)을 포함하는 단리된 폴리펩티드, 및 최대 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과 아미노산 치환을 갖는 본 발명의 항-CD27 항체의 V_H 도메인 (예를 들어, 서열식별번호: 7)을 포함하는 단리된 폴리펩티드가 제공된다.

또 다른 실시양태에서, CD27에 결합하고 본원에 기재된 V_L 도메인 또는 V_H 도메인 중 1개 이상에 대해 적어도 99% 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80% 또는 75% 서열 동일성을 갖는 V_L 도메인 및 V_H 도메인을 갖고 CD27에 대한 특이적 결합을 나타내는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 또한 본원에 기재된 방법 및 용도에 이용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 결합 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 또는 그 초과 아미노산 치환을 갖는 V_L 및 V_H 도메인 (신호 서열을 갖거나 갖지 않음)을 포함하고, CD27에 대한 특이적 결합을 나타낸다.

폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드

본 발명은 추가로 본 발명의 항-CD27 항체 및 그의 항원-결합 단편의 폴리펩티드 또는 이뮤노글로불린쇄 중 임의의 것을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 암을 치료하기 위한 방법 및 용도를 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 표 1에 기재된 아미노산을 갖는 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

한 실시양태에서, 본원에 제시된 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 폴리펩티드쇄를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 DNA가 제공된다. 한 실시양태에서, 단리된 폴리뉴클레오티드는 본 발명에 따른 적어도 1개의 성숙 이뮤노글로불린 경쇄 가변 (V_L) 도메인 및/또는 본 발명에 따른 적어도 1개의 성숙 이뮤노글로불린 중쇄 가변 (V_H) 도메인을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩한다. 일부 실시양태에서, 단리된 폴리뉴클레오티드는 단일 폴리뉴클레오티드 분자 상의 경쇄 및 중쇄 둘 다를 코딩하고, 다른 실시양태에서 경쇄 및 중쇄는 별개의 폴리뉴클레오티드 분자 상에 코딩된다. 또 다른 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 신

호 서열을 추가로 코딩한다.

[0173] 한 실시양태에서, 본 발명은 CDR-H1 (서열식별번호: 1), CDR-H2 (서열식별번호: 2) 및 CDR-H3 (서열식별번호: 3)을 포함하는 V_H 도메인 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 방법 및 용도를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 CDR-L1 (서열식별번호: 4), CDR-L2 (서열식별번호: 5) 및 CDR-L3 (서열식별번호: 6)을 포함하는 V_L 도메인 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 방법 및 용도를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 V_H 도메인을 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 암을 치료하기 위한 방법 및 용도, 및 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 암을 치료하기 위한 방법 및 용도를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 도메인을 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 암을 치료하기 위한 방법 및 용도를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 암을 치료하기 위한 방법 및 용도를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0174] 본 발명은 또한 본 발명의 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터, 예를 들어 발현 벡터, 예컨대 플라스미드를 포함하는 암을 치료하기 위한 방법 및 용도를 제공하고, 여기서 폴리뉴클레오티드는 숙주 세포가 벡터로 형질감염될 때 숙주 세포에 의해 인식되는 제어 서열에 작동가능하게 연결된다. 또한, 본 발명의 벡터를 포함하는 숙주 세포, 및 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 이뮤노글로불린쇄를 코딩하는 발현 벡터 또는 핵산을 보유하는 숙주 세포를 배양 배지에서 배양하고, 숙주 세포 또는 배양 배지로부터 항원 또는 그의 항원-결합 단편을 단리하는 것을 포함하는, 본원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 폴리펩티드 (예를 들어, 표 1)를 생산하는 방법이 제공된다.

[0175] 또한, BLAST 알고리즘에 의해 비교가 수행된 경우에 본원에 제공된 항체의 아미노산 서열과 적어도 약 75% 동일한, 80% 동일한, 보다 바람직하게는 적어도 약 90% 동일한, 가장 바람직하게는 적어도 약 95% 동일한 (예를 들어, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%) 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드, 예를 들어 이뮤노글로불린 폴리펩티드가 본 발명에 포함되며, 여기서 알고리즘의 파라미터는 각각의 참조 서열의 전체 길이에 걸쳐 각각의 서열 사이의 최대 매치를 제공하도록 선택된다 (예를 들어, 예상 역치: 10; 워드 크기: 3; 질의 범위에서의 최대 매치: 0; 블로섬 62(BLOSUM 62) 매트릭스; 갭 코스트: 실존 11, 연장 1; 조건부 구성 스코어 매트릭스 조정).

[0176] 서열 동일성은 2개의 서열이 최적으로 정렬된 경우에 2개의 폴리펩티드의 아미노산이 동등한 위치에서 동일한 정도를 지칭한다.

[0177] 하기 참고문헌은 서열 분석에 종종 사용되는 BLAST 알고리즘에 관한 것이다: BLAST 알고리즘: 문헌 [Altschul et al., (2005) FEBS J. 272(20): 5101-5109; Altschul, S.F., et al., (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Gish, W., et al., (1993) Nature Genet. 3:266-272; Madden, T.L., et al., (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141; Altschul, S.F., et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J., et al., (1997) Genome Res. 7:649-656; Wootton, J.C., et al., (1993) Comput. Chem. 17:149-163; Hancock, J.M. et al., (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70]; 정렬 스코어링 시스템: 문헌 [Dayhoff, M.O., et al., "A model of evolutionary change in proteins." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Schwartz, R.M., et al., "Matrices for detecting distant relationships." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3." M.O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Altschul, S.F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565; States, D.J., et al., (1991) Methods 3:66-70; Henikoff, S., et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919; Altschul, S.F., et al., (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300]; 정렬 통계학: 문헌 [Karlin, S., et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268; Karlin, S., et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877; Dembo, A., et al., (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039; and Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of Multiple distinct local alignments." in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York].

[0178] 결합 친화도

[0179] 예로서, 비제한적으로, 암을 치료하기 위한 방법 및 용도는 표면 플라즈몬 공명 (예를 들어, 비아코어) 또는 유사한 기술 (예를 들어, 키넥사(KinExa) 또는 옥테트(OCTET))에 의해 결정된 바와 같이 인간 CD27-Fc 융합 단백

질 또는 인간 CD27A59T-Fc 융합 단백질로 측정 시 10×10^{-9} M 이하의 $2\text{가 } K_D$ 값으로 인간 CD27 또는 CD27A59T에 결합할 수 있는 본원에 개시된 항체 및 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 서열식별번호: 19 또는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함함)을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 방법 및 용도는 본원에 개시된 항체 및 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 표면 플라즈몬 공명 (예를 들어, 비아코어) 또는 유사한 기술 (예를 들어 키넥사 또는 옥테트)에 의해 결정된 바와 같이 CD27 단백질 또는 펩티드, 예를 들어 인간 CD27-Fc 융합 단백질 또는 인간 CD27A59T-Fc 융합 단백질을 사용하여 측정 시 약 5×10^{-9} 내지 약 10×10^{-9} M의 $2\text{가 } K_D$ 값으로 인간 CD27 또는 CD27A59T에 결합할 수 있다.

[0180] 면역 세포 활성화

[0181] 일부 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 방법 및 용도는 면역 세포의 활성을 증가시키는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함한다. 면역 세포의 활성의 증가는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 검출될 수 있다. 한 실시양태에서, 면역 세포의 활성의 증가는 면역 세포의 증식을 측정함으로써 검출될 수 있다.

[0182] 항체 및 그의 항원-결합 단편을 제조하는 방법

[0183] 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 표 1)을 제조하는 방법이 본원에 기재된다. 예를 들어, 방법은 항체 또는 그의 단편을 발현하는 하이브리도마 세포를 이러한 발현에 유리한 조건 하에 배양하고, 임의로 하이브리도마 및/또는 성장 배지 (예를 들어, 세포 배양 배지)로부터 항체 또는 그의 단편을 분리하는 것을 포함한다.

[0184] 본원에 개시된 항-CD27 항체는 또한 (예를 들어, 이. 콜라이(E. coli)/T7 발현 시스템, 포유동물 세포 발현 시스템 또는 하등 진핵생물 발현 시스템에서) 재조합적으로 생산될 수 있다. 본 발명의 항체 이뮤노글로불린 분자를 코딩하는 핵산 (예를 들어, V_H 또는 V_L)은 pET-기반 플라스미드 내로 삽입될 수 있고, 이. 콜라이/T7시스템에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 숙주 세포 (예를 들어, 박테리아 숙주 세포, 예컨대 이. 콜라이, 예컨대 BL21 또는 BL21DE3)에서 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 이뮤노글로불린쇄를 발현시키는 방법이 본원에 기재된다. 다양한 실시양태에서, 방법은 T7 프로모터에 작동가능하게 연결된 이뮤노글로불린쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 또한 포함하는 세포에서 T7 RNA 폴리머라제를 발현시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 박테리아 숙주 세포, 예컨대 이. 콜라이는 lac 프로모터에 작동가능하게 연결된 T7 RNA 폴리머라제 유전자를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 폴리머라제 및 쇠의 발현은 숙주 세포를 이소프로필-베타-D-티오갈락토피라노시드 (IPTG)와 함께 인큐베이션함으로써 유도된다.

[0185] 관련 기술분야에 공지된 재조합 항체를 생산하는 여러 방법이 존재한다. 항체의 재조합 생산 방법의 한 예는 미국 특허 번호 4,816,567에 개시되어 있다.

[0186] 형질전환은 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포 내로 도입하기 위한 임의의 공지된 방법에 의해 이루어질 수 있다. 이중 폴리뉴클레오티드를 포유동물 세포 내로 도입하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 텍스트란-매개 형질감염, 인산칼슘 침전, 폴리브렌-매개 형질감염, 원형질체 융합, 전기천공, 리포솜 내의 폴리뉴클레오티드(들)의 캡슐화, 바이오리스틱 주사 및 핵 내로의 DNA의 직접 미세주사를 포함한다. 또한, 핵산 분자는 바이러스 벡터에 의해 포유동물 세포 내로 도입될 수 있다. 세포를 형질전환시키는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 4,399,216; 4,912,040; 4,740,461 및 4,959,455를 참조한다.

[0187] 항체 또는 그의 단편의 1개 이상의 이뮤노글로불린쇄 (예를 들어, 중쇄 및/또는 경쇄 이뮤노글로불린)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 도입하고; 숙주 세포 (예를 들어, CHO 또는 피키아 또는 피키아 파스토리스(Pichia pastoris))를 이러한 발현에 유리한 조건 하에 배양하고, 임의로 숙주 세포 및/또는 숙주 세포가 성장하는 배지로부터 항체 또는 그의 단편 또는 쇠를 분리하는 것을 포함하는, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 이뮤노글로불린쇄를 제조하는 재조합 방법이 본원에 기재된다. 항-CD27 항체는 또한 미국 특허 번호 6,331,415에 제시된 방법 중 임의의 것에 의해 합성될 수 있다.

[0188] 본원에 개시된 항체 또는 그의 단편 또는 이뮤노글로불린쇄의 발현을 위한 숙주로서 포유동물 세포를 포함한 진핵 및 원핵 숙주 세포는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (ATCC)으로부터 입수가능한 많은 불멸화 세포주를 포함한다. 이들은 특히 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포, NS0, SP2 세포,

HeLa 세포, 새끼 햄스터 신장 (BHK) 세포, 원숭이 신장 세포 (COS), 인간 간세포성 암종 세포 (예를 들어, Hep G2), A549 세포, 3T3 세포, HEK-293 세포 및 다수의 다른 세포주를 포함한다. 포유동물 숙주 세포는 인간, 마우스, 래트, 개, 원숭이, 돼지, 염소, 소, 말 및 햄스터 세포를 포함한다. 특히 바람직한 세포주는 어느 세포주가 높은 발현 수준을 갖는지 결정하는 것을 통해 선택된다. 사용될 수 있는 다른 세포주는 곤충 세포주, 예컨대 Sf9 세포, 양서류 세포, 박테리아 세포, 식물 세포 및 진균 세포이다. 진균 세포 효모 및 사상 진균 세포, 예컨대 예를 들어, 피키아 파스토리스, 피키아 핀란드카(*Pichia finlandica*), 피키아 트레할로필라(*Pichia trehalophila*), 피키아 코클라마에(*Pichia koclamae*), 피키아 멤브라나에파시엔스(*Pichia membranaefaciens*), 피키아 미누타(*Pichia minuta*) (오가타에아 미누타(*Ogataea minuta*), 피키아 린드네리(*Pichia lindneri*)), 피키아 오펜티아에(*Pichia opuntiae*), 피키아 썬모톨레란스(*Pichia thermotolerans*), 피키아 살릭타리아(*Pichia salictaria*), 피키아 구에르쿠움(*Pichia guercuum*), 피키아 피즈페리(*Pichia pijperi*), 피키아 스틱티스(*Pichia stiptis*), 피키아 메타놀리카(*Pichia methanolica*), 피키아 종(*Pichia sp.*), 사카로미세스 세레비지아에(*Saccharomyces cerevisiae*), 사카로미세스 종(*Saccharomyces sp.*), 한세놀라 폴리모르파(*Hansenula polymorpha*), 클루이베로미세스 종(*Kluyveromyces sp.*), 클루이베로미세스 락티스(*Kluyveromyces lactis*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 아스페르길루스 니둘란스(*Aspergillus nidulans*), 아스페르길루스 니거(*Aspergillus niger*), 아스페르길루스 오리자에(*Aspergillus oryzae*), 트리코더마 레에세이(*Trichoderma reesei*), 크리스소스포리움 록크노웬세(*Chrysosporium lucknowense*), 푸사리움 종(*Fusarium sp.*), 푸사리움 그라미네움(*Fusarium gramineum*), 푸사리움 베네나툼(*Fusarium venenatum*), 피스코미트렐라 파텐스(*Physcomitrella patens*) 및 뉴로스포라 크라사(*Neurospora crassa*), 피키아 종, 임의의 사카로미세스 종, 한세놀라 폴리모르파, 임의의 클루이베로미세스 종, 칸디다 알비칸스, 임의의 아스페르길루스 종, 트리코더마 레에세이, 크리스소스포리움 록크노웬세, 임의의 푸사리움 종, 야로위아 리폴리티카(*Yarrowia lipolytica*), 및 뉴로스포라 크라사를 포함한다. 중쇄 또는 그의 항원-결합 부분 또는 단편, 경쇄 및/또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 재조합 발현 벡터가 포유동물 숙주 세포 내로 도입되는 경우에, 항체는 숙주 세포에서의 항체 또는 그의 단편 또는쇄의 발현 또는 숙주 세포가 성장하는 배양 배지 내로의 분비를 가능하게 하기에 충분한 소정의 기간 동안 숙주 세포를 배양함으로써 생산된다.

[0189] 항체 및 그의 항원-결합 단편 및 이뮤노글로불린쇄는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 배양 배지로부터 회수될 수 있다. 추가로, 항체 및 그의 항원-결합 단편 및 이뮤노글로불린쇄 (또는 그로부터의 다른 모이어티)의 발현이 본원에 기재된다. 예를 들어, 발현은 생산 세포주로부터 달성되며, 이는 다수의 공지된 기술을 사용하여 증진될 수 있다. 예를 들어, 글루타민 신테타제 유전자 발현 시스템 (GS 시스템)은 특정 조건 하에 발현을 증진시키기 위한 통상적인 접근법이다. GS 시스템은 유럽 특허 번호 0 216 846, 0 256 055, 및 0 323 997 및 유럽 특허 출원 번호 89303964.4와 관련하여 전체적으로 또는 부분적으로 논의된다. 포유동물 숙주 세포 (예를 들어, CHO)는 글루타민 신테타제 유전자가 결여될 수 있고, 배지에서 글루타민의 부재 하에 성장되지만, 이뮤노글로불린쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 숙주 세포에서의 유전자의 결여를 보완하는 글루타민 신테타제 유전자를 포함한다.

[0190] 일반적으로, 특정한 세포주 또는 트랜스제닉 동물에서 생산된 당단백질은 세포주 또는 트랜스제닉 동물에서 생산된 당단백질에 대해 특징적인 글리코실화 패턴을 가질 것이다. 따라서, 항체의 특정한 글리코실화 패턴은 항체를 생산하는데 사용되는 특정한 세포주 또는 트랜스제닉 동물에 좌우될 것이다. 그러나, 본원에 제공된 핵산 분자에 의해 코딩되거나 또는 본원에 제공된 아미노산 서열을 포함하는 모든 항체는 항체가 가질 수 있는 글리코실화 패턴과 무관하게 본 발명을 구성한다. 유사하게, 특정한 실시양태에서, 단지 비-푸코실화 N-글리칸만을 포함하는 글리코실화 패턴을 갖는 항체는 이들 항체가 전형적으로 시험관내 및 생체내 둘 다에서 그의 푸코실화 대응물보다 더 강력한 효능을 나타내는 것으로 밝혀졌기 때문에 유리할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Shinkawa et al., J. Biol. Chem. 278: 3466-3473 (2003)]; 미국 특허 번호 6,946,292 및 7,214,775 참조). 비-푸코실화 N-글리칸을 갖는 이들 항체는 그의 탄수화물 구조가 인간 혈청 IgG에 존재하는 집단의 정상 성분이기 때문에 면역원성일 가능성은 없다.

[0191] CD27 및 또 다른 항원, 예컨대 예를 들어 PD-1 또는 PD-L1에 대한 결합 특이성을 갖는 이중특이적 및 이중기능적 항체 및 그의 항원-결합 단편, 및 그의 사용 방법이 본원에 기재된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 항-CD27쇄는 표 1에 기재된 VH/VL 서열 중 어느 하나를 포함하고, 예를 들어 항-PD1쇄는 표 1 및/또는 표 2에 제시된 바와 같은 서열식별번호: 14 및 19 또는 서열식별번호: 15 및 20의 아미노산 서열 (또는 상기 서열 중 임의의 것의 그의 항원 결합 단편)을 포함한다. 이중특이적 또는 이중기능적 항체는 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공 하이브리드 항체이다. 이중특이적 항체는 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함한 다양한 방법에 의해 생산될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Songsivilai, et al., (1990)

Clin. Exp. Immunol. 79: 315-321, Kostelny, et al., (1992) J Immunol. 148:1547- 1553]을 참조한다. 또한, 이중특이적 항체는 "디아바디"로서 (Holliger, et al., (1993) PNAS USA 90:6444-6448) 또는 "야누신"으로서 (Traunecker, et al., (1991) EMBO J. 10:3655-3659 and Traunecker, et al., (1992) Int. J. Cancer Suppl. 7:51-52) 형성될 수 있다.

[0192] 본 발명은 본원에 개시된 항-CD27 항체의 그의 항-CD27 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 방법 및 용도를 추가로 포함한다. 그의 항체 단편은, 예를 들어 펩신에 의한 IgG의 효소적 절단에 의해 생산될 수 있는 F(ab)₂ 단편을 포함한다. Fab 단편은, 예를 들어 F(ab)₂를 디티오프레이톨 또는 메르캅토에틸아민으로 환원시킴으로써 생산될 수 있다.

[0193] 이뮤노글로불린은 그의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라 상이한 부류로 할당될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상이한 불변 도메인이 본원에 제공된 CDR로부터 유래된 인간화 V_L 및 V_H 영역에 부가될 수 있다. 적어도 5종의 주요 부류의 이뮤노글로불린: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 존재하고, 이들 중 몇몇은 하위부류 (이소형), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4; IgA1 및 IgA2로 추가로 나뉠 수 있다. 항체의 이들 부류 또는 하위부류 중 임의의 것의 항체 및 항원-결합 단편이 이용되고 투여될 수 있다.

[0194] 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 다양한 실시양태에서 중쇄 불변 영역, 예를 들어 인간 불변 영역, 예컨대 γ 1, γ 2, γ 3, 또는 γ 4 인간 중쇄 불변 영역 또는 그의 변이체를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 경쇄 불변 영역, 예를 들어 인간 경쇄 불변 영역, 예컨대 람다 또는 카파 인간 경쇄 영역 또는 그의 변이체를 포함한다. 예로서, 비제한적으로, 인간 중쇄 불변 영역은 γ 4일 수 있고, 인간 경쇄 불변 영역은 카파일 수 있다. 대안적 실시양태에서, 항체의 Fc 영역은 Ser228Pro 돌연변이를 갖는 γ 4이다 (Schuurman, J et al., Mol. Immunol. 38: 1-8, 2001).

[0195] 본원에 기재된 방법 및 용도는 다양한 실시양태에서 IgG1 하위유형의 중쇄 불변 영역을 포함하는 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함한다.

[0196] 항체 조작

[0197] 항-CD27 항체 및 그의 항원-결합 단편이, 예를 들어 항체 또는 그의 단편의 특성을 개선시키기 위해 모노클로날 항체의 가변 도메인 내의 프레임워크 잔기에 대한 변형을 포함하도록 조작된 항체인 실시양태가 추가로 포함된다. 전형적으로, 이러한 프레임워크 변형은 항체 또는 그의 단편의 면역원성을 감소시키기 위해 이루어진다. 이는 통상적으로 모 (예를 들어, 설치류) 항체 또는 그의 단편 내의 가변 도메인 내의 비-CDR 잔기 (즉, 프레임워크 잔기)를 항체가 사용될 종의 면역 레퍼토리로부터의 유사한 잔기, 예를 들어 인간 치료제의 경우에 인간 잔기로 대체함으로써 달성된다. 이러한 항체 또는 그의 단편은 "인간화" 항체 또는 그의 단편으로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 조작된 (예를 들어, 인간화) 항체의 친화도를 증가시키거나 또는 특이성을 변경시키는 것이 바람직하다. 하나의 접근법은 1개 이상의 프레임워크 잔기를 상응하는 배선 서열로 "복귀돌연변이"시키는 것이다. 보다 구체적으로, 체세포 돌연변이를 거친 항체 또는 그의 단편은 항체가 유래된 배선 서열과 상이한 프레임워크 잔기를 함유할 수 있다. 이러한 잔기는 항체 또는 단편 프레임워크 서열을 항체 또는 그의 단편이 유래된 배선 서열과 비교함으로써 확인될 수 있다. 또 다른 접근법은 조작된 (예를 들어, 인간화) 항체의 1개 이상의 위치에서 원래의 모 (예를 들어, 설치류) 잔기로 복귀시키는 것, 예를 들어 프레임워크 잔기를 대체하는 과정에서 손실되었을 수 있는 결합 친화도를 회복시키는 것이다. (예를 들어, 미국 특허 번호 5,693,762, 미국 특허 번호 5,585,089 및 미국 특허 번호 5,530,101 참조.)

[0198] 특정 실시양태에서, 항-CD27 항체 및 그의 항원-결합 단편은 그의 특성을 개선시키기 위해 프레임워크 및/또는 CDR에서 변형을 포함하도록 조작된다 (예를 들어, 인간화된다). 이러한 조작된 변화는 분자 모델링에 기초할 수 있다. 모 (비-인간) 항체 서열에 대한 가변 영역에 대한 분자 모델을 구축하여 항체의 구조적 특색을 이해할 수 있고, 이를 사용하여 항원과 상호작용할 수 있는 항체 상의 잠재적 영역을 확인할 수 있다. 통상적인 CDR은 이뮤노글로불린 서열의 정렬 및 가변 영역의 확인에 기초한다. 문헌 [Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md. ; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242; Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616]. 코티아(Chothia) 및 동료는 항체의 결정 구조에서 루프의 입체형태를 주의깊게 검사하고, 초가변 루프를 제안하였다. 문헌 [Chothia, et al., (1987) J Mol. Biol. 196:901-917 또는 Chothia, et al., (1989) Nature 342:878-883]. "CDR" 및 "초가변 루프"로서 분류된 영역 사이에는 변동이 존재한다. 이후의 연구 (Raghunathan et al., (2012) J. Mol Recog. 25, 3, 103-113)는 여러 항체-항원 결정 복합체를 분석

하였고, 항체 내의 항원 결합 영역이 반드시 "CDR" 잔기 또는 "초가변" 루프와 엄격하게 일치하지 않는다는 것을 관찰하였다. 비-인간 항체의 가변 영역에 대한 분자 모델을 사용하여 항원에 잠재적으로 결합할 수 있는 영역의 선택을 가이드할 수 있다. 실제로, 모델에 기초한 잠재적 항원 결합 영역은 통상적인 "CDR" 또는 "초가변" 루프와 상이하다. MOE (케미칼 컴퓨팅 그룹(Chemical Computing Group))와 같은 상업적 과학 소프트웨어가 분자 모델링에 사용될 수 있다. 인간 프레임워크는 프레임워크 및 CDR 둘 다에서 비-인간 서열과의 최상의 매칭에 기초하여 선택될 수 있다. VH 내의 FR4 (프레임워크 4)의 경우는, 인간 배선에 대한 VJ 영역을 상응하는 비-인간 영역과 비교한다. VL 내의 FR4 (프레임워크 4)의 경우는, 인간 배선 서열의 J-카파 및 J-람다 영역을 상응하는 비-인간 영역과 비교한다. 적합한 인간 프레임워크가 확인되면, CDR을 선택된 인간 프레임워크 내로 그래프팅한다. 일부 경우에, VL-VH 계면 내의 특정 잔기는 비-인간 (모) 서열에서와 같이 보유될 수 있다. 또한 CDR 입체형태를 잠재적으로 변경시킬 수 있고 따라서 항원에 대한 결합을 변경시킬 수 있는 잔기를 확인하는데 분자 모델이 사용될 수 있다. 일부 경우에, 이들 잔기는 비-인간 (모) 서열에서와 같이 보유된다. 분자 모델은 또한 원치 않는 효과, 예컨대 글리코실화, 탈아미드화 및 산화를 발생시킬 수 있는 용매 노출된 아미노산을 확인하는데 사용될 수 있다. 개발가능성 필터는 이들 잠재적 문제를 제거/최소화하기 위해 설계 단계에서 초기에 도입될 수 있다.

- [0199] 또 다른 유형의 프레임워크 변형은 프레임워크 영역 내의, 또는 심지어 1개 이상의 CDR 영역 내의 1개 이상의 잔기를 돌연변이시켜 T 세포 에피토프를 제거함으로써 항체의 잠재적 면역원성을 감소시키는 것을 수반한다. 이러한 접근법은 "탈면역화"로도 지칭되고, 미국 특허 번호 7,125,689에 추가로 상세하게 기재되어 있다.
- [0200] 특정한 실시양태에서, 최종 항체의 보다 큰 화학적 안정성을 제공하기 위해 노출된 측쇄를 함유하는 특정 아미노산을 또 다른 아미노산 잔기로 변화시켜 탈아미드화 또는 이성질체화를 회피하는 것이 바람직할 것이다. 아스파라긴의 탈아미드화는 NG, DG, NG, NS, NA, NT, QG 또는 QS 서열 상에서 일어날 수 있고, 이는 폴리펩티드 쇄 내로 키크를 도입하고 그의 안정성을 감소시키는 이소아스파르트산 잔기의 생성을 발생시킬 수 있다 (이소아스파르트산 효과). 이성질화는 DG, DS, DA 또는 DT 서열에서 일어날 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체는 탈아미드화 또는 아스파라긴 이성질현상 부위를 함유하지 않는다.
- [0201] 예를 들어, 아스파라긴 (Asn) 잔기를 Gln 또는 Ala로 변화시켜, 특히 CDR 내의 임의의 Asn-Gly 서열에서의 이소아스파르테이트의 형성 잠재력을 감소시킬 수 있다.
- [0202] 유사한 문제가 Asp-Gly 서열에서 일어날 수 있다. 문헌 [Reissner and Aswad (2003) Cell. Mol. Life Sci. 60:1281]. 이소아스파르테이트 형성은 그의 표적 항원에 대한 항체의 결합을 약화시키거나 완전히 제거할 수 있다. 문헌 [Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731 at 734]을 참조한다.
- [0203] 한 실시양태에서, 아스파라긴은 글루타민 (Gln)으로 변화된다. 또한, 소형 아미노산이 아스파라긴 (Asn) 또는 글루타민 (Gln)에 인접하여 존재하는 경우에 보다 큰 비율로 발생하는 탈아미드화의 가능성을 감소시키기 위해 아스파라긴 또는 글루타민 잔기에 인접한 아미노산을 변경시키는 것이 바람직할 수 있다. 문헌 [Bischoff & Kolbe (1994) J. Chromatog. 662:261]을 참조한다. 또한, CDR 내의 임의의 메티오닌 잔기 (전형적으로 용매 노출된 Met)는 항원-결합 친화도를 감소시키고 또한 최종 항체 제제에서 분자 불균질성에 기여할 수 있는, 메티오닌 황이 산화할 가능성을 감소시키기 위해 Lys, Leu, Ala, 또는 Phe 또는 다른 아미노산으로 변화될 수 있다. Id. 추가적으로, 잠재적으로 절단가능한 Asn-Pro 펩티드 결합을 방지하거나 최소화하기 위해, CDR에서 발견되는 임의의 Asn-Pro 조합을 Gln-Pro, Ala-Pro, 또는 Asn-Ala로 변경시키는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 치환을 갖는 항체는, 치환이 CD27에 대한 항체의 친화도 또는 특이성, 또는 다른 목적하는 생물학적 활성을 허용되지 않는 수준으로 감소시키지 않는다는 것을 확실하게 하기 위해 후속적으로 스크리닝된다. CDR에 대한 예시적인 변이체가 표 4에 제시된다.

[0204] 표 4. 예시적인 안정화 CDR 변이체

CDR 잔기	안정화 변이체 서열
Asn-Gly (N-G)	Gln-Gly, Ala-Gly, 또는 Asn-Ala (Q-G), (A-G), 또는 (N-A)
Asp-Gly (D-G)	Glu-Gly, Ala-Gly 또는 Asp-Ala (E-G), (A-G), 또는 (D-A)
Met (M)	Lys, Leu, Ala, 또는 Phe (K), (L), (A), 또는 (F)
Asn (N)	Gln 또는 Ala (Q) 또는 (A)
Asn-Pro (N-P)	Gln-Pro, Ala-Pro, 또는 Asn-Ala (Q-P), (A-P), 또는 (N-A)

[0205]

[0206]

Fc 영역의 항체 조작

[0207]

본원에 개시된 항체 (예를 들어, 인간화 항체) 및 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A)은 또한 전형적으로 항체의 1종 이상의 특성, 예컨대 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합, 및/또는 이펙터 기능 (예를 들어, 항원-의존성 세포성 세포독성)을 변경시키기 위해 Fc 영역 내에 변형을 포함하도록 조작될 수 있다. 또한, 본원에 개시된 항체 및 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 131A 및 그의 인간화 버전)은 화학적으로 변형될 수 있거나 (예를 들어, 1개 이상의 화학적 모이어티가 항체에 부착될 수 있음), 또는 그의 글리코실화를 변경시켜 항체 또는 그의 단편의 1종 이상의 특성을 다시 변경시키기 위해 변형될 수 있다. 이들 실시양태 각각은 하기에 추가로 상세하게 기재된다. Fc 영역 내의 잔기의 넘버링은 카바트의 EU 인덱스의 넘버링이다. 본원에 개시된 항체 및 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 인간화 버전)은 또한 변경된 이펙터 기능을 제공하도록 변형된 (또는 차단된) Fc 영역을 갖는 항체 및 단편을 포함한다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,624,821; 및 PCT 공개 번호 W02003/086310; W02005/120571; W02006/0057702를 참조한다. 이러한 변형은 진단 및 요법에서 가능한 유익한 효과와 함께 면역계의 다양한 반응을 증진시키거나 억제하는데 사용될 수 있다. Fc 영역의 변경은 아미노산 변화 (치환, 결실 및 삽입), 글리코실화 또는 탈글리코실화, 및 다중 Fc 영역의 부가를 포함한다. Fc에 대한 변화는 또한 치료 항체에서 항체의 반감기를 변경시켜, 덜 빈번한 투여를 가능하게 하고 따라서 편의성을 증가시키고 물질의 사용을 감소시킬 수 있다. 문헌 [Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731 at 734-35]을 참조한다.

[0208]

한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 인간화 버전)은 중쇄 불변 영역의 힌지 영역 내의 위치 228에 상응하는 위치에서 세린에서 프롤린으로의 돌연변이 (S228P; EU 인덱스)를 포함하는 IgG4 이소형 항체 또는 그의 단편이다. 이러한 돌연변이는 힌지 영역에서 중쇄 간 디설피드 가교의 불균질성을 제거하는 것으로 보고되어 있다 (상기 문헌 [Angal et al.]; 위치 241은 카바트 넘버링 시스템에 기초함).

[0209]

본 발명의 한 실시양태에서, CH1의 힌지 영역은 힌지 영역 내의 시스테인 잔기의 수가 증가 또는 감소되도록 변형된다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 5,677,425에 추가로 기재되어 있다. CH1의 힌지 영역 내의 시스테인 잔기의 수는, 예를 들어 경쇄 및 중쇄의 어셈블리를 용이하게 하거나 또는 항체의 안정성을 증가 또는 감소시키기 위해 변경된다.

[0210]

또 다른 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 인간화 버전)의 Fc 힌지 영역은 항체 또는 그의 단편의 생물학적 반감기를 감소시키기 위해 돌연변이된다. 보다 구체적으로, 항체 또는 그의 단편이 천연 Fc-힌지 도메인 스태필로코실 단백질 A (SpA) 결합에 비해 손상된 SpA 결합을 갖도록 1개 이상의 아미노산 돌연변이가 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 계면 영역 내로 도입된다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 6,165,745에 추가로 상세하게 기재되어 있다.

[0211]

또 다른 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 인간화 버전)은 그의 생물학적 반감기를 증가시키기 위해 변형된다. 다양한 접근법이 가능하다. 예를 들어, 하기 돌연변이 중

1개 이상: 미국 특허 번호 6,277,375에 기재된 바와 같은 T252L, T254S, T256F이 도입될 수 있다. 대안적으로, 생물학적 반감기를 증가시키기 위해, 항체는 미국 특허 번호 5,869,046 및 6,121,022에 기재된 바와 같은 IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 2개의 루프로부터 취해진 샬비지 수용체 결합 에피토프를 함유하도록 CH1 또는 CL 영역 내에서 변경될 수 있다.

[0212] 또 다른 실시양태에서, Fc 영역은 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 이펙터 기능(들)을 변경시키기 위해 적어도 1개의 아미노산을 상이한 아미노산 잔기로 대체함으로써 변경된다. 예를 들어, 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 및 322로부터 선택된 1개 이상의 아미노산은 항체가 이펙터 리간드에 대해 변경된 친화도를 갖고 모 항체의 항원-결합 능력을 보유하도록 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 친화도가 변경된 이펙터 리간드는, 예를 들어 Fc 수용체 또는 보체의 C1 성분일 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 5,624,821 및 5,648,260에 추가로 상세하게 기재되어 있다.

[0213] 또 다른 예에서, 아미노산 잔기 329, 331 및 322로부터 선택된 1개 이상의 아미노산은 항체가 변경된 C1q 결합 및/또는 감소되거나 제거된 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 갖도록 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 6,194,551에 추가로 상세하게 기재되어 있다.

[0214] 또 다른 예에서, 아미노산 위치 231 및 239 내의 1개 이상의 아미노산 잔기를 변경시켜 보체를 고정시키는 항체의 능력을 변경시킨다. 이러한 접근법은 PCT 공개 WO 94/29351에 추가로 기재되어 있다.

[0215] 또 다른 예에서, Fc 영역은 항체 의존성 세포성 세포독성 (ADCC)을 매개하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 인간화 버전)의 능력을 감소시키고/거나 Fc γ 수용체에 대한 항체 또는 그의 단편의 친화도를 감소시키기 위해 하기 위치: 238, 239, 243, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 또는 439에서의 1개 이상의 아미노산을 변형시킴으로써 변형된다. 이러한 접근법은 PCT 공개 WO 00/42072에 추가로 기재되어 있다. 또한, Fc γ R1, Fc γ RII, Fc γ RIII 및 FcRn에 대한 인간 IgG1 상의 결합 부위가 맵핑되어 있고, 개선된 결합을 갖는 변이체가 기재되어 있다 (문헌 [Shields et al., (2001) J. Biol. Chem. 276:6591-6604] 참조).

[0216] 한 실시양태에서, Fc 영역은 이펙터 기능을 매개하고/거나 항염증 특성을 증가시키는 항체 (예를 들어, 항체 hCD27.131A)의 능력을 감소시키기 위해 잔기 243 및 264를 변형시킴으로써 변형된다. 한 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편의 Fc 영역은 위치 243 및 264의 잔기를 알라닌으로 변화시킴으로써 변형된다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 이펙터 기능을 매개하는 항체 또는 그의 단편의 능력을 감소시키고/거나 항염증 특성을 증가시키기 위해 잔기 243, 264, 267 및 328을 변형시킴으로써 변형된다.

[0217] 변경된 이펙터 기능

[0218] 일부 실시양태에서, 항-CD27 항체의 Fc 영역은 이펙터 기능을 매개하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 능력을 증가 또는 감소시키고/거나 Fc 감마 수용체 (Fc γ R)에 대한 그의 결합을 증가/감소시키기 위해 변형된다.

[0219] 본원에 사용된 용어 "이펙터 기능"은 항체 의존성 세포 매개 세포독성 활성 (ADCC), 보체-의존성 세포독성 활성 (CDC) 매개 반응, Fc-매개 식세포작용 또는 항체 의존성 세포성 식세포작용 (ADCP) 및 FcRn 수용체를 통한 항체 재순환 중 1종 이상을 지칭하는 것으로 의도된다.

[0220] 항원 결합 단백질의 불변 영역과 Fc 감마RI (CD64), Fc 감마RII (CD32) 및 Fc 감마RIII (CD16)을 비롯한 다양한 Fc 수용체 (FcR) 사이의 상호작용은 항원 결합 단백질의 이펙터 기능, 예컨대 ADCC 및 CDC를 매개하는 것으로 여겨진다. Fc 수용체는 또한 항종양 면역에 중요할 수 있는 항체 가교에 중요하다.

[0221] 이펙터 기능은, ADCC 이펙터 기능을 측정하기 위해 예를 들어 자연 킬러 세포에 대한 Fc 감마RIII의 결합을 통하는 것 또는 단핵구/대식세포에 대한 Fc 감마RI를 통하는 것을 포함한 다수의 방식으로 측정될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항원 결합 단백질은 자연 킬러 세포 검정에서 ADCC 이펙터 기능에 대해 평가될 수 있다. 이러한 검정의 예는 문헌 [Shields et al., 2001 J. Biol. Chem., Vol. 276, p 6591-6604; Chappel et al., 1993 J. Biol. Chem., Vol 268, p 25124-25131; Lazar et al., 2006 PNAS, 103; 4005-4010]에서 찾아볼 수 있다.

[0222] 잔기 Asn297 상에 특정 돌연변이 또는 변경된 글리코실화를 함유하는 인간 IgG1 불변 영역은 Fc 수용체에 대한 결합을 감소시키는 것으로 제시되었다. 다른 경우에, 돌연변이는 또한 ADCC 및 CDC를 증진시키는 것으로 제시되었다 (Lazar et al., PNAS 2006, 103; 4005-4010; Shields et al., J Biol Chem 2001, 276; 6591-6604;

Nechansky et al., Mol Immunol, 2007, 44; 1815-1817).

- [0223] 본 발명의 한 실시양태에서, 이러한 돌연변이는 239, 332 및 330 (IgG1)으로부터 선택된 위치 중 1개 이상, 또는 다른 IgG 이소형에서의 동등한 위치에 존재한다. 적합한 돌연변이의 예는 S239D 및 I332E 및 A330L이다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 본 발명의 항원 결합 단백질은 위치 239 및 332에서 예를 들어 S239D 및 I332E로 돌연변이되거나, 또는 추가 실시양태에서 이는 239 및 332 및 330으로부터 선택된 3개 이상의 위치에서 예를 들어 S239D 및 I332E 및 A330L로 돌연변이된다. (EU 인덱스 넘버링).
- [0224] 대안적 실시양태에서, 항원 결합 단백질이 증진된 이펙터 기능을 갖도록 변경된 글리코실화 프로파일을 갖는 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 제공된다. 예를 들어, 항체는 증진된 ADCC 또는 증진된 CDC를 갖거나 또는 증진된 ADCC 및 CDC 이펙터 기능 둘 다를 갖는다. 변경된 글리코실화 프로파일을 갖는 항원 결합 단백질을 생산하기에 적합한 방법의 예는 PCT 공개 번호 WO2003011878 및 WO2006014679 및 유럽 특허 출원 번호 EP1229125에 기재되어 있다.
- [0225] 추가 측면에서, 본 발명은 "비-푸코실화" 또는 "비-푸코실화" 항체를 제공한다. 비-푸코실화 항체는 푸코스 잔기가 없는 Fc의 복합체-유형 N-글리칸의 트리-만노실 코어 구조를 보유한다. Fc N-글리칸으로부터 코어 푸코스 잔기가 결여된 이들 당조작된 항체는 Fc 감마RIIIa 결합 능력의 증진으로 인해 푸코실화 등가물보다 더 강한 ADCC를 나타낼 수 있다.
- [0226] 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 생산하는 방법이 또한 기재되며, 예를 들어 a) 본원에 기재된 바와 같은 단리된 핵산을 포함하는 발현 벡터를 포함하는 재조합 숙주 세포를 배양하는 단계이며, 여기서 재조합 숙주 세포는 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제를 포함하지 않는 것인 단계; 및 b) 항원 결합 단백질을 회수하는 단계를 포함한다. 재조합 숙주 세포는 정상적으로는 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제를 코딩하는 유전자 (예를 들어 효모 숙주 세포, 예컨대 피키아 종)를 함유하지 않을 수 있거나 또는 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제를 불활성화하도록 유전자 변형될 수 있다. 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제를 코딩하는 FUT8 유전자를 불활성화하도록 유전자 변형된 재조합 숙주 세포가 이용가능하다. 예를 들어, 바이오와, 인크.(BioWa, Inc.) (뉴저지주 프린스턴)로부터 입수가능한 포텔리젠트(POTELLIGENT)TM 기술 시스템을 참조하며, 여기서 FUT8 유전자의 기능적 카피가 결여된 CHOK1SV 세포는 기능적 FUT8 유전자를 갖는 세포에서 생산된 동일한 모노클로날 항체에 비해 증가된, 증진된 항체 의존성 세포 매개 세포독성 (ADCC) 활성을 갖는 모노클로날 항체를 생산한다. 포텔리젠트TM 기술 시스템의 측면은 US7214775, US6946292, WO0061739 및 WO0231240에 기재되어 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 또한 다른 적절한 시스템을 인식할 것이다.
- [0227] 이러한 변형은 단독으로 사용될 수 있을 뿐만 아니라 이펙터 기능을 추가로 증진시키거나 감소시키기 위해 서로 조합되어 사용될 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.
- [0228] 변형된 글리코실화를 갖는 항체의 생산
- [0229] 또 다른 실시양태에서, 항체 또는 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 변이체 버전)은 특정한 글리코실화 패턴을 포함한다. 예를 들어, 비-푸코실화 또는 비-글리코실화 항체 또는 그의 단편이 제조될 수 있다 (즉, 항체는 각각 푸코스 또는 글리코실화가 결여됨). 항체 또는 그의 단편의 글리코실화 패턴은, 예를 들어 CD27 항원에 대한 항체 또는 그의 단편의 친화도 또는 결합력을 증가시키기 위해 변경될 수 있다. 이러한 변형은, 예를 들어 항체 또는 그의 단편 서열 내의 글리코실화 부위 중 1개 이상을 변경시킴으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 가변 영역 프레임워크 글리코실화 부위 중 1개 이상의 제거를 발생시켜 그 부위에서 글리코실화를 제거하는 1개 이상의 아미노산 치환이 이루어질 수 있다. 이러한 비-글리코실화는 항원에 대한 항체 또는 그의 단편의 친화도 또는 결합력을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,714,350 및 6,350,861을 참조한다.
- [0230] 항체 및 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 인간화 버전)은 포유동물- 또는 인간-유사 글리코실화 패턴을 갖는 당단백질을 생산하도록 유전자 조작된 하등 진핵생물 숙주 세포, 특히 진균 숙주 세포, 예컨대 효모 및 사상 진균에서 생산된 것을 추가로 포함할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Choi et al., (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. 100: 5022-5027; Hamilton et al., (2003) Science 301: 1244-1246; Hamilton et al., (2006) Science 313: 1441-1443; Nett et al., Yeast 28(3):237-52 (2011); Hamilton et al., Curr Opin Biotechnol. Oct;18(5):387-92 (2007)] 참조). 현재 사용되는 포유동물 세포주에 비해 이들 유전자 변형된 숙주 세포의 특정한 이점은 특정한 N-글리칸 구조가 우세한 당단백질의 조성물이 생산될 수 있도록 세포에서 생산되는 당단백질의 글리코실화 프로파일을 제어하는 능력이다 (예를 들어, 미국 특허 번호 7,029,872 및 미국 특허

허 번호 7,449,308 참조). 이들 유전자 변형된 숙주 세포는 우세하게 특정한 N-글리칸 구조를 갖는 항체를 생산하는데 사용되어 왔다 (예를 들어, 문헌 [Li et al., (2006) Nat. Biotechnol. 24: 210-215] 참조).

[0231] 특정한 실시양태에서, 항체 및 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A)은 하등 진핵생물 숙주 세포에서 생산되고, N-글리칸 예컨대 $\text{GlcNAc}_{(1-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{Gal}_{(1-4)}\text{GlcNAc}_{(1-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{NANA}_{(1-4)}\text{Gal}_{(1-4)}\text{GlcNAc}_{(1-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않는 이등분된 중 및 다중안테나 종을 포함한 푸코실화 및 비-푸코실화 하이브리드 및 복합 N-글리칸을 포함하는 것을 추가로 포함한다.

[0232] 특정한 실시양태에서, 항체 및 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A)은 $\text{GlcNAcMan}_5\text{GlcNAc}_2$; $\text{GalGlcNAcMan}_5\text{GlcNAc}_2$; 및 $\text{NANAGalGlcNAcMan}_5\text{GlcNAc}_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 하이브리드 N-글리칸을 갖는 항체 또는 단편을 포함할 수 있다. 특정한 측면에서, 하이브리드 N-글리칸은 조성물에서 우세한 N-글리칸 종이다.

[0233] 특정한 실시양태에서, 항체 및 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 인간화 버전)은 $\text{GlcNAcMan}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{GalGlcNAcMan}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{NANAGalGlcNAcMan}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{GalGlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$; $\text{NANAGal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$; 및 $\text{NANA}_2\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 복합 N-글리칸을 갖는 항체 및 단편을 포함한다. 특정한 측면에서, 복합 N-글리칸은 조성물에서 우세한 N-글리칸 종이다. 추가 측면에서, 복합 N-글리칸은 조성물 중 복합 N-글리칸의 약 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%를 차지하는 특정한 N-글리칸 종이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 항체 및 그의 항원 결합 단편은 복합 N-글리칸을 포함하며, 여기서 복합 N-글리칸의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%는 구조 $\text{NANA}_2\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 를 포함하고, 여기서 이러한 구조는 비-푸코실화된다. 이러한 구조는, 예를 들어 조작된 피키아 파스토리스 숙주 세포에서 생산될 수 있다.

[0234] 특정한 실시양태에서, N-글리칸은 푸코실화된다. 일반적으로, 푸코스는 N-글리칸의 환원 단부에서 GlcNAc 와 α 1,3-연결, N-글리칸의 환원 단부에서 GlcNAc 와 α 1,6-연결, N-글리칸의 비-환원 단부에서 Gal 과 α 1,2-연결, N-글리칸의 비-환원 단부에서 GlcNAc 와 α 1,3-연결, 또는 N-글리칸의 비-환원 단부에서 GlcNAc 와 α 1,4-연결로 존재한다.

[0235] 따라서, 상기 당단백질 조성의 특정한 측면에서, 당형태는 $\text{Man}_5\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$, $\text{GlcNAcMan}_5\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$, $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$, $\text{GlcNAcMan}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$, $\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$, $\text{GalGlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$, $\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$, $\text{NANAGal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$, 및 $\text{NANA}_2\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 당형태를 생산하는 α 1,3-연결 또는 α 1,6-연결 푸코스; $\text{GlcNAc}(\text{Fuc})\text{Man}_5\text{GlcNAc}_2$, $\text{GlcNAc}(\text{Fuc})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, $\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, $\text{GalGlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, $\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, $\text{NANAGal}_2\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, 및 $\text{NANA}_2\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 당형태를 생산하는 α 1,3-연결 또는 α 1,4-연결 푸코스; 또는 $\text{Gal}(\text{Fuc})\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, $\text{Gal}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, $\text{NANAGal}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, 및 $\text{NANA}_2\text{Gal}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 당형태를 생산하는 α 1,2-연결 푸코스로 존재한다.

[0236] 추가 측면에서, 항체 (예를 들어, 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합 단편은 $\text{Man}_8\text{GlcNAc}_2$, $\text{Man}_7\text{GlcNAc}_2$, $\text{Man}_6\text{GlcNAc}_2$, $\text{Man}_5\text{GlcNAc}_2$, $\text{Man}_4\text{GlcNAc}_2$, 또는 $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ N-글리칸 구조로 이루어진 N-글리칸을 포함하나 이에 제한되지는 않는 고 만노스 N-글리칸을 포함한다.

[0237] 상기의 추가 측면에서, 복합 N-글리칸은 푸코실화 및 비-푸코실화 이등분된 중 및 다중안테나 종을 추가로 포함한다.

[0238] 본원에 사용된 용어 "N-글리칸" 및 "당형태"는 상호교환가능하게 사용되고, N-연결된 올리고사카라이드, 예를 들어 아스파라긴-N-아세틸글루코사민 연결에 의해 폴리펩티드의 아스파라긴 잔기에 부착된 것을 지칭한다. N-연결된 당단백질은 단백질 내의 아스파라긴 잔기의 아미드 질소에 연결된 N-아세틸글루코사민 잔기를 함유한다. 당단백질 상에서 발견되는 우세한 당은 글루코스, 갈락토스, 만노스, 푸코스, N-아세틸갈락토사민 (GalNAc), N-아세틸글루코사민 (GlcNAc) 및 시알산 (예를 들어, N-아세틸-뉴라민산 (NANA))이다. 당 기의 프로세싱은 ER의

내장에서 번역과 동시에 일어나고, N-연결된 당단백질의 경우 골지체에서 번역 후에 계속된다.

[0239] N-글리칸은 $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 의 공통적인 펜타사카라이드 코어를 갖는다 ("Man"은 만노스를 지칭하고; "Glc"는 글루코스를 지칭하고; "NAc"는 N-아세틸을 지칭하고; GlcNAc는 N-아세틸글루코사민을 지칭함). 통상적으로, N-글리칸 구조는 비-환원 단부가 좌측에, 환원 단부가 우측에 제시된다. N-글리칸의 환원 단부는 단백질 상의 글리코실화 부위를 포함하는 Asn 잔기에 부착된 단부이다. N-글리칸은 "트리만노스 코어", "펜타사카라이드 코어" 또는 "소수-만노스 코어"로도 지칭되는 $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ ("Man3") 코어 구조에 부가된 말초 당 (예를 들어, GlcNAc, 갈락토스, 푸코스 및 시알산)을 포함하는 분지 (안테나)의 수와 관련하여 상이하다. N-글리칸은 그의 분지형 구성성분 (예를 들어, 고 만노스, 복합 또는 하이브리드)에 따라 분류된다. "고 만노스" 유형 N-글리칸은 5개 이상의 만노스 잔기를 갖는다. "복합" 유형 N-글리칸은 전형적으로 "트리만노스" 코어의 1,3 만노스 아암에 부착된 적어도 1개의 GlcNAc 및 1,6 만노스 아암에 부착된 적어도 1개의 GlcNAc를 갖는다. 복합 N-글리칸은 또한 시알산 또는 유도체 (예를 들어, "NANA" 또는 "NeuAc", 여기서 "Neu"는 뉴라민산을 지칭하고 "Ac"는 아세틸을 지칭함)로 임의로 변형된 갈락토스 ("Gal") 또는 N-아세틸갈락토사민 ("GalNAc") 잔기를 가질 수 있다. 복합 N-글리칸은 또한 "이등분" GlcNAc 및 코어 푸코스 ("Fuc")를 포함하는 쇠내 치환을 가질 수 있다. 복합 N-글리칸은 또한 "트리만노스 코어" 상에 다중 안테나를 가질 수 있으며, 이는 종종 "다중 안테나 글리칸"으로 지칭된다. "하이브리드" N-글리칸은 트리만노스 코어의 1,3 만노스 아암의 말단에 적어도 1개의 GlcNAc 및 트리만노스 코어의 1,6 만노스 아암에 0개 이상의 만노스를 갖는다. 다양한 N-글리칸은 또한 "당형태"로 지칭된다.

[0240] 복합 N-글리칸과 관련하여, 용어 "G-2", "G-1", "G0", "G1", "G2", "A1", 및 "A2"는 하기를 의미한다. "G-2"는 $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 로 특징화될 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하고; 용어 "G-1"은 $\text{GlcNAcMan}_3\text{GlcNAc}_2$ 로 특징화될 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하고; 용어 "G0"은 $\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 로 특징화될 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하고; 용어 "G1"은 $\text{GalGlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 로 특징화될 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하고; 용어 "G2"는 $\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 로 특징화될 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하고; 용어 "A1"은 $\text{NANAGal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 로 특징화될 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하고; 용어 "A2"는 $\text{NANA}_2\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 로 특징화될 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 G-2", "G-1", "G0", "G1", "G2", "A1", 및 "A2"는 N-글리칸의 환원 단부에서 GlcNAc 잔기에 부착된 푸코스가 결여된 N-글리칸 종을 지칭한다. 용어가 "F"를 포함하는 경우, "F"는 N-글리칸 종이 N-글리칸의 환원 단부에서 GlcNAc 잔기 상에 푸코스 잔기를 함유한다는 것을 나타낸다. 예를 들어, G0F, G1F, G2F, A1F, 및 A2F는 모두 N-글리칸이 N-글리칸의 환원 단부에서 GlcNAc 잔기에 부착된 푸코스 잔기를 추가로 포함한다는 것을 나타낸다. 하등 진핵생물 예컨대 효모 및 사상 진균은 푸코스를 생산하는 N-글리칸을 정상적으로는 생산하지 않는다.

[0241] 다중안테나 N-글리칸과 관련하여, 용어 "다중안테나 N-글리칸"은 N-글리칸의 1,6 아암 또는 1,3 아암의 비-환원 말단을 포함하는 만노스 잔기 상에 GlcNAc 잔기, 또는 N-글리칸의 1,6 아암 및 1,3 아암의 비-환원 말단을 포함하는 각각의 만노스 잔기 상에 GlcNAc 잔기를 추가로 포함하는 N-글리칸을 지칭한다. 따라서, 다중안테나 N-글리칸은 화학식 $\text{GlcNAc}_{(2-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, $\text{Gal}_{(1-4)}\text{GlcNAc}_{(2-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, 또는 $\text{NANA}_{(1-4)}\text{Gal}_{(1-4)}\text{GlcNAc}_{(2-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 를 특징으로 할 수 있다. 용어 "1-4"는 1, 2, 3, 또는 4개의 잔기를 지칭한다.

[0242] 이등분된 N-글리칸과 관련하여, 용어 "이등분된 N-글리칸"은 GlcNAc 잔기가 N-글리칸의 환원 단부에서 만노스 잔기에 연결되어 있는 N-글리칸을 지칭한다. 이등분된 N-글리칸은 화학식 $\text{GlcNAc}_3\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 를 특징으로 할 수 있고, 여기서 각각의 만노스 잔기는 그의 비-환원 단부에서 GlcNAc 잔기에 연결된다. 대조적으로, 다중안테나 N-글리칸이 $\text{GlcNAc}_3\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 를 특징으로 하는 경우에, 화학식은 2개의 GlcNAc 잔기가 N-글리칸의 2개의 아암 중 1개의 비-환원 단부에서 만노스 잔기에 연결되어 있고 1개의 GlcNAc 잔기는 N-글리칸의 다른 아암의 비-환원 단부에서 만노스 잔기에 연결되어 있다는 것을 나타낸다.

[0243] 항체 물리적 특성

[0244] 본원에 개시된 항체 및 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, hCD27.131A)은 경쇄 또는 중쇄 이뮤노글로불린 가변 영역에서 1개 이상의 글리코실화 부위를 추가로 함유할 수 있다. 이러한 글리코실화 부위는 항체 또는 그의 단편의 면역원성 증가 또는 변경된 항원-결합으로 인한 항체의 pK의 변경을 초래할 수 있다 (Marshall et al., (1972) Annu Rev Biochem 41:673-702; Gala and Morrison (2004) J Immunol 172:5489-94; Wallick et al., (1988) J Exp Med 168:1099-109; Spiro (2002) Glycobiology 12:43R-56R; Parekh et al., (1985) Nature 316:452-7; Mimura et al., (2000) Mol Immunol 37:697-706). 글리코실화는 N-X/S/T 서열을 함유하는 모티프

에서 발생하는 것으로 공지되어 있다.

- [0245] 각각의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, hCD27.131A)은 일반적으로 6 내지 9.5의 pH 범위에 속하는 고유한 등전점 (pI)을 가질 것이다. IgG1 항체에 대한 pI는 전형적으로, 7-9.5의 pH 범위 내에 속하고, IgG4 항체에 대한 pI는 전형적으로, 6-8의 pH 범위 내에 속한다.
- [0246] 각각의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, hCD27.131A 또는 그의 다른 인간화 버전)은 특징적인 용점을 가질 것이고, 용점이 높을수록 생체내 전체적인 안정성이 더 크다는 것을 나타낸다 (Krishnamurthy R and Manning MC (2002) Curr Pharm Biotechnol 3:361-71). 일반적으로, T_m (초기 언폴딩 온도)은 60°C 초과, 65°C 초과, 또는 70°C 초과일 수 있다. 항체 또는 그의 단편의 용점은 시차 주사 열량측정 (Chen et al., 2003 Pharm Res 20:1952-60; Ghirlando et al., 1999 Immunol Lett 68:47-52) 또는 원형 이색성 (Murray et al., 2002 J. Chromatogr Sci 40:343-9)을 이용하여 측정될 수 있다.
- [0247] 추가 실시양태에서, 신속하게 분해되지 않는 항체 및 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 다른 인간화 버전)이 선택된다. 항체 또는 그의 단편의 분해는 모세관 전기영동 (CE) 및 MALDI-MS를 사용하여 측정될 수 있다 (Alexander AJ and Hughes DE (1995) Anal Chem 67:3626-32).
- [0248] 추가 실시양태에서, 원치 않는 면역 반응의 촉발 및/또는 변경되거나 불리한 약동학적 특성으로 이어질 수 있는 응집 효과를 최소한으로 갖는 항체 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 다른 인간화 버전) 및 그의 항원-결합 단편이 선택된다. 일반적으로, 항체 및 단편은 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하의 응집이 허용된다. 응집은 크기 배제 칼럼 (SEC), 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 광 산란을 포함한 여러 기술에 의해 측정될 수 있다.
- [0249] 항체 접합체
- [0250] 본원에 개시된 항-CD27 항체 및 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 다른 항원 결합 단편)은 또한 화학적 모이어티에 접합될 수 있다. 화학적 모이어티는 특히 중합체, 방사성뉴클레오타이드 또는 세포독성 인자일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 화학적 모이어티는 대상체의 신체에서 항체 또는 그의 단편의 반감기를 증가시키는 중합체이다. 적합한 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (예를 들어, 2kDa, 5 kDa, 10 kDa, 12kDa, 20 kDa, 30kDa 또는 40kDa의 분자량을 갖는 PEG), 텍스트란 및 모노메톡시폴리에틸렌 글리콜 (mPEG)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 친수성 중합체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 문헌 [Lee, et al., (1999) (Bioconj. Chem. 10:973-981)]은 PEG 접합된 단일-쇄 항체를 개시한다. 문헌 [Wen, et al., (2001) (Bioconj. Chem. 12:545-553)]은 항체를 방사성금속 킬레이트화제 (디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA))에 부착된 PEG와 접합시키는 것을 개시한다.
- [0251] 본원에 개시된 항체 및 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 인간화 버전)은 또한 표지, 예컨대 ^{99}Tc , ^{90}Y , ^{111}In , ^{32}P , ^{14}C , ^{125}I , ^3H , ^{131}I , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{51}Cr , ^{57}Co , ^{226}Ra , ^{60}Co , ^{59}Fe , ^{57}Se , ^{152}Eu , ^{67}Cu , ^{217}Cu , ^{211}Bi , ^{212}Pb , ^{47}Sc , ^{109}Pd , ^{234}Th , and ^{40}K , ^{157}Gd , ^{55}Mn , ^{52}Cr , 및 ^{56}Fe 와 접합될 수 있다.
- [0252] 본원에 개시된 항체 및 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 및 그의 인간화 버전)은 또한, 예를 들어 그의 생물학적 (예를 들어, 혈청) 반감기를 증가시키기 위해 PEG화될 수 있다. 항체 또는 그의 단편을 PEG화하기 위해, 항체 또는 그의 단편을 전형적으로, 1개 이상의 PEG기가 항체 또는 그의 항체 단편에 부착되도록 하는 조건 하에, 반응성 형태의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 예컨대 PEG의 반응성 에스테르 또는 알데히드 유도체와 반응시킨다. 특정한 실시양태에서, PEG화는 반응성 PEG 분자 (또는 유사한 반응성 수용성 중합체)와의 아실화 반응 또는 알킬화 반응을 통해 수행된다. 본원에 사용된 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 다른 단백질을 유도체화하는데 사용된 임의의 형태의 PEG, 예컨대 모노 (C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜-말레이미드를 포괄하는 것으로 의도된다. 특정 실시양태에서, PEG화될 항체 또는 그의 단편은 비-글리코실화 항체 또는 그의 단편이다. 단백질을 PEG화하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 이는 본 발명의 항체에 적용될 수 있다. 예를 들어, EP 0 154 316 및 EP 0 401 384를 참조한다.
- [0253] 본원에 개시된 항체 및 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편)은 또한, 형광단 예컨대 희토류 킬레이트, 플루오레세인 및 그의 유도체, 로다민 및 그의 유도체, 이소티오시아네이트, 피코에리트린, 피코시아닌, 알로피코시아닌, o-프탈알데히드, 플루오레사민, ^{152}Eu , 단실, 움벨리페론, 루시페린, 루미날 표지, 이소루미날 표지, 방향족 아크리디늄 에스테르 표지, 이미다졸 표지, 아크리디늄 염 표지, 옥살레이트 에스테르 표지, 에퀴린 표지, 2,3-디히드로프탈라진디온, 비오틴/아비딘, 스펀 표지 및 안정한 자유 라디칼

을 비롯한, 형광 또는 화학발광 표지와 접합될 수 있다.

- [0254] 항체 및 그의 항원-결합 단편은 또한 세포독성 인자, 예컨대 디프테리아 독소, 슈도모나스 아에루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*) 외독소 A 채, 리신 A 채, 아브린 A 채, 모데신 A 채, 알파-사르신, 알레우리테스 포르디이(*Aleurites fordii*) 단백질 및 화합물 (예를 들어, 지방산), 디안틴 단백질, 피토이아카 아메리카나 (*Phytolacca americana*) 단백질 PAPI, PAPII, 및 PAP-S, 모모르디카 카란티아(*Momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사포나리아 오피시날리스(*Saponaria officinalis*) 억제제, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 및 에노마이신에 접합된다.
- [0255] 문헌 [Hunter, et al., (1962) *Nature* 144:945; David, et al., (1974) *Biochemistry* 13:1014; Pain, et al., (1981) *J. Immunol. Meth.* 40:219; 및 Nygren, J., (1982) *Histochem. and Cytochem.* 30:407]에 기재된 방법을 비롯하여, 본 발명의 항체 및 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A)을 다양한 모이머티에 접합시키는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법이 사용될 수 있다. 항체 및 단편을 접합시키는 방법은 통상적이고 관련 기술분야에 매우 널리 공지되어 있다.
- [0256] 항-CD27 항체의 치료 용도
- [0257] 본원에 개시된 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편)에 의한 치료를 필요로 하는, 인간 대상체를 포함한 대상체를 치료하는 방법이 추가로 제공된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 이러한 대상체는 암을 앓고 있고, 일부 다른 장애를 가질 수 있다.
- [0258] 본 발명의 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 고형 종양 및/또는 고형 종양의 존재를 특징으로 하는 암을 갖는 환자를 치료하는데 사용된다. 다양한 실시양태에서 고형 종양은 조직의 비정상적 덩어리이다. 고형 종양은 양성 또는 악성일 수 있다. 고형 종양의 상이한 유형은 이들을 형성하는 세포의 유형에 대해 명명된다. 고형 종양의 예는 육종, 암종, 및 림프종이다. 백혈병 (혈액암)은 일반적으로 고형 종양을 형성하지 않는다. 다양한 실시양태에서, 고형 종양은 낭 및/또는 액체 구역을 함유하지 않는다. 예시적인 고형 종양은 육종 및 암종 예컨대 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭선암종, 수질 암종, 기관지원성 암종, 신세포 암종, 간세포성 암종, 담관 암종, 융모막암종, 정상피종, 배아성 암종, 윌름스 종양, 자궁경부암, 고환 종양, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피암종, 다형성 교모세포종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 핏지교종, 흑색종, 신경모세포종, 및 망막모세포종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0259] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 본 발명의 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 암은 폐암, 췌장암, 결장암, 결장직장암, 골수성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 골수 단핵구성 백혈병, 갑상선암, 골수이형성 증후군, 방광 암종, 표피 암종, 흑색종, 유방암, 전립선암, 두경부암, 난소암, 뇌암, 중간엽 기원의 암 (예를 들어, 육종), 신경모세포종, 신장 암종, 간세포암, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 및 역형성 갑상선 암종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0260] "대상체"는 포유동물, 예컨대 인간, 개, 고양이, 말, 소, 마우스, 래트, 원숭이 (예를 들어, 시노물구스 원숭이, 예를 들어 마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*)) 또는 토끼일 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간 대상체이다.
- [0261] "환자"는 인간 및 포유동물 수의학적 환자, 예컨대 소, 말, 개, 및 고양이를 포함한, 질환 (예를 들어, 암) 또는 상태에 대한 요법이 요망되거나, 또는 임상 시험, 역학적 연구에 참여하거나 또는 대조군으로서 사용되는 임의의 단일 대상체를 지칭한다. 실시예 1에서, 환자는 인간 환자이다.
- [0262] 용어 "와 함께"는 본 발명의 방법에서 투여되는 성분, 예를 들어 항-CD27 항체 (예를 들어, 인간화 항체 hCD27.131A) 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 또 다른 인간화 버전의 항원 결합 단편)이 항암제와 함께 동시 전달을 위한 단일 조성물로 제제화되거나, 또는 2개 이상의 조성물 (예를 들어, 키트)로 개별적으로 제제화될 수 있음을 나타낸다. 각각의 성분은 다른 성분이 투여될 때와 상이한 시간에 대상체에게 투여될 수 있고; 예를 들어, 각각의 투여는 비-동시적으로 (예를 들어, 개별적으로 또는 순차적으로) 주어진 기간에 걸쳐 여러 간격으로 주어질 수 있다. 또한, 개별 성분은 동일하거나 상이한 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0263] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 임의의 질환, 예컨대 예를 들어 본원에

논의된 바와 같은 암을 치료 또는 예방하기 위해, 이러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 단독으로, 또는 다른 추가의 치료제 및/또는 치료 절차와 함께 사용될 수 있다. 이러한 항체 및 그의 단편을 추가의 치료제와 함께 포함하는 조성물, 예를 들어 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이 또한 본 발명의 일부이다.

[0264] 따라서, 본 발명은 대상체 (예를 들어, 인간 대상체/환자)에게 유효량의 본원에 개시된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을, 임의로 추가의 치료제 또는 치료 절차와 함께 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법 또는 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 인간 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을, 임의로 추가의 치료제 또는 치료 절차와 함께 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 면역 세포의 활성의 증가를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는, 면역 세포의 활성을 증가시키는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 단독요법으로서의 암의 치료; 면역 세포의 활성의 증가; 또는 추가의 치료제와 조합된 암의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공한다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 면역 세포 활성화를 증가시키거나; 암을 단독요법으로서 치료하거나; 또는 암을 추가의 치료제와 조합하여 치료하기 위한 의학의 제조를 위한 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 암의 치료; 면역 세포의 활성의 증가; 또는 또 다른 장애의 치료를 위한 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 추가의 치료제의 조합물을 제공한다.

[0265] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 항원 결합 단편으로 치료되는 대상체는 암을 앓고 있다. 한 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 다양한 실시양태에서, 암은 골육종, 횡문근육종, 신경모세포종, 신장암, 백혈병, 신장 이행 세포암, 방광암, 윌름스 암/종양, 난소암, 췌장암, 유방암, 전립선암, 골암, 폐암 (예를 들어, 비-소세포 폐암), 위암, 결장직장암, 자궁경부암, 활막 육종, 두경부암, 편평 세포 암종, 다발성 골수종, 신세포암, 망막모세포종, 간세포암종, 간세포성 암종, 흑색종, 신장의 횡문근양 종양, 유잉 육종, 연골 육종, 뇌암, 교모세포종, 수막종, 뇌하수체 선종, 전정 슈반세포종, 원시 신경외배엽 종양, 수모세포종, 성상세포종, 역형성 성상세포종, 핍지교종, 상의세포종, 맥락종 유두종, 진성 다혈구혈증, 혈소판혈증, 특발성 골수섬유증, 연부 조직 육종, 갑상선암, 자궁내막암, 카르시노이드 암 또는 간암, 유방암 또는 위암이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 암은 예를 들어 상기 기재된 다양한 암의 전이성 암이다.

[0266] 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편, 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 암은 심장: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지원성 암종 (편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골성 과오종, 중피종; 위장: 식도 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, VIP종), 소장 (선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 관상 선종, 융모성 선종, 과오종, 평활근종) 결장직장; 비뇨생식관: 신장 (선암종, 윌름스 종양 [신모세포종], 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 (정상피종, 기형종, 배아성 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종); 간: 간세포암 (간세포성 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 골: 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종 (골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 신경교종), 뇌 (성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배세포종 [송과체종], 다형성 교모세포종, 핍지교종, 슈반세포종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁 (자궁내막암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 전-종양 자궁경부 이행성종), 난소 (난소 암종 [장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종], 과립막 난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음부 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종 (배아성 횡문근육종), 난관 (암종), 유방; 혈액: 혈액 (골수성 백혈병 [급성 및 만성], 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종 [악성 림프종]; 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 본원에 제공된 용어 "암성 세포"는 상기 확인된 상태 중 어느 하나에 의해 영향을 받은 세포를 포함한다.

- [0267] 다른 실시양태에서, 본 발명은 인간 대상체에게 유효량의 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 또는 본 발명에 따른 발현 벡터 또는 숙주 세포를 임의로 추가의 치료제 또는 치료 절차와 함께 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서 암을 치료하거나 또는 감염 또는 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0268] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 인간화 버전)은 단독으로, 또는 종양 백신과 함께 사용될 수 있다. 종양 백신의 예는 인간 유두종바이러스 (HPV) 감염을 원인으로 하는 암에 대한 백신 예컨대 가르다실(Gardasil)®, 가르다실® 및 서바릭스(Cervarix)®; B형 간염 바이러스를 원인으로 하는 간암을 방지하는 백신 예컨대 엔게릭스-B(Engerix-B)® 및 레콤비박스 HB(Recombivax HB)®; 면역 반응을 촉발하는 종양용해 바이러스 요법 예컨대 임리직(Imlygic)®; DNA 백신 예컨대 신코트로프(Synchotrope) MA2M 플라스미드 DNA 백신 및 ZYC101; 맘마글로빈-α DNA 백신 (문헌 [Clinical Cancer Res. 2014 20(23):5964-75] 참조); 벡터 기반 백신 예컨대 PSA-TRICOM (프로스트박(prostvac)), PANVAC-VF, 리스테리아 모노시토게네스(*Listeria monocytogenes*)-기반 PSA 백신 (문헌 [Therapeutic Advances in Vaccines, 2014, 2(5) 137-148] 참조), 리스테리아-메소텔린 아테노-CEA; 동종 백신 예컨대 GVAX, BLP-25 (항-양카라-뮤신 1), 벨라젠푸마투셀-L, TG4010, CIMAvax 표피 성장 인자 백신, NY-ESO, GM.CD40L-CCL21; 자가 백신 예컨대: 아테노-CD40L, BCG, INGN-225, 수지상 세포 백신 예컨대 프로벤지(Provenge)® (시푸류셀-T), rF-CEA-MUC1-TRICOM (판박-DC); 항원 백신 예컨대 MUC-1 (스티무박스(stimuvax)), NY-ESO-1, GP-100, MAGE-A3 (흑색종 항원 코딩 유전자 A3), INGN-225 (문헌 [Pharmacology & Therapeutics 153 (2015) 1-9] 참조)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0269] 다양한 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 1회 용량으로 투여된다. 예를 들어, 대상체 또는 환자에게 약 2 mg, 약 7 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 70 mg, 약 200 mg, 또는 약 700 mg의 용량이 투여된다. 다양한 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 다중 용량으로 투여된다.
- [0270] 다양한 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 약 2 mg 내지 약 700 mg의 용량으로 투여된다. 예를 들어, 대상체 또는 환자에게 약 2 mg, 약 7 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 70 mg, 약 200 mg, 또는 약 700 mg이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 2 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 7 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 20 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 30 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 70 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 200 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 700 mg의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 약 200 mg 내지 약 700 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 약 30 mg 내지 약 700 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 약 30 mg, 약 200 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 700 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 약 30 mg 내지 약 200 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다. 방법의 다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자에게 약 70 mg 내지 약 200 mg의 용량의 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 투여된다.
- [0271] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 단독으로, 또는 화학요법제와 함께 사용될 수 있다.
- [0272] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 단독으로, 또는 방사선 요법과 함께 사용될 수 있다.
- [0273] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 및 그의 인간화 버전)은 단독으로, 또는 표적화 요법과 함께 사용될 수 있다. 표적화 요법의 예는: 호르몬 요법, 신호 전달 억제제 (예를 들어, EGFR 억제제, 예컨대 세툽시맙 (에르비투스(Erbitux)) 및 에를로티닙 (타르세바(Tarceva))); HER2 억제제 (예를 들어, 트라스투주맙 (헤르셉틴(Herceptin)) 및 페르투주맙 (페르제타(Perjeta))); BCR-ABL 억제제 (예컨대 이마티닙 (글리벡(Gleevec)) 및 다사티닙 (스프리셀(Sprycel))); ALK 억제제 (예컨대 크리조티닙 (잘코리(Xalkori)) 및 세리티닙 (지카디아(Zykadia))); BRAF 억제제 (예컨대 베무라페닙 (젤보라프(Zelboraf)) 및 다브라페닙 (타핀라(Tafinlar))), 유전자 발현 조절제, 아폽

토시스 유도제 (예를 들어, 보르테조미 (벨케이드(Velcade)) 및 카르필로미 (키프롤리스(Kyprolis))), 혈관신생 억제제 (예를 들어, 베바시주맙 (아바스틴(Avastin)) 및 라무시루맙 (시람자(Cyramza)), 독소에 부착된 모노클로날 항체 (예를 들어, 브렌독시맙 베도틴 (어드세트리스(Adcetris)) 및 아도-트라스투주맙 엠탄신 (카드실라(Kadcyla)))을 포함한다.

- [0274] 특정한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 인간화 버전)은 항암 치료제 또는 면역조정 약물, 예컨대 면역조정 수용체 억제제, 예를 들어 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 조합되어 사용될 수 있다.
- [0275] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 인간화 버전)은 항-PD1 항체, 항-PDL1 항체, 항-TIGIT 항체, 항-CTLA4 항체, 항-CS1 항체 (예를 들어, 엘로투주맙), 항-KIR2DL1/2/3 항체 (예를 들어, 리릴루맙), 항-CD137 항체 (예를 들어, 우렐루맙), 항-GITR 항체 (예를 들어, TRX518), 항-PD1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맙, 니볼루맙, 피딜리주맙 (CT-011)), 항-PD-L1 항체 (예를 들어, BMS-936559, 두르발루맙, MSB0010718C 또는 MPDL3280A), 항-PD-L2 항체, 항-ILT1 항체, 항-ILT2 항체, 항-ILT3 항체, 항-ILT4 항체, 항-ILT5 항체, 항-ILT6 항체, 항-ILT7 항체, 항-ILT8 항체, 항-CD40 항체, 항-OX40 항체, 항-ICOS, 항-SIRP α , 항-KIR2DL1 항체, 항-KIR2DL2/3 항체, 항-KIR2DL4 항체, 항-KIR2DL5A 항체, 항-KIR2DL5B 항체, 항-KIR3DL1 항체, 항-KIR3DL2 항체, 항-KIR3DL3 항체, 항-NKG2A 항체, 항-NKG2C 항체, 항-NKG2E 항체, 항-4-1BB 항체 (예를 들어, PF-05082566), 항-TSLP 항체, 항-IL-10 항체, IL-10 또는 PEG화 IL-10, 또는 이러한 표적의 임의의 소형 유기 분자 억제제 중 1종 이상과 함께 사용된다.
- [0276] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 항-PD1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맙, 니볼루맙, 피딜리주맙 (CT-011))와 함께 사용된다.
- [0277] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 항-PDL1 항체 (예를 들어, BMS-936559, 두르발루맙, MSB0010718C 또는 MPDL3280A)와 함께 사용된다.
- [0278] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 항-CTLA4 항체와 함께 사용된다.
- [0279] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 항-CS1 항체와 함께 사용된다.
- [0280] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 항-KIR2DL1/2/3 항체와 함께 사용된다.
- [0281] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 항-CD137 (예를 들어, 우렐루맙) 항체와 함께 사용된다.
- [0282] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 항-GITR (예를 들어, TRX518) 항체와 함께 사용된다.
- [0283] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 항-PD-L2 항체와 함께 사용된다.
- [0284] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 항-ITL1 항체와 함께 사용된다.
- [0285] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 항-ITL2 항체와 함께 사용된다.
- [0286] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 항-ITL3 항체와 함께 사용된다.
- [0287] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 항-ITL4 항체와 함께 사용된다.
- [0288] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A

또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 IL-10 또는 PEG화 IL-10과 함께 사용된다.

[0310]

본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 억제제 (예를 들어, 유기 소분자 또는 항체 또는 그의 항원-결합 단편) 예컨대: MTOR (포유동물 라파마이신 표적) 억제제, 세포독성제, 백금 작용제, EGFR 억제제, VEGF 억제제, 미세관 안정화제, 타산, CD20 억제제, CD52 억제제, CD30 억제제, RANK (핵 인자 카파-B의 수용체 활성화제) 억제제, STING 효능제, CXCR2 길항제, RANKL (핵 인자 카파-B 리간드의 수용체 활성화제) 억제제, ERK 억제제, MAP 키나제 억제제, AKT 억제제, MEK 억제제, PARP 억제제, PI3K 억제제, HER1 억제제, HER2 억제제, HER3 억제제, HER4 억제제, Bcl2 억제제, CD22 억제제, CD79b 억제제, ErbB2 억제제, 또는 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제 중 1종 이상과 함께 사용된다.

[0311]

본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 인간화 버전)은 13-시스-레티노산, 3-[5-(메틸술포닐피페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 4-히드록시타목시펜, 5-테옥시우리딘, 5'-테옥시-5-플루오로우리딘, 5-플루오로우라실, 6-메르캅토피린, 7-히드록시스타우로스 포린, A-443654, 아비라테론아세테이트, 아브라칸, ABT-578, 아콜비펜, ADS-100380, ALT-110, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 암루비신, 암사크린, 아나그렐리드, 아나스트로졸, 안지오스타틴, AP-23573, ARQ-197, 아르족시펜, AS-252424, AS-605240, 아스파라기나제, AT-9263, 아트라센탄, 악시티닙, AZD1152, 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 백신, 바타볼린, BC-210, 베소두톡스, 베바시주맵, 비칼루타미드, Bio111, BIO140, 블레오마이신, BMS-214662, BMS-247550, BMS-275291, BMS-310705, 보르테지믹, 부세렐린, 부숴판, 칼시트리올, 캄프토테신, 카네르티닙, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, CC8490, 세디라닙, CG-1521, CG-781, 클라미도신, 클로람부실, 클로로톡신, 실렌기티드, 시미티딘, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, COL-3, CP-724714, 시클로포스파미드, 시프로테론, 시프로테론아세테이트, 시타라빈, 시토신아라비노시드, 다카르바진, 다시노스타트, 닥티노마이신, 달로투주맵, 다누세르티프, 다사타닙, 다우노루비신, 데카타닙, 데구엘린, 데니류킨, 테옥시코포르마이신, 템시캡티드, 디아릴프로피오니트릴, 디에틸스틸베스트롤, 디프티톡스, 도세탁셀, 도비티닙, 독소루비신, 드롤록시펜, 에도테카린, 이트름-90 표지된-에도트레오티드, 에도트레오티드, EKB-569, EMD121974, 엔도스타틴, 엔잘루타미드, 엔자스타우린, 에피루비신, 에피리론 B, ERA-923, 에르비투스, 에를로티닙, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포시드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 피클라투주맵, 피나스테리드, 플라보피리돌, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 폴록스 요법, 폴베스트란트, 갈레테론, 게피티닙, 겐시타빈, 기마테칸, 고세렐린, 고세렐린 아세테이트, 고시폴, GSK461364, GSK690693, HMR-3339, 히드록시프로게스테론카프로에이트, 히드록시우레아, IC87114, 이다루비신, 이독시펜, 이포스파미드, IM862, 이마티닙, IMC-1C11, INCB24360, INO1001, 인터페론, 인터류킨-12, 이필리무맵, 이리노테칸, JNJ-16241199, 케토코나졸, KRX-0402, 라파티닙, 라소폭시펜, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔, 리포솜 포획된 파클리탁셀, 로무스틴, 로나파르닙, 루칸톤, LY292223, LY292696, LY293646, LY293684, LY294002, LY317615, 마리마스타트, 메클로레타민, 메드록시프로게스테론아세테이트, 메게스트롤아세테이트, 멜팔란, 메르캅토피린, 메스나, 메토트렉세이트, 미트라마이신, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 토자세르티프, MLN8054, 네오바스타트, 네라티닙, 뉴라디암, 닐로티닙, 닐루티미드, 놀라트렉세드, NVP-BEZ235, 오블리메르센, 옥트레오티드, 오파투주맵, 올라파립, 오레고보맵, 오르테로넬, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 팔보시클립, 파미드로네이트, 파니투주맵, 파조파닙, PD0325901, PD184352, PEG-인터페론, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 페리포신, 페닐알라닌머스타드, PI-103, 픽틸리십, PIK-75, 피펜독시펜, PKI-166, 플리카마이신, 포르피머, 프레드니손, 프로카르바진, 프로게스틴, PX-866, R-763, 랄록시펜, 랄티트렉세드, 라족신, 리다포롤리무스, 리톡시맵, 로미렘신, RTA744, 루비테칸, 스크립타이드, Sdx102, 셀리시클립, 셀루메티닙, 세막사닙, SF1126, 시롤리무스, SN36093, 소라페닙, 스피로노락톤, 스쿠알라민, SR13668, 스트렙토조신, SU6668, 수베로일아날리드 히드록삼산, 수니티닙, 합성 에스트로겐, 탈람파넬, 탈리모겐 라허파렘백, 타목시펜, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테트란트린, TGX-221, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 티실리무맵, 티피파르닙, 티보자닙, TKI-258, TLK286, 토포테칸, 토레미펜 시트레이트, 트라벡테딘, 트라스투주맵, 트레티노인, 트리코스타틴 A, 트리스리빈포스페이트 1수화물, 트립토헤린 파모에이트, TSE-424, 우라실머스타드, 발프로산, 발루비신, 반데타닙, 바탈라닙, VEGF 트랩, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 비탁신, 비테스판, 보리노스타트, VX-745, 워트만닌, Xr311, 자눌리무맵, ZK186619, ZK-304709, ZM336372, ZSTK474 중 임의의 1종 이상과 함께 사용된다.

[0312]

본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 조합하여 사용하는데 적합한 항암제의 비제한적 예는 세포 증식억제제, 세포독성제, 암 및 신생물성 질환에 대한 표적화 치료제 (예를 들어, 소분자, 생물체제, siRNA 및

마이크로RNA),

- [0313] 1) 항대사제 (예컨대 메톡스트렉세이트, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 플루다라빈, 카페시타빈);
- [0314] 2) 알킬화제, 예컨대 테모졸로미드, 시클로포스파미드,
- [0315] 3) DNA 상호작용 및 DNA 손상 작용제, 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴, 독소루비신,
- [0316] 4) 이온화 조사, 예컨대 방사선 요법,
- [0317] 5) 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 에토포시드, 독소루비신,
- [0318] 6) 토포이소머라제 I 억제제, 예컨대 이리노테칸, 토포테칸,
- [0319] 7) 튜불린 상호작용제, 예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀, 아브락산, 에포틸론,
- [0320] 8) 키네신 스핀들 단백질 억제제,
- [0321] 9) 스핀들 체크포인트 억제제,
- [0322] 10) 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP) 억제제, 예컨대 올라파립, 니라파립 및 벨리파립
- [0323] 11) 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP) 억제제
- [0324] 12) 프로테아제 억제제, 예컨대 카텝신 D 및 카텝신 K 억제제
- [0325] 13) 프로테오솜 또는 유비퀴틴화 억제제, 예컨대 보르테조미드,
- [0326] 14) 그의 야생형 p53 활성을 회복시키기 위한 돌연변이체 p53의 활성화제
- [0327] 15) 아데노바이러스-p53
- [0328] 16) Bcl-2 억제제, 예컨대 ABT-263
- [0329] 17) 열 쇼크 단백질 (HSP) 조정제, 예컨대 겔다나마이신 및 17-AAG
- [0330] 18) 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 예컨대 보리노스타트 (SAHA),
- [0331] 19) 성 호르몬 조절제,
- [0332] a. 항에스트로겐, 예컨대 타목시펜, 톨메스트란트,
- [0333] b. 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM), 예컨대 칼록시펜,
- [0334] c. 항안드로겐, 예컨대 비칼루타미드, 플루타미드
- [0335] d. LHRH 효능제, 예컨대 류프롤리드,
- [0336] e. 5 α -리덕타제 억제제, 예컨대 피나스테리드,
- [0337] f. 시토크롬 P450 C17 리아제 (CYP450c17, 또한 17 α C로 불림);
- [0338] g. 아로마타제 억제제, 예컨대 레트로졸, 아나스트로졸, 엑세메스탄,
- [0339] 20) EGFR 키나제 억제제, 예컨대 게프티닙, 에를로티닙, 라프티닙
- [0340] 21) 이중 erbB1 및 erbB2 억제제, 예컨대 라파티닙
- [0341] 22) 다중-표적화 키나제 (세린/트레오닌 및/또는 티로신 키나제) 억제제,
- [0342] a. ABL 키나제 억제제, 이마티닙 및 닐로티닙, 다사티닙
- [0343] b. VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, KDR, FLT, c-Kit, Tie2, Raf, MEK 및 ERK 억제제, 예컨대 수니티닙, 소라페닙, 반데타닙, 파조파닙, PLX-4032, 악시티닙, PTK787, GSK-1120212
- [0344] c. 폴로-유사 키나제 억제제
- [0345] d. 오로라 키나제 억제제
- [0346] e. JAK 억제제

- [0347] f. c-MET 키나제 억제제
- [0348] g. PI3K 및 mTOR 억제제, 예컨대 GDC-0941, BEZ-235, BKM-120 및
- [0349] AZD-8055
- [0350] h. 라파마이신 및 그의 유사체, 예컨대 템시롤리무스, 에베롤리무스, 및 데포롤리무스
- [0351] i. STING (인터페론 유전자의 자극제) 효능제
- [0352] j. CXCR (CXC 케모카인 수용체) 억제제, CXCR2 길항제
- [0353] 23) 및 ara-C, 아드리아마이신, 시톡산, 카르보플라틴, 우라실 머스타드, 클로르메틴, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포아민, 부숄판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 플록수리딘, 시타라빈, 6-메르캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 나벨빈, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 테니포시드, 시타라빈, 페메트렉세드, 이다루비신, 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 테니포시드, 에티닐에스트라디올, 디에틸stil베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스토락톤, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 히드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 플루타미드 메드록시프로게스테론아세테이트, 토레미펜, 고세렐린, 카르보플라틴, 히드록시우레아, 암사크린, 프로카르바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 드롤록사핀, 헥사메틸멜라민, 벅사르 (Bexxar), 제발린 (Zevalin), 트리세녹스 (Trisenox), 프로피메르, 티오테파, 알트레타민, 독실, 온탁, 데포사이트, 아라네스프, 뉴포젠 (Neupogen), 뉴라스타 (Neulasta), 케피반스 (Kepivance)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다른 항암제 (또한 항신생물제로 공지됨).
- [0354] 24) 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 사라사르 (SARASAR)TM (4-[2-[4-[(11R)-3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디히드로-5H-벤조[5,6]시클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일]-1-25 피페리딘]-2-옥소에틸]-피페리딘)카르복스아미드, 티피파르닙
- [0355] 25) 인터페론, 예컨대 인트론 A, Peg-인트론,
- [0356] 26) 항-erbB1 항체, 예컨대 세톡시맵, 파니투무맵,
- [0357] 27) 항-erbB2 항체, 예컨대 트라스투주맵,
- [0358] 28) 항-CD52 항체, 예컨대 알렘투주맵,
- [0359] 29) 항-CD20 항체, 예컨대 리툭시맵
- [0360] 30) 항-CD33 항체, 예컨대 겐투주맵 오조가미신
- [0361] 31) 항-VEGF 항체, 예컨대 아바스틴,
- [0362] 32) TRIAL 리간드, 예컨대 렉사투무맵, 마파투무맵, 및 AMG-655
- [0363] 33) 항-CTLA-4 항체, 예컨대 이필리무맵
- [0364] 34) CTA1, CEA, CD5, CD19, CD22, CD30, CD44, CD44V6, CD55, CD56, EpCAM, FAP, MHCII, HGF, IL-6, MUC1, PSMA, TAL6, TAG-72, TRAILR, VEGFR, IGF-2, FGF에 대한 항체,
- [0365] 35) 항-IGF-1R 항체, 예컨대 달로투주맵 및 로바투무맵 (SCH 717454)
- [0366] 을 포함한다.
- [0367] "에스트로겐 수용체 조정제"는 메카니즘에 상관없이, 에스트로겐이 수용체에 결합하는 것을 방해하거나 억제하는 화합물을 지칭한다. 에스트로겐 수용체 조정제의 예는 타목시펜, 랄록시펜, 이독시펜, LY353381, LY117081, 토레미펜, 풀베스트란트, 4-[7-(2,2-디메틸-1-옥스포프로폭시-4-메틸-2-[4-[2-(1-피페리딘)에톡시]페닐]-2H-1-벤조피란-3-일]-페닐-2,2-디메틸프로파노에이트, 4,4'-디히드록시벤조페논-2,4-디니트로페닐-히드라존 및 SH646을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0368] "안드로겐 수용체 조정제"는 메카니즘에 상관없이, 안드로겐이 수용체에 결합하는 것을 방해하거나 억제하는 화합물을 지칭한다. 안드로겐 수용체 조정제의 예는 피나스테리드 및 다른 5 α -리덕타제 억제제, 닐루타미드, 플

루타미드, 비칼루타미드, 리아로졸 및 아비라테론 아세테이트를 포함한다.

- [0369] "레티노이드 수용체 조정제"는 메카니즘에 상관없이, 레티노이드가 수용체에 결합하는 것을 방해하거나 억제하는 화합물을 지칭한다. 이러한 레티노이드 수용체 조정제의 예는 백사로텐, 트레티노인, 13-시스-레티노산, 9-시스-레티노산, α-디플루오로메틸오르니틴, ILX23-7553, 트랜스-N-(4'-히드록시페닐) 레틴아미드 및 N-4-카르복시페닐 레틴아미드를 포함한다.
- [0370] "세포독성제/세포증식억제제"는 알킬화제, 종양 괴사 인자, 삼입제, 저산소증 활성화가능한 화합물, 미세관 억제제/미세관-안정화제, 유사분열 키네신의 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 유사분열 진행에 수반되는 키나제의 억제제, 성장 인자 및 시토킴인 신호 전달 경로에 수반되는 키나제의 억제제, 항대사물, 생물학적 반응 조절제, 호르몬/항호르몬 치료제, 조혈 성장 인자, 모노클로날 항체 표적화된 치료제, 토포이소머라제 억제제, 프로테오솜 억제제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 및 오로라 키나제 억제제를 포함한, 세포 사멸을 유발하거나, 또는 주로 세포의 기능을 직접적으로 방해하여 세포 증식을 억제하거나, 또는 세포 유사분열을 억제하거나 방해하는 화합물을 지칭한다.
- [0371] 세포독성제/세포증식억제제의 예는 백금 배위 화합물, 세르테네프, 카렉틴, 이포스파미드, 타소네르민, 로니다민, 카르보플라틴, 알트레타민, 프레드니무스틴, 디브로모돌시톨, 라니무스틴, 포테무스틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 테모졸로미드, 헤파플라틴, 에스트라무스틴, 임프로솔판 토실레이트, 트로포스파미드, 니무스틴, 디브로스피돌 클로라이드, 푸미테파, 로바플라틴, 사트라플라틴, 프로피로마이신, 시스플라틴, 이로폴벤, 텍스이포스파미드, 시스-아민디클로로백금 (2-메틸-피리딘), 벤질구아닌, 글루포스파미드, GPX100, (트랜스, 트랜스, 트랜스)-비스-뮤-(헥산-1,6-디아민)-뮤-[디아민-백금(II)]비스[디아민(클로로)백금 (II)]테트라클로라이드, 디아리지디닐스페르민, 삼산화비소, 1-(11-도데실아미노-10-히드록시운데실)-3,7-디메틸크산틴, 조루비신, 이다루비신, 다우노루비신, 비산트렌, 미톡산트론, 피라루비신, 피나피드, 발루비신, 암루비신, 안티네오폴라스톤, 3'-데아미노-3'-모르폴리노-13-데옥소-10-히드록시카르미노마이신, 안나마이신, 갈라루비신, 엘리나피드, MEN10755, 4-데메톡시-3-데아미노-3-아지리디닐-4-메틸술폰-다우노루비신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다 (WO 00/50032 참조).
- [0372] 저산소증 활성화가능한 화합물의 예는 티라파자민이다.
- [0373] 프로테오솜 억제제의 예는 락타시스틴 및 MLN-341 (벨케이드)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0374] 미세관 억제제/미세관-안정화 작용제의 예는 일반적으로 탁산을 포함한다. 구체적 화합물은 파클리탁셀 (탁솔 (Taxol)®), 빈데신 술페이트, 3',4'-디데히드로-4'-데옥시-8'-노르빈카류코블라스틴, 도세탁솔 (탁소테레 (Taxotere)®), 리족신, 둘라스타틴, 미보불린 이세티오네이트, 아우리스타틴, 세마도틴, RPR109881, BMS184476, 빈플루닌, 크립토피신, 2,3,4,5,6-헵타플루오로-N-(3-플루오로-4-메톡시페닐) 벤젠 술폰아미드, 안히드로빈블라스틴, N,N-디메틸-L-발릴-L-발릴-N-메틸-L-발릴-L-프롤릴-L-프롤린-t-부틸아미드, TDX258, 에포틸론 (예를 들어 미국 특허 번호 6,284,781 및 6,288,237 참조) 및 BMS188797을 포함한다.
- [0375] 토포이소머라제 억제제의 일부 예는 토포테칸, 하이캡타민, 이리노테칸, 루비테칸, 6-에톡시프로피오닐-3',4'-O-엑소-벤질리덴-카르트리투신, 9-메톡시-N,N-디메틸-5-니트로피라졸로[3,4,5-k1]아크리딘-2-디온 (6H) 프로판아민, 1-아미노-9-에틸-5-플루오로-2,3-디히드로-9-히드록시-4-메틸-1H,12H-벤조[de]피라노[3',4':b,7]-인돌리지노[1,2b]퀴놀린-10,13(9H,15H)디온, 루르토테칸, 7-[2-(N-이소프로필아미노)에틸]-(20S)캄프토테신, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 소부족산, 2'-디메틸아미노-2'-데옥시-에토포시드, GL331, N-[2-(디메틸아미노)에틸]-9-히드록시-5,6-디메틸-6H-피리도[4,3-b]카르바졸-1-카르복스아미드, 아술라크린, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-메틸아미노]에틸]-5-[4-히드로옥시-3,5-디메톡시페닐]-5,5a,6,8,8a,9-헥사히드로푸로(3',4':6,7)나프토(2,3-d)-1,3-디옥솔-6-온, 2,3-(메틸렌디옥시)-5-메틸-7-히드록시-8-메톡시벤조[c]-페난트리디늄, 6,9-비스[(2-아미노에틸)아미노]벤조[g]이소퀴놀린-5,10-디온, 5-(3-아미노프로필아미노)-7,10-디히드록시-2-(2-히드록시에틸아미노메틸)-6H-피라졸로[4,5,1-de]아크리딘-6-온, N-[1-[2(디메틸아미노)에틸아미노]-7-메톡시-9-옥소-9H-티오킴산텐-4-일메틸]포름아미드, N-(2-(디메틸아미노)에틸)아크리딘-4-카르복스아미드, 6-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-히드록시-7H-인덴노[2,1-c]퀴놀린-7-온, 및 디메스나이다.
- [0376] 유사분열 키네신, 및 특히 인간 유사분열 키네신 KSP의 억제제의 예는, 특허 공개 번호 W003/039460, W003/050064, W003/050122, W003/049527, W003/049679, W003/049678, W004/039774, W003/079973, W003/099211, W003/105855, W003/106417, W004/037171, W004/058148, W004/058700, W004/126699,

WO05/018638, WO05/019206, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776에 기재되어 있다.

- [0377] "히스톤 데아세틸라제 억제제"의 예는 SAHA, TSA, 옥삼플라틴, PXD101, MG98 및 스크립타이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다른 히스톤 데아세틸라제 억제제에 대한 추가의 참고문헌은 하기 원고; [Miller, T.A. et al., J. Med. Chem. 46(24):5097-5116 (2003)]에서 확인할 수 있다.
- [0378] "유사분열 진행에 수반되는 키나제의 억제제"는 오로라 키나제의 억제제, 폴로-유사 키나제의 억제제 (PLK; 특히 PLK-1의 억제제), bub-1의 억제제 및 bub-R1의 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "오로라 키나제 억제제"의 예는 VX-680이다.
- [0379] "항증식제"는 안티센스 RNA 및 DNA 올리고뉴클레오타이드 예컨대 G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 및 INX3001, 및 항대사물 예컨대 에노시타빈, 카르모푸르, 테가푸르, 펜토스타틴, 독시플루리딘, 트리메트렉세이트, 플루다라빈, 카페시타빈, 갈로시타빈, 시타라빈 옥포스페이트, 포스테아빈 소듐 수화물, 랄티트렉세드, 팔티트렉시드, 에미테푸르, 티아조푸린, 데시타빈, 놀라트렉세드, 페메트렉세드, 넬라라빈, 2'-데옥시-2'-메틸리덴시티딘, 2'-플루오로메틸렌-2'-데옥시시티딘, N-[5-(2,3-디히드로-벤조푸릴)술폰일]-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아, N6-[4-데옥시-4-[N2-[2(E),4(E)-테트라데카디에노일]글리실아미노]-L-글리세로-B-L-만노-헵토피라노실]아데닌, 아플리딘, 액테이나시딘, 트루카시타빈, 4-[2-아미노-4-옥소-4,6,7,8-테트라히드로-3H-피리미디노[5,4-b][1,4]티아진-6-일-(S)-에틸]-2,5-티에노일-L-글루탐산, 아미노프테린, 5-플루오로우라실, 알라노신, 11-아세틸-8-(카르바모일옥시메틸)-4-포르밀-6-메톡시-14-옥사-1,11-디아자테트라시클로(7.4.1.0.0)-테트라데카-2,4,6-트리엔-9-일 아세트산 에스테르, 스와인소닌, 로메트렉솔, 텍스라족산, 메티오나제, 2'-시아노-2'-데옥시-N4-팔미토일-1-B-D-아라비노 푸라노실 시토신, 3-아미노피리딘-2-카르복살데히드 티오세미카르바존 및 트라스투주맙을 포함한다.
- [0380] 모노클로날 항체 표적화된 치료제의 예는 암 세포 특이적 또는 표적 세포 특이적 모노클로날 항체에 부착된 세포독성제 또는 방사성동위원소를 갖는 그러한 치료제를 포함한다. 예는 백사르를 포함한다.
- [0381] "프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제"는 파르네실-단백질 트랜스퍼라제 (FPTase), 게라닐게라닐-단백질 트랜스퍼라제 유형 I (GGPTase-I), 및 게라닐게라닐-단백질 트랜스퍼라제 유형-II (GGPTase-II, 또한 Rab GGPTase로도 불림)를 포함한 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 효소 중 어느 하나 또는 그의 임의의 조합을 억제하는 화합물을 지칭한다.
- [0382] 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제의 예는 하기 공개 및 특허에서 확인할 수 있다: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, 미국 특허 번호 5,420,245, 미국 특허 번호 5,523,430, 미국 특허 번호 5,532,359, 미국 특허 번호 5,510,510, 미국 특허 번호 5,589,485, 미국 특허 번호 5,602,098, 유럽 특허 공개 0 618 221, 유럽 특허 공개 0 675 112, 유럽 특허 공개 0 604 181, 유럽 특허 공개 0 696 593, WO94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, 미국 특허 번호 5,661,152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, 미국 특허 번호 5,571,792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, 및 미국 특허 번호 5,532,359. 혈관신생에 대한 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제의 역할의 예에 대해서는 문헌 [European J. of Cancer, Vol. 35, No. 9, pp.1394-1401 (1999)]을 참조한다.
- [0383] "혈관신생 억제제"는 메카니즘에 상관없이, 새로운 혈관의 형성을 억제하는 화합물을 지칭한다. 혈관신생 억제제의 예는 티로신 키나제 억제제, 예컨대 티로신 키나제 수용체 Flt-1 (VEGFR1) 및 Flk-1/KDR (VEGFR2)의 억제제, 표피-유래, 섬유모세포-유래, 또는 혈소판 유래 성장 인자의 억제제, MMP (매트릭스 메탈로프로테아제) 억제제, 인테그린 차단제, 인터페론- α , 인터튜킨-12, 펜토산 폴리술페이트, 시클로옥시게나제 억제제, 예컨대 아스피린 및 이부프로펜과 같은 비스테로이드성 항염증제 (NSAID) 뿐만 아니라 셀레콕시브 및 로페콕시브와 같은 선택적 시클로옥시게나제-2 억제제 (PNAS, Vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, p. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., Vol. 108, p.573 (1990); Anat. Rec., Vol. 238, p. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, p. 83 (1995); Clin. Orthop. Vol. 313, p. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, p.107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, p. 105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, p. 1625 (1997); Cell, Vol. 93, p. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, p. 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, p. 9116 (1999)), 스테로이드

드성 항염증제 (예컨대 코르티코스테로이드, 미네랄로코르티코이드, 텍사메타손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드, 베타메타손), 카르복시아미도트리아졸, 콤프레타스타틴 A-4, 스쿠알라민, 6-O-클로로아세틸-카르보닐-푸마길롤, 탈리도미드, 안지오스타틴, 트로포닌-1, 안지오텐신 II 길항제 (문헌 [Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)] 참조), 및 VEGF에 대한 항체 (문헌 [Nature Biotechnology, Vol. 17, pp.963-968 (October 1999); Kim et al., Nature, 362, 841-844 (1993)]; WO 00/44777; 및 WO 00/61186 참조)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0384] 혈관신생 억제제의 다른 예는 엔도스타틴, 우크라인, 란피르나제, IM862, 5-메톡시-4-[2-메틸-3-(3-메틸-2-부테닐)옥시라닐]-1-옥사스피로[2,5]옥트-6-일(클로로아세틸)카르바메이트, 아세틸디나날린, 5-아미노-1-[[3,5-디클로로-4-(4-클로로벤조일)페닐]메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사아미드, CM101, 스쿠알라민, 콤프레타스타틴, RPI4610, NX31838, 황산화 만노펜타오스 포스페이트, 7,7-(카르보닐-비스[이미노-N-메틸-4,2-피롤로카르보닐이미노[N-메틸-4,2-피롤]-카르보닐이미노]-비스-(1,3-나프탈렌 디술포네이트), 및 3-[(2,4-디메틸피롤-5-일)메틸렌]-2-인돌린 (SU5416)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0385] 혈관신생을 조정하거나 억제하고, 또한 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 다른 치료제는 응고 및 섬유소용해 시스템을 조정하거나 억제하는 작용제를 포함한다 (문헌 [Clin. Chem. La. Med. 38:679-692 (2000)]에서의 검토 참조). 응고 및 섬유소용해 경로를 조정하거나 억제하는 이러한 작용제의 예는 헤파린 (문헌 [Thromb. Haemost. 80:10-23 (1998)] 참조), 저분자량 헤파린 및 카르복시펩티다제 U 억제제 (또한 활성 트롬빈 활성화가능한 섬유소용해 억제제 [TAFIa]의 억제제로도 공지됨) (문헌 [Thrombosis Res. 101:329-354 (2001)] 참조)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. TAFIa 억제제는 미국 일련 번호 60/310,927 (2001년 8월 8일 출원됨) 및 60/349,925 (2002년 1월 18일 출원됨)에 기재되어 있다.

[0386] "수용체 티로신 키나제 (RTK)를 방해하는 작용제"는 RTK를 억제하고 이에 따라 종양발생 및 종양 진행에 수반되는 메카니즘을 억제하는 화합물을 지칭한다. 이러한 작용제는 c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 및 c-Met의 억제제를 포함한다. 추가의 작용제는 문헌 [Bume-Jensen and Hunter, Nature, 411:355-365, 2001]에 기재된 바와 같은 RTK의 억제제를 포함한다.

[0387] "세포 증식 및 생존 신호전달 경로의 억제제"는 세포 표면 수용체 하류의 신호 전달 캐스케이드를 억제하는 화합물을 지칭한다. 이러한 작용제는 세린/트레오닌 키나제의 억제제 (WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469에 기재된 것과 같은 Akt의 억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않음), Raf 키나제의 억제제 (예를 들어 PLX-4032), MEK의 억제제 (예를 들어 Arry-162, RO-4987655 및 GSK-1120212), mTOR의 억제제 (예를 들어 AZD-8055, BEZ-235 및 에베롤리무스), 및 PI3K의 억제제 (예를 들어 GDC-0941, BKM-120)를 포함한다.

[0388] 상기에 사용된 "인테그린 차단제"는 $\alpha\beta3$ 인테그린에 대한 생리학적 리간드의 결합을 선택적으로 길항작용하거나, 억제하거나 또는 상쇄시키는 화합물, $\alpha\beta5$ 인테그린에 대한 생리학적 리간드의 결합을 선택적으로 길항작용하거나, 억제하거나 또는 상쇄시키는 화합물, $\alpha\beta3$ 인테그린 및 $\alpha\beta5$ 인테그린 둘 다에 대한 생리학적 리간드의 결합을 길항작용하거나, 억제하거나 또는 상쇄시키는 화합물, 및 모세관 내피 세포 상에서 발현되는 특정한 인테그린(들)의 활성을 길항작용하거나, 억제하거나 또는 상쇄시키는 화합물을 지칭한다. 용어는 또한 $\alpha\beta6$, $\alpha\beta8$, $\alpha1\beta1$, $\alpha2\beta1$, $\alpha5\beta1$, $\alpha6\beta1$ 및 $\alpha6\beta4$ 인테그린의 길항제를 지칭한다. 용어는 또한 $\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$, $\alpha\beta6$, $\alpha\beta8$, $\alpha1\beta1$, $\alpha2\beta1$, $\alpha5\beta1$, $\alpha6\beta1$ 및 $\alpha6\beta4$ 인테그린의 임의의 조합의 길항제를 지칭한다.

[0389] 티로신 키나제 억제제의 일부 구체적 예는 N-(트리플루오로메틸페닐)-5-메틸이소사졸-4-카르복사아미드, 3-[(2,4-디메틸피롤-5-일)메틸리데닐]인돌린-2-온, 17-(알릴아미노)-17-데메톡시젤다나마이신, 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-[3-(4-모르폴리닐)프로폭실]퀴나졸린, N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-헥사히드로-10-(히드록시메틸)-10-히드록시-9-메틸-9,12-에폭시-1H-디인돌로[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]피롤로[3,4-i][1,6]벤조디아조신-1-온, SH268, 게니스테인, STI571, CEP2563, 4-(3-클로로페닐아미노)-5,6-디메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘메탄 술포네이트, 4-(3-브로모-4-히드록시페닐)아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린, 4-(4'-히드록시페닐)아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린, SU6668, STI571A, N-4-클로로페닐-4-(4-피리딜메틸)-1-프탈라진아민, 및 EMD121974를 포함한다.

- [0390] 항-CD27 항체 또는 항원 결합 단편과 PPAR- γ (즉, PPAR-감마) 효능제 및 PPAR- δ (즉, PPAR-델타) 효능제의 조합물은 특정 악성종양의 치료에 유용할 수 있다. PPAR- γ 및 PPAR- δ 는 핵 퍼옥시즘 증식자-활성화 수용체 γ 및 δ 이다. 내피 세포 상에서의 PPAR- γ 의 발현 및 혈관신생에서의 그의 수반이 문헌에 보고되어 있다 (문헌 [Agarwal J. Cardiovasc.Pharmacol. 1998; 31:909-913; J. Biol. Chem. 1999;274:9116-9121; Murata et al., Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 2000; 41:2309-2317] 참조).
- [0391] 보다 최근에는, PPAR- γ 효능제가 시험관내에서 VEGF에 대한 혈관신생 반응을 억제하는 것으로 제시었고; 트로글리타존 및 로시글리타존 말레에이트 둘 다는 마우스에서 망막 신생혈관화의 발달을 억제한다. (Arch. Ophthalmol. 2001; 119:709-717). PPAR- γ 효능제 및 PPAR- γ/α 효능제의 예는 린파르자(Lynparza)®, 루카파립(Rucaparib)®, 탈라조파립(Talazoparib)®, 니라파립, 벨리파립(Veliparib)®, 티아줄리딘디온 (예컨대 DRF2725, CS-011, 트로글리타존, 로시글리타존, 및 피오글리타존), 페노피브레이트, 캄피프로질,
- [0392] 클로피브레이트, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, 2-[(5,7-디프로필-3-트리플루오로메틸-1,2-벤즈이속사졸-6-일)옥시]-2-메틸프로피온산, 및 2(R)-7-(3-(2-클로로-4-(4-플루오로페녹시) 페녹시)프로폭시)-2-에틸 크로만-2-카르복실산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0393] 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 또한 아로마타제 억제제와 조합하여 유방암을 치료 또는 예방하는데 유용할 수 있다. 아로마타제 억제제의 예는 아나스트로졸, 레트로졸 및 엑세메스탄을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0394] 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 또한 하기 화학요법제와 조합하여 암을 치료하는데 유용할 수 있다: 아바렐릭스 (플레낙시스 데포(Plenaxis depot)®); 알데스류킨 (프로킨(Prokine)®); 알데스류킨 (프로류킨(Proleukin)®); 알렘투주맙 (캄파트(Campath)®); 알리트레티노인 (판레틴(Panretin)®); 알로푸리놀 ((Zyloprim)®); 알트레타민 (헥살렌(Hexalen)®); 아미포스틴 (에티올(Ethyol)®); 아나스트로졸 (아리미덱스(Arimidex)®); 삼산화비소 (트리세녹스(Trisenox)®); 아스파라기나제 (엘스파르(Elspar)®); 아자시티딘 (비다자(Vidaza)®); 벤다무스틴 히드로클로라이드 (트레안다(Treanda)®); 베바시주맙 (아바스틴(Avastin)®); 백사로텐 캡슐 (탈그레틴(Targretin)®); 백사로텐 겔 (탈그레틴); 블레오마이신 (블레녹산(Blenoxane)®); 보르테조미 (벨케이드(Velcade)®); 브레펠딘 A; 부숴판 정맥내 (부숴펙스(Busulfex)®); 부숴판 경구 (밀레란(Myleran)®); 칼루스테론 (메토사르브(Methosarb)®); 카페시타빈 (젤로다(Xeloda)®); 카르보플라틴 (파라플라틴(Paraplatin)®); 카르무스틴 (BCNU®, 비크뉴(BicNU)®); 카르무스틴 (글리아델(Gliadel)®); 폴리페프로산 20 임플란트를 포함하는 카르무스틴 (글리아델 웨이퍼(Gliadel Wafer)®); 셀레콕시브 (셀레브렉스(Celebrex)®); 세톡시맙 (에르비투스(Erbix)®); 클로람부실 (류케란(Leukeran)®); 시스플라틴 (플라티놀(Platinol)®); 클라드리빈 (류스타틴(Leustatin)®, 2-CdA®); 클로파라빈 (클로라르(Clolar)®); 시클로포스파미드 (시톡산(Cytosan)®, 네오사르(Neosar)®); 시클로포스파미드 (시톡산 인젝션(Cytosan Injection)®); 시클로포스파미드 (시톡산 타블렛(Cytosan Tablet)®); 시타라빈 (시토사르-U(시토사르-U)®); 시타라빈 리포솜 (데포사이트(DepoCyt)®); 다카르바진 (DTIC-Dome®); 닥티노마이신, 악티노마이신 D (코스메겐(Cosmegen)®); 달테파린 소듐 주사 (프라그민(Fragmin)®); 다르베포에틴 알파 (아라네스프(Aranesp)®); 다사티닙 (스프리셀(Sprycel)®); 다우노루비신 리포솜 (다우녹숨(DaunoXome)®); 다우노루비신, 다우노마이신 (다우노루비신(Daunorubicin)®); 다우노루비신, 다우노마이신 (세루비딘(Cerubidine)®); 데가렐릭스 (피르마곤(Firmagon)®); 데니류킨 디프티톡스 (온탁(Ontak)®); 텍스라족산 (지네카드(Zinecard)®); 텍스라족산 히드로클로라이드 (토텍트(Totect)®); 디렘핀 B; 17-DMAG; 도세탁셀 (탁소테레(Taxotere)®); 독소루비신 (아드리아마이신 PFS®); 독소루비신 (아드리아마이신®, 루벡스(Rubex)®); 독소루비신 (아드리아마이신 PFS 인젝션®); 독소루비신 리포솜 (독실(Doxil)®); 드로모스타놀론 프로피오네이트 (드로모스타놀론(Dromostanolone)®); 드로모스타놀론 프로피오네이트 (마스테론 인젝션(Masterone Injection)®); 에쿨리주맙 주사 (솔리리스(Soliris)®); 엘리엇 B 용액 (엘리엇 B 솔루션(Elliott's B Solution)®); 엘트롬보팍 (프로막타(Promacta)®); 에피루비신 (엘렌스(Ellence)®); 에포에틴 알파 (에포젠(epogen)®); 에를로티닙 (타르세바(Tarceva)®); 에스트라무스틴 (엠사이트(Emcyt)®); 에티닐 에스트라디올; 에토포시드 포스페이트 (에토포포스(Etopophos)®); 에토포시드, VP-16 (베페시드(Vepesid)®); 에베롤리무스 정제 (아피니토르(Afinitor)®); 엑세메스탄 (아로마신(Aromasin)®); 페루목시톨 (페라헴 인젝션(Feraheme Injection)®); 필그라스탐 (뉴포젠(Neupogen)®); 플록수리딘 (동맥내) (FUDR®); 플루다라빈 (플루다라(Fludara)®); 플루오로우라실, 5-FU (아드루실(Adrucil)®); 플베스트란트 (파슬로덱스(Faslodex)®); 게피티닙 (이레사(Iressa)®); 겔다나마이신; 겐시타빈 (겐자르(Gemzar)®); 겐투주맙 오조가미신 (밀로타르그(Mylotarg)®); 고세렐린 아세테이트 (졸라덱스 임플란트

(Zoladex Implant)®); 고세렐린 아세테이트 (졸라텍스®); 히스트렐린 아세테이트 (히스트렐린 임플란트 (Histrelin implant)®); 히드록시우레아 (히드레아(Hydra)®); 이브리투모맵 티옥세탄 (제발린(Zevalin)®); 이다루비신 (이다마이신(Idamycin)®); 이포스파미드 (이펙스(IFEX)®); 이마티닙 메실레이트 (글리백®); 인터페론 알파 2a (로페론 A(Roferon A)®); 인터페론 알파-2b (인트론 A(Intron A)®); 이오벤구안 I 123 주사 (아드레뷰(AdreView)®); 이리노테칸 (캄프로사르(Camptosar)®); 익사베필론 (익셈프라(Ixempra)®); 라파티닙 정제 (타이커브(Tykerb)®); 레날리도미드 (레블리미드(Revlimid)®); 레트로졸 (페마라(Femara)®); 류코보린 (웰코보린(Wellcovorin)®, 류코보린(Leucovorin)®); 류프롤리드 아세테이트 (엘리가드(Eligard)®); 레바미솔 (에르가미솔(Ergamisol)®); 로무스틴, CCNU (CeeBU®); 메클로레타민, 질소 머스타드 (머스타르겐(Mustargen)®); 메게스트롤 아세테이트 (메게이스(Megace)®); 멜팔란, L-PAM (알케란(Alkeran)®); 메르캅토피린, 6-MP (퓨린톨(Purinethol)®); 메스나 (메스넥스(Mesnex)®); 메스나 (메스넥스 탭스(Mesnex tabs)®); 메토트렉세이트 (메토트렉세이트(Methotrexate)®); 메톡살렌 (우바텍스(Uvadex)®); 8-메톡시프로살렌; 미토마이신 C (뮤타마이신(Mutamycin)®); 미토탄 (리소드렌(Lysodren)®); 미톡산트론 (노반트론(Novantrone)®); 미트라마이신; 난드롤론 펜프로피오네이트 (듀라볼린-50(Durabolin-50)®); 넬라라빈 (아라논(Arranon)®); 닐로티닙 (타시그나(Tasigna)®); 노페투모맵 (베르루마(Verluma)®); 오파투무맵 (아제라(Arzerra)®); 오프렐베킨 (뉴메가(Neumega)®); 옥살리플라틴 (엘록사틴(Eloxatin)®); 파클리탁셀 (팍센(Paxene)®); 파클리탁셀 (탁솔(Taxol)®); 파클리탁셀 단백질-결합된 입자 (아브락산(Abraxane)®); 팔리페르민 (케피반스(Kepivance)®); 파미드로네이트 (아레디아(Aredia)®); 파니투무맵 (벡티빅스(Vectibix)®); 파조파닙 정제 (보트리엔트(Votrient)®); 페가테마제 (아다젠 (페가테마제 보빈(Pegademase Bovine))®); 페가스파르가제 (온카스파르(Oncaspar)®); 페그필그라스탐 (뉴라스타(Neulasta)®); 페메트렉세드 디소듐 (알림타(Alimta)®); 펜토스타틴 (니펜트(Nipent)®); 피포브로만 (베르사이트(Vercyte)®); 플레릭사포르 (모조빌(Mozobil)®); 플리카마이신, 미트라마이신 (미트라신(Mithracin)®); 포르피머 소듐 (포토프린(Photofrin)®); 프랄라트렉세이트 주사 (폴로틴(Folotylin)®); 프로카바진 (마툴란(Matulane)®); 퀴나크린 (아타브린(Atabrine)®); 라파마이신; 라스부리카제 (엘리텍(Elitek)®); 랄록시펜 히드로클로라이드 (에비스타(Evista)®); 리툭시맵 (리툭산(Rituxan)®); 로미렙신 (이스토닥스(Istodax)®); 로미플로스탐 (엔플레이트(Nplate)®); 사르그라마스탐 (류킨(Leukine)®); 사르그라마스탐 (프로킨(Prokine)®); 소라페닙 (넥사바르(Nexavar)®); 스트렙토조신 (자노사르(Zanosar)®); 수니티닙 말레이트 (수텐트(Sutent)®); 활석 (스클레로솔(Sclerosol)®); 타목시펜 (놀바텍스(Nolvadex)®); 테모졸로미드 (테모다르(Temodar)®); 템시롤리무스 (토리셀(Torisel)®); 테니포시드, VM-26 (부몬(Vumon)®); 테스토락톤 (테슬락(Teslac)®); 티오구아닌, 6-TG (티오구아닌(Thioguanine)®); 티오피린; 티오테파 (티오플렉스(Thioplex)®); 토포테칸 (하이캄틴(Hycamtin)®); 토레미펜 (파레스톤(Fareston)®); 토시투모맵 (백사르®); 토시투모맵/I-131 토시투모맵 (백사르®); 트랜스-레티노산; 트라스투주맵 (헤르셉틴(Herceptin)®); 트레티노인, ATRA (베사노이드(Vesanoid)®); 트리에틸렌멜라민; 우라실 머스타드 (우라실 머스타드 캡슐®); 발루비신 (발스타(Valstar)®); 빈블라스틴 (벨반(Velban)®); 빈크리스틴 (온코빈(Oncovin)®); 비노렐빈 (나벨빈(Navelbine)®); 보리노스타트 (졸린자(Zolinza)®); 워트만닌; 및 졸레드로네이트 (조메타(Zometa)®).

[0395]

본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 인간화 버전)은 카소피탄트 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), 네투피탄트 (MGI-헬싱크(MGI-Helsinn)) 및 다른 NK-1 수용체 길항제, 팔라노세트론 (MGI 파마(MGI Pharma)에 의해 알록시로서 판매됨), 아프레피탄트 (머크 앤 캄파니(Merck and Co.)에 의해 에멘드로서 판매됨; 뉴저지주 라호웨이), 디펜히드라민 (화이자(Pfizer)에 의해 베나드릴(Benadryl)®로서 판매됨; 뉴욕주 뉴욕), 히드록시진 (화이자에 의해 아타락스(Atarax)®로서 판매됨; 뉴욕주 뉴욕), 메토클로프라미드 (AH 로빈스 캄파니(AH Robins Co.)에 의해 레글란(Reglan)®로서 판매됨; 버지니아주 리치먼드), 로라제팜 (와이어쓰(Wyeth)에 의해 아티반(Ativan)®으로서 판매됨; 뉴저지주 매디슨), 알프라졸람 (화이자에 의해 자낙스(Xanax)®로서 판매됨; 뉴욕주 뉴욕), 할로페리돌 (오르토-맥네일(Ortho-McNeil)에 의해 할돌(Haldol)®로서 판매됨; 뉴저지주 래리탄), 드로페리돌 (이납신(Inapsine)®), 드로나비놀 (솔베이 파마슈티칼스, 인크.(Solvay Pharmaceuticals, Inc.)에 의해 마리놀(Marinol)®로서 판매됨; 조지아주 매리에타), 텍사메타손 (머크 앤 캄파니에 의해 데카드론(Decadron)®으로서 판매됨; 뉴저지주 라호웨이), 메틸프레드니솔론 (화이자에 의해 메드롤(Medrol)®로서 판매됨; 뉴욕주 뉴욕), 프로클로르페라진 (글락소스미스클라인에 의해 콤파진(Compazine)®으로서 판매됨; 노스 캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크), 그라니세트론 (호프만-라 로슈 인크.(Hoffmann-La Roche Inc.)에 의해 키트릴(Kytril)®로서 판매됨; 뉴저지주 너틀리), 온단세트론 (글락소스미스클라인에 의해 조프란(Zofran)®으로서 판매됨; 노스 캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크), 둘라세트론 (사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis)에 의해 안제메트(Anzemet)®

로서 판매됨; 뉴옥주 뉴옥), 트로피세트론 (노파르티스(Novartis)에 의해 나보반(Navoban)®으로서 판매됨; 뉴저지주 이스트 하노버)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 항구토제와 함께 사용된다.

[0396] 암 치료의 다른 부작용은 적혈구 및 백혈구 결핍을 포함한다.

[0397] 따라서, 본 발명의 한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 이러한 결핍을 치료 또는 예방하는 작용제, 예컨대 예를 들어 필그라스티م, PEG-필그라스티م, 에리트르포이에틴, 에포에틴 알파 또는 다르베포에틴 알파와 함께 한다.

[0398] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)은 항암 방사선 요법과 함께 투여된다. 예를 들어, 본 발명의 한 실시양태에서, 방사선 요법은 고-에너지 X선 빔을 종양 위치에 전달하는 방법인 외부 빔 요법 (EBT)이다. 빔은 환자 외부에서 생성되며 (예를 들어, 선형 가속기에 의함), 종양 부위를 표적화한다. 이들 X선은 암 세포를 파괴할 수 있고, 신중한 치료 계획으로 주위 정상 조직을 보호할 수 있다. 어떠한 방사선원도 환자의 신체 내부에 있지 않다. 본 발명의 한 실시양태에서, 방사선 요법은 X선 대신 양성자로 이환 조직에 충격을 가하는 입체조형 요법의 유형인 양성자 빔 요법이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 방사선 요법은 방사선 요법을 개체의 신체 구조에 맞춰 조정하는 첨단 기술을 사용하는 절차인 입체조형 외부 빔 방사선 요법이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 방사선 요법은 통상적으로 구역에 방사선의 추가 선량 또는 부스트를 제공하기 위해 사용되는, 방사성 물질을 신체 내에 일시적으로 배치하는 근접요법이다.

[0399] 본 발명의 한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 인간화 버전)과 함께 투여되는 외과적 절차는 외과적 종양절제술이다.

[0400] 추가 실시양태에서, 환자에게 생체의 확장된 자가 T 세포가 항-CD27 특이적 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 함께 주입된다. 또 다른 실시양태에서, 환자에게 자가 T 세포가 항-CD27 특이적 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 환자에게 암 백신이 백신접종되고, 생체의 확장된 자가 T 세포가 항-CD27 특이적 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 함께 주입된다. 자가 T-세포는 자가 침윤 림프구, 종양 항원에 대한 고친화도 T-세포 수용체로 형질도입된 T-세포, 또는 T-세포 신호전달 분자의 엔도-도메인을 갖는 하이브리드 이뮤노글로불린 경쇄로 구성된 키메라 항원 수용체로 형질도입된 T 세포일 수 있다. 문헌 [See Kalos M. and June C. H., Immunity, 39, 2013, p49-60; Wu R. et al., Cancer J. 2012; 18(2): 160-175; 및 June, C. H., J. Clin. Invest. 117:1466-1476 (2007)]을 참조한다.

[0401] 제약 조성물 및 투여

[0402] 본 발명의 항-CD27 항체 및 항원-결합 단편 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 또는 그의 항원-결합 단편 및 그의 인간화 버전)의 제약 또는 멸균 조성물을 제조하기 위해, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합된다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984)]을 참조한다.

[0403] 치료제 및 진단제 제제는 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제와, 예를 들어, 동결건조 분말, 슬러리, 수용액 또는 현탁액의 형태로 혼합하는 것에 의해 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Hardman, et al., (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, NY; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY; Avis, et al., (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al., (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al., (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, NY] 참조).

[0404] 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합되어 투여되는 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 독성 및 치료 효능은, 예를 들어 LD₅₀ (집단의 50%에 치사성인 용량) 및 ED₅₀ (집단의 50%에서 치료상 유효한 용량)을 결정하기 위한, 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 제약 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수 (LD₅₀/ ED₅₀)이다. 이들 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량 범위를 정하는데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는, 독성을 거의 나타내지 않거나 전혀 나타내지 않는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 달라질 수 있다.

- [0405] 추가 실시양태에서, 추가의 치료제는 문헌 [Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 57th edition (November 1, 2002))]에 따라 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 함께 대상체에게 투여된다.
- [0406] 다양한 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 약 2 mg 내지 약 700 mg으로 투여된다. 예를 들어, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 약 2 mg, 약 7 mg, 20 mg, 30 mg, 70 mg, 200mg, 또는 약 700 mg으로 투여된다.
- [0407] 투여 방식은 다양할 수 있다. 투여 경로 (예를 들어, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편)는 경구, 직장, 경점막, 장, 비경구; 근육내, 피하, 피내, 수질내, 척추강내, 직접 뇌 실내, 정맥내, 복강내, 비강내, 안내, 흡입, 취입, 국소, 피부, 경피 또는 동맥내를 포함한다. 예를 들어, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 정맥내로 또는 피하로 투여된다.
- [0408] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 침습성 경로에 의해, 예컨대 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 그의 제약 조성물은 정맥내로, 피하로, 근육내로, 동맥내로, 종양내로, 또는 흡입, 에어로졸 전달에 의해 투여된다. 비-침습성 경로에 의한 투여 (예를 들어, 경구로; 예를 들어, 환제, 캡슐 또는 정제로)가 또한 본 발명의 범주 내에 있다.
- [0409] 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 임의의 것 (예를 들어, 항체 hCD27.131A 및 그의 인간화 버전) 또는 그의 제약 조성물을 함유하는 용기 (예를 들어, 캡 또는 크로마토그래피 칼럼, 속이 빈 바늘 또는 시린지 실린더가 구비된, 예를 들어, 플라스틱 또는 유리 바이알)가 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 임의의 것 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 주사 장치를 제공한다. 주사 장치는 물질을 비경구 경로, 예를 들어 근육내, 피하 또는 정맥내를 통해 환자의 신체 내로 도입하는 장치이다. 예를 들어, 주사 장치는, 예를 들어 주사하고자 하는 유체 (예를 들어, 항체 또는 그의 단편 또는 그의 제약 조성물)를 보유하기 위한 실린더 또는 배럴, 피부를 찌르기 위한 바늘 및/또는 유체를 주사하기 위한 혈관; 및 실린더로부터 및 바늘 구멍을 통해 유체를 밀어내기 위한 플런저를 포함하는 시린지 (예를 들어, 제약 조성물로 사전-충전된 것, 예컨대 자가-주사기)일 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 주사 장치는 정맥내 (IV) 주사 장치이다. 이러한 장치는 캐놀라 또는 투관침/바늘을 통해 환자의 신체 내로 도입되는 유체 (예를 들어, 염수; 또는 NaCl, 락트산나트륨, KCl, CaCl₂를 포함하고 임의로 글루코스를 포함하는, 락테이트화 링거 용액)를 보유하기 위한 백 또는 저장소에 부착될 수 있는 튜브에 부착될 수 있는 캐놀라 또는 투관침/바늘 내에 항체 또는 그의 단편 또는 그의 제약 조성물을 포함한다. 항체 또는 그의 단편 또는 그의 제약 조성물은, 본 발명의 한 실시양태에서, 일단 투관침 및 캐놀라가 대상체의 정맥 내로 삽입되고 삽입된 캐놀라로부터 투관침이 제거되면, 장치 내로 도입될 수 있다. IV 장치는, 예를 들어 말초 정맥 (예를 들어, 손 또는 팔에 있는); 상대 정맥 또는 하대 정맥, 또는 심장의 우심방 내 (예를 들어, 중심 IV); 또는 쇄골하, 내경 정맥, 또는 대퇴 정맥 내로 삽입될 수 있고, 예를 들어 상대 정맥 또는 우심방 (예를 들어, 중심 정맥 라인)에 도달할 때까지 심장쪽으로 전진될 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 주사 장치는 자가주사기; 제트 주사기 또는 외부 주입 펌프이다. 제트 주사기는 항체 또는 그의 단편 또는 그의 제약 조성물을 환자의 신체 내에 도입하기 위해 표피를 침투하는 액체의 고압의 좁은 제트를 사용한다. 외부 주입 펌프는 항체 또는 그의 단편 또는 그의 제약 조성물을 환자의 신체 내로 제어된 양으로 전달하는 의료 장치이다. 외부 주입 펌프는 전기적으로 또는 기계적으로 작동될 수 있다. 상이한 펌프는 상이한 방식으로 작동하며, 예를 들어 시린지 펌프는 시린지의 저장소에 유체를 보유하고, 이동가능한 피스톤은 유체 전달을 제어하고, 엘라스토머 펌프는 신축성 풍선 저장소에 유체를 보유하고, 풍선의 탄성 벽으로부터의 압력은 유체 전달을 구동한다. 연동 펌프에서, 롤러 세트가 가요성 튜브의 길이를 따라 아래로 핀칭하여 유체를 앞으로 밀어낸다. 다중-채널 펌프에서, 유체는 다중 저장소로부터 다중 속도로 전달될 수 있다.
- [0410] 본원에 개시된 제약 조성물은 또한, 무바늘 피하 주사 장치; 예컨대 미국 특허 번호 6,620,135; 6,096,002; 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824 또는 4,596,556에 개시된 장치로 투여될 수 있다.
- [0411] 제약 조성물을 포함하는 이러한 무바늘 장치가 또한 본 발명의 일부이다. 본원에 개시된 제약 조성물은 또한 주입에 의해 투여될 수 있다. 제약 조성물을 투여하기 위한 널리 공지된 임플란트 및 모듈의 예는 하기 개시된 것을 포함한다: 제어된 속도로 의약을 분배하기 위한 이식가능한 마이크로-주입 펌프를 개시한 미국 특허 번호 4,487,603; 정확한 주입 속도로 의약을 전달하기 위한 의약 주입 펌프를 개시한 미국 특허 번호 4,447,233; 연

속 약물 전달을 위한 가변 유동 이식가능한 주입 장치를 개시한 미국 특허 번호 4,447,224; 다중-챔버 구획을 갖는 삼투성 약물 전달 시스템을 개시한 미국 특허 번호 4,439,196. 많은 다른 이러한 임플란트, 전달 시스템, 및 모듈은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 본 발명의 제약 조성물을 포함하는 것은 본 발명의 범주 내에 있다.

[0412] 대안적으로, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 전신 방식보다는 국부 방식으로, 예를 들어 항체 또는 그의 단편의 종양, 예를 들어 CD27⁺ 종양 내로의 직접 주사를 통해 투여할 수 있다. 또한, 표적화된 약물 전달 시스템으로, 예를 들어 종양, 예를 들어 면역병리상태를 특징으로 하는 예를 들어 CD27⁺ 종양을 표적화하는, 예를 들어 조직-특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 항체 또는 그의 단편을 투여할 수 있다. 리포솜은 이화된 조직을 표적화하고 그에 의해 선택적으로 흡수될 것이다. 이러한 방법 및 리포솜은 본 발명의 일부이다.

[0413] 투여 요법은 치료 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 혈청 또는 조직 전환율, 증상의 수준, 치료 항체의 면역원성, 및 생물학적 매트릭스 내에서의 표적 세포의 접근성을 포함한, 여러 인자에 좌우된다. 바람직하게는, 투여 요법은 바람직하지 않은 부작용은 최소화하면서, 이와 동시에 표적 질환 상태의 개선의 발생시킴에 충분한 치료 항체 또는 그의 단편을 전달한다. 따라서, 전달되는 생물체계의 양은 부분적으로, 특정한 치료 항체 및 치료할 상태의 중증도에 좌우된다. 치료 항체 또는 단편의 적절한 용량을 선택하는데 있어서 지침이 이용가능하다 (예를 들어, 문헌 [Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY; Baert, et al., (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom et al., (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon et al., (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz et al., (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh et al., (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky et al., (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602] 참조). 다양한 실시양태에서, 환자에게 연속 노출보다는 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 짧은 반복 노출이 제공된다. 대안적으로, 환자에게 연속 노출이 제공된다.

[0414] 적절한 용량의 결정은, 예를 들어 치료에 영향을 미치는 것으로 관련 기술분야에 공지되어 있거나 또는 의심되는 파라미터 또는 인자를 사용하여, 임상적에 의해 이루어진다. 일반적으로, 용량은 최적 용량보다 다소 적은 양에서 시작하며, 그후 임의의 부정적 부작용에 비해 목적하거나 최적인 효과가 달성될 때까지 소량 증분으로 증가된다. 중요한 진단 척도는, 예를 들어 염증의 증상 또는 생산된 염증성 시토카인의 수준을 포함한다. 일반적으로, 사용될 생물체계는 치료를 목표로 하는 동물과 동일한 종으로부터 유래되며, 그에 의해 시약에 대한 임의의 면역 반응을 최소화하는 것이 바람직하다. 인간 대상체의 경우에, 예를 들어 인간화 및 완전 인간 항체가 바람직할 수 있다.

[0415] 본원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 연속 주입에 의해, 또는 예를 들어 매일, 1주에 1-7회, 매주, 격주, 매월, 격월, 분기마다, 반년마다, 매년 등으로 투여되는 용량에 의해 제공될 수 있다. 용량은 예를 들어 정맥내로, 피하로, 국소로, 경구로, 비강으로, 직장으로, 근육내, 뇌내로, 척수내로, 또는 흡입에 의해 제공될 수 있다. (예를 들어, 문헌 [Yang, et al., 2003 New Engl. J. Med. 349:427-434; Herold, et al., 2002 New Engl. J. Med. 346:1692-1698; Liu, et al., 1999 J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67:451-456; Portielji, et al., 2003 Cancer Immunol. Immunother. 52:151-144] 참조). 용량은 또한 대상체의 혈청에서 항-CD27 항체의 미리 결정된 표적 농도를 달성하기 위해 제공될 수 있다.

[0416] 키트

[0417] 본원에 논의된 바와 같은 (예를 들어, 표 1에 기재된 바와 같은) 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 성분을 단독으로 또는 본원에 논의된 바와 같은 제약상 허용되는 담체 및/또는 치료제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 추가의 성분과 함께 포함하는 키트가 추가로 제공된다. 항체 또는 그의 단편 및/또는 치료제는 순수한 조성물로서 또는 제약상 허용되는 담체와 조합되어 제약 조성물로 제제화될 수 있다.

[0418] 한 실시양태에서, 키트는 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 제약 조성물을 하나의 용기 내에 (예를 들어, 멸균 유리 또는 플라스틱 바이알 내에) 및/또는 치료제 및 그의 제약 조성물을 또 다른 용기 내에 (예를 들어, 멸균 유리 또는 플라스틱 바이알 내에) 포함한다.

[0419] 또 다른 실시양태에서, 키트는 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제약상 허용되는 담체와 함

게 포함하는 본 발명의 조합물을, 임의로 제약 조성물로 함께 제제화되는 1종 이상의 치료제와 임의로 조합하여, 단일의 공통 용기 내에 포함한다.

[0420] 키트가 대상체에게 비경구 투여하기 위한 제약 조성물을 포함하는 경우, 키트는 이러한 투여를 수행하기 위한 장치를 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 상기 논의된 바와 같은 1개 이상의 피하 바늘 또는 다른 주사 장치를 포함할 수 있다.

[0421] 키트는 키트 내의 제약 조성물 및 투여 형태에 관한 정보를 포함하는 패키지 삽입물을 포함할 수 있다. 일반적으로, 이러한 정보는 환자 및 의사가 동봉된 제약 조성물 및 투여 형태를 효과적이고 안전하게 사용하는 것을 돕는다. 예를 들어, 본 발명의 조합물에 관한 하기 정보가 삽입물에 제공될 수 있다: 약동학, 약역학, 임상 연구, 효능 파라미터, 적응증 및 용법, 금기, 경고, 예방조치, 유해 반응, 과다투여량, 적절한 투여량 및 투여, 공급 방법, 적절한 저장 조건, 참고사항, 제조업체/배급업체 정보 및 특허 정보.

[0422] 치료 키트

[0423] 편의상, 본 발명의 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 키트, 즉 치료 검정을 수행하기 위한 지침서와 함께 미리 결정된 양의 시약의 패키징된 조합물로 제공될 수 있다.

[0424] 또한, 용기, 예컨대 바이알 또는 병 내에 패키징된 항-CD27 항체 (예를 들어, 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 용기에 부착되거나 그와 함께 패키징된 라벨을 추가로 포함하는 키트가 제공되며, 라벨은 용기의 내용물을 기재하고, 용기의 내용물을 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상의 질환 상태를 치료하기 위해 사용하는 것에 대한 설명 및/또는 지침을 제공한다.

[0425] 한 측면에서, 키트는 암을 치료하기 위한 것이고, 항-CD27 항체 (예를 들어 표 1에 열거된 예를 들어 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합 단편 및 추가의 치료제 또는 백신을 포함한다. 키트는 임의로 비경구, 예를 들어 정맥내 투여를 위한 시린지를 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 키트는 항-CD27 항체 (예를 들어 표 1에 열거된 예를 들어 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합 단편, 및 항체 또는 단편을 백신 또는 추가의 치료제와 함께 사용하는 것을 기재한, 용기에 부착되거나 그와 함께 패키징된 라벨을 포함한다. 또 다른 측면에서, 키트는 백신 또는 추가의 치료제, 및 백신 또는 추가의 치료제를 항-CD27 항체 또는 단편과 함께 사용하는 것을 기재한, 용기에 부착되거나 그와 함께 패키징된 라벨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-CD27 항체 및 백신 또는 추가의 치료제는 개별 바이알 내에 있거나, 또는 동일한 제약 조성물로 함께 조합된다. 상기 기재된 종양 백신에 더하여, 감염성 질환에 대한 백신, 예를 들어 콕스(Comvax)®, M-M-R® II, 페드박스(Pedvax) HIB®, 뉴모박스(Pneumovax)® 23, 프로쿼드(ProQuad)®, 로타테크(RotaTeq)®, 바리박스(Varivax)®, 및 조스타박스(Zostavax)®가 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 조합되어 사용될 수 있다.

[0426] 상기 조합 요법 섹션에서 논의된 바와 같이, 2종의 치료제의 공동 투여는 작용제가 그의 치료 효과를 발휘하는 동안 기간상 중첩이 존재하는 한, 동일한 시간에 또는 동일한 경로에 의해 작용제가 투여될 필요는 없을 수 있다. 동시 또는 순차적 투여가 고려되고, 상이한 날 또는 주에 투여하는 것이 고려된다.

[0427] 본원에 개시된 항체, 펩티드, 그의 항원-결합 단편, 또는 폴리뉴클레오티드 중 적어도 1종, 및 검출 시약 또는 치료제로서 조성물을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는 본원에 개시된 치료제가 또한 제조될 수 있다. 이러한 키트에 사용하기 위한 용기는 전형적으로 검출 및/또는 치료 조성물(들) 중 1종 이상을 놓아둘 수 있는, 바람직하게는 적합하게 분취할 수 있는 적어도 1개의 바이알, 시험 튜브, 플라스크, 병, 시린지 또는 다른 적합한 용기를 포함할 수 있다. 제2 치료제가 또한 제공되는 경우, 키트는 또한, 제2의 검출 및/또는 치료 조성물을 놓아둘 수 있는 제2의 별개의 용기를 함유할 수 있다. 대안적으로, 복수의 화합물이 단일 제약 조성물로 제조될 수 있고, 단일 용기 수단, 예컨대 바이알, 플라스크, 시린지, 병, 또는 다른 적합한 단일 용기에 패키징될 수 있다. 본원에 개시된 키트는 또한 전형적으로, 상업적 판매를 위해 가까이 국한되어 유지되는 바이알(들)을 함유하기 위한 수단, 예컨대 예를 들어, 목적하는 바이알(들)이 보유된 주사 또는 블로우 성형된 플라스틱 용기를 포함할 것이다. 방사성표지, 발색원성, 형광원성, 또는 다른 유형의 검출가능한 표지 또는 검출 수단이 키트 내에 포함되는 경우, 표지제를 검출 또는 치료 조성물 자체와 동일한 용기 내에 제공할 수 있거나, 또는 대안적으로, 제2 조성물을 놓아둘 수 있고 적합하게 분취될 수 있는 제2의 별개의 용기 수단 내에 놓아둘 수 있다. 대안적으로, 검출 시약 및 표지를 단일 용기 수단 내에서 제조할 수 있고, 대부분의 경우에는 키트가 또한 전형적으로, 상업적 판매 및/또는 편리한 패키징 및 운반을 위해 가까이 국한되어 유지되는 바이알(들)을 함유하기 위한 수단을 포함할 것이다.

[0428] 본원에 기재된 검출 또는 모니터링 방법을 수행하기 위한 장치 또는 기구가 또한 제공된다. 이러한 기구는 샘플

플을 유입할 수 있는 챔버 또는 튜브, 장치를 통한 샘플의 유동을 지시하기 위한 밸브 또는 펌프를 임의로 포함하는 유체 취급 시스템, 임의로 혈액으로부터 혈장 또는 혈청을 분리하기 위한 필터, 포획제 또는 검출 시약을 부가하기 위한 혼합 챔버, 및 임의로 포획제 면역복합체에 결합된 검출가능한 표지의 양을 검출하기 위한 검출 장치를 포함할 수 있다. 샘플의 유동은 수동적 (예를 들어, 샘플이 일단 적용되면, 상기 장치의 추가 조작을 필요로 하지 않는 모세관, 유체정역학적 힘 또는 다른 힘에 의한) 또는 능동적 (예를 들어, 기계적 펌프, 전기삼투 펌프, 원심력, 또는 증가된 공기압을 통해 생성된 힘의 적용에 의한)일 수 있거나, 또는 능동적 힘과 수동적 힘의 조합에 의할 수 있다.

[0429] 추가 실시양태에서, 또한 프로세서, 컴퓨터 판독가능 메모리, 및 컴퓨터 판독가능 메모리에 저장되고 본원에 기재된 방법 중 임의의 것을 수행하도록 프로세서 상에 실행되도록 적합화된 루틴이 제공된다. 적합한 컴퓨팅 시스템, 환경 및/또는 구성의 예는 퍼스널 컴퓨터, 서버 컴퓨터, 휴대용 또는 랩톱 장치, 멀티프로세서 시스템, 마이크로프로세서 기반 시스템, 셋톱 박스, 프로그램 가능한 가전 제품, 네트워크 PC, 미니컴퓨터, 메인프레임 컴퓨터를 포함하고, 상기 시스템 또는 장치 중 임의의 것, 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 시스템을 포함하는 분산 컴퓨팅 환경을 포함한다.

[0430] 일반적 방법

[0431] 분자 생물학에서의 표준 방법은 문헌 [Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) Recombinant DNA, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA]에 기재되어 있다. 표준 방법은 또한 박테리아 세포에서의 클로닝 및 DNA 돌연변이유발 (Vol. 1), 포유동물 세포 및 효모에서의 클로닝 (Vol. 2), 당접합체 및 단백질 발현 (Vol. 3), 및 생물정보학 (Vol. 4)을 기재한 문헌 [Ausbel, et al., (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols.1- 4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY]에서 나타난다.

[0432] 면역침전, 크로마토그래피, 전기영동, 원심분리, 및 결정화를 포함한 단백질 정제 방법이 기재되어 있다 (Coligan, et al., 2000 Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York). 화학적 분석, 화학적 변형, 번역후 변형, 융합 단백질의 생산, 단백질의 글리코실화가 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Coligan, et al., 2000 Current Protocols in Protein Science, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel, et al., 2001 Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, MO; pp. 45-89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) BioDirectory, Piscataway, N.J., pp. 384-391] 참조). 폴리클로날 및 모노클로날 항체의 생산, 정제, 및 단편화가 기재되어 있다 (Coligan, et al., 2001 Current Protocols in Immunology, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Harlow and Lane, 상기 문헌). 리간드/수용체 상호작용을 특징화하기 위한 표준 기술이 이용가능하다 (예를 들어, 문헌 [Coligan, et al., 2001 Current Protocols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New York] 참조).

[0433] 모노클로날, 폴리클로날, 및 인간화 항체가 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Sheperd and Dean (eds.) (2000) Monoclonal Antibodies, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann and Dubel (eds.) (2001) Antibody Engineering, Springer-Verlag, New York; Harlow and Lane (1988) Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243; Carpenter, et al., 2000 J. Immunol. 165:6205; He, et al., 1998 J. Immunol. 160:1029; Tang et al., 1999 J. Biol. Chem. 274:27371-27378; Baca et al., 1997 J. Biol. Chem. 272:10678-10684; Chothia et al., 1989 Nature 342:877-883; Foote and Winter (1992) J. Mol. Biol. 224:487-499]; 미국 특허 번호 6,329,511 참조).

[0434] 인간화에 대한 대안은 파지 상에 디스플레이된 인간 항체 라이브러리 또는 트랜스제닉 마우스에서의 인간 항체 라이브러리를 사용하는 것이다 (Vaughan et al., 1996 Nature Biotechnol. 14:309-314; Barbas, 1995 Nature Medicine 1:837-839; Mendez et al., 1997 Nature Genetics 15:146-156; Hoogenboom and Chames 2000 Immunol. Today 21:371-377; Barbas et al., 2001 Phage Display: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay et al., 1996 Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin et al., 1999 Nature Biotechnol.

17:397-399).

- [0435] 단일쇄 항체 및 디아바디가 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Malecki et al., 2002 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:213-218; Conrath et al., 2001 J. Biol. Chem. 276:7346-7350; Desmyter et al., 2001 J. Biol. Chem. 276:26285-26290; Hudson and Kortt, 1999 J. Immunol. Methods 231:177-189]; 및 미국 특허 번호 4,946,778 참조). 이중기능적 항체가 제공된다 (예를 들어, 문헌 [Mack, et al., 1995 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:7021-7025; Carter, 2001 J. Immunol. Methods 248:7-15; Volkel, et al., 2001 Protein Engineering 14:815-823; Segal, et al., 2001 J. Immunol. Methods 248:1-6; Brennan, et al., 1985 Science 229:81-83; Raso, et al., 1997 J. Biol. Chem. 272:27623; Morrison, 1985 Science 229:1202-1207; Traunecker, et al., 1991 EMBO J. 10:3655-3659]; 및 미국 특허 번호 5,932,448, 5,532,210, 및 6,129,914 참조).
- [0436] 이중특이적 항체가 또한 제공된다 (예를 들어, 문헌 [Azzoni et al., 1998 J. Immunol. 161:3493; Kita et al., 1999 J. Immunol. 162:6901; Merchant et al., 2000 J. Biol. Chem. 275:9115; Pandey et al., 2000 J. Biol. Chem. 275:38633; Zheng et al., 2001 J. Biol. Chem. 276:12999; Propst et al., 2000 J. Immunol. 165:2214; Long, 1999 Ann. Rev. Immunol. 17:875] 참조).
- [0437] 항원의 정제는 항체의 생성에 필수적이지 않다. 동물은 관심 항원을 보유하는 세포로 면역화될 수 있다. 이어서, 면역화 동물로부터 비장세포가 분리될 수 있고, 비장세포를 골수종 세포주와 융합시켜 하이브리도마를 생산할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Meynard et al., 1997 Immunity 7:283-290; Wright et al., 2000 Immunity 13:233-242; Preston et al., 상기 문헌; Kaithamana et al., 1999 J. Immunol. 163:5157-5164] 참조).
- [0438] 항체는, 예를 들어, 소형 약물 분자, 효소, 리포솜, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)에 접합될 수 있다. 항체는 치료, 진단, 키트 또는 다른 목적을 위해 유용하고, 예를 들어, 염료, 방사성동위원소, 효소 또는 금속, 예를 들어, 콜로이드성 금에 커플링된 항체를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Le Doussal et al., 1991 J. Immunol. 146:169-175; Gibellini et al., 1998 J. Immunol. 160:3891-3898; Hsing and Bishop, 1999 J. Immunol. 162:2804-2811; Everts et al., 2002 J. Immunol. 168:883-889] 참조).
- [0439] 형광 활성화 세포 분류 (FACS)를 포함한, 유동 세포측정을 위한 방법이 이용가능하다 (예를 들어, 문헌 [Owens, et al., 1994 Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) Flow Cytometry, 2nd ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) Practical Flow Cytometry, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ] 참조). 예를 들어 진단 시약으로서 사용하기 위한, 핵산 프라이머 및 프로브를 포함한 핵산, 폴리펩티드 및 항체를 변형시키는데 적합한 형광 시약이 이용가능하다 (Molecular Probes (2003) Catalogue, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) Catalogue, St. Louis, MO).
- [0440] 면역계의 조직학의 표준 방법이 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Muller-Harmelink (ed.) (1986) Human Thymus: Histopathology and Pathology, Springer Verlag, New York, NY; Hiatt, et al., (2000) Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA; Louis, et al., (2002) Basic Histology: Text and Atlas, McGraw-Hill, New York, NY] 참조).
- [0441] 예를 들어, 항원 단편, 리더 서열, 단백질 폴딩, 기능적 도메인, 글리코실화 부위, 및 서열 정렬을 결정하기 위한 소프트웨어 패키지 및 데이터베이스가 이용가능하다 (예를 들어, 진뱅크 벡터 NTI(GenBank, Vector NTI)® 스위트 (인포맥스, 인크.(Informax, Inc.), 메릴랜드주 베테스다); GCG 위스콘신 패키지 (엑셀리스, 인크.(Accelrys, Inc.), 캘리포니아주 샌디에고); 데사이퍼(DeCypher)® (타임로지 코퍼레이션.(TimeLogic Corp.), 네바다주 크리스탈 베이); 문헌 [Menne, et al., 2000 Bioinformatics 16: 741-742; Menne, et al., 2000 Bioinformatics Applications Note 16:741-742; Wren, et al., 2002 Comput. Methods Programs Biomed. 68:177-181; von Heijne, 1983 Eur. J. Biochem. 133:17-21; von Heijne, 1986 Nucleic Acids Res. 14:4683-4690] 참조).
- [0442] 실시예 1: 진행성 고형 종양을 갖는 참가자에서의 단독요법으로서의 및 펩브리주맵과 조합된 CD-27 항체 hCD27.131A의 1상 연구
- [0443] 다중-현장, 다중-부문, 용량 증량, 용량 확인, 용량 확장 1상 연구를 수행하였다. 인간화 항체 hCD27.131A는 고형 종양의 치료를 위해 개발되고 있다. 본 연구는 항체 hCD27.131A의 최초 인간 연구였고, 임상 이익을 부여하는 것으로 공지된 모든 치료를 받았거나 또는 그에 불내성인 진행성 고형 종양을 갖는 참가자에서 단독요법으

로서 및 펌브롤리주맵과 조합되어 사용되는 경우에 상승 용량의 항체 hCD27.131A의 안전성, 내약성, 약동학 (PK), 및 약역학 (PD)을 평가하도록 설계되었다. 종양 크기에 대한 항체 hCD27.131A의 효과를 조사하였다.

[0444] 또한, 연구의 용량 증량/용량 확인 단계에서 부문 3 코호트는 비-편평 NSCLC를 갖는 참가자에서 펌브롤리주맵 및 표준 화학요법과 조합된 항체 hCD27.131A로의 치료의 안전성 및 내약성을 평가하였다.

[0445] 연구의 용량 확장 단계는 본원에 기재된 바와 같은 특정 종양 유형에서 단독요법으로서 및 펌브롤리주맵과 조합되어 사용되는 경우에 항체 hCD27.131A의 안전성 및 탐색적 효능을 추가로 검사하였다. 표 5를 참조한다.

[0446] 용량 증량/용량 확인 단계의 참가자를 2개의 치료 부문 중 1개에 할당하였다:

[0447] • 부문 1: 단독요법으로서 3주마다 1회 (Q3W) 제공되는 인간화 항체 hCD27.131A의 상승 용량; 또는

[0448] • 부문 2: 둘 다 Q3W 제공되는 200 mg 펌브롤리주맵과 조합된 인간화 항체 hCD27.131A의 상승 용량.

[0449] 항체 hCD27.131A의 6가지의 미리 결정된 용량 수준을 각각의 부문에서 독립적으로 조사하였다: 2 mg, 7 mg, 20 mg, 70 mg, 200 mg 및 700 mg. 부문 2에서의 펌브롤리주맵의 용량은 200 mg으로 일정하게 유지되었다. 모든 치료는 IV 주입에 의해 Q3W 제공하였다.

[0450] 등록된 비-편평 NSCLC를 갖는 용량 증량/용량 확인 단계의 참가자를 하기에 할당하였다:

[0451] • 부문 3: 모두 Q3W 제공되는 200 mg 펌브롤리주맵, 500 mg/m² 페메트렉세드, 및 AUC 5 mg/mL/분 카르보플라틴과 조합된 30 mg 인간화 항체 hCD27.131A.

[0452] 삼중-음성 유방암 (TNBC)을 갖는 용량 확장 단계의 참가자를 하기에 할당하였다: 부문 2a: 둘 다 Q3W 제공되는 200 mg 펌브롤리주맵과 조합된 30 mg 인간화 항체 hCD27.131A.

[0453] 자궁내막암을 갖는 용량 확장 단계의 참가자를 하기에 할당하였다:

[0454] • 부문 1a: 단독요법으로서 Q3W 제공되는 30 mg 인간화 항체 hCD27.131A;

[0455] • 부문 2b: 둘 다 Q3W 제공되는 200 mg 펌브롤리주맵과 조합된 30 mg 인간화 항체 hCD27.131A; 또는 부문 2c: 둘 다 6주마다 1회 (Q6W) 제공되는 400 mg 펌브롤리주맵과 조합된 30 mg 인간화 항체 hCD27.131A.

[0456] 부문 1, 2, 3, 1a, 2a, 및 2b에서의 연구 치료는 IV 주입에 의해 Q3W 투여하였다. 부문 2c에서의 연구 치료는 IV 주입에 의해 Q6W 투여하였다. 항체 hCD27.131A는 모든 치료 부문에서 대략 90분의 소정의 기간에 걸쳐 투여하였다. 진행 중인 연구로부터의 예비 안전성 정보에 기초하여, 항체 hCD27.131A로 치료받은 모든 참가자에게 항체 hCD27.131A의 주입 1.5시간 (±30분) 전에 예방적으로 하기를 예비투약하였다:

[0457] • 경구로 디펜히드라민 50 mg (또는 등가 용량의 항히스타민제); 및

[0458] • 경구로 아세트아미노펜 500-1000 mg (또는 등가 용량의 진통제).

[0459] 부문 2, 3, 2a, 2b, 및 2c에서, 항체 hCD27.131A를 펌브롤리주맵 주입을 완료하고 대략 30분 후에 투여하였다. 부문 3에서의 주입 순서는 하기와 같았다: 펌브롤리주맵, 항체 hCD27.131A, 페메트렉세드, 이어서 카르보플라틴. 참가자는 페메트렉세드 및 카르보플라틴에 대해 승인된 제품 라벨에 따라 예비투약을 받아야 한다.

[0460] 표 5. 연구 치료

연구 치료 명칭:	hCD27.131A 항체 (부분 1, 2, 3, 1a, 2a, 2b, 2c)	웹브롤리주맵 [부분 2, 3, 2a, 2b, 2c]	페메트렉세드 (부분 3)	카르보플라틴 (부분 3)
용량 제제:	주입용 용액	주입용 용액	주사용 동결건조 분말	주입용 용액
단위 용량 농도(들):	50 mg/mL, 1.0 mL 바이알	25 mg/mL, 4.0 mL 바이알	500 mg	10 mg/mL, 60 mL 바이알
용량 수준(들):	부분 1 및 2: 사전- 명시된 용량-제한 독성 (DLT) 기준에 기초하여 상승 용량, 3주마다 1회 부분 3, 1a, 2a, 2b: 30 mg 3주마다 1회 부분 2c: 30 mg 6주마다 1회	부분 2, 3, 2a, 및 2b: 200 mg 3주마다 1회 부분 2c: 400 mg 6주마다 1회	500 mg/m ² 3주마다 1회	AUC 5 mg/mL/분 3주마다 1회
투여 경로:	IV 주입	IV 주입	IV 주입	IV 주입
공급:	의뢰자가 중앙 제공	의뢰자가 중앙 제공	지역 제공	지역 제공

[0461]

[0462] 부분 1a에서, 항체 hCD27.131A 및 웹브롤리주맵을 최대 35 사이클 동안 제공하였다. 부분 2a 및 2b에서, 항체 hCD27.131A를 최대 6개월 동안 제공하였고, 웹브롤리주맵은 최대 35 사이클 동안 제공될 것이다. 부분 2c에서, 항체 hCD27.131A를 최대 6개월 동안 제공하였고, 웹브롤리주맵은 최대 18 사이클 동안 제공하였다.

[0463] 연구에 포함된 적어도 18세인 진행성 고형 종양을 갖는 남성 및 여성 참가자에 대한 목적 및 종점 목록을 하기 표 6에 제시한다:

[0464]

표 6. 연구 목적 및 중점

목적	중점
목적: 비-편평 NSCLC를 갖는 참가자에서 팜브롤리주맵, 페메트렉세드, 및 카르보플라틴과 조합된 항체 hCD27.131A의 안전성 및 내약성을 결정하고, 항체 hCD27.131A 및 팜브롤리주맵과 조합되어 사용되는 경우에 카르보플라틴 및 페메트렉세드의 최대 허용 용량 (MTD)을 확립하기 위함	- DLT를 갖는 참가자의 수 ≥ 1 AE를 갖는 참가자의 수 - AE로 인해 연구 치료를 중단한 참가자의 수
3차/탐색적	
목적: 용량 증량 및 확인 단계에서 단독요법으로서, 팜브롤리주맵과 조합되어, 및 팜브롤리주맵, 페메트렉세드, 및 카르보플라틴과 조합되어 사용되는 경우에 항체 hCD27.131A의 예비 항종양 활성을 평가하기 위함	RECIST 1.1 및 면역-기반 치료제에 대한 변형된 RECIST 1.1 (iRECIST) [Seymour, L., <i>et al</i> 2017]에 기초하여 조사자에 의해 평가된 바와 같은 ORR 및 무진행 생존 (PFS), 및 전체 생존 (OS)
목적: 용량 확장 단계에서 단독요법으로서 및 팜브롤리주맵과 조합되어 사용되는 경우에 항체 hCD27.131A의 항종양 활성을 평가하기 위함	iRECIST에 기초하여 조사자에 의해 평가된 바와 같은 ORR, 및 RECIST 1.1 및 iRECIST에 기초하여 조사자에 의해 평가된 바와 같은 PFS, 및 OS

[0465]

• 목적: 용량 증량 및 확인 단계 및/또는 용량 확장 단계에서 항체 hCD27.131A 단독요법, 펙트롤리주맙과 조합된 항체 hCD27.131A, 및 펙트롤리주맙, 페메트렉세드, 및 카르보플라틴과 조합된 항체 hCD27.131A의 투여 후, 적절한 경우에, 순환 항-항체 hCD27.131A 항체 및 항-펙트롤리주맙 항체의 발생을 평가하기 위한	• 순환 항-항체 hCD27.131A 및 항-펙트롤리주맙 항체 수준
• 목적: 용량 증량 및 확인 단계 및/또는 용량 확장 단계에서 항체 hCD27.131A와 조합되어 사용되는 경우 펙트롤리주맙의 PK 및 항체 hCD27.131A와 조합되어 사용되는 경우 펙트롤리주맙, 페메트렉세드, 및 카르보플라틴의 PK를 평가하기 위한	• AUC, C_{min}, 및 C_{max}를 포함한 PK 파라미터
• 목적: 용량 증량 및 확인 단계 및/또는 용량 확장 단계에서 단독요법으로서, 펙트롤리주맙과 조합되어, 및 펙트롤리주맙, 페메트렉세드, 및 카르보플라틴과 조합되어 사용되는 경우 hCD27.131A의 임상 반응/저항성, 안전성, PD 활성, 및/또는 작용 메커니즘을 나타낼 수 있는 분자 (계놈, 대사, 및/또는 프로테옴)	• DNA, RNA, 단백질, 및 대사물-기반 분석을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는 혈액- 및/또는 종양-유도된 바이오마커 파라미터

[0466]

바이오마커를 확인하기 위한	
-----------------------	--

[0467]

[0468]

연구 집단

[0469]

동의서 서명일에 적어도 18세인 진행성 고형 종양을 갖는 남성 및 여성 참가자가 이 연구에 등록되었다.

[0470]

프로토콜 포기 또는 면제로도 공지되어 있는 동원 및 등록 기준에 대한 프로토콜 일탈의 전향적 승인은 허용되지 않았다.

- [0471] 포함 기준
- [0472] 참가자는 하기 기준 모두가 적용된 경우에만 연구에 포함되기에 적격이었다:
- [0473] 참가자의 유형 및 질환 특징
- [0474] 1. a) 용량 증량/확인 단계 (부문 1 및 2): 병리 보고서에 의해 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 진행성/전이성 고형 종양을 가졌고, 임상 이익을 부여하는 것으로 공지된 모든 치료를 받았거나 또는 그에 불내성이다.
- [0475] b) 용량 증량/확인 단계 (부문 3): IV기 (현재 AJCC 기준, 8판에 따라 M1a 또는 M1b; AJCC 암 병기결정 매뉴얼, 제8판 참조) 비-편평 NSCLC의 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 진단을 갖는다.
- [0476] 주: 혼합 종양은 우세한 세포 유형에 의해 카테고리화되었고; 소세포 요소가 존재하는 경우에, 참가자는 부적격이다.
- [0477] 참가자는 비치료되었을 수 있거나, 또는 1종의 선행 요법을 제공받고 진행되었을 수 있다.
- [0478] 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 또는 역형성 림프종 키나제 (ALK) 돌연변이체 종양을 갖는 참가자는 승인된 표적화 요법을 받았어야 한다.
- [0479] c) 용량 확장 단계 (부문 2a): TNBC 진단을 받았다. 참가자는 임상 이익을 부여하는 것으로 공지된 전이성 질환에 대한 2차 이하의 요법을 받았거나 또는 그에 대해 불내성이어야 한다. 선행 요법은 초기 또는 전이성 질환에 대한 안트라시클린 및/또는 탁산을 포함하여야 한다. 참가자는 스크리닝 시 락테이트 탈히드로게나제 (LDH) $\leq 2 \times \text{ULN}$ 을 가져야 한다. 등록은 PD-1/PD-L1 억제제 치료-불응성인 최대 7-10명의 참가자로 상한 지어졌다*.
- [0480] d) 용량 확장 단계 (부문 1a, 2b, 및 2c): 자궁내막암을 진단받았다. 참가자는 임상 이익을 부여하는 것으로 공지된 2차 이하의 선행 치료를 받았거나 또는 그에 대해 불내성이어야 한다. 선행 요법은 하기를 포함해야 한다:
- [0481] 초기 또는 전이성 질환에 대한 백금-함유 요법. 등록은 PD-1/PD-L1 억제제 치료-불응성인 치료 부문당 최대 5-7명의 참가자로 상한 지어졌다*.
- [0482] *참가자는 하기 기준을 모두 충족하는 경우에 PD-1/PD-L1 억제제 치료-불응성 질환을 갖는 것으로 간주되었다:
- [0483] i. 지역 규제 기관-승인된 용량 및 스케줄로 적어도 2회 용량의 항-PD-1/PD-L1 mAb를 제공받았다.
- [0484] ii. RECIST 1.1에 따라 규정된 항-PD-1/PD-L1 mAb 후에 진행성 질환을 가졌다. 진행성 질환의 초기 증거는 신속한 임상 진행의 부재 하에, 최초 기록된 진행성 질환의 날짜로부터 4주 이상의 제2 평가에 의해 확인되어야 한다.
- [0485] iii. 항-PD-1/PD-L1 mAb의 마지막 용량의 12주 내에 질환 진행이 기록되었다. 항-PD-1/PD-L1 mAb로 재치료된 참가자 및 항-PD-1/PD-L1 mAb로 유지 중인 참가자는 질환 진행과 마지막 치료일 (항-PD-1/PD-L1 요법 사용) 사이에 12주 초과가 경과한 경우에 PD-1/PD-L1 억제제 치료-불응성 질환을 갖는 것으로 간주되지 않았다.
- [0486] 2. 지역 현장 조사자/방사선학자에 의해 평가된 바와 같이 RECIST 1.1에 의해 측정가능한 질환을 가졌다. 이전에 방사선조사된 구역에 위치하는 표적 병변은 이러한 병변에서 진행이 입증된 경우에 측정가능한 것으로 간주되어야 한다.
- [0487] 3. 적절한 기관 기능을 가졌다. 시편은 연구 치료의 제1 용량 전 7일 내에 수집하였다.
- [0488] 배제 기준
- [0489] 참가자는 하기 기준 중 임의의 것이 적용되는 경우에 연구로부터 제외되었다:
- [0490] 의학적 상태
- [0491] 1. 2년 동안 악성종양의 증거 없이 잠재적으로 치유적 치료가 완료되지 않은 경우를 제외하고, 제2 악성종양의 병력을 가졌다.
- [0492] 주: 시간 요건은 연구 중인 질환, 피부의 기저 세포 암종, 피부의 편평 세포 암종, 표재성 방광암, 상피내 자궁경부암, 또는 다른 상피내 암의 성공적인 확정적 절제를 거친 참가자에게는 적용되지 않았다.

- [0493] 2. 임상적으로 활성인 중추 신경계 (CNS) 전이 및/또는 암종성 수막염을 가졌다. 이전에 치료된 뇌 또는 수막 전이를 갖는 참가자는, 안정하고 무증상이고 (치료 후 적어도 4주 분리된 뇌의 자기 공명 영상화 [MRI] 스캔에 의해 진행의 증거 없음), 새로운 또는 확대된 뇌 전이의 증거를 갖지 않았고, 연구 치료의 시작 전 4주 내에 평가되었고, 등록 전 적어도 2주 동안 면역억제 용량의 전신 스테로이드를 중단하였다면, 치료에 참가할 수 있고 적격이다.
- [0494] 3. mAb 및/또는 연구 치료의 다른 성분을 사용한 치료에 대해 중증 과민 반응을 가졌다.
- [0495] 4. 전신 치료를 필요로 하는 활성 감염을 가졌다.
- [0496] 5. 간질성 폐 질환의 병력을 가졌다.
- [0497] 6. 스테로이드를 필요로 하는 (비감염성) 폐장염의 병력 또는 현재 폐장염을 가졌다.
- [0498] 7. 증후성 복수 또는 흉막 삼출을 가졌다. 이들 상태의 치료 (치료적 흉강천자 또는 천자술 포함) 후에 임상적으로 안정한 참가자는 본 연구에의 참가에서 배제되지 않았다.
- [0499] 8. 이전에 줄기 세포 또는 골수 이식을 받았다.
- [0500] 9. 이전에 실질 기관 이식을 받았다.
- [0501] 10. 백반증 또는 해소된 소아기 천식/아토피를 제외하고, 지난 2년 동안 전신 치료를 필요로 하는 (즉, 질환-조절제, 코르티코스테로이드, 또는 면역억제 약물의 사용에 의하는) 활성 자가면역 질환을 가졌다. 부신 또는 뇌하수체 기능부전에 대한 대체 요법, 예컨대 티록신, 인슐린, 또는 생리학적인 코르티코스테로이드 대체 요법은 전신 치료의 형태로 간주되지 않았고 허용되었다. 비-전신 스테로이드의 사용은 허용되었다.
- [0502] 11. 공지된 인간 면역결핍 바이러스 ([HIV]; HIV 1 또는 2 항체) 및/또는 활성 및 급성 B형 또는 C형 간염 감염 (예를 들어, HBsAg/HBV DNA 또는 HCV RNA에 대해 양성)을 가졌다.
- [0503] 12. 연구의 결과를 혼동시킬 수 있거나, 연구의 전체 지속기간 동안 참가자의 참가를 방해할 수 있거나, 연구 치료의 투여를 위험하게 만들거나, 또는 치료 조사자의 견해에서 참가자가 참가하는 것이 최선의 이익이 아니도록 유해 효과를 모니터링하는 것을 어렵게 만드는 임의의 상태, 요법, 또는 실험실 이상의 이력 또는 현재 증거를 가졌다.
- [0504] 13. 유의한 검출가능한 감염 없이 대수술의 임의의 영향으로부터 완전히 회복되지 않았다. 전신 마취를 필요로 하는 수술은 연구 치료를 시작하기 적어도 2주 전에 완료되어야 한다. 국부/경막의 마취를 필요로 하는 수술은 연구 치료의 제1 용량의 적어도 72시간 전에 완료되어야 하고, 참가자는 회복되어야 한다.
- [0505] 14. 연구 요건과 협력하는 참가자의 능력을 방해할 공지된 정신 또는 물질 남용 장애를 가졌다.
- [0506] 15. 임신 또는 모유수유 중이거나, 또는 연구의 계획된 지속기간 내에 아이를 갖거나 아버지가 될 것으로 예상되었다.
- [0507] 16. 연구 치료의 제1 용량 전 72시간 내에 양성 소변 임신 검사를 받은 WOCBP. 소변 검사가 양성이거나 또는 음성으로 확인될 수 없으면, 혈청 임신 검사가 요구되었다. 이러한 경우에, 참가자는 혈청 임신 검사 결과가 양성인 경우에 참가로부터 배제될 것이다. 임신 검사 스크리닝과 연구 치료의 제1 용량 사이에 72시간이 경과한 경우에는, 또 다른 임신 검사 (소변 또는 혈청)가 수행되었을 것이고, 참가자가 연구 치료를 받기 시작하기 위해서는 음성이어야 함을 주목한다.
- [0508] 선행/병용 요법
- [0509] 17. 연구 치료의 제1 용량 전 4주 (완화적 방사선의 경우 2주) 내에 화학요법, 확정적 방사선, 또는 생물학적인 암 요법을 받았거나, 또는 4주 초과 전에 투여된 암 치료제로 인한 임의의 AE로부터 등급 ≤ 1 또는 보다 우수한 CTCAE로 회복되지 않았다 (이는 잔류 면역-관련 AE [irAE]를 갖는 이전 면역조정 요법을 갖는 참가자를 포함함). 내분비 irAE에 대한 진행 중인 대체 호르몬 요법을 받고 있는 참가자는 이러한 연구에서의 참가로부터 배제되지 않았다.
- [0510] 18. 본 연구에 참가하는 동안 임의의 다른 형태의 항신생물 요법을 필요로 할 것으로 예상되었다.
- [0511] 19. CD27을 표적화하는 또 다른 작용제로의 이전 치료를 받았다.

- [0512] 20. 또 다른 자극성 T 세포 수용체 (예를 들어, OX-40, CD137)에 대해 지시된 작용제로의 선행 요법을 받았다.
- [0513] 21. 대체 용량을 초과하는 (예를 들어, 10 mg/일의 프레드니손 당량을 초과하는) 만성 전신 스테로이드 요법, 또는 면역억제 약의 임의의 다른 형태를 받았다. 기관지확장제, 흡입 스테로이드, 또는 국부 스테로이드 주사의 간헐적 사용을 필요로 하는 반응성 기도 질환을 갖는 참가자는 본 연구로부터 배제되지 않았다.
- [0514] 22. 치료 조사자에 의해 결정된 바와 같이, 사전 동의서에 서명할 때 임의의 불법 약물의 정기적인 사용자 ("오락적 사용" 포함)였거나, 또는 물질 남용 (알콜 포함)의 최근 병력 (지난 1년 내)을 가졌다.
- [0515] 23. 연구 치료의 제1 용량 전 28일 내에 생-바이러스 백신을 제공받았다. 생백신의 예는 하기: 홍역, 볼거리, 풍진, 바리셀라(varicella)/조스터(zoster) (수두), 황열, 광견병, 바실루스 칼메트-게랭 (BCG), 및 장티푸스 백신을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 살아있는 바이러스를 함유하지 않는 계절성 플루 백신은 허용되었다. 생 약독화 백신으로서의 비강내 인플루엔자 백신 (예를 들어, 플루미스트(FluMist)®)은 허용되지 않았다.
- [0516] 이전/공동 임상 연구 경험
- [0517] 24. 임상시험용 작용제 연구에 현재 참여하여 연구 요법을 받고 있거나, 또는 임상시험용 작용제 연구에 참여하여 연구 요법을 받았거나, 또는 연구 치료의 제1 용량 전 28일 내에 임상시험용 장치를 사용하였다.
- [0518] 주: 임상시험용 연구의 추적 단계에 진입한 참가자는 이전 임상시험용 작용제의 마지막 용량으로부터 4주가 지났다면 참여할 수 있었다.
- [0519] 부문 3에서 치료된 참가자에 대한 추가의 배제 기준:
- [0520] 25. 연구 치료의 제1 용량 전 6개월 내에 >30 Gy인 방사선 요법을 폐에 받았다.
- [0521] 26. 1일에 아스피린 용량 ≤ 1.3 g 이외의 아스피린 또는 다른 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)을 5-일 기간 (장기-작용제, 예컨대 피록시캅의 경우 8-일 기간) 동안 중단할 수 없었다.
- [0522] 27. 엽산 또는 비타민 B12 보충제를 복용할 수 없거나 복용할 의향이 없었다.
- [0523] 논의 / 결과
- [0524] 주요 적격성 기준은 조직학적- 또는 세포학적으로-확인된 진행성 고형 종양, RECIST v1.1에 의한 측정가능한 질환, 및 ECOG PS ≤ 1 을 포함하였다. 상기 논의된 바와 같이, 항체 hCD27.131A를 단독으로 (용량 범위, 2-700 mg) 또는 펙브롤리주맵과 함께 (고정 용량, 200 mg) 시험하였다. 항체 hCD27.131A 단독요법 후 질환 진행을 갖는 환자는 조합 치료로의 교차에 적격이었다. 1차 목적은 안전성 및 내약성이었다. 조사자는 RECIST v1.1에 따라 객관적 반응을 또한 평가하였다.
- [0525] 44명의 환자 분석
- [0526] 초기에 등록된 44명의 환자 중에서, 25명은 항체 hCD27.131A를 투여받았고, 19명은 항체 hCD27.131A 플러스 펙브롤리주맵을 투여받았다. 데이터는 중앙 연령이 59.0세이고, 이들 환자의 61.4%가 여성이고, 47.7%가 ECOG PS 1을 가졌고, 13.6%가 선행 면역 체크포인트 억제제 요법을 받았음을 보여주었다. 표 7A 및 표 7B를 참조한다.

[0527] 표 7A. 기준선 특징

특징, n (%)	hCD27.131A n = 25	hCD27.131A + Pembro n = 19	총 N = 44
연령, 중앙값 세 (범위)	60.0 (28-77)	59.0 (23-73)	59.0 (23-77)
남성	11 (44.0)	6 (31.6)	17 (38.6)
백인	25 (100)	19 (100)	44 (100)
ECOG 수행 상태			
0	13 (52.0)	10 (52.6)	23 (52.3)
1	12 (48.0)	9 (47.4)	21 (47.7)
선행 면역 체크포인트 억제제를 제공받음	2 (8.0)	4 (21.1)	6 (13.6)

[0528]

[0529] 표 7B. 기준선 특징 계속

특징, n (%)	hCD27.131A n = 25	hCD27.131A + Pembro n = 19	총 N = 44
1차 진단 ^a			
난소	1 (4.0)	6 (31.6)	7 (15.9)
CRC	3 (12.0)	3 (15.8)	6 (13.6)
STS	3 (12.0)	3 (15.8)	6 (13.6)
유방	3 (12.0)	1 (5.3)	4 (9.1)
GI	2 (8.0)	1 (5.3)	3 (6.8)
자궁경부	2 (8.0)	0	2 (4.5)
자궁내막	1 (4.0)	1 (5.3)	2 (4.5)
두경부	2 (8.0)	0	2 (4.5)
NSCLC	0	2 (10.5)	2 (4.5)
췌장	1 (4.0)	1 (5.3)	2 (4.5)
전립선	2 (8.0)	0	2 (4.5)

[0530]

[0531] ^aGU, 간, 중피종, 및 피부암은 hCD27.131A 부문에서 각각 1명의 환자에서 보고되었고; 신장암은 hCD27.131A + Pembro 부문에서 1명의 환자에서 보고되었다.

[0532] 초기 단계에서, 항체 hCD27.131A를 받은 3명의 환자 및 항체 hCD27.131A 플러스 펌브롤리주맙을 받은 1명의 환자에서 용량-제한 독성 (DLT)이 보고되었다. 표 8을 참조한다. 관찰된 모든 DLT는 주입-관련 유해 사건과 연관되었다. 최대-허용 용량을 규정하였다. 치료-관련 유해 사건 (TRAE)은 40명의 환자 (90.9%), 즉 항체 hCD27.131A를 받은 22명의 환자 (88.0%) 및 항체 hCD27.131A 플러스 펌브롤리주맙을 받은 18명의 환자 (94.7%)에서 보고되었다. 표 8을 참조한다. 가장 흔한 TRAE는 항체 hCD27.131A를 사용한 치료의 경우 피로 (28.0%) 및 주입-관련 반응 (28.0%)이었고, 항체 hCD27.131A 및 펌브롤리주맙의 조합 치료의 경우 피로 (36.8%) 및 소양증 (31.6%)이었다. 표 9를 참조한다. 등급 3-4 TRAE는 10명의 환자 (22.7%)에서 보고되었고; TRAE는 항체 hCD27.131A를 받은 6명의 환자 (24.0%) 및 항체 hCD27.131A 플러스 펌브롤리주맙을 받은 4명의 환자 (21.1%)에서 보고되었다. 표 10을 참조한다. 등급 5 사건은 관찰되지 않았다. 데이터는 확인된 반응이 있었음을 보여준다. 1명의 환자 (4.0%)는 항체 hCD27.131A에 의해 부분 반응 (PR)을 달성하였고, 1명의 환자 (5.3%)는 항체 hCD27.131A 플러스 펌브롤리주맙에 의해 PR을 달성하였다. 최상의 전체 반응의 요약을 표 12에 제한된다. 환자가 치료에 대해 항종양 반응을 나타내었음이 관찰되었다. 반응 지속기간은 표 11에 제시된다.

[0533] 항체 hCD27.131A 및 항체 펌브롤리주맙을 포함하는 조합 요법을 받기 위해 14명의 환자가 교차 단계에 진입하였다. 교차 단계에서, DLT는 보고되지 않았다. TRAE는 12명의 환자 (85.7%)에서 보고되었다. 가장 흔한 TRAE는 소양증 (21.4%), 발진 (21.4%), 및 두통 (14.3%)이었다. 1명의 환자 (7.1%)는 등급 3-4의 증가된 아밀라제 및 증가된 리파제의 TRAE를 보고하였다. 등급 5 사건은 관찰되지 않았다. 2명의 환자 (14.3%)는 완전 반응을 달성하였고, 2명의 환자 (14.3%)는 PR을 달성하였다.

[0534] 따라서, 초기 데이터는 항체 hCD27.131A를 단독으로 및 펌브롤리주맙과 조합하여 사용하는 치료가 허용되는 안전성 프로파일을 입증하였음을 보여준다. 초기 항종양 활성은 진행성 고형 종양을 갖는 환자에서 단독요법 및 조합 요법 부문 둘 다에서 관찰되었다.

[0535] 표 8. 치료-관련 유해 사건의 요약^a

n (%)	hCD27.131A n = 25	hCD27.131A + Pembro n = 19	총 N = 44
임의의 TRAE	22 (88.0)	18 (94.7)	40 (90.9)
등급 3-4 TRAE	6 (24.0)	4 (21.1)	10 (22.7)
심각한 TRAE	0	2 (10.5)	2 (4.5)
TRAE로 인한 사망	0	0	0
TRAE로 인한 중단	1 (4.0)	2 (10.5)	3 (6.8)
치료-관련 SAE로 인한 중단	0	1 (5.3)	1 (2.3)
DLT	3 (12.0)	1 (5.3)	4 (9.1)

[0536]

[0537] ^a조사자에 의해 약물과 관련된 것으로 결정됨.

[0538] 표 9. 치료-관련 유해 사건 (임의의 부문에서 $\geq 10\%$)^a

TRAE, n (%)	hCD27.131A n = 25	hCD27.131A + Pembro n = 19	총 N = 44
피로	7 (28.0)	7 (36.8)	14 (31.8)
주입-관련 반응	7 (28.0)	4 (21.1)	11 (25.0)
오심	5 (20.0)	5 (26.3)	10 (22.7)
소양증	4 (16.0)	6 (31.6)	10 (22.7)
발진	4 (16.0)	3 (15.8)	7 (15.9)
발열	2 (8.0)	4 (21.1)	6 (13.6)
근육통	3 (12.0)	2 (10.5)	5 (11.4)
오한	2 (8.0)	2 (10.5)	4 (9.1)
설사	2 (8.0)	2 (10.5)	4 (9.1)
구강 건조	1 (4.0)	2 (10.5)	3 (6.8)
인플루엔자-유사 질병	1 (4.0)	2 (10.5)	3 (6.8)
구토	3 (12.0)	0	3 (6.8)
아밀라제 증가	0	2 (10.5)	2 (4.5)

[0539]

[0540] ^a MedDRA 대표 용어에 따른, 조사자에 의해 약물과 관련된 것으로 결정된 사건.

[0541] 표 10. 등급 3-4 치료-관련 유해 사건^a

TRAE, n (%)	hCD27.131A n = 25	hCD27.131A + Pembro n = 19	총 N = 44
아밀라제 증가	0	1 (5.3)	1 (2.3)
아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 증가	1 (4.0)	0	1 (2.3)
식욕 감소	1 (4.0)	0	1 (2.3)
저인산혈증	0	1 (5.3)	1 (2.3)
저혈압	0	1 (5.3)	1 (2.3)
저산소증	1 (4.0)	0	1 (2.3)
주입-관련 반응	1 (4.0)	0	1 (2.3)
리파제 증가	1 (4.0)	0	1 (2.3)
소양증	1 (4.0)	0	1 (2.3)
중양 통증	0	1 (5.3)	1 (2.3)

[0542]

[0543] ^aMedDRA 대표 용어에 따른, 조사자에 의해 약물과 관련된 것으로 결정된 사건.

[0544] 표 11. 반응 지속기간^a

	hCD27.131A n = 25	hCD27.131A + Pembro n = 19	hCD27.131A + Pembro, 교차 n = 14
반응을 갖는 환자, n	1	1	4
반응까지의 중앙 시간, 개월 (범위)	2.0 (2.0-2.0)	1.8 (1.8-1.8)	2.1 (1.9-4.2)
반응까지의 중앙 지속기간, 개월 (범위)	4.1 (4.1-4.1)	5.0 (5.0-5.0)	NR (2.2+-6.5+) ^b
연장된 반응 지속기간을 갖는 환자, n			
≥3개월	1	1	3
≥6개월	0	0	2

[0545]

[0546] ^a확인된 반응을 갖는 환자에서의 RECIST v1.1에 따른 조사자 평가에 기초함.

[0547] ^b"+"는 마지막 질환 평가 시점에 진행성 질환이 없었음을 나타낸다.

[0548] 표 12. 최상의 전체 반응의 요약^a

n (%)	hCD27.131A n = 25	hCD27.131A + Pembro n = 19	hCD27.131A + Pembro, 교차 n = 14
객관적 반응 (CR + PR)	1 (4.0)	2 (10.5)	5 (35.7)
CR	0	0	2 (14.3)
PR	1 (4.0)	2 (10.5)	3 (21.4)
SD	5 (20.0)	7 (36.8)	1 (7.1)
DCR (CR + PR + SD ≥12 mo)	2 (8.0)	2 (10.5)	5 (35.7)
진행성 질환 (PD)	16 (64.0)	7 (36.8)	6 (42.9)
평가 없음 ^b	3 (12.0)	3 (15.8)	2 (14.3)

[0549]

[0550] ^a반응 확인 없이 RECIST v1.1에 따른 조사자 평가에 기초함. 나중에 SD로 확인된 PR을 갖는 것으로 분류된 hCD27.131A + Pembro 부문에서의 1명의 환자 및 나중에 SD로 확인된 PR을 갖는 것으로 분류된 hCD27.131A + Pembro 교차 부문에서의 1명의 환자를 제외하고는 모든 반응이 확인되었다.

[0551] ^b데이터 컷오프일에 기준선-후 평가가 없는 환자를 포함한다.

[0552] 효능, 반응 및 항종양 활성

[0553] hCD27.131A 항체의 (단독요법으로서의 또는 펌브롤리주맙과의 조합 요법으로서의) 효능 및 활성을 분석하였다. 초기 항종양 활성은 진행성 고형 종양을 갖는 환자에서 단독요법 및 조합 요법 부문 둘 다에서 관찰되었다. 도 1a 및 도 1b는 표적 병변에서 기준선으로부터의 최상의 백분율 변화를 보여준다. 또한 도 2a 및 도 2b를 참조한다. 반응 지속기간 및 최상의 전체 반응의 요약이 표 11 및 표 12에 제시된다. 환자가 본원에 기재된 단독 요법 및 조합 치료에 대해 반응을 나타내었음이 관찰되었다. 데이터는 1명의 환자가 항체 hCD27.131A로 치료되었을 때 확인된 PR을 달성하였고, 1명의 환자가 항체 hCD27.131A 펌브롤리주맙으로의 조합 치료에 의해 확인된 PR을 달성하였고, 교차 단계에서, 2명의 환자가 확인된 CR을 달성하였고, 2명의 환자가 항체 hCD27.131A 및 펌브롤리주맙으로의 조합 치료에 의해 확인된 PR을 달성하였음을 보여준다.

[0554] 약역학 (PD) 및 약동학 (PK)

[0555] 항체 hCD27.131A로 치료된 대상체로부터의 혈청 및 혈액 샘플을 후속적으로 사이클 1 동안 항체의 PD 및 PK에 대해 분석하였다. 데이터는 증가하는 항체 용량에 따른 혈액 내 T-세포 상의 CD27 수용체 이용가능성의 용량 비례적 감소를 보여주며, 일반적으로 ≥200mg에서 표적 포화에 접근한다. 또한, 도 4에 제시된 수용체 이용가능성 데이터를 참조한다. 항체 hCD27.131A의 예비 PD 프로파일은 화학주성 케모카인 MIP-1β의 일시적 증가 (도 5a); 조절 T-세포를 포함한 T-세포 하위세트의 감소 (도 5b); 및 HLA-DR+ 활성화된 T-세포의 빈도의 증가 (도 5c)를 포함하여 혈청 및 혈액에서 치료-중 면역 효과를 도출하였음이 또한 관찰되었다. 도 6a는 사이클 1에서 2 mg 내지 700 mg의 항체의 정맥내 용량 후의 항체 hCD27.131A의 혈청 농도를 보여준다. 또한 도 6b를 참조한다. PK 분석에서 계산된 반감기 (T_{1/2})는 사이클 1에서 20 mg에서 4일 내지 200 mg에서 15일의 범위였다. 항체 hCD27.131A 노출의 예비 PK 프로파일은 항체의 표적-매개 클리어런스가 200 mg에서 포화된다는 것을 시사할 수 있다.

[0556] 요약

[0557] 결론적으로, 항체 hCD27.131A 단독요법 및 항체 hCD27.131A 및 펌브롤리주맙과의 조합 치료는 내약성이 우수한 것으로 관찰되었다. 데이터는 진행성 고형 종양 유형을 갖고 항체 hCD27.131A 단독 또는 hCD27.131A 및 펌브롤리주맙의 조합 요법으로 치료된 환자에서 허용되는 약역학 및 약동학, 및 또한 효과적인 항종양 활성을 보여준다. 항체 hCD27.131A 단독요법으로 단독 치료된 환자 및 또한 항체 hCD27.131A 및 펌브롤리주맙의 조합 요법으로

로 치료된 환자에 대해 특이적 종양 반응이 관찰되었다. 반응은 단독요법에서 조합 요법으로 교차된 환자에서 관찰되었다. 도 1a 및 도 1b 및 도 2a 및 도 2b는 표적 병변에서 기준선으로부터의 최상의 백분율 변화를 제시한다 (RECIST v1.1, 조사자 검토). 도 3a 및 도 3b는 치료 지속기간 및 반응의 다이어그램을 제시한다 (RECIST v1.1, 조사자 검토). 항종양 활성의 요약 (RECIST v1.1, 조사자 검토)은 하기 표 12에 제시된다. 또한 표 11을 참조한다.

[0558] 120명의 환자 데이터 분석

[0559] 데이터 컷오프일 2020년 6월 12일에, 등록된 120명의 환자 중: 36명의 대상체에게 인간화 항체 hCD27.131A를 단독요법으로서 Q3W로 주어지는 2 내지 700 mg의 용량 수준으로 투여하고; 78명의 대상체에게 인간화 항체 hCD27.131A를 1) 200 mg 펌브롤리주맵 Q3W, 또는 2) 400 mg 펌브롤리주맵 Q6W와 조합하여 2 내지 200 mg의 용량 수준으로 투여하고; 6명의 대상체에게 30 mg의 hCD27.131A 항체 Q3W, 펌브롤리주맵 (200 mg, Q3W) 및 화학요법을 투여하고; 20명의 대상체에게 조합 요법 교차로 hCD27.131A 항체를 상이한 용량 수준으로 (교차 시점에 특정한 용량에 대한 DLT 클리어런스에 따름) Q3W, 펌브롤리주맵 (200 mg, Q3W)을 투여하였다. 이들 환자에 대한 데이터를 수집하고, 분석하였으며, 예를 들어 8.3%는 선행 면역 체크포인트 억제제 요법을 받았다 (표 13). 상기 언급된 바와 같이, 20명의 환자가 펌브롤리주맵과의 조합 요법으로 교차되었다. 환자에 대한 1차 진단을 표 14에 열거한다.

[0560] 표 13. 대상체 특징 (초기 치료 단계에서의 ASaT 집단)

	hCD27.131A Q3W 단독요법		hCD27.131A + Pembro 조합 요법		hCD27.131A 30 mg Q3W + Pembro 200 mg Q3W + 화학요법		hCD27.131A + Pembro 200 mg Q3W 조합 요법 교차		총	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
집단 내 대상체	36		78		6		20		120	
성별										
남성	11	(30.6)	10	(12.8)	2	(33.3)	7	(35.0)	23	(19.2)
여성	25	(69.4)	68	(87.2)	4	(66.7)	13	(65.0)	97	(80.8)
연령 (세)										
<65	15	(41.7)	54	(69.2)	5	(83.3)	7	(35.0)	74	(61.7)
≥65	21	(58.3)	24	(30.8)	1	(16.7)	13	(65.0)	46	(38.3)
평균	62.6		56.5		63.3		61.6		59.1	
SD	14.0		13.7		7.0		14.4		13.8	
중앙값	66.0		58.0		61.0		66.5		61.5	
범위	28 내지 85		23 내지 88		58 내지 77		28 내지 77		23 내지 88	
인종										
아시아인	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
흑인 또는 아프리카계 미국인	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
백인	34	(94.4)	76	(97.4)	6	(100.0)	18	(90.0)	116	(96.7)
누락	2	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(1.7)
민족										
히스패닉 또는 라티노	1	(2.8)	2	(2.6)	0	(0.0)	1	(5.0)	3	(2.5)
히스패닉 또는 라티노가 아님	33	(91.7)	72	(92.3)	5	(83.3)	17	(85.0)	110	(91.7)
보고되지 않음	0	(0.0)	4	(5.1)	1	(16.7)	0	(0.0)	5	(4.2)
미지	2	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	2	(1.7)
선행 면역 체크포인트 억제제를 제공받음										
Y	2	(5.6)	8	(10.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(8.3)
N	34	(94.4)	70	(89.7)	6	(100.0)	20	(100.0)	110	(91.7)
ECOG										
0	19	(52.8)	50	(64.1)	1	(16.7)	14	(70.0)	70	(58.3)
1	17	(47.2)	28	(35.9)	5	(83.3)	6	(30.0)	50	(41.7)

[0561]

[0562] 표 14. 대상체 특징 (초기 치료 단계에서의 ASaT 집단)

	hCD27.131A Q3W 단독요법	hCD27.131A + Pembro 조합 요법	hCD27.131A 30 mg Q3W + Pembro 200 mg Q3W + 화학요법	hCD27.131A + Pembro 200 mg Q3W 조합 요법 교차	총
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1차 진단					
유방암 (Nos)	3 (8.3)	25 (32.1)	0 (0.0)	2 (10.0)	28 (23.3)
위-식도 접합부 암종	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.8)
암종, Nos	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
자궁경부암, Nos	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (1.7)
담관 암종	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
결장직장암, Nos	3 (8.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.2)
십이지장암	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
자궁내막 선암종	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
자궁내막암, Nos	7 (19.4)	17 (21.8)	0 (0.0)	4 (20.0)	24 (20.0)
자궁내막 장액성 암종	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
자궁내막양 선암종	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
식도암, Nos	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
골격의 점액양 연골육종	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
두경부암, Nos	1 (2.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
신장암, Nos	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
간/간담도암	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.8)
흑색종	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
중피종	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.8)
Nsclc, Nos	0 (0.0)	2 (2.6)	5 (83.3)	0 (0.0)	7 (5.8)
골육종	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
난소암	1 (2.8)	9 (11.5)	0 (0.0)	1 (5.0)	10 (8.3)
췌장암 (섬 아님)	1 (2.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (1.7)
흉막 중피종	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
전립선암, Nos	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (1.7)
육종	1 (2.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
장액성 암종	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
국소 투명 세포 암종을 동반한 장액성 암종	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.8)
자궁내막의 장액성 유두상 암종	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
S자형 선암종	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
부비동 이상근 암종	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.8)
피부암, Nos	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
자궁내막의 편평 세포 암종	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
활막 육종	1 (2.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (1.7)
흉부 악성종양	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
갑상선암, Nos	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
삼중 음성 유방암	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)
요막관	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.8)
자궁암, Nos	2 (5.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (10.0)	3 (2.5)
자궁 평활근육종 - 높은 등급	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.8)
누락	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (0.8)

[0563]

[0564] 이러한 최초 인간 연구에서, 단독요법으로서 및 펌브롤리주맵과 조합되어 제공된 항-CD27 hCD27.131A 항체는 내약성이 우수하였고, 시험된 모든 용량에 걸쳐 관리가능한 안전성을 가졌다. 유해 사건의 요약은 하기 표 15에 열거한다. 데이터는 안전성 프로파일이 관리가능한 약물-관련 유해 효과로 허용가능하였음을 보여준다.

[0565] 표 15. 유해 사건 요약 (ASaT 집단)

	hCD27.131A Q3W 단독요법	hCD27.131A + Pembro 조합 요법	hCD27.131A 30 mg Q3W + Pembro 200 mg Q3W + 화학요법	hCD27.131A + Pembro 200 mg Q3W 조합 요법 교차	총
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
집단 내 대상체	36	78	6	20	120
1종 이상의 유해 사건 존재	36 (100.0)	78 (100.0)	5 (83.3)	18 (90.0)	119 (99.2)
유해 사건 없음	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (10.0)	1 (0.8)
약물-관련 [†] 유해 사건 존재	30 (83.3)	70 (89.7)	5 (83.3)	15 (75.0)	105 (87.5)
독성 등급 3-5 유해 사건 존재	11 (30.6)	21 (26.9)	2 (33.3)	5 (25.0)	36 (30.0)
독성 등급 3-5 약물-관련 유해 사건 존재	7 (19.4)	10 (12.8)	2 (33.3)	2 (10.0)	21 (17.5)
심각한 유해 사건 존재	4 (11.1)	17 (21.8)	1 (16.7)	5 (25.0)	27 (22.5)
심각한 약물-관련 유해 사건 존재	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (10.0)	5 (4.2)
사망	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (1.7)
약물-관련 유해 사건으로 인한 사망	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (0.8)
유해 사건으로 인한 약물 중단	2 (5.6)	8 (10.3)	1 (16.7)	2 (10.0)	13 (10.8)
약물-관련 유해 사건으로 인한 약물 중단	1 (2.8)	6 (7.7)	0 (0.0)	2 (10.0)	9 (7.5)
심각한 유해 사건으로 인한 약물 중단	1 (2.8)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	4 (3.3)
심각한 약물-관련 유해 사건으로 인한 약물 중단	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (1.7)
[†] 조사자에 의해 약물과 관련된 것인지 결정됨. 마지막 용량의 30일까지의 비-심각한 유해 사건 및 마지막 용량의 90일까지의 심각한 유해 사건이 포함됨. 약물과 관련되지 않은 MedDRA 대표 용어 "신생물 진행" 및 "악성 신생물 진행"은 배제됨.					

[0566]

표 16. 용량 제한 독성의 요약 - DLT 평가가능한 집단 (용량 증량에서의 초기 치료 단계)

치료군	N	용량 제한 독성	DLT를 갖는 대상체			최대 등급별 DLT†				
			n	% (80% CI)‡	PAVA§ 추정 (%)	등급 1	등급 2	등급 3	등급 4	등급 5
hCD27.131A Q3W (용량 증량)	25	총 주입 관련 반응	3	12.0 (5.4, 21.8)	6.7	0	2	1	0	0
hCD27.131A Q3W + Pembro 200mg Q3W (용량 증량)	30	총 주입 관련 반응	1	3.3 (0.6, 9.7)	6.7	0	1	0	0	0
hCD27.131A 30mg Q3W + Pembro 200 mg Q3W + 화학요법 (용량 증량-폐)	5	총	0	0.0 (0.0, 23.5)	6.7					

DLT=용량 제한 독성

유해 사건 용어는 MedDRA 버전 23.0에 기초함

등급은 NCI CTCAE 버전 4.03에 기초함

대상체는 DLT 평가가능하지 않은 것으로 간주됨: 대상체가 할당되었으나 치료되지 않은 경우; 또는 대상체가 치료-관련 AE 이외의 이유로 사이클 1에서 모든 안전성 평가를 완료하기 전에 연구를 중단한 경우; 및/또는 대상체가 사이클 1에서 총 hCD27.131A 및/또는 펌브롤리주맙 주입의 75% 미만을 제공받고 (예를 들어, 주입이 주입 반응으로 인해 중단되어야 했기 때문) DLT를 겪지 않은 경우.

† 주어진 DLT에 대해 보고된 가장 높은 등급만이 개별 대상체에 대해 카운팅됨.

‡ 80% 신뢰 구간은 베이지안 사후 신뢰 구간에 기초함.

§ PAVA: 풀링된-인접-외반자 알고리즘.

표 17. 확인된 반응을 갖는 대상체 FAS 집단에서의 조사자 평가에 따른 RECIST 1.1에 기초한 반응까지의 시간 및 반응 지속기간의 요약 (용량 증량에서의 초기 치료 단계)

	hCD27.131A Q3W (용량 증량) (N=25)	hCD27.131A Q3W + Pembrolizumab 200mg Q3W (용량 증량) (N=30)	총 (N=55)
반응을 갖는 대상체의 수 [†]	1	3	4
반응까지의 시간 (개월)			
평균 (SD)	2.0 ()	3.9 (2.1)	3.4 (2.0)
중앙값 (범위)	2.0 (2.0-2.0)	4.0 (1.8-6.0)	3.0 (1.8-6.0)
반응 지속기간* (개월)			
중앙값 (범위)	4.1 (4.1 - 4.1)	7.7 (5.1 - 8.3+)	6.4 (4.1 - 8.3+)
연장된 반응 지속기간을 갖는 대상체의 수 (%)*:			
≥3개월	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
≥6개월	0 (NR)	2 (66.7)	2 (50.0)

[†] 확인된 완전 반응 또는 부분 반응을 갖는 대상체 포함.
[‡] 중도절단 데이터에 대한 추적-한계 (카플란-마이어) 추정법으로부터의 것.
^{*} "+"는 최종 질환 평가 시간까지 진행성 질환이 없음을 나타냄.
 NR = 도달하지 않음.

[0570]

[0571]

항-CD27 hCD27.131A 항체 및 펌브롤리주맙 조합 치료가 투여된 대상체에 대해 각각의 사전명시된 용량 수준에 대해 용량 증량 데이터를 분석하였다. DLT 분석을 또한 수행하였다. 표 16을 참조한다. 표 16의 DLT 요약은 연구의 용량 증량 파트에서의 초기 치료 단계에 대한 데이터를 보여준다. 연구의 용량 증량 파트에서 교차 단계에서 관찰된 DLT는 없었다. 단독요법 및 조합 요법에 대한 환자의 배치를 또한 분석하였다. 반응 지속기간은 표 17에 제시된다. 펌브롤리주맙과의 조합 요법으로서 상승 용량의 hCD27.131A 항체를 받은 참가자에서 기준선으로부터의 퍼센트 표적 병변 변화의 예시적인 폭포 플롯이 도 7에 제시된다. 예비 효능 데이터는 용량 확장 부분 연구의 일부로서 200 mg 펌브롤리주맙 Q3W와 조합하여 30 mg 항체 hCD27.131A Q3W로 치료된 TNBC를 갖는 환자에 대해 이용가능하였다. RECIST 1.1 (TNBC에 대해: 30 mg의 항체 hCD27.131A 항체 Q3W + 200 mg의 펌브롤리주맙 Q3W)에 따른 조사자 평가를 기초로 한 기준선으로부터의 최대 표적 병변 변화의 예시적인 폭포 플롯이 도 8에 제시된다. 자궁내막암을 갖는 환자에 대한 예비 효능 데이터를 또한 획득하였고, 이들 데이터는 표 18에 포함된다.

[0572] 요약하면, 조사자는 다중 치료 부문에 걸쳐 단독요법으로서 및 펌브롤리주맵과의 조합 요법으로 hCD27.131A 항체로 치료된 대상체에서 항종양 활성을 관찰하였다. 반응은 단독요법에서 조합 요법으로 교차된 환자에서 관찰되었다. 항종양 활성의 요약 (RECIST v1.1, 조사자)은 표 18, 표 19, 및 표 20에 제시된다.

[0573] 표 18. 조사자 평가 FAS 집단에 기초한 최상의 전체 반응의 요약 (용량 확장에서의 초기 치료 단계)

반응 평가	hCD27.131A 30mg Q3W+Pembro 200mg Q3W (용량 확장- TNBC)			hCD27.131A 30mg Q3W (용량 확장- 자궁내막)			hCD27.131A 30mg Q3W+Pembro 200mg Q3W (용량 확장- 자궁내막)			hCD27.131A 30mg Q6W+Pembro 400mg Q6W (용량 확장- 자궁내막)		
	n	%	95% CI [†]	n	%	95% CI [†]	n	%	95% CI [†]	n	%	95% CI [†]
RECIST 1.1, 반응 확인 존재												
집단 내 대상체	27			11			11			10		
완전 반응 (CR)	0	0.0	(0.0, 12.8)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 30.8)
부분 반응 (PR)	4	14.8	(4.2, 33.7)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 30.8)
객관적 반응 (CR+PR)	4	14.8	(4.2, 33.7)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 30.8)
안정 질환 (SD)	6	22.2	(8.6, 42.3)	1	9.1	(0.2, 41.3)	3	27.3	(6.0, 61.0)	3	30.0	(6.7, 65.2)
질환 제어 (SD ≥ 6개월+CR+PR)	5	18.5	(6.3, 38.1)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 28.5)	1	10.0	(0.3, 44.5)
진행성 질환 (PD)	16	59.3	(38.8, 77.6)	8	72.7	(39.0, 94.0)	5	45.5	(16.7, 76.6)	4	40.0	(12.2, 73.8)
평가가능하지 않음 (NE) [‡]	0	0.0	(0.0, 12.8)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 30.8)
평가하지 않음 ^{††}	1	3.7	(0.1, 19.0)	2	18.2	(2.3, 51.8)	3	27.3	(6.0, 61.0)	3	30.0	(6.7, 65.2)
RECIST 1.1, 반응 확인 부재												
집단 내 대상체	27			11			11			10		
완전 반응 (CR)	0	0.0	(0.0, 12.8)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 30.8)
부분 반응 (PR)	5	18.5	(6.3, 38.1)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 30.8)
객관적 반응 (CR+PR)	5	18.5	(6.3, 38.1)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 30.8)
안정 질환 (SD)	5	18.5	(6.3, 38.1)	1	9.1	(0.2, 41.3)	3	27.3	(6.0, 61.0)	3	30.0	(6.7, 65.2)
질환 제어 (SD ≥ 6개월+CR+PR)	5	18.5	(6.3, 38.1)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 28.5)	1	10.0	(0.3, 44.5)
진행성 질환 (PD)	16	59.3	(38.8, 77.6)	8	72.7	(39.0, 94.0)	5	45.5	(16.7, 76.6)	4	40.0	(12.2, 73.8)
평가가능하지 않음 (NE) [‡]	0	0.0	(0.0, 12.8)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 28.5)	0	0.0	(0.0, 30.8)
평가하지 않음 ^{††}	1	3.7	(0.1, 19.0)	2	18.2	(2.3, 51.8)	3	27.3	(6.0, 61.0)	3	30.0	(6.7, 65.2)
[†] 클로퍼-피어슨 신뢰 구간 방법에 기초함. [‡] 평가가능하지 않음 (NE)은 CR 및 PR의 확인이 요구되는 경우의 대상체를 포함하고, 하기 대상체를 포함함 RECIST 1.1 가이드라인에 기초하여: (1) 영상화/측정을 전혀 행하지 않았거나 또는 제1 시점 및 후속 시점 둘 다에 단지 부분적 병변 측정만을 행한 대상체; (2) 제1 시점에 CR이지만 영상화/측정을 전혀 행하지 않았거나 또는 후속 시점에 SD 지속기간에 대한 최소 기준을 충족시키지 않으면서 단지 부분적 병변 측정만을 행한 대상체; (3) 제1 시점에 PR이지만 영상화/측정을 전혀 행하지 않았거나 또는 후속 시점에 SD 지속기간에 대한 최소 기준을 충족시키지 않으면서 단지 부분적 병변 측정만을 행한 대상체. ^{††} 평가하지 않음은 데이터 컷오프일에 기준선-후 평가가 없는 대상체를 포함함.												

[0574]

[0575] 표 19. 조사자 평가 FAS 집단에 기초한 최상의 전체 반응의 요약 (용량 증량에서의 초기 치료 단계)

반응 평가	hCD27.131A Q3W (용량 증량)			hCD27.131A Q3W + Pembro 200mg Q3W (용량 증량)		
	n	%	95% CI [†]	n	%	95% CI [†]
RECIST 1.1, 반응 확인 존재						
집단 내 대상체	25			30		
완전 반응 (CR)	0	0.0	(0.0, 13.7)	0	0.0	(0.0, 11.6)
부분 반응 (PR)	1	4.0	(0.1, 20.4)	3	10.0	(2.1, 26.5)
객관적 반응 (CR+PR)	1	4.0	(0.1, 20.4)	3	10.0	(2.1, 26.5)
안정 질환 (SD)	5	20.0	(6.8, 40.7)	12	40.0	(22.7, 59.4)
질환 제어 (SD ≥ 6개월+CR+PR)	3	12.0	(2.5, 31.2)	9	30.0	(14.7, 49.4)
진행성 질환 (PD)	16	64.0	(42.5, 82.0)	12	40.0	(22.7, 59.4)
평가가능하지 않음 (NE) [‡]	0	0.0	(0.0, 13.7)	0	0.0	(0.0, 11.6)
평가하지 않음 ^{††}	3	12.0	(2.5, 31.2)	3	10.0	(2.1, 26.5)
RECIST 1.1, 반응 확인 부재						
집단 내 대상체	25			30		
완전 반응 (CR)	0	0.0	(0.0, 13.7)	1	3.3	(0.1, 17.2)
부분 반응 (PR)	1	4.0	(0.1, 20.4)	4	13.3	(3.8, 30.7)
객관적 반응 (CR+PR)	1	4.0	(0.1, 20.4)	5	16.7	(5.6, 34.7)
안정 질환 (SD)	5	20.0	(6.8, 40.7)	10	33.3	(17.3, 52.8)
질환 제어 (SD ≥ 6개월+CR+PR)	3	12.0	(2.5, 31.2)	9	30.0	(14.7, 49.4)
진행성 질환 (PD)	16	64.0	(42.5, 82.0)	12	40.0	(22.7, 59.4)
평가가능하지 않음 (NE) [‡]	0	0.0	(0.0, 13.7)	0	0.0	(0.0, 11.6)
평가하지 않음 ^{††}	3	12.0	(2.5, 31.2)	3	10.0	(2.1, 26.5)
[†] 클로퍼-피어슨 신뢰 구간 방법에 기초함. [‡] 평가가능하지 않음 (NE)은 CR 및 PR의 확인이 요구되는 경우의 대상체를 포함하고, 하기 대상체를 포함한 RECIST 1.1 가이드라인에 기초하여: (1) 영상화/측정을 전혀 행하지 않았거나 또는 제1 시점 및 후속 시점 둘 다에 단지 부분적 병변 측정만을 행한 대상체; (2) 제1 시점에 CR이지만 영상화/측정을 전혀 행하지 않았거나 또는 후속 시점에 SD 지속기간에 대한 최소 기준을 충족시키지 않으면서 단지 부분적 병변 측정만을 행한 대상체; (3) 제1 시점에 PR이지만 영상화/측정을 전혀 행하지 않았거나 또는 후속 시점에 SD 지속기간에 대한 최소 기준을 충족시키지 않으면서 단지 부분적 병변 측정만을 행한 대상체. ^{††} 평가하지 않음은 데이터 컷오프일에 기준선-후 평가가 없는 대상체를 포함함.						

[0576]

[0577]

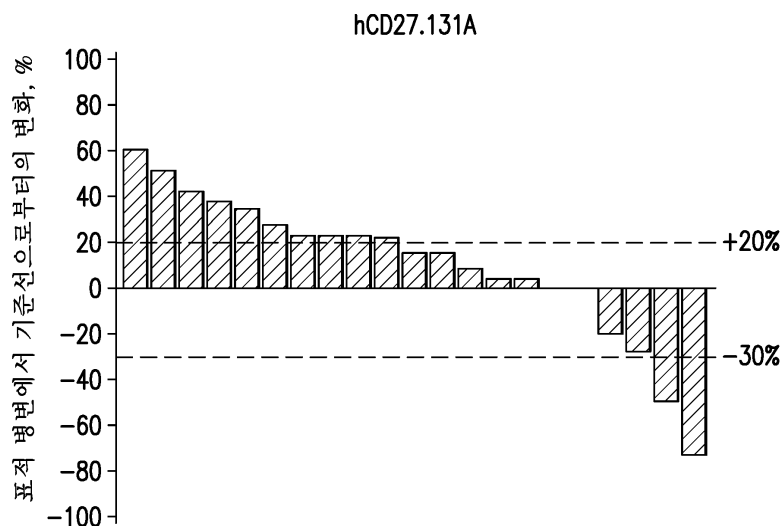
표 20. 조사자 평가 FAS 집단에 기초한 최상의 전체 반응의 요약 (용량 증량에서의 교차 단계)

반응 평가	hCD27.131A Q3W + Pembro 200mg Q3W (용량 증량)		
	n	%	95% CI†
RECIST 1.1, 반응 확인 존재			
집단 내 대상체	13		
완전 반응 (CR)	2	15.4	(1.9, 45.4)
부분 반응 (PR)	2	15.4	(1.9, 45.4)
객관적 반응 (CR+PR)	4	30.8	(9.1, 61.4)
안정 질환 (SD)	2	15.4	(1.9, 45.4)
질환 제어 (SD ≥ 6개월+CR+PR)	4	30.8	(9.1, 61.4)
진행성 질환 (PD)	7	53.8	(25.1, 80.8)
평가가능하지 않음 (NE)‡	0	0.0	(0.0, 24.7)
평가하지 않음 ††	0	0.0	(0.0, 24.7)
RECIST 1.1, 반응 확인 부재			
집단 내 대상체	13		
완전 반응 (CR)	2	15.4	(1.9, 45.4)
부분 반응 (PR)	3	23.1	(5.0, 53.8)
객관적 반응 (CR+PR)	5	38.5	(13.9, 68.4)
안정 질환 (SD)	1	7.7	(0.2, 36.0)
질환 제어 (SD ≥ 6개월+CR+PR)	5	38.5	(13.9, 68.4)
진행성 질환 (PD)	7	53.8	(25.1, 80.8)
평가가능하지 않음 (NE)‡	0	0.0	(0.0, 24.7)
평가하지 않음 ††	0	0.0	(0.0, 24.7)
† 클로피-피어슨 신뢰 구간 방법에 기초함. ‡ 평가가능하지 않음 (NE)은 CR 및 PR의 확인이 요구되는 경우의 대상체를 포함하고, 하기 대상체를 포함함 RECIST 1.1 가이드라인에 기초하여: (1) 영상화/측정을 전혀 행하지 않았거나 또는 제1 시점 및 후속 시점 둘 다에 단지 부분적 병변 측정만을 행한 대상체; (2) 제1 시점에 CR이지만 영상화/측정을 전혀 행하지 않았거나 또는 후속 시점에 SD 지속기간에 대한 최소 기준을 충족시키지 않으면서 단지 부분적 병변 측정만을 행한 대상체; (3) 제1 시점에 PR이지만 영상화/측정을 전혀 행하지 않았거나 또는 후속 시점에 SD 지속기간에 대한 최소 기준을 충족시키지 않으면서 단지 부분적 병변 측정만을 행한 대상체. †† 평가하지 않음은 데이터 컷오프일에 기준선-후 평가가 없는 대상체를 포함함.			

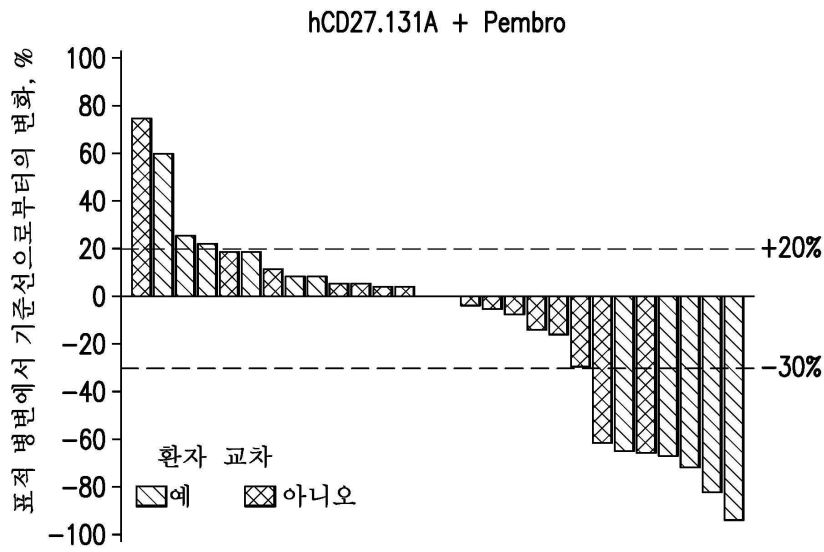
[0578]

도면

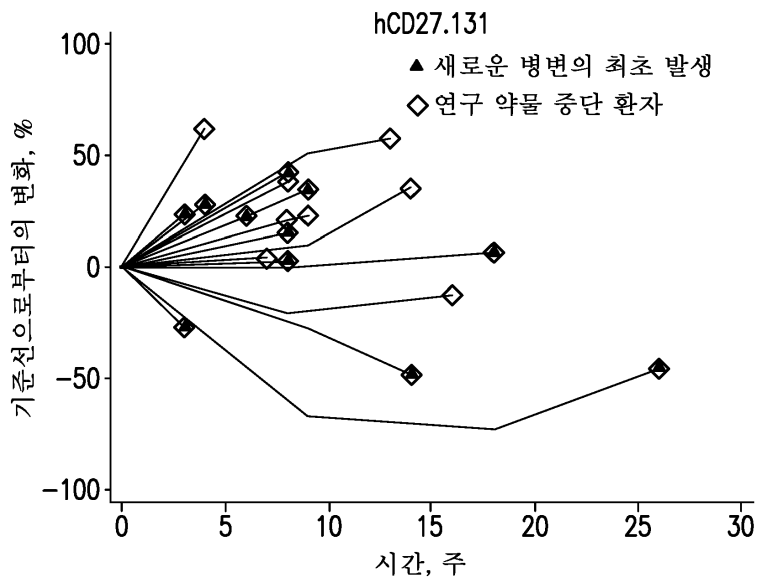
도면1a



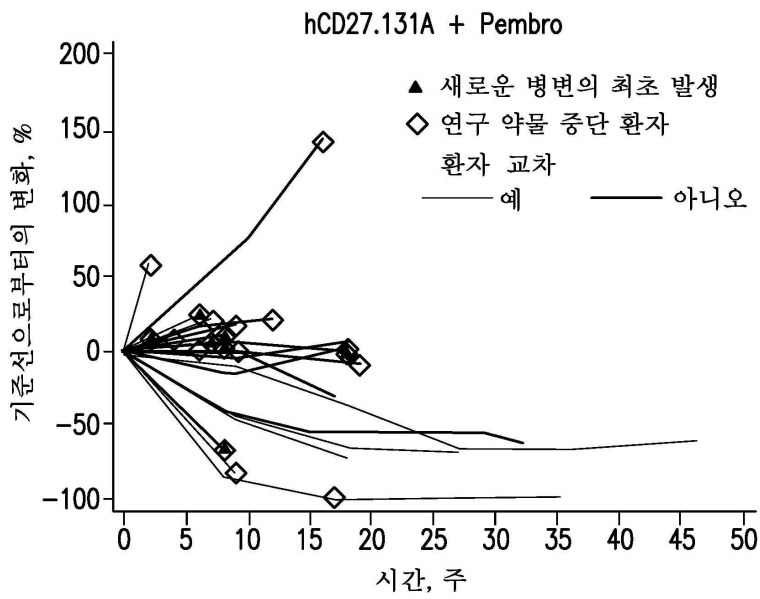
도면1b



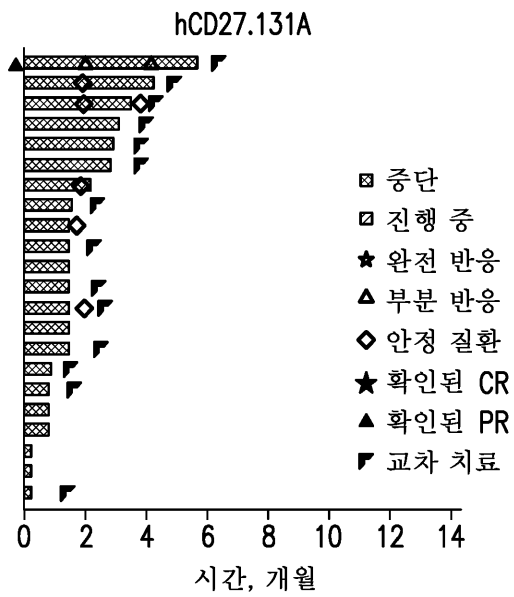
도면2a



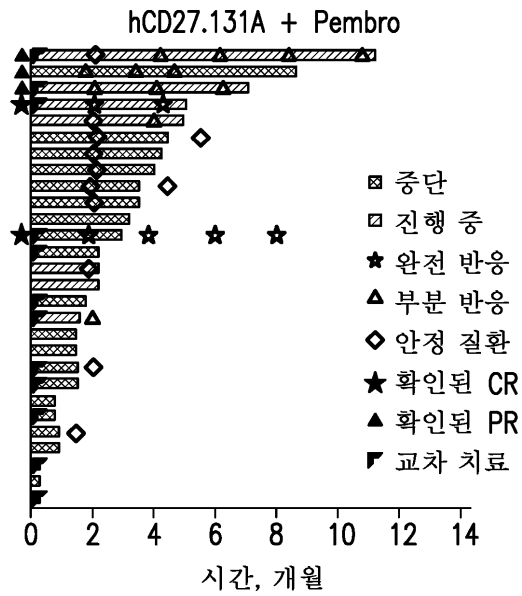
도면2b



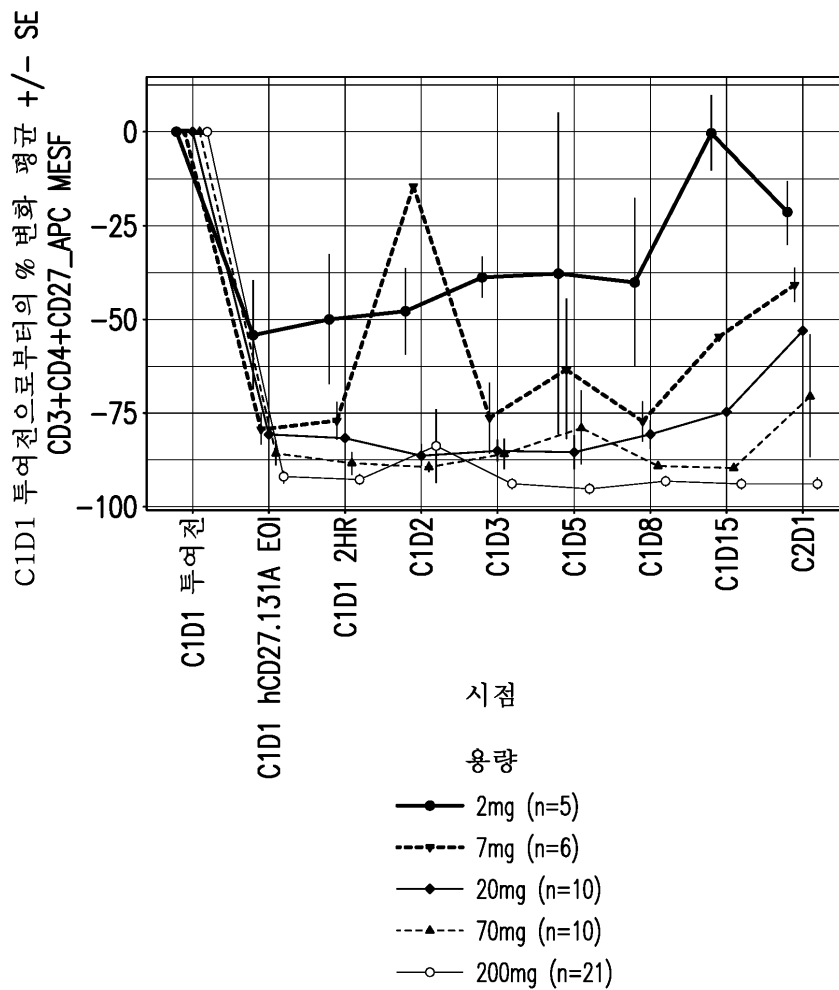
도면3a



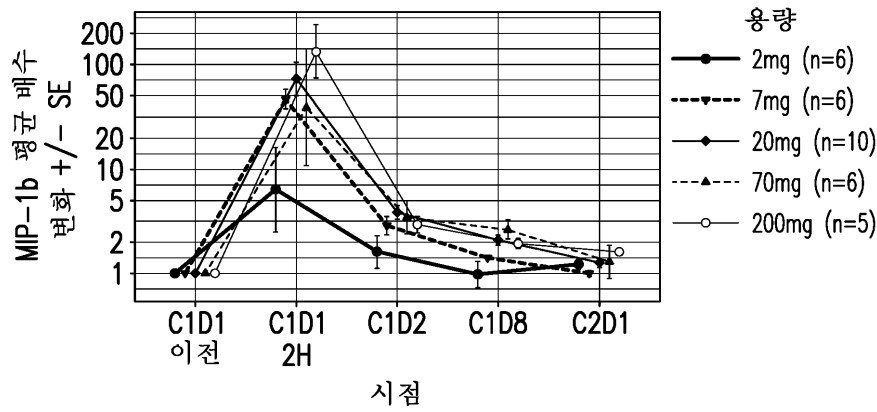
도면3b



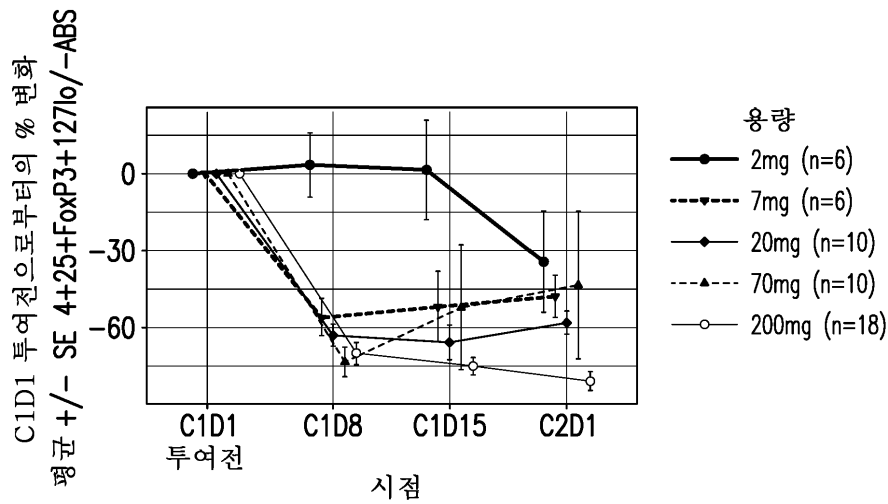
도면4



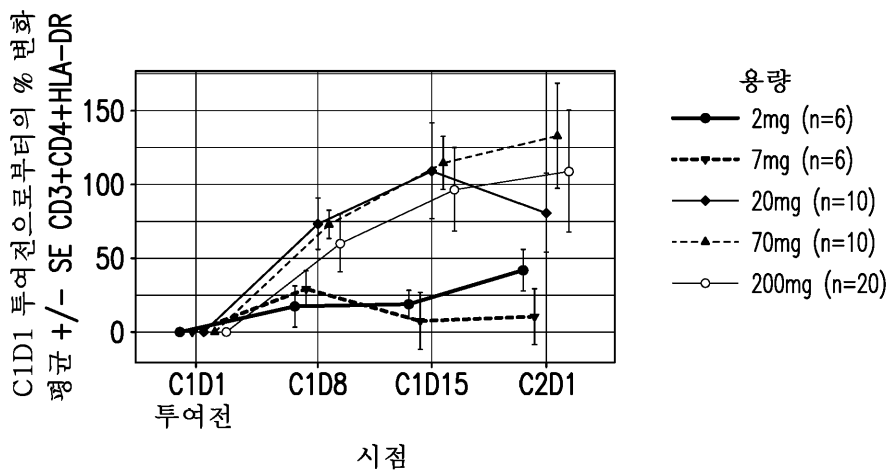
도면5a



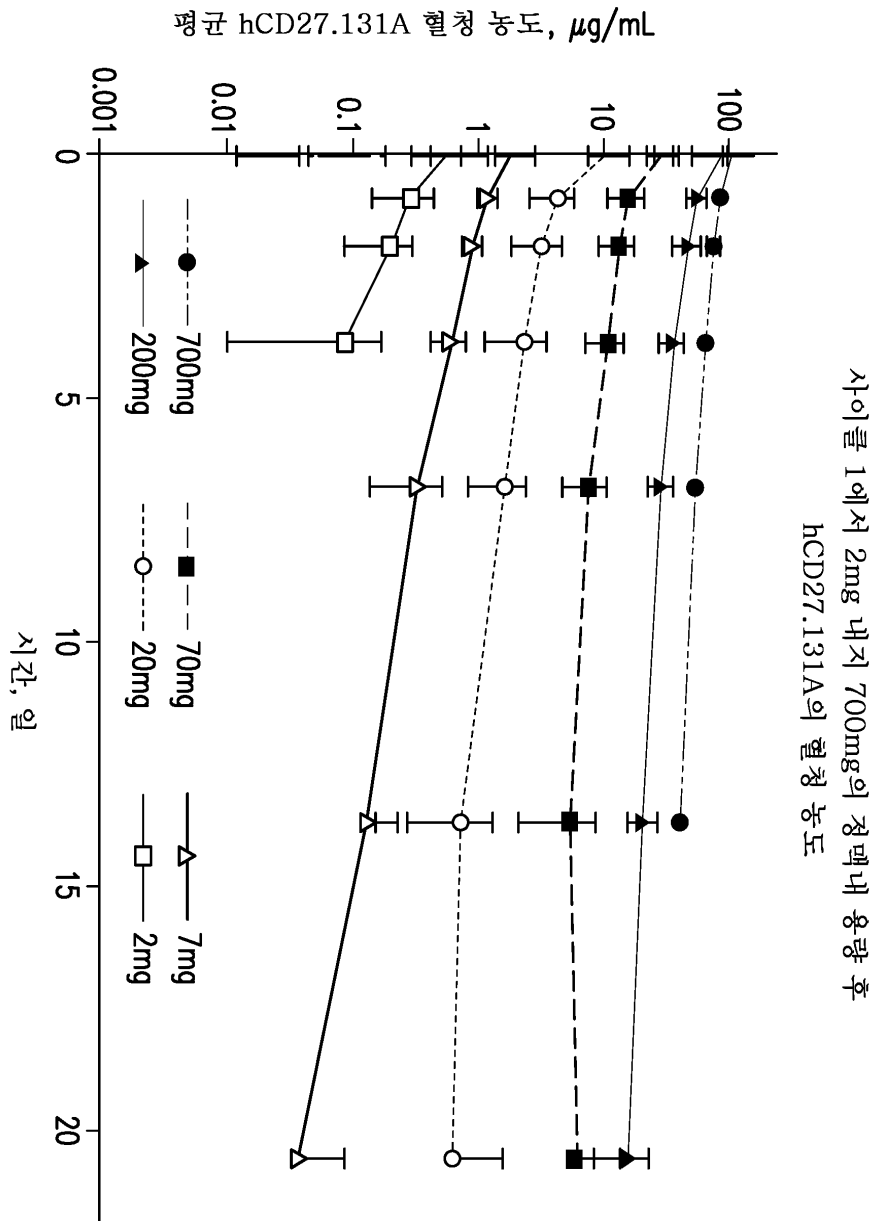
도면5b



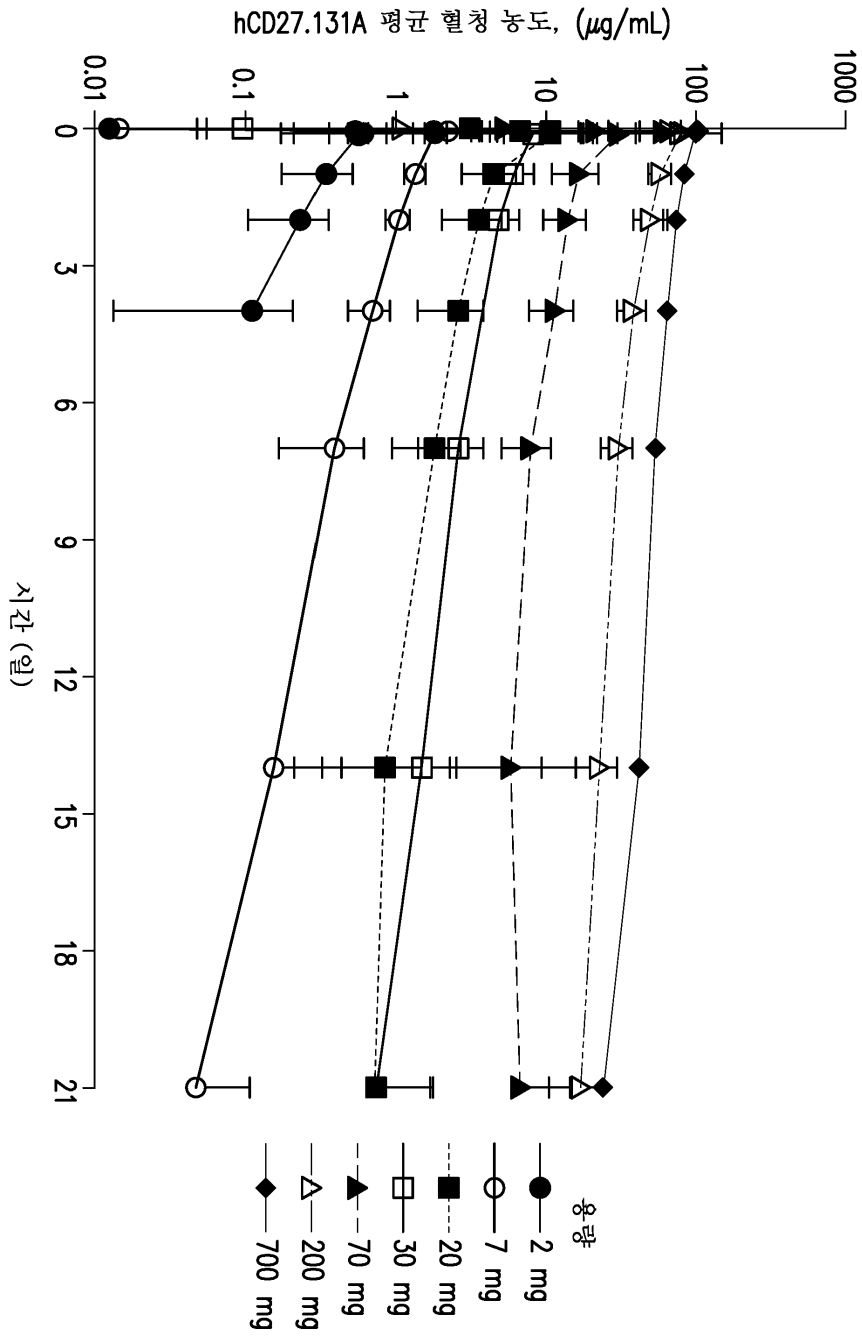
도면5c



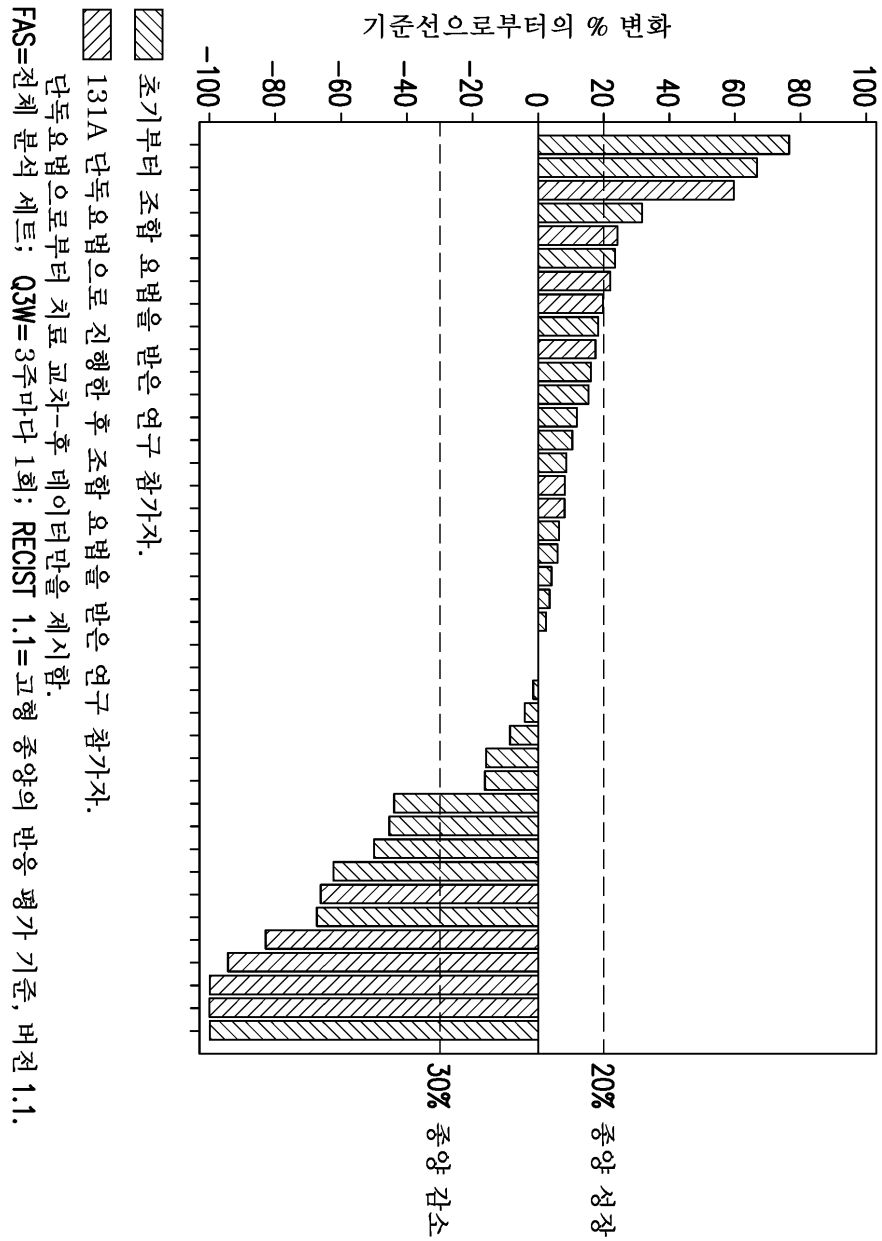
도면6a



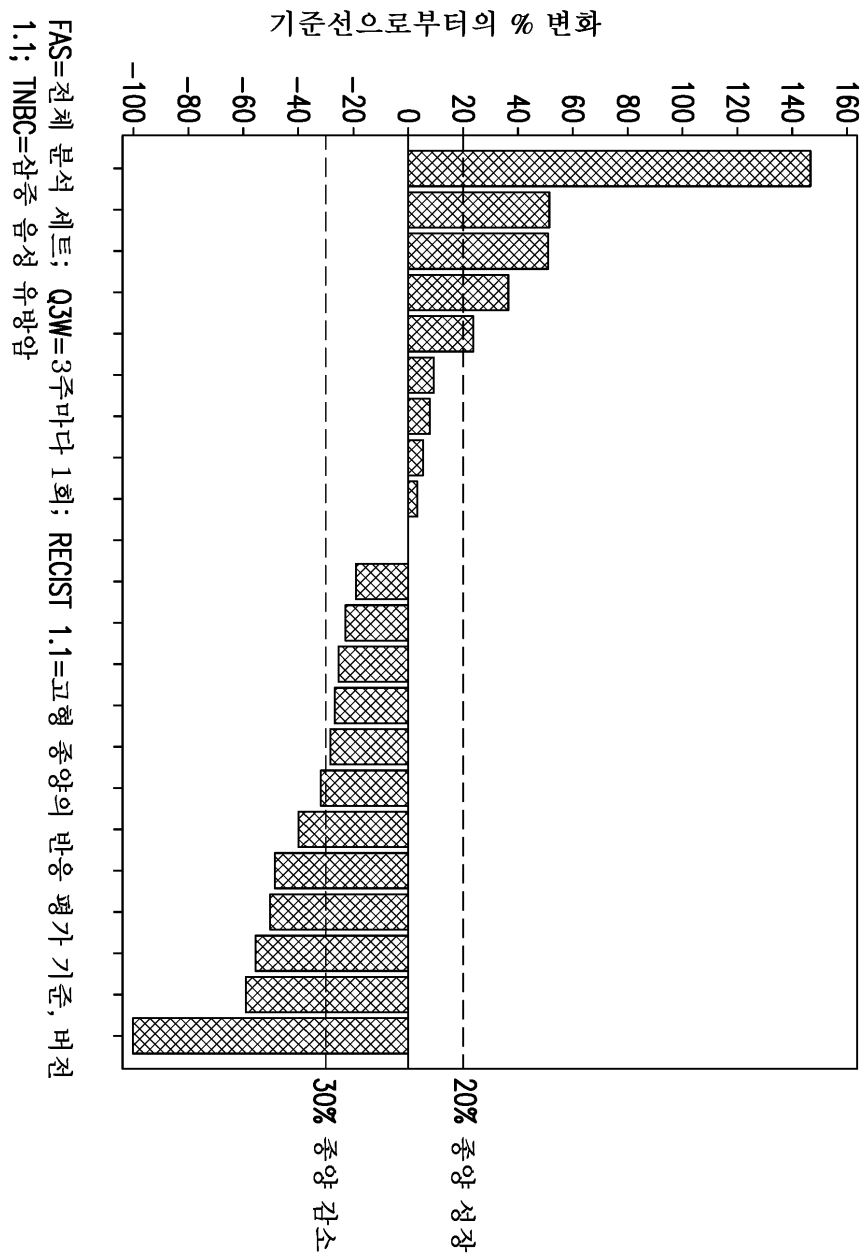
도면6b



도면7



도면8



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> MERCK SHARP & DOHME CORP.

Chartash, Elliott K.

Beebe, Amy M.

Cheung, Jason K.

Dobrenkov, Konstantin

Li, Claire H.

Wnek, Richard

<120> DOSING REGIMEN OF ANTI-CD27 ANTIBODIES FOR TREATMENT OF CANCER

<130> 25139-WO-PCT

<150> 62/929538

<151> 2019-11-01

<160> 20

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hCD27.131A

H - CDR1

<400> 1

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hCD27.131A

H - CDR2

<400> 2

Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hCD27.131A

H - CDR3

<400> 3

Glu Gly Asp Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hCD27.131A

L - CDR1

<400> 4

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hCD27.131A

L - CDR2

<400> 5

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hCD27.131A

L - CDR3

<400> 6

Gln Gln Trp Asn Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 7

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hCD27.131A variable heavy region/domain

<400> 7

Glu Ile 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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ile 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 Glu Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hCD27.131A heavy chain

<400> 8

Glu Ile 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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ile 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 Glu Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

 100 105 110
Thr Val Ser Ser

 115
<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hCD27.131A variable light region/domain

<400> 9

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

 $\langle 210 \rangle$ 10

<211> 213

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hCD27.131A light chain

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

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

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 11

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR1

<400> 11

Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR2

<400> 12

Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR3

<400> 13

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 14

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Region

<400> 14

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 15
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Light Chain
<400> 15

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 16

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR1

<400> 16

Asn Tyr Tyr Met Tyr

1 5

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR2

<400> 17

Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR3

<400> 18

Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 19

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Region

<400> 19

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val 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

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 20

<211> 350

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain

<400> 20

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

 50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350