



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월26일
(11) 등록번호 10-2710067
(24) 등록일자 2024년09월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2818 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2018-7037834
(22) 출원일자(국제) 2017년06월01일
심사청구일자 2020년06월01일
(85) 번역문제출일자 2018년12월27일
(65) 공개번호 10-2019-0008962
(43) 공개일자 2019년01월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/035521
(87) 국제공개번호 WO 2017/210473
국제공개일자 2017년12월07일
(30) 우선권주장
62/344,866 2016년06월02일 미국(US)
62/382,839 2016년09월02일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 372(4),
311-319(2014.12.06.) 1부.*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
씨젠 인크.
미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브
에스.이. 21823
(72) 발명자
파르사치, 베네데토
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
조지프슨, 네일
미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브 사우스
이스트 21823 시애틀 지네틱스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준

전체 청구항 수 : 총 6 항

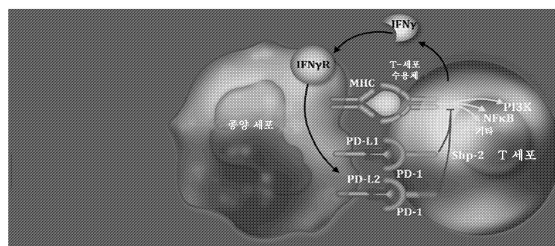
심사관 : 김수진

(54) 발명의 명칭 림프종 치료에서의 항-CD30 항체와 조합된 항-PD-1 항체의 용도

(57) 요약

본 출원은 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종을 갖는 환자에서 종양 면역 회피를 억제하는 2종의 PD-1-차단 항체인 니볼루맙 또는 엠브롤리주맙을 항 CD30 항체, 예컨대 브렌투시맙 베도틴과 조합하여 포함하는, 대상체에서 호지킨 림프종 또는 비 호지킨 림프종을 치료하는 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07K 16/2878 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

카오, 앤서니

미국 98074 워싱턴주 사마미쉬 노스이스트 25번 웨
 이 23707

헤이저, 라이언

미국 98258 워싱턴주 레이크 스티븐스 116번 애비
 뉴 사우스이스트 1032

(56) 선행기술조사문헌

NCT01896999(2016.05.10.) 1부.*
 EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY, 97(3),
 219-227(2016.05.30.) 1부.*
 Blood, 138(6), 427-438(2021.)
 KR101411165 B1
 KR1020220101010 A
 US06808710 B1
 US20060110383 A1
 US20090297518 A1
 WO2015069703 A1
 US20040213795 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

재발성 또는 불응성 호지킨 림프종을 앓는 대상체를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 니볼루맙을 포함하는 제약 조성물이며,

여기서 대상체에게

(a) 3 mg/kg의 니볼루맙; 및

(b) 1.8 mg/kg의 브렌톡시맙 베도틴

의 조합이 투여되고;

여기서 (i) 상기 브렌톡시맙 베도틴이 제1 21-일 주기의 제1일에 대상체에게 투여되고, (ii) 상기 니볼루맙 제1 21-일 주기의 제8일에 대상체에게 투여되며; (iii) 1.8 mg/kg의 브렌톡시맙 베도틴 및 3 mg/kg의 니볼루맙의 조합이 제2 21-일 주기, 제3 21-일 주기 및 제4 21-일 주기 각각의 제1일에 투여되고, 여기서 제2 21-일 주기, 제3 21-일 주기 및 제4 21-일 주기가 제1 21-일 주기 후에 연속으로 이어지며;

상기 니볼루맙 및 브렌톡시맙 베도틴은 정맥내로 투여되고;

상기 대상체는 (I) 동종 또는 자가 줄기 세포 이식을 받았거나, (II) 이전에 브렌톡시맙 베도틴으로 치료받았거나, (III) 이전에 PD-1, CTLA-4 또는 CD137 경로를 표적화하는 면역-종양학 요법으로 치료받았거나, (IV) 진행성 다초점성 백질뇌병증으로 진단받은 적이 있는 경우에는 배제되는 것인,

제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 호지킨 림프종이 CD30을 발현하는 1개 이상의 세포를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 호지킨 림프종 세포의 적어도 0.1%가 CD30을 발현하는 것인 제약 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 니볼루맙 및 브렌톡시맙 베도틴이 순차적으로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 호지킨 림프종이 PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다를 발현하는 1개 이상의 세포를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 6

(a) 3 mg/kg 투여량의 니볼루맙; 및

(b) 1.8 mg/kg 투여량의 브렌톡시맙 베도틴

을 포함하며,

재발성 또는 불응성 호지킨 림프종의 치료를 필요로 하는 대상체에서 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 기재된 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 키트.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 대상체에게 항-프래그멘화된 사멸-1 (PD-1) 항체 및 항-CD30 항체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 종양은 림프종으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 종양은 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종 또는 그의 조합으로부터 유래된다.

배경 기술

[0002] 인간 암은 수많은 유전적 및 후성적 변경을 보유하여, 면역계에 의해 잠재적으로 인식가능한 신생항원을 생성시킨다 (Sjoberg et al., (2006) Science 314:268-74). T 및 B 림프구로 구성된 적응 면역계는 다양한 종양 항원에 반응하는 광범위한 능력 및 정교한 특이성과 함께, 강력한 항암 잠재력을 갖는다. 추가로, 면역계는 상당한 가소성 및 기억 성분을 나타낸다. 모든 이들 적응 면역계 속성의 성공적인 활용은 면역요법을 모든 암 치료양식 중에서 특별한 것으로 만들 것이다.

[0003] 최근까지, 암 면역요법은 활성화된 이펙터 세포의 입양-전달, 관련 항원에 대한 면역화, 또는 비-특이적 면역-자극제, 예컨대 시토카인의 제공에 의해 항종양 면역 반응을 증진시키는 접근법에 상당한 노력을 집중시켰다. 그러나, 지난 십년간, 특이적 면역 체크포인트 경로 억제제를 개발하기 위한 집중적 노력은, 진행성 흑색종을 갖는 환자의 치료를 위해 CTLA-4에 결합하고 이를 억제하는 항체인 이필리무맙 (예르보이(YERVOY)®)의 개발 (Hodi et al., 2010 N Engl J Med 363:711-23) 및 프로그래밍된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 억제 PD-1/PD-1 리간드 경로를 차단하는 항체, 예컨대 니볼루맙 및 펌브롤리주맙 (이전에 램브롤리주맙; [USAN Council Statement, 2013])의 개발 (Topalian et al., N Engl J Med 366:2443-54 (2012a); Topalian et al., Curr Opin Immunol 24:207-12 (2012b); Topalian et al., J Clin Oncol 32(10):1020-30 (2014); Hamid et al., N Engl J Med 369:134-144 (2013); Hamid and Carvajal, Expert Opin Biol Ther 13(6):847-61 (2013); 및 McDermott and Atkins, Cancer Med 2(5):662-73 (2013))을 포함한, 암을 치료하기 위한 새로운 면역요법 접근법을 제공하기 시작하였다.

[0004] 면역 반응을 조절하는 다중 비-중복 분자 경로의 표적화 요법은 항종양 면역요법을 증진시킬 수 있다. 그러나, 모든 조합이 허용가능한 안전성 및/또는 효능을 갖지는 않는다. 단독요법 및 다른 면역요법 조합과 비교하여 항종양 면역 반응을 증진시키는, 허용가능한 안전성 프로파일 및 높은 효능을 갖는 조합 요법에 대한 필요성이 남아있다.

발명의 내용

[0005] 본 개시내용은 비-호지킨 림프종으로부터 유래된 종양을 앓는 대상체에게 (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD30에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분 ("항-CD30 항체")을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 말초 T-세포 림프종 (PTCL), 피부 T-세포 림프종 (CTCL) 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0006] 본 개시내용은 추가로 호지킨 림프종으로부터 유래된 종양을 앓는 대상체에게 (a) 항-PD-1 항체; 및 (b) 항-CD30 항체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 호지킨 림프종은 전형적 호지킨 림프종 (cHL)이다.

[0007] 일부 실시양태에서, 종양은 CD30을 발현하는 1개 이상의 세포를 포함한다. 특정 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 1%는 CD30을 발현한다.

[0008] 일부 실시양태에서, 항-CD30 항체는 CD30에의 결합에 대해 cAC10과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-CD30 항체는 cAC10을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CD30 항체는 치료제에 접합된 항-CD30 항체이다 ("항-CD30 항체-약물 접합체"). 특정 실시양태에서, 치료제는 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)를 포함한다. 하나의 특정한 실시양태에서, 항-CD30 항체는 브렌톡시맙 베도틴이다.

[0009] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맙과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 하나의 특정한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다.

[0010] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 2주마다 1회 적어도 약 3 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-CD30 항체는 약 3주마다 1회 1.8 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다.

[0011] 일부 실시양태에서, 종양은 PD-L1, PD-L2 또는 둘 다를 발현하는 1개 이상의 세포를 포함한다.

[0012] 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 1종의 선행 화학요법 치료를 받았다. 특정 실시양태에서, 대상체는 선행 화학요법 치료에 반응하지 않았다.

[0013] 일부 실시양태에서, 방법은 환자에게 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체를 투여한 후 줄기 세포 이식을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0014] 본 개시내용은 추가로 (a) 약 4 mg 내지 약 500 mg 범위의 투여량의 항-PD-1 항체; (b) 약 0.1 mg 내지 약 500 mg 범위의 투여량의 항-CD30 항체; 및 (c) 방법에서 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체를 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 앓을 앓는 대상체를 치료하기 위한 키트에 관한 것이다.

[0015] 본 개시내용은 추가로 (a) 약 4 mg 내지 약 500 mg 범위의 투여량의 항-PD-1 항체; (b) 약 0.1 mg 내지 약 500 mg 범위의 투여량의 브렌톡시맙 베도틴; 및 (c) 방법에서 항-PD-1 항체 및 브렌톡시맙 베도틴을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 림프종을 앓는 대상체를 치료하기 위한 키트에 관한 것이다.

[0016] 실시양태

[0017] E1. 비-호지킨 림프종으로부터 유래된 종양을 앓는 대상체에게 (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD30에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분 ("항-CD30 항체")을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법.

[0018] E2. 실시양태 E1에 있어서, 비-호지킨 림프종이 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종인 방법.

[0019] E3. 실시양태 E1 또는 E2에 있어서, 비-호지킨 림프종이 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 말초 T-세포 림프

종 (PTCL), 피부 T-세포 림프종 (CTCL) 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

- [0020] E4. 호지킨 림프종으로부터 유래된 종양을 앓는 대상체에게 (a) 항-PD-1 항체; 및 (b) 항-CD30 항체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법.
- [0021] E5. 실시양태 E4에 있어서, 호지킨 림프종이 전형적 호지킨 림프종 (cHL)인 방법.
- [0022] E6. 실시양태 E1 내지 E5 중 어느 하나에 있어서, 종양이 CD30을 발현하는 1개 이상의 세포를 포함하는 것인 방법.
- [0023] E7. 실시양태 E6에 있어서, 종양 세포의 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%가 CD30을 발현하는 것인 방법.
- [0024] E8. 실시양태 E6 또는 E7에 있어서, 종양 세포의 약 적어도 1%가 CD30을 발현하는 것인 방법.
- [0025] E9. 실시양태 E1 내지 E8 중 어느 하나에 있어서, 투여가 종양을 치료하는 것인 방법.
- [0026] E10. 실시양태 E1 내지 E9 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체가 CD30에의 결합에 대해 cAC10과 교차-경쟁하는 것인 방법.
- [0027] E11. 실시양태 E1 내지 E9 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체가 cAC10을 포함하는 것인 방법.
- [0028] E12. 실시양태 E1 내지 E11 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체가 치료제에 접합된 항-CD30 항체 ("항-CD30 항체-약물 접합체")인 방법.
- [0029] E13. 실시양태 E12에 있어서, 치료제가 항신생물제를 포함하는 것인 방법.
- [0030] E14. 실시양태 E13에 있어서, 항신생물제가 항유사분열제인 방법.
- [0031] E15. 실시양태 E12 내지 E14 중 어느 하나에 있어서, 치료제가 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)를 포함하는 것인 방법.
- [0032] E16. 실시양태 E12 내지 E15 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체-약물 접합체가 치료제와 항체 사이에 링커를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0033] E17. 실시양태 E16에 있어서, 링커가 절단가능한 링커인 방법.
- [0034] E18. 실시양태 E1 내지 E17 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체가 브렌톡시맵 베도틴인 방법.
- [0035] E19. 실시양태 E1 내지 E18 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맵과 교차-경쟁하는 것인 방법.
- [0036] E20. 실시양태 E1 내지 E19 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맵과 동일한 에피토프에 결합하는 것인 방법.
- [0037] E21. 실시양태 E1 내지 E20 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 모노클로날 항체 또는 그의 부분인 방법.
- [0038] E22. 실시양태 E1 내지 E21 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 방법.
- [0039] E23. 실시양태 E1 내지 E22 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맵인 방법.
- [0040] E24. 실시양태 E1 내지 E22 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 펙트폴리주맵인 방법.
- [0041] E25. 실시양태 E1 내지 E24 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 약 1, 2 또는 3주마다 1회 적어도 약 0.1 mg/kg 내지 적어도 약 10.0 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0042] E26. 실시양태 E25에 있어서, 항-PD-1 항체가 약 2주마다 1회 적어도 약 3 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0043] E27. 실시양태 E1 내지 E24 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.

- [0044] E28. 실시양태 E1 내지 E24 및 E27 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 적어도 약 200 mg, 적어도 약 220 mg, 적어도 약 240 mg, 적어도 약 260 mg, 적어도 약 280 mg, 적어도 약 300 mg, 적어도 약 320 mg, 적어도 약 340 mg, 적어도 약 360 mg, 적어도 약 380 mg, 적어도 약 400 mg, 적어도 약 420 mg, 적어도 약 440 mg, 적어도 약 460 mg, 적어도 약 480 mg, 적어도 약 500 mg 또는 적어도 약 550 mg의 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0045] E29. 실시양태 E1 내지 E24, E27 및 E28 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 1, 2, 3 또는 4주마다 약 1회 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0046] E30. 실시양태 E1 내지 E29 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 임상 이익이 관찰되는 한 또는 다루기 힘든 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지 투여되는 것인 방법.
- [0047] E31. 실시양태 E1 내지 E30 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체가 약 1, 2 또는 3주마다 1회 적어도 약 0.1 mg/kg 내지 적어도 약 180 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0048] E32. 실시양태 E1 내지 E31 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체가 약 1, 2 또는 3주마다 1회 적어도 약 1.0 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0049] E33. 실시양태 E1 내지 E32 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체가 약 3주마다 1회 적어도 약 2 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0050] E34. 실시양태 E1 내지 E32 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체가 약 3주마다 1회 1.8 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0051] E35. 실시양태 E1 내지 E34 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체가 임상 이익이 관찰되는 한 또는 다루기 힘든 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지 투여되는 것인 방법.
- [0052] E36. 실시양태 E1 내지 E35 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 및 항-CD30 항체가 정맥내 투여를 위해 제제화되는 것인 방법.
- [0053] E37. 실시양태 E1 내지 E36 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 및 항-CD30 항체가 순차적으로 투여되는 것인 방법.
- [0054] E38. 실시양태 E1 내지 E37 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 및 항-CD30 항체가 서로 30분 이내에 투여되는 것인 방법.
- [0055] E39. 실시양태 E1 내지 E38 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 항-CD30 항체 전에 투여되는 것인 방법.
- [0056] E40. 실시양태 E1 내지 E39 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체가 항-PD-1 항체 전에 투여되는 것인 방법.
- [0057] E41. 실시양태 E1 내지 E36 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체가 개별 조성물로 공동으로 투여되는 것인 방법.
- [0058] E42. 실시양태 E1 내지 E36 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체가 공동 투여를 위해 단일 조성물로서 혼합되는 것인 방법.
- [0059] E43. 실시양태 E1 내지 E42 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 치료량 미만의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0060] E44. 실시양태 E1 내지 E43 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체가 치료량 미만의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0061] E45. 실시양태 E1 내지 E44 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체가 각각 치료량 미만의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0062] E46. 실시양태 E1 내지 E45 중 어느 하나에 있어서, 종양이 PD-L1, PD-L2 또는 둘 다를 발현하는 1개 이상의 세포를 포함하는 것인 방법.
- [0063] E47. 실시양태 E1 내지 E46 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 초기 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2

년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년 또는 적어도 약 5년의 무진행 생존을 나타내는 것인 방법.

- [0064] E48. 실시양태 E1 내지 E47 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체가 애드세트리스(ADCETRIS)®인 방법.
- [0065] E49. 실시양태 E1 내지 E48 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 옴디보(OPDIVO)®인 방법.
- [0066] E50. 실시양태 E1 내지 E49 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 적어도 1종의 선행 화학요법 치료를 받은 것인 방법.
- [0067] E51. 실시양태 E1 내지 E50 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 적어도 2종의 선행 화학요법 치료를 받은 것인 방법.
- [0068] E52. 실시양태 E1 내지 E51 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 선행 화학요법 치료에 반응하지 않은 것인 방법.
- [0069] E53. 실시양태 E1 내지 E52 중 어느 하나에 있어서, 환자에게 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체를 투여한 후 줄기 세포 이식을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0070] E54. 실시양태 E53에 있어서, 줄기 세포 이식이 자가 줄기 세포를 포함하는 것인 방법.
- [0071] E55. (a) 약 4 mg 내지 약 500 mg 범위의 투여량의 항-PD-1 항체; (b) 약 0.1 mg 내지 약 500 mg 범위의 투여량의 항-CD30 항체; 및 (c) 실시양태 E1 내지 E54 중 어느 것의 방법에서 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체를 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 암을 앓는 대상체를 치료하기 위한 키트.
- [0072] E56. (a) 약 4 mg 내지 약 500 mg 범위의 투여량의 항-PD-1 항체; (b) 약 0.1 mg 내지 약 500 mg 범위의 투여량의 브렌톡시맵 베도틴; 및 (c) 실시양태 E1 내지 E54 중 어느 것의 방법에서 항-PD-1 항체 및 브렌톡시맵 베도틴을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 림프종을 앓는 대상체를 치료하기 위한 키트.
- [0073] E57. 실시양태 E4 내지 E54 중 어느 하나에 있어서, 호지킨 림프종이 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종인 방법.
- [0074] E58. 실시양태 E25에 있어서, 항-PD-1 항체가 약 3주마다 1회 적어도 약 3 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0075] E59. 실시양태 E1 내지 E24 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체가 제1 21-일 주기의 제1일에 대상체에게 투여되고, 항-PD-1 항체가 제1 21-일 주기의 제8일에 대상체에게 투여되는 것인 방법.
- [0076] E60. 실시양태 E59에 있어서, 제2 21-일 주기, 제3 21-일 주기 및 제4 21-일 주기 각각의 제1일에 항-CD30 항체 및 항-PD-1 항체의 조합을 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 제2 21-일 주기, 제3 21-일 주기 및 제4 21-일 주기는 제1 21-일 주기 후에 연속으로 이어지는 것인 방법.
- [0077] E61. 실시양태 E59 또는 E60에 있어서, 항-CD30 항체가 약 1.8 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0078] E62. 실시양태 E59 내지 E61 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 약 3 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0079] E63. 실시양태 E59 내지 E62 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체, 항-PD-1 항체, 또는 항-CD30 항체 및 항-PD-1 항체 둘 다가 대상체에게 정맥내로 투여되는 것인 방법.
- [0080] E64. 실시양태 E59 내지 E63 중 어느 하나에 있어서, 항-CD30 항체가 브렌톡시맵 베도틴을 포함하는 것인 방법.
- [0081] E65. 실시양태 E59 내지 E64 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맵을 포함하는 것인 방법.

도면의 간단한 설명

- [0082] 도 1은 PD-1 경로 및 니볼루맵의 작용 방식의 개략적 도면을 보여준다. MHC = 주요 조직적합성 복합체; NFKB = 핵 인자 카파 B; PI3K = 포스포이노시티드-3 키나제; Shp2 = Src 상동성 2 도메인-함유 티로신 포스파타제.

도 2는 브렌톡시맵 베도틴의 작용 메카니즘 및 2차 효과의 개략적 도면을 보여준다.

도 3은 니볼루맵과 조합된 브렌톡시맵 베도틴 (BV)의 I/II상 임상 시험에 대한 연구 설계 및 치료 스케줄을 보여준다.

도 4는 니볼루맵과 조합된 브렌톡시맵 베도틴 (BV)의 I/II상 임상 시험에 대한 치료 스케줄을 보여준다.

도 5A 및 5B는 니볼루맵과 조합된 브렌톡시맵 베도틴 (BV)으로 치료된 환자의 종양 반응을 보여준다. CR은 완전 반응을 의미하고; PR은 부분 반응을 의미하고; SD는 대사 반응 부재를 의미하고; PD는 진행성 질환을 의미한다.

도 6A-6D는 니볼루맵과 조합된 브렌톡시맵 베도틴 (BV)으로 치료된 환자의 면역계의 프라이밍을 보여준다. 혈청 TARC 수준은 기준선과 비교하여, 단일 작용제 BV 투여 후 및 BV 및 니볼루맵 투여 후에 유의하게 더 낮았다 (도 6A). T-세포 케모카인 IP10 수준은 C1D1 BV 후 및 C1D8 니볼루맵 투여 후에 유의하게 더 높았다 (도 6B). 염증유발 시토카인 IL-18 수준은 C1D1 BV 투여 후에 유의하게 더 높았고, BV 및 니볼루맵 투여로 안정하게 유지되었다 (도 6C). 염증유발 시토카인, 예컨대 IFN γ 는 기준선과 비교하여, BV 및 니볼루맵 투여 (C1D15) 후에 유의하게 더 높았다 (도 6D).

도 7A-7C는 말초 혈액 면역표현형결정을 보여준다. 단일 작용제 BV 투여 후에 감소된 T 헬퍼 하위세트, 예컨대 Treg (도 7A), 활성화된 CD4+ T 세포 (도 7B) 및 증식하는 CD4+ T 세포 (도 7C)는 BV 및 니볼루맵 조합 투여 후에 확장되었다.

도 8은 BV 및 니볼루맵 투여와 연관된 유해 사건을 보여준다.

도 9는 BV 및 니볼루맵 투여와 연관된 주입-관련 반응 (IRR)을 보여준다.

도 10은 니볼루맵과 조합된 브렌톡시맵 베도틴 (BV)의 III상 임상 시험에 대한 연구 설계 및 치료 스케줄을 보여준다.

도 11은 BV-사멸된 A20 마우스 림프종 면역화가 항종양 보호를 부여한다는 것을 보여준다.

도 12A 및 12B는 BV-사멸된 세포에 의해 면역화된 마우스로부터의 T 세포 전달이 보호 면역을 제공한다는 것을 보여준다.

도 13은 BV 및 니볼루맵 조합 요법과 연관된 개선된 종양 클리어런스 및 생존을 보여준다.

도 14A-14D는 BV 및 니볼루맵 조합 요법 후 자가 종양 내로의 면역 세포 침윤을 보여준다. 종양 질량 (도 14A) 및 총 세포 수 (도 14B)에 비교한 CD8+ T 세포 및 NK 세포 수는 BV 및 니볼루맵 조합 투여 후에 증가되었다. CD8+ T 세포 및 LCL 종양 세포는 PD-1 (도 14C) 및 PD-L1 (도 14D)의 증가된 수준을 발현하였다. TIL = 종양 침윤 림프구; PBMC = 말초 혈액 단핵 세포.

도 15A-15B는 BV가 단독으로 및 니볼루맵과 조합되어 면역-매개 종양 클리어런스를 증진시킨다는 것을 보여준다. 상대 종양 부피는 치료 후 시간 경과에 따라 감소하였고 (도 15A), 평균 종양 부피는 BV 및 니볼루맵의 조합을 사용한 치료 후 실질적으로 감소하였다 (도 15B). BV = 브렌톡시맵 베도틴; Nivo = 니볼루맵; PBMC = 말초 혈액 단핵 세포; hIgG-MMAE = 대조군.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0083] 본 개시내용은 대상체에게 항-프래그멘트화된 사멸-1 (PD-1) 항체 및 항-CD30 항체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 종양은 림프종으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 종양은 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종 또는 그의 조합으로부터 유래된다.

[0084] 용어

[0085] 본 개시내용이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 본원에 달리 명백하게 제공된 경우를 제외하고는, 각각의 하기 용어는 하기 제시된 의미를 가질 것이다. 추가의 정의가 본 출원 전반에 걸쳐 제시된다.

[0086] 본원에서 사용된 경우의 용어 "및/또는"은 2개의 명시된 특색 또는 성분 각각을 함께 또는 따로따로 구체적으로 개시하는 것으로서 여겨져야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A" (단독), 및 "B" (단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 하기 측면 각각을 포괄하는 것으로 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).

[0087] 측면이 언어 "포함하는"을 사용하여 본원에 기재된 경우에, "로 이루어진" 및/또는 "로 본질적으로 이루어진"과

관련하여 기재된 다른 유사한 측면이 또한 제공되는 것으로 이해된다.

- [0088] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 관련된 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌 [the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]은 통상의 기술자에게 본 개시내용에 사용된 많은 용어에 대한 일반 사전들을 제공한다.
- [0089] 단위, 접두어, 및 기호는 시스템 인터내셔널 드 유니테스 (SI) 허용 형태로 나타내어진다. 수치 범위는 범위를 정의하는 수를 포함한다. 본원에 제공된 표제는 본 개시내용의 다양한 측면을 제한하는 것이 아니며, 이는 본 명세서를 전체로서 참조할 수 있다. 따라서, 바로 하기에 정의되는 용어는 본 명세서를 그 전체로 참조하여 보다 충분히 정의된다.
- [0090] "투여하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 어느 것을 사용하여 치료제를 대상체에게 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 항-PD-1 항체에 대한 예시적인 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척수 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 투여를 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의한, 경장 및 국소 투여 이외의 다른 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막의 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함한다. 치료제는 비-비경구 경로를 통해 또는 경구로 투여될 수 있다. 다른 비-비경구 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비강내, 질, 직장, 설하 또는 국소 투여 경로를 포함한다. 투여는 또한, 예를 들어 1회, 복수회, 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.
- [0091] 본원에 사용된 "유해 사건" (AE)은 의학적 치료의 사용과 연관된, 임의의 바람직하지 않고 일반적으로 의도되지 않거나 원하지 않는 징후 (비정상적 실험실 발견 포함), 증상, 또는 질환이다. 의학적 치료는 1건 이상의 연관된 AE를 가질 수 있고 각각의 AE는 동일하거나 상이한 수준의 중증도를 가질 수 있다. "유해 사건을 변경할" 수 있는 방법에 대한 언급은 상이한 치료 요법의 사용과 연관된 1건 이상의 AE의 발생률 및/또는 중증도를 감소시키는 치료 요법을 의미한다.
- [0092] "항체" (Ab)는 비제한적으로, 항원에 특이적으로 결합하고 디설피드 결합에 의해 상호연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 당단백질 이뮤노글로불린, 또는 그의 항원-결합 부분을 포함할 것이다. 각각의 H 쇠는 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H 로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 적어도 3개의 불변 도메인, C_{H1} , C_{H2} 및 C_{H3} 을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 V_L 로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 불변 도메인, C_L 을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 명명되는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는, 상보성 결정 영역 (CDR)으로 명명되는 추가변성 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 는 아미노-말단에서 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 포함한 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다.
- [0093] 이뮤노글로불린은 IgA, 분비형 IgA, IgG 및 IgM을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 임의의 통상적으로 공지된 이소형으로부터 유래될 수 있다. IgG 하위부류는 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "이소형"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 항체 부류 또는 하위부류 (예를 들어, IgM 또는 IgG1)를 지칭한다. 용어 "항체"는, 예로서, 자연 발생 및 비-자연 발생 항체 둘 다; 모노클로날 및 폴리클로날 항체; 키메라 및 인간화 항체; 인간 또는 비-인간 항체; 완전 합성 항체; 및 단일 쇠 항체를 포함한다. 비-인간 항체는 인간에서 그의 면역원성이 감소하도록 재조합 방법에 의해 인간화될 수 있다. 명백하게 언급되지 않는 경우, 및 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 용어 "항체"는 또한 상기 언급된 이뮤노글로불린 중 어느 것의 항원-결합 단편 또는 항원-결합 부분을 포함하고, 1가 및 2가 단편 또는 부분, 및 단일 쇠 항체를 포함한다.
- [0094] "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭한다 (예를 들어, PD-1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 PD-1 이외의 다른 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음).

그러나, PD-1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원, 예컨대 상이한 종으로부터의 PD-1 분자와 교차-반응성을 가질 수 있다. 더욱이, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화합물이 실질적으로 없을 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 또 다른 작용제 (예를 들어, 소분자 약물)에 부착된 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-CD30 항체는 항-CD30 항체와 소분자 약물 (예를 들어, MMAE)과의 접합체를 포함한다.

[0095] 용어 "모노클로날 항체" (mAb)는 단일 분자 조성의 항체 분자, 즉, 1차 서열이 본질적으로 동일하고 특정한 에피토프에 대해 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타내는 항체 분자의 비-자연 발생 체제를 지칭한다. 모노클로날 항체는 단리된 항체의 예이다. 모노클로날 항체는 하이브리도마, 재조합, 트랜스제닉, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 기술에 의해 생산될 수 있다.

[0096] "인간 항체" (HuMAb)는 FR 및 CDR 둘 다가 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 것인 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 추가로, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우에, 불변 영역도 또한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된다. 본 개시내용의 인간 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 중, 예컨대 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 그래프팅된 것인 항체를 포함하는 것으로 의도되지는 않는다. 용어 "인간 항체" 및 "완전 인간 항체"는 동의어로 사용된다.

[0097] "인간화 항체"는 비-인간 항체의 CDR 밖의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두가 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 상응하는 아미노산으로 대체된 것인 항체를 지칭한다. 인간화 형태의 항체의 한 실시양태에서, CDR 밖의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두는 인간 이뮤노글로불린으로부터의 아미노산으로 대체된 반면에 1개 이상의 CDR 내의 일부, 대부분 또는 모든 아미노산은 변화되지 않는다. 특정한 항원에 결합하는 항체의 능력을 제거하지 않는 한, 아미노산의 적은 부가, 결실, 삽입, 치환 또는 변형은 허용가능하다. "인간화 항체"는 원래 항체의 경우와 유사한 항원 특이성을 유지한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체의 CDR은 비-인간, 포유동물 항체로부터의 CDR을 함유한다. 다른 실시양태에서, 인간화 항체의 CDR은 조작된, 합성 항체로부터의 CDR을 함유한다.

[0098] "키메라 항체"는 가변 영역은 한 종으로부터 유래되고 불변 영역은 또 다른 종으로부터 유래된 것인 항체, 예컨대 가변 영역은 마우스 항체로부터 유래되고 불변 영역은 인간 항체로부터 유래된 것인 항체를 지칭한다.

[0099] "항-항원 항체"는 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 예를 들어, 항-PD-1 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고 항-CD30 항체는 CD30에 특이적으로 결합한다.

[0100] 항체의 "항원-결합 부분" (또한 "항원-결합 단편"으로 불림)은 전체 항체에 의해 결합되는 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 항체의 1개 이상의 단편을 지칭한다.

[0101] "암"은 신체 내 비정상 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 다양한 질환의 광범위한 군을 지칭한다. "암" 또는 "암 조직"은 종양을 포함할 수 있다. 비조절된 세포 분열 및 성장은 이웃 조직을 침습하는 악성 종양의 형성을 일으키고 또한 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 원위 부분으로 전이할 수 있다. 전이 후, 원위 종양은 전이된 종양"으로부터 유래된" 것으로 언급될 수 있다. 예를 들어, 비-호지킨 림프종"으로부터 유래된 종양"은 전이된 비-호지킨 림프종의 결과인 종양을 지칭한다. 원위 종양이 전이된 종양으로부터 유래되기 때문에, 종양"으로부터 유래된" 것은 또한 전이된 종양을 포함할 수 있으며, 예를 들어 비-호지킨 림프종으로부터 유래된 종양은 비-호지킨 림프종을 포함할 수 있다.

[0102] "CD30" 또는 "TNFRSF8"은 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리의 구성원인 수용체를 지칭한다. CD30은 활성화된 CD4+ 및 CD8+ T 세포 및 B 세포, 및 바이러스-감염된 림프구 상에서 발현되는 막형단 당단백질이다. CD30은 TRAF2 및 TRAF3과 상호작용하여 NF- κ B의 활성화를 유도하는 신호 전달을 매개한다. CD30은 아포토시스의 양성 조절제로서 작용하고, 그것은 자가-반응성 CD8 이펙터 T 세포의 증식 잠재력을 제한하는 것으로 밝혀졌다. CD30은 또한 호지킨 림프종 (CD30이 리드-스틴버그 세포에 의해 발현됨) 및 비-호지킨 림프종 (예를 들어, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 말초 T-세포 림프종 (PTCL), 및 피부 T-세포 림프종 (CTCL))을 포함한 다양한 형태의 림프종에 의해 발현된다.

[0103] 용어 "면역요법"은 면역 반응을 유도하거나, 증진시키거나, 억제하거나 또는 달리 변형시키는 것을 포함하는 방법에 의해, 질환을 앓거나, 질환에 걸릴 위험이 있거나 또는 질환의 재발을 앓고 있는 대상체를 치료하는 것을 지칭한다.

[0104] 대상체의 "치료" 또는 "요법"은 질환과 연관된 증상, 합병증, 상태 또는 생화학적 징후의 발병, 진행, 발달, 중

증도 또는 재발을 역전시키거나, 완화시키거나, 호전시키거나, 억제하거나, 저속화하거나 또는 방지하는 것을 목적으로 대상체에 대해 수행되는 임의의 유형의 기술 또는 과정, 또는 그에 대한 활성제의 투여를 지칭한다.

- [0105] "프로그램화된 사멸-1" (PD-1)은 CD28 패밀리에 속하는 면역억제 수용체를 지칭한다. PD-1은 생체내 이전에 활성화된 T 세포 상에서 우세하게 발현되고, 2종의 리간드, PD-L1 및 PD-L2에 결합한다. 본원에 사용된 용어 "PD-1"은 인간 PD-1 (hPD-1), hPD-1의 변이체, 이소형 및 중 상동체, 및 hPD-1과 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-1 서열은 진뱅크 수탁 번호 U64863 하에 찾아볼 수 있다.
- [0106] "프로그램화된 사멸 리간드-1" (PD-L1)은 PD-1에 대한 결합 시 T 세포 활성화 및 시토카인 분비를 하향조절하는, PD-1에 대한 2종의 세포 표면 당단백질 리간드 중 하나이다 (다른 것은 PD-L2임). 본원에 사용된 용어 "PD-L1"은 인간 PD-L1 (hPD-L1), hPD-L1의 변이체, 이소형 및 중 상동체, 및 hPD-L1과 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L1 서열은 진뱅크 수탁번호 Q9NZQ7 하에 찾아볼 수 있다.
- [0107] "대상체"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 용어 "비인간 동물"은 척추동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 및 설치류, 예컨대 마우스, 래트, 및 기니 피그를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.
- [0108] 약물 또는 치료제의 "치료 유효량" 또는 "치료 유효 투여량"은, 단독으로 사용되거나 또는 또 다른 치료제와 조합되어 사용되는 경우에, 질환의 발병에 대해 대상체를 보호하거나, 또는 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 앓고 있는 질환으로 인한 손상 또는 장애의 방지에 의해 입증되는 질환 퇴행을 촉진하는 약물의 임의의 양이다. 질환 퇴행을 촉진하는 치료제의 능력은 숙련된 진료의에게 공지된 다양한 방법을 사용하여, 예컨대 임상 시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정에서 작용제의 활성을 검정함으로써 평가될 수 있다.
- [0109] 본원에 사용된 "치료량 미만의 용량"은 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)의 치료를 위해 단독으로 투여되는 경우 치료 화합물 (예를 들어, 항체)의 통상적 또는 전형적 용량보다 더 낮은 치료 화합물의 용량을 의미한다.
- [0110] 예로서, "항암제"는 대상체에서 암 퇴행을 촉진한다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 약물은 암을 제거하는 지점까지 암 퇴행을 촉진한다. "암 퇴행을 촉진하는"은 치료 유효량의 약물을 단독으로 또는 항암제와 조합하여 투여하여 종양 성장 또는 크기의 감소, 종양의 괴사, 적어도 1종의 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 앓고 있는 질환으로 인한 손상 또는 장애의 방지를 유발하는 것을 의미한다. 추가로, 치료와 관련한 용어 "유효한" 및 "유효성"은 약리학적 유효성 및 생리학적 안전성 둘 다를 포함한다. 약리학적 유효성은 환자에서 암 퇴행을 촉진하는 약물의 능력을 지칭한다. 생리학적 안전성은 약물의 투여로부터 유발되는 세포, 기관 및/또는 유기체 수준에서의 독성의 수준 또는 다른 유해 생리학적 효과 (유해 효과)를 지칭한다.
- [0111] 종양의 치료에 대한 예로서, 치료 유효량의 항암제는 비치료 대상체에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 세포 성장 또는 종양 성장을 억제한다.
- [0112] 본 개시내용의 다른 실시양태에서, 종양 퇴행은 적어도 약 20일, 적어도 약 30일, 적어도 약 40일, 적어도 약 50일, 또는 적어도 약 60일의 기간 동안 관찰되고 계속될 수 있다. 이들 치료 유효성의 최고의 측정에도 불구하고, 면역요법 약물의 평가는 또한 "면역-관련 반응 패턴"을 감안해야 한다.
- [0113] "면역-관련 반응 패턴"은 암-특이적 면역 반응을 유도함으로써 또는 천연 면역 과정을 변형시킴으로써 항종양 효과를 생성하는 면역요법제로 치료된 암 환자에서 종종 관찰되는 임상 반응 패턴을 지칭한다. 이 반응 패턴은, 전통적인 화학요법제의 평가에서는 질환 진행으로 분류되고 약물 실패와 동의어인 종양 부담의 초기 증가 또는 새로운 병변의 출현에 이어지는 유익한 치료 효과를 특징으로 한다. 따라서, 면역요법제의 적절한 평가는 표적 질환에 대한 이들 작용제의 효과의 장기간 모니터링을 요구할 수 있다.
- [0114] 약물의 치료 유효량은 "예방 유효량"을 포함하며, 이는 암이 발생할 위험이 있는 대상체 (예를 들어, 전-악성 상태를 갖는 대상체) 또는 암의 재발을 앓을 위험이 있는 대상체에게 단독으로 또는 항암제와 조합되어 투여되는 경우에, 암의 발생 또는 재발을 억제하는 약물의 임의의 양이다. 일부 실시양태에서, 예방 유효량은 암의 발생 또는 재발을 전적으로 방지한다. 암의 발생 또는 재발을 "억제하는"은 암의 발생 또는 재발 가능성을 경감시키거나, 또는 암의 발생 또는 재발을 전적으로 방지하는 것을 의미한다.

- [0115] 본원에 지칭된 용어 "중량-기준 용량"은 환자에게 투여되는 용량이 환자의 중량을 기준으로 하여 계산된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 60 kg 체중을 갖는 환자가 3 mg/kg의 항-PD-1 항체를 요구하는 경우에, 투여를 위해 항-PD-1 항체의 적절한 양 (즉, 180 mg)을 계산하고 사용할 수 있다.
- [0116] 본 개시내용의 방법과 관련하여 용어 "고정 용량"의 사용은 단일 조성물 중에 2종 이상의 상이한 항체 (예를 들어, 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체)가 서로 특정한 (고정) 비로 조성물 중에 존재한다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 항체의 중량 (예를 들어, mg)을 기준으로 한다. 특정 실시양태에서, 고정 용량은 항체의 농도 (예를 들어, mg/ml)를 기준으로 한다. 일부 실시양태에서, 제1 항체 (예를 들어, 항-PD-1 항체) (mg) 대 제2 항체 (예를 들어, 항-CD30 항체) (mg)의 비는 적어도 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:15, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90, 약 1:100, 약 1:120, 약 1:140, 약 1:160, 약 1:180, 약 1:200, 약 200:1, 약 180:1, 약 160:1, 약 140:1, 약 120:1, 약 100:1, 약 90:1, 약 80:1, 약 70:1, 약 60:1, 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 또는 약 2:1이다. 예를 들어, 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체의 3:1 비는 바이알이 약 240 mg의 항-PD-1 항체 및 80 mg의 항-CD30 항체 또는 약 3 mg/ml의 항-PD-1 항체 및 1 mg/ml의 항-CD30 항체를 함유할 수 있다는 것을 의미할 수 있다.
- [0117] 본 개시내용의 방법 및 투여량과 관련하여 용어 "균일 용량"의 사용은 환자의 중량 또는 체표면적 (BSA)과 무관하게 환자에게 투여되는 용량을 의미한다. 따라서 균일 용량은 mg/kg 용량으로 제공되는 것이 아니라, 오히려 작용제 (예를 들어, 항-CD30 항체 및/또는 항-PD-1 항체)의 절대량으로서 제공된다. 예를 들어, 60 kg 사람 및 100 kg 사람은 동일한 용량의 항체 (예를 들어, 240 mg의 항-PD-1 항체)를 받을 것이다.
- [0118] 대안적 사용 (예를 들어, "또는")은 대안 중 하나, 둘 다, 또는 그의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 단수 형태는 임의의 언급되거나 열거된 성분 중 "하나 이상"을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0119] 용어 "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 특정한 값 또는 조성에 대한 허용 오차 범위 내의 값 또는 조성을 지칭하며, 이는 부분적으로 값 또는 조성이 측정 또는 결정되는 방법, 즉 측정 시스템의 한계에 좌우될 것이다. 예를 들어, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야에서의 실시예 따라 1 또는 1 초과의 표준 편차 내에 있음을 의미할 수 있다. 대안적으로, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 최대 20%의 범위를 의미할 수 있다. 추가로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 그 용어는 값의 최대 한 자릿수 배수 또는 최대 5-배를 의미할 수 있다. 특정한 값 또는 조성이 본 출원 및 청구범위에서 제공되는 경우에, 달리 언급되지 않는 한, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"의 의미는 그러한 특정한 값 또는 조성에 대한 허용 오차 범위 내에 있는 것으로 가정되어야 한다.
- [0120] 본원에 사용된 용어 "약 매주 1회", "약 2주마다 1회", 또는 임의의 다른 유사한 투여 간격 용어는 대략적인 횟수를 의미한다. "약 매주 1회"는 7일 ± 1일마다, 즉, 6일마다 내지 8일마다를 포함할 수 있다. "약 2주마다 1회"는 14일 ± 3일마다, 즉, 11일마다 내지 17일마다를 포함할 수 있다. 유사한 근사법이, 예를 들어 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 및 약 12주마다 1회에 대해 적용된다. 일부 실시양태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은, 제1 용량이 제1주 중 임의의 날에 투여될 수 있고, 이어서 다음 용량이 각각 제6주 또는 제12주 중 임의의 날에 투여될 수 있다는 것을 의미한다. 다른 실시양태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은, 제1 용량이 제1주의 특정한 날 (예를 들어, 월요일)에 투여되고, 이어서 다음 용량이 각각 제6주 또는 제12주의 동일한 날 (즉, 월요일)에 투여된다는 것을 의미한다.
- [0121] 본원에 기재된 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비 범위 또는 정수 범위는 달리 나타내지 않는 한, 언급된 범위 내의 임의의 정수 값, 및 적절한 경우에, 그의 분율 (예컨대 정수의 1/10 및 1/100)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0122] 본 개시내용의 다양한 측면이 하기 서브섹션에 추가로 상세하게 기재되어 있다.
- [0123] 본 개시내용의 방법
- [0124] 본 개시내용은 종양을 앓는 대상체에게 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분 ("항-PD-1 항체") 또는 프로그램화된 사멸 리간드1 (PD-L1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-L1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분 ("항-PD-L1 항체") 또는 CD30에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분 ("항-CD30 항체")의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는,

종양 또는 종양을 앓는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다.

- [0125] 일부 실시양태에서, 종양은 호지킨 림프종 (HL), 비-호지킨 림프종 (NHL) 또는 그의 조합으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 1, 2, 3, 4, 5종 또는 그 초과와 선행 암 치료를 받았다. 다른 실시양태에서, 대상체는 치료-나이브이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 다른 암 치료를 진행하였다. 일부 실시양태에서, 종양은 재발하였다. 일부 실시양태에서, 종양은 전이성이다. 다른 실시양태에서, 종양은 전이성이 아니다.
- [0126] 특정 실시양태에서, 종양은 HL (예를 들어, HL을 포함하는 종양)로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, HL은 전형적 HL (cHL; 예를 들어, 결절성 경화성 HL, 혼합 세포종실성 HL, 림프구 풍부 HL 또는 림프구 고갈 HL)이다. 다른 실시양태에서, HL은 결절성 림프구 우세형 HL이다.
- [0127] 다른 실시양태에서, 종양은 NHL로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 종양은 NHL을 포함한다. 특정 실시양태에서, NHL은 재발성 또는 불응성 NHL이다. 일부 실시양태에서, NHL은 B-세포 림프종, 예를 들어 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 버킷 림프종, 면역모세포성 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, 외투 세포 림프종 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, NHL은 T-세포 림프종, 예를 들어 피부 T-세포 림프종 (CTCL), 말초 T-세포 림프종 (PTCL), 군상 식육종, 역형성 대세포 림프종, 전구체 T-림프모구성 림프종 또는 그의 임의의 조합이다. 특정 실시양태에서, NHL은 DLBCL, PTCL, CTCL 및 그의 임의의 조합으로부터 선택된다.
- [0128] 다른 실시양태에서, 본 방법은 유효량의 항-PD-1 항체 및 유효량의 항-CD30 항체를 투여하는 것을 포함한다. 항-PD-1 항체 및/또는 항-CD30 항체의 유효량은 균일 용량 또는 중량 기준 용량일 수 있다.
- [0129] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 항-PD-1 길항제를 항-CD30 항체와 조합하여 투여하여 암을 치료하는 것을 포함하는, 암 또는 암을 앓는 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 본원에 지칭된 "항-PD-1 길항제"는 PD-1 (수용체)과 PD-L1 (리간드) 사이의 상호작용을 억제하여 PD-1/PD-L1의 신호 경로가 차단되도록 하는 임의의 분자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 길항제는 PD-1-Fc 융합 단백질이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 길항제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 억제 또는 방지하는 항-PD-1 융합 단백질, 안티센스 분자, 소분자, 리보자임 또는 나노바디를 포함한다.
- [0130] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 요법 (예를 들어, 항-PD-1 항체 항-CD30 항체의 투여)은 대상체의 생존 기간을 효과적으로 증가시킨다. 예를 들어, 대상체의 생존 기간은 단지 또 다른 요법 또는 조합 요법의 2개의 구성원 중 단지 1개 단독 (예를 들어, 항-PD-1 항체 단독) 또는 대안적 조합 요법으로 치료된 또 다른 대상체와 비교하였을 때 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 또는 적어도 약 1년 또는 그 초과만큼 증가된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체의 조합 요법은 항-PD-L1 항체 및 브렌투시맙 베도틴 (항-CD30 항체)의 조합 요법을 사용하는 대상체의 생존 기간과 유사한 수준으로 대상체의 생존 기간을 증가시킨다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙) 및 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌투시맙 베도틴)의 조합 요법은 항-PD-L1 항체 (예를 들어, MPDL3280A 또는 아테졸리주맙) 및 브렌투시맙 베도틴 (항-CD30 항체)의 조합 요법을 사용하는 대상체의 생존 기간보다 더 높은 (약 1개월 더 높은, 약 2개월 더 높은, 약 3개월 더 높은, 약 4개월 더 높은, 약 5개월 더 높은, 약 6개월 더 높은, 약 7개월 더 높은, 약 8개월 더 높은, 약 9개월 더 높은, 약 10개월 더 높은, 약 11개월 더 높은, 또는 약 1년 더 높은) 수준으로 대상체의 생존 기간을 증가시킨다.
- [0131] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 요법은 대상체의 무진행 생존 기간을 효과적으로 증가시킨다. 예를 들어, 대상체의 무진행 생존은 단지 또 다른 요법 또는 조합 요법의 2개의 구성원 중 단지 1개 단독 (예를 들어, 항-PD-1 항체 단독) 또는 대안적 조합 요법으로 치료된 또 다른 대상체와 비교하였을 때 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 또는 적어도 약 1년만큼 증가된다.
- [0132] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 요법은 대상체 군에서 반응률을 효과적으로 증가시킨다. 예를 들어, 대상체 군에서의 반응률은 단지 또 다른 요법 또는 조합 요법의 2개의 구성원 중 단지 1개 단독 (예를 들어, 항-PD-1 항체 단독) 또는 대안적 조합 요법으로 치료된 또 다른 대상체 군과 비교하였을 때 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는

적어도 약 100%만큼 증가된다.

[0133] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 기준선 (투여 부재 또는 투여 전) 또는 항-PD-1 항체 또는 항-CD30 항체 단독의 투여 (단독요법) 후 혈청 흉선 및 활성화-조절된 케모카인 (TARC) 수준과 비교하여, 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체 조합의 투여 후에 대상체에서 혈청 TARC 수준을 낮춘다. 일부 실시양태에서, 혈청 TARC 수준은 기준선 (투여 부재 또는 투여 전) 또는 단독요법 후 혈청 TARC 수준과 비교하여, 투여 후에 적어도 1배, 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 11배, 적어도 12배, 적어도 13배, 적어도 14배, 적어도 15배, 적어도 16배, 적어도 17배, 적어도 18배, 적어도 19배 또는 적어도 20배 낮아진다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 기준선 (투여 부재 또는 투여 전) 또는 항-PD-1 항체 또는 항-CD30 항체 단독의 투여 (단독요법) 후 염증유발 시토카인, 예를 들어 인터류킨-18 (IL-18) 및/또는 인터페론- γ 의 수준과 비교하여, 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체 조합의 투여 후에 대상체에서 염증유발 시토카인의 수준을 증가시킨다. 염증유발 시토카인의 수준은 조합요법의 투여 후에 적어도 1배, 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 11배, 적어도 12배, 적어도 13배, 적어도 14배, 적어도 15배, 적어도 16배, 적어도 17배, 적어도 18배, 적어도 19배 또는 적어도 20배 증가될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 기준선 (투여 부재 또는 투여 전) 또는 항-PD-1 항체 또는 항-CD30 항체 단독의 투여 (단독요법) 후 T 세포 케모카인, 예를 들어 IP10의 수준과 비교하여, 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체 조합의 투여 후에 대상체에서 T 세포 케모카인의 수준을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, T 세포 케모카인의 수준은 조합요법의 투여 후에 적어도 1배, 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 11배, 적어도 12배, 적어도 13배, 적어도 14배, 적어도 15배, 적어도 16배, 적어도 17배, 적어도 18배, 적어도 19배 또는 적어도 20배 증가된다.

[0134] 다른 실시양태에서, 본 방법은 호지킨 림프종 (HL), 비-호지킨 림프종 (NHL) 또는 그의 조합으로부터 유래된 종양을 앓는 대상체에게 치료 유효량의 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 TARC의 혈청 수준을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 혈청 TARC 수준은 기준선 (투여 부재 또는 투여 전) 또는 단독요법 후 혈청 TARC 수준과 비교하여, 투여 후에 적어도 1배, 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 11배, 적어도 12배, 적어도 13배, 적어도 14배, 적어도 15배, 적어도 16배, 적어도 17배, 적어도 18배, 적어도 19배 또는 적어도 20배 낮아진다.

[0135] 일부 실시양태에서, 본 방법은 호지킨 림프종 (HL), 비-호지킨 림프종 (NHL) 또는 그의 조합으로부터 유래된 종양을 앓는 대상체에게 치료 유효량의 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 염증유발 시토카인 (예를 들어, IL-18 및/또는 IFN γ) 및/또는 T 세포 케모카인 (예를 들어, IP10)의 수준을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 염증유발 시토카인 및/또는 T 세포 케모카인의 수준은 조합요법의 투여 후에 적어도 1배, 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 11배, 적어도 12배, 적어도 13배, 적어도 14배, 적어도 15배, 적어도 16배, 적어도 17배, 적어도 18배, 적어도 19배 또는 적어도 20배 증가된다.

[0136] 특정 실시양태에서, 본 방법 (예를 들어, 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체의 조합 요법)은 또한 항-CD30 항체 단독의 투여 또는 기준선 (투여 부재 또는 투여 전)과 비교하여 T 세포, 예를 들어 CD4+ T 세포, 예를 들어 여포성 헬퍼 CD4 T 세포 (Tfh), T 헬퍼 세포 (Th1 및/또는 Th2), T 헬퍼 17 (T17) 세포 및/또는 조절 T 세포 (Treg), 또는 CD8+ T 세포를 활성화 및/또는 증식시킨다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 항-CD30 항체 단독의 투여 또는 기준선 (투여 부재 또는 투여 전)과 비교하여 T 세포, 예를 들어 CD4+ T 세포, 조절 T 세포 (Treg)의 수를 증가시킨다.

[0137] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 및 항-CD30 항체는 정맥내 투여를 위해 제제화된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 및 항-CD30 항체는 순차적으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 및 항-CD30 항체는 서로 30분 이내에 투여된다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 항-CD30 항체 또는 그의 항원-결합 부분 전에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항 CD30 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 전에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 및 항-CD30 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 개별 조성물로 공동으로 투여된다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 및 항-CD30 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 공동 투여를 위해 단일 조성물로서 혼합된다.

[0138] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체는 고정 용량으로 투여된다.

- [0139] 항-PD-1 및 항-PD-L1 항체
- [0140] 본 개시내용의 조합 요법은 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 이용할 수 있다. PD-1은 활성화된 T 및 B 세포에 의해 발현되는 주요 면역 체크포인트 수용체이고 면역억제를 매개한다. PD-1은 CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1 및 BTLA를 포함하는 CD28 패밀리의 수용체의 구성원이다. 항원-제시 세포 뿐만 아니라 많은 인간 암에서 발현되는 PD-1에 대한 2종의 세포 표면 당단백질 리간드인 프로그램화된 사멸 리간드-1 (PD-L1) 및 프로그램화된 사멸 리간드-2 (PD-L2)가 확인되었으며, 이는 PD-1에 결합 시 T 세포 활성화 및 시토카인 분비를 하향-조절하는 것으로 밝혀졌다. PD-1/PD-L1 상호작용의 억제제는 전임상 모델에서 강력한 항종양 활성을 매개한다.
- [0141] 고친화도로 PD-1에 특이적으로 결합하는 인간 모노클로날 항체는 미국 특허 번호 8,008,449에 개시되었다. 다른 항-PD-1 mAb는, 예를 들어 미국 특허 번호 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 및 8,354,509 및 PCT 공개 번호 WO 2012/145493에 기재되었다. 미국 특허 번호 8,008,449에 개시된 각각의 항-PD-1 인간 모노클로날 항체는 하기 특징 중 1개 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어 바이오센서 시스템을 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정된 바와 같이, 1×10^{-7} M 이하의 K_D 로 인간 PD-1에 결합함; (b) 인간 CD28, CTLA-4 또는 ICOS에 실질적으로 결합하지 않음; (c) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시킴; (d) MLR 검정에서 인터페론- γ 생산을 증가시킴; (e) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시킴; (f) 인간 PD-1 및 시노몰구스 원숭이 PD-1에 결합함; (g) PD-L1 및/또는 PD-L2의 PD-1에의 결합을 억제함; (h) 항원-특이적 기억 반응을 자극함; (i) 항체 반응을 자극함; 및/또는 (j) 생체내 종양 세포 성장을 억제함. 본 개시내용에서 사용가능한 항-PD-1 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 상기 특징 중 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 적어도 5개를 나타내는 모노클로날 항체를 포함한다.
- [0142] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙 (또한 "옵디보®"로 공지됨; 이전에 5C4, BMS-936558, MDX-1106, 또는 ONO-4538로 명명됨)은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 방해함으로써 항종양 T-세포 기능의 하향-조절을 차단하는 완전 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 체크포인트 억제제 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; 문헌 [Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56]). 니볼루맙은 신세포 암종 (신장 선암종 또는 부신종), 흑색종 및 비소세포 폐암 (NSCLC)을 포함한 다양한 진행성 고형 종양에서 활성을 나타냈다 (Topalian et al., 2012a; Topalian et al., 2014; Drake et al., 2013; WO 2013/173223). 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 니볼루맙과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙과 동일한 CDR을 갖는다.
- [0143] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (또는 그의 항원-결합 부분)는 펌브롤리주맙과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙과 동일한 CDR을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이다. 펌브롤리주맙 (또한 "키트루다(KEYTRUDA)®", 람브롤리주맙, 및 MK-3475로 공지됨)은 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (프로그램화된 사멸-1 또는 프로그램화된 세포 사멸-1)에 대해 지시된 인간화 모노클로날 IgG4 항체이다. 펌브롤리주맙은, 예를 들어 미국 특허 번호 8,900,587에 기재되어 있으며; 또한 <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789> (마지막 접근: 2014년 12월 14일)를 참조한다. 펌브롤리주맙은 재발성 또는 불응성 흑색종 및 진행성 NSCLC의 치료를 위한 것으로 FDA에 의해 승인되었다.
- [0144] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (또는 그의 항원-결합 부분)는 MEDI0680과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 MEDI0680과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 MEDI0680과 동일한 CDR을 갖는다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 PD-1 수용체에 대한 모노클로날 항체인 MEDI0680 (이전에 AMP-514)이다. MEDI0680은, 예를 들어 미국 특허 번호 8,609,089B2 또는 <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047> (마지막 접근 2014년 12월 14일)에 기재되어 있다.
- [0145] 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 B7-DC Fc 융합 단백질인 AMP-224이다. AMP-224는 미국 공개 번호 2013/0017199 또는 <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?cdrid=700595> (마지막 접근 2015년 7월 8일)에 논의되어 있다.
- [0146] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (또는 그의 항원-결합 부분)는 BGB-A317과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 BGB-A317과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 BGB-A317과 동일한 CDR을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간화 모노클로날 항체인 BGB-A317이다. BGB-A317은 미국 공개 번호 2015/0079109에 기재되어 있다.

- [0147] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (또는 그의 항원-결합 부분)는 INCSTR1210 (SHR-1210)과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 INCSTR1210 (SHR-1210)과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 INCSTR1210 (SHR-1210)과 동일한 CDR을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간 모노클로날 항체인 INCSTR1210 (SHR-1210)이다. INCSTR1210 (SHR-1210)은 WO2015/085847에 기재되어 있다.
- [0148] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (또는 그의 항원-결합 부분)는 REGN-2810과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 REGN-2810과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 REGN-2810과 동일한 CDR을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간 모노클로날 항체인 REGN-2810이다. REGN-2810은 WO2015/112800에 기재되어 있다.
- [0149] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (또는 그의 항원-결합 부분)는 PDR001과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 PDR001과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 PDR001과 동일한 CDR을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간화 모노클로날 항체인 PDR001이다. PDR001은 WO2015/112900에 기재되어 있다.
- [0150] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (또는 그의 항원-결합 부분)는 TSR-042 (ANB011)와 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 TSR-042 (ANB011)와 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 TSR-042 (ANB011)와 동일한 CDR을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간화 모노클로날 항체인 TSR-042 (ANB011)이다. TSR-042 (ANB011)는 WO2014/179664에 기재되어 있다.
- [0151] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (또는 그의 항원-결합 부분)는 STI-1110과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 STI-1110과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 STI-1110과 동일한 CDR을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간 모노클로날 항체인 STI-1110이다. STI-1110은 WO2014/194302에 기재되어 있다.
- [0152] 개시된 방법에서 사용가능한 항-PD-1 항체는 또한, 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맵과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,008,449; WO 2013/173223 참조). 항체가 항원에의 결합에 대해 교차-경쟁하는 능력은 이들 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하고 그러한 특정한 에피토프 영역에 대한 다른 교차-경쟁 항체의 결합을 입체적으로 방해한다는 것을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 그가 PD-1의 동일한 에피토프 영역에 결합하는데 있어서 니볼루맵의 경우와 매우 유사한 기능적 특성을 갖는 것으로 예상된다. 교차-경쟁 항체는 표준 PD-1 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 니볼루맵과 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다 (예를 들어, WO 2013/173223 참조).
- [0153] 특정 실시양태에서, 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맵과 교차-경쟁하거나, 또는 그와 동일한 인간 PD-1의 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체일 수 있거나, 또는 인간화 또는 인간 항체일 수 있다. 이러한 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.
- [0154] 개시된 개시내용의 방법에서 사용가능한 항-PD-1 항체는 또한 상기 항체의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분히 입증되었다. 용어 항체의 "항원-결합 부분" 내에 포괄된 결합 단편의 예는 (i) V_L , V_H , C_L 및 C_{H1} 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 $F(ab')_2$ 단편; (iii) V_H 및 C_{H1} 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 및 (iv) 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0155] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정의 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 IgG4 중쇄 불변 영역의 서열은 힌지 영역 내의 세린 잔기를, IgG1 이소형 항체 내의 상응하는 위치에서 통상적으로 발견되는 프롤린 잔기로 대체한 S228P 돌연변이를 함유한다. 니볼루맵에 존재하는 이 돌연변이는 내인성 IgG4 항체와의 Fab 아암 교환을 방지하는 반면에, 야생형 IgG4 항체와 연관된 Fc 수용체를 활성화시키는데 있어서 낮은 친화도를 유지한다 (Wang et al., 2014). 또 다른 실시양태에서, 항체는 인간 카파 또는 람다 불변 영역인 경쇄 불변 영역을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 부분이다. 항-PD-1 항체의 투여를 포함하는 본원에 기재된 임의의 치료 방법의 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체

는 니볼루맙이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펌프롤리주맙이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 미국 특허 번호 8,008,449에 기재된 인간 항체 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 및 5F4로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 MEDI0680 (이전에 AMP-514), AMP-224, 또는 BGB-A317이다.

- [0156] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체 또는 그의 부분이다. 인간 대상체를 치료하기 위한 특정 실시양태에서, 항체는 인간화 항체이다. 인간 대상체를 치료하기 위한 다른 실시양태에서, 항체는 인간 항체이다. IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 항체가 사용될 수 있다.
- [0157] 특정 실시양태에서, 방법에 사용된 항-PD-1 항체는 또 다른 PD-1 또는 항-PD-L1 길항제로 대체될 수 있다. 예를 들어, 항-PD-L1 항체가 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 방지함으로써, PD-1의 신호전달 경로에 유사한 효과를 발휘하기 때문에, 항-PD-L1 항체는 본원에 개시된 방법에서 항-PD-1 항체의 사용을 대체할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 개시내용은 종양을 앓는 대상체에게 치료 유효량의 항-PD-L1 항체 및 항-CD30 항체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0158] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (이전에 12A4 또는 MDX-1105) (예를 들어 미국 특허 번호 7,943,743; WO 2013/173223 참조)이다.
- [0159] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MPDL3280A (또한 RG7446 및 아테졸리주맙으로 공지됨) (예를 들어, 문헌 [Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000. Abstract]; 미국 특허 번호 8,217,149 참조)이다.
- [0160] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736 (또한 두르발루맙으로 불림; 문헌 [Khleif (2013) In: Proceedings from the European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 802], 미국 특허 번호 8,779,108 또는 2014년 5월 6일 출원된 US 2014/0356353 참조)이다.
- [0161] 추가 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MSB0010718C (또한 아벨루맙으로 불림; US 2014/0341917 참조)이다.
- [0162] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 CX-072 (또한 시툼엑스로 불림; WO2016/149201 참조)이다.
- [0163] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 인간 PD-L1에의 결합에 대해 상기-참조 PD-L1 항체와 교차-경쟁하거나, 또는 그와 동일한 인간 PD-L1의 에피토프 영역에 결합한다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체와의 조합 요법에 유용한 항-PD-L1 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체일 수 있거나, 또는 인간화 또는 인간 항체일 수 있다. 이러한 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.
- [0164] 항-CD30 항체
- [0165] 본 개시내용의 조합 요법은 또한 항-CD30 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 이용한다. CD30 수용체는 자가반응성 CD8 이펙터 T 세포의 증식 잠재력을 제한하는데 관여하는 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리의 구성원이다. CD30을 표적화하는 항체는 잠재적으로 이들 CD30 활성화의 효능제 또는 길항제일 수 있다.
- [0166] 일부 실시양태에서, 항-CD30 항체는 cAC10이다. cAC10은 CD30에 특이적으로 결합하는 키메라 IgG1 모노클로날 항체이다. cAC10은 시험관내 CD30+ 세포주의 성장 정지를 유도하고, 호지킨병의 중증 복합 면역결핍 (SCID) 마우스 이종이식편 모델에서 현저한 항종양 활성을 나타낸다. 문헌 [Francisco et al., Blood 102(4):1458-64 (2003)] 참조.
- [0167] 일부 실시양태에서, 항-CD30 항체는 치료제에 접합되고, 예를 들어 항-CD30 항체는 항-CD30 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 항신생물제 (예를 들어, 항유사분열제)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료제는 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE), 아우리스타틴 약물 유사체, 메이탄시노이드 (메이탄신; DM), 돌라스타틴, 크립토포신, 두오카르마이신, 두오카르마이신 유도체, 에스페라미신, 칼리케아미신, 피롤로벤조디아제핀 (PBD) 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 하나의 특정한 실시양태에서, 항-CD30 항체는 MMAE에 접합된다. 항체는 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개 또는 적어도 10개 분자의 치료제에 접합될 수 있다. 한 실시양태에서, 항-CD30 항체는 4개 분자의 치료제, 예를 들어 4개 분자의 MMAE에 접합된다.
- [0168] 일부 실시양태에서, 항-CD30 항체-약물 접합체는 치료제와 항체 사이에 링커를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 1개 이상의 자연 발생 아미노산, 1개 이상의 비-자연 발생 (예를 들어, 합성) 아미노산, 화학적

링커 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 링커는 절단가능한 링커, 예를 들어 프로테아제 절단가능한 링커이다. 특정 실시양태에서, 링커는 표적 세포에 의한 흡수, 예를 들어 CD30을 발현하는 세포에 의한 흡수 시 특이적으로 절단된다. 일부 실시양태에서, 링커의 절단은 치료제의 세포독성 활성을 활성화시킨다.

[0169] 한 실시양태에서, 항-CD30 항체는 브렌투시맙 베도틴을 포함한다. 하나의 특정한 실시양태에서, 항-CD30 항체는 브렌투시맙 베도틴이다. 브렌투시맙 베도틴 (BV; 또한 "에드세트리스®"로 공지됨)은 키메라 항-CD30 항체 (cAC10), 치료제 (MMAE) 및 cAC10과 MMAE 사이의 프로테아제-절단가능한 링커를 포함하는 CD30-지시된 항체-약물 접합체 (ADC)이다. BV는 각각의 cAC10 항체 분자에 연결된 대략 4개 분자의 MMAE를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-CD30 항체는 에드세트리스®이다. 에드세트리스®는 자가 줄기 세포 이식 (ASCT)의 실패 후 또는 ASCT 후보가 아닌 환자에서의 적어도 2종의 선행 다중-작용제 화학치료 요법의 실패 후 호지킨 림프종을 갖는 환자의 치료를 위해 및 적어도 1종의 선행 다중-작용제 화학치료 요법의 실패 후 전신 역형성 대세포 림프종을 갖는 환자의 치료를 위한 것으로 FDA에 의해 승인된다.

[0170] 한 실시양태에서, 항-CD30 항체는 cAC10과 동일한 에피토프, 예를 들어 브렌투시맙 베도틴과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD30 항체 또는 그의 단편이다. 특정 실시양태에서, 항-CD30 항체는 cAC10과 동일한 CDR, 예를 들어 브렌투시맙 베도틴과 동일한 CDR을 갖는 항체이다. 동일한 에피토프에 결합하는 항체는 그가 CD30의 동일한 에피토프 영역에 결합하는데 있어서 cAC10의 경우와 매우 유사한 기능적 특성을 갖는 것으로 예상된다. 이들 항체는 표준 CD30 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 cAC10과 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다.

[0171] 특정 실시양태에서, 인간 CD30에의 결합에 대해 cAC10과 교차-경쟁하거나, 또는 그와 동일한 인간 CD30의 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체일 수 있거나, 또는 인간화 또는 인간 항체일 수 있다. 이러한 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다. 개시된 개시내용의 방법에서 사용가능한 항-CD30 항체는 또한 상기 항체의 항원-결합 부분을 포함한다.

[0172] 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체 또는 그의 부분이다. 인간 대상체를 치료하기 위한 특정 실시양태에서, 항체는 인간화 항체이다. 인간 대상체를 치료하기 위한 다른 실시양태에서, 항체는 인간 항체이다. IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 항체가 사용될 수 있다.

[0173] 암 및 표준 관리 요법

[0174] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 표준 관리 요법 대신에 사용된다. 특정 실시양태에서, 표준 관리 요법은 본원에 개시된 임의의 방법과 조합되어 사용된다. 상이한 유형의 암에 대한 표준 관리 요법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 내 21개 주요 암 센터의 연합인 국립 종양 암 네트워크 (NCCN)는 광범위한 암에 대한 표준 관리 치료에 관한 상세한 최신 정보를 제공하는 NCCN 종양학 임상 관리기준 가이드라인 (NCCN 가이드라인즈(NCCN GUIDELINES)®)을 공개한다 (NCCN 가이드라인즈® (2014) 참조, www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (마지막 접근 2014년 5월 14일)에서 이용가능함).

[0175] 림프종

[0176] 본 개시내용의 조합 요법은 림프종으로부터 유래된 종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 림프종은 면역계에 영향을 미치는 암의 형태이다. 림프종의 대다수는 다음 2개의 카테고리 내에 속한다: 호지킨 림프종 (HL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL). NHL은 림프종의 가장 흔한 형태로, 림프종의 모든 사례의 약 90%를 차지하고, 반면에 HL은 림프종의 모든 사례의 단지 약 10%를 차지한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 림프종은 HL이다. 다른 실시양태에서, 림프종은 NHL이다.

[0177] NHL은 2017년에 미국에서 추정된 72,000건의 새로운 사례 (모든 새로운 암 사례의 4.3%) 및 20,000건의 사망 (모든 암-관련 사망의 3.4%)을 차지할 것이다. 문헌 [Howlader N et al., SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission]. 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)은 가장 흔한 NHL 하위유형으로 최대 10%의 원발성 중격 B-세포 림프종 (PMBL)을 비롯하여 연간 (P-Y) 100,000명의 사람당 7.14의 발생률을 나타낸다. 문헌 [Dunleavy K et al., Blood 2015;125:33-39]. 말초 T-세포 림프종 (PTCL) 및 균상 식육종/세자리 증후군 (MF/SS)의 발생률은 P-Y 100,000명당 0.60 및 0.52이다. 문헌 [Morton LM et

al., Blood 2006; 107:265-276]. 림프종의 2개의 주요 카테고리인 HL 및 NHL 내에는, 림프종의 여러 특정 하위군이 존재한다. 호지킨 림프종은 전형적 HL (cHL; 예를 들어, 결절성 경화성 HL, 혼합 세포충실성 HL, 림프구 풍부 HL 및 림프구 고갈 HL) 및 결절성 림프구 우세형 HL을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 비-호지킨 림프종은 B-세포 림프종 (예를 들어, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 버킷 림프종, 면역모세포성 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종 및 외투 세포 림프종) 및 T 세포 림프종 (예를 들어, 피부 T-세포 림프종 (CTCL), 말초 T-세포 림프종 (PTCL), 균상 식육종, 역형성 대세포 림프종 및 전구체 T-림프모구성 림프종)을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0178] 재발성/불응성 (R/R) NHL에 대한 치료 가이드라인은 다중-작용제 화학요법 (B-세포 림프종에 대한 표적화 요법과 조합됨), 브렌투시맙 베도틴 (BV), 자가 또는 동종 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT) 및/또는 방사선요법, 이와 함께 MF/SS에 대한 국소 요법의 추가를 권장하였다. 문헌 [Comprehensive Cancer Network, Non-Hodgkin Lymphoma (version 3.2016)]. 5-년 상대 생존율은 각각 DLBCL, PTCL 및 MF/SS에서 48%, 44% 및 86%이다. 문헌 [Han X et al., Cancer Causes Control 2008;19:841-858].

[0179] 특정 측면에서, 본 개시내용은 호지킨 림프종 (HL)으로부터 유래된 종양을 앓는 대상체에게 (a) 항-PD-1 항체 및 (b) 항-CD30 항체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 종양은 HL을 포함한다. 하나의 특정한 실시양태에서, HL은 전형적 HL (cHL)이다.

[0180] 특정 측면에서, 본 개시내용은 비-호지킨 림프종 (NHL)으로부터 유래된 종양을 앓는 대상체에게 (a) 항-PD-1 항체 및 (b) 항-CD30 항체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 종양은 NHL을 포함한다. 특정 실시양태에서, NHL은 재발성 또는 불응성 NHL이다. 일부 실시양태에서, NHL은 B-세포 림프종, 예를 들어 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 버킷 림프종, 면역모세포성 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, 외투 세포 림프종 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, NHL은 T-세포 림프종, 예를 들어 피부 T-세포 림프종 (CTCL), 말초 T-세포 림프종 (PTCL), 균상 식육종, 역형성 대세포 림프종, 전구체 T-림프모구성 림프종 또는 그의 임의의 조합이다. 특정한 실시양태에서, NHL은 DLBCL, PTCL, CTCL 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0181] 다양한 림프종이 CD30을 발현하는 것으로 공지되어 있다. 예를 들어, CD30은 HL에 전형적인 리드-스틴버그 세포에 의해 발현되고, CD30 발현은 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 말초 T-세포 림프종 (PTCL) 및 피부 T-세포 림프종 (CTCL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 NHL의 다양한 형태에서 관찰되었다. 따라서, 일부 실시양태에서, 종양은 CD30을 발현하는 1개 이상의 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 0.01%, 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%는 CD30을 발현한다. 하나의 특정한 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 1%는 CD30을 발현한다. 또 다른 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 10%는 CD30을 발현한다. 또 다른 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 20%는 CD30을 발현한다. 또 다른 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 30%는 CD30을 발현한다. 또 다른 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 40%는 CD30을 발현한다. 또 다른 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 50%는 CD30을 발현한다.

[0182] 대상체에서 종양 (예를 들어, NHL 및/또는 HL로부터 유래된 종양)의 PD-L1 상태는 본원에 개시된 임의의 조성물을 투여하거나 또는 본원에 개시된 임의의 방법을 이용하기 전에 측정될 수 있다. PD-L1 발현은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0183] PD-L1 발현을 평가하기 위해, 한 실시양태에서, 시험 조직 샘플은 요법을 필요로 하는 환자로부터 수득될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, PD-L1 발현의 평가는 시험 조직 샘플을 수득하지 않고 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 적합한 환자를 선택하는 것은 (i) 임의로 시험 조직의 암을 갖는 환자로부터 수득된 시험 조직 샘플 (시험 조직 샘플은 종양 세포 및/또는 종양-침윤 염증 세포를 포함함)을 제공하는 것; 및 (ii) 시험 조직 샘플에서 세포 표면 상에 PD-L1을 발현하는 세포의 비율이 미리 결정된 역치 수준보다 더 높다는 평가에 기초하여 시험 조직 샘플에서 세포의 표면 상에 PD-L1을 발현하는 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다.

[0184] 그러나, 시험 조직 샘플에서 PD-L1 발현을 측정하는 것을 포함하는 임의의 방법에서, 환자로부터 수득된 시험 조직 샘플을 제공하는 것을 포함하는 단계는 임의적인 단계인 것으로 이해되어야 한다. 또한, 특정 실시양태에서 시험 조직 샘플에서 세포 표면 상에 PD-L1을 발현하는 세포를 확인하거나 또는 그의 수 또는 비율을 결정하

기 위한 "측정" 또는 "평가" 단계는 PD-L1 발현에 대한 변형적 검정 방법에 의해, 예를 들어 리버스 트랜스크립 타제-폴리머라제 연쇄 반응 (RT-PCR) 검정 또는 IHC 검정을 수행함으로써 수행되는 것으로 이해되어야 한다. 특정의 다른 실시양태에서, 어떠한 변형적 단계도 수반되지 않고, PD-L1 발현은, 예를 들어 실험실로부터의 시험 결과 보고를 검토함으로써 평가된다. 특정 실시양태에서, PD-L1 발현의 평가까지의 및 이를 포함한 방법 단계는 중간 결과를 제공하며, 이는 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 요법에 대해 적합한 후보를 선택하는데 사용하기 위해 의사 또는 다른 건강관리 제공자에게 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 중간 결과를 제공하는 단계는 의료 진료의 또는 의료 진료의 지시 하에 활동하는 사람에 의해 수행된다. 다른 실시양태에서, 이들 단계는 독립적인 실험실에 의해 수행되거나 또는 독립적인 사람, 예컨대 실험실 기술자에 의해 수행된다.

[0185] 임의의 본 방법의 특정 실시양태에서, PD-L1을 발현하는 세포의 비율은 PD-L1 RNA의 존재를 결정하기 위한 검정을 수행함으로써 평가된다. 추가 실시양태에서, PD-L1 RNA의 존재는 RT-PCR, 계내 혼성화 또는 RNase 보호에 의해 결정된다. 다른 실시양태에서, PD-L1을 발현하는 세포의 비율은 PD-L1 폴리펩티드의 존재를 결정하는 검정을 수행함으로써 평가된다. 추가 실시양태에서, PD-L1 폴리펩티드의 존재는 면역조직화학 (IHC), 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA), 생체내 영상화, 또는 유동 세포측정법에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, PD-L1 발현은 IHC에 의해 검정된다. 모든 이들 방법의 다른 실시양태에서, PD-L1의 세포 표면 발현은, 예를 들어 IHC 또는 생체내 영상화를 사용하여 검정된다. 문헌 [Chen et al., (2013) Clin Cancer Res 19(13): 3462-3473].

[0186] 영상화 기술은 암 연구 및 치료에 있어서 중요한 도구를 제공하였다. 양전자 방출 단층촬영 (PET), 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 형광 반사 영상화 (FRI), 형광-매개 단층촬영 (FMT), 생물발광 영상화 (BLI), 레이저-스캐닝 공초점 현미경검사 (LSCM) 및 다광자 현미경검사 (MPM)를 포함한, 분자 영상화 시스템에 있어서의 최근의 발전은, 이들 기술이 암 연구에 훨씬 더 많이 사용될 가능성이 있음을 예고할 것이다. 이들 분자 영상화 시스템 중 일부는, 임상가가 종양이 신체 내 어디에 위치하는지를 보도록 할 뿐만 아니라 종양 거동 및/또는 치료 약물에 대한 반응성에 영향을 미치는 특정 분자, 세포 및 생물학적 과정의 발현 및 활성을 가시화하도록 한다 (Condeelis and Weissleder, "In vivo imaging in cancer," Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2(12):a003848 (2010)). PET의 감도 및 분해능과 커플링된 항체 특이성은 이뮤노PET 영상화가 조직 샘플 내 항원의 발현을 모니터링 및 검정하는데 특히 매력적이며 한다 (McCabe and Wu, "Positive progress in immunoPET-not just a coincidence," Cancer Biother. Radiopharm. 25(3):253-61 (2010); Olafsen et al., "ImmunoPET imaging of B-cell lymphoma using 124I-anti-CD20 scFv dimers (diabodies)," Protein Eng. Des. Sel. 23(4):243-9 (2010)). 임의의 본 방법의 특정 실시양태에서, PD-L1 발현은 이뮤노PET 영상화에 의해 검정된다. 임의의 본 방법의 특정 실시양태에서, 시험 조직 샘플에서 PD-L1을 발현하는 세포의 비율은 시험 조직 샘플에서 세포 표면 상의 PD-L1 폴리펩티드의 존재를 결정하는 검정을 수행함으로써 평가된다. 특정 실시양태에서, 시험 조직 샘플은 FFPE 조직 샘플이다. 다른 실시양태에서, PD-L1 폴리펩티드의 존재는 IHC 검정에 의해 결정된다. 추가 실시양태에서, IHC 검정은 자동화 과정을 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, IHC 검정은 PD-L1 폴리펩티드에 결합하는 항-PD-L1 모노클로날 항체를 사용하여 수행된다.

[0187] 본 방법의 한 실시양태에서, 자동화 IHC 방법은 FFPE 조직 시편에서 세포 표면 상의 PD-L1의 발현을 검정하는데 사용된다. 본 개시내용은 시험 샘플 및 음성 대조군 샘플을, 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체 또는 그의 부분과 인간 PD-L1 사이의 복합체의 형성을 가능하게 하는 조건 하에서 상기 항체와 접촉시키는 것을 포함하는, 시험 조직 샘플 내 인간 PD-L1 항원의 존재를 검출하거나, 또는 인간 PD-L1 항원의 수준 또는 샘플 내 상기 항원을 발현하는 세포의 비율을 정량화하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 시험 및 대조군 조직 샘플은 FFPE 샘플이다. 이어서 복합체의 형성이 검출되며, 여기서 시험 샘플과 음성 대조군 샘플 사이의 복합체 형성에서의 차이는 샘플 내 인간 PD-L1 항원의 존재를 나타낸다. 다양한 방법이 PD-L1 발현을 정량화하는데 사용된다.

[0188] 특정한 실시양태에서, 자동화 IHC 방법은 다음을 포함한다: (a) 자동염색기에서 탑재된 조직 절편을 탈파라핀화 및 재수화하고; (b) 10분 동안 110°C로 가열된, 탈클로킹 챔버 및 pH 6 완충제를 사용하여 항원을 회수하고; (c) 시약을 자동염색기 상에 세팅하고; (d) 조직 시편에서 내인성 퍼옥시다제를 중화시키는 단계; 슬라이드 상의 비-특이적 단백질-결합 부위를 차단하는 단계; 슬라이드를 1차 항체와 함께 인큐베이션하는 단계; 1차 후 차 단계와 함께 인큐베이션하는 단계; 노보링크 중합체와 함께 인큐베이션하는 단계; 발색원 기질을 첨가하고 현상하는 단계; 및 헤마톡실린으로 대조염색하는 단계를 포함하는 자동염색기를 실행하는 것.

[0189] 종양 조직 샘플에서 PD-L1 발현을 평가하기 위해, 병리학자는 현미경 하에서 각각의 필드 내 막 PD-L1+ 종양 세포의 수를 조사하고, 양성인 세포의 백분율을 속으로 추정된 다음, 이를 평균내어 최종 백분율에 이르게 한다. 상이한 염색 강도는 0/음성, 1+/약함, 2+/중간, 및 3+/강함으로 정의된다. 전형적으로, 백분율 값은 먼저, 0

및 3+ 버킷에 할당된 다음, 중간 1+ 및 2+ 강도가 고려된다. 고도로 불균질한 조직에 대해서는, 시편이 여러 구역으로 분할되고, 각각의 구역이 개별적으로 점수화된 다음, 백분율 값의 단일 세트에 합해진다. 상이한 염색 강도에 대한 음성 및 양성 세포의 백분율이 각각의 영역으로부터 결정되고, 각각의 구역에 대한 중앙 값이 제공된다. 최종 백분율 값이 다음 각각의 염색 강도 카테고리에 대해 조직에 제공된다: 음성, 1+, 2+ 및 3+. 모든 염색 강도의 합은 100%여야 한다. 한 실시양태에서, PD-L1 양성이어야 하는 세포의 역치 수는 적어도 약 100개, 적어도 약 125개, 적어도 약 150개, 적어도 약 175개, 또는 적어도 약 200개 세포이다. 특정 실시양태에서, PD-L1 양성이어야 하는 세포의 역치 수는 적어도 약 100개 세포이다.

[0190] 염색은 또한 종양-침윤 염증 세포, 예컨대 대식세포 및 림프구에서 평가된다. 대부분의 경우에, 염색이 많은 비율의 대식세포에서 관찰되기 때문에 대식세포가 내부 양성 대조군으로서의 역할을 한다. 3+ 강도로 염색되도록 요구되지는 않지만, 임의의 기술적 실패를 배제하기 위해서는 대식세포의 염색의 부재가 고려되어야 한다. 대식세포 및 림프구는 형질 막 염색에 대해 평가되고, 모든 샘플에 관해 각각의 세포 카테고리에 대해 양성 또는 음성인 것으로서만 기록된다. 염색은 또한, 외부/내부 종양 면역 세포 지정에 따라 특징화된다. "내부"는 면역 세포가 종양 세포들 사이에 물리적으로 삽입되어 있지 않으면서, 종양 조직 내에 및/또는 종양 영역의 경계 상에 있는 것을 의미한다. "외부"는 면역 세포가 결합 조직과 회합된 주변부 또는 임의의 회합된 인접 조직에서 발견되면서, 종양과 어떠한 물리적 회합도 없는 것을 의미한다.

[0191] 이들 점수화 방법의 특정 실시양태에서, 샘플은 독립적으로 작업하는 2명의 병리학자에 의해 점수화되고, 점수는 후속적으로 통합된다. 특징의 다른 실시양태에서, 양성 및 음성 세포의 확인은 적절한 소프트웨어를 사용하여 점수화된다.

[0192] 히스토스코어는 IHC 데이터의 보다 정량적인 척도로서 사용된다. 히스토스코어는 하기와 같이 계산된다:

[0193] $\text{히스토스코어} = [(\% \text{ 종양} \times 1 (\text{낮은 강도})) + (\% \text{ 종양} \times 2 (\text{중간 강도}))$

[0194] $+ (\% \text{ 종양} \times 3 (\text{높은 강도}))]$

[0195] 히스토스코어를 결정하기 위해, 병리학자는 시편 내에서 각각의 강도 카테고리에 있는 염색된 세포의 백분율을 추정한다. 대부분의 바이오마커의 발현이 불균질하기 때문에, 히스토스코어는 전체 발현의 보다 참된 표현이다. 최종 히스토스코어 범위는 0 (발현 부재) 내지 300 (최대 발현)이다.

[0196] 시험 조직 샘플에서 PD-L1 발현을 정량화하는 대안적 수단 IHC는 염증 밀도에 종양-침윤 염증 세포에 의한 퍼센트 PD-L1 발현을 곱한 것으로서 정의되는 점수인 조정된 염증 점수 (AIS)를 결정하는 것이다 (Taube et al., "Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape," Sci. Transl. Med. 4(127):127ra37 (2012)).

[0197] 한 실시양태에서, 종양 (예를 들어, NHL 및/또는 HL로부터 유래된 종양)의 PD-L1 발현 수준은 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 11%, 적어도 약 12%, 적어도 약 13%, 적어도 약 14%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100%이다. 또 다른 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 1%이다. 다른 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 5%이다. 특정 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 10%이다. 한 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 25%이다. 특정한 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 50%이다.

[0198] 본원에 사용된 "PD-L1 양성"은 "적어도 약 1%의 PD-L1 발현"과 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, PD-L1 양성 종양은 따라서 자동화 IHC에 의해 측정된 바와 같이 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100%의 PD-L1 발현 종양 세포를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, "PD-L1 양성"은 세포의 표면 상에 PD-L1을 발현하는 적어도 100개의 세포가 존재한다는 것을 의미한다.

[0199] 제약 조성물 및 투여량

[0200] 본 개시내용의 치료제는 조성물, 예를 들어 항체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물 중에 구성될 수 있다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 생리학상 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체를 함유하는 조

성물에 대한 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의한)에 적합하다. 본 개시내용의 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 염, 항산화제, 수성 및 비수성 담체, 및/또는 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 포함할 수 있다.

[0201] 투여 요법은 최적의 목적하는 반응, 예를 들어 최대의 치료 반응 및/또는 최소의 유해 효과를 제공하도록 조정된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 중량-기준 용량으로 투여된다. 항-PD-1 항체의 투여의 경우, 투여량은 적어도 약 0.01 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 0.1 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 7.5 mg/kg 내지 약 12.5 mg/kg, 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 30 mg/kg 대상체 체중의 범위일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 적어도 약 0.1 mg/kg, 적어도 약 0.3 mg/kg, 적어도 약 1 mg/kg, 적어도 약 2 mg/kg, 적어도 약 3 mg/kg, 적어도 약 5 mg/kg, 또는 적어도 약 10 mg/kg 체중일 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체의 투여량은 3 mg/kg 체중이다.

[0202] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체에 대한 투여 요법은 정맥내 투여를 통한 약 0.3-1 mg/kg 체중, 약 5 mg/kg 체중, 1-5 mg/kg 체중, 또는 약 1- 약 3 mg/kg 체중을 포함하며, 여기서 항체는 완전 반응까지 또는 진행성 질환이 확인될 때까지 최대 약 6-주 또는 약 12-주 주기에서 약 14-21일마다 주어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체 치료 또는 임의의 조합 치료는 적어도 약 1개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 18개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 3년, 적어도 약 5년 또는 적어도 약 10년 동안 계속된다.

[0203] 투여 스케줄은 전형적으로 항체의 전형적인 약동학적 특성에 기초하여 지속적인 수용체 점유율 (RO)을 유발하는 노출을 달성하도록 설계된다. 예시적인 치료 요법은 1주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 1개월에 1회, 3-6개월 또는 더 긴 기간마다 1회 투여하는 것을 수반한다. 특정한 실시양태에서, 항-PD-1 항체, 예컨대 니볼루맵은 대상체에게 2주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항체는 3주마다 1회 투여된다. 투여량 및 스케줄링은 치료 과정 동안 변경될 수 있다. 항-PD-1 항체는 적어도 2회 용량으로 투여될 수 있으며, 2회 용량 사이에 2주마다의 투여 간격으로 각각의 용량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 예를 들어 3 mg/kg의 양이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7회 용량 (즉, 다중 용량)으로 투여되며, 2회의 인접해서 주어지는 용량 사이에 2주마다의 투여 간격으로 각각의 용량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 예를 들어 3 mg/kg의 양이다. 투여량 및 스케줄링은 치료 과정 동안 변할 수 있다. 예를 들어, 항-PD-1 단독 요법에 대한 투여 스케줄은 항체를 다음과 같이 투여하는 것을 포함할 수 있다: (i) 6-주 주기에서 2주마다; (ii) 6회 투여량에 대해 4주마다, 이어서 3개월마다; (iii) 3주마다; 또는 (iv) 3-10 mg/kg 1회, 이어서 2-3주마다 1 mg/kg. IgG4 항체가 전형적으로 2-3주의 반감기를 갖는다는 것을 고려하면, 본 개시내용의 항-PD-1 항체에 대한 투여 요법은 정맥내 투여를 통한 0.3-10 mg/kg 체중, 예를 들어 1-5 mg/kg 체중, 예를 들어 1-3 mg/kg 체중을 포함하며, 여기서 항체는 완전 반응까지 또는 진행성 질환이 확인될 때까지 최대 6-주 또는 12-주 주기에서 14-21일마다 주어진다.

[0204] 특정한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 1, 2 또는 3주마다 1회 적어도 약 0.1 mg/kg 내지 적어도 약 10.0 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여된다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵)는 약 2주마다 1회 적어도 약 3 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트볼리주맵)는 3주마다 적어도 약 200 mg 또는 3주마다 2 mg/kg (최대 200 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 아벨루맵)는 2주마다 10 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0205] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 균일 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 항-PD-1 항체의 균일 용량은 적어도 약 100-600 mg, 적어도 약 400-500 mg, 예컨대 적어도 약 480 mg 또는 적어도 약 100-300 mg, 예컨대 적어도 약 200-300 mg, 적어도 약 220-260 mg, 적어도 약 230-250 mg 또는 적어도 약 240 mg, 예컨대 적어도 약 60 mg, 적어도 약 80 mg, 적어도 약 100 mg, 적어도 약 120 mg, 적어도 약 140 mg, 적어도 약 160 mg, 적어도 약 180 mg, 적어도 약 200 mg, 적어도 약 220 mg, 적어도 약 240 mg, 적어도 약 260 mg, 적어도 약 280 mg, 적어도 약 300 mg, 적어도 약 320 mg, 적어도 약 360 mg, 적어도 약 400 mg, 적어도 약 440 mg, 적어도 약 480 mg, 적어도 약 500 mg, 적어도 약 550 mg, 적어도 약 600 mg, 적어도 약 650 mg, 적어도 약 700 mg, 적어도 약 750 mg 또는 적어도 약 800 mg의 용량 (예를 들어, 균일 용량)이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 2 내지 4 주마다 1회 적어도 약 240 mg 또는 적어도 약 480 mg, 예를 들어 240 mg 내지 480 mg의 용량 (예를 들어, 균일 용량)이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 240 mg보다 높은, 즉, 적어도 약 240 mg의 용량으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 3주마다 1회 약 360 mg의 균일 용량으로 투여된다.

로 투여된다.

- [0206] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 균일 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 항-PD-1 항체의 균일 용량은 약 100-600 mg, 약 400-500 mg, 예컨대 약 480 mg, 또는 약 100-300 mg, 예컨대 약 200-300 mg, 약 220-260 mg, 약 230-250 mg 또는 약 240 mg, 예컨대 약 60 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 약 220 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 약 300 mg, 약 320 mg, 약 360 mg, 약 400 mg, 약 440 mg, 약 480 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 720 mg, 약 750 mg, 또는 약 800 mg의 용량 (예를 들어, 균일 용량)이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 2 내지 4주마다 1회 약 240 mg 또는 약 480 mg, 예를 들어 240 mg 내지 480 mg의 용량 (예를 들어, 균일 용량)이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 240 mg보다 더 높은, 즉, 약 240 mg의 용량으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 3주마다 1회 약 360 mg의 균일 용량으로 투여된다.
- [0207] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 항-CD30 항체와 함께 고정 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (mg) 대 항-CD30 항체 (mg)의 비는 적어도 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:15, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90, 약 1:100, 약 1:120, 약 1:140, 약 1:160, 약 1:180, 약 1:200, 약 200:1, 약 180:1, 약 160:1, 약 140:1, 약 120:1, 약 100:1, 약 90:1, 약 80:1, 약 70:1, 약 60:1, 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 또는 약 2:1이다.
- [0208] 다른 항암제와 조합되어 사용되는 경우, 항-PD-1 항체의 투여량은 단독요법 용량과 비교하여 더 낮아질 수 있다. 예를 들어, 3주 또는 4주마다 전형적인 3 mg/kg보다 유의하게 더 낮은, 그러나 0.001 mg/kg 이상, 예를 들어 0.1 mg/kg 이하인 니볼루맙의 투여량이 치료량 미만의 투여량으로서 간주된다. 본원의 방법에서 사용되는 항-PD-1 항체의 치료량 미만의 용량은 0.001 mg/kg 초과 및 3mg/kg 미만이다. 일부 실시양태에서, 치료량 미만의 용량은 약 0.001 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg 체중이다. 일부 실시양태에서, 치료량 미만의 용량은 적어도 약 0.001 mg/kg, 적어도 약 0.005 mg/kg, 적어도 약 0.01 mg/kg, 적어도 약 0.05 mg/kg, 적어도 약 0.1 mg/kg, 적어도 약 0.5 mg/kg, 또는 적어도 약 1.0 mg/kg 체중이다. 0.3 mg/kg 내지 10 mg/kg의 니볼루맙 투여를 받은 15명의 대상체로부터의 수용체-점유율 데이터는, 이 용량 범위에서 PD-1 점유율이 용량-비의존성인 것으로 보인다는 것을 나타낸다. 모든 용량에 걸쳐, 평균 점유율은 85% (범위, 70% 내지 97%)이고, 이때 평균 플래토 점유율은 72% (범위, 59% 내지 81%)였다. (Brahmer et al., J Clin Oncol 28:3167-75 2010). 일부 실시양태에서, 0.3 mg/kg 투여는 최대 생물학적 활성에 이르기엔 충분한 노출을 가능하게 할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 항-CD30 항체, 예를 들어 BV는 3주마다 1회 1.8 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0209] 2주마다 최대 10 mg/kg을 투여하는 보다 높은 니볼루맙 단독요법이 최대 허용 용량 (MTD)에 도달하지 않고서도 달성되긴 하였지만, 체크포인트 억제제 플러스 항혈관신생 요법의 다른 시험에서 보고된 유의한 독성 (예를 들어, 문헌 [Johnson et al., 2013; Rini et al., 2011] 참조)은 니볼루맙 용량을 10 mg/kg 미만으로 선택하는 것을 지지한다.
- [0210] 일부 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌투시맙 베도틴)는 중량-기준 용량으로 투여된다. 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌투시맙 베도틴)의 투여의 경우, 투여량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 0.1 내지 약 2 mg/kg, 약 1 내지 약 10 mg/kg, 약 1 내지 약 10 mg/kg, 약 1 내지 약 8 mg/kg, 약 1 내지 약 5 mg/kg, 약 1 내지 약 3 mg/kg, 약 1 내지 약 2 mg/kg 대상체 체중의 범위일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 약 0.05 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 1.9 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 2.1 mg/kg, 약 2.2 mg/kg, 약 2.3 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 2.6 mg/kg, 약 2.7 mg/kg, 약 2.8 mg/kg, 약 2.9 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 13 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 15 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg 대상체 체중일 수 있다.
- [0211] 일부 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌투시맙 베도틴)의 투여량은 0.1 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌투시맙 베도틴)의 투여량은 0.2 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서,

항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 0.3 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 0.4 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 0.5 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 0.6 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 0.7 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 0.8 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 0.9 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 1.0 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 1.1 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 1.2 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 1.3 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 1.4 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 1.5 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 1.6 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 1.7 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 1.8 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 1.9 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 2.0 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 2.1 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 2.2 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 2.3 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 2.4 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 2.5 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 약 5 mg/kg 체중이다. 다른 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 투여량은 약 10 mg/kg 체중이다.

[0212] 특정 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)는 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-CD30 항체의 균일 용량은 적어도 약 1-1500 mg, 적어도 약 10-1000 mg, 예컨대 적어도 약 50-800 mg, 적어도 약 100-600 mg, 적어도 약 100-400 mg 또는 적어도 약 100-200 mg, 예컨대 적어도 약 1 mg, 적어도 약 3 mg, 적어도 약 5 mg, 적어도 약 8 mg, 적어도 약 10 mg, 적어도 약 20 mg, 적어도 약 30 mg, 적어도 약 40 mg, 적어도 약 50 mg, 적어도 약 60 mg, 적어도 약 70 mg, 적어도 약 80 mg, 적어도 약 90 mg, 적어도 약 100 mg, 적어도 약 110 mg, 적어도 약 120 mg, 적어도 약 130 mg, 적어도 약 140 mg, 적어도 약 150 mg, 적어도 약 160 mg, 적어도 약 170 mg, 적어도 약 180 mg, 적어도 약 190 mg, 적어도 약 200 mg, 적어도 약 220 mg, 적어도 약 240 mg, 적어도 약 260 mg, 적어도 약 280 mg, 적어도 약 300 mg, 적어도 약 320 mg, 적어도 약 340 mg, 적어도 약 360 mg, 적어도 약 380 mg, 적어도 약 400 mg, 적어도 약 420 mg, 적어도 약 440 mg, 적어도 약 460 mg, 적어도 약 480 mg, 적어도 약 500 mg, 적어도 약 600 mg, 적어도 약 700 mg, 적어도 약 800 mg, 적어도 약 900 mg, 적어도 약 1000 mg, 적어도 약 1100 mg, 적어도 약 1200 mg, 적어도 약 1300 mg, 적어도 약 1400 mg 또는 적어도 약 1500 mg의 용량 (예를 들어, 균일 용량)이다.

[0213] 특정 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)는 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-CD30 항체의 균일 용량은 약 1-1500 mg, 약 10-1000 mg, 예컨대 약 50-800 mg, 약 100-600 mg, 약 100-400 mg 또는 약 100-200 mg, 예컨대 약 1 mg, 약 3 mg, 약 5 mg, 약 8 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 220 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 약 300 mg, 약 320 mg, 약 340 mg, 약 360 mg, 약 380 mg, 약 400 mg, 약 420 mg, 약 440 mg, 약 460 mg, 약 480 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 또는 약 1500 mg의 용량 (예를 들어, 균일 용량)이다.

[0214] 예시적인 치료 요법은 1주 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 1개월에 1회, 약 3-6개월 또는 더 긴 기간마다 1회 투여하는 것을 수반한다. 특정 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)는 약 3주마다 1회 투여된다.

[0215] 일부 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 치료량 미만의 용량이 본원의 방법에 사용된다. 본원의 방법에 사용된 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맵 베도틴)의 치료량 미만의 투여량은 0.001 mg/kg 초과 및 10 mg/kg 미만이다. 일부 실시양태에서, 치료량 미만의 용량은 약 0.001 mg/kg-약 10 mg/kg,

약 0.01 mg/kg-약 10 mg/kg, 약 0.01 mg/kg-약 1 mg/kg, 약 0.1 mg/kg-약 1 mg/kg, 또는 약 0.001 mg/kg-약 0.1 mg/kg 체중이다. 일부 실시양태에서, 치료량 미만의 용량은 적어도 약 0.001 mg/kg, 적어도 약 0.005 mg/kg, 적어도 약 0.01 mg/kg, 적어도 약 0.05 mg/kg, 적어도 약 0.1 mg/kg, 적어도 약 0.2 mg/kg, 적어도 약 0.3 mg/kg, 적어도 약 0.4 mg/kg, 적어도 약 0.5 mg/kg, 적어도 약 0.6 mg/kg, 적어도 약 0.7 mg/kg, 적어도 약 0.8 mg/kg, 적어도 약 0.9 mg/kg, 적어도 약 1 mg/kg, 적어도 약 1.1 mg/kg, 적어도 약 1.2 mg/kg, 적어도 약 1.3 mg/kg, 적어도 약 1.4 mg/kg, 적어도 약 1.5 mg/kg, 적어도 약 1.6 mg/kg, 또는 적어도 약 1.7 mg/kg 체중이다.

[illegible]

[0217] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵) 및 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌독시맵 베도틴)의 조합은 총 9주 동안 약 3주마다 1회 대상체에게 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 9주 주기는 3 또는 4 회 반복된다. 실시양태에서, 대상체는 총 9주 동안 3주마다 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵) 및 항-CD30

항체 (예를 들어, 브렌톡시맙 베도틴)의 조합으로 치료되고, 3회의 9-주 주기가 수행된다. 실시양태에서, 대상체는 총 9주 동안 3주마다 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맙) 및 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맙 베도틴)의 조합으로 치료되고, 4회의 9-주 주기가 수행된다. 실시양태에서, 대상체는 12회의 9-주 주기 동안 항-PD-1 항체로 치료된다.

[0218] 특정 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맙 베도틴)는 제1 주기의 제1일 (제1주기 제1일)에 대상체에게 (예를 들어, 정맥내로) 투여되고; 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맙)는 주기의 제8일 (제1주기 제8일)에 대상체에게 (예를 들어, 정맥내로) 투여되고; 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맙 베도틴) 및 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맙)의 조합은 제2주기-제4주기 각각의 제1일에 (예를 들어, 정맥내로) 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 주기는 2주, 15일, 3주, 4주, 1개월, 5주 또는 6주이다. 하나의 특정한 실시양태에서, 대상체는 제1주기 제1일 (예를 들어, 21일 주기)에 약 1.8 mg/kg의 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맙 베도틴); 제1주기 제8일에 약 3 mg/kg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맙); 및 제2주기-제4주기 각각의 제1일에 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맙 베도틴) 및 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맙)의 조합으로 치료된다. 하나의 특정한 실시양태에서, 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맙 베도틴) 및 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맙)의 조합은 약 1.8 mg/kg의 용량의 항-CD30 항체 (예를 들어, 브렌톡시맙 베도틴) 및 약 3 mg/kg의 용량의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맙)를 포함한다.

[0219] 치료는 임상 이익이 관찰되는 한 또는 허용되지 않는 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지 계속된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 임상 시험에서 단독요법으로서 가장 높은 효능을 생성하는 것으로 밝혀진 투여량, 예를 들어 약 3주마다 1회 투여되는 약 3 mg/kg의 니볼루맙 (Topalian et al., 2012 N Engl J Med 366:2443-54; Topalian et al., 2012 Curr Opin Immunol 24:207-12)으로, 240 mg의 균일 용량으로, 또는 유의하게 더 낮은 용량으로, 즉 치료량 미만의 용량으로 투여될 수 있다.

[0220] 특정 실시양태에서, 대상체는 소정의 기간 동안 약 3주마다 1회 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체의 조합에 이어서 항-PD-1 항체의 단독요법 또는 항-CD30 항체의 단독요법으로 치료된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 6주 동안 약 3주마다 1회 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체의 조합에 이어서 항-PD-1 항체의 단독요법 또는 항-CD30 항체의 단독요법으로 치료된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 9주 동안 약 3주마다 1회 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체의 조합에 이어서 항-PD-1 항체의 단독요법 또는 항-CD30 항체의 단독요법으로 치료된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 12주 동안 약 3주마다 1회 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체의 조합에 이어서 항-PD-1 항체의 단독요법 또는 항-CD30 항체의 단독요법으로 치료된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 24주 동안 약 3주마다 1회 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체의 조합에 이어서 항-PD-1 항체의 단독요법 또는 항-CD30 항체의 단독요법으로 치료된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 48주 동안 약 3주마다 1회 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체의 조합에 이어서 항-PD-1 항체의 단독요법 또는 항-CD30 항체의 단독요법으로 치료된다. 항-PD-1 항체의 단독요법은 본원에 개시된 임의의 용량으로 본원에 개시된 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체의 단독요법은 240 mg의 균일 용량으로 정맥내로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체의 단독요법은 3 mg/kg 또는 6 mg/kg의 용량으로 정맥내로 투여된다. 항-CD30 항체의 단독요법은 본원에 개시된 임의의 용량으로 본원에 개시된 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항-CD30 항체, 예를 들어 브렌톡시맙 베도틴의 단독요법은 1.8 mg/kg의 용량으로 정맥내로 투여된다.

[0221] 투여량 및 빈도는 대상체에서의 항체의 반감기에 따라 달라진다. 일반적으로, 인간 항체가 가장 긴 반감기를 제시하고, 이어서 인간화 항체, 키메라 항체, 및 비인간 항체이다. 투여량 및 투여 빈도는 치료가 예방적인지 또는 치료적인지의 여부에 따라 달라질 수 있다. 예방적 적용에서는, 비교적 낮은 투여량이 전형적으로 장기간에 걸쳐 비교적 덜 빈번한 간격으로 투여된다. 일부 환자는 그의 여생 동안 계속 치료를 받는다. 치료적 적용에서는, 질환의 진행이 감소 또는 종결될 때까지, 및 환자가 질환의 증상의 부분적인 또는 완전한 호전을 보일 때까지, 비교적 짧은 간격으로의 비교적 높은 투여량이 때때로 요구된다. 그 후, 환자는 예방 요법이 투여될 수 있다.

[0222] 본 개시내용의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 과도하게 독성이지 않으면서, 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다. 선택된 투여량 수준은 사용되는 본 개시내용의 특정한 조성물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정한 화합물의 배출 속도, 치료 지속기간, 사용되는 특정한 조성물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지되어 있는 기타 인자를 포함한 다양한 약동학적 인자에 좌우될 것이다. 본 개시내용의 조성물은 관련 기술분야에 널리 공지된 다양한 방법 중 1종 이상을 사용하여 1종 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있

다. 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다.

[0223]

키트

[0224]

또한 치료 용도를 위한 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체를 포함하는 키트가 본 개시내용의 범주 내에 있다. 키트는 전형적으로, 키트의 내용물의 의도된 사용을 나타내는 라벨 및 사용에 대한 지침서를 포함한다. 용어 라벨은 키트 상에 또는 키트와 함께 공급되거나, 또는 달리 키트에 동반되는 임의의 문서 또는 기록물을 포함한다. 따라서, 본 개시내용은 (a) 약 4 mg 내지 약 500 mg 범위의 투여량의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분; (b) 약 0.1 mg 내지 약 500 mg 범위의 투여량의 항-CD30 항체 또는 그의 항원-결합 부분; 및 (c) 본원에 개시된 임의의 조합 요법 방법에서 항-PD-1 항체 및 항-CD30 항체를 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 암을 앓는 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체, 항-CD30은 단위 투여 형태로 공동-패키징될 수 있다. 인간 환자를 치료하기 위한 특정 실시양태에서, 키트는 본원에 개시된 항-인간 PD-1 항체, 예를 들어 니볼루맙, 펌브롤리주맙, MEDI0680 (이전에 AMP-514), AMP-224 또는 BGB-A317을 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 본원에 개시된 항-인간 CD30 항체, 예를 들어 브렌투시맙 베도틴을 포함한다.

[0225]

본 개시내용은 추가의 제한으로 해석되어서는 안되는 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다. 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌의 내용은 명백히 본원에 참조로 포함된다.

[0226]

실시예

[0227]

실시예 1

[0228]

1/2상 개방-표지, 국제, 다기관 연구 (NCT02581631)는 재발성/불응성 NHL을 갖는 환자에서 BV와 조합된 니볼루맙의 안전성 및 효능을 연구하기 위해 진행중이다.

[0229]

배경기술

[0230]

재발성, 불응성 비-호지킨 림프종 (NHL)을 갖는 환자에 대한 치료 옵션은 제한되어 있다. 니볼루맙은 종양에 대한 활성 T-세포 면역 반응을 회복시키기 위해 프로그램화된 사멸 수용체-1 (PD-1)을 표적화하는 완전 인간 IgG4 모노클로날 항체 면역 체크포인트 억제제이다 (도 1). 니볼루맙은 전이성 흑색종, 전이성 비소세포 폐암 및 진행성 신세포 암종을 위한 치료제로서 미국에서 승인되었다. 니볼루맙의 안전성 및 내약성은 고형 및 혈액 종양 유형 둘 다에 걸쳐 일관된다. PD-1 차단이 공격성 B-세포 및 T-세포 NHL에서 고무적인 활성을 나타냈지만 - 1상 시험은 재발성, 불응성 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 갖는, 중대하게 사전치료된 환자에서 36%의 객관적 반응률 (ORR)을 입증하였음 - 환자의 대다수는 초기 반응 후에 반응하지 않거나 또는 진행한다. 치료제, 예컨대 항체-약물 접합체를 사용한 조합 요법은 직접적 세포 사멸 및 세포 사멸의 면역원성 결과 둘 다를 통해, 반응의 빈도 및 지속성을 증가시킬 수 있다.

[0231]

브렌투시맙 베도틴 (BV)은 소정 범위의 림프성 악성종양에서 항종양 활성을 나타내는 CD30-지시된 항체-약물 접합체이다. BV는 주로 CD30-발현 세포에서 세포 주기 정지 및 아폽토시스 사멸을 유도함으로써 작용한다. BV는 또한 면역원성 세포 사멸, 방관자-사멸 효과 및 항체-의존성 세포성 식세포작용을 매개할 수 있다 (도 2). 문헌 [Gardai SJ, et al. Cancer Res 2015;75(Suppl. 15):2469 [abstract]; Li F et al. Cancer Res 2016;76:2710-2719; 및 Oflazoglu E, et al. Blood 2007;110:4370-4372].

[0232]

CD30+ 재발성, 불응성 DLBCL, CD30+ 재발성, 불응성 말초 T-세포 림프종 (PTCL) 및 CD30+ 피부 T-세포 림프종 (CTCL)을 갖는, BV로 치료된 환자의 연구에서, 관찰된 ORR은 각각 44%, 41% 및 73%였다. BV는 자가 줄기 세포 이식 (ASCT) 실패 후에, 또는 비-ASCT 후보에서 ≥ 2 종의 선행 화학치료 요법의 실패 후에 cHL에 대한, 및 ≥ 1 종의 화학치료 요법의 실패 후에 전신 역형성 대세포 림프종에 대한 치료제로서 미국에서 승인되어 있다. BV는 CD30-발현 세포에서 세포 주기 정지 및 아폽토시스 사멸을 유도함으로써 그의 효과를 도출하고, 또한 면역원성 세포 사멸, 방관자 효과 및 항체-의존성 세포성 식세포작용을 매개할 수 있다. BV가 면역원성 세포 사멸을 매개할 수 있으므로, 그것은 PD-1 차단과 상승작용할 수 있다. 본 발명자들은 니볼루맙 및 BV가 CD30+ 재발성, 불응성 T-세포 NHL 및 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 갖는 환자에서 빈번하고 지속적인 반응을 유도할 수 있는 것으로 가설화한다.

[0233]

연구 근거

[0234]

전신 요법에 따른 진행 후에 재발성, 불응성 NHL을 갖는 환자는 실질적 미충족 의료 필요의 영역을 나타낸다. BV는 면역원성 세포 사멸을 유도함으로써 면역 체크포인트 억제제와의 상승작용을 제공할 수 있으며, 이는 종양 미세환경에서 항원-제시 세포 상의 공동자극 분자 CD86 및 MHC 부류 II 항원의 발현을 상향조절할 수 있다. 본

발명자들은 BV와 조합된 니볼루맵의 상보적 작용 메카니즘이 CD30+ 재발성, 불응성 NHL을 갖는 환자에 대해 빈번하고 지속적인 반응을 제공할 수 있는 것으로 가설화한다.

[0235] 연구 설계

[0236] 본 단일-부분, 1/2상 다기관 연구의 설계가 도 3에 제시된다. 치료는 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성까지 3-주 주기로 계속된다. 니볼루맵 및 BV 둘 다는 30-분 IV 주입으로서 투여된다. 둘 다의 치료가 동일한 날에 제공되는 주기의 경우, 스케줄은 하기와 같다: BV 주입, 30-분 휴지, 니볼루맵 주입. 계획된 등록은 다음 96명의 환자에 대한 것이다: 1상에 6명 및 2상에 90명; 모집은 3종의 하위유형에 걸쳐 동일할 것이다. 주요 포함 및 배제 기준이 표 1에 제시된다.

[0237] 표 1. 주요 포함/배제 기준

포함	배제
DLBCL, PTCL, CTCL, PMBL, 및 MGZL을 포함한 재발성, 불응성 NHL을 갖는 환자	CNS를 침범하는 NHL
면역조직화학적 분석을 통해 확인된, 종양 세포의 $\geq 1\%$ 상에서의 CD30의 발현	진행성 다초점성 백질뇌병증의 병력
PMBL을 갖는 환자의 경우 연령 ≥ 15 세, 다른 조직학의 경우 ≥ 18 세	BV의 제1 용량 전 2주 이내 임의의 활성 등급 3+ 감염
ECOG PS 점수 0 또는 1	등급 >2 의 기존 신경병증
바이오마커 분석을 위한 조직 (생검)	선행 BV 노출
DLBCL, PTCL, PMBL, 및 MGZL을 갖는 환자에 대한 2014 루가노 분류에 따른 측정가능한 질환	면역 체크포인트 억제제에 대한 선행 노출
	의심되는 또는 기지의 자가면역 질환
CNS = 중추 신경계; ECOG PS = 동부 협동 종양학 그룹 수행 상태; IHC = 면역조직화학	

[0238]

[0239] 목적

[0240] 본 연구의 1차 목적은 2가지이다. 첫째로, BV와 조합된 니볼루맵의 안전성 및 내약성이 재발성, 불응성 NHL을 갖는 환자에서 평가될 것이다. 둘째로, 객관적 반응률 (ORR; 부분 반응 또는 완전 반응의 최상의 전체 반응을 달성하는 환자)에 의해 측정된 바와 같이, BV와 조합된 니볼루맵의 임상 이익이 재발성, 불응성 NHL을 갖는 환자에서 평가될 것이다.

[0241] 2차 목적은 반응 지속기간, 완전 반응 (CR)률 및 CR의 지속기간, 및 무진행 생존 (PFS) 및 전체 생존율을 측정하는 것이다. 추가로, 탐색적 목적은 (i) 면역조정 요법에 대한 림프종 반응당 불확실한 반응 (IR) 기준 (LYRIC); (ii) CD30 발현 및 PD-L1/2 상태의 평가, 및 반응과의 상관관계, 및 (iii) BV 및 니볼루맵 조합 요법에 대한 반응 또는 내성의 바이오마커의 확인을 포함한다.

[0242] BV 및 니볼루맵의 투여 후에, 환자는 개선된 전체 반응률, 증가된 전체 생존, 증가된 무진행 생존, 감소된 종양 부담, 약물-관련 유해 사건의 감소된 발생률 또는 그의 임의의 조합을 나타낼 것이다.

[0243] 실시예 2

[0244] 1/2상 연구 (NCT02572167)는 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종 (HL)을 갖는 환자에서 니볼루맵과 조합되어 투여되는 BV의 안전성 프로파일 및 항종양 활성을 평가하기 위해 진행중이다. 환자는 BV 1.8 mg/kg 및 니볼루맵 3 mg/kg으로 최대 4회 21-일 주기 동안 치료될 것이다. 환자는 제1주기 제1일에 1.8 mg/kg BV 및 제1주기 제8일에 3 mg/kg 니볼루맵이 투여될 것이다. 제2주기 내지 제4주기 동안, BV 및 니볼루맵은 각각의 주기의 제1일에 동일한 용량으로, 예를 들어 1.8 mg/kg BV 및 3 mg/kg 니볼루맵으로 투여될 것이다. BV 및 니볼루맵 둘 다

는 IV 주사에 의해 투여될 것이다. 제4주기 반응 평가의 완료 (EOT) 후에, 환자는 ASCT를 받을 자격이 있을 것이다. 반응을 2014 루가노 분류를 사용하여 평가하였다 (Cheson et al., J Clin Oncol 2014;32(27):3059-68).

[0245] 이 연구에 대한 2개의 파트가 존재할 것이다. 파트 1에서는, 파트 2에서 치료 효과를 평가하기 위해 등록의 확대 전에 안전성 모니터링 위원회 (SMC)에 의해 조합 치료의 안전성이 평가될 것이다. 연구의 파트 2는 안전성을 추가로 특징화하고 파트 1에서 결정된 권장 용량 스케줄에 환자를 등록시킴으로써 니블루맙과 조합된 BV의 항종양 활성을 평가할 것이다. 주요 포함 및 배제 기준이 표 2에 제시된다. 환자는 이들이 이전에 1차 초과항암 요법; BV 또는 PD-1, CTLA4 또는 CD137 경로에 영향을 미치는 임의의 면역-종양학 요법; 및/또는 동종 또는 자가 줄기 세포 이식 (ASCT)을 받은 경우에 배제되었다.

[0246] 표 2. 주요 포함/배제 기준

포함	배제
전형적 호지킨 림프종의 치료를 위한 표준 제일선 화학요법의 실패 후 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종	이전에 BV, 면역-종양학 작용제로 치료되거나, 또는 동종 또는 자가 줄기 세포 이식을 받았음
	뇌 혈관 사건의 기록된 병력
동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 0 또는 1	적어도 3년 동안 완화 상태가 아니었던 또 다른 침습성 악성종양의 병력
연령 18세 이상	진행성 다초점성 백질뇌병증 (PML)의 병력

[0247]

[0248] 본 연구의 1차 결과 측정은 2가지이다. 첫째로, BV와 조합된 니블루맙의 안전성 및 내약성이 재발성 또는 불응성 HL을 갖는 환자에서 평가될 것이다. 둘째로, 연구 치료의 완료 후 완전 반응 (CR)률 (CRR; 완전 반응의 최상의 전체 반응을 달성하는 환자), AE 발생률 및 중증도에 의해 측정된 바와 같이, BV와 조합된 니블루맙의 임상 이익이 재발성 또는 불응성 HL을 갖는 환자에서 평가될 것이다.

[0249] 2차 결과 측정은 객관적 반응률 (ORR), 반응 지속기간, 완전 반응 (CR) 및 객관적 반응의 지속기간, 및 자가 조직 줄기 세포 이식 후 무진행 생존 (PFS)을 측정하는 것이다. 추가로, 탐색적 목적은 CD30 발현의 평가, 및 반응과의 상관관계, 및 BV 및 니블루맙 조합 요법에 대한 반응 또는 내성의 바이오마커의 확인을 포함한다.

[0250] BV 및 니블루맙의 투여 후에, 환자는 개선된 전체 반응률, 증가된 전체 생존, 증가된 무진행 생존, 감소된 종양 부담, 약물-관련 유해 사건의 감소된 발생률 또는 그의 임의의 조합을 나타낼 것이다.

[0251] 결과

[0252] 제일선 화학요법에 대해 재발성이거나 불응성 (RR)인 전형적 호지킨 림프종 (cHL)을 갖는 대략 55명의 성인 환자의 목표 등록이 충족되었으며, 환자 정보는 하기 표 3 및 4에 제공된다.

[0253] 표 3. 환자 특징

환자 인구통계 및 질환 특징	N = 62
중양 연령, 세 (범위)	36 (18-69)
성별 (M/F)	30/32
제일선 요법에 비교한 질환 상태, n (%)	
원발성 불응성	28 (45)
재발성, 완화 지속기간 ≤1년	19 (31)
기준선에서의 거대 질환, n (%)	8 (13)
기준선에서의 림프절외 질환, n (%)	16 (26)
초기 진단에서의 질환 병기, n (%)	
I/II	37 (60)
III/IV	24 (39)
미지	1 (2)
중양 선행 요법 ^a (범위)	1 (1-3)
선행 화학치료 요법, n (%)	
ABVD	56 (90)
BEACOPP	2 (3)
표준 V	2 (3)
기타 ^b	6 (10)
선행 방사선	9 (15)

[0254]

[0255] 표 4. 환자 배치

환자 소인 ^c	N = 62 n (%)
≥ 1회 용량의 둘 다의 연구 약물을 받았음, n (%)	61 (98)
치료 상태에 있음	0
치료를 완료하였음	58 (94)
치료 중단에 대한 이유 ^d	
환자 결정	2 (3)
유해 사건	1 (2)
연구자 결정	1 (2)
대안적 구제 요법을 받았음	12 (19)
ICE ^e	9 (15)
GEMOX	1 (2)
BeGEV	1 (2)
니블루맵	1 (2)

[0256]

[0257] a 방사선을 포함함

[0258] b ABVD + AVD (3명의 환자), ABVE-PC (2명의 환자), R-ABVD (1명의 환자)

[0259] c 1명의 환자가 연구 약물을 받기 전에 중단되었음

[0260] d 연구 약물을 받지 않은 환자도 치료 중단에 대한 이유를 제공하였음

[0261] e ICE를 받은 9명의 환자 중 2명은 다른 요법을 받았음; 1명의 환자는 다음 3종의 다른 구제 요법을 받았음: 카르보플라틴/젬시타빈/데카드론 (평가가능하지 않음), 이어서 BV (PD), 이어서 젬시타빈/옥살리플라틴 (PD), 및 1명의 환자는 HL 및 FL을 가졌으며 벤다무스틴/리톡시마를 받았음

[0262] 초기에, 중앙 연령 32세 (범위, 18-69세)인 25명의 환자 (60% 여성)가 지금까지 등록되었다. 환자의 60 퍼센트는 재발성 질환을 갖고, 36%는 원발성 불응성 질환을 갖고 (제일선 요법으로 완전 반응 (CR)을 달성하는데 실패하거나, 또는 제일선 요법을 완료한지 3개월 이내에 재발함), 1명의 환자 (4%)는 미지의 상태를 갖는다. 등록 시에, 환자의 32%는 림프절외 질환이 나타났고, 16%는 거대 질환이 나타났다.

[0263] 현재, 중앙 연령 36세 (범위, 18-69세)인 62명의 환자 (52% 여성)가 지금까지 등록되었다. 환자의 31 퍼센트는 재발성 질환을 갖고, 환자의 45 퍼센트는 원발성 불응성 질환을 갖는다. 등록 시에, 환자의 26%는 림프절외 질환이 나타났고, 13%는 거대 질환이 나타났다.

[0264] 이전 데이터 추출 시에, 23명의 환자가 치료를 받았다. 주입-관련 반응 (IRR)의 증가된 발생률이 조합 치료의 시작시에 제2주기에서 BV 주입 동안 관찰되어 1회 용량 지연을 유도하였다. 제2주기-제4주기에서의 코르티코스테로이드 (히드로코르티손 100 mg 또는 등가물) 및 항히스타민제를 사용한 예비투약이 프로토콜 보정을 통해 도입되었다.

[0265] 이전 데이터 추출 시에, 6명의 환자가 조합 치료를 완료하였고, 모두가 객관적 반응률 (ORR, 100%)을 달성하였으며, 이때 6명 중 3명은 완전 대사 반응 (CmR, 50%)을 달성하였다. 모든 6명의 환자는 바로 ASCT로 진행하였다. 수집된 중앙 CD34+ 세포 수는 평균 1.7 분리반출술 세션 수 (범위, 1-2)에서 12.9×10^6 개 세포/kg (범위, 5-26)였다.

[0266] 현재, 59명의 환자 (95%)가 높은 객관적 반응률 (85%)과 63% 완전 반응으로 조합 치료를 완료하였다 (도 5A 및 5B). 환자 반응에 관한 추가의 정보는 하기 표 5에 제공된다. 37명의 환자는 ASCT로 진행하였다.

[0267] 표 5.

	N = 59 n (%)
완전 반응 (CR)	37 (63)
도빌 ≤ 2	29 (49)
도빌 3	7 (12)
도빌 5 ^a	1 (2)
부분 반응 (PR)	13 (22)
도빌 4	7 (12)
도빌 5	6 (10)
대사 반응 부재 (SD)	5 (8)
도빌 5	5 (8)
진행성 질환 (PD)	3 (5)
도빌 5	2 (3)
누락	1 (2)
임상 진행 (CP)	1 (2)

[0268]

[0269] ^a 1명의 환자는 림프절에서의 흡수를 나타냈지만, 생검에서는 질환의 증거가 발견되지 않았음

[0270] 면역계의 프라이밍은 BV 투여 후 염증유발 시토카인 및 케모카인 수준의 증가와 공동 BV 및 니볼루맵 투여 후 유지된 높은 수준에 의해 나타났다 (도 6A-6D).

[0271] 추가적으로, 단일 작용제 BV 투여 후 일부 T 헬퍼 하위세트 (Treg 포함) (도 7A) 및 활성화된 및 증식하는 CD4+ T 세포 (도 7B 및 7C)의 초기 감소에 이어서 조합 투여 후 확장이 이어진다.

- [0272] BV 및 니볼루맙의 조합은 재발성 불응성 cHL을 갖는 환자에서 잘 허용되었다. 스테로이드가 요구되는 잠재적 면역-매개 AE가 환자의 <10%에서 발생하였다 (도 8). 그리고 IRR이 비교적 빈번하게 (환자의 41%), 제2주기 BV 주입 동안 가장 빈번하게 발생하였고 환자의 25%에서 용량 중단이 요구되었지만, 최대 중증도는 등급 3이었으며, 이는 환자의 5% 미만에서 발생하였다 (도 9).
- [0273] 제2주기-제4주기에서의 저-용량 코르티코스테로이드 (히드로코르티손 100 mg 또는 등가물) 및 항히스타민제를 사용한 의무적 예비투약이 도입되었다. 제2주기에서의 IRR의 비율은 예비투약 도입 전 및 후에 동일하였으며, 즉 예비투약 부재 하에 15명의 환자 중 5명 (33%)에서 IRR이 발생하였고 반면에 예비투약의 존재 하에 45명의 환자 중 15명 (33%)에서 IRR이 발생하였다. 제3주기-제4주기에서의 IRR의 비율은 예비투약 요구와 상관없이 낮았다.
- [0274] ASCT-전 치료-발현성 AE가 환자의 98%에서 하기 빈도로 발생하였다: 등급 1 (25%), 등급 2 (36%), 등급 3 (33%; 빈혈이 8%로 가장 빈번함) 및 등급 4 (5%). 치료-관련 SAE가 다음 5명의 환자 (8%)에서 발생하였다: 폐장염 및 발열이 각각 2명의 환자에서 발생하였고; 결장염, 권태감, 오심, 폐렴, 호흡 부전 및 패혈증이 각각 1명의 환자에서 발생하였다. ASCT-후 비통상적 독성은 보고되지 않았다.
- [0275] 잠재적 면역-매개 AE에 대한 전신 스테로이드가 환자의 7%에서 요구되었다. 1명의 환자가 하기 각각을 경험하였다: 등급 4 폐장염 및 결장염 (BV 및 니볼루맙 관련, 2명의 환자 또는 3%), 등급 2 폐장염 (id.), 등급 3 설사 및 등급 2 결장염, 및 등급 3 AST 상승.
- [0276] 예비 바이오마커 데이터는 제1주기 제8일에서 CD4+ T 조절 (T_{reg}) 세포의 백분율의 BV-유도된 감소와 증식하는 CD8+ T 세포에 대한 효과 부재를 나타낸다. 제1주기에서, 니볼루맙은 투여 1주 후에 (BV 투여 2주 후에) T 세포의 강건한 확장을 유도하였지만, 대부분의 환자 (6명 중 5명, 83%)에 대해 기준선과 비교하여 CD4+ Th1 세포의 백분율의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
- [0277] 초기 데이터는 BV 및 니볼루맙의 조합이 재발성 또는 불응성 (R/R) 호지킨 림프종 (HL)을 갖는 환자에서 활성이고 잘-허용되는 구체 요법이라는 것을 시사한다. IRR의 상승된 발생률이 관찰되었지만, 이 요법에 의한 독성은 전반적으로 허용가능한 것으로 보인다. 예비 항종양 활성은 이 조합이 R/R HL 환자에 대한 유망한 옵션일 수 있다는 것을 시사한다.
- [0278] BV 및 니볼루맙 조합의 유망한 활성은 RR cHL 환자에 대한 이 신규 요법의 추가의 탐색을 지지한다.
- [0279] 실시예 3
- [0280] 재발성 불응성 또는 자가 줄기 세포 이식 (ASCT) 부적격 진행 병기 전형적 호지킨 림프종을 갖는 참가자에서 니볼루맙 플러스 브렌투시맙 베도틴 대 브렌투시맙 베도틴 단독의 무작위화, 개방-표지, 3상 시험이 계획된다.
- [0281] 배경기술
- [0282] 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 세포 표면 막 수용체는 T-세포 공동-자극 수용체의 CD28 패밀리의 구성원이다. PD-1 발현은 T 세포 소진의 마커이고, 종양에서의 면역 회피와 연관된다. 호지킨 림프종 (HL)은 프로그램화된 사멸 (PD)-1 리간드의 과다 발현에 대한 유전적 소인을 특징으로 한다. HL에서의 PD-L1 및 PD-L2의 상향조절에 대한 다수의 메카니즘이 확인되어 있다. 추가적으로 CD30은 종양 괴사 인자 패밀리의 세포 막 단백질이다. CD30은 HL에서 리드 스테인버그 세포 상에 고도로 발현된다. HL에서의 PD-1 리간드 및 CD30의 풍부한 발현을 고려하면, 그 2종의 단백질은 종양 성장 및 진행과 연관된 특이적 분자를 표적화하는 기회를 제공한다. 브렌투시맙 베도틴 (BV) 및 니볼루맙의 조합을 사용한 진행중인 시험은 유망한 것으로 보인다. 니볼루맙 및 BV는 재발성 HL의 치료에서 고무적인 단일 작용제 활성을 나타냈다. 둘 다의 약물이 단일 작용제로서 효과적이기 때문에, 조합은 어느 하나의 작용제 단독과 비교하여 더 우수한 효능을 가질 수 있는 것이 가능하다. BV 및 니볼루맙 조합의 1/2상 시험은 1차 요법의 실패 후 재발성/불응성 호지킨 림프종을 갖는 성인에서 진행 중이다. 이 연구에서, 환자는 조합 요법으로 총 4회 주기 동안 치료되었다. 종합하면, 조합은 잘 허용되었고, 이때 독성으로 인해 용량 중단을 요구하는 참가자는 없었다. 모든 환자는 조합 요법의 4회 주기를 허용할 수 있었다. 면역-관련 유해 사건을 포함한 유해 사건의 대다수는 저등급 (1 및 2)이었다. 예비 결과는 샘플 크기 $n=20$ 에서 90%의 객관적 전체 반응을 및 62%의 완전 대사 반응으로 고도로 효과적인 요법을 나타낸다. 유사한 발견이 또 다른 진행중인 시험에서 관찰되었다. 재발성/불응성 환자에 대한 샘플 크기 ($N=10$)를 갖는 E4412 시험으로부터의 예비 데이터는 100%의 ORR 및 63%의 CR을 나타냈다. 연구가 진행중이고 수가 작지만, 예비 발견은 높은 미충족 필요가 존재하는 불응성 환자 집단에서 효과적이고 허용가능한 요법을 시사한다.

- [0283] 따라서 조합 요법은 어느 하나의 작용제 단독의 투여보다 구체 치료 세팅에서 잠재적으로 더 효과적일 수 있는 것으로 예상된다. 조합은 보다 높은 임상 이익을 입증해줄 수 있으며, 이는 결과가 불량한 환자 집단에서 개선된 질환 제어로 번역될 수 있다. 더욱이, 둘 다의 작용제는 잘 허용되고, 소수의 중첩 독성을 가지며, 외래환자 세팅에서 주입될 수 있다.
- [0284] 연구 집단
- [0285] 재발성/불응성 cHL 및 하기 중 1개를 갖는 18세 이상의 남성 및 여성:
- [0286] a) 자가 줄기 세포 이식 (ASCT) 부적격 환자
- [0287] 화학-내성 질환 (구체 화학요법에 대해 CR 또는 PR을 달성할 수 없음) 또는 임의의 유의한 공존 의학적 상태 (심장, 신장, 폐 또는 간 기능장애)는 ASCT의 내약성에 대해 부정적 영향을 미칠 가능성이 있다. 주의: ASCT 후보가 아닌 < 65세의 참가자의 의뢰자 검토 및 승인이 무작위화 전에 요구된다. 참가자는 적어도 2종의 선행 화학치료 요법을 받았어야 한다 (BV가 한 요법으로 포함될 수 있음).
- [0288] b) ASCT의 실패 후 환자:
- [0289] ● 가장 최근의 ASCT를 위한 줄기 세포 주입으로부터 90일 후 기록된 CR의 부재
- [0290] ● 기록된 재발성 질환 (CR 후) 또는 질환 진행 (PR 또는 SD 후)
- [0291] a) 및 b) 둘 다의 경우, BV에 대해 나이브이거나 또는 가장 최근의 BV 치료에 대해 감수성이었던 참가자는 적격이다. 참가자는 가장 최근의 BV 치료로부터의 기록된 PR 또는 CR에 의해, 및 의료 기록에 기초하여 가장 최근의 BV 치료 동안 질환 진행 부재 또는 가장 최근의 BV의 마지막 용량 후 3개월 이내에 초기 재발 부재에 의해 정의되는 바와 같은 BV 감수성을 입증하여야 한다. b)의 경우, BV를 사용한 선행 치료는 단일 작용제로서 또는 화학요법과 조합하여 이루어졌을 수 있고, 임의의 차수의 요법 (예를 들어, 유도, 구체, 또는 ASCT-후 강화) 동안 일어났을 수 있다. 주목할 만하게, 환자가 강화 시에 완화 상태에 있는 것으로 가정되므로, BV를 사용한 강화 요법 후 반응의 기록은 요구되지 않는다.
- [0292] 다른 주요 포함 기준은 연구 약물의 개시 전에 ECOG PS 0-1 및 cHL의 생검 확인을 포함한다. 주요 배제 기준은 기저의 CNS 림프종, 결절성 림프구-우세형 HL, 및 활성 간질성 폐렴 또는 등급 1 폐장염의 CT 증거를 포함한다.
- [0293] 목적 및 종점
- [0294] 연구의 1차 및 2차 목적, 및 연구의 종점이 하기 표 6에 제시된다. 연구에서의 1차 목적은 BICR에 의해 평가되는 PFS의 1차 종점에 의해 측정될 것이다. 연구에서의 2차 목적은 다음에 의해 측정될 것이다: (1) BICR에 의해 평가되는 CRR, ORR, DOR 및 DOCR; (2) 연구자에 의해 평가되는 PFS; 및 (3) OS.

[0295] 표 6. 목적/중점

목적	중점
1차 <ul style="list-style-type: none"> BICR 평가에 기초하여 니볼루맵+BV 대 BV의 무진행 생존을 비교하기 위함 	<ul style="list-style-type: none"> 무진행 생존 (PFS): 무작위화일로부터 사망 또는 질환 진행까지의 시간으로 정의됨
2차 <ul style="list-style-type: none"> BICR 평가에 기초하여 니볼루맵+BV 대 BV의 완전 반응을 비교하기 위함 BICR에 기초하여 객관적 반응률 및 반응 지속기간을 평가하기 위함 BICR에 기초하여 완전 반응의 지속기간을 평가하기 위함 니볼루맵 + BV vs BV로 치료된 참가자의 전체 생존을 평가하기 위함 연구자 평가에 기초하여 PFS를 평가하기 위함 	<ul style="list-style-type: none"> 완전 반응률 (CRR): 완전 반응을 달성한 참가자의 비율로서 정의됨 (루가노 2014 회의) 객관적 반응률 (ORR): 완전 반응 또는 부분 반응을 달성한 참가자의 비율로서 정의됨 (루가노 2014 분류) 반응 지속기간 또는 완전 반응의 지속기간 (DOR 또는 DOCR): 제1 반응 또는 완전 반응으로부터 2014 루가노 분류를 사용하여 결정된 바와 같은 초기 객관적으로 기록된 진행일 또는 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의됨 전체 생존 (OS): 무작위화일과 사망일 사이의 시간으로 정의됨 상기와 같이 정의되지만 연구자에 의해 평가된 PFS

[0296]

[0297]

BICR 평가에 기초하는 1차 중점 PFS는 무작위화에 사용된 동일한 인자에 의해 계층화되는 양측, 로그-순위 검정을 통해 2개의 무작위화 부문에서 비교될 것이다. 보고된 진행 없이 사망하는 참가자는 그의 사망일에 진행한 것으로 간주될 것이다.

[0298]

전체 설계

[0299]

이것은 재발성 불응성이거나 또는 자가 줄기 세포 이식 (ASCT) 부적격인 ≥ 18 세의 진행성 cHL 참가자에서의 1:1 무작위화, 개방-표지 3상 연구이다. 환자는 선행 요법과 관련하여 2개의 군에 균형화될 것이다. 대략 340명의 참가자가 다음 2개의 부문 중 1개에서 치료될 것이다: (1) 진행 또는 허용되지 않는 독성까지 니볼루맵 360 mg IV 3주마다 (2년에 중단할 수 있는 CR의 환자 제외) 플러스 16회 주기 동안 또는 진행 또는 허용되지 않는 독성 (이 중 먼저 발생하는 때)까지 BV 1.8 mg/kg IV 3주마다, 또는 (2) 16회 주기 동안 또는 진행 또는 허용되지 않는 독성 (이 중 먼저 발생하는 때)까지 BV 단독 1.8 mg/kg 3주마다. 치료는 또한, 참가자가 프로토콜의 섹션 8.1에 약속된 연구 약물의 중단에 대한 다른 기준을 충족하는 경우에 중단될 수 있다. 니볼루맵을 받는, CR을 달성하는 참가자는, 금지 독성이 존재하지 않는다면, 최대 2년의 요법 후에 치료를 중단할 수 있다. 참가자는 BV-나이트릴 수 있거나, 또는 단일 작용제로서 또는 임의의 차수의 요법과의 조합으로 선행 BV 치료를 가질 수 있다. 무작위화 계층화는 하기 2개의 인자에 대해 수행될 것이다: (1) 선행 ASCT 상태 (예/아니오); (2) 선행 BV 사용 (예/아니오). 참가자는 부문당 계층화 인자에 기초하여 균형화될 것이다.

[0300]

참가자는 제1 용량 전 28일 이내에 적격성을 결정하기 위해 스크리닝 평가를 받을 것이다. 각각의 21-일 투여 기간은 한 주기를 구성할 것이다.

[0301]

진행 전에 연구 치료를 중단하는 임의의 참가자는 연구의 추적 단계에서 진행, 이어서 생존에 대해 추적될 것이다.

[0302]

대략 400명의 참가자가 스크리닝될 것이고, 이어서 15%의 추정된 스크린 실패율 하에, 이 연구에 대한 계획된 샘플 크기는 대략 340명의 무작위화 참가자일 것이다. 연구의 샘플 크기는 1차 효능 중점, PFS를 설명한다. PFS는 90% 검정력 하에 전체 알파 수준 0.05 (양측)로 치료 효과에 대해 평가될 것이다.

[0303]

PFS에 대한 샘플 크기 결정은 대략 340명의 참가자가 1:1 비로 니볼루맵 + BV 및 BV 부문에 무작위화될 것임을, 즉 170명의 참가자는 니볼루맵 + BV 부문에 배정되고 170명의 참가자는 BV 부문에 배정되도록 할 것임을 제공한다. 2개의 치료 부문 사이의 PFS의 비교를 위해, 연구는 양측 5% 유형 I 오차 순차적 검정 절차가 각각 니볼루맵 + BV 및 BV 부문에 대한 15개월 대 9.3개월의 중앙 PFS에 상응하는 0.62의 위험 비 (HR)를 검출하기 위해 90% 검정력을 가질 것임을 보장하기 위해 적어도 187건의 PFS 사건을 요구한다.

[0304] 하나의 형식적 PFS 중간 분석은 적어도 131건의 PFS 사건 (최종 PFS 사건의 70%)이 관찰되었을 때 수행될 것이고, 또한 마지막 환자 최초 방문 (LPFV)으로부터 최소 9개월의 추적을 요구한다.

[0305] 개월당 10명의 등록 참가자의 증가 비율을 가정하여, 증가는 대략 30.5개월이 소요될 것이다. PFS에 대한 최종 분석은 제1 참가자의 무작위화일 후 46개월이 소요될 것으로 예상된다 (30.5개월의 증가 + 15.5개월의 추적). 이 예상은 무진행 생존률이 BV 부문 및 니볼루맵 + BV 부문에서 24개월에 28% 및 45.4%이고 둘 다의 부문에서 2년의 치료 후에 매우 소수의 사건이 발생할 것이라는 가정에 기초한다. PFS에 대한 중간 분석은 제1 참가자의 무작위화일 후 40개월이 소요될 것으로 예상된다.

[0306] 이스트 버전 6.3이 샘플 크기/검정력 계산에 사용되었다.

[0307] 치료 부문 및 지속기간이 도 10에 제시된다. 연구 치료는 (1) 무작위화 연구 부문: 진행 또는 허용되지 않는 독성까지 니볼루맵 (360 mg 균일 용량) 3주마다 + 16회 주기 동안, 진행 또는 허용되지 않는 독성 (이 중 먼저 발생하는 때)까지 BV (1.8 mg/kg) 3주마다; 및 (2) 무작위화 대조군 부문: 16회 주기 동안, 진행 또는 허용되지 않는 독성 (이 중 먼저 발생하는 때)까지 BV (1.8 mg/kg) 3주마다. 니볼루맵 및 BV에 관한 제조 및 투여 경로에 대한 추가의 정보는 하기 표 7에 제공된다.

[0308] 표 7.

연구 약물		
의약	효능	IP/비-IP
주사용 니볼루맵 (BMS-936558) 용액	100 mg (10 mg/mL) 및 40 mg (10 mg/mL)	IP
주사 용액용 브렌톡시맵 베도틴 분말	50 mg	IP

[0309]

[0310] 주어진 진단에 대한 표준 관리의 성분으로서, 예방, 진단 또는 치료 이유로 지지 의약으로서 사용되는 다른 의약품, 비-임상시험용 제품으로 간주될 수 있다.

[0311] 실시예 4

[0312] BV-사멸된 A20 마우스 림프종 면역화는 항종양 보호를 부여한다.

[0313] A20 마우스 림프종 세포를 뮤린 Tnfrsf8의 내인성 프로모터 하의 제어를 위한 인간 TNFRSF8 (NM_001243.4) 및 sgRNA/Cas9를 코딩하는 플라스미드 구축물로 형질감염시켰다. 형광 활성화 세포 분류 (FACS)는 브렌톡시맵 베도틴 처리에 감수성이도록 하기 위해, A20^{hCD30}으로 언급되는, 인간 CD30을 안정하게 발현하는 A20 세포의 클론 집단을 생성하였다.

[0314] A20^{hCD30} 세포를 10% FBS, 10mM HEPES, 1mM 피루브산나트륨, 페니실린 (100 U/ml) 및 스트렙토마이신 (100 µg/ml)이 존재하는 RPMI 1640에서 배양하였다. A20^{hCD30} 세포를 4일 동안 1 µg/ml BV 또는 100 nM mc-vc-MMAE로 처리하였다. 면역화를 위한 사멸해가는 세포를 제조하기 위해, 처리된 A20^{hCD30} 세포를 히스토파크 상부에 겹쳐 놓고, 30분 동안 2000g로 원심분리하였다. 사멸된 및 사멸해가는 세포를 히스토파크 층 바로 아래에 펠릿화하였으며, 생존율을 트리판 블루 배제에 의해 <20% 살아있는 세포인 것으로 평가하였다. 급속-동결된 A20^{hCD30} 세포를 10초 동안 액체 질소 중에 침지시킨 다음 완전히 해동될 때까지 37°C 물에 침지시켜 제조하였다. 액체 질소 동결-해동 과정을 5회 반복하였다. 사멸된 및 사멸해가는 A20^{hCD30} 세포를 PBS 중에 재현탁시키고, 2x10⁶개의 세포를 면역-적격 Balb/c 마우스의 복막 내로 주사하였다. 7일 후에, 마우스는 동일한 방식으로 제조된 사멸된 및 사멸해가는 세포로 제2 면역화를 받았다.

[0315] 초기 면역화 14일 후에, 마우스에게 5x10⁶개의 야생형 A20 세포를 피하로 이식하고, 종양 성장에 대해 모니터링 하였다. 도 11에 제시된 바와 같이, BV-사멸된 또는 mc-vc-MMAE-사멸된 A20^{hCD30} 세포로 면역화된 마우스는 종양 성장을 지연시켰고, 종양-보유 마우스의 생존을 증가시켰다. 이들 효과가 임의의 투여 치료제의 부재 하에서 나타났으므로, BV 또는 MMAE에 의해 사멸된 세포의 존재는 후속 A20 림프종 챌린지에 대한 장기적 보호성 면역

기억을 생성하기에 충분하였다.

[0316] T 세포 전달은 보호 면역을 제공한다.

[0317] 면역-적격 Balb/c 마우스를 앞서 기재된 바와 같이 BV-사멸된 또는 급속-동결-사멸된 A20^{hCD30} 세포로 면역화하였다. 초기 면역화 16주 후에, 비장을 면역화된 마우스 또는 나이브 Balb/c 마우스로부터 수거하고, 수동으로 균질화하였다. 면역화당 4마리의 마우스로부터 비장 균질물을 합하고, 이지셀 마우스 T 세포 풍부화 키트 (스텝 셀 테크놀로지스)를 사용하여 CD3+ T 세포를 분리하였다. 1×10^6 개의 CD3+ T 세포를 A20 종양-보유 마우스 내로 정맥내로 투여하였다.

[0318] 4×10^6 개의 야생형 A20 세포를 면역결핍 NOD/SCID/ γ -쇄-결핍 (NSG) 마우스 내로 피하로 이식하였다. 이식 5일 후에, 종양 $\sim 100\text{mm}^3$ 보유 마우스를 무작위화하였으며, 이는 상기 기재된 바와 같은 마우스로부터 1×10^6 개의 T 세포를 받았다. 도 12A에 제시된 바와 같이, BV-사멸된 세포로 면역화된 마우스로부터 T 세포를 받은 NSG 마우스는 종양 성장을 늦췄을 뿐만 아니라 종양 내 CD8 T 세포를 증가시켰다 (도 12B). T 세포가 면역화 후 오랫동안 강건한 항종양 면역을 제공하는 능력은 BV로부터의 종양 사멸이 T 세포에 의해 매개되는 강한 면역 기억을 도출한다는 것을 입증한다.

[0319] PD-1 억제제는 BV에 의해 부여된 보호 면역을 강화시킨다.

[0320] Balb/c 마우스를 상기 기재된 바와 같은 BV- 또는 MMAE-사멸된 A20^{hCD30} 세포로 면역화시켰다. 초기 면역화 14일 후에, 후속적으로 마우스에게 5×10^6 개의 야생형 A20 세포를 피하로 이식하였다. 항-뮤린 PD-1 (1mg/kg, 바이오레전드)을 A20 종양 챌린지 후 제6일, 제9일, 제14일 및 제17일에 정맥내로 투여하였다. BV- 또는 MMAE-사멸된 A20^{hCD30} 세포로의 면역화는 보호성 항종양 면역을 부여하였다. 도 13에 제시된 바와 같이, 항-PD-1 요법과의 조합은 보호성 면역을 증대시키고 종양 클리어런스 및 생존을 개선시켰다.

[0321] 인간화 마우스 모델에서 자가 종양 내로의 T 세포 및 NK 세포 침윤.

[0322] 엡스타인 바르 바이러스 (EBV) 형질전환된 림프모구성 세포주 (LCL)를 NSG 마우스 내로 피하로 이식하였다. LCL 종양 부피가 250mm^3 에 도달하였을 때, 마우스는 단일 준최적 용량의 BV 또는 대조군 hIgG-MMAE (1 mg/kg, i.p.)를 받았다. 투여 3일 후에, 2.0×10^6 개의 자가 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 꼬리 정맥 주사를 통해 마우스에 입양 전달하였다. PBMC의 전달 11일 후에, 종양을 수거하고, 칭량하고, $70 \mu\text{m}$ 세포 스트레이너를 통해 수동으로 해리시켰다. 원심분리 후에, 개별 종양 세포 펠릿을 4ml의 RPMI +10% FCS 중에 재현탁시키고, 200ul의 세포 현탁액을 유동 세포측정법 (FACS)에 의한 염색 및 분석에 사용하였다. 종양 세포 현탁액을 30분 동안 4°C에서 줌비 아쿠아 생존 염료 (바이오레전드)로 염색하고, 이어서 염색 완충제 (SB: PBS, 2%FCS, 1% NRS, 0.05% NaN_3) 중 인간 CD19, CD2, CD8, CD4, CD56, 인간 CD45, PD-L1, PD-1 및 뮤린 CD45.1을 표적화하는 형광 표지된 항체 (1:50 희석, 바이오레전드)로 염색하였다. 세포를 세척하고, 아툰 NXT 유동 세포측정기를 사용하는 플레이트-기반 FACS를 위해 $120 \mu\text{l}$ 의 SB 중에 재현탁시켰다. 모든 사건을 $80 \mu\text{l}$ 의 샘플로부터 수집하고, FACS-측정된 세포 농도를 사용하여 침윤 면역 세포의 수를 계산하였다. CD8+ T 세포를 생존 염료^{neg}, hCD45+, mCD45.1-, CD2+, CD8+ 세포로서 확인하였다. NK 세포를 생존 염료^{neg}, hCD45+, mCD45.1-, CD2+, CD56+ 세포로서 확인하였다. 도 14A는 종양 질량에 비교한 계산된 세포 수, 또는 대안적으로, 계산된 총 세포 수 (도 14B)를 보여준다. 도 14C는 종양으로부터 회수된 CD8+ T 세포가 PD-1의 증가된 수준을 발현하였다는 것 및 LCL 종양 세포가 그의 휴지/정상 PBMC 대응부에 비해 PD-L1의 상승된 수준을 발현하였다는 것 (도 14D)을 보여준다. BV의 준최적 용량을 사용하여 확립된 LCL 종양을 보유하는 마우스를 처리하는 것은 항종양 염증 반응의 유도과 일치하는 인간 세포독성 세포의 종양내 축적을 증진시켰다.

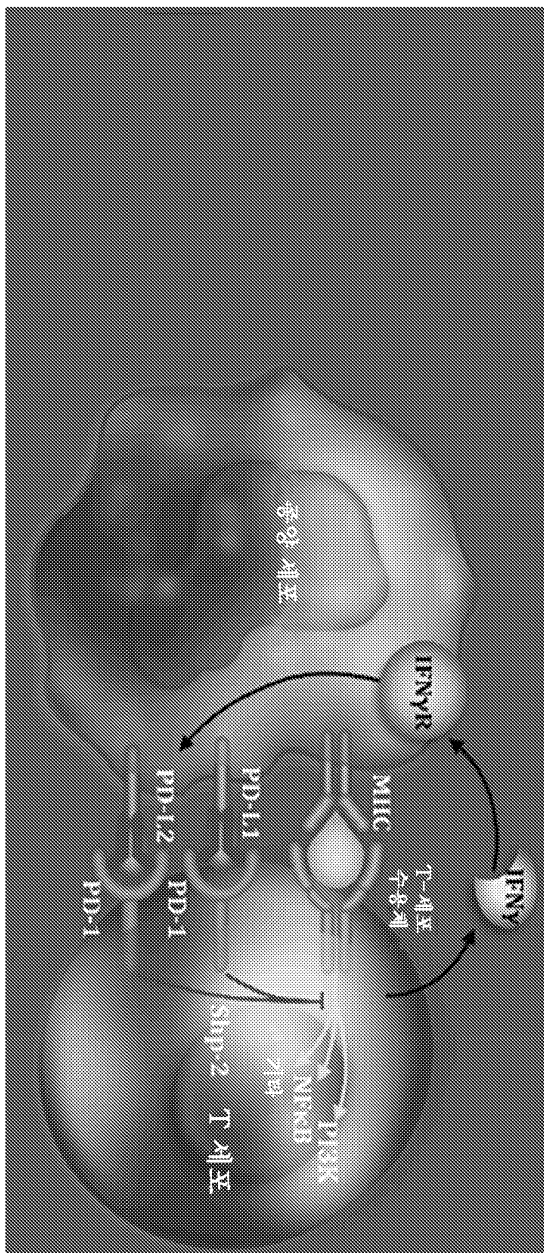
[0323] BV는 인간화 LCL 종양 모델에서 단독으로 및 니볼루맵과 조합되어 면역-매개 종양 클리어런스를 증진시킨다.

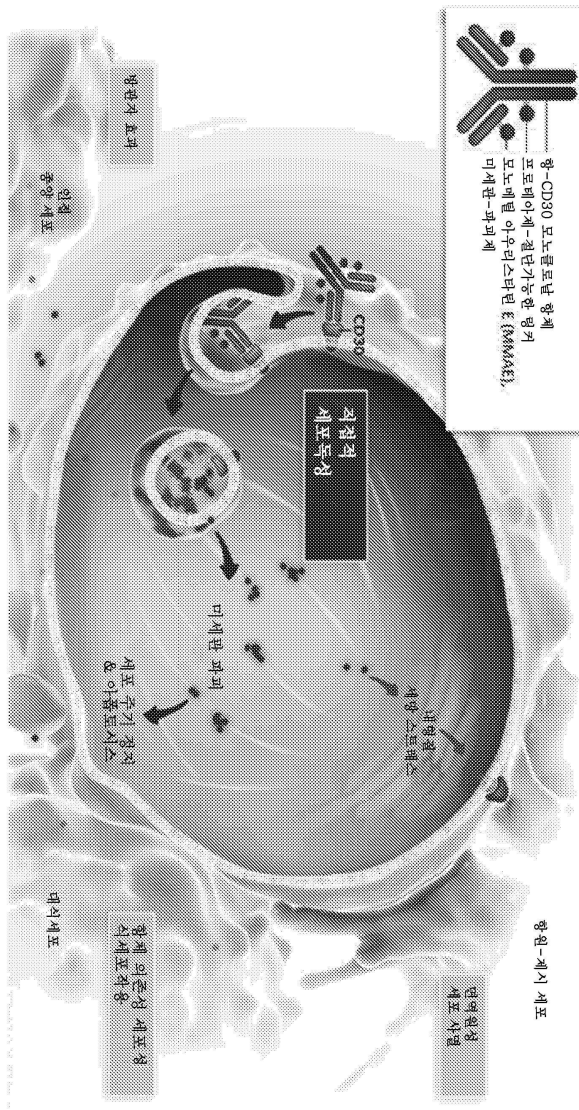
[0324] 엡스타인 바르 바이러스 (EBV) 형질전환된 림프모구성 세포주 (LCL)를 NSG 마우스 내로 피하로 이식하였다. LCL 종양이 평균 250mm^3 이 되었을 때, 마우스는 단일 준최적 용량의 BV 또는 대조군 hIgG-MMAE (1mg/kg, i.p.)를 받았다. 투여 3일 후에, 2×10^6 개의 자가 PBMC를 꼬리 정맥 주사를 통해 마우스에 입양 전달하였다. 마우스는 PBMC의 입양 전달 2 및 7일 후에 2회 용량의 니볼루맵 (10 mg/kg, i.p.)을 받았다. 도 15A는 비처리 (약물 부

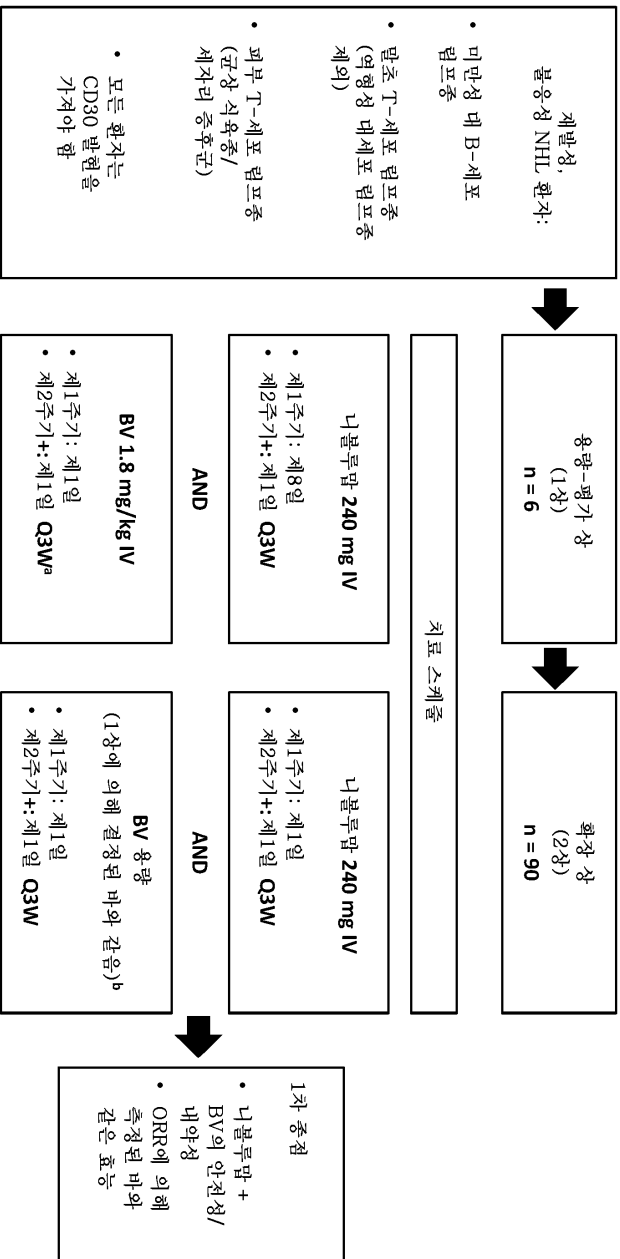
제) 대조군과 비교한, 시간 경과에 따른 처리군 종양 부피를 보여준다. 주목할 만하게, PBMC의 첨가 없이 준최적 용량의 BV를 받은 마우스 (실선, 상단)는 종양을 거부하지 않았고, 종양이 2000 mm^3 를 초과하였을 때 연구로부터 제거되었다. 모든 다른 처리군은 자가 PBMC를 받았고, 종양 퇴행을 나타냈으며, 이는 이러한 모델에서 면역-매개 종양 클리어런스의 역할을 강조한다. PBMC의 전달 3일 전에 투여된 단일, 준최적 용량의 BV는 대조군 hIgG-MMAE 또는 니블루맙 단독을 받은 마우스와 비교하여 증진된 면역-매개 종양 클리어런스를 유발하였다. 중요하게, BV 및 니블루맙의 조합을 받은 마우스는 임의의 처리군의 가장 신속한 종양 클리어런스를 나타냈다. 이들 차이의 유의성은 활성 종양 클리어런스 동안 제50일에서의 평균 종양 부피의 비교에 반영된다 (도 15B). 종합하면, 이러한 인간화 모델로부터 수득된 결과는 직접적 종양 세포 사멸에 추가로, BV가 면역-매개 세포독성을 증진시키는 염증 반응을 유도하고 니블루맙과 양호하게 쌍을 이룬다는 결론을 지지한다.

도면

도면1

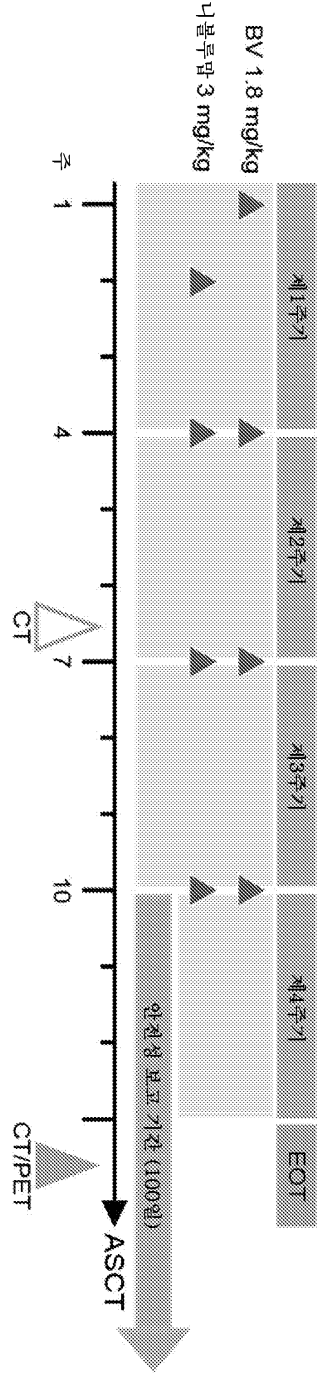




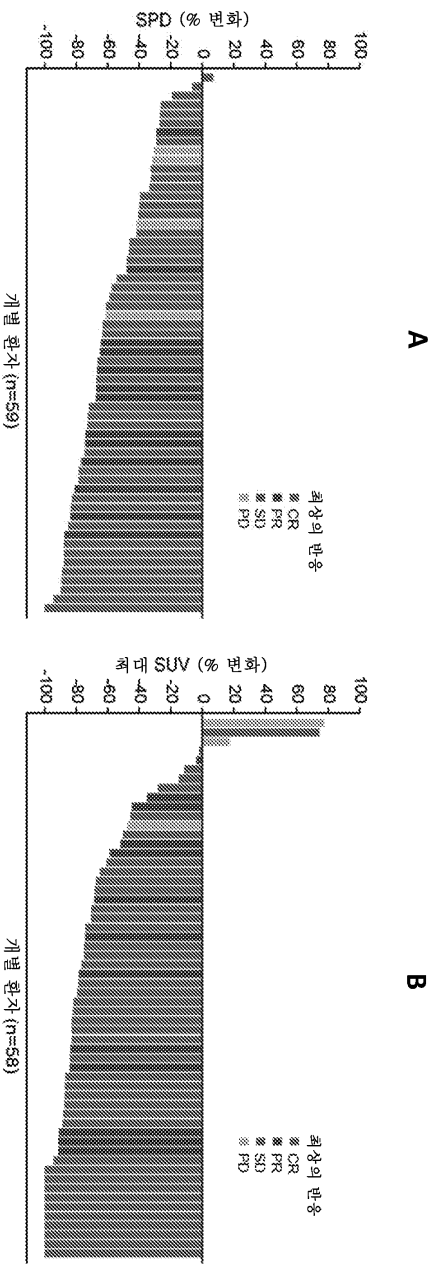


^a 제2주기 + BV 용량은 DLT가 관찰되는 경우에 1.2 mg/kg으로 감소될 수 있다.
^b 1상에서의 환자 중 <1명이 DLT를 경험하는 경우에, 2상 코호트는 BV 1.8 mg/kg이 주어질 것이다. >2명의 환자가 DLT를 경험하는 경우에, BV 1.2 mg/kg의 감소된 용량이 부여될 것이다. DLT = 용량-제한 독성; Q3W = 3주마다

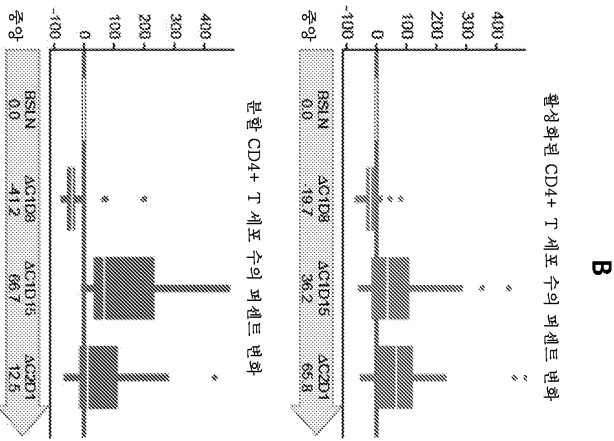
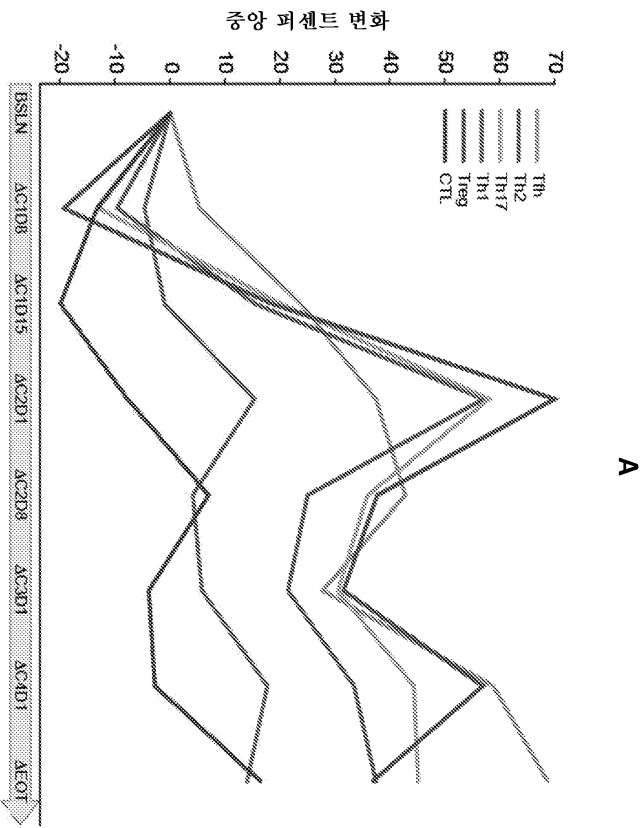
도면4



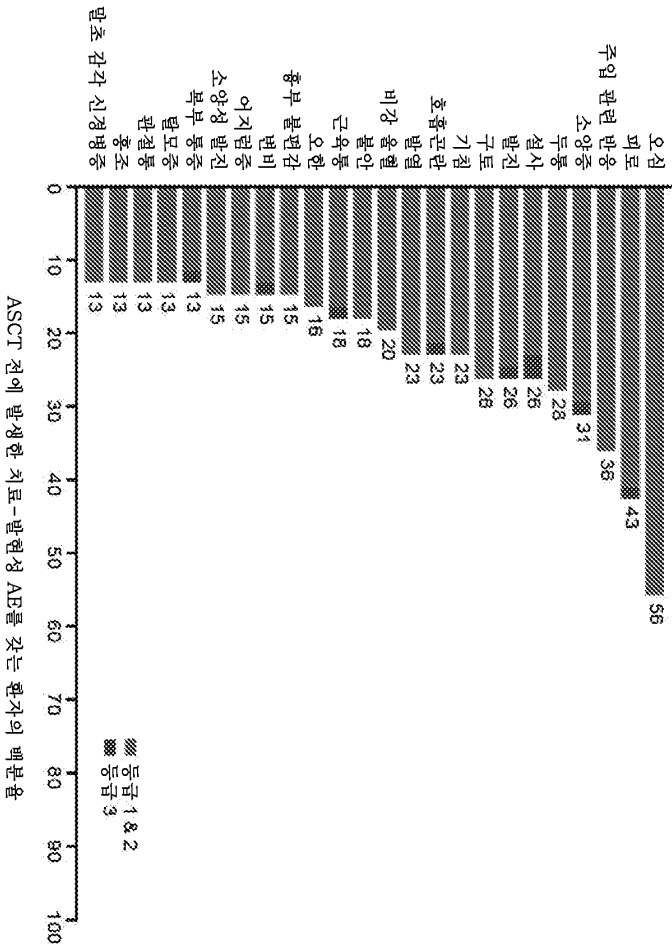
도면5



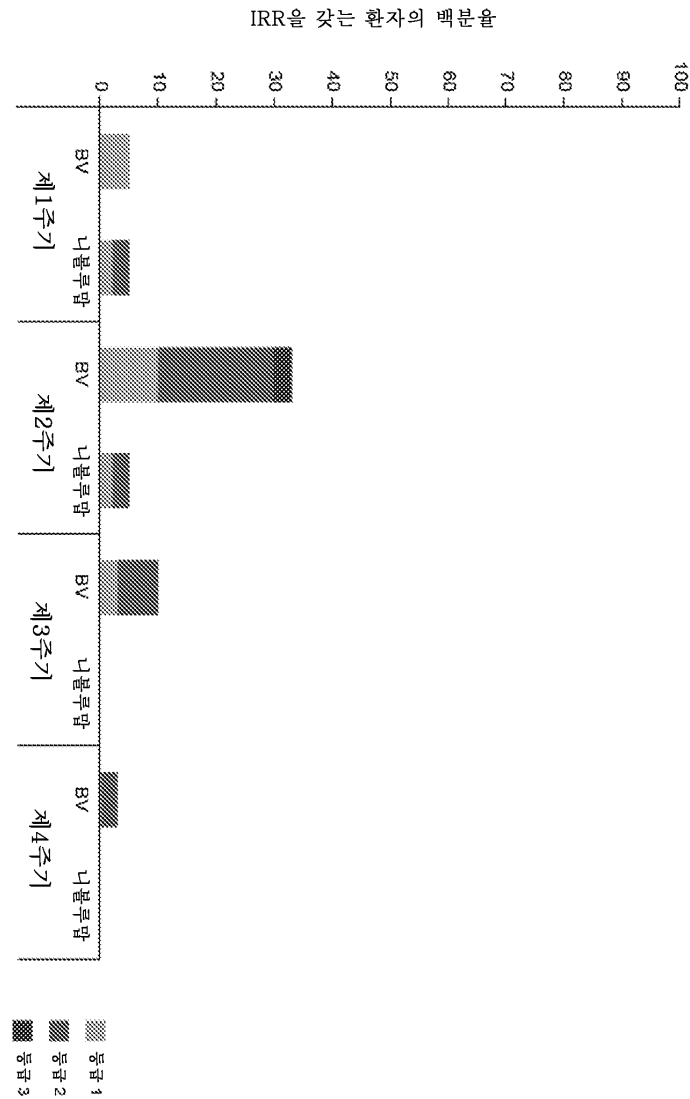
도면7



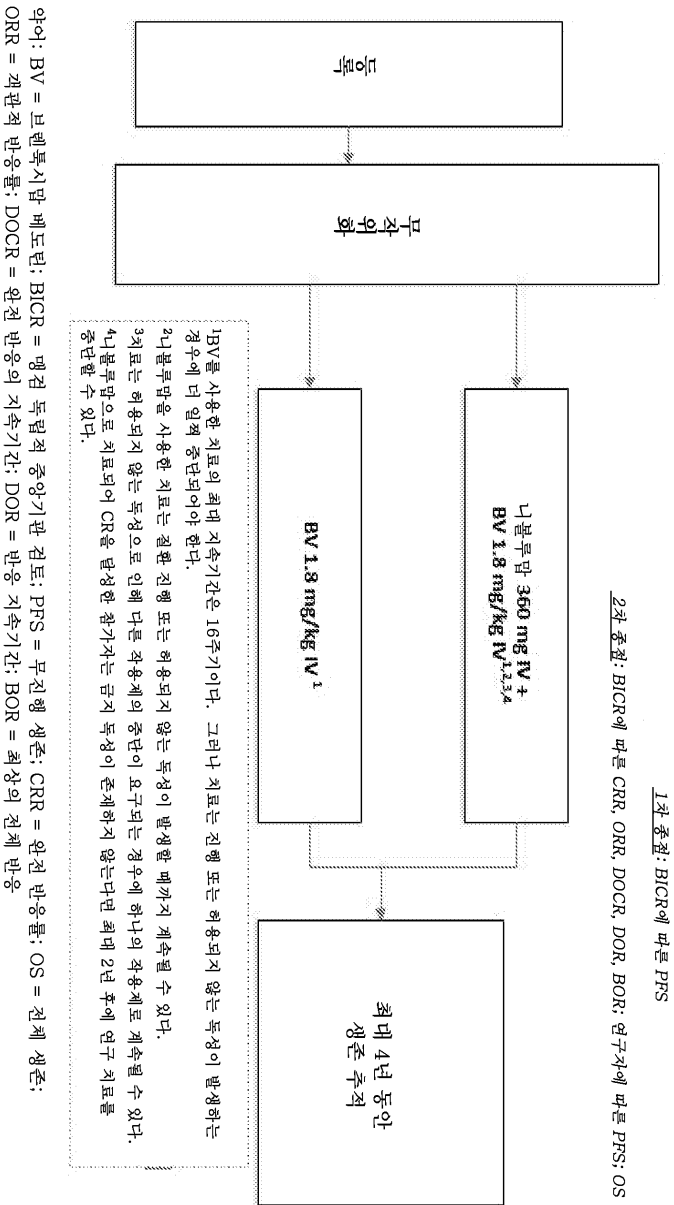
도면 8



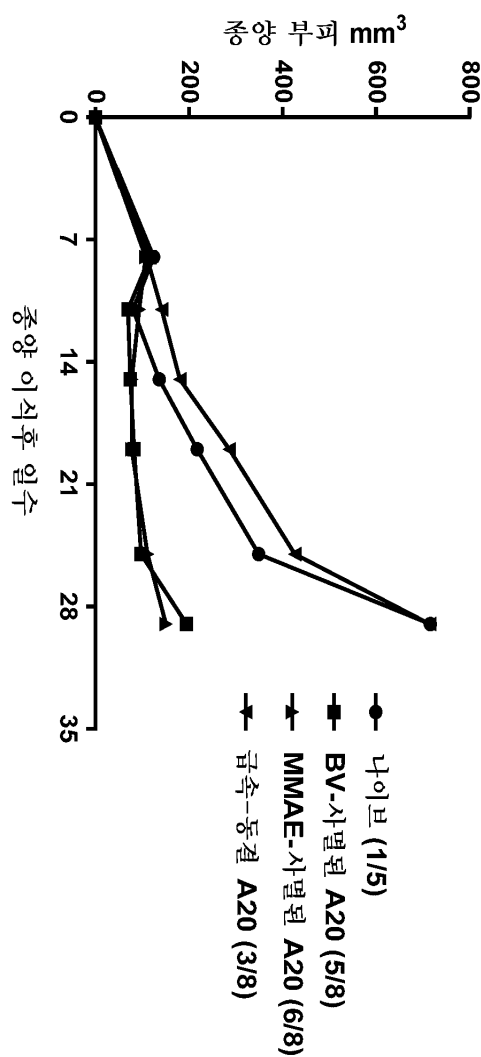
도면9



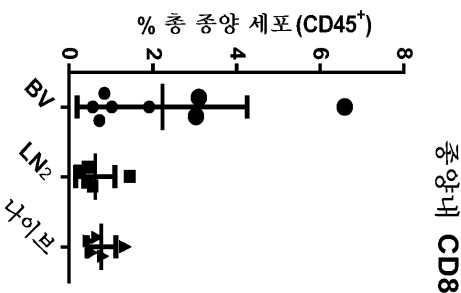
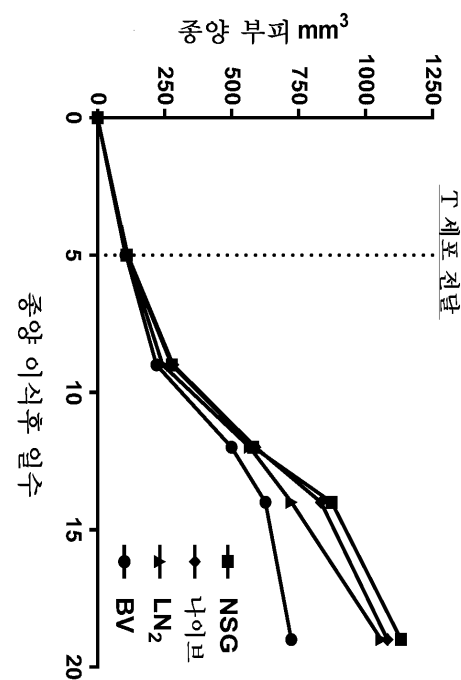
도면10



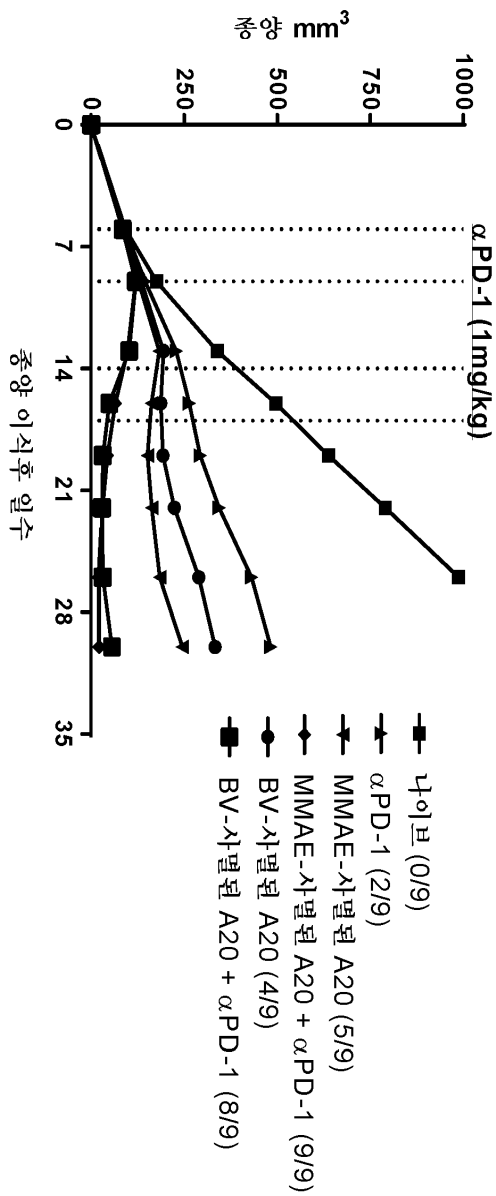
도면11



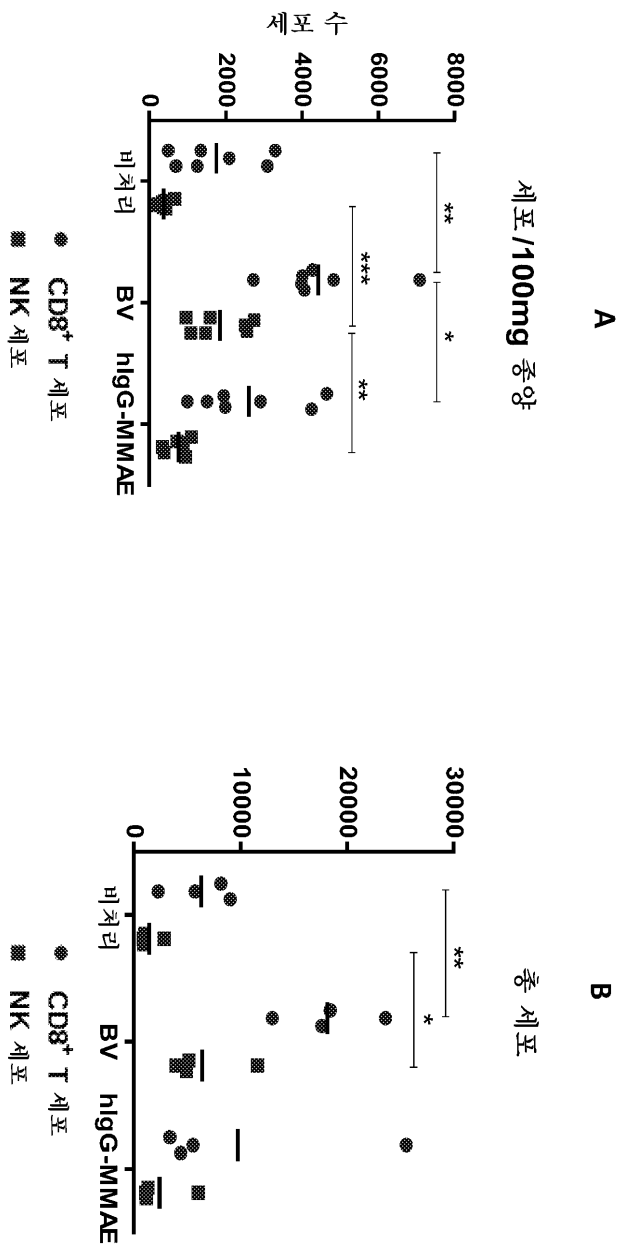
도면12



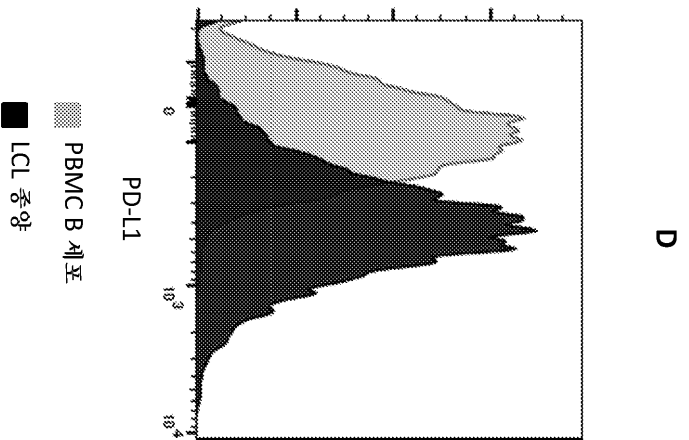
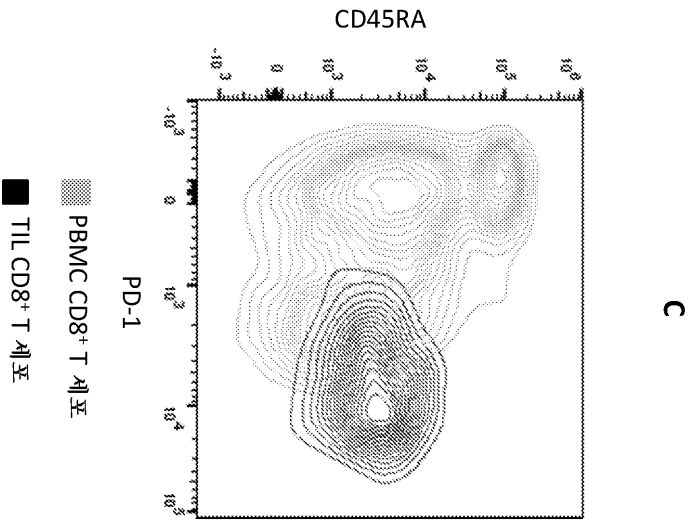
도면13



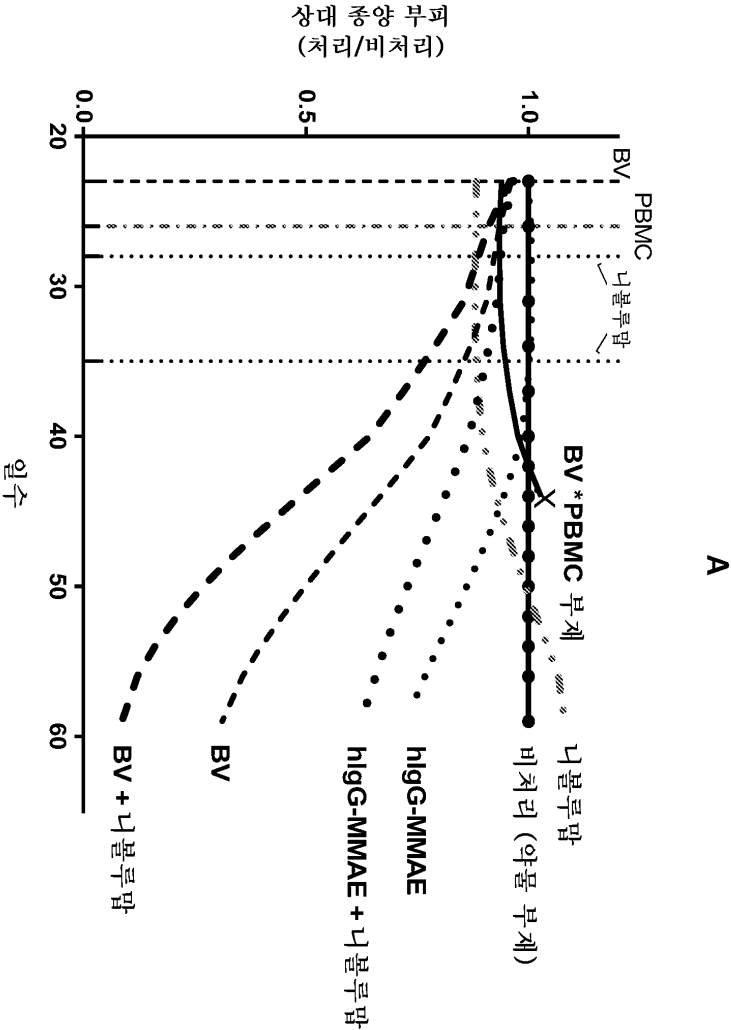
도면14i



도면14ii



도면15i



도면15ii

제50일 평균 +/- SEM		P-값 (단축 t-검정)				
군		중양 부피 (mm³)				
비척리	694 +/- 77					
hlg-MMAE	669 +/- 154					
니블루말	792 +/- 68	0.23				
hlg-MMAE + 니블루말	531 +/- 81	0.21	0.02			
BV	345 +/- 95	0.05	0.003	0.08		
BV + 니블루말	160 +/- 49	0.003	0.0001	0.002	0.06	
비척리		0.44				
hlg-MMAE		0.19				
니블루말		0.09				
hlg-MMAE + 니블루말		0.008				
BV		0.0001				

B