



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0068521
(43) 공개일자 2019년06월18일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/519</i> (2006.01) <i>A61K 39/00</i> (2006.01)
 <i>A61K 39/395</i> (2006.01) <i>A61P 35/02</i> (2006.01)
 <i>C07K 16/28</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/519</i> (2013.01)
 <i>A61K 39/3955</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7008508</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2017년09월08일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년03월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2017/050825</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2018/049263
 국제공개일자 2018년03월15일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/385,723 2016년09월09일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 티지 세라퓨틱스, 인코포레이티드
 미국 10014 뉴욕 뉴욕 나인스 플로어 갠스브루 스트리트 2
 라보라토이레 프란카이스 듀 프락티온네먼트 에트 데스 바이오테크놀로지스
 프랑스, 레스 올리스 에프-91940, 자 데 코타보에프, 아베뉴 데스 트로피퀘스 3
 리젠 파마슈티컬스 소시에떼 아노님
 스위스 세아쉬-2300 라 슈 드 폰 프릿츠 코르브와지에 40</p> <p>(72) 발명자
 웨이스, 마이클, 에스.
 미국 10014 뉴욕 뉴욕 나인스 플로어 갠스부르트 스트리트 2
 미스킨, 하리, 피.
 미국 10014 뉴욕 뉴욕 나인스 플로어 갠스부르트 스트리트 2
 스포텔리, 피터
 미국 10014 뉴욕 뉴욕 나인스 플로어 갠스부르트 스트리트 2</p> <p>(74) 대리인
 특허법인에이아이피</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 147 항

(54) 발명의 명칭 혈액암을 치료하기 위한 항-CD20 항체, PI3 키나아제-텔타 억제제, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체의 조합

(57) 요약

본 개시내용은 혈액 종양을 치료하거나 또는 이의 진행을 지연시키는 것이 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 (i) 적어도 하나의 억제제 of PI3 키나제 (PI3K)-텔타 (예를 들어, TGR-1202); (ii) 적어도 하나의 항-CD20 항체 (예를 들어, 우블리투시맙); 및 (iii) 적어도 하나의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 팸브롤리주맙) 또는 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙)를 투여함으로써 이를 치료하거나 또는 이의 진행을 지연시키기 위한 방법 및 키트를 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 39/39558 (2013.01)

A61P 35/02 (2018.01)

C07K 16/2803 (2013.01)

C07K 16/2827 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/542 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 앓는 대상체의 치료 방법으로서,

치료 단계에서 상기 대상체에게,

(i) 치료적 유효량의 PI3-키나제 델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 델타 억제제;

(ii) 치료적 유효량의 우블리투시맙; 및

(iii) 치료적 유효량의 항-PD-1 항체

를 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 켈브롤리주맙인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 p-톨루엔설폰산 (PTSA) 염의 형태인 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제, 우블리투시맙, 및 켈브롤리주맙이 상기 대상체에게 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여되는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 매일 약 200 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 800 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 매일 약 800 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 미분화된(micronized) 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 경구 투여를 위해 제형화되는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우블리투시맙이 약 450 내지 약 1200 mg, 약 450 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 1200 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 900 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 매4 내지 7주 약 1회, 매5 내지 7주 약 1회, 매 5 내지 6주 약 1회, 매주 약 1회, 매2주 약 1회, 매3주 약 1회, 매4주 약 1회, 매5주 약 1회, 매6주 약 1회, 또는 매7주 약 1회로 투여되는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 우블리톡시맵이 약 900 mg의 용량으로 매6주 약 1회로 투여되는 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 우블리톡시맵의 제1 용량은 치료 단계가 개시된 이후 6주의 1일차에 투여되는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우블리톡시맵은 정맥내 주입을 위해 제형화되는 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펙브롤리주맵은 약 100 내지 약 300 mg, 약 100 내지 약 200 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 또는 약 250 mg의 용량으로 매2 내지 4주 약 1회, 또는 매3 내지 4주 약 1회, 또는 매3주 약 1회로 투여되는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 펙브롤리주맵은 약 100 mg 또는 200 mg의 용량으로 매3주 약 1회로 투여되는 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 펙브롤리주맵의 제1 용량이 약 100 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펙브롤리주맵이 정맥내 주입을 위해 제형화되는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단계의 기간이 최대 약 15 주, 최대 약 14 주, 최대 약 13 주, 또는 최대 약 12 주인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 치료 단계의 기간이 약 12 주인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단계 이전에 상기 대상체에게,

(i) 치료적 유효량의 PI3-키나제 델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 델타 억제제; 및

(ii) 치료적 유효량의 우블리톡시맵

을 투여하는 것을 포함하는 유도 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 p-톨루엔설폰산 (PTSA) 염의 형태인 방법.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제 및 우블리톡시맵이 유도 단계 과정에서 대상체에게 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여되는 방법.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 유도 단계 과정에서 매일 약 200 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 800 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900

mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 유도 단계 과정에서 매일 약 800 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 24

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 미분화되는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 유도 단계 과정에서 경구 투여를 위해 제형화되는 방법.

청구항 26

제19항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우블리투시맙이 유도 단계 과정에서 약 450 내지 약 1200 mg, 약 450 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 또는 약 900 mg 양의 용량으로 매1 내지 3주 약 1회, 매1 내지 2주 약 1회, 매 1주 약 1회, 또는 매2주 약 1회로 투여되는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 우블리투시맙은 유도 단계 과정에서 약 900 mg의 용량으로 매1 또는 2주 약 1회로 투여되는 방법.

청구항 28

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우블리투시맙이 유도 단계 과정에서 정맥내 주입을 위해 제형화되는 방법.

청구항 29

제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우블리투시맙의 제1 용량이 유도 단계의 1일차에 투여되는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 유도 단계 과정에서의 우블리투시맙의 제1 용량이 유도 단계 과정에서 2 또는 3 연속일로 투여되도록 2 또는 3 하위-용량으로 나누어지거나, 또는 2 연속일로 투여되도록 2 하위-용량으로 나누어지는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 우블리투시맙의 제1 하위-용량이 최대 150 mg의 우블리투시맙을 포함하는 방법.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 우블리투시맙의 제2 하위-용량이 최대 750 mg의 우블리투시맙을 포함하는 방법.

청구항 33

제19항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유도 단계의 기간이 최대 약 12 주, 최대 약 11 주, 최대 약 10 주, 최대 약 9 주, 또는 최대 약 8 주인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 유도 단계의 기간이 약 8 주인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단계 이후에, 대상체에게 치료적 유효량의 PI3-키나제 델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제는 유지 단계 과정에서 매일 약 200 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 800 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제는 유지 단계 과정에서 매일 약 800 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제는 미분화되는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 유지 단계 과정에서 경구 투여를 위해 제형화되는 방법.

청구항 40

제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 단계의 기간이 임상적 효용성(clinical benefit)이 관찰되는 기간 내이거나, 또는 감당할 수 없는 독성 또는 질환 진행이 일어날 때까지인 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 유지 단계는 질환 진행이 일어나는 경우에 종료되는 방법.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 유지 단계의 기간이 적어도 3주인 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 재발성-난치성 CLL을 앓고 있는 것인 방법.

청구항 44

재발성-난치성 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 앓는 대상체의 치료 방법으로서,

치료 단계 과정에서 상기 대상체에게,

(i) 약 800 mg의 1일 용량의 PI3-키나제 델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 델타 억제제; 및

(ii) 매6주 1회로의 약 900 mg의 우블리투시맙으로서, 이의 제1 용량이 치료 단계가 개시된 이후 6주의 1일차에 투여되는 우블리투시맙; 및

(iii) 매3주 1회로의 약 100 mg 또는 200 mg의 캄브롤리주맙으로서, 이의 제1 용량이 치료 단계가 개시된 이후 1일차에 투여되는 캄브롤리주맙

을 투여하는 것을 포함하며,

상기 치료 단계의 기간은 약 12주이며;

상기 PI3-키나제 델타 억제제, 우블리투시맙, 및 캄브롤리주맙은 상기 대상체에게 동시적으로, 순차적으로

또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여되는 치료 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 치료 단계 이전에, 상기 대상체에게,

(i) 약 800 mg의 1일 용량의 PI3-키나제 델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 델타 억제제; 및

(ii) 매1 또는 2주 1회로의 약 900 mg의 우블리투시맙으로서, 이의 제1 용량은 유도 단계의 1일차에 투여되는 우블리투시맙을 투여하는 유도 단계를 더 포함하며,

상기 유도 단계의 기간은 약 8 주이고;

상기 PI3-키나제 델타 억제제 및 우블리투시맙은 상기 대상체에게 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여되는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 우블리투시맙의 제1 용량은 유도 단계 과정에서 2 하위-용량으로 나누어지고, 여기서 제1 하위-용량은 최대 150 mg의 우블리투시맙을 포함하고; 제2 하위-용량은 최대 750 mg의 우블리투시맙을 포함하고, 상기 제1 및 제2 하위-용량은 각각 유도 단계의 1일 및 2일차에 투여되는 방법.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단계 이후에 대상체에게 매일 PI3-키나제 델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 유지 단계를 더 포함하며, 상기 유지 단계의 기간은 적어도 3 주인 방법.

청구항 48

제44항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제는 미분화되며, 경구 투여를 위해 제형화되는 방법.

청구항 49

제44항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우블리투시맙 및 펌브롤리주맙이 정맥내 주입을 위해 제형화되는 방법.

청구항 50

재발성-난치성 CLL을 앓는 대상체를 치료하기 위한 키트로서,

(i) 단일 용량 또는 다중 용량의 우블리투시맙;

(ii) 단일 용량 또는 다중 용량의 PI3-키나제 델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리디민-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 델타 억제제;

(iii) 단일 용량 또는 다중 용량의 항-PD-1 항체; 및

(iv) 상기 우블리투시맙, 상기 PI3-키나제 델타 억제제, 및 상기 항-PD-1 항체를 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 방법에 따라 사용하기 위한 지침서

를 포함하는 키트.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 펌브롤리주맙인 키트.

청구항 52

혈액암을 앓는 대상체의 치료 방법으로서,
치료 단계에서 상기 대상체에게,
(i) 치료적 유효량의 PI3 키나제-텔타 억제제;
(ii) 치료적 유효량의 항-CD20 항체; 및
(iii) 치료적 유효량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체
를 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 PI3 키나제-텔타 억제제가 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 PI3 키나제-텔타 억제제가 p-톨루엔설폰산 (PTSA) 염의 형태인 방법.

청구항 55

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD20 항체가 우블리투시맙 또는 상기 우블리투시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항체 절편인 방법.

청구항 56

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 또는 피딜리주맙인 방법.

청구항 57

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체가 CTI-07, CTI-09, CTI-48, CTI-49, CTI-50, CTI-76, CTI-77, CTI-78, CTI-57, CTI-58, CTI-97, CTI-98, CTI-92, CTI-95, CTI-93, CTI-94, CTI-96, 더발루맙, BMS-936559, 아테졸리주맙, 또는 아벨루맙인 방법.

청구항 58

제52항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액암은 림프종, 백혈병, 또는 골수종인 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 혈액암이 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 다발성 골수종 (MM), 비-호지킨 림프종 (NHL), 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL), 발덴스트롬의 거대글로블린혈증 (WM), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 변연부 림프종 (MZL), 모발 세포 백혈병 (HCL), 버킷 림프종 (BL), 또는 리히터의 형질전환인 방법.

청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, 상기 혈액암이 PD-1 또는 PD-L1을 발현하는 것인 방법.

청구항 61

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액암이 재발성-난치성 질환인 방법.

청구항 62

제58항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액암이 재발성-난치성 CLL인 방법.

청구항 63

혈액암을 앓는 대상체의 치료 방법으로서,

치료 단계에서 상기 대상체에게 하기를 부여하는 것을 포함하는 방법:

(i) 치료적 유효량의 PI3 키나제-델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리디민-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3 키나제-델타 억제제;

(ii) 치료적 유효량의 우블리투시맙; 및

(iii) 치료적 유효량의 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 또는 피딜리주맙인 방법.

청구항 65

제63항에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체가 CTI-07, CTI-09, CTI-48, CTI-49, CTI-50, CTI-76, CTI-77, CTI-78, CTI-57, CTI-58, CTI-97, CTI-98, CTI-92, CTI-95, CTI-93, CTI-94, CTI-96, 더발루맙, BMS-936559, 아테졸리주맙, 또는 아벨루맙인 방법.

청구항 66

제1항 내지 제49항 및 제52항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인 방법.

청구항 67

제52항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단계 이전에 대상체에게,

(i) 치료적 유효량의 PI3 키나제-델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리디민-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물인 PI3 키나제-델타 억제제; 및

(ii) 치료적 유효량의 우블리투시맙

을 부여하는 것을 포함하는 유도 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 PI3 키나제-델타 억제제가 p-톨루엔설포산 (PTSA) 염의 형태인 방법.

청구항 69

제52항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단계 이후에 대상체에게 치료적 유효량의 PI3 키나제-델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 부여하는 것을 포함하는 유도 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 70

제52항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3 키나제-델타 억제제, 우블리투시맙, 및 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체가 대상체에게 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 부여되는 방법.

청구항 71

제1항 내지 제49항 및 제52항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3 키나제-델타 억제제가 TGR-1202 (움브라리십 토실레이트)인 방법.

청구항 72

제52항 내지 제55항, 제57항 내지 제63항 및 제65항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체

가 CTI-48인 방법.

청구항 73

혈액암을 앓는 대상체의 치료를 위한 키트로서,

(i) 단일 용량 또는 다중 용량의 우블리투시맙;

(ii) 단일 용량 또는 다중 용량의 PI3 키나제-델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리디민-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3 키나제-델타 억제제;

(iii) 단일 용량 또는 다중 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체; 및

(iv) 상기 우블리투시맙, 상기 PI3 키나제-델타 억제제, 및 상기 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체를 제52항 내지 제71항 중 어느 한 항의 방법에 따라 사용하기 위한 지침서

를 포함하는 키트.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 펌브롤리주맙인 키트.

청구항 75

제73항에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체가 아테졸리주맙인 키트.

청구항 76

제73항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3 키나제-델타 억제제가 p-톨루엔설폰산 (PTSA) 염의 형태인 키트.

청구항 77

제50항, 제51항 및 제73항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 TGR-1202 (움브라리십 토실레이트)인 키트.

청구항 78

만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 앓는 대상체에게 치료 단계에서 하기를 부여하는 것을 포함하는 대상체의 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙:

(i) 치료적 유효량의 PI3-키나제 델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리디민-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물;

(ii) 치료적 유효량의 우블리투시맙; 및

(iii) 치료적 유효량의 항-PD-1 항체.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 펌브롤리주맙인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 80

제78항 또는 제79항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 p-톨루엔설폰산 (PTSA) 염의 형태인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 81

제79항 또는 제80항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제, 우블리투시맙, 및 펌브롤리주맙이 대상체에 동시

적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맙.

청구항 82

제78항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 매일 약 200 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 800 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맙.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 매일 약 800 mg의 용량으로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맙.

청구항 84

제78항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 미분화되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맙.

청구항 85

제84항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 경구 투여를 위해 제형화되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맙.

청구항 86

제78항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우블리툽시맙이 약 450 내지 약 1200 mg, 약 450 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 1200 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 900 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 매4 내지 7주 약 1회, 매5 내지 7주 약 1회, 매5 내지 6주 약 1회, 매주 약 1회, 매2주 약 1회, 매3주 약 1회, 매4주 약 1회, 매5주 약 1회, 매6주 약 1회, 또는 매7주 약 1회로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맙.

청구항 87

제86항에 있어서, 상기 우블리툽시맙이 약 900 mg의 용량으로 매6주 약 1회로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맙.

청구항 88

제86항 또는 제87항에 있어서, 상기 우블리툽시맙의 제1 용량이 치료 단계가 개시된 이후에 6주의 1일차에 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맙.

청구항 89

제78항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우블리툽시맙이 정맥내 주입을 위해 제형화되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맙.

청구항 90

제78항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펌브롤리주맙이 약 100 내지 약 300 mg, 약 100 내지 약 200 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 또는 약 250 mg의 용량으로 매2 내지 4주 약 1회, 또는 매3 내지 4주 약 1회, 또는 매3주 약 1회로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맙.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 펌브롤리주맙이 약 100 mg 또는 200 mg의 용량으로 매3주 약 1회로 투여되는, 치료 방법

에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맵.

청구항 92

제90항 또는 제91항에 있어서, 상기 펙트롤리주맵의 제1 용량이 약 100 mg의 용량으로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맵.

청구항 93

제78항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펙트롤리주맵이 정맥내 주입을 위해 제형화되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맵.

청구항 94

제78항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단계의 기간이 최대 약 15 주, 최대 약 14 주, 최대 약 13 주, 또는 최대 약 12 주인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맵.

청구항 95

제94항에 있어서, 상기 치료 단계의 기간이 약 12 주인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맵.

청구항 96

제78항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단계 이전에 상기 대상체에게,

(i) 치료적 유효량의 PI3-키나제 델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물인 PI3-키나제 델타 억제제; 및

(ii) 치료적 유효량의 우블리툽시맵

을 투여하는 것을 포함하는 유도 단계를 더 포함하는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맵.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 p-톨루엔설폰산 (PTSA) 염의 형태인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맵.

청구항 98

제96항 또는 제97항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제 및 우블리툽시맵이 유도 단계 과정에서 대상체에게 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맵.

청구항 99

제96항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 유도 단계 과정에서 매일 약 200 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 800 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맵.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 유도 단계 과정에서 매일 약 800 mg의 용량으로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리툽시맵.

청구항 101

제96항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 미분화되는, 치료 방법에 사용하기

기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 102

제101항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 유도 단계 과정에서 경구 투여를 위해 제형화되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 103

제96항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우블리투시맙이 유도 단계 과정에서 약 450 내지 약 1200 mg, 약 450 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 또는 약 900 mg의 용량으로 매1 내지 3주 약 1회, 매1 내지 2주 약 1회, 매1주 약 1회, 또는 매2주 약 1회로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 104

제103항에 있어서, 상기 우블리투시맙이 유도 단계 과정에서 약 900 mg의 용량으로 매1 또는 2주 약 1회로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 105

제96항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우블리투시맙이 유도 단계 과정에서 정맥내 주입을 위해 제형화되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 106

제96항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우블리투시맙의 제1 용량이 유도 단계의 1일차에 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 유도 단계 과정에서 상기 우블리투시맙의 제1 용량이 유도 단계 과정에서 2 또는 3 연속일로 투여되도록 2 또는 3 하위-용량으로 나누어지거나, 또는 2 연속일로 투여되도록 2 하위-용량으로 나누어지는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 우블리투시맙의 제1 하위-용량이 최대 150 mg의 우블리투시맙을 포함하는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 109

제106항 또는 제107항에 있어서, 상기 우블리투시맙의 제2 하위-용량이 최대 750 mg의 우블리투시맙을 포함하는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 110

제96항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유도 단계의 기간이 최대 약 12 주, 최대 약 11 주, 최대 약 10 주, 최대 약 9 주, 또는 최대 약 8 주인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 유도 단계의 기간이 약 8 주인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 112

제78항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단계 이후에, 대상체에게 치료적 유효량의 PI3-키나제

텔타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 더 포함하는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 텔타 억제제 및/또는 우블리투스맵.

청구항 113

제112항에 있어서, 상기 PI3-키나제 텔타 억제제가 유지 단계 과정에서 매일 약 200 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 800 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 텔타 억제제 및/또는 우블리투스맵.

청구항 114

제113항에 있어서, 상기 PI3-키나제 텔타 억제제가 유지 단계 과정에서 매일 약 800 mg의 용량으로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 텔타 억제제 및/또는 우블리투스맵.

청구항 115

제113항 또는 제114항에 있어서, 상기 PI3-키나제 텔타 억제제가 미분화되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 텔타 억제제 및/또는 우블리투스맵.

청구항 116

제115항에 있어서, 상기 PI3-키나제 텔타 억제제가 유지 단계 과정에서 경구 투여를 위해 제형화되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 텔타 억제제 및/또는 우블리투스맵.

청구항 117

제112항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 단계의 기간이 임상적 효용성이 관찰되는 기간 내이거나, 또는 감당할 수 없는 독성 또는 질환 진행이 일어날 때까지인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 텔타 억제제 및/또는 우블리투스맵.

청구항 118

제117항에 있어서, 상기 유지 단계는 질환 진행이 일어나는 경우에 종료되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 텔타 억제제 및/또는 우블리투스맵.

청구항 119

제117항 또는 제118항에 있어서, 상기 유지 단계의 기간이 적어도 3 주인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 텔타 억제제 및/또는 우블리투스맵.

청구항 120

제78항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 재발성-난치성 CLL을 앓는 있는 것인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 텔타 억제제 및/또는 우블리투스맵.

청구항 121

재발성-난치성 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 앓는 대상체의 치료를 위한 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 텔타 억제제 및/또는 우블리투스맵으로서,

상기 방법이 치료 단계 과정에서 대상체에게,

(i) 약 800 mg의 1일 용량의 PI3-키나제 텔타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 텔타 억제제;

(ii) 매6주 약 1회로의 약 900 mg의 우블리투스맵으로서, 이의 제1 용량은 치료 단계가 개시된 이후에 6주의 1일차에 투여되는 우블리투스맵; 및

(iii) 매3주 1회로의 약 100 mg 또는 200 mg의 캄브롤리주맵으로서, 이의 제1 용량은 치료 단계가 개시되고 1일차에 투여되는 캄브롤리주맵을 투여하는 것을 포함하고,

상기 치료 단계의 기간이 약 12 주이고;

상기 PI3-키나제 델타 억제제, 우블리투시맙, 및 펌브롤리주맙이 대상체에게 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 122

제121항에 있어서, 상기 치료 단계 이전에 상기 대상체에게,

(i) 약 800 mg의 1일 용량의 PI3-키나제 델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 델타 억제제; 및

(ii) 매1 또는 2주 약 1회로의 약 900 mg의 우블리투시맙으로서, 이의 제1 용량은 유도 단계의 1일차에 투여되는 우블리투시맙을 투여하는 것을 포함하는 유도 단계를 더 포함하며,

상기 유도 단계의 기간이 약 8 주이며;

상기 PI3-키나제 델타 억제제 및 우블리투시맙은 대상체에게 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 123

제122항에 있어서, 상기 우블리투시맙의 제1 용량은 유도 단계 과정에서 2 하위-용량으로 나누어지고, 제1 하위-용량은 최대 150 mg의 우블리투시맙을 포함하고; 제2 하위-용량은 최대 750 mg의 우블리투시맙을 포함하고; 상기 제1 및 제2 하위-용량은 각각 유도 단계의 1일 및 2일차에 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 124

제121항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단계 이후에, 대상체에게 매일 약 800 mg의 PI3-키나제 델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 더 포함하며, 상기 유지 단계의 기간은 적어도 3 주인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 125

제121항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3-키나제 델타 억제제가 미분화되며, 경구 투여를 위해 제형화되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 126

제121항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우블리투시맙 및 펌브롤리주맙이 정맥내 주입을 위해 제형화되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 127

혈액암을 앓는 대상체의 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙으로서,

상기 치료 방법이 치료 단계에서 대상체에게,

(i) 치료적 유효량의 PI3 키나제-델타 억제제;

(ii) 치료적 유효량의 항-CD20 항체; 및

(iii) 치료적 유효량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체

를 투여하는 것을 포함하는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 128

제127항에 있어서, 상기 PI3 키나제-델타 억제제가 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-

피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 129

제128항에 있어서, 상기 PI3 키나제-델타 억제제가 p-톨루엔설폰산 (PTSA) 염의 형태인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 130

제127항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD20 항체가 우블리투시맙 또는 상기 우블리투시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항체 절편인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 131

제127항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체가 니볼루맙, 렘브롤리주맙, 또는 피딜리주맙인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 132

제127항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체가 CTI-07, CTI-09, CTI-48, CTI-49, CTI-50, CTI-76, CTI-77, CTI-78, CTI-57, CTI-58, CTI-97, CTI-98, CTI-92, CTI-95, CTI-93, CTI-94, CTI-96, 더 발루맙, BMS-936559, 아테졸리주맙, 또는 아벨루맙인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 133

제127항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액암은 림프종, 백혈병, 또는 골수종인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 134

제133항에 있어서, 상기 혈액암이 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 다발성 골수종 (MM), 비-호지킨 림프종 (NHL), 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL), 발덴스트롬의 거대글로불린혈증 (WM), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 변연부 림프종 (MZL), 모발 세포 백혈병 (HCL), 버킷 림프종 (BL), 또는 리히터의 형질전환인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 135

제133항 또는 제134항에 있어서, 상기 혈액암이 PD-1 또는 PD-L1을 발현하는 것인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 136

제133항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액암이 재발성-난치성 질환인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 137

제133항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액암이 재발성-난치성 CLL인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 138

혈액암을 앓는 대상체의 치료 방법으로서, 치료 단계에서 대상체에게 하기를 투여하는 것을 포함하는 치료 방법:

(i) 치료적 유효량의 PI3 키나제-델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3 키나제-델타 억제제;

(ii) 치료적 유효량의 우블리투시맙; 및

(iii) 치료적 유효량의 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체.

청구항 139

청구항 138에 따른 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙으로서, 상기 항-PD-1 항체가 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 또는 피딜리주맙인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 140

청구항 138에 따른 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙으로서, 상기 항-PD-L1 항체가 CTI-07, CTI-09, CTI-48, CTI-49, CTI-50, CTI-76, CTI-77, CTI-78, CTI-57, CTI-58, CTI-97, CTI-98, CTI-92, CTI-95, CTI-93, CTI-94, CTI-96, 더발루맙, BMS-936559, 아테졸리주맙, 또는 아벨루맙인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 141

제78항 내지 제140항 중 어느 한 항에 따른 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙으로서, 상기 대상체가 인간인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 142

제127항 내지 제141항 중 어느 한 항에 따른 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙으로서, 상기 치료 단계 이전에 대상체에게 하기를 투여하는 것을 포함하는 유도 단계를 더 포함하는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙:

(i) 치료적 유효량의 PI3 키나제-델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물인 PI3 키나제-델타 억제제; 및

(ii) 치료적 유효량의 우블리투시맙.

청구항 143

제142항에 있어서, 상기 PI3 키나제-델타 억제제가 p-톨루엔설폰산 (PTSA) 염의 형태인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 144

제127항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단계 이후에 대상체에게 치료적 유효량의 PI3 키나제-델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 더 포함하는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 145

제127항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3 키나제-델타 억제제, 우블리투시맙, 및 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체가 대상체에게 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여되는, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 146

제78항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3 키나제-델타 억제제가 TGR-1202 (움브라리십 토실레이트)인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙.

청구항 147

제127항 내지 제130항, 제132항 내지 제138항, 및 제140항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체가 CTI-48인, 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맵.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 암 치료 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 혈액암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 (i) PI3 키나제 (PI3K)-델타 (예를 들어, TGR-1202)의 적어도 하나의 억제제; (ii) 적어도 하나의 항-CD20 항체 (예를 들어, 우블리투시맵); 및 (iii) 적어도 하나의 항-PD1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맵) 또는 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맵)을 투여함으로써 혈액암을 치료하거나 또는 이의 진행을 지연시키기 위한 방법 및 키트에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 1세기 이상의 과학적 및 임상 연구에도 불구하고, 암 치료는 의료 과제로 남아 있다. 암 치료는 주로 수술, 방사선요법 및/또는 세포독성 화학요법의 조합에 의존한다. 그러나 지난 10년간 표적화된 암 치료법은 종양학 분야에서 새로운 시대를 열었다. 표적화된 암 치료법은 종양 성장 및 진행에 필요한 특정 분자를 방해하도록 설계된 약물이며; 그들은 단클론성 항체(mAb) 또는 소분자로 광범위하게 분류된다. 표적화된 치료법의 일부 예는 CD20(예를 들어, 림프종 치료를 위한 리투시맵/Rituxan®), CD52(예를 들어, 알렘투주맵/Campath®), VEGF(예를 들어, 베바시주맵/Avastin®), HER2(예를 들어, Her2+ 유방 및 위암 치료를 위한 트라스투주맵/Herceptin®), EGFR(결장직장암 치료를 위한 세록시맵/Erbix®), CTLA-4(예를 들어, 흑색종 치료를 위한 이필리무맵/Yervoy®) 및 PD-1(예를 들어, 편평상피 및 비편평상피 세포 비소세포성 폐암 (NSCLC)을 치료하기 위한 니보루맵/Opdivo®), 및 NSCLC를 치료하기 위한 펌브롤리주맵/Keytruda®)에 대한 단클론성 항체를 포함한다. 소분자 치료는 암 세포의 비조절성 경로, 예를 들어, RAS, RAF, PI3K, MEK, JAK, STAT, 및 BTK를 표적화한다.

[0003] 유효한 혈액암 치료가 존재하는 한편, 불충분한 반응, 재발성-난치성 질환, 및/또는 하나 이상의 치료제에 대한 내성이 과제로 남아 있다. 추가로, 더 위험한 세포유전자 이상증을 갖는 환자는 여전히 승인된 요법에 대해 더 적은 최적 반응 및 반응 및 진행 없는 생존의 더 짧은 기간을 나타낸다. 따라서, 혈액 종양의 치료에 대한 보다 유효하고, 안전하고, 지속적인 표적화된 병용 요법에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0004] 본 발명의 간단한 요약

[0005] 본 발명의 개시내용은 혈액 종양을 가진 환자에 대한 획기적인 병용 치료 및 치료 요법을 제공한다.

[0006] 일 양태에서, 본 개시내용은 치료 단계에서 하기를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 앓는 대상체의 치료 방법을 제공한다: (i) 치료적 유효량의 PI3-키나제 델타 억제제로서 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 델타 억제제; (ii) 치료적 유효량의 우블리투시맵; 및 (iii) 치료적 유효량의 항-PD-1 항체.

[0007] 일 양태에서, 본 개시내용은 치료 단계에서 하기를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 앓는 대상체의 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맵을 제공한다: (i) 치료적 유효량의 PI3-키나제 델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 델타 억제제; (ii) 치료적 유효량의 우블리투시맵; 및 (iii) 치료적 유효량의 항-PD-1 항체.

[0008] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맵이다.

[0009] 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 p-톨루엔설폰산 (PTSA) 염의 형태이다. 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 TGR-1202 (움브라리십 토실레이트)이다.

[0010] 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제, 우블리투시맵, 및 펌브롤리주맵은 대상체에게 동시에, 순차적으로

로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여된다.

- [0011] 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 매일 약 200 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 800 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여된다.
- [0012] 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 매일 약 800 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 미분화된다. 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 경구 투여를 위해 제형화된다.
- [0013] 일부 구현예에서, 우블리투시맵은 치료 단계에서 약 450 내지 약 1200 mg, 약 450 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 1200 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 900 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 매4 내지 7주 약 1회, 매5 내지 7주 약 1회, 매5 내지 6주 약 1회, 매주 약 1회, 매2주 약 1회, 매3주 약 1회, 매4주 약 1회, 매5주 약 1회, 매6주 약 1회, 또는 매7주 약 1회로 투여된다.
- [0014] 일부 구현예에서, 우블리투시맵은 매6주 약 1회로 약 900 mg의 용량으로 투여된다.
- [0015] 일부 구현예에서, 우블리투시맵의 제1 용량은 투여 단계가 시작된 이후에 6주의 1일차에 투여된다. 일부 구현예에서, 우블리투시맵은 정맥내 주입에 대해 제형화된다.
- [0016] 일부 구현예에서, 캄브롤리주맵은 약 100 내지 약 300 mg, 약 100 내지 약 200 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 또는 약 250 mg의 용량으로 매2 내지 4주 약 1회, 또는 매3 내지 4주 약 1회, 또는 매3주 약 1회로 투여된다. 일부 구현예에서, 캄브롤리주맵의 제1 용량은 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 캄브롤리주맵은 정맥내 주입에 대해 제형화된다.
- [0017] 일부 구현예에서, 치료 단계의 기간은 최대 약 15주, 최대 약 14주, 최대 약 13주, 또는 최대 약 12주이다. 일부 구현예에서, 치료 단계의 기간은 약 12주이다.
- [0018] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 단계 이전에 대상체에게에 하기를 투여하는 것을 포함하는 유도 단계를 더 포함한다: (i) 치료적 유효량의 PI3-키나제 델타 억제제로서 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 델타 억제제; 및 (ii) 치료적 유효량의 우블리투시맵. 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 p-톨루엔설폰산 (PTSA) 염의 형태이다. 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 TGR-1202 (움브라리십 토실레이트)이다.
- [0019] 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제 및 우블리투시맵은 유도 단계 과정에서 대상체에 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여된다.
- [0020] 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 유도 단계 과정에서 매일 약 200 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 800 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 유도 단계 과정에서 매일 약 800 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 미분화된다. 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 유도 단계 과정에서 경구 투여를 위해 제형화된다.
- [0021] 일부 구현예에서, 우블리투시맵은 약 450 내지 약 1200 mg, 약 450 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 또는 약 900 mg의 용량으로 매1 내지 3주 약 1회, 매1 내지 2주 약 1회, 매주 약 1회, 또는 매2주 약 1회로 투여된다. 일부 구현예에서, 우블리투시맵은 유도 단계 과정에서 약 900 mg의 용량으로 매1 또는 2주 약 1회로 투여된다. 일부 구현예에서, 우블리투시맵은 유도 단계 과정에서 정맥 주입을 위해 제형화된다.
- [0022] 일부 구현예에서, 우블리투시맵의 제1 용량은 유도 단계의 1일차에 투여된다. 일부 구현예에서, 우블리투시맵의 제1 용량은 유도 단계 과정에서 2 또는 3 하위-용량으로 나누어 유도 단계 과정에서 2 또는 3 연속일로 투여되거나, 또는 2 하위-용량으로 나누어 2 연속일로 투여된다.
- [0023] 일부 구현예에서, 우블리투시맵의 제1 하위-용량은 최대 150 mg의 우블리투시맵을 포함한다. 일부 구현예에서, 우블리투시맵의 제2 하위-용량은 최대 750 mg의 우블리투시맵을 포함한다.
- [0024] 일부 구현예에서, 유도 단계의 과정은 최대 약 12주, 최대 약 11주, 최대 약 10주, 최대 약 9주, 또는 최대 약

8주이다. 일부 구현예에서, 유도 단계의 기간은 약 8주이다.

- [0025] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 단계 이후에 대상체에게 치료적 유효량의 PI3-키나제 델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 유지 단계 과정에서 매일 약 200 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 800 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 유지 단계 과정에서 매일 약 800 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 미분화된다. 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 유지 단계 과정에서 경구 투여를 위해 제형화된다.
- [0026] 일부 구현예에서, 유지 단계의 기간은 임상적 효용성이 관찰되는 기간 내이거나, 또는 감당할 수 없는 독성 또는 질환 진행이 일어날 때까지이다. 일부 구현예에서, 유지 단계는 질환 진행이 일어날 때에 종료된다. 일부 구현예에서, 유지 단계의 기간은 적어도 3주이다.
- [0027] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법으로 치료되는 대상체는 재발성-난치성 CLL을 앓고 있다.
- [0028] 일 양태에서, 본 개시내용은 재발성-난치성 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 앓는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 방법은 치료 단계 과정에서 대상체에 (i) 약 800 mg의 1일 용량의 PI3-키나제 델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 델타 억제제; (ii) 매6주 약 1회로의 약 900 mg의 우블리투시맙으로서, 우블리투시맙의 제1 용량은 치료 단계가 개시된 이후에 6주의 1일차에 투여되는 우블리투시맙; 및 (iii) 매3주 1회로의 약 100 mg 또는 200 mg의 캄브롤리주맙을 투여하는 것을 포함하며, 상기 캄브롤리주맙의 제1 용량은 치료 단계가 개시되고 1일차에 투여되며; 치료 단계의 기간은 약 12주이고; PI3-키나제 델타 억제제, 우블리투시맙, 및 캄브롤리주맙을 대상체에 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여된다.
- [0029] 일 양태에서, 본 개시내용은 재발성-난치성 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 앓는 대상체의 치료 방법에 대한 방법에서 사용하기 위한 PI3-키나제 델타 억제제 및/또는 우블리투시맙을 제공하며, 상기 치료 방법은 치료 단계 과정에서 대상체에 (i) 약 800 mg의 1일 용량의 PI3-키나제 델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 델타 억제제; (ii) 매6주 약 1회로의 약 900 mg의 우블리투시맙으로서, 우블리투시맙의 제1 용량은 치료 단계가 개시된 이후에 6주의 1일차에 투여되는 우블리투시맙; 및 (iii) 매3주 1회로의 약 100 mg 또는 200 mg의 캄브롤리주맙을 투여하는 것을 포함하며, 상기 캄브롤리주맙의 제1 용량은 치료 단계가 개시되고 1일차에 투여되며; 치료 단계의 기간은 약 12주이고; PI3-키나제 델타 억제제, 우블리투시맙, 및 캄브롤리주맙을 대상체에 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여된다.
- [0030] 일 양태에서, 본 개시내용은 치료 단계 이전에 대상체에게 매일 (i) 약 800 mg의 1일 용량의 PI3-키나제 델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 델타 억제제; 및 (ii) 매1 또는 2주 1회로의 약 900 mg의 우블리투시맙을 투여하는 것을 포함하는 유도 단계를 더 포함하며; 우블리투시맙의 제1 용량은 유도 단계의 1일차에 투여되고; 유도 단계의 기간은 약 8주이고; PI3-키나제 델타 억제제 및 우블리투시맙이 대상체에 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여된다.
- [0031] 일부 구현예에서, 우블리투시맙의 제1 용량은 유도 단계 과정에서 2 하위-용량으로 나누어지고, 제1 하위-용량은 최대 150 mg의 우블리투시맙이고; 제2 하위-용량은 최대 750 mg의 우블리투시맙이고; 제1 및 제2 하위-용량은 각각 유도 단계의 1일 및 2일차에 투여된다.
- [0032] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 치료 단계 이후에 매일 대상체에게 약 800 mg의 PI3-키나제 델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 더 포함하며, 유지 단계의 기간은 적어도 3주이다. 일부 구현예에서, PI3-키나제 델타 억제제는 미분화되고, 경구 투여를 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, 우블리투시맙 및 캄브롤리주맙은 정맥내 주입을 위해 제형화된다.
- [0033] 일 양태에서, 본 개시내용은 재발성-난치성 CLL을 앓는 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 상기 키트를 포함한다: (i) 단일 용량 또는 다중 용량의 우블리투시맙; (ii) 단일 용량 또는 다중 용량의 PI3-키나제

텔타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 텔타 억제제; (iii) 단일 용량 또는 다중 용량의 항-PD-1 항체; 및 (iv) 본 명세서에서 기재된 방법에 따라 상기 우블리투시맙, 상기 PI3-키나제 텔타 억제제, 및 상기 항-PD-1 항체를 사용하기 위한 지침서. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 캄브롤리주맙이다.

[0034] 일 양태에서, 본 개시내용은 혈액암을 앓는 대상체의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료 단계에서 대상체에게 하기를 투여하는 것을 포함한다: (i) 치료적 유효량의 PI3 키나제-텔타 억제제; (ii) 치료적 유효량의 항-CD20 항체; 및 (iii) 치료적 유효량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체.

[0035] 일 양태에서, 본 개시내용은 혈액암을 앓는 대상체의 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 텔타 억제제 및/또는 우블리투시맙을 제공하며, 상기 방법은 치료 단계에서 대상체에게 하기를 투여하는 것을 포함한다: (i) 치료적 유효량의 PI3 키나제-텔타 억제제; (ii) 치료적 유효량의 항-CD20 항체; 및 (iii) 치료적 유효량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체.

[0036] 일부 구현예에서, PI3 키나제-텔타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이다. 일부 구현예에서, PI3 키나제-텔타 억제제는 p-톨루엔설폰산 (PTSA) 염의 형태이다. 일부 구현예에서, PI3 키나제-텔타 억제제는 TGR-1202 (움브라리십 토실레이트)이다.

[0037] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리투시맙 또는 우블리투시맙으로의 동일한 에피토프를 결합하는 항체 절편이다.

[0038] 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 캄브롤리주맙, 또는 피달리주맙이다.

[0039] 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 CTI-07, CTI-09, CTI-48, CTI-49, CTI-50, CTI-76, CTI-77, CTI-78, CTI-57, CTI-58, CTI-97, CTI-98, CTI-92, CTI-95, CTI-93, CTI-94, CTI-96, 더발루맙, BMS-936559, 아테졸리주맙, 또는 아벨루맙이다.

[0040] 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 CTI-48이다.

[0041] 일부 구현예에서, 혈액암은 림프종, 백혈병, 또는 골수종이다.

[0042] 일부 구현예에서, 혈액암은 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 다발성 골수종 (MM), 비-호지킨 림프종 (NHL), 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL), 발렌스트롬의 거대글로불린혈증 (WM), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 변연부 림프종 (MZL), 모발 세포 백혈병 (HCL), 버킷 림프종 (BL), 또는 리히터의 형질전환이다.

[0043] 일부 구현예에서, 혈액암은 PD-1 또는 PD-L1을 발현시킨다.

[0044] 일부 구현예에서, 혈액암은 재발성-난치성 질환이다. 일부 구현예에서, 혈액암은 재발성-난치성 CLL이다.

[0045] 일 양태에서, 본 개시내용은 혈액암을 앓는 대상체의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료 단계에서 하기를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다: (i) 치료적 유효량의 PI3-키나제 텔타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 텔타 억제제; (ii) 치료적 유효량의 우블리투시맙; 및 (iii) 치료적 유효량의 항-PD-1 항체.

[0046] 일 양태에서, 본 개시내용은 치료 단계에서 대상체에게 하기를 투여하는 것을 포함하는 혈액암을 앓는 대상체의 치료 방법에 사용하기 위한 PI3-키나제 텔타 억제제 및/또는 우블리투시맙을 제공한다: (i) 치료적 유효량의 PI3-키나제 텔타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 텔타 억제제; (ii) 치료적 유효량의 우블리투시맙; 및 (iii) 치료적 유효량의 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체.

[0047] 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 캄브롤리주맙, 또는 피달리주맙이다.

[0048] 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 CTI-07, CTI-09, CTI-48, CTI-49, CTI-50, CTI-76, CTI-77, CTI-78, CTI-57, CTI-58, CTI-97, CTI-98, CTI-92, CTI-95, CTI-93, CTI-94, CTI-96, 더발루맙, BMS-936559,

아테졸리주맵, 또는 아벨루맵이다.

- [0049] 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 CTI-48이다.
- [0050] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법으로 혈액암에 대해 치료받는 대상체는 인간이다.
- [0051] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 단계 이전에 하기를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 유도 단계를 더 포함한다: (i) 치료적 유효량의 PI3-키나제 델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3-키나제 델타 억제제; 및 (ii) 치료적 유효량의 우블리투시맵. 일부 구현예에서, PI3 키나제-델타 억제제는 p-톨루엔설폰산 (PTSA) 염의 형태이다. 일부 구현예에서, PI3 키나제-델타 억제제는 TGR-1202 (움브라리십 토실레이트)이다.
- [0052] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 단계 이후에 대상체에게 치료적 유효량의 PI3 키나제-델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 유지 단계를 더 포함한다.
- [0053] 일부 구현예에서, PI3 키나제-델타 억제제, 우블리투시맵, 및 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체는 대상체에게 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 투여된다.
- [0054] 일 양태에서, 본 개시내용은 혈액암을 앓는 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는 하기를 포함한다: (i) 단일 용량 또는 다중 용량의 우블리투시맵; (ii) 단일 용량 또는 다중 용량의 PI3 키나제-델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물인 PI3 키나제-델타 억제제; (iii) 단일 용량 또는 다중 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체; 및 (iv) 본 발명의 방법에 따라 상기 우블리투시맵, 상기 PI3 키나제-델타 억제제, 및 상기 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체를 사용하기 위한 지침서.
- [0055] 일부 구현예에서, 상기 키트에서의 항-PD-1 항체는 팜블리주맵이다. 일부 구현예에서, 상기 키트에서의 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵이다. 일부 구현예에서, 상기 키트에서의 PI3 키나제-델타 억제제는 p-톨루엔설폰산 (PTSA) 염의 형태이다. 일부 구현예에서, 상기 키트에서의 PI3 키나제-델타 억제제는 TGR-1202 (움브라리십 토실레이트)이다.

도면의 간단한 설명

- [0056] **도 1**은 항-PD-L1 항체, CTI-09, CTI-48, CTI-50, CTI-58, 및 임상 대조군에 의한 PD-L1+ 세포의 PD-1 결합의 억제 백분율을 나타내는 그래프이다.
- 도 2a-2c**는 인간 PD-L1 (도 2a), 마우스 PD-L1 (도 2b), 및 원숭이 PD-L1 (도 2c)에 대한 예시적인 항-PD-L1 항체 CTI-48의 결합 속도(binding kinetics)를 나타내는 그래프이다.
- 도 3**은 예시적인 항-PD-L1 항체 CTI-48이 1차 NK 세포를 갖는 PD-L1+ 림프종 세포에 대한 ADCC 활성을 나타내는 것을 보여주는 막대 그래프이다.
- 도 4**는 선택적인 PD-L1 항체, CTI-48 및 CTI-49, 및 임상 대조군 mAb를 사용한 면역차단에서의 레포터 (NFAT) 검정에서 PD-L1로의 T-세포 억제의 역전을 나타내는 그래프이다.
- 도 5**는 PD-L1 항체, CTI-48, 및 임상 대조군 mAb에 의한 B7.1에 결합하는 PD-L1의 차단을 나타내는 그래프이다.
- 도 6**은 IFN- γ 생성에 대한 개시된 PD-L1 항체의 효과를 나타내는 막대 그래프이다. 항체는 10 μ g/mL의 농도로 혼합 림프구 반응 (MLR) 배양액으로 투여되었다. 데이터는 비히클 대조군에 대해 정규화되고, 조합된 +SEM (n=6)으로서 나타낸다. *p<0.05 ** p<0.01, ***p<0.001은 두넛 다중 비교 후-hoc 시험을 사용하는 보통의 일원 분산 분석(one-way ANOVA)을 사용하여 적절한 동형 대조군 (hIgG1)과 비교하는 경우에 통계적 유의미성을 나타낸다. 본 도면은 PD-L1 항체, CTI-48, 및 임상 대조군 mAb의 병렬 비교를 나타낸다.
- 도 7**은 실시예 1에서 논의된 단계 1/2 연구에 따라 CLL을 가진 9명의 환자에서의 무진행 생존의 개월수의 카플란-마이어 플롯(Kaplan-Meier plot)이다.
- 도 8**은 실시예 1에서 연구된 CLL을 가진 9명의 환자 각각의 그래프의 병렬적 표시 (일명 "수영선수 플롯 (swimmers plot)"), 및 임상 연구의 각 단계 (유도/강화/유지) 과정에서의 무진행 생존의 이의 일수이다. 각각

의 바는 연구에서의 각각의 환자를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 정의

본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어 및 어구가 이하에 정의된다.

개방형 용어 예컨대 "포함하다(include)", "포함하는(including)", "함유하다", "함유하는" 등은 "포함하는(comprising)"을 의미한다. 이러한 개방-말단형 전이 어구는 추가적인, 미인용된 성분 또는 방법 단계를 배제하지 않는 성분, 방법 단계 등의 개방 말단형 목록을 도입하기 위해 사용된다.

달리 명시되지 않는 한, 용어 "CD20"(B 림프구 CD20 항원, MS4A1, B 림프구 표면 항원 B1, Bp35 및 백혈구 표면 항원 Leu-16으로도 공지됨)은 임의의 천연 CD20을 지칭한다. 용어 "CD20"은 "전장(full-length)", 미가공된 CD20뿐만 아니라 세포 내에서 프로세싱으로 인해 생성되는 임의의 형태의 CD20을 포함한다. 상기 용어는 또한 CD20의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체, 대립유전자 변이체 및 동형체를 포함한다. 본 명세서에 기재된 CD20 폴리펩타이드는 여러가지 공급원, 예컨대 인간 조직 유형 또는 또 다른 공급원으로부터 단리되거나, 재조합 또는 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. CD20 서열의 예는 NCBI 참조 번호 NP_068769.2 및 NP_690605.1을 비제한적으로 포함한다.

용어 "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역내 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 표적, 예컨대 단백질, 폴리펩타이드, 펩타이드, 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 지질 또는 이들의 조합을 인식하고, 이들과 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 온전한 다클론성 항체, 온전한 단클론성 항체, 항체 절편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 절편), 단일 사슬 Fv(scFv) 돌연변이체, 다중특이적 항체, 예컨대 적어도 2종의 온전한 항체로부터 생성된 이중특이적 항체, 키메라성 항체, 인간화된 항체, 인간 항체, 항체의 항원 결정부를 포함하는 융합 단백질, 및 항체가 원하는 생물학적 활성을 나타내는 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포함한다. 항체는 α , δ , ϵ , γ , 및 μ 로 각각 지칭되는 그들의 중쇄 불변 도메인의 동일성을 기반으로, 면역글로불린의 5개의 주요 부류: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM 또는 이의 하위부류(아이소타입)(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 중 어느 하나일 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류는 상이한 및 잘 알려진 하위단위 구조 및 3차원 배치형태를 갖는다. 항체는 네이키드이거나 다른 분자, 예컨대 독소, 방사선동위원소 등에 접합될 수 있다.

"차단" 항체 또는 "길항제" 항체는 그것이 결합하는 항원, 예컨대 CD20의 생물학적 활성을 억제하거나 감소시키는 항체이다. 특정 구현예에서, 차단 항체 또는 길항제 항체는 항원의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전히 억제한다. 바람직하게는, 생물학적 활성은 10%, 20%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 심지어 100% 감소된다.

용어 "항-CD20 항체" 또는 "CD20에 결합하는 항체"는 항체가 CD20을 표적화하는데 있어서 진단 및/또는 치료제로서 유용한, 충분한 친화성으로 CD20에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 관련없는 비-CD20 단백질에 대한 항-CD20 항체의 결합 정도는 예를 들어, 방사선면역검정(RIA)에 의해 측정된 바와 같이 항체의 CD20에 대한 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구현예에서, CD20에 결합하는 항체는 1 μ M 이하, 100 nM 이하, 10 nM 이하, 1 nM 이하 또는 0.1 nM 이하의 해리 상수(K_d)를 갖는다.

용어 "항체 절편"은 온전한 항체의 일부분을 지칭하며, 온전한 항체의 항원 결정 가변 영역을 지칭한다. 항체 절편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 절편, 선형 항체, 단일 사슬 항체 및 항체 절편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 비제한적으로 포함한다.

"단클론성 항체"는 단일 항원 결정기 또는 에피토프의 고도로 특이적인 인식 및 결합에 관련된 균질한 항체 모집단을 지칭한다. 이것은 전형적으로 상이한 항원 결정기에 대해 지향된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체와 대조적이다. 용어 "단클론성 항체"는 온전한 및 전장 단클론성 항체, 뿐만 아니라 항체 절편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), 단일 사슬(scFv) 돌연변이체, 항체부를 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포함한다. 게다가, "단클론성 항체"는 하이브리도마, 파아지 선택, 재조합 발현 및 유전자도입 동물을 비제한적으로 포함하는 임의의 수의 방식으로 제조된 상기 항체를 지칭한다.

용어 "인간화된 항체"는 최소의 비-인간(예를 들어, 쥐) 서열을 함유하는 특정 면역글로불린 사슬, 키메라성 면역글로불린 또는 이의 절편인 비-인간(예를 들어, 쥐) 항체의 형태를 지칭한다. 전형적으로, 인간화된 항체

는 상보성 결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화성, 또는 능력을 갖는 비-인간 종(예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼, 햄스터)의 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린이다(Jones 등, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann 등, *Nature* 332:323-327 (1988); Verhoeyen 등, *Science* 239:1534-1536 (1988)). 일부 사례에서, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 원하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는 비-인간 종으로부터의 항체의 상응하는 잔기로 대체된다. 인간화된 항체는 항체 특이성, 친화성 및/또는 능력을 정제하고 최적화하기 위해 Fv 프레임워크 영역 및/또는 대체된 비-인간 잔기 내에서의 추가 잔기의 치환에 의해 추가로 변형될 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 비-인간 면역글로불린에 상응하는 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역을 함유하는 적어도 하나의, 및 전형적으로 2 또는 3개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이지만, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 공통 서열의 것들이다. 인간화된 항체는 또한 면역글로불린 불변 영역 또는 도메인(Fc)의 적어도 일부분, 전형적으로는 인간 면역글로불린의 일부분을 포함할 수 있다. 인간화된 항체를 생성시키는데 사용되는 방법의 예는 미국 특허 제5,225,539호 또는 제5,639,641호에 기재되어있다.

[0067] 항체의 "가변 영역"은 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 단독으로 또는 조합하여 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 초가변성 영역으로도 공지되어 있는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 연결된 4개의 프레임워크 영역(FR)으로 구성된다. 각 사슬 내의 CDR은 FR에 의해 근접하여 함께 유지되고, 다른 사슬의 CDR과 함께 항체의 항원-결합 부위의 형성에 기여한다. CDR을 결정하기 위한 적어도 2종의 기술이 있다: (1) 교차종 서열 가변성에 기초한 접근법(즉, Kabat 등 면역학적 관심의 단백질의 서열, (5th ed., 국립보건원, Bethesda MD (1991)); 및 (2) 항원-항체 복합체의 결정학적 연구에 기초한 접근법(Al-lazikani 등, *J. Molec. Biol.* 273:927-948 (1997)). 또한, CDR을 결정하기 위해 이들 2종의 접근법의 조합이 당해 분야에서 때때로 사용된다.

[0068] Kabat 넘버링 시스템은 일반적으로 가변 도메인의 잔기(대략 경쇄의 잔기 1 내지 107 및 중쇄의 잔기 1 내지 113)를 지칭할 때 사용된다(예를 들어, Kabat 등, 상동).

[0069] Kabat에서와 같은 아미노산 위치 넘버링은 상기의 Kabat 등에서 항체의 편집의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 사용되는 넘버링 시스템을 지칭한다. 이 넘버링 시스템을 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 CDR의 단축 또는 삽입에 상응하는 더 적은 또는 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 중쇄 FR 잔기 82 이후에 H2의 잔기 52 및 삽입된 잔기(예를 들어, Kabat에 따른 잔기 82a, 82b 및 82c 등) 이후 단일 아미노산 삽입체(Kabat에 따른 잔기 52a)를 포함할 수 있다. 잔기의 Kabat 넘버링은 항체 서열의 상동성 영역에서 "표준" Kabat 넘버링된 서열과의 정렬에 의해 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다. Chothia는 대신 구조적 루프의 위치를 나타낸다(Chothia 및 Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Chothia CDR-H1 루프의 끝은 Kabat 넘버링 규약을 사용하여 넘버링될 때 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 다양하다(Kabat 넘버링 체계가 H35A 및 H35B에 삽입을 하기 때문에, 35A도 35B도 존재하지 않으면 루프는 32에서 끝나고; 35A만 존재하면 루프는 33에서 끝나고; 35A와 35B가 모두 존재하면 루프가 34에서 끝남). AbM 초가변성 영역은 Kabat CDR과 Chothia 구조적 루프 사이의 타협을 나타내며, Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된다.

루프	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32...34
		(Kabat 넘버링)	
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32
		(Chothia 넘버링)	
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

[0070]

[0071] 용어 "인간 항체"는 인간에 의해 생산된 항체, 또는 당해 분야에 공지된 임의의 기술을 사용하여 제조된, 인간

에 의해 생산된 항체에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체를 의미한다. 인간 항체의 상기 정의는, 적어도 하나의 인간 중쇄 및/또는 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항체, 예를 들어 쥐와 경쇄 및 인간 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항체, 및/또는 온전한 또는 전장 항체, 이의 절편을 포함한다.

[0072] 용어 "키메라성 항체"는 면역글로불린 분자의 아미노산 서열이 2종 이상의 종으로부터 유래된 항체를 지칭한다. 전형적으로, 경쇄 및 중쇄의 가변 영역은 원하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는 포유동물(예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼 등)의 한 종으로부터 유래된 항체의 가변 영역에 상응하는 반면, 불변 영역은 다른 종(일반적으로 인간)으로부터 유래된 항체의 서열과 상동성이어서, 그 중에서 면역 반응을 유도하는 것을 피한다.

[0073] 용어 "에피토프" 또는 "항원 결정기"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되고, 특정 항체에 의해 인식되고 특이적으로 결합될 수 있는 항원 부분을 지칭한다. 항원이 폴리펩타이드일 때, 에피토프는 인접 아미노산 및 단백질의 3차 접힘에 의해 병치된 비인접 아미노산 모두로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로 형성된 에피토프는 전형적으로 단백질 변성시 유지되는 반면, 3차 접힘에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 단백질 변성시 소실된다. 에피토프는 전형적으로 특유의 공간적 형태에 적어도 3개, 보다 일반적으로 적어도 5 또는 8 내지 10개의 아미노산을 포함한다.

[0074] "결합 친화도"는 일반적으로 분자의 단일 결합 부위(예를 들어, 항체)와 그의 결합 파트너(예를 들어, 항원) 간의 비공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 달리 명시하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 바와 같이, "결합 친화도"는 결합 쌍(예를 들어, 항체 및 항원)의 구성원 간의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 지칭한다. 분자 X와 그의 파트너 Y의 친화도는 일반적으로 해리 상수(Kd)로 표시될 수 있다. 친화도는 본 명세서에 기재된 것들을 포함하여 당해 분야에 공지된 통상적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 저-친화성 항체는 일반적으로 항원을 천천히 결합시키며, 쉽게 해리되는 경향이 있는 반면, 고-친화성 항체는 일반적으로 항원을 더 빨리 결합시키고, 더 오래 결합을 유지하는 경향이 있다. 결합 친화도를 측정하는 여러가지 방법이 당해 기술에 공지되어 있으며, 이들 중 임의의 것이 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다. 특정한 실례가 되는 구현예가 본 명세서에 기재되어 있다.

[0075] "프로그래밍된 사멸-1" 또는 "PD-1"은 CD28 부류의 T-세포 조절자에 속하는 세포 표면 면역억제 수용체를 지칭한다. PD-1은 활성화시에 B 세포, T 세포, 단핵구, 및 자연 살해 세포 (NKT)로 발현된다. PD-1은 2개의 리간드, PD-L1 및 PD-L2에 결합된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "PD-1"은 인간 PD-1 (hPD-1), hPD-1의 변이체, 동형체, 및 종 상동체, 및 hPD-1를 갖는 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-1 서열은 GenBank 등록 번호 U64863로 찾을 수 있다.

[0076] "프로그래밍된 사멸 리간드-1" 또는 "PD-L1" (또한 B7-H1으로서 공지됨)은 PD-1에의 결합시의 사이토카인의 분비 및 T 세포 활성화를 하향 조절하는 PD-1 (다른 것은 PD-L2임, 이는 또한 B7-DC로 공지됨)에 대한 2개의 세포 표면 당단백질 리간드 중 하나이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "PD-L1"은 인간 PD-L1 (hPD-L1), hPD-L1의 변이체, 동형체, 및 종 상동체, 및 hPD-L1를 갖는 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L1 서열은 GenBank 등록 번호 Q9NZQ7로 찾을 수 있다.

[0077] 본 명세서에 사용된 어구 "실질적으로 유사한" 또는 "실질적으로 동일한"은 2개의 수치(일반적으로 하나는 본 발명의 항체와 관련된 것이고, 다른 하나는 기준/비교 항체와 관련된 것임) 사이의 충분히 높은 정도의 유사성을 지칭하며, 당해 분야의 숙련가는 상기 값들(예컨대, Kd 값)에 의해 측정된 생물학적 특성의 문맥에서 두 값들 사이의 차이가 거의 또는 전혀 생물학적 및/또는 통계적으로 중요하지 않다고 고려할 수 있다. 상기 두 값의 차이는 기준/비교 항체에 대한 값의 함수로서 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만 또는 약 10% 미만이다.

[0078] "단리된" 폴리펩타이드, 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포 또는 조성물은 자연에서 발견되지 않는 형태의 것이다. 단리된 폴리펩타이드, 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포 또는 조성물은 자연에서 발견되는 형태로 더 이상 존재하지 않는 정도로 정제된 것들을 포함한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포 또는 조성물은 실질적으로 순수하다.

[0079] 본 명세서에 사용된 "실질적으로 순수한"은 적어도 50% 순수한(즉, 오염물이 없음), 적어도 90% 순수한, 적어도 95% 순수한, 적어도 98% 순수한, 또는 적어도 99% 순수한 물질을 지칭한다.

[0080] 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되는 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체를 지칭하며, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 염기, 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제에 의해 중합체에 혼

입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 메틸화 뉴클레오타이드 및 그의 유사체와 같은 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 뉴클레오타이드 구조에 대한 변형은 중합체의 어셈블리 전 또는 후에 부여될 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비 뉴클레오타이드 성분에 의해 중단 될 수있다.

[0081]

용어 "폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 개질된 아미노산을 포함할 수 있으며, 비-아미노산에 의해 차단될 수 있다. 상기 용어는 또한 자연적으로 또는 개입; 예를 들어, 디설파이드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 표지 성분과의 콘주게이션과 같은 임의의 다른 조작 또는 변형에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포함한다. 또한 정의 내에는 하나 이상의 아미노산 유사체(예를 들어, 비 천연 아미노산 등을 포함)뿐만 아니라 당해 분야에 공지된 다른 변형물을 함유하는 폴리펩타이드가 포함된다. 본 발명의 폴리펩타이드는 항체에 기반을 두고 있기 때문에, 특정 구현예에서, 폴리펩타이드는 단일 사슬 또는 관련된 사슬로서 발생할 수 있음이 이해된다.

[0082]

둘 이상의 핵산 또는 폴리펩타이드의 문맥에서 용어 "동일한" 또는 "동일성" 퍼센트는 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 아미노산 치환을 고려하지 않고, 최대 대응을 위해 비교되고 정렬된 경우(필요한 경우 갭을 도입) 동일한 아미노산 잔기, 또는 동일하거나 명기된 핵분율의 뉴클레오타이드를 갖는 2종 이상의 서열 또는 하위서열을 지칭한다. 동일성 퍼센트는 서열 비교 소프트웨어 또는 알고리즘 또는 육안 검사를 사용하여 측정될 수 있다. 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열의 정렬을 수득하기 위해 사용될 수 있는 다양한 알고리즘 및 소프트웨어가 당해 분야에 공지되어 있다. 서열 정렬 알고리즘의 상기 비-제한적인 예는 Karlin 등, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87:2264-2268 (1990)에 기재되어 있고, Karlin 등, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90:5873-5877 (1993)에서 변형된 바와 같은, 및 NBLAST 및 XBLAST 프로그램(Altschul 등, *Nucleic Acids Res.*, 25:3389-3402 (1991))에 편입되어 있는 알고리즘이다. 특정 구현예에서, 갭핑된(Gapped) BLAST는 Altschul 등, *Nucleic Acids Res.*, 25:3389-3402 (1997)에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다. BLAST-2, WU-BLAST-2(Altschul 등, *효소학에 있어서의 방법*, 266:460-480 (1996)), ALIGN, ALIGN-2(Genentech, South San Francisco, CA) 또는 Megalign(DNASTAR)은 서열을 정렬하는데 사용될 수 있는 추가의 공공연하게 이용가능한 소프트웨어 프로그램이다. 특정 구현예에서, 2개의 뉴클레오타이드 서열 간의 동일성 퍼센트는 GCG 소프트웨어에서 GAP 프로그램을 사용하여 결정된다(예를 들어, NWSgapdna.CMP 매트릭스 및 갭 중량 40, 50, 60, 70 또는 90 및 길이 중량 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 사용). 특정의 대안적인 구현예에서, Needleman and Wunsch(*J. Mol. Biol.* 48:444-453 (1970))의 알고리즘을 편입한, GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램은 (Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4의 갭 중량 및 1, 2, 3, 4, 5의 길이 중량을 사용하여) 두 아미노산 서열 간의 동일성 퍼센트를 결정하는데 사용될 수 있다. 대안적으로, 특정 구현예에서, 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 간의 동일성 퍼센트는 Myers 및 Miller(CABIOS, 4:11-17(1989))의 알고리즘을 사용하여 결정된다. 예를 들어, 동일성 퍼센트는 ALIGN 프로그램(버전 2.0)을 사용하고, 잔기 표가 있는 PAM120, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하여 결정될 수 있다. 특정 정렬 소프트웨어에 의한 최대 정렬을 위한 적절한 파라미터가 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 정렬 소프트웨어의 디폴트 파라미터가 사용된다. 특정 구현예에서, 제2 서열 아미노산에 대한 제1 아미노산 서열의 동일성 핵분율 "X"는 $100 \times (Y/Z)$ 로서 계산되며, 여기서 Y는 제1 및 제2 서열(육안 검사 또는 특정 서열 정렬 프로그램에 의해 정렬됨)의 정렬에서 동일한 매치로 점수화되는 아미노산 잔기의 수이며, 및 Z는 제2 서열에서의 잔기의 총수이다. 제1 서열의 길이가 제2 서열보다 긴 경우, 제2 서열에 대한 제1 서열의 동일성 퍼센트는 제1 서열에 대한 제2 서열의 동일성 퍼센트보다 더 길 것이다.

[0083]

비제한적인 예로서, 임의의 특정 폴리뉴클레오타이드가 참조 서열에 대한 특정 핵분율 서열 동일성(예를 들어, 적어도 80% 동일한, 적어도 85% 동일한, 적어도 90% 동일한, 및 일부 구현예에서, 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한)을 갖는지 유무는, 특정 구현예에서, Bestfit 프로그램(위스콘신 서열 분석 패키지, 유닉스용 버전 8, 유전학 컴퓨터 그룹, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, WI 53711)을 사용하여 결정될 수 있다. Bestfit은 Smith와 Waterman의 국부 상동성 알고리즘, *Advances in Applied Mathematics* 2: 482-489(1981)을 사용하여 두 서열 간의 상동성이 가장 좋은 분절을 찾는다. 특정 서열이, 예를 들어, 본 발명에 따른 참조 서열과 95% 동일한지 여부를 결정하기 위해 Bestfit 또는 임의의 다른 서열 정렬 프로그램을 사용할 때, 동일성 퍼센트가 참조 뉴클레오타이드 서열의 전장에 대해 계산되도록 및 참조 서열에서 뉴클레오타이드의 총 수의 5% 이하의 상동성 갭이 허용되도록 파라미터가 설정된다.

[0084]

일부 구현예에서, 본 발명의 두 핵산 또는 폴리펩타이드는 실질적으로 동일하며, 이는 서열 비교 알고리즘을 사용하여 또는 육안 검사에 의해 측정된 바와 같이, 최대 대응에 대하여 비교되고 정렬될 때 적어도 70%, 적어도

75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 및 일부 구현예에서 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기 동일성을 가짐을 의미한다. 특정 구현예에서, 동일성은 길이가 적어도 약 10, 약 20, 약 40 내지 60 잔기 또는 이들 사이의 임의의 정수 값, 또는 60 내지 80 잔기보다 긴 영역에 걸쳐, 적어도 약 90 내지 100 잔기인 서열의 영역에 걸쳐 존재하거나, 또는 서열은 비교되는 서열의 전장, 예컨대 예를 들어 뉴클레오타이드 서열의 코딩 영역에 걸쳐 실질적으로 동일하다.

[0085] 용어 "대상체"는 특정 치료의 수혜 대상인 인간, 비-인간 영장류, 설치류, 및 유사동물을 비제한적으로 포함하는 임의의 동물(예를 들어, 포유동물)을 지칭한다. 전형적으로, 용어들 "대상체" 및 "환자"는 인간 대상체와 관련하여 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.

[0086] 용어 "암" 및 "암성"은 세포 모집단이 조절되지 않거나 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리적 병태를 지칭하거나 기술한다. 암의 예로는 예를 들어, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병이 포함된다.

[0087] 본원에 사용되는 용어 "혈액암" 또는 "혈액 종양"은 혈구 (예를 들어, T 또는 B 세포), 골수, 또는 림프절에 영향을 주는 (상기 정의된 바와 같은) 임의의 유형의 암을 지칭한다. 당해 분야의 숙련가는 3개의 주요 분류의 혈액암이 림프종, 백혈병, 및 골수종인 것을 이해할 것이다. 종양은 무통성이거나 또는 공격적일 수 있다. 본 발명의 방법 또는 키트로 치료될 수 있는 혈액암의 비제한적인 예는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 다발성 골수종 (MM), 비-호지킨 림프종 (NHL), 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL), 발렌스트롬의 거대글로불린혈증 (WM), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 변연부 림프종 (MZL) (이는 결절의 MZL, 결절 MZL, 및 비장 MZL 포함), 모발 세포 백혈병 (HCL), 버킷 림프종 (BL), 및 리히터의 형질전환을 포함한다. 일부 구현예에서, DLBCL은 활성화된 B-세포 DLBCL (ABC-DLBCL), 종자 중심 B-세포 예컨대 DLBCL (GBC-DLBCL), 더블 히트 DLBCL (DH-DLBCL), 또는 트리플 히트 DLBCL (TH-DLBCL)이다. 일부 구현예에서, 특정 CLL (또는 다른 백혈병, 예컨대 본 명세서에 기재된 것)은 하나 이상의 유전자 돌연변이의 존재로 "고위험성"으로 고려된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "고위험성" CLL은 예를 들어 하기 유전자 돌연변이 중 하나 이상을 특징으로 하는 CLL을 의미한다: 17p del; 11q del; p53; ZAP-70+ 및/또는 CD38+과 함께의 미돌연변이된 IgVH; 및 삼염색체 12.

[0088] "종양" 및 "신생물"은 과도한 세포 성장 또는 증식, 전-암성 병변을 포함하는 양성(비암성) 또는 악성(암성) 중 하나로부터 발생하는 조직의 임의의 덩어리를 지칭한다.

[0089] 용어 "암세포", "종양 세포" 및 문법적 등가물은 종양 세포 모집단의 벌크를 포함하는 비-종양형성 세포, 및 종양형성 줄기세포(암 줄기세포)를 모두 포함하는, 종양 또는 전-암성 병변으로부터 유래된 세포의 총 모집단을 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "종양 세포"는 종양 세포를 암 줄기 세포와 구별하기 위해 갱신 및 분화할 수 있는 능력이 부족한 종양 세포만을 언급할 때 "비-종양형성성"이라는 용어로 변형될 것이다.

[0090] 환자에서의 용어 "재발성" 암은 앞서 완전한 또는 부분적인 차도가 달성되었으나, 6개월 이상 이후에 질환 진행의 증상이 나타나는 환자를 지칭한다.

[0091] 환자에서의 용어 "난치성" 암은 치료 불능 또는 마지막 항암 요법으로부터 6개월 이내의 질환 진행을 겪은 환자를 지칭한다.

[0092] 용어 "재발성-난치성 CLL", 또는 "r/r CLL"은 CLL에 관한 국제 워크숍 (IWCLL) 대응 기준(Hallek, M. 등, "Guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: report from International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines," *Blood* 111:5446-5456 (2008), erratum in *Blood* 112: 5259 (2008))에 의해 완전한 또는 부분적인 차도가 앞서 달성되었으나, 6개월 이상의 기간 이후에 진행성 질환이 발달된 환자에서 일어난 CLL을 지칭한다.

[0093] (예를 들어, 항-CD20 항체에 의한) 치료에 "반응이 없고", "저조하게 반응하고" 또는 "불응성"인 종양은 인식된 동물 모델 또는 인간 임상 시험에서 위약으로 치료하거나 치료하지 않았거나, 초기 치료에 반응하지만 치료가 계속되면 성장하는 경우와 비교할 때, 그 치료에 대한 반응에서 통계적으로 유의한 개선을 보이지 않는다.

[0094] 용어 "약제학적 제형"은 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적하도록 하는 형태이고, 제형이 투여될 수 있는 대상체에게 허용할 수 없을 만큼 독성이 있는 추가의 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다. 상기 제형은 멸균될 수 있다.

- [0095] 용어 "치료적 유효량"은 대상체 또는 포유동물의 질환 또는 장애를 "치료"하는데 효과적인, 본원에 개시된 바와 같은 제제(예를 들어, 단클론성 항체, 소분자, 화학요법 약물 등)의 양을 지칭한다. 암의 경우, 치료적 유효량으로 제제 또는 약물은 암 세포의 수를 감소시키고; 종양 크기를 줄이고; 말초 기관으로의 암세포 침윤을 억제하고(즉, 어느 정도까지 느려지고, 특정 구현예에서는 멈춤); 종양 전이를 억제하고(즉, 어느 정도까지 느려지고, 특정 구현예에서는 멈춤); 종양 성장을 어느 정도까지 억제하고; 및/또는 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도까지 완화시킬 수 있다. 본 명세서의 "치료"의 정의를 참조한다. 약물이 기존의 암 세포를 사멸 및/또는 성장을 방지할 수 있는 정도로, 세포증식억제성 및/또는 세포독성을 나타낼 수 있다. "예방적 유효량"은 원하는 예방적 결과를 달성하는데 필요한 기간동안 효과적인 투약량을 지칭한다. 전형적으로, 반드시 그렇지는 않지만, 질환의 초기 단계 전에 또는 초기 단계에서 예방적 용량이 대상체에 사용되기 때문에, 예방적 유효량은 치료적 유효량보다 적을 것이다.
- [0096] 용어들 "치료하는", "치료", "치료하기 위해", "치료 효과를 갖는", "경감시키는", "경감시키기 위해" 또는 "진행을 늦추는"은 1) 진단된 병리적 병태 또는 장애, 예컨대 혈액 악성종양의 증상을 치료하고, 늦추고, 감소시키고, 및/또는 진행을 중단시키는 치료적 조치와, 2) 표적화된 병리적 병태 또는 장애의 발병을 예방하고, 및/또는 늦추는 예방적 또는 방지적 조치를 모두 지칭한다. 따라서, 치료가 필요한 환자는 이미 장애가 있는 환자, 장애를 갖기 쉬운 환자 및 장애가 예방되어야 하는 환자를 포함한다. 특정 구현예에서, 환자가 하기 중 하나 이상을 나타낸다면, 본 발명의 방법에 따라 암이 성공적으로 "치료"된다: 신규한 약물의 승인을 위한 국립 암연구소 및 미국 식품의약국에 의한 표준 세트에 의해 측정된 바와 같이, 악액질 감소, 생존 시간 증가, 종양 진행까지의 시간 연장, 종양 질량 감소, 종양 부담 감소 및/또는 종양 전이까지의 시간 연장, 종양 재발 또는 진행성 질환까지의 시간, 종양 반응, 완전한 반응(CR), 부분적인 반응(PR), 안정한 질환, 무진행 생존(PFS), 전체 생존 기간(OS). 문헌[Johnson 등, *J. Clin. Oncol.* 21:1404-1411 (2003)]을 참조한다. 일부 구현예에서, 상기 정의된 바와 같은 "치료 효과"는 또한 독성 또는 유해한 부작용의 감소 및/또는 내성의 개선을 포함한다.
- [0097] "투여"는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 다양한 방법 및 전달 시스템을 사용하여 대상체에 치료제를 포함하는 조성물의 물리적 주입을 지칭한다. 투여의 경로는 경구, 점막, 국소, 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척추, 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어, 주사 또는 주입을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 어구 "비경구 투여"는 투여 방식이 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 림프내, 병소내, 관절내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막밑, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함하는 것을 의미한다. 투여는 예를 들어 1회, 복수회, 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.
- [0098] (1) 항-CD20 항체 (예를 들어, 우블리투시맙); (2) PI3K-델타 선택적 억제제 (예를 들어, TGR-1202); 및 (3) 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펠트롤리주맙) 또는 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙)의 "조합"은 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 동일한 대상체로의 각각의 이러한 제제 중 하나 이상의 투여를 지칭한다. 일반적으로, 문맥으로부터 달리 유추되지 않는 한, "제제의 조합"은 동시적으로, 순차적으로 또는, 동시적으로와 순차적으로 둘 모두로 동일한 대상체로의 각각의 이러한 3개 중 하나 이상의 투여를 지칭한다.
- [0099] 예로서, PI3K-델타 선택적 억제제의 투여 전후에(예를 들어, 시간(들), 일(들), 주(들) 또는 개월(들) 단위로), 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체의 투여 전후에(예를 들어, 시간(들), 일(들), 주(들) 또는 개월(들) 단위로), 항-CD20 항체를 투여하는 것은, 제제가 단일 약제학적 제형으로 함께 투여되거나 또는 투여의 동일하거나 또는 상이한 경로로 별개의 약제학적 제형으로 투여되었는지와 무관하게 제제의 조합 투여를 구성한다. 본원으로부터 당해 분야의 숙련자에게 명백한 바와 같이, "제제의 조합"은 또한 본 명세서에 기술된 바와 같은 하나 이상의 추가적인 치료제의 투여를 더 포함할 수 있다.
- [0100] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "유도 단계" 또는 "유도 요법"은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 치료 단계 이전에 제1 제제, 또는 제제의 조합의 투여를 지칭한다. 유도 단계에서의 치료가 완전한 반응을 유발하지 않거나 또는 부작용을 야기하는 경우, 치료 단계가 시작될 수 있으며, 이에서 다른 제제가 첨가되거나 또는 대신 사용될 수 있다 ("치료 단계" 참조). 유도는 또한 1차 요법, 또는 1차 치료로 지칭되고, 질환 부담의 일부 초기 감소를 유도하는 목표로 투여된다. 예를 들어, 유도 요법은 항-CD20 억제제 (예를 들어, 우블리투시맙) 및 PI3K-델타 억제제 (예를 들어, TGR-1202)의 투여를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 그러나, 유도 요법은 대상체의 치료 요법의 일부로서 투여된다.
- [0101] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "치료 단계"는 일반적으로 유도 요법 이후의 대상체에 투여되는 치료를 지칭한

다. 일부 구현예에서, 치료 단계는 유도 요법 이후 임의의 남아 있는 혈액 중앙 세포를 사멸시키기 위해 사용된다. 예를 들어, 항-CD20 항체 및 PI3K-델타 억제제가 유도 단계에서 사용되는 경우, 치료 단계는 추가적인 치료제, 예를 들어, PD-1 항체 (예를 들어, 펌프롤리주맵) 또는 PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맵)의 투여를 포함할 수 있다. 그러나, 일부 구현예에서, 유도 요법은 투여되지 않고, 치료 단계는 조합되는 모든 제제 (예를 들어, PI3 키나제 (PI3K)-델타의 억제제, 항-CD20 항체, 및 항-PD1 또는 항-PD-L1 항체)의 투여를 지칭한다. "치료 단계"는 또한 "강화", "강화 요법", 또는 "집중강화 요법(intensification therapy)"으로 지칭된다.

[0102] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "유지" 또는 "유지 요법"은 본 명세서에 기재된 바와 같이 치료 단계에 후속되어 일어나는 단계를 지칭한다. 유지 단계에서, 환자는 혈액암이 성공적인 치료 이후 재발을 방지하는 것을 지원하기 위한 치료를 받는다. 유지 요법은 치료 단계에서 앞서 사용된 것과 동일한 제제로의 치료를 포함할 수 있다. 유지 단계에서의 제제는 연장된 기간 동안 투여될 수 있다.

[0103] 양, 물질의 비, 물리적 특성, 및/또는 용도를 나타내는 본 명세서에서의 모든 숫자는 달리 지시된 경우를 제외하고는 단어 "약"에 의해 수정된 것으로 이해되어야 한다. 수치 또는 수치 범위를 언급할 때 용어 "약"은 언급된 수치 또는 수치 범위가 예를 들어 실험적 가변성 내(또는 통계적인 실험 오차 내에서)의 근사치임을 의미하며, 따라서 수치 또는 수치 범위는 예를 들어, 명시된 수치 또는 수치 범위의 1% 내지 15 %에서 변할 수 있다.

[0104] 본 명세서에 기재된 화학식 A의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심(키랄 중심)을 함유할 수 있으므로, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 절대적인 입체화학의 측면에서의, (R)- 또는 (S)-와 같은 다른 입체이성질체 형태를 생성시킬 수 있다. 본 개시내용은 상기 가능한 모든 형태뿐만 아니라 이들의 라세미 형태 및 분해된 형태 및 이들의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다. 개개의 거울상이성질체는 본 개시내용을 고려하여 당해 분야에 공지된 방법에 따라 분리될 수 있다.

[0105] 본 명세서에 사용된 용어 "입체이성질체"는 공간에서의 원자의 배향만이 상이한 개별 분자의 모든 이성질체에 대한 일반적인 용어이다. 그것은 거울상이성질체 및 서로 거울상이 아닌 하나 초과 키랄 중심을 갖는 화합물의 이성질체(부분입체이성질체)를 포함한다.

[0106] 용어 "키랄 중심"은 4개의 상이한 기가 부착된 탄소 원자를 지칭한다.

[0107] 용어 "거울상이성질체" 및 "거울상이성질체의"는 그의 거울상 위에 겹쳐질 수 없고 이에 따라 거울상이성질체가 편광의 평면을 한 방향으로 회전시키고 그의 거울상 화합물이 반대 방향으로 편광의 평면을 회전시키는 광학적 활성인 분자를 지칭한다.

[0108] 용어 "라세미"는 거울상이성질체의 동등한 부분의 혼합물을 지칭하고, 이 혼합물은 광학적으로 불활성이다.

[0109] 용어 "분할"은 분자의 2개의 거울상이성질체 형태 중 하나의 분리, 농축 또는 고갈을 지칭한다.

[0110] 본 개시내용은 화학식 A의 화합물의 용매화물을 포함한다. 용매화물은 전형적으로 화합물의 생리적 활성 또는 독성을 크게 변화시키지 않으며, 약리적 등가물로서 기능할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "용매화물"은 본 개시의 화합물의 용매 분자, 예를 들어 이용매화물(disolvate), 일용매화물(monosolvate) 또는 반용매화물(hemisolvate)과의 조합물, 물리적 회합물 및/또는 용매화물이며, 이때 용매 분자 대 본 개시내용의 화합물의 비가 각각 약 2:1, 약 1:1 또는 약 1:2이다. 이 물리적 회합물은 수소 결합을 포함하여 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 사례에서, 예컨대 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자 내로 편입되는 경우, 용매화물이 단리될 수 있다. 따라서, "용매화물"은 용액-상 및 단리가 가능한 용매화물 모두를 포함한다. 본 발명의 화합물은 물, 메탄올, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매와의 용매화된 형태로 존재할 수 있으며, 본 개시내용은 본 발명의 화합물의 용매화된 형태 및 불용매화된 형태 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 용매화물의 하나의 유형은 수화물이다. "수화물"은 용매 분자가 물인, 용매화물의 특정 하위그룹과 관련이 있다. 용매화물은 전형적으로 약리적 등가물로서 기능할 수 있다. 용매화물의 제조는 당해 분야에 공지되어있다. 예를 들어, 문헌[M. Caira 등, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004); E.C. van Tonder 등, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 5(1):Article 12 (2004)]을 참조한다. 용매화물을 제조하는 전형적인, 비제한적인 방법은 약 20 °C 내지 약 25 °C의 온도에서 본 개시내용의 화합물을 원하는 용매(유기, 물 또는 이들의 혼합물)에 용해시키고, 이어서 결정을 형성하기에 충분한 속도로 용액을 냉각시키고, 공지된 방법, 예를 들어 여과에 의한 결정의 단리를 포함한다. 적외선 분광법과 같은 분석적 기술을 사용하여 용매화물의 결정에서 용매의 존재를 확인할 수 있다.

[0111] 용어 "전구약물"은 화합물의 불활성 전구체이며, 정상적인 대사 과정에 의해 신체에서 활성 형태로 전환되는 화합물을 지칭한다. 전구약물 설계는 일반적으로 Hardman 등 (eds.), *Goodman 및 Gilman's 치료제의 약리적 기초*,

9th ed., pp. 11-16 (1996)에 논의되어 있다. Higuchi 등, *신규한 전달 시스템으로서의 전구약물*, Vol. 14, ASCD Symposium 시리즈, 및 Roche (ed.), *약물 설계에 있어서의 생체가역적 캐리어*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)에서 절취한 논의가 제공된다. 예를 들어, 전구약물은 예를 들어 에스테르 또는 아마이드 결합의 가수 분해를 통해 약리적 활성 형태로 전환될 수 있으며, 그렇게 함으로써 수득된 생성물에 작용기를 도입하거나 노출시킨다. 전구약물은 내인성 화합물과 반응하여 화합물의 약리적 특성, 예를 들어 증가된 순환 반감기를 더욱 강화시키는 수용성 콘주게이트를 형성하도록 설계될 수 있다. 대안적으로, 전구약물은 예를 들어 글루쿠론산, 설페이트, 글루타티온, 아미노산 또는 아세테이트와 함께 작용기상에서 공유 변형을 겪도록 설계될 수 있다. 수득된 콘주게이트는 불활성화되어 소변으로 배출될 수 있거나, 모 화합물보다 더 강력해질 수 있다. 고분자량 콘주게이트는 또한 담즙으로 배출되고, 효소적 절단을 거쳐 순환계로 다시 방출되어, 원래 투여된 화합물의 생물학적 반감기를 효과적으로 증가시킬 수 있다. 본 발명의 화합물의 전구약물은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0112] 본 발명은 화학식 A의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 부가 염의 예는 무기 및 유기 산 부가 염 및 염기성 염을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 금속 염, 예컨대 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염 등; 알칼리토 금속, 예컨대 칼슘 염, 마그네슘 염 등; 유기 아민 염, 예컨대 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피콜린 염, 에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 디사이클로헥실아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염 등; 무기산 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 포스페이트, 설페이트 등; 유기산 염, 예컨대 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 말레이트, 푸마레이트, 만델레이트, 아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 옥살레이트, 포르메이트, 석시네이트, 팔모에이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코르베이트, 글리세로포스페이트, 케토글루타레이트 등; 설포네이트, 예컨대 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 등; 천연 아미노산, 예컨대 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 노르류신, 티로신, 시스틴, 시스테인, 메티오닌, 프롤린, 하이드록시 프롤린, 히스티딘, 오르니틴, 라이신, 아르기닌, 및 세린의 염; 및 비-천연 아미노산, 예컨대 D-이성질체 또는 치환된 아미노산의 염; 구아니딘의 염; 및 치환체가 니트로, 아미노, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 암모늄 또는 치환된 암모늄염 및 알루미늄 염으로부터 선택되는 치환된 구아니딘의 염을 비제한적으로 포함한다.

[0113] 본 명세서에 기재된 투약량은 유리 염기 제제의 양으로 표현되며, 반대이온 (예를 들어, 설페이트) 또는 임의의 물 또는 용매 분자의 중량을 포함하지 않는다.

[0114] 용어 "PI3K-델타 선택적 억제제", "PI3K- δ 선택적 억제제", "PI3K-델타 억제제", 및 "PI3K- δ 억제제"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, PI3K 계열의 다른 동형체(α , β 및 γ)보다 더 효과적으로 PI3K-델타 동형체의 활성을 선택적으로 억제하는 화합물을 지칭한다. 예로서, PI3K- δ 선택적 억제제는 나머지 다른 유형의 PI3K 동형체(즉, α , β 및 γ)와 관련하여, 억제제의 IC₅₀보다 적어도 20-배 또는 더 낮은 δ 유형 PI3-키나제에 대해 50% 억제성 농도(IC₅₀)를 나타내는 화합물일 수 있다.

[0115] 본 명세서에서 사용되는 용어 "상승작용" 및 "상승작용 활성"은 본 명세서에 기재된 제제, 예를 들어, 항-CD20 항체, PI3K-델타 억제제, 및 항-PD1 또는 항-PD-L1 항체의 삼중 조합이 각각 단독으로 사용되고/되거나 2개의 제제가 조합되는 경우에 제제의 추가적인 효과보다 더 큰 치료적 수단을 생성함을 의미한다.

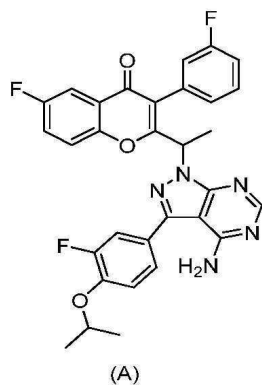
[0116] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 단수 형태 ("a," "an," 및 "the")는 문맥에 명확히 달리 지시되어 있지 않는 한 복수 형태를 포함한다. 예를 들어 "세포"는 단일 세포뿐만 아니라 이의 혼합물을 포함하는 복수개의 세포를 포함한다.

[0117] II.PI3K-델타 선택적 억제제

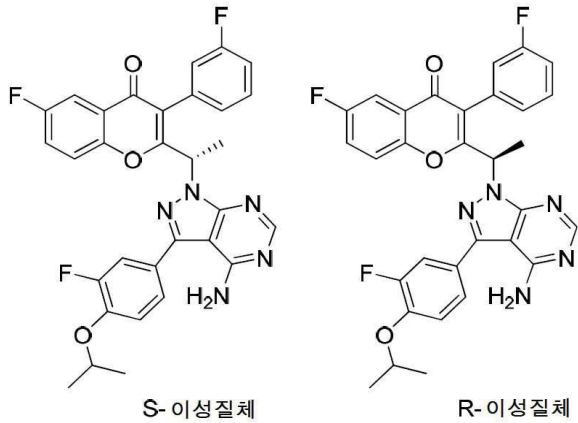
[0118] 본 개시내용은 혈액 종양을 갖는 환자에 대한 획기적인 병용 치료 및 치료 요법을 제공한다. 병용 치료는 그 중에서도 이를 필요로 하는 대상체에 치료적 유효량의 적어도 하나의 PI3K-델타 선택적 억제제, 예를 들어, 화학식 A의 PI3K-델타 선택적 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함한다.

[0119] 포스포이노시티드 3-키나제(PI3K)는 포스포이노시티드 제2-메신저 분자를 생성시킴으로써 모든 세포 유형에서 다양한 생물학적 기능을 조절하는 효소 계열이다. PI3K는 세포 증식 및 생존, 세포 분화, 세포내 교환 및 면역력을 포함한 다양한 세포 기능에 관여한다. PI3K 계열은 하기의 4개의 상이한 부류를 포함한다: 부류 I, II, III, 및 IV. 부류 I-III은 지질 키나제이고, 부류 IV는 세린/트레오닌 단백질 키나제이다.

- [0120] PI3K의 부류 I 계열의 구성원은 조절 하위단위 및 촉매적 하위단위의 이량체이다. 부류 I 계열은 110 kDa 촉매 하위단위 α , β , γ , 및 δ 에 의해 결정되는 4개의 동형체로 구성된다. 문헌[Engelman, J.A., *Nat. Rev. Genet.* 7:606-619 (2006)]을 참조한다. 부류 I은 2개의 하위부류로 세분될 수 있다: p110 α , β , 및 δ 의 조합, 및 조절 하위단위(p85, p55 또는 p50)에 의해 형성된 부류 Ia; 및 p110 γ 및 p101 조절 하위단위에 의해 형성된 부류 Ib. PI3K의 델타 동형체는 조혈 모세포에서 고도로 발현되며, 다양한 혈액 악성종양에서 강력하게 상향조절되고, 종종 돌연변이를 일으킨다.
- [0121] PI3K-델타 선택적 억제제의 일례는 재발성 CLL(Rituxan®과 병용 투여; 문헌[Furman, R.R. 등, *N. Eng. J. Med.* 370:997-1007 (2014)] 참조), 재발성 여포성 B-세포 비-호지킨 림프종(FL) 및 재발성 소림프구성 림프종(SLL), 또 다른 유형의 비-호지킨 림프종을 치료하기 위해 2014년 FDA의 승인을 받은 이델랄리십(상품명 Zydelig®)이다. Zydelig® 전체 처방 정보를 참조한다(Gilead Sciences). 이델랄리십은 면역 매개된 대장염(등급3 ≥ 5 %), 폐렴(등급3 ≥ 4 %) 및 트랜스아미나티스(transaminitis)(등급3 ≥ 8 %)를 포함하는 특유의 및 제한적인 독성 프로파일을 가지고 있다. 따라서, Zydelig®에 대한 FDA의 승인에는 간, 심한 설사, 대장염, 폐렴 및 장 천공을 포함하여 치명적이고 심각한 독성의 가능성을 지적하는 박스형 경고가 있다. *Id.*
- [0122] PI3K-델타 선택적 억제제의 또 다른 예는 두벨리십(IPI-145)이다. 문헌[O'Brian, S. 등, *Blood* 124:Abstract No. 3334 (2014)]를 참조한다. 두벨리십은 PI3K 델타와 감마를 모두 표적화하지만, 발달중인 용량(1일 2회 25mg)에서는 주로 δ 동형체를 억제한다. *Id.* 또 다른 PI3K-델타 선택적 억제제는 ACP-319(이전의 AMG-319)이다. 문헌[Lanasa, M.C. 등, *Blood* 122:Abstract No. 678 (2013)]을 참조한다. ACP-319는 현재 Acerta Pharma B.V.에 의해 개발 중이다. ME-401은 MEI Pharma가 개발중인 신규한 경구 PI3K-델타 선택적 억제제이다. American Association for Cancer Research(AACR) Annual Meeting, 뉴올리언스(4월 16-20일, 2016)에서 발표된 Moreno, O. 등, 포스터 표제 "건강한 지원자에게 단일 오름차순(Ascending) 투여 후 포스파티딜이노시톨 3-키나제 PI10 δ 의 경구용, 강력한 및 선택적 억제제인 ME-401의 임상 약동학 및 약력학"를 참조한다. INCB-50465는 B-세포 악성종양 치료를 위한 I/II 상 임상 시험에 있는, Incyte Corporation이 개발중인, 또 다른 PI3K-델타 선택적 억제제이다. AACR Annual Meeting, 뉴올리언스(4월 16-20일, 2016)에서 발표된 Forero-Torres, A. 등, "이전에 치료된 B-세포 악성종양 환자에서 고도로 선택적인 PI3K δ 억제제인 INCB-50465의 예비 안전성, 효능 및 약력학"(요약 번호 # CT056)을 참조한다.
- [0123] 본 명세서에 제공된 바와 같이, 기재된 방법 및 키트에서 사용되는 PI3K-델타 선택적 억제제는 하기 화학식 A의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:



- [0124]
- [0125] 일 구현예에서, 화학식 A의 화합물은 (R,S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온이다.
- [0126] 일 구현예에서, 화학식 A의 화합물은 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로phenyl)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 및 전구약물이다. 또 다른 구현예에서, 화학식 A의 화합물은 (R)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로phenyl)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 및 전구약물이다. 이러한 2개의 화합물의 화학적 구조는 하기에 나타낸다:



[0127]

[0128]

화학식 A의 PI3K-델타 억제제는 그 전문이 본원에 참조로 편입된 국제 특허 출원 공개 WO 2011/055215 A2 및 미국 특허 출원 공개 제2011/0118257 A1호에 개시된 일반적인 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0129]

바람직한 구현예에서, 화학식 A의 PI3K-델타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이다. (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온 및 그것의 염의 제조는 국제 공개 번호 WO 2014/006572 및 미국 특허 공개 번호 제2014/0011819호에 기재되어 있다. (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온의 합성을 기술하는 것 이외에, WO 2014/006572 및 U.S. 제2014/0011819호는 또한 PI3K의 신호 전달을 억제하고, 제어하고, 및/또는 조절하기 위한 이러한 분자의 치료적 활성을 개시하고 있다. 또한, 화학식 A의 이러한 PI3K-델타 억제제는 2015년 10월 6일에 발행된 미국특허 제9,150,579호에 기재되어 있다.

[0130]

특히 바람직한 구현예에서, 화학식 A의 이러한 PI3K-델타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온 p-톨루엔설포산 (PTSA) 염이고, 이는 경구 투여시 향상된 용해도 및 약동학을 나타낸다. 국제 공개 번호 WO 2015/181728를 참조한다. (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온의 PTSA 염은 TGR-1202로도 공지되어 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "TGR-1202"는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온의 PTSA 염을 지칭한다. TGR-1202의 국제 일반 명칭 (INN)/미국 채택 명칭 (USAN)은 움브라리십 토실레이트이다. 이러한 출원 및 특허의 각각은 그 전문이 참조로 편입되어 있다.

[0131]

TGR-1202는 매우 특이적이고, 경구로 이용가능한 PI3K 델타 억제제이고, 이는 α , β , 및 γ 동형체에 대한 높은 선택도 및 나노몰 억제력을 갖는 델타 동형체를 표적화한다. 효소 기반 검정에서의 인간 PI3K 동형체에 대한 TGR-1202의 효력은 하기 표 1에 나타나 있다.

[0132]

[표 1] 인간 PI3K 동형체에 대한 TGR-1202의 효력

PI3K 동형체 (인간)	IC ₅₀ (nM)
α	>10,000
β	1,116
γ	1,065
δ	22.23

[0133]

[0134]

TGR-1202는 재발성 및 불응성 혈액 악성종양 환자에서의 단일-제제 I상 용량-단계적 확대 연구에서 평가되었다 (예를 들어, 문헌[Burris, H.A. 등, *J. Clinical Oncology (ASCO Annual Meeting Abstracts)* 32 (15): 2513 (2014)]을 참조한다). 이 연구는 TGR-1202가 보고된 간 독성 및 매일 ≥ 800 mg의 용량에서의 임상성 활성의 징후 없이 재발성 또는 난치성 혈액 종양을 갖는 환자에게 잘 용인되었음을 보고하였다.

[0135] 본 명세서에 기재된 방법 및 키트에 대한 일부 구현예에서, 화학식 A의 PI3K 델타 억제제 (예를 들어, TGR-1202)는 대상체에게 매일 약 200 mg 내지 약 1200 mg, 약 400 mg 내지 약 1000 mg, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여된다.

[0136] 일부 구현예에서, 화학식 A의 PI3K 델타 억제제는 경구 투여를 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, TGR-1202, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물은 경구 투여를 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, TGR-1202, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물은 섭식 조건 하에 환자에게 투여된다.

[0137] 일반적으로, 공급 조건 하의 TGR-1202의 투여는 하기 표 2에 예시된 바와 같이 절식 조건 하의 투여에 비해 더 높은 생체이용가능성 (예를 들어, 증가된 AUC 및 C_{max})을 유발한다.

[0138] [표 2] 절식 및 섭식 조건 하에서의 TGR-1202의 경구 투여의 비교 (200 mg의 단일 경구 투여)

파라미터	기하 LS 평균		% 기하평균비	신뢰 구간
	절식	섭식		
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	6029.87	9692.02	160.73	140.25 – 184.21
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	8391.35	14047.17	167.40	141.59 – 197.92
C_{max} (ng/mL)	176.78	483.15	273.31	234.04 – 319.17

[0139]

[0140] 본 명세서에 기재된 방법 및 키트에 대한 일부 구현예에서, PI3K 델타 억제제는 미분화된다. 일부 구현예에서, TGR-1202, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물은 미분화된다.

[0141] 미분화된 TGR-1202의 투여는 하기 표 3에 예시된 바와 같이 비미분화된 TGR-1202의 투여에 비해 더 높은 생체이용가능성 (예를 들어, 증가된 AUC 및 C_{max})을 유발한다.

[0142] [표 3] 미분화된 및 비미분화된 TGR-1202 제형의 비교 (200 mg의 단일 경구 투여)

파라미터	기하 LS 평균		% 기하평균비	신뢰 구간
	비-미분화된 제형	미분화된 제형		
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	5906.11	9439.82	159.83	149.43 – 170.95
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	7715.67	12378.19	160.43	146.49 – 175.70
C_{max} (ng/mL)	166.20	371.70	223.65	202.33 – 247.20

[0143]

[0144] TGR-1202는 아미노전이효소증가(transaminitis) 또는 결장염과 관련된 치료와 연관되지 않으며, 이는 TGR-1202와 이텔랄리십에서 차이가 있다. TGR-1202와 이텔랄리십 사이의 독성 프로파일에서의 상기 차이는 TGR-1202가 혈액암의 관리시 면역 체크 포인트 억제제, 예컨대 PD-1 또는 PD-L1 항체와 조합하여 투여되는 경우에 매우 유의미한 것이다.

[0145] 본 명세서에 기재된 방법 및 키트에 대한 일부 구현예에서, TGR-1202, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물은 1일당 약 200 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 800 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 800 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여된다.

[0146] 일부 구현예에서, TGR-1202, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물은 1일당 약 400 내지 약 800 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, TGR-1202, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물은 1일당 약 400 mg, 약 600 mg 또는 약 800 mg의 용량으로 투여된다. 당해 분야의 숙련가는 TGR-1202 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물)의 용량 및/또는 TGR-1202 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물)의 빈도는 환자의 임상적 반응, 부작용 등에 따른 요법의 과정에서 또는 요법의 상이한 단계 (즉, 유도, 치료, 또는 유지) 과정에서 변화될 수 있다 (감소하거나 또는 증가할 수 있다).

[0147] **III. 항-CD20 항체**

[0148] 본 개시내용은 혈액암을 가진 환자에 대한 획기적인 병용 치료 및 치료 요법을 제공한다. 병용 치료는 그 중에서도 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-CD20 항체 (예를 들어, 우블리투시맙)를 투여하는 것을 포함한다.

[0149] CD20은 인간과 마우스에서 B 전구세포와 성숙한 주변 B-세포에서 우세하게 발현되는 소수성 막관통 인단백질이다. 인간에서, CD20은 예를 들어 대부분의 비-호지킨 B-세포 림프종(NHL) 및 B-유형 만성 림프구성 백혈병(B-CLL)을 포함하는 대부분의 성숙한 B-세포 악성종양에서 또한 강하고 균질하게 발현된다. CD20 항원은 조혈 줄기세포 또는 형질세포에서 발현되지 않는다.

[0150] 항-CD20 단클론성 항체는 B-세포 질환의 치료를 위해 개발되어 왔으며, 앞으로도 계속 개발될 것이다. 키메라성 항-CD20 단클론성 항체 리투시맙(Rituxan®)은 많은 CD20-양성 B-세포 림프종의 표준 요법이 되었으며, 임의의 종양학 지표로 승인된 제1 mAb이다. Demarest, S.J. 등, *mAbs* 3:338-351 (2011). 그러나, 리투시맙 치료에 불응성인 환자, 또는 리투시맙으로 장기간 치료하는 과정에서 내성이 생성되는 상당한 수의 환자가 있다(단일 제제로 사용되거나 화학치료 요법과 조합에서조차).

[0151] 리투시맙 이외에, 예를 들어, 우블리투시맙 (TG-1101), 오파투무맙 (HuMax; Intracel), 오크렐리주맙, 벨투주맙, GA101(오비누투주맙), AME-133v(Applied Molecular Evolution), 오크라투주맙(Mentrik Biotech), PR0131921, 토시투모맙, 이브루티모맙-티옥세탄, hA20(Immunomedics, Inc.), BLX-301(Biolex Therapeutics), 레드투스(Dr. Reddy's Laboratories), 및 PR070769(WO2004/056312에 기재됨)을 포함하는, 수 많은 다른 항-CD20 항체가 또한 당해 기술에 공지되어 있다.

[0152] 리투시맙은 CD20 항원에 대항하는 유전자적으로 조작된 키메라성 쥐/인간 단클론성 항체이다. 리투시맙은 미국 특허 제5,736,137호에서 "C2B8"이라 불리는 항체이다. 리투시맙 항체의 아미노산 서열 및 차이니즈 헵스터 난소(CHO) 세포에서의 재조합 발현을 통한 그것의 예시적인 생산 방법은 미국 특허 제5,736,137호에 개시되어 있으며, 이는 본 명세서에 그 전문이 참고로 편입된다. 리투시맙은 처음으로 비호지킨 림프종의 치료를 위해 1997년도에 FDA에 의해 승인받았다. 리투시맙은 Rituxan®으로 상업적으로 입수가 가능하다.

[0153] 오파투무맙은 항-CD20 IgG1 κ 인간 단클론성 항체이다. 연구 결과에 따르면, 오파투무맙은 리투시맙과 비교하여 느린 속도로 CD20에서 해리되어, 막-근위 에피토프와 결합한다. Zhang 등, *Mabs* 1: 326-331 (2009). 에피토프 맵핑은 오파투무맙이 리투시맙에 의해 표적화된 위치와 비교하여 CD20의 N-말단에 보다 가까이 위치한 에피토프와 결합하고 항원의 세포외 루프를 포함한다는 것을 나타냈다. *Id.*

[0154] 우블리투시맙(UBX, UTX, TG-1101, TGTX-1101, UtuxinTM, LFB-R603, TG20, EMAB603으로도 공지되어 있음)은 CD20에 대한 특이적인 그리고 특유의 에피토프를 표적화하고, 향상된 임상적 활성 및 효력을 위해 생명공학적으로 조작된 단클론성 항체이다. 예를 들어, 문헌[Miller 등, *Blood* 120: Abstract No. 2756 (2012); Deng, C. et al., *J. Clin. Oncol.* 31:Abstract No. 8575 (2013)]; 및 문헌[O'Connor, O.A. 등, "A phase I trial of ublituximab (TG-1101), novel glycoengineered 항-CD20 monoclonal antibody (mAb) in B-cell non-Hodgkin lymphoma patients with prior exposure to rituximab," *J. Clin. Oncol.* 32:5s (2014), (suppl; Abstract No. 8524)]을 참조한다. 우블리투시맙은 또한 미국 특허 제9,234,045호에 기재되어 있다. 우블리투시맙은 잠재적 활성을 위해 조작되었으며, 이는 독특한 아미노산 서열을 나타내고, 낮은 푸코스 함량을 허용하면서 우수한 항체-의존적 세포-매개 세포독성 (ADCC)를 유도하도록 설계되었다. 우블리투시맙은 단일 제제로서, 그리고 다른 제제와 조합하여 두 방식으로 다양한 환자 집단 (예를 들어, NHL, CLL)에서 연구되었다. 예를 들어, 상기 O'Connor 등은 단일-제제 우블리투시맙이 잘 허용되며, 리투신-노출된 환자에서 활성인 것을 나타내었다. 단계 I 실시예 있어서, 문헌[Lunning, M. 등, *American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition*, December 5 - 8, 2015, Abstract No. 1538]는 우블리투시맙 및 TGR-1202가 재발성/난치성 B-세포 NHL 및 고위험성 CLL에서 활성 및 바람직한 안전성 프로파일을 나타내는 것으로 보여주었다. 그리고, 단계 II 실시예 있어서, 문헌[Sharman J. 등, *American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition*, December 5-8, 2015, Abstract No. 3980]은 이브루티닙과 조합되는 우블리투시맙이 재발성 및/또는 난치성 외투 세포 림프종을 가진 환자에서 매우 활성적임을 보여주었다.

[0155] 바람직한 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법(및 키트)에서 사용되는 항-CD20 항체는 우블리투시맙 또는 우블리투시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체이다. 특히 바람직한 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리투시맙이다.

- [0156] 일부 구현예에서, 상기 우블리툽시맙은 서열 식별 번호: 1, 2 및 3의 VH CDR1, CDR2 및 CDR3 영역 및 서열 식별 번호: 6, 7, 및 8의 VL CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 우블리툽시맙은 식별 번호: 4의 VH 및 식별 번호: 9의 VL을 포함한다.
- [0157] 우블리툽시맙은 하기 제공된 항체 서열을 포함한다:
- [0158] 가변성 중쇄 (VH) CDR1: Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn (서열 번호:1)
- [0159] 가변성 중쇄 (VH) CDR2: Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr (서열 번호:2)
- [0160] 가변성 중쇄 (VH) CDR3: Ala Arg Tyr Asp Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Tyr (서열 번호:3)
- [0161] 가변성 중쇄 (VH):
- [0162] Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Gly Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Tyr Asp Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser (서열 번호:4)
- [0163] 불변 중쇄:
- [0164] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys (서열 번호:5)
- [0165] 가변성 경쇄 (VL) CDR1: Ser Ser Val Ser Tyr (서열 번호:6)
- [0166] 가변성 경쇄 (VL) CDR2: Ala Thr Ser (서열 번호:7)
- [0167] 가변성 경쇄 (VL) CDR3: Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr (서열 번호:8)
- [0168] 가변성 경쇄 (VL):
- [0169] Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Phe Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys (서열 번호:9)
- [0170] 불변 경쇄:
- [0171] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys (서열 번호:10)
- [0172] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법 및 키트에서, 우블리툽시맙은 약 450 mg 내지 약 1200 mg, 약 500

내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 또는 약 900 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 우블리투시맵은 약 900 mg의 용량으로 투여된다.

[0173] 우블리투시맵은 매1 내지 9주 약 1회, 매1주 약 1회, 매1주 약 2회, 매2주 약 1회, 매3주 약 1회, 매4주 약 1회, 매5주 약 1회, 매6주 약 1회, 매7주 약 1회, 매8주 약 1회, 또는 매9주 약 1회 투여될 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 환자의 임상 반응, 부작용 등에 따라, 우블리투시맵의 투약량 및/또는 우블리투시맵 투여 빈도가 치료 과정 동안 변화(낮추거나 증가됨)할 수 있음을 인정할 것이다.

[0174] 일부 구현예에서, 치료 단계에서, 우블리투시맵은 매4 내지 7주 약 1회, 매5 내지 7주 약 1회, 매5 내지 6주 약 1회, 매1주 약 1회, 매2주 약 1회, 매3주 약 1회, 매4주 약 1회, 매5주 약 1회, 매6주 약 1회, 또는 매7주 약 1회로 약 450 내지 약 1200 mg, 약 450 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 1200 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 900 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여된다.

[0175] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법 및 키트는 치료 단계 이전에 유도 단계를 포함한다. 유도 단계에서, 우블리투시맵은 매1 내지 3주 약 1회, 매2 내지 3주 약 1회, 매1 내지 2주 약 1회, 매1주 약 1회, 매2주 약 1회, 또는 매3주 약 1회로 약 450 내지 약 1200 mg, 약 450 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 1200 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 900 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여된다.

[0176] 당해 분야의 숙련가는 우블리투시맵의 용량 및/또는 우블리투시맵의 투여 빈도가 치료 단계 및/또는 유도 단계 과정에서의 환자의 임상적 반응, 부작용 등에 따라 요법의 과정 동안 변화 (저하 또는 증가)될 수 있음을 이해할 것이다.

[0177] 일부 구현예에서, 우블리투시맵은 정맥내로, 바람직하게는 주입에 의해 투여된다.

[0178] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 절편은 우블리투시맵과 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 절편은 CD20의 아미노산 N153-S179를 포함하는 서열에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 절편은 CD20의 아미노산 N153-S179의 불연속 에피토프에 결합한다.

[0179] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 절편은 약 10^{-7} M 미만, 약 10^{-8} M 미만 또는 약 10^{-9} M 미만의 해리 상수 KD를 특징으로 하는 친화성으로 CD20에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 절편은 10^{-10} 내지 10^{-9} M의 해리 상수 KD를 특징으로 하는 친화성으로 CD20에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 절편은 0.7×10^{-9} M의 해리 상수 KD를 특징으로 하는 친화성으로 CD20에 결합한다. 항체 결합 해리 상수와 관련하여 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 항체 친화성을 측정하기 위해 사용되는 방법에 고유한 변화 정도를 허용한다. 예를 들어, 사용된 계기 장비의 정확도 수준, 측정된 샘플 수에 따른 표준 오차 및 반올림 오차에 따라, 용어 "약 10^{-2} M"은 예를 들어 0.05 M 내지 0.005 M를 포함할 수 있다.

[0180] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 Fc- γ RIII(CD16)에 대해 높은 친화도를 나타낸다. 일부 구현예에서, CD16에 대한 항체의 Fc 영역에 대한 이들의 높은 친화도의 결과로서, 상기 항체는 IgG 다클론성 항체, 특히 혈청에 존재하는 IgG에 의해 대체되지 않는다. 일부 구현예에서, 항체는 예를 들어 Scatchard 분석 또는 BIAcore 기술(무표지 표면 플라즈몬 공명 기반 기술)에 의해 결정된 바와 같이, 적어도 $2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$, 적어도 $2 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$, $2 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ 또는 $2 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ 의 친화도로 CD16(예를 들어, 대식세포에서 발현됨)과 결합한다.

[0181] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 글리코조작된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "글리코조작된(glycoengineered)" 항-CD20 항체는 예를 들어, 효과기 세포상의 Fc 수용체에 대한 항체의 친화성을 증가시키고, 및/또는 그의 Fc 영역에서 그의 특정 탄수화물 함량을 감소시키기 위하여, 항체의 Fc 영역 내의 당분자(N-글리칸)가 유전자적으로, 효소적으로, 화학적으로 변경 또는 조작되거나, 또는 제조 공정 동안 선택되었음을 의미한다.

[0182] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 그의 Fc 영역에서 낮은 푸코스 함량을 특징으로 하는 글리코실화 패턴을 나타

낸다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 조성물은 항체가 Fc- γ 글리코실화 부위(Asn 297, EU 넘버링) 상에 결합된 N-글리코시드-결합된 당 사슬을 포함하는 항-CD20 항체를 포함하며, 조성물의 모든 항체의 N-글리코시드-연결된 당 사슬 중에서, 푸코스 함량은 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만 또는 40% 미만이다. 일부 구현예에서, 조성물의 모든 항체의 N-글리코시드-연결된 당 사슬 중에서, 푸코스 함량은 15 내지 45% 또는 20 내지 40 %이다.

[0183] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 강력한 시험관내 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC)을 나타내며, "ADCC-최적화된" 것으로 말할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 건강한 공여체로부터의 자연 살해(NK) 세포를 사용하여 50 ng/ml의 농도에서 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25% 또는 적어도 약 30 %의 ADCC 안정기를 생성한다. ADCC를 측정하기 위한 기술은 당해 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, de Romeuf, C. 등, *British Journal of Haematology* 140: 635-643 (2008)에 제공되어 있다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 건강한 공여체로부터의 NK 세포를 사용하여 50 ng/ml의 농도에서 약 35 %의 ADCC 안정기를 생성한다.

[0184] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 NF- κ -B 활성을 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 SNAIL 발현을 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 RKIP 활성을 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 PTEN 활성을 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 TRAIL-세포자멸사에 대한 세포의 민감화를 증가시킬 수 있다.

[0185] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 최적화된 Fc- γ -RIIIA(CD16)이다. 유형 III Fc 수용체를 활성화시킬 수 있고 특정 글리칸 구조를 갖는 항체는 예를 들어, 미국 특허 제7,931,895호에 기재되어있으며, 그 전문이 본원에 참고로 편입된다. 따라서, 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 미국 특허 제7,931,895호에 기재된 바와 같이 바이-안테나리 및/또는 올리고만노시드 유형의 N-글리코실화로 Asn 297(EU 넘버링)상에서 변형된다. 면역계의 효과기 세포의 수용체 CD16에 대해 강한 친화성을 갖는 항체를 생산하는 방법은 예를 들어, 미국 공개 출원 제 2005/0271652호에 제공되며, 이는 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0186] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 높은 ADCC 활성을 갖는다. 높은 ADCC 활성을 갖는 항체를 생산하는 방법은 예를 들어, 미국 특허 제7,713,524호에 제공되며, 이는 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0187] 따라서, 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VH 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR이 서열 식별 번호: 1, 2 또는 3의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 동일한 아미노산 서열을 가지며, VH 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 절편이 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0188] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인)을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VH 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR이 1, 2, 3, 4 또는 5개의 보존적 아미노산 치환을 제외하고 서열 식별 번호: 1, 2, 또는 3의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역과 동일한 아미노산 서열을 가지며, VH 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체가 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0189] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 식별 번호: 4의 VH 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VH 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0190] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 식별 번호: 4 및 5를 포함하는 중쇄 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, 중쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

[0191] 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL 도메인)을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VL 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR이 서열 식별 번호: 6, 7, 또는 8의 CDR1, CDR2, 또는 CDR3 영역과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 동일한 아미노산 서열을 가지며, VL 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

- [0192] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL 도메인)을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VL 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR이 식별 번호: 6, 7 또는 8의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역과, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 보존적 아미노산 치환을 제외하고, 동일한 아미노산 서열을 가지며, VL 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.
- [0193] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 식별 번호: 9의 VL 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VL 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.
- [0194] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 식별 번호: 9 및 10을 포함하는 경쇄 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, 경쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.
- [0195] 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL 도메인)을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VH 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR이 서열 식별 번호: 1, 2 또는 3의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 동일한 아미노산 서열을 가지며, VL 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR이 서열 식별 번호: 6, 7, 또는 8의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 동일한 아미노산 서열을 가지며, VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.
- [0196] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인(VH 도메인) 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인(VL 도메인)을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VH 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 보존적 아미노산 치환을 제외하고는 서열 식별 번호: 1, 2 또는 3의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역과 동일한 아미노산 서열을 가지며, VL 도메인의 적어도 하나(즉, 1, 2, 또는 3개)의 CDR이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 보존적 아미노산 치환을 제외하고는 서열 식별 번호: 6, 7 또는 8의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역과 동일한 아미노산 서열을 가지며, VH 및 VL을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 절편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.
- [0197] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 서열 식별 번호: 1, 2 및 3의 VH CDR1, CDR2 및 CDR3 영역 및 서열 식별 번호: 6, 7 및 8의 VL CDR1, CDR2 및 CDR3 영역을 포함한다.
- [0198] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, VH는 식별 번호: 4의 VH 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 가지며, VL 도메인은 식별 번호: 9의 VL 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 가지며, VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.
- [0199] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 식별 번호: 4의 VH 및 식별 번호: 9의 VL을 포함한다.
- [0200] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 식별 번호: 4의 VH 및 식별 번호: 9의 VL을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다.
- [0201] 또 다른 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 중쇄 및 경쇄를 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 구성되며, 여기서 중쇄는 식별 번호: 4 및 5를 포함하는 중쇄 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 가지며, 경쇄는 식별 번호: 9 및 10을 포함하는 경쇄 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 가지며, 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체는 CD20에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있다.

- [0202] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 식별 번호: 4 및 5를 포함하는 중쇄 및 식별 번호: 9 및 10을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0203] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 식별 번호: 4 및 5를 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다.
- [0204] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 우블리투스맙이다.
- [0205] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 클론 R603-12D11에 의해 생산되고, 수탁 번호 CNCM I-3529로 수탁기관 [Collection Nationale des Cultures de Microorganismes]에 기탁된 EMAB603(WO2006/064121 참조, 그 전문이 본원에 참고로 편입됨)이다.
- [0206] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 랫트 하이브리도마 YB2/0 세포주(ATCC 번호 CRL-1662로 미국 종균 협회(ATCC)에 등록된, 세포 YB2/3HL.P2.G11.16Ag.20)에서 생산된다.
- [0207] CD20에 특이적으로 결합하고 원하는 활성을 유지할 수 있는 항체의 정확한 화학 구조는 수많은 인자에 좌우된다. 이온화가능한 아미노 및 카르복실기가 분자 내에 존재하기 때문에, 특정 폴리펩타이드는 산성 또는 염기성 염, 또는 중성 형태로 수득될 수 있다. 적합한 환경 조건에 놓여질 때 그의 생물학적 활성을 유지하는 상기 모든 제제는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 항-CD20 항체의 정의에 포함된다. 또한, 항체의 1차 아미노산 서열은 당 모이어티(글리코실화)를 이용한 유도체화에 의해, 또는 지질, 포스페이트, 아세틸기 등과 같은 다른 보충 분자에 의해 증강될 수 있다. 그것은 또한 당류와의 콘주게이션에 의해 증강될 수 있다. 상기 증강의 특정 양태는 생산 숙주의 번역후 처리 시스템을 통해 달성되며; 다른 상기 변형이 시험관내에서 도입될 수 있다. 임의의 경우에, 상기 변형은 항-CD20 항체의 원하는 성질이 파괴되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 항-CD20 항체의 정의에 포함된다. 상기 변형은 다양한 검정에서 폴리펩타이드의 활성을 증강시키거나 감소시킴으로써, 활성에 정량적으로 또는 정성적으로 영향을 줄 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 사슬 내의 개별 아미노산 잔기는 산화, 환원 또는 다른 유도체화에 의해 변형될 수 있으며, 폴리펩타이드는 절단되어 활성을 보유하는 절편을 얻을 수 있다. 원하는 특성(예를 들어, CD20에 대한 결합 특이성)을 파괴하지 않는 상기 변형은 본 명세서에서 사용된 바와 같이 관심의 항-CD20 항체의 정의로부터 폴리펩타이드 서열을 제거하지 않는다.
- [0208] 당해 분야는 폴리펩타이드 변이체의 제조 및 사용에 관한 실질적인 안내를 제공한다. 항-CD20 결합 분자의 변이체, 예를 들어 항체 또는 이의 항원-결합 절편, 변이체 또는 유도체를 제조함에 있어서, 당해 분야의 숙련가는 천연 단백질의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열에 대한 어떤 변형이 약제학적 조성물의 치료적 활성 성분으로서 사용하기에 적합한 변이체를 초래할 것인지를 쉽게 결정할 수 있다.
- [0209] 프레임워크 영역에서만 또는 항체 분자의 CDR 영역에서만 돌연변이를 도입하는 것이 가능하다. 도입된 돌연변이는 침묵성 또는 중성 미스센스 돌연변이일 수 있으며, 즉 항체가 항원에 결합하는 능력에 영향을 미치지 않거나, 또는 거의 영향을 미치지 않는다. 상기 유형의 돌연변이는 코돈 용범을 최적화하거나 하이브리도마의 항체 생산을 개선하는데 유용할 수 있다. 대안적으로, 비-중성 미스센스 돌연변이는 항체가 항원에 결합하는 능력을 변화시킬 수 있다. 대부분의 침묵성 및 중성 미스센스 돌연변이의 위치는 프레임워크 영역에 있을 가능성이 있지만, 대부분의 비-중성 미스센스 돌연변이의 위치는 절대적인 요건은 아니지만 CDR에 있을 가능성이 있다. 당해 분야의 숙련가는 항원-결합 활성의 변경 또는 결합 활성이 변경(예를 들어, 항원-결합 활성의 개선 또는 항체 특이성의 변화) 되지 않는 것과 같은 원하는 특성을 갖는 돌연변이 분자를 설계하고 시험할 수 있을 것이다. 돌연변이 유발 후, 인코딩된 단백질은 일상적으로 발현될 수 있고, 인코딩된 단백질의 기능적 및/또는 생물학적 활성(예를 들어, CD20 폴리펩타이드의 적어도 하나의 에피토프에 면역특이적으로 결합하는 능력)은 본 명세서에 기재된 기술을 사용하거나, 당해 분야에 공지된 일상적으로 변경시키는 기술을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0210] 특정 구현예에서, 항-CD20 항체는 적어도 하나의 최적화된 상보성-결정 영역(CDR)을 포함한다. "최적화된 CDR"은 CDR이, 최적화된 CDR을 포함하는 항-CD20 항체에 부여되는 지속된 또는 개선된 결합 친화도 및/또는 항-CD20 활성에 기초하여 선택된, 변형되고 최적화된 서열임을 의미한다. "항-CD20 활성"은 CD20과 관련된 하기 활성들 중 하나 이상을, 예를 들어 B-세포의 세포자멸사를 유도하는 능력, B-세포(예를 들어, CLL 세포)에 대한 ADCC를 유도하는 능력, NK- κ B 활성을 억제하는 능력, 스네일(Snail) 발현을 억제하는 능력, RKIP를 발현 활성화할 수 있는 능력, PTEN을 발현 활성화할 수 있는 능력, 중앙 세포를 TRAIL-세포자멸사에 대하여 민감화시키는 능력, 또는 CD20과 관련된 임의의 다른 활성을 조절하는 예를 들어, 능력을 포함할 수 있다. 상기 활성은 예를 들어 Baritaki, S. 등, *Int. J. Oncol.* 38: 1683-1694 (2011)에 기재되어 있으며, 이는 그 전문이 참고로 본 명세서

에 편입된다. 상기 변형은 항-CD20 항체가 CD20 항원에 대한 특이성을 보유하고 개선된 결합 친화도 및/또는 개선된 항-CD20 활성을 갖도록 CDR 내의 아미노산 잔기의 대체를 포함할 수 있다.

[0211] 특정 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 절편에서, 대략 동일한 면역원성의 전체의, 변경된 항체와 비교할 때, 원하는 생화학적 특징, 예컨대 감소된 효과기 기능, 비-공유적으로 이량화하는 능력, 중앙 부위에 정위시키는 증가된 능력, 감소된 혈청 반감기 또는 증가된 혈청 반감기를 제공하도록 하나 이상의 불변 영역 도메인의 적어도 하나의 절편이 결실되거나 그렇지 않으면 변경된다. 예를 들어, 특정 항체는 면역글로불린 중쇄와 유사하지만 하나 이상의 중쇄 도메인의 적어도 일부가 결핍된 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 도메인 결실된 항체이다. 예를 들어, 특정 항체에서, 변형된 항체의 불변 영역의 하나의 전체 도메인이 결실될 것이며, 예를 들어, CH2 도메인의 전부 또는 일부가 결실될 것이다.

[0212] 특정 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 절편에서, Fc 부분은 당해 분야에 공지된 기술을 사용하여 효과기 기능을 감소시키도록 돌연변이될 수 있다. 예를 들어, 증가된 항원 특이성 또는 항체 가요성으로 인하여 향상된 국제화를 허용하는 디설파이드 연결기 또는 올리고당 모이어티를 변형시키기 위해 불변 영역의 변형이 사용될 수 있다. 상기 변형으로 인해 수득된 생리적 프로파일, 생체이용률 및 다른 생화학적 효과는 과도한 실험과정없이 잘 알려진 면역학적 기술을 사용하여 쉽게 측정되고 정량화될 수 있다.

[0213] 특정 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 치료될 동물, 예를 들어 인간에게서 유해한 면역 반응을 유도하지 않을 것이다. 일 구현예에서, 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 당해 분야에서 인정된 기술을 사용하여 면역원성을 감소시키도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 항체는 인간화, 영장류화, 탈면역화될 수 있거나, 또는 키메라성 항체가 생성될 수 있다. 상기 유형의 항체는 모 항체의 항원-결합 특성을 보유하거나 실질적으로 보유하지만, 인간에서는 덜 면역원성인 비-인간 항체, 전형적으로는 쥐와 또는 영장류 항체로부터 유래된다. 이것은 (a) 인간 불변 영역 상에 전체 비-인간 가변 도메인을 그래프팅하여, 키메라성 항체를 생성하는 방법; (b) 하나 이상의 비-인간 상보성 결정 영역(CDR)의 적어도 일부를 중요한 프레임워크 잔기의 보유 또는 비보유한 인간 프레임워크 및 불변 영역에 그래프팅하는 방법; 또는 (c) 전체 비-인간 가변 도메인을 이식하지만, 표면 잔기의 대체에 의해 인간-유사 부분으로 그것들을 "클로킹(cloaking)"하는 방법을 포함하는 다양한 방법에 의해 달성될 수 있다. 상기 방법들은 Morrison, S.L. 등, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:6851-6855(1984); Morrison, S.L. 등, *Adv. Immunol.* 44:65-92(1988); Verhoeven, M. 등, *Science* 239:1534-1536(1988); Padlan, E.A., *Molec. Immun.* 28:489-498(1991); Padlan, E.A., *Molec. Immun.* 31:169-217(1994), 및 미국 특허 제5,585,089호, 제5,693,761호, 제5,693,762호, 및 제6,190,370호에 개시되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참고로 편입된다.

[0214] 항체 또는 이의 항원-결합 절편의 변형된 형태는 당해 분야에 공지된 기술을 사용하여 전체 전구체 또는 모체 항체로부터 제조될 수 있다.

[0215] 항-CD20 항체 또는 이의 항원-결합 절편은 당해 분야에 공지된 기술을 사용하여 제조되거나 제작될 수 있다. 특정 구현예에서, 항체 분자 또는 이의 절편은 "제조합으로 생산된", 즉, 제조합 DNA 기술을 사용하여 생산된다. 항-CD20 항체 또는 이의 절편은 다클론성 항체의 생성 또는 예를 들어 하이브리도마 또는 파아지 디스플레이를 통한 단클론성 항체의 제조를 포함하는 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0216] 여러가지 숙주-발현 벡터 시스템을 이용하여 항체 분자를 발현시킬 수 있다. 숙주세포는 2개의 발현 벡터, 중쇄 유래된 폴리펩타이드를 코딩하는 제1 벡터 및 경쇄 유래된 폴리펩타이드를 코딩하는 제2 벡터로 동시-형질감염될 수 있다. 2개의 벡터는 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드의 동일한 발현을 가능하게 하는 동일한 선별 마커를 함유할 수 있다. 대안적으로, 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드 모두를 인코딩하는 단일 벡터가 사용될 수 있다. 상기 상황에서, 경쇄는 과잉의 독성 자유 중쇄를 피하기 위해 중쇄 앞에 유리하게 배치된다(Proudfoot, *Nature* 322:52 (1986); Kohler, *PNAS* 77:2197 (1980)). 숙주세포는 또한 중쇄 유래된 폴리펩타이드 및 경쇄 유래된 폴리펩타이드를 인코딩하는 단일 벡터로 형질감염될 수 있다. 중쇄 및 경쇄의 코딩 서열은 cDNA 또는 게놈 DNA를 포함할 수 있다.

[0217] 발현 벡터 또는 벡터들은 통상적인 기술에 의해 숙주세포에 전달될 수 있고, 이어서 형질감염된 세포는 통상적인 기술에 의해 배양되어 항체를 생산할 수 있다. 따라서, 이중성 프로모터에 작동가능하게 연결된 항체 또는 이의 중쇄 또는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 숙주세포가 제공된다. 이중-사슬 항체의 발현을 위한 특정 구현예에서, 중쇄 및 경쇄 모두를 코딩하는 벡터는 전체 면역글로불린 분자의 발현을 위해 숙주세포에서 동시-발현될 수 있다.

- [0218] 숙주-발현 시스템은 관심있는 코딩 서열이 생성되고 후속적으로 정제될 수 있는 비히클을 나타내지만, 적절한 뉴클레오타이드 코딩 서열로 형질전환되거나 형질감염될 때, *원위치에서* CD20 항체를 발현할 수 있는 세포도 나타낸다. 이들은 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아(예를 들어, *E.coli*, *B. 서브틸리스*)와 같은 미생물; 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모(예를 들어, *사카로마이세스*, *피치아*); 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 배콜로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 꽃양배추 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 감염된, 또는 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 플라스미드 발현 벡터(예를 들어, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 포유동물 세포(예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터)의 게놈으로부터 또는 포유동물 바이러스(예를 들어, 아데노바이러스 후기 프로모터; 백시니아 바이러스 7.5K 프로모터)로부터 유래된 프로모터를 함유하는 재조합 발현 작제물을 보유하는 포유동물 세포 시스템(예를 들어, COS, CHO, BLK, 293, 3T3 세포)을 비제한적으로 포함한다. 예를 들어 전체 재조합 항체 분자의 발현을 위해 대장균(*E. coli*) 같은 박테리아 세포, 또는 진핵 세포가 재조합 항체 분자의 발현에 사용된다. 예를 들어, 인간 사이토메갈로바이러스로부터의 주요 중간 조기 유전자 프로모터 요소와 같은 벡터와 함께, 포유동물 세포, 예컨대, 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포는 항체에 대한 효과적인 발현 시스템이다(Cockett 등, *Bio/기술* 8:2 (1990)). 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 CHO 세포가 아닌 숙주 세포에서 생산된다.
- [0219] 일단 항체가 재조합적으로 발현되면, 면역글로불린 분자의 정제를 위한 당 업계에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어, 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환, 친화도, 특히 단백질 후 특정 항원에 대한 친화도에 의한, 및 사이징 크로마토그래피), 원심분리, 차등 용해도에 의해, 또는 단백질 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술에 의해 정제될 수 있다.
- [0220] 일부 구현예에서, 항-CD20 항체는 랫트 하이브리도마 세포주, 예컨대, 예를 들면, YB2/0 (ATCC CRL-1662)에 의해 생산된다.
- [0221] **IV. 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체**
- [0222] *A. 항-PD-1 항체*
- [0223] 본 개시내용은 혈액암을 갖는 환자에 대한 획기적인 병용 치료 및 치료 요법을 제공한다. 병용 치료는 그 중에서도 치료를 필요로 하는 대상체에 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-PD1 항체(예를 들어, 펌브롤리주맙)를 투여하는 것을 포함한다.
- [0224] 프로그래밍된 사멸 수용체-1 (PD-1)은 항원-자극된 T 세포뿐만 아니라 B 세포, 단핵구, 및 NKT 세포 상에서 발현된 세포-표면 수용체이다. 정상 조직에서, T 세포 상에서의 PD-1은 T 세포에 의한 자기-내성이 정상 조직을 손상시킬 수 있는 자가면역 및 과도한 면역 반응을 방지할 수 있는 면역조절 수용체-리간드 시스템의 일부로서 작용한다. PD-1이 그것의 리간드, PD-L1 및 PD-L2 (조혈 및 실질 세포 상에서 광범위하게 발현됨)에 의해 결합되지 않는 경우, T 세포는 정상 면역 반응으로의 T 세포 수용체-특이적 신호전달에 반응한다. 그러나, PD-L1 또는 PD-L2에 의한 PD-1의 결합은 T 세포 증식, 사이토카인 배출, 및 세포독성을 억제함으로써 면역 반응을 억제한다(예를 들어, 문헌[Brusa, D. 등, *Haematologica*. 98:953-963 (2013)]을 참조한다). PD-1 수용체-리간드 경로는 종양 세포에 의한 PD-L1 및/또는 PD-L2 발현을 통해 종양 항원 반응성 세포독성 T 세포를 불활성화시킴으로써 면역 감시를 회피하기 위해 종양에 의해 사용된다. 종양이 PD-1 수용체-리간드 경로를 "장악하는(hijack)" 경우에, 신생물성 세포가 증식할 수 있다.
- [0225] 본 명세서에 기재된 방법(및 키트)에 적합한 항-PD-1 항체는 고틱이성 및 친화성으로 PD-1와 결합하고, PD-L1 및 또는 PD-L2의 결합을 차단하고, 및/또는 PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 것을 포함한다.
- [0226] 본원에 개시된 임의의 구현예에서, 항-PD-1 항체는 PD-1 수용체에 결합하고, 리간드 결합을 억제하고, 면역계를 상향조절함에 있어서 전체의 항체의 것과 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합부 또는 절편을 포함한다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합부는 키메라성, 인간화된, 또는 인간의 단클론성 항체, 또는 이의 부분이다. 특정 구현예에서, 항체는 인간화된 항체이다. 다른 구현예에서, 항체는 인간 항체이다. IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소타입의 항체가 사용될 수 있다.
- [0227] 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합부는 인간 IgG1 또는 IgG4 아이소타입의 것인 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 카파 또는 람다 불변 영역인 경쇄 불변 영역을 포함한다. 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합부는 단클론성 항체 또는 이의 항원-결합부이다.

- [0228] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법 (및 키트)에서 사용된 항-PD-1 항체는 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 또는 피딜리주맵이다.
- [0229] 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵 (상표명 OPDIVO®; 앞서 표시된 5C4, BMS-936558, MDX-1106, 또는 ONO-4538)이다. 니볼루맵은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 방지하며, 그렇게 함으로써 항종양 T-세포 기능의 하향 조절을 차단하는 완전 인간화된 IgG4 (S228P) PD-1 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; WO2006/121168; 문헌[Wang 등, *Cancer Immunol Res.* 2:846-56 (2014); Topalian, S.L. 등, *N Engl J Med* 366:2443-2454 (2012); Topalian, S.L. 등, *Current Opinion in Immunology* 24:207-212 (2012); Topalian, S.L. 등, *J Clin Oncol* 31 (suppl):3002(2013)]). 니볼루맵은 절제불가능 또는 전이성 흑색종, 전이성 편평상피 비-소세포 폐암, 진전된 신장 세포 암종, 및 고전적 호지킨 림프종을 갖는 환자의 치료를 위해 미국 FDA에 의해 승인되었다.
- [0230] 펌브롤리주맵 (상표명 KEYTRUDA®; 람브롤리주맵 및 MK-3475로도 공지됨)은 PD-1에 대해 유도된 인간화된 단클론성 IgG4 카파 항체이다. 문헌[Hamid, O. 등, *N Engl J Med* 369:134-144 (2013)]. 펌브롤리주맵은 예를 들어 미국특허 제8,354,509호 및 제8,900,587호 및 WO2009/114335에 기재되어 있다. 펌브롤리주맵은 진전된 흑색종, 비-소세포 폐암, 및 두경부 편평상피 세포암을 갖는 환자의 치료를 위해 미국 FDA에 의해 승인되었다. 예를 들어 문헌[Poole, R.M., *Drugs* 74:1973-1981 (2014)]을 참조한다. 바람직한 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법 (및 키트)에서 사용된 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맵이다.
- [0231] 피딜리주맵 (또한 CT-011 및 MDV9300로도 공지됨)은 PD-1에 결합하는 인간화된 IgG1 카파 단클론성 항체이다. 피딜리주맵은 암 및 감염성 질환의 치료를 위해 메디베이션에 의해 개발 중에 있다. 피딜리주맵은 예를 들어 미국 특허 제8,686,119 B2호, WO 2013/014668 A1, WO2009/101611, 문헌[Berger, R. 등, *Clinical Cancer Research* 14:3044-3051 (2008), and Armand, P. 등, *J Clin Oncol* 31:4199-4206 (2013)]에 기재되어 있다.
- [0232] 이론에 구속됨을 원하지 않고, 혈액암, 예컨대 CLL이 세포사를 회피하고, 종양 생존을 촉진하기 위해 면역 조절 장애를 이용하는 것으로 여겨진다. 전임상 데이터는 CLL에서의 T 세포 레퍼토리 및 CLL 클론 (B 조절 면역표현형) 모두에서의 PD-1 신호전달 중요성을 입증한다. 문헌[Ringelstein-Harlev, S. 등, *Blood* 124:3319 (2014)]을 참조한다. 이에 따라, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맵)는 CLL 클론을 직접적으로 치료적으로 표적화하면서도 CLL이 면역 감시를 회피할 수 있게 하는 숙주 T 세포 기능에서의 결함을 수정할 수 있다.
- [0233] 2개의 연구로부터의 최근 데이터는 호지킨 림프종 및 B 세포 림프종식성 장애를 갖는 사전에 많은 치료를 받은 환자에서의 펌브롤리주맵 및 니볼루맵 둘 모두의 활성 및 효력을 실증하였다. 문헌[Moskowitz, C.H. 등, "PD-1 blockade with 단클론성 항체 펌브롤리주맵 (MK-3475) in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: preliminary results from phase 1b study (KEYNOTE-013)," *Blood* 124:290 (2014))] 및 문헌[Lesokhin, A.M. 등, "Preliminary Results of Phase I Study of Nivolumab (BMS-936558) in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies," *Blood* 124:291 (2014)]을 참조한다.
- [0234] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법 (및 키트)에서, 펌브롤리주맵은 약 100 내지 약 300 mg, 약 100 내지 약 200 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg 또는 약 3000 mg의 투약 범위로의 매2 내지 4주 약 1회, 매3 내지 4주 약 1회, 매2주 약 1회, 매3주 약 1회, 또는 매4주 약 1회로 투여된다. 당해 분야의 숙련가는 펌브롤리주맵의 투약량 및/또는 펌브롤리주맵을 투여하는 빈도가 환자의 임상 반응, 부작용 등에 따라 요법의 과정에서, 또는 요법의 상이한 단계 (유도, 처리, 또는 유지) 과정에서 변화(저하 또는 증가)될 수 있음을 인정할 것이다.
- [0235] 일부 구현예에서, 펌브롤리주맵은 제형화되고 및/또는 바람직하게는 주입에 의해 정맥내로 투여된다.
- [0236] 다른 항-PD-1 항체, 예컨대, 예를 들어 AMP 514 (Amplimmune), PDR-001 (Novartis), MEDI-0690 (또한 AMP-514로도 공지됨) (MedImmune LLC), SHR-1210 (Incyte Corp.), REGN-2810 (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.), PF-06801591 (Pfizer), TSR-042 (또한, ANB011으로도 공지됨)(Tesaro, Inc.), BGB-A317 (BeiGene, Ltd.), 및 JS001 (Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd.)은 본 명세서에 기재된 방법 및 키트에서 사용될 수 있다.
- [0237] 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 AMP-224 (Amplimmune; B7-DCIg로도 공지됨)이다. AMP-224는 예를 들어 WO2010/027827 및 WO2011/066342에 개시되어 있다. AMP-224는 PD-1과 B7-H1 사이의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 단백질이다.
- [0238] 본 발명의 방법 및 키트에서 사용될 수 있는 다른 항-PD-1 항체는 하기에 기재되어 있다: 미국 특허 제

8,609,089호, 미국특허 공개 번호 제2010/028330호, 및/또는 미국특허 공개 번호 제2012/0114649호.

[0239] B. 항-PD-L1 항체

[0240] 본 개시내용은 혈액 종양을 갖는 환자에 대한 획기적인 병용 치료 및 치료 요법을 제공한다. 병용 치료는 그 중에서도 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함한다. PD-L1은 PD-1 수용체의 주요한 리간드이다. 항-PD-1 및 항-PD-L1 항체가 동일한 신호전달 경로를 표적화하고, 임상시험에서 신장 세포암 (RCC)을 포함하는 다양한 암에서의 유사한 수준의 효능을 나타내는 것을 보여주기 때문에 (문헌[Brahmer, J.R. 등, *N Engl J Med* 366:2455-2465 (2012); Topalian, S.L. 등, *N Engl J Med* 366:2443-2454 (2012a)]; WO 2013/173223을 참조한다), 항-PD-L1 항체는 본원에 개시된 임의의 방법 (및 키트)에서 항-PD-1 항체 대신에 사용될 수 있다.

[0241] PD-L1 (종래 B7-H1)은 항원-제시 세포 ("APC") 및 활성화된 T 세포를 포함하는 다수의 세포 유형 상에서 발현되는 B7 패밀리의 구성원이다 (문헌[Yamazaki, T. 등, *J Immunol.* 169:5538-5545 (2002)]). PD-L1은 PD-1 (CD279) 및 B7-1 둘 모두에 결합된다. PD-L1에 의한 T-세포-발현된 B7-1의 결합 및 B7-1에 의한 T-세포-발현된 PD-L1의 결합 모두는 T 세포 억제를 야기한다 (문헌[Butte, M.J. 등, *Immunity* 27: 111-122 (2007)]). 다른 B7 패밀리의 구성원과 같이, PD-L1은 또한 T 세포에 대한 공동자극 신호를 제공한다는 증거가 존재한다 (문헌[Subudhi, S.K. 등, *J Clin. Invest.* 113:694-700 (2004)]; 문헌[Tamura, H. 등, *Blood* 97:1809-1816 (2001)]). 또한, 세포 표면 상에서의 PD-L1의 발현은 또한 IFN- γ 자극을 통해 상향 조절된 것으로 밝혀졌다.

[0242] PD-1과 및 그것의 리간드 파트너 PD-L1 (B7-H1; CD274) 및 PD-L2 (B7-DC; CD273) 사이의 상호작용은 T 세포 활성화의 조절에 관여된 중요한 음성 공동자극 신호전달 경로이다. PD-1은 T 세포, B 세포, 자연 살해 T (NKT) 세포, 활성화된 단핵구 및 수지상 세포 (DC) 상에서 발현된다. PD-1은 활성화된, 그러나 미자극된 인간 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포, B 세포 및 골수 세포에 의해 발현된다. 문헌[Nishimura, H. 등, *Int. Immunol.* 8: 773-780 (1996)]; 문헌[Boettler, T. 등, *J Virol.* 80: 3532-3540 (2006)]. (i) 엑손 2, (ii) 엑손 3, (iii) 엑손 2 및 3 또는 (iv) 엑손 2 내지 4가 결여된 전사체를 포함하는, 활성화된 인간 T 세포로부터 클로닝된 PD-1의 적어도 4개의 변이체가 존재한다. 문헌[Nielsen, C. 등, *Cell. Immunol.* 235: 109-116 (2005)].

[0243] 정상 인간 조직은 편도, 태반, 및 폐 및 간에서의 대식세포-유사 세포의 소분획을 제외하고 그것의 세포 표면 상에 PD-L1 단백질을 거의 발현하지 않으며, 이는 정상 생리적 조건 하에서, PD-L1 mRNA는 엄격한 전사후 조절 하에 있음을 시사한다. 그에 반해서, PD-L1 단백질은 다양한 인간 암에서의 세포 표면 상에서 풍부하게 발현된다. 문헌[Chen, L. and Han, X., *J. Clin. Invest.* 125: 3384-3391 (2015)].

[0244] 다른 한편으로, PD-L2 발현은 PD-L1보다 더 제한적이다. 예를 들어, PD-L2는 DC, 대식세포, 및 골수-유래 비만 세포 상에서 유도되어 발현된다.

[0245] 추가로, 몇몇 연구는 PD-1과 별개인 PD-L1에 대한 수용체를 보여준다. 또한, B7.1은 PD-L1에 대한 결합 대응체로서 확인되었다. 문헌[Butte, M.J. 등, *Immunity* 27: 111-122 (2007)]. 화학적 가교결합 연구는 PD-L1 및 B7.1이 그것의 IgV-유사 도메인을 통해 상호작용할 수 있음을 시사한다. B7.1:PD-L1 상호작용은 T 세포로 억제 신호를 유도할 수 있다. B7.1에 의한 CD4⁺ T 세포 상에서의 PD-L1의 리게이션 또는 PD-L1에 의한 CD4⁺ T 세포 상의 B7.1의 리게이션은 억제 신호를 전달한다. T 세포 결핍 CD28 및 CTLA-4는 항-CD3 추가 B7.1 코팅된 비드에 의해 자극되는 경우에 감소된 증식 및 사이토카인 생산을 나타낸다. B7.1에 대한 T 세포 결핍 수용체 모두 (즉, CD28, CTLA-4 및 PD-L1)에서, T 세포 증식 및 사이토카인 생산은 항-CD3 추가 B7.1 코팅된 비드에 의해 더 이상 억제되지 않았다. 이는 B7.1이 CD28 및 CTLA-4의 부재시 T-세포 상의 PD-L1을 통해 특별하게 작용함을 나타낸다. 유사하게, T 세포 결핍 PD-1은 항-CD3 추가 PD-L1 코팅된 비드의 존재 하에 자극되는 경우에 감소된 증식 및 사이토카인 생산을 나타내었고, 이는 T 세포에 대한 B7.1 상에서의 PD-L1 리게이션의 억제 효과를 입증한다. T 세포에 PD-L1에 대한 모든 공지된 수용체가 결핍된 경우 (즉, PD-1 및 B7.1 부재), T 세포 증식은 항-CD3 추가 PD-L1 코팅된 비드에 의해 더 이상 억제되지 않았다. 따라서, PD-L1은 B7.1 또는 PD-1을 통해 T 세포에 대해 억제 효과를 발휘할 수 있다.

[0246] PD-L1 발현은 인간 폐암, 난소암, 및 결장암, 및 다양한 골수종을 포함하는 다수의 췌장 및 인간 암에서 발견되었다 (문헌[Iwai, Y. 등, *PNAS* 99: 12293-12297 (2002); Ohigashi, Y. 등, *Clin Cancer Res* 11:2947-2953 (2005)]). PD-L1은 항원-특이적 T-세포 클론의 세포자멸사를 증가시킴으로써 종양 면역력에 있어서 역할을 하는 것으로 제시되었다 (문헌[Dong, H. 등, *Nat Med* 8:793-800 (2002)]).

- [0247] 본 발명의 방법 (및 키트)에서 사용될 수 있는 항-PD-L1 항체 및 이의 기능성 절편은 암 또는 악성 질환을 치료 하는데 다양한 기능적 특성을 가질 수 있고, 이는 비제한적으로 항체 의존적 세포 세포독성 (ADCC) 활성을 갖고, 항종양 활성을 갖고, PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 억제하고, T-세포 활성화의 PD-1 매개 억제를 방지하는 것을 포함한다.
- [0248] 또한, PD-L1이 PD-1, B7.1, 또는 둘 모두와의 상호작용을 차단하는 것을 포함하여, PD-L1을 통한 신호전달의 길 항작용의 결과로서, 개시된 항체 및 기능적 절편은 PD-L1이 T-세포 및 다른 항원 제시 세포로 음성 공동자극 신호를 전송하는 것을 방지할 것이고, 이에 따라 항종양 면역력 및 암 및 악성 질환에 대한 면역적 방어를 향상시킨다.
- [0249] PD-L1 항체는 다클론성, 단클론성, 키메라성, 인간화된, 부분적으로 또는 완전하게 인간화되고, 및/또는 재조합 성일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 다클론성 항체 또는 이의 PD-L1-결합 기능적 절편 이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 단클론성 항체 또는 이의 PD-L1-결합 기능적 절편이다. 일부 구현예에서, 항체 및 이의 기능적 절편은 인간, 원숭이(cyno), 및/또는 쥐와 PD-L1과 결합할 수 있다.
- [0250] 다클론성 항체는 당해 분야에서 공지된 방법에 의해, 예컨대 PD-L1 항원을 가진 선택된 동물을 면역화시키고, 동물로부터의 혈청을 수집하고, 혈청으로부터의 항체를 분리하고 및/또는 정제함으로써 얻을 수 있다. 단클론성 항체 (mAb)는 당해 분야에서 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 하이브리도마를 얻기 위해 불멸화된 세포와 항체-생산 세포를 융합시킴으로써, 및/또는 조합 항체 라이브러리 기술을 사용하여 면역화된 동물의 골수 및 비장 세포로부터 추출된 mRNA로부터 mAb를 생성함으로써 얻을 수 있다. 재조합 항체는 당해 분야에서 공지된 방법에 의해, 예를 들어 파아지 또는 효모 디스플레이 기술을 사용하고 및/또는 항체 폴리펩타이드를 발현하거나 또는 공동-발현시킴으로써 얻을 수 있다. 항체를 제조하기 위한 다른 기술은 당해 기술에 공지되어 있고, 이를 사용하여 본 명세서에서 기재된 방법에서 사용되는 항체를 얻을 수 있다.
- [0251] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "PD-L1-결합 기능성 절편" 또는 "기능성 절편"은 PD-L1을 결합하는 능력을 보유한 항-PD-L1 항체의 하나 이상의 절편을 지칭한다. 결합 절편의 예는 (i) Fab 절편 (VL, VH, CL, 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 절편); (ii) F(ab')₂ 절편 (힌지 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 절편을 포함하는 2가 절편); (iii) Fd 절편 (VH 및 CH1 도메인을 포함함); (iv) Fv 절편 (항체의 단일 암의 VL 및 VH 도메인을 포함함); (v) dAb 절편 (VH 도메인을 포함함); 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR), 예를 들어, VH CDR3를 포함한다. 다른 예는 단일 사슬 Fv (scFv) 구조체를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Bird, R.E. 등, *Science* 242:423-426 (1988); Huston, J.S. 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883 (1988)]을 참조한다. 다른 예는 (i) 면역글로불린 힌지 영역 폴리펩타이드에 융합된 PD-L1-결합 도메인 폴리펩타이드 (예컨대, 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 링커 펩타이드를 통해 경쇄 가변 영역에 융합된 중쇄 가변 영역), (ii) 힌지 영역에 융합된 면역글로불린 중쇄 CH2 불변 영역, 및 (iii) CH2 불변 영역에 융합된 면역글로불린 중쇄 CH3 불변 영역을 포함하는 PD-L1-결합-도메인 면역글로불린 융합 단백질을 포함한다.
- [0252] 개시된 항체의 힌지 영역은 이량체화를 방지하기 위해 하나 이상의 시스테인 잔기를 예를 들어 세린 잔기로 대체함으로써 개질될 수 있다. 예를 들어, 미국특허출원 공개번호 제2003/0118592호; 미국특허출원 공개번호 제2003/0133939호를 참조한다. 추가로, 일부 구현예에서, 개시된 항체는 비제한적으로 점 돌연변이 S239D/1332E, S239D, 또는 1332E, 또는 이들의 임의의 조합을 갖는 IgG1의 변이체 Fc 부분, 또는 점 돌연변이 S228P를 갖는 IgG4의 변이체 Fe 부분을 포함하는 다른 돌연변이를 포함할 수 있다. 이와 같은 개질은 Fe 수용체 (FcR)에 대한 개시된 항체 및 기능성 절편의 결합을 변경하고, 일부 구현예에서, 항체는 보다 안정하게 개질될 수 있고, 한편, 일부 구현예에서, 항체는 ADCC 기능을 향상시키도록 개질될 수 있다. 잔기의 수를 결정하는 경우, 잔기의 Kabat 넘버링은 "표준" Kabat 넘버링된 서열을 갖는 항체의 서열의 상동성 영역에서의 정렬에 의해 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다.
- [0253] 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체의 당화 패턴은 개질되거나 또는 변경될 수 있다. 예로서, 일부 구현예에서, 개시된 항체 및 이의 기능성 절편은 저 푸코스 항체일 수 있거나 또는 이는 탈푸코실화될 수 있거나 또는 항체는 이들이 전적으로 푸코스가 결핍되는 방식으로 (즉, 탈푸코실화된) 발현되거나 또는 생성될 수 있다. 항체 또는 기능성 절편의 푸코스 함량을 수정하여 본 기술분야에서 공지된 다양한 수단, 예를 들어 FUT8 결핍되거나 또는 FUT8의 돌연변이 형태를 가지는 세포에서 항체 또는 기능성 절편을 발현시키는 것을 통해 달성될 수 있다. 저 푸코스 또는 탈푸코실화된 항체 및 기능성 절편은 증가된 ADCC 활성을 가진다. 푸코스에서의 변경 이외에, 개시된 항체 및 기능성 절편은 그것의 당화 패턴에 대한 다른 기능적 수정을 포함할 수 있다. 예로서, 위치 297 (예를 들어, N297A 및 N297Q)에서의 수정은 Fc 영역의 완전한 당화를 방지할 수 있고, 이에 따라 Fe 기능, ADCC,

및 CDC를 근절할 수 있다.

[0254] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법 및 키트에서 사용된 항-PD-L1 항체는 CTI-07, CTI-09, CTI-48, CTI-49, CTI-50, CTI-76, CTI-77, CTI-78, CTI-57, CTI-58, CTI-92, CTI-93, CTI-94, CTI-95, CTI-96, CTI-97, CTI-98, 또는 이의 기능성 절편이다. 미국특허 출원번호 15/636,610 및 PCT/US2017/039810 (2017년 6월 28일에 출원됨)을 참조하며, 이는 그 전문이 참조로 편입되어 있다. 표 4 및 5는 이들 항-PD-L1 항체 및 이의 기능성 절편의 예시적인 중쇄 CDR 서열 (HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3) 및 경쇄 CDR 서열 (LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 제공한다.

[0255] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법 및 키트에서 사용된 항-PD-L1 항체는 CTI-48이며, 이는 CK-301로도 공지되어 있다. Checkpoint Therapeutics, Inc. 및 TG Therapeutics, Inc.에 의해 개발 중인 CK-301은 신규한 완전 인간 PD-L1 특정 IgG1항체이고, 이는 PD-L1에 대한 나노몰 이하의 결합 친화도를 나타낸다. CK-301은 효소-결합 면역 흡착 검정 (ELISA) 및 세포 기반 경쟁 검정에서 PD-1 및 B7-1 둘 모두에서의 PD-L1의 결합을 차단한다. CK-301의 I상 임상시험이 진행 중이다. 문헌[Gorelik, L., 등, "Preclinical characterization of a novel fully human IgG1 항-PD-L1 mAb CK-301," American Association for Cancer Research Annual Meeting (AACR), Washington, D.C., Abstract No. 4606 (2017년 4월 4일)]을 참조한다.

[0256] [표 4]

항체	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CTI-48	GTFSRSAIS (식별 번호:11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (식별 번호:19)	ARGRQMFGAGIDF (식별 번호:27)
CTI-49	GTFSGYAIS (식별 번호: 12)	VIIPAFGTANYAQKFQG (식별 번호: 20)	ARGRQMFGAGIDF (식별 번호:27)
CTI-76	GTFWRYAIS (식별 번호:13)	VIIPIWKGANYAQKFQG (식별 번호:21)	ARGRQMFGAGIDF (식별 번호:27)
CTI-77	GTFSGYAIS (식별 번호:14)	GIYPAFGTANYAQKFQG (식별 번호:22)	ARGRQMFGAGIDF (식별 번호:27)
CTI-78	GTFTGYAIS (식별 번호: 15)	GIYPRFGTANYAQKFQG (식별 번호:23)	ARGRQMFGAGIDF (식별 번호:27)
CTI-50	GTFSPKAIS (식별 번호:16)	VIIPIFGPANYAQKFQG (식별 번호:24)	ARGRQMFGAGIDF (식별 번호:27)
CTI-57	YTLSSHGIT (식별 번호:17)	WISAHSGHASNAQKVED (식별 번호: 25)	ARVWRALYHGMDV (식별 번호:28)
CTI-58	YTLSSHGIT (식별 번호:17)	WISAHSGHASNAQKVED (식별 번호:25)	ARVHAALYHGMDV (식별 번호:29)
CTI-09	GTFSYIAIS (식별 번호: 18)	GIIPFGTANYAQKFQG (식별 번호:26)	ARGRQMFGAGIDF (식별 번호:27)
CTI-07	YTLSSHGIT (식별 번호:17)	WISAHSGHASNAQKVED (식별 번호:25)	ARVHAALYYGMDV (식별 번호:30)
CTI-97	GTFSRSAIS (식별 번호:11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (식별 번호:19)	ARGRQMFGAGIDF (식별 번호:27)
CTI-98	GTFSRSAIS (식별 번호:11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (식별 번호:19)	ARGRQMFGAGIDF (식별 번호:27)
CTI-92	GTFSRSAIS (식별 번호:11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (식별 번호:19)	ARGRQMFGAGIDF (식별 번호:27)
CTI-95	GTFSRSAIS (식별 번호:11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (식별 번호:19)	ARGRQMFGAGIDF (식별 번호:27)
CTI-93	GTFSRSAIS (식별 번호:11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (식별 번호:19)	ARGRQMFGAGIDF (식별 번호:27)
CTI-94	GTFSRSAIS (식별 번호:11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (식별 번호:19)	ARGRQMFGAGIDF (식별 번호:27)
CTI-96	GTFSRSAIS (식별 번호:11)	VIIPAFGEANYAQKFQG (식별 번호:19)	ARGRQMFGAGIDF (식별 번호:27)

[0257]

[0258] [표 5]

항체	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CTI-48	TRSSGSIDSNYVQ (식별 번호:31)	EDNQRPS (식별 번호:33)	QSYDSNNRHVI (식별 번호:35)
CTI-49	TRSSGSIDSNYVQ (식별 번호:31)	EDNQRPS (식별 번호:33)	QSYDSNNRHVI (식별 번호:35)
CTI-76	TRSSGSIDSNYVQ (식별 번호:31)	EDNQRPS (식별 번호:33)	QSYDSNNRHVI (식별 번호:35)
CTI-77	TRSSGSIDSNYVQ (식별 번호:31)	EDNQRPS (식별 번호:33)	QSYDSNNRHVI (식별 번호:35)
CTI-78	TRSSGSIDSNYVQ (식별 번호:31)	EDNQRPS (식별 번호:33)	QSYDSNNRHVI (식별 번호:35)
CTI-50	TRSSGSIDSNYVQ (식별 번호:31)	EDNQRPS (식별 번호:33)	QSYDSNNRHVI (식별 번호:35)
CTI-57	GGNNIGSKGVH (식별 번호:32)	DDSDRPS (식별 번호:34)	QVWDSSSDHWV (식별 번호:36)
CTI-58	GGNNIGSKGVH (식별 번호:32)	DDSDRPS (식별 번호:34)	QVWDSSSDHWV (식별 번호:36)
CTI-09	TRSSGSIDSNYVQ (식별 번호:31)	EDNQRPS (식별 번호:33)	QSYDSNNRHVI (식별 번호:35)
CTI-07	GGNNIGSKGVH (식별 번호:32)	DDSDRPS (식별 번호:34)	QVWDSSSDHWV (식별 번호:36)
CTI-97	TRSSGSIDSNYVQ (식별 번호:31)	EDNQRPS (식별 번호:33)	QSYDSNLRHVI (식별 번호:85)
CTI-98	TRSSGSIDSNYVQ (식별 번호:31)	EDNQRPS (식별 번호:33)	QSYDSNLRHVI (식별 번호:85)
CTI-92	TRSSGSIDSNYVQ (식별 번호:31)	EDNQRPS (식별 번호:33)	QSYDSNNRHVI (식별 번호:35)
CTI-95	TRSSGSIDSNYVQ (식별 번호:31)	EDNQRPS (식별 번호:33)	QSYDSNNRHVI (식별 번호:35)
CTI-93	TRSSGSIDSNYVQ (식별 번호:31)	EDNQRPS (식별 번호:33)	QSYDSNIRHVI (식별 번호:86)
CTI-94	TRSSGSIDSNYVQ (식별 번호:31)	EDNQRPS (식별 번호:33)	QSYDSNLRHVI (식별 번호:85)
CTI-96	TRSSGSIDSNYVQ (식별 번호:31)	EDNQRPS (식별 번호:33)	QSYDSNIRHVI (식별 번호:86)

[0259]

[0260] 추가로, 개시된 항-PD-L1 항체 및 기능성 절편은 또한 다양한 프레임워크 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 개시된 항체 및 기능성 절편은 서열번호: 37-45 및/또는 54-58을 포함한다.

[0261] 일부 구현예에서, 가변성 중질 프레임워크 영역 1은 서열번호: 37 또는 서열번호: 38을 포함한다. 일부 구현예에서, 가변성 중질 프레임워크 영역 2는 서열번호: 39를 포함하고, 가변성 중질 프레임워크 영역 3은 서열번호: 40을 포함하고 및/또는 가변성 중질 프레임워크 영역 4는 서열번호: 41을 포함한다.

[0262] 일부 구현예에서, 가변성 경질 프레임워크 영역 1은 서열번호: 42를 포함하고, 가변성 경질 프레임워크 영역 2는 서열번호: 43을 포함하고, 가변성 경질 프레임워크 영역 3은 서열번호: 44, 서열번호:87, 또는 서열번호:88을 포함하고, 및/또는 가변성 경질 프레임워크 영역 4는 서열번호: 45를 포함한다.

[0263] 일부 구현예에서, 가변성 중쇄 서열은 서열번호: 47, 48, 49, 50, 51, 및 52로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 가변성 중쇄 서열은 서열번호: 62, 63, 64, 65, 66, 및 67로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0264] 일부 구현예에서, 가변성 경쇄 서열은 서열번호:53을 포함한다.

[0265] 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체 또는 이의 기능성 절편은 서열번호: 46을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0266] 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체 또는 이의 기능성 절편은 서열번호: 17을 포함하는 HCDR1; 서열번호: 25를 포함하는 HCDR2; 및 서열번호: 28의 아미노산 6-13을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 32를 포함하는 LCDR1; 서열번호: 34를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호: 36을 포함하는 LCDR3를 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0267] 일부 구현예에서, HCDR3는 서열번호: 28을 포함하고, 일부 구현예에서, CDRH3는 서열번호: 29를 포함한다.

[0268] 일부 구현예에서, 가변성 중질 프레임워크 영역 1은 서열번호: 60을 포함하고, 가변성 중질 프레임워크 영역 2는 서열번호: 39를 포함하고, 가변성 중질 프레임워크 영역 3은 서열번호: 61을 포함하고, 및/또는 가변성 중질

프레임워크 영역 4는 서열번호: 41을 포함한다.

- [0269] 일부 구현예에서, 가변성 경질 프레임워크 영역 1은 서열번호: 56을 포함하고, 가변성 경질 프레임워크 영역 2는 서열번호: 57을 포함하고, 가변성 경질 프레임워크 영역 3은 서열번호: 58을 포함하고, 및/또는 가변성 경질 프레임워크 영역 4는 서열번호: 45를 포함한다.
- [0270] 일부 구현예에서, 가변성 중쇄 서열은 서열번호: 59 또는 60을 포함하고, 일부 구현예에서, 가변성 경쇄 서열은 서열번호: 61을 포함한다.
- [0271] 일부 구현예에서, 프레임워크 영역에 대한 특정 변경은 특히 유리할 수 있다. 예를 들어, 항체의 중쇄의 프레임워크 영역 하나 중의 제1 위치에서 글루타민 (Q)을 글루탐산 (E)으로 치환하여 제조 생성물 안정성 효율을 증가시킬 수 있다. 따라서, 개시된 항체 및 절편의 일부 구현예는 이러한 수정에 편입될 것이다. 따라서, 일부 구현예에서, 개시된 항체 또는 기능성 절편의 중쇄는 서열번호:47-52를 포함할 것이고, 한편, 다른 구현예에서, 개시된 항체 또는 기능성 절편의 중쇄는 서열번호: 59-60 또는 62-67을 포함할 것이다. 또한, 일부 구현예에서, 개시된 항체 또는 기능성 절편의 중쇄는 서열번호: 81-82, 또는 서열번호: 69-78을 포함하는 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드를 포함할 것이다.
- [0272] 일부 구현예에서, 개시된 항체 또는 기능성 절편의 경쇄는 서열번호: 53 또는 61을 포함할 것이다. 또한, 개시된 항체 또는 기능성 절편의 경쇄는 서열번호:79-80을 포함하는 핵산 서열에 의해 인코딩된 폴리펩타이드를 포함할 것이다.
- [0273] 당해 분야의 숙련가는 개시된 항-PD-L1 항체 및 기능성 절편의 기능 또는 결합 친화도를 저해하지 않고 개시된 서열에 대해 특정 변화가 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체 또는 기능성 절편은 개시된 서열과의 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 서열 동일성을 공유할 것이다.
- [0274] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항-PD-L1 항체 또는 이의 기능성 절편을 인코딩하는 단리된 핵산 서열, 예를 들어, 식별 번호: 69-80에 대해 제공된다.
- [0275] 개시된 항체 및 이의 기능성 절편은 서열에 의해, 또는 기능적 특성에 의해 정의될 수 있다. 예로서, 개시된 항체 및 이의 기능성 절편은 적어도 3.0×10^{-8} , 적어도 2.5×10^{-8} , 적어도 2.0×10^{-8} , 적어도 1.5×10^{-8} , 적어도 1.0×10^{-8} , 적어도 0.5×10^{-8} , 적어도 9.95×10^{-9} , 적어도 9.90×10^{-9} , 적어도 9.85×10^{-9} , 적어도 9.80×10^{-9} , 적어도 9.75×10^{-9} , 적어도 9.70×10^{-9} , 적어도 9.65×10^{-9} , 적어도 9.60×10^{-9} , 적어도 9.55×10^{-9} , 적어도 9.5×10^{-9} , 적어도 9.45×10^{-9} , 적어도 9.40×10^{-9} , 적어도 9.35×10^{-9} , 적어도 9.30×10^{-9} , 적어도 9.25×10^{-9} , 적어도 9.20×10^{-9} , 적어도 9.15×10^{-9} , 적어도 9.10×10^{-9} , 적어도 9.05×10^{-9} , 적어도 9.0×10^{-9} , 적어도 8.95×10^{-9} , 적어도 8.90×10^{-9} , 적어도 8.85×10^{-9} , 적어도 8.80×10^{-9} , 적어도 8.75×10^{-9} , 적어도 8.70×10^{-9} , 적어도 8.65×10^{-9} , 적어도 8.60×10^{-9} , 적어도 8.55×10^{-9} , 적어도 8.5×10^{-9} , 적어도 8.45×10^{-9} , 적어도 8.40×10^{-9} , 적어도 8.35×10^{-9} , 적어도 8.30×10^{-9} , 적어도 8.25×10^{-9} , 적어도 8.20×10^{-9} , 적어도 8.15×10^{-9} , 적어도 8.10×10^{-9} , 적어도 8.05×10^{-9} , 적어도 8.0×10^{-9} , 적어도 7.95×10^{-9} , 적어도 7.90×10^{-9} , 적어도 7.85×10^{-9} , 적어도 7.80×10^{-9} , 적어도 7.75×10^{-9} , 적어도 7.70×10^{-9} , 적어도 7.65×10^{-9} , 적어도 7.60×10^{-9} , 적어도 7.55×10^{-9} , 적어도 7.5×10^{-9} , 적어도 7.45×10^{-9} , 적어도 7.40×10^{-9} , 적어도 7.35×10^{-9} , 적어도 7.30×10^{-9} , 적어도 7.25×10^{-9} , 적어도 7.20×10^{-9} , 적어도 7.15×10^{-9} , 적어도 7.10×10^{-9} , 적어도 7.05×10^{-9} , 적어도 7.0×10^{-9} , 적어도 6.95×10^{-9} , 적어도 6.90×10^{-9} , 적어도 6.85×10^{-9} , 적어도 6.80×10^{-9} , 적어도 6.75×10^{-9} , 적어도 6.70×10^{-9} , 적어도 6.65×10^{-9} , 적어도 6.60×10^{-9} , 적어도 6.55×10^{-9} , 적어도 6.5×10^{-9} , 적어도 6.45×10^{-9} , 적어도 6.40×10^{-9} , 적어도 6.35×10^{-9} , 적어도 6.30×10^{-9} , 적어도 6.25×10^{-9} , 적어도 6.20×10^{-9} , 적어도 6.15×10^{-9} , 적어도 6.10×10^{-9} , 적어도 6.05×10^{-9} , 적어도 6.0×10^{-9} , 적어도 5.95×10^{-9} , 적어도 5.90×10^{-9} , 적어도 5.85×10^{-9} , 적어도 5.80×10^{-9} , 적어도 5.75×10^{-9} , 적어도 5.70×10^{-9} , 적어도 5.65×10^{-9} , 적어도 5.60×10^{-9} , 적어도 5.55×10^{-9} , 적어도 5.5×10^{-9} , 적어도 5.45×10^{-9} , 적어도 5.40×10^{-9} , 적어도 5.35×10^{-9} , 적어도 5.30×10^{-9} , 적어도

5.25×10^{-9} , 적어도 5.20×10^{-9} , 적어도 5.15×10^{-9} , 적어도 5.10×10^{-9} , 적어도 5.05×10^{-9} , 적어도 5.0×10^{-9} , 적어도 4.95×10^{-9} , 적어도 4.90×10^{-9} , 적어도 4.85×10^{-9} , 적어도 4.80×10^{-9} , 적어도 4.75×10^{-9} , 적어도 4.70×10^{-9} , 적어도 4.65×10^{-9} , 적어도 4.60×10^{-9} , 적어도 4.55×10^{-9} , 적어도 4.5×10^{-9} , 적어도 4.45×10^{-9} , 적어도 4.40×10^{-9} , 적어도 4.35×10^{-9} , 적어도 4.30×10^{-9} , 적어도 4.25×10^{-9} , 적어도 4.20×10^{-9} , 적어도 4.15×10^{-9} , 적어도 4.10×10^{-9} , 적어도 4.05×10^{-9} , 적어도 4.0×10^{-9} , 적어도 3.95×10^{-9} , 적어도 3.90×10^{-9} , 적어도 3.85×10^{-9} , 적어도 3.80×10^{-9} , 적어도 3.75×10^{-9} , 적어도 3.70×10^{-9} , 적어도 3.65×10^{-9} , 적어도 3.60×10^{-9} , 적어도 3.55×10^{-9} , 적어도 3.5×10^{-9} , 적어도 3.45×10^{-9} , 적어도 3.40×10^{-9} , 적어도 3.35×10^{-9} , 적어도 3.30×10^{-9} , 적어도 3.25×10^{-9} , 적어도 3.20×10^{-9} , 적어도 3.15×10^{-9} , 적어도 3.10×10^{-9} , 적어도 3.05×10^{-9} , 적어도 3.0×10^{-9} , 적어도 2.95×10^{-9} , 적어도 2.90×10^{-9} , 적어도 2.85×10^{-9} , 적어도 2.80×10^{-9} , 적어도 2.75×10^{-9} , 적어도 2.70×10^{-9} , 적어도 2.65×10^{-9} , 적어도 2.60×10^{-9} , 적어도 2.55×10^{-9} , 적어도 2.5×10^{-9} , 적어도 2.45×10^{-9} , 적어도 2.40×10^{-9} , 적어도 2.35×10^{-9} , 적어도 2.30×10^{-9} , 적어도 2.25×10^{-9} , 적어도 2.20×10^{-9} , 적어도 2.15×10^{-9} , 적어도 2.10×10^{-9} , 적어도 2.05×10^{-9} , 적어도 2.0×10^{-9} , 적어도 1.95×10^{-9} , 적어도 1.90×10^{-9} , 적어도 1.85×10^{-9} , 적어도 1.80×10^{-9} , 적어도 1.75×10^{-9} , 적어도 1.70×10^{-9} , 적어도 1.65×10^{-9} , 적어도 1.60×10^{-9} , 적어도 1.55×10^{-9} , 적어도 1.5×10^{-9} , 적어도 1.45×10^{-9} , 적어도 1.40×10^{-9} , 적어도 1.35×10^{-9} , 적어도 1.30×10^{-9} , 적어도 1.25×10^{-9} , 적어도 1.20×10^{-9} , 적어도 1.15×10^{-9} , 적어도 1.10×10^{-9} , 적어도 1.05×10^{-9} , 적어도 1.0×10^{-9} , 적어도 0.95×10^{-9} , 적어도 0.90×10^{-9} , 적어도 0.85×10^{-9} , 적어도 0.80×10^{-9} , 적어도 0.75×10^{-9} , 적어도 0.70×10^{-9} , 적어도 0.65×10^{-9} , 적어도 0.60×10^{-9} , 적어도 0.55×10^{-9} , 적어도 0.5×10^{-9} , 적어도 0.45×10^{-9} , 적어도 0.40×10^{-9} , 적어도 0.35×10^{-9} , 적어도 0.30×10^{-9} , 적어도 0.25×10^{-9} , 적어도 0.20×10^{-9} , 적어도 0.15×10^{-9} , 적어도 0.10×10^{-9} , 적어도 0.05×10^{-9} , 적어도 9.5×10^{-10} , 적어도 9.0×10^{-10} , 적어도 8.5×10^{-10} , 적어도 8.0×10^{-10} 또는 그 사이의 임의의 값의 K_D 를 가질 수 있다. 예를 들어, 개시된 항체 및 이의 기능성 절편은 8.2×10^{-10} , 2.31×10^{-9} , 8.24×10^{-9} , 3.25×10^{-9} , 3.46×10^{-9} , 1.91×10^{-9} , 7.97×10^{-8} , 2.41×10^{-8} , 9.5×10^{-10} , 또는 8.6×10^{-10} 의 K_D 를 가질 수 있다.

[0276] 마찬가지로, 개시된 항체 및 이의 기능성 절편은 4.0×10^{-5} $\mu\text{g/ml}$ 내지 9.5×10^{-7} $\mu\text{g/ml}$ 또는 그 사이의 임의의 값의 IC_{50} 값을 가질 수 있다. 예를 들어, 개시된 항체 및 이의 기능성 절편은 9.19×10^{-7} , 4.156×10^{-5} , 9.985×10^{-7} , 1.037×10^{-6} , 또는 3.463×10^{-6} 의 IC_{50} 값을 가질 수 있다.

[0277] 일부 구현예에서, 당해 분야의 숙련가에게 알려진 다른 항-PD-L1 항체가 본원에 개시된 방법 (및 키트)에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 2015년 10월 1일에 공개된 미국특허 공개번호 제2015/0274835호, 2014년 12월 4일에 공개된 미국특허 공개번호 제2014/0356353호, 및 2010년 7월 8일에 공개된 WO 2010/077634에 개시된 PD-L1 항체가 사용될 수 있다.

[0278] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법 및 키트에서 사용되는 항-PD-L1 항체는 더발루맙, BMS-936559, 아테졸리주맙, 또는 아벨루맙이다.

[0279] 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 더발루맙 (MEDI 4736으로도 공지됨), PD-L1에 특이적으로 결합하는 인간 IgG1 항체이다. 더발루맙은 AstraZeneca 및 MedImmune에 의해 개발 중이며, 예를 들어 문헌[Lutzky 등, *Proc Am Soc Clin Oncol*. 35 (Abstract No. 3001)(2014)]; 미국특허 제8,779,108호, 미국특허출원 공개번호 제2014/0356353호 (2014년 12월 4일에 공개됨); 문헌[Khleif, S. 등, *Proceedings from European Cancer Congress 2013*]; 문헌[September 27-October 1, 2013, Amsterdam, The Netherlands, Abstract No. 802]; 문헌[Brahmer, J.R. 등, *J Clin Oncol* 32 (suppl.):5s (Abstract No. 8021)(2014)]에 기재되어 있다.

[0280] 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (또한 MDX1105 및 12A4로도 공지됨)이다. Bristol-Myers Squibb에 의해 개발된 BMS-936559는 고친화성으로 PD-1 및 CD80에의 PD-L1의 결합을 억제하는 완전 인간화 IgG4 단클론성 항체이다. BMS-936559는 예를 들어 미국특허 제7,943,743호, WO2007/005874, 및 WO 2013/173223에 기재되

어 있다.

- [0281] 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵 (상표명 TECENTRIQ[®] (Genentech/Roche); 또는 MPDL3280A 및 RG7446으로도 공지됨)이다. 아테졸리주맵은 PD-L1에 결합하는 완전 인간화된 IgG1 단클론성 항체이다. 아테졸리주맵은 예를 들어 미국특허 제8,217,149호 및 제7,943,743호 및 문헌[Herbst, R.S. 등, *J Clin Oncol* 31(suppl):3000 Abstract (2013)]에 기재되어 있다. 2016년도에, TECENTRIQ[®]는 방광암의 치료에 대해 미국 FDA로부터 승인을 받았다.
- [0282] 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 아벨루맵 (또한 MSB0010718C로서 공지됨)이고, 이는 Pfizer 및 Merck에 의해 개발되고 있다. 아벨루맵은 다중 종양 유형에서의 임상 시험에서 현재 연구되고 있는 완전 인간화 항-PD-L1 IgG1 항체이다. 아벨루맵은 미국특허 공개번호 제2014/0341917호); 문헌 [K. 등, *J Clin Oncol* 34 (suppl; Abstract No. 3055) (2016)]; 문헌 [Kaufman, H. 등, *J Clin Oncol* 34 (suppl; Abstract No. 9508)(2016)]; 문헌 [Heery, C.R. 등, *J Clin Oncol* 33 (suppl; Abstract No. 3055)(2015)]; 문헌 [Heery C.R. 등, *J Clin Oncol* 33 (suppl; Abstract No. TPS3101)(2015)]; 및 문헌 [Boyerinas, B. 등, *Cancer Immunol. Res.* 3:1148-1157 (2015)]에 기재되어 있다.
- [0283] 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 CX-072 (CytomX Therapeutics)이고, 이는 PD-L1을 표적화하는 프로바디 (probody)이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 GX-P2 (Genexine)이고, 이는 항-PD-L1 융합 단백질이다.
- [0284] 일부 구현예에서, PD-L1을 표적화하는 항체를 사용하기 보다는, PD-L1을 표적화하는 소분자가 또한 본 발명의 방법 및 키트에서 사용될 수 있다. 예를 들어, Curis, Inc.에 의해 개발 중인 CA-170은 PD-L1, PD-L2, 및 면역억제의 T-세포 활성화 (VISTA) 체크포인트 조절자의 V-도메인 면역글로불린 억제제를 선택적으로 표적화하고, 억제하는 경구로 이용가능한 소분자이다. Curis는 말기 고형 종양 및 림프종을 가진 환자에서의 1상 시험에서 CA-170을 현재 연구하고 있다. www.clinicaltrials.gov (NCT02812875)을 참조한다.

[0285] V. 약제학적 조성물

- [0286] 본 명세서에 기재된 방법 및 키트에서 사용되는 PI3K-델타 억제제, 항-CD20 항체, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체는 투여에 적합한 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 부형제는 비제한적으로, 원하는 특정 투약 형태에 적합한 임의의 그리고 모든 용매, 분산매, 또는 다른 액체 비히클, 분산물 또는 현탁 조제, 희석제, 과립화 및/또는 분산제, 계면 활성제, 등장제, 증점 또는 유화제, 보존제, 결합제, 윤활제 또는 오일, 착색제, 감미제 또는 풍미제, 안정화제, 산화방지제, 향미생물 또는 향진균제, 오스몰농도 조정제, pH 조정제, 완충액, 킬레이트화제, 동결방지제, 및/또는 증량제를 포함한다. 약제학적 조성물을 제형화하기 위한 다양한 부형제 및 조성물의 제조 기술은 당해 기술에 공지되어 있다 (문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006)]을 참조하며, 이는 그 전문에 참조로 편입된다).
- [0287] 예시적인 희석제는 비제한적으로, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 인산칼슘, 칼슘 수소 포스페이트, 인산나트륨, 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 및/또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0288] 예시적인 과립화제 및/또는 분산제는 비제한적으로, 전분, 사전절라틴화된 전분, 또는 미세결정성 전분, 알긴산, 구아르검, 한천, 폴리(비닐-피롤리돈), (프로비돈), 가교결합된 폴리(비닐-피롤리돈) (크로스포비돈), 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 가교결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스 (크로스카르멜로스), 마그네슘 알루미늄 실리케이트 (VEEGUM[®]), 나트륨 라우릴 설페이트, 및/또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0289] 예시적인 계면 활성제 및/또는 유화제는 비제한적으로, 천연 유화제 (예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 나트륨 알기네이트, 트라가칸쓰, 콘드릭스, 콜레스테롤, 크산탄, 펙틴, 젤라틴, 계란 노른자, 카세인, 양모 지방, 콜레스테롤, 왁스, 및 레시틴), 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 [TWEEN[®]80], 소르비탄 모노팔미테이트 [SPAN[®]40], 글리세릴 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 (예를 들어, CREMOPHOR[®]), 폴리옥시에틸렌 에테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 [BRIJ[®]30]), PLUORINC[®] F 68, POLOXAMER[®] 188, 및/또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0290] 예시적인 결합제는 비제한적으로, 전분, 젤라틴, 당류 (예를 들어, 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 텍스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨), 아미노산 (예를 들어, 글리신), 천연 및 합성 검 (예를 들어, 아카시아, 나트륨 알기네이트), 에틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 및/또는 이들의 조합

을 포함한다.

- [0291] 예시적인 산화방지제는 비제한적으로, 알파 토코페롤, 아스코르브산, ascorbyl 팔미테이트, 벤질 알코올, 부틸화된 하이드록시아니솔, m-크레졸, 메티오닌, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 나트륨 또는 칼륨 메타바이설파이트, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 나트륨 아스코르베이트, 및/또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0292] 예시적인 킬레이트제는 비제한적으로, 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 시트르산 일수화물, 디나트륨 에데테이트, 푸마르산, 말산, 인산, 나트륨 에데테이트, 타르타르산, 트리나트륨 에데테이트, 및/또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0293] 예시적인 향미생물 또는 향진균제는 비제한적으로, 벤즈알코늄 염화물, 벤즈에토늄 염화물, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 부틸 파라벤, 벤조산, 하이드록시벤조산, 칼륨 또는 나트륨 벤조에이트, 칼륨 또는 나트륨 소르베이트, 나트륨 프로피오네이트, 소르브산, 및/또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0294] 예시적인 보존제는 비제한적으로, 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아스코르브산, 부틸화된 하이드록시아니솔, 에틸렌디아민, 나트륨 라우릴 설페이트 (SLS), 나트륨 라우릴 에테르 설페이트 (SLES), 및/또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0295] pH를 조절하기 위한 예시적인 완충액은 비제한적으로, 인산나트륨, 나트륨 시트레이트, 나트륨 석시네이트, 히스티딘 (또는 히스티딘-HCl), 나트륨 말레이트, 탄산나트륨, 및/또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [0296] 예시적인 윤활제는 비제한적으로, 스테아르산마그네슘, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 실리카, 탈크, 맥아, 수소화된 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 또는 마그네슘 라우릴 설페이트, 및/또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0297] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제형은 동결 과정에서 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드를 안정화시키기 위한 동결방지제를 함유할 수 있다. 예시적인 동결보호제는 비제한적으로 만니톨, 수크로스, 트레할로스, 락토스, 글리세롤, 텍스트로스, 및/또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0298] 약제학적 조성물은 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 비경구로, 심실내로, 경구로, 국소적으로, 직장으로, 질로, 비강으로, 협측으로, 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척추강내, 간내, 병소내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.
- [0299] 비경구 제형은 단일 볼러스 투여, 주입, 또는 유지량이 후속되는 장입 볼러스 투여일 수 있다. 이들 조성물은 특정한 고정된 또는 가변성 간격, 예를 들어, 매주 2회 또는 1주 1회로 투여될 수 있다. 항-CD20 항체 및/또는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체는 주입에 의해 정맥내로 투여된다.
- [0300] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 예를 들어, 캡슐, 정제, 수성 현탁액, 또는 용액을 포함하는 허용가능한 투약 형태로 경구로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 그와 같은 조성물은 염수 중의 용액으로서 제조될 수 있고, 이는 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 및/또는 다른 종래의 가용화 또는 분산제를 이용한다.
- [0301] 본 발명의 제제에 대한 투약량은 본 명세서에 기재되어 있다. 그러나, 당해 분야의 숙련가는 임의의 특정 환자에 대한 특정 투약량 및 치료 요법이 사용되는 특정 치료제, 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 및 식단, 및 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합체, 및 치료되는 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것임을 이해할 것이다. 의료진에 의한 이러한 인자의 판단은 당해 기술의 숙련가의 통상적인 기술 범위 내에 있는 것이다. 양은 또한 치료되는 사람 환자, 투여 경로, 제형의 유형, 사용되는 화합물의 특성, 질환의 중증도, 및 원하는 효과에 좌우될 것이다. 사용된 양은 당해 분야에서 잘 알려진 약리적 및 약동학적 원리에 의해 결정될 수 있다.
- [0302] **VI. 병용 투여**
- [0303] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법에서 조합하여 사용되는 제제 (즉, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 PI3K-델타 선택적 억제제, 항-CD20 항체, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체)는 대상체에 별도로 투여된다.
- [0304] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법에서 조합하여 사용되는 제제 (즉, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 PI3K-델타 선택적 억제제, 항-CD20 항체, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체)는 대상체에 순차적으로 투여되나,

하기 주지된 바와 같이, 투여의 특정 순서는 문제되지 않는다.

- [0305] 일부 구현예에서, 제제는 대상체에 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제제는 동일한 약제학적 조성물에 함유된다. 일부 구현예에서, 제제는 경구 투여를 위해 제형화된다 (예를 들어, TGR-1202).
- [0306] 일부 구현예에서, 제제의 조합물은 유도, 치료, 및/또는 유지 단계에서 순차적으로 투여된다.
- [0307] 일부 구현예에서, 모든 제제의 조합물은 치료 단계에서 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, 유도 단계는 존재하지 않는다.
- [0308] 일부 구현예에서, 2개의 제제 (예를 들어, 우블리투시맙 및 TGR-1202)가 부분적인 항종양 반응을 유도하기 위해 함께 투여되고, 그 다음 항종양 반응을 향상시키기 위한 3개의 제제 (예를 들어, 우블리투시맙, TGR-1202, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체)가 후속된다. 일부 구현예에서, 완전한 항종양 반응 (CR)은 모든 제제 (즉, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 PI3K-델타 선택적 억제제, 항-CD20 항체, 및 PD-1 또는 PD-L1 항체)의 대상체로의 투여 이후 관측된다. 일부 구현예에서, 임의의 본 명세서에서 기재된 방법으로 투여된 대상체는 최소 잔존 질환 (MRD)과 함께 완전한 반응을 달성한다.
- [0309] 일부 구현예에서, 임의의 본 명세서에서 기재된 방법으로 투여된 대상체는 모든 3개의 제제가 조합하여 투여되는 경우 부분적인 반응 (PR)이 달성된다. 일부 구현예에서, 임의의 본 명세서에서 기재된 방법으로 투여된 대상체는 적어도 2개월 동안 지속되는 부분적인 반응 (PR) 또는 완전한 반응 (CR)을 달성한다.
- [0310] 일부 구현예에서, 제제 (본 명세서에서 기재된 바와 같은 PI3K-델타 선택적 억제제, 항-CD20 항체, 또는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체) 중 적어도 하나는 성공적인 치료후 혈액암이 재발되는 것을 방지하기 위해 유지 요법에서 투여된다. 일부 구현예에서, 제제는 연장된 기간 동안, 예를 들어, 감당할 수 없는 독성 또는 질환 진행이 일어날 때까지 유지 요법에서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 요법은 질환 진행이 일어나는 경우에 종료된다.
- [0311] 일부 구현예에서, 다른 치료제는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 PI3K-델타 선택적 억제제, 항-CD20 항체, 및/또는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체와 공동제형화되고 및/또는 공동투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법은 상기 대상체에게 적어도 하나의 추가의 치료제를 투여하는 것을 더 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물, 안트라사이클린, 빈카 알칼로이드, 식물성 알칼로이드, 질소 머스타드, 프로테아솜 억제제, 삼입작용 항생제, 성장 인자 억제제, 세포-주기 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항-호르몬, 혈관신생 억제제, 항-안드로겐, DNA 상호작용제, 퓨린 유사체, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 튜블린 상호작용제, 호르몬제, 티미딜산 합성효소 억제제, 비-PI3K-델타 티로신 키나제 억제제, 혈관신생 억제제, EGF 억제제, VEGF 억제제, CDK 억제제, SRC 억제제, c-키트 억제제, Her1/2 억제제, myc의 억제제, 항종양 항체, 성장 인자 수용체에 대해 유도된 단클론성 항체, 단백질 키나제 조절제, 방사성 동위원소, 면역요법, 글루코코르티코이드, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0312] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 DNA 상호작용제, 예컨대 시스플라틴 또는 독소루비신; 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 에토포시드; 토포이소머라제 I 억제제 예컨대 CPT-11 또는 토포테칸; 튜블린 상호작용제, 예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 에포틸론 (예를 들어 익사베필론), 자연 발생 또는 합성됨; 호르몬제, 예컨대 타목시펜; 티미딜산 합성효소 억제제, 예컨대 5-플루오로우라실; 및 항-대사물, 예컨대 메토타렉세이트; 다른 티로신 키나제 억제제 예컨대 이레사 및 OSI-774; 혈관신생 억제제; EGF 억제제; VEGF 억제제; CDK 억제제; SRC 억제제; c-키트 억제제; Her1/2 억제제 및 성장 인자 수용체에 대해 유도된 단클론성 항체 예컨대 어비투스 (EGF) 및 헤르셉틴 (Her2); 및 다른 단백질 키나제 조절제로 이루어진 군으로부터 선택된 항암제이다. 본 발명의 방법 및 키트에서 사용될 수 있는 다른 항암제는 종양학 분야의 숙련자에게 공지된 것이다.
- [0313] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 프로테아솜 억제제, 보르테조미 (Velcade®), 카르필조미 (PR-171), PR-047, 디설피람, 락타시스턴, PS-519, 에포네마이신, 에폭소마이신, 아클라시노마이신, CEP-1612, MG-132, CVT-63417, PS-341, 비닐 설펜 트리펩타이드 억제제, 리토나비르, PI-083, (+/-)-7-메틸로무랄라이드, (-)-7-메틸로무랄라이드, 레날리도마이드, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0314] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 혈액 종양을 치료하는데 공지된 화학요법의 조합물, 예컨대, 예를 들어, "CHOP" ((i) 사이클로포스파마이드 예컨대 사이탁산, (ii) 독소루비신 또는 다른 토포이소머라제 II 억제제 예컨대 아드리아마이신, (iii) 빈크리스틴 또는 다른 빈카 예컨대 온코빈; 및 (iv) 스테로이드 예컨대 하이드로코르티손 또는 프레드니손을 포함하는 조합); "R-CHOP" (리탁산, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손을 포함하는 조합); "ICE" (이포스파마이드, 카보플라틴, 및 에토포시드를 포함하는

조합); "R-ICE" (리톡산, 이포스파마이드, 카보플라틴, 및 에토포시드를 포함하는 조합); "R-ACVBP" (리톡시맙, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빈데신, 블레오마이신 및 프레드니손의 조합); "DA-EPOCH-R" (용량-조정된 에토포시드, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 프레드니손 및 리톡시맙의 조합); "R-벤다무스틴" (벤다무스틴 및 리톡시맙의 조합); "GemOx 또는 R-GemOx" (리톡시맙을 갖거나 또는 갖지 않는 젬시타빈 및 옥살리플라틴의 조합); 및 "DHAP" (텍사메타손, 사이타라빈, 및 시스플라틴을 포함하는 조합)이다.

[0315] PI3K-델타 억제제, 항-CD20 항체, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체 (또는 임의의 또는 모든 제제 중 1개 초과)를 포함하는 제제의 조합은 당해 분야의 숙련가에 의해 결정된 바에 따라 임의의 순서로 또는 임의의 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화학식 A의 PI3K-델타 억제제, 우블리톡시맙 또는 항-CD20 항체 (우블리톡시맙과 동일한 에피토프에 결합함), 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체는 순차적으로 (임의의 순서로), 동시에, 또는 순차적인 및 동시적인 투여의 임의의 조합을 통해 투여될 수 있다. 화학식 A의 PI3K-델타 억제제, 우블리톡시맙 또는 항-CD20 항체 (우블리톡시맙과 동일한 에피토프에 결합함), 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체의 임의의 조합은 동일한 약제학적 조성물 또는 별개의 약제학적 조성물로 투여될 수 있다.

[0316] 동시에, 순차적인 (임의의 순서로) 또는 둘 모두로의 제제의 조합의 투여는 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있는 바와 같은 분 (예를 들어, 0-60 분), 시간 (예를 들어, 0-24 시간), 일 (예를 들어, 0-7 일), 및/또는 주 (예를 들어, 0-52 주)의 임의의 수치의 원하는 간격에 따라 수행될 수 있다. 또한, 투약은 시간에 따라 변화될 수 있고, 예를 들어 일정한 기간 동안 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6주 동안) 매주 1회 용량으로 시작하여, 이후 매2주 1회, 매3주 1회, 매4주 1회, 매5주 1회, 또는 매6주 1회로의 투여가 후속된다. 투약 요법은 최적의 원하는 반응 (예를 들어, 종양 퇴화 또는 차도)을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 또한, 예시적인 투약량 및 투약 간격은 시간에 따라 (예를 들어 환자의 임상 반응, 부작용 등에 따라), 또는 요법의 상이한 단계 (유도, 치료, 또는 유지) 과정에서 변화될 수 있다.

[0317] VII. 혈액암의 치료 방법

[0318] 일 양태에서, 본 개시내용은 혈액암을 치료하거나 또는 이의 진행을 지연시키는 것을 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 (i) PI3K-델타의 적어도 하나의 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물; (ii) 적어도 하나의 항-CD20 항체 또는 이의 절편 (우블리톡시맙과 동일한 에피토프에 결합됨); 및 (iii) 적어도 하나의 항-PD1 또는 항-PD-L1 항체를 투여하는 것에 의해 혈액암을 치료하거나 또는 이의 진행을 지연하기 위한 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 적어도 모든 3개의 제제 (즉, PI3K-델타 억제제, 항-CD20 항체, 및 항-PD1 또는 항-PD-L1 항체)의 투여는 치료 단계 과정에서 일어난다. 일부 구현예에서, 유도 단계가 치료 단계에 선행된다. 일부 구현예에서, 유도 단계가 치료 단계에 선행하지 않는다.

[0319] 수많은 유형의 혈액암이 개시된 방법 (및 키트)에 의해 치료될 수 있다. 일부 구현예에서, 혈액암은 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 다발성 골수종 (MM), 비-호지킨 림프종 (NHL), 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL), 발렌스트롬의 거대글로블린혈증 (WM), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 결절의 및 결절 MZL을 포함하는 변연부 림프종 (MZL), 모발 세포 백혈병 (HCL), 버킷 림프종 (BL), 및 리히터의 형질전환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0320] 일부 구현예에서, 혈액암은 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 비-호지킨 림프종 (NHL), 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 및 변연부 림프종 (MZL)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0321] 일부 구현예에서, 암은 CD20을 발현한다.

[0322] 일부 구현예에서, 암은 PD-1을 발현한다.

[0323] 일부 구현예에서, 암은 PD-L1을 발현한다.

[0324] 일부 구현예에서, 상기 암은 화학요법에 대해 난치성이다.

[0325] 일부 구현예에서, 상기 암은 비-TGR-1202 PI3K-델타 억제제 (예를 들어, 이텔랄리십 또는 두벨리십)에 대해 난치성이다.

[0326] 일부 구현예에서, 상기 암은 비-우블리톡시맙 항-CD20 항체에 대해 난치성이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 리톡시맙에 대해 난치성이다.

[0327] 일부 구현예에서, 제제가 대상체에게 앞서 개별적으로 투여되는 경우에 (즉, 제제가 단일요법으로서 사용됨),

상기 암은 본 명세서에 기재된 임의의 제제, 즉, 항-CD20 항체, PI3K 델타 선택적 억제제, 또는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체에 대해 난치성이다.

[0328] 일부 구현예에서, 암은 재발성이다.

[0329] 일부 구현예에서, 인간 대상체는 17p del, 11q del, p53, ZAP-70+ 및/또는 CD38+과 함께의 미돌연변이된 IgVH, 및 삼염색체 12로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전적 돌연변이를 가진다.

[0330] 본 명세서에 기재된 방법 (및 키트)에 사용된 PI3K-델타 억제제, 항-CD20 항체, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체는 당해 분야의 숙련가에 의해 결정되는 바와 같이 임의의 순서로 또는 임의의 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, PI3K-델타 억제제, 항-CD20 항체, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체는 투여된 순차적으로 (임의의 순서로), 동시적으로, 또는 순차적인 및 동시적인 투여의 임의의 조합을 통해 투여될 수 있다. PI3K-델타 억제제, 항-CD20 항체, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체는 동일한 약제학적 조성물 또는 별개의 약제학적 조성물로 투여될 수 있다.

[0331] 동시적으로, 순차적인 (임의의 순서로) 또는 둘 모두로의 PI3K-델타 억제제, 항-CD20 항체, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체의 투여는 당해 분야의 숙련가에 의해 정해지고 결정될 수 있는 바와 같이 분 (예를 들어, 0-60 분), 시간 (예를 들어, 0-24 시간), 일 (예를 들어, 0-7 일), 및/또는 주 (예를 들어, 0-52 주)의 임의의 수로 원하는 간격으로 수행될 수 있다. 또한, 예시적인 투약량 및 투약 간격은 시간에 따라 (예를 들어, 환자의 임상 반응, 부작용 등에 따라), 또는 요법의 상이한 단계 (유도, 치료, 또는 유지) 과정에서 변화될 수 있다.

[0332] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법에서의 치료 단계는 최대 약 18 주, 최대 약 17 주, 최대 약 16 주, 최대 약 15 주, 최대 약 14 주, 최대 약 13 주, 또는 최대 약 12 주 지속된다. 일부 구현예에서, 치료 단계는 약 12 주 지속된다.

[0333] 일부 구현예에서, 치료 단계에서, PI3K-델타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이고, 이는 매일 약 200 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 800 mg, 약 500 내지 약 1200 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 800 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 범위의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PI3K-델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물은 미분화되고 및/또는 경구 투여를 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, PI3K-델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물은 섭식 상태 하에 투여된다. 일부 구현예에서, PI3K-델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물은 치료 단계 과정에서 매일 약 800 mg로 투여된다. 바람직한 구현예에서, PI3K-델타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온의 PTSA 염이고, 이는 또한 TGR-1202 또는 움브라리십 토실레이트로 지칭된다.

[0334] 일부 구현예에서, 치료 단계에서, 항-CD20 항체는 우블리투시맙이고, 이는 약 450 내지 약 1200 mg, 약 450 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 1200 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 900 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg의 용량으로 매4 내지 7주 약 1회, 매5 내지 7주 약 1회, 매5 내지 6주 약 1회, 매1주 약 1회, 매2주 약 1회, 매3주 약 1회, 매4주 약 1회, 매5주 약 1회, 매6주 약 1회, 매7주 약 1회로 투여된다.

[0335] 일부 구현예에서, 우블리투시맙은 약 900 mg의 용량으로 매6주 약 1회로 투여된다. 일부 구현예에서, 우블리투시맙의 제1 용량은 치료 단계가 개시되고 6주의 1일차에 투여된다. 일부 구현예에서, 우블리투시맙은 정맥 주입을 위해 제형화된다.

[0336] 일부 구현예에서, 치료 단계에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이고, 이는 약 100 내지 약 300 mg, 약 100 내지 약 200 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg 또는 약 300 mg로 매2 내지 4주 약 1회, 매3 내지 4주 약 1회, 또는 매2주 약 1회, 매3주 약 1회, 또는 매4주 약 1회로 투여된다. 일부 구현예에서, 펌브롤리주맙은 약 100 mg 또는 200 mg의 용량으로 매2, 3, 또는 4주 약 1회로 투여된다. 일부 구현예에서, 펌브롤리주맙의 제1 용량은 치료 단계가 개시되고 1일차에 투여된다. 일부 구현예에서, 펌브롤리주맙은 정맥내 주입을 위해 제형화된다.

[0337] 일부 구현예에서, 치료 단계에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙이고, 이는 약 500 mg 내지 약 1500 mg의 용량

으로 매2 내지 5주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 아테졸리주맵은 약 1200 mg의 용량으로 매3주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 아테졸리주맵의 제1 용량은 치료 단계가 개시되고 1일차에 투여된다. 일부 구현예에서, 아테졸리주맵은 정맥내 주입을 위해 제형화된다.

[0338] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 단계 이전에 유도 단계를 더 포함한다. 유도 단계는 최대 약 12 주, 최대 약 11 주, 최대 약 10 주, 최대 약 9 주, 또는 최대 약 8 주 지속된다. 일부 구현예에서, 유도 단계는 약 8 주 지속된다.

[0339] 일부 구현예에서, 유도 단계에서, PI3K-델타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이고, 이는 매일 약 200 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 800 mg, 약 500 내지 약 1200 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 800 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 용량 범위로 투여된다. 일부 구현예에서, PI3K-델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물은 미분화되고 및/또는 경구 투여를 위해 제형화된다.

[0340] 일부 구현예에서, PI3K-델타 억제제, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물은 섭식 상태 하에 투여된다. 바람직한 구현예에서, PI3K-델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물은 유도 단계 과정에서 매일 약 800 mg로 투여된다.

[0341] 일부 구현예에서, 유도 단계에서, 항-CD20 항체는 우블리투시맵이고, 이는 약 450 내지 약 1200 mg, 약 450 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 1200 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 900 mg, 약 600 내지 약 1200 mg, 약 600 내지 약 1000 mg, 약 600 내지 약 900 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 또는 약 1000 mg로 매1 내지 3주 약 1회, 매2 내지 3주 약 1회, 매1 내지 2주 약 1회, 매1주 약 1회, 매2주 약 1회, 또는 매3주 약 1회로 투여된다. 일부 구현예에서, 우블리투시맵은 유도 단계 과정에서 약 900 mg의 용량으로 매1 또는 2주 약 1회로 투여된다. 일부 구현예에서, 우블리투시맵의 제1 용량은 유도 단계의 1일차에 투여된다. 일부 구현예에서, 우블리투시맵의 제1 용량은 유도 단계 과정에서 2 또는 3 연속일로 투여하기 위해 2 또는 3 하위-용량으로 나누어지거나, 또는 유도 단계 과정에서 2 연속일로 투여하기 위해 2 하위-용량으로 나누어진다. 일부 구현예에서, 우블리투시맵의 제1 하위-용량은 최대 150 mg의 우블리투시맵을 포함한다. 일부 구현예에서, 우블리투시맵의 제2 하위-용량은 최대 750 mg의 우블리투시맵을 포함한다. 일부 구현예에서, 우블리투시맵은 정맥내 주입을 위해 제형화된다.

[0342] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 방법은 치료 단계 이후에 유지 단계를 더 포함한다. 유지 단계는 임상적 효용성이 관찰되는 기간 내이거나, 또는 감당할 수 없는 독성 또는 질환 진행이 일어날 때까지 지속될 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 단계는 질환 진행이 일어나는 경우에 종료된다. 일부 구현예에서, 유지 단계는 적어도 3 주, 적어도 6 주, 적어도 9 주, 적어도 12 주, 또는 적어도 15 주 지속된다.

[0343] 일부 구현예에서, 유지 단계에서, PI3K-델타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이고, 이는 매일 약 200 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 800 mg, 약 500 내지 약 1200 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 800 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 용량 범위로 투여된다. 일부 구현예에서, PI3K-델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물은 미분화되고 및/또는 경구 투여를 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, PI3K-델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물은 섭식 조건 하에 투여된다. 바람직한 구현예에서, PI3K-델타 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물은 유지 단계 과정에서 매일 약 800 mg로 투여된다.

[0344] 이론에 구속되는 것을 의도함 없이, 치료 단계에서의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맵) 또는 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맵 또는 CK-301)의 첨가는 숙주 T 세포의 효능을 향상시켜 항-CD20 항체 (예를 들어, 우블리투시맵) 및 PI3K-델타 억제제 (예를 들어, TGR-1202)의 조합이 투여되는 유도 단계 이후 혈액암 환자에서 세포자멸사를 유도할 수 있다.

[0345] VIII. 키트

- [0346] 일 양태에서, 본 개시내용은 또한 혈액암을 앓는 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는 (i) 단일 용량 또는 다중 용량의 항-CD20 항체 또는 이의 절편 (우블리톡시맙과 동일한 에피토프에 결합됨); (ii) 단일 용량 또는 다중 용량의 PI3K-델타 억제제로서, (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물인 PI3K-델타 억제제; (iii) 단일 용량 또는 다중 용량의 항-PD1 또는 항-PD-L1 항체; 및 (iv) 본 명세서에서 기재된 방법에 따라 제제 (i)-(iii)를 사용하기 위한 지침서를 포함한다.
- [0347] 일부 구현예에서, 키트에서의 항-CD20 항체는 우블리톡시맙 또는 상기 우블리톡시맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-CD20 항체 (또는 이의 절편)이다. 일부 구현예에서, 키트에서의 항-CD20 항체는 우블리톡시맙이다. 일부 구현예에서, 우블리톡시맙의 단일 용량은 약 50 내지 약 1200 mg, 약 100 내지 약 1000 mg, 약 150 내지 약 900 mg, 약 250 내지 약 1200 mg, 약 250 내지 약 900 mg, 약 350 내지 약 1200 mg, 약 350 내지 약 900 mg, 약 450 내지 약 1200 mg, 약 450 내지 약 900 mg, 약 550 내지 약 1200 mg, 약 550 내지 약 900 mg, 약 650 내지 약 1200 mg, 약 650 내지 약 900 mg, 약 750 내지 약 1200 mg, 약 750 내지 약 900 mg, 또는 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 또는 약 1000 mg의 우블리톡시맙을 함유한다. 일부 구현예에서, 우블리톡시맙 용량은 정맥내 주입을 위해 제형화된다.
- [0348] 일부 구현예에서, 키트에서의 PI3K-델타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다. 일부 구현예에서, 키트에서의 PI3K-델타 억제제는 미분화된다. 일부 구현예에서, PI3K-델타 억제제는 경구 투여를 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, 단일 용량 PI3K-델타 억제제는 약 100 내지 약 1200 mg, 약 200 내지 약 1000 mg, 약 300 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 800 mg, 약 100 mg, 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 또는 약 1200 mg의 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 함유한다. 일부 구현예에서, 키트에서의 PI3K-델타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물의 PTSA 염이다. 일부 구현예에서, 키트에서의 PI3K-델타 억제제는 (S)-2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온의 PTSA 염이고, 이는 TGR-1202 (움브라리십 토실레이트)로도 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 단일 용량 TGR-1202는 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐이다.
- [0349] 일부 구현예에서, 키트에서의 항-PD-1 항체는 예를 들어 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 또는 피딜리주맙, 또는 본 명세서에 기재되거나 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 다른 항-PD-1 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이다. 일부 구현예에서, 단일 용량은 약 25 mg 내지 약 300 mg, 약 50 mg to 300 mg, 약 100 내지 약 300 mg, 약 150 to 300 mg, 약 200 to 300 mg, 또는 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 173 mg, 약 200 mg, 또는 약 250 mg, 또는 약 300 mg의 펌브롤리주맙을 함유한다. 일부 구현예에서, 단일 용량 펌브롤리주맙은 정맥내 주입을 위해 제형화된다.
- [0350] 일부 구현예에서, 키트에서의 항-PD-L1 항체는 예를 들어, 더발루맙, BMS-936559, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 또는 본 명세서에 기재되거나 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 다른 항-PD-L1 항체 (즉, CTI-07, CTI-09, CTI-48, CTI-49, CTI-50, CTI-76, CTI-77, CTI-78, CTI-57, 또는 CTI-58)이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙이다. 일부 구현예에서, 단일 용량은 약 1200 mg의 아테졸리주맙을 함유한다. 일부 구현예에서, 단일 용량 아테졸리주맙은 정맥내 주입을 위해 제형화된다.
- [0351] 일부 구현예에서, 키트는 추가의 항암제를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 추가의 항암제는 DNA 상호작용제, 예컨대 시스플라틴 또는 독소루비신; 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 에토포시드; 토포이소머라제 I 억제제 예컨대 CPT-11 또는 토포테칸; 튜블린 상호작용제, 예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 에포틸론 (예를 들어 익사베필론), 자연 발생 또는 합성됨; 호르몬제, 예컨대 타목시펜; 티미딜산 합성효소 억제제, 예컨대 5-플루오로우라실; 및 항-대사물, 예컨대 메토타렉세이트; 다른 티로신 키나제 억제제 예컨대 이레사 및 OSI-774; 혈관신생 억제제; EGF 억제제; VEGF 억제제; CDK 억제제; SRC 억제제; c-키트 억제제; Her1/2 억제제 및 성장 인자 수용체에 대해 유도된 단클론성 항체 예컨대 어비투스 (EGF) 및 헤르셉틴 (Her2); 및 다른 단백질 키나제 조절제로

이루어진 군으로부터 선택된 화학치료제이다.

- [0352] 당해 분야의 숙련가는 본 명세서에서 기재된 방법에서 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 제제 (예를 들어, 항-CD20 항체, PI3K-델타 억제제, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체)의 개시된 조합이 당업계에 공지된 확립된 키트 포맷 중 하나로 용이하게 혼입될 수 있음을 용이하게 인식할 것이다.
- [0353] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 설명되며, 이는 추가의 제한으로서 해석되지 않는다. 본 명세서에 걸쳐 인용된 모든 특허 및 비특허 참조문헌의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참조로 명시적으로 편입된다.
- [0354] **실시예**
- [0355] **실시예 1- 재발성/난치성 (r/r) 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 가진 환자에서의 우블리투시맙 (TG-1101) 및 움브라리십 토실레이트 (TGR-1202)와 조합되는 펌브롤리주맙의 I/II상 연구**
- [0356] **배경**
- [0357] 미국에서는, 추정된 20,110의 신규한 사례의 CLL은 2017년도에 대해 미국 암 협회에 따른 질환으로 인한 총 사망자수 4,660으로 보고될 것이다. CLL은 주로 고연령자에게 영향을 미치고, 그는 백혈병의 모든 진단된 사례의 3분의 1에 해당하며, 이는 혈액, 골수, 및 2차 림프양 조직에서의 성숙한 클론 B 림프구의 축적을 특징으로 한다. CLL은 이질적인 질환이며, 이는 17p 결실, P53 유전자 돌연변이, 및 11q 결실을 포함하여 일반적으로 치료하기 더 어려운 다수의 고위험성 염색체 이상을 가진다. 문헌[Dohner, H. 등, *N Eng J Med* 343:1910-1916 (2000)]을 참조한다.
- [0358] CLL은 세포 사멸을 회피하고, 종양 생존을 촉진하는 면역 조절이상을 이용하는 장애이다. 단클론성 항체 요법과 조합되는 화학치료 요법은 CLL을 갖는 환자에 대한 현재 관리 표준을 포함한다. 화학요법을 받을 수 있는 CLL을 갖는 환자에 대한 1차 치료는 플루다라빈 및 사이클로포스파마이드, 또는 벤다무스틴과 조합되는 항-CD20 단클론성 항체 리툭시맙을 포함한다. 항-CD20 단클론성 항체와 조합되는 클로르암부실이 또한 사용된다. 문헌[Fischer 등, ASH Annual Meeting, Abstract No. 435 (2012); Eichhorst, B. 등, *Blood* 122:526-526 (2013)]을 참조한다. 리툭시맙 이외에, 오파투무맙 및 오비누투주맙을 포함하는 다른 항-CD20 항체는 또한 CLL의 치료에 대해 고려된 바 있다. (예를 들어, 문헌[Goede, V. et al., *N Eng J Med* 370:1101-1110 (2014)]을 참조한다).
- [0359] 이브루티닙 (IMBRUVICA®)을 사용하는 치료는 CLL을 갖는 환자에서 임상 효능이 실증되었다. 문헌[Byrd, J.C. 등, *N Engl J Med* 371:213-223 (2014)]을 참조한다. 재발성 질환을 갖는 CLL 환자에 대해 이텔랄리십 (ZYDELIG®) 및 리툭시맙을 사용하는 병용 치료가 또한 보고된 바 있다. 문헌[Furman, R.R. 등, *N Eng J Med* 370:997-1007 (2014)]을 참조한다. 이텔랄리십-리툭시맙 병용 치료 및 이브루티닙이 r/r CLL 환자에서 임상 활성이 실증되었지만, 치료 요법은 치유력이 없으며, 물 모두는 말초 혈액 또는 골수에서 완전한 반응 또는 최소의 남은 음성 질환을 갖는 환자를 나타내지 못하였다.
- [0360] 최근 데이터는 PD-1 및 이의 리간드 PD-L1/PD-L2가 CLL에서의 면역 회피를 중재하는 것을 제시한다. 그러나, Ding, W. 등의 문헌["Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL," *Blood* 129: 3419-3427 (2017)]에서의 최근 연구는 펌브롤리주맙 ("펌브로(pembro)") 단독은 CLL을 갖는 환자에서 효과가 없음을 실증하고 있다 (ORR 0%, 중앙 PFS 2.4 개월). r/r CLL을 갖는 5명의 환자에서, 3명은 이브루티닙/니볼루맙의 조합에 해당한다. 문헌[Jain, N. 등, "Nivolumab Combined with Ibrutinib for CLL and Richter Transformation: A Phase II Trial," 58th ASH Annual Meeting; San Diego, California; December 2-6, 2016. Abstract No. 59]. 중요 상호작용은 PI3K 신호전달과 면역 체크포인트 감시 사이에 존재할 수 있고, 이에 의한 PI3K의 억제는 PD-L1 종양 발현을 감소시킨다. 본 실시예에서, 움브라리십 토실레이트, 차세대 고-특이적 PI3K-δ 억제제의 안전성 및 활성은 r/r CLL에서 펌브로 및 글리코엔지니어드 항-CD20 단클론성 항체와 조합하여 시험되었다. 이는 PD-1 억제제와 PI3K-δ 억제제의 조합, 및 가능한 상승작용 활성의 평가에 대한 최초 보고서인 것으로 여겨진다.
- [0361] **연구 설계**
- [0362] 이러한 I/II상 다중-중앙 임상 연구에서, 펌브롤리주맙, TGR-1202 (움브라리십 토실레이트), 및 우블리투시맙은 치료를 요망하는 재발성 또는 난치성 질환을 갖는 CLL을 앓는 10명의 성인 환자 (1명은 리히터 형질전환 (RT)을 가짐)에게 투여되었다.

- [0363] 연구는 우블리투시맙 + TGR-1202의 병용 유도 치료 이후의 펌브롤리주맙 + TGR-1202 + 우블리투시맙의 안전성을 평가하도록 실시되었다. 이에 따라, 삼중 병용의 안전성은 1차 유효성 평가지수이었다.
- [0364] 상기 연구는 또한 재발성-난치성 CLL을 갖는 환자에서의 우블리투시맙 + TGR-1202의 병용 유도 치료 이후의 펌브롤리주맙 + TGR-1202 + 우블리투시맙의 임상 효능을 평가하였다. 이에 따라, 삼중 병용의 효능은 이러한 집단에 대한 2차 유효성 평가지수이었다. 상기 효능은 전체 반응 속도 (ORR), 완전 반응 속도 (CRR), 및 무진행 생존 (PFS)으로 측정되었다.
- [0365] 반응 및 효능 평가지수는 만성 림프구 백혈병 (IWCLL) 가이드라인에 대한 2008 국제 워크숍에 대해 정의되었다. 문헌[Hallek, M. 등, *Blood* 111:5446-5456 (2008)]을 참조한다.
- [0366] 환자들은 본 연구에 참여할 수 있는 하기 포함 기준 모두를 충족시켜야 한다:
- [0367] 1. CLL 집단 - B-세포 CLL의 진단, 의료 기록 내에 문서화된 IWCLL 기준에 따라 확립된 진단 포함. 환자들은 표준 치료 요법 이전에 (임상시험되는 또는 상업적으로 이용가능한 요법을 포함하는 항-CD20 항체 또는 세포독성 약물이 단일 제제로서 또는 병용 요법의 성분으로서 투여되기 이전에) 하나의 적어도 하나의 2 사이클을 받아야 한다.
- [0368] 2. RT 집단 - CLL의 리히터의 형질전환의 조직학적으로 확인된 진단. 환자들은 CLL 또는 RT에 대한 요법의 라인 이전에 적어도 하나를 받아야 하였다.
- [0369] 3. CLL 집단 - 요법의 개시에 대한 허용된 IWCLL 기준과 일치되는 치료가 보장된 CLL. 하기 조건 중 임의의 것이 치료를 보장하는 CLL을 구성한다:
- [0370] a. 빈혈 및/또는 혈소판 감소증의 개시 또는 악화에 의해 나타난 진행성 골수 부전의 증거, 또는
- [0371] b. 대량의 (즉, 늑골연 아래의 ≥ 6 cm의 비장의 하부 가장자리), 진행성, 또는 증후성 비장 비대증, 또는
- [0372] c. 대량의 (즉, 가장 긴 직경으로의 ≥ 10 cm), 진행성, 또는 증후성 임파선염, 또는
- [0373] d. 감염이 없는 진행성 림프구 증가증, 2개월 기간에 걸친 $\geq 50\%$ 로의 혈액에서의 절대 중성구수의 증가 또는 < 6 개월의 림프구 배가 시간 (초기 ALC가 $\geq 30,000/L$ 을 나타내는 한도임)을 나타냄, 또는
- [0374] e. 코르티코스테로이드 또는 다른 표준 요법에 대해 저조하게 반응성인 자가면역 빈혈 및/또는 혈소판 감소증, 또는
- [0375] f. 감염의 증거의 부재시에 발생하는 하기 질환-관련 증상 또는 징후 중 임의의 하나 이상으로서 정의된 전신 증상:
- [0376] i. 이전 6개월 이내에 $\geq 10\%$ 의 비의도적인 체중 손실, 또는
- [0377] ii. 상당한 피로 ($\geq$ 등급 2), 또는
- [0378] iii. ≥ 2 주 동안 $> 100.5^\circ\text{F}$ 또는 38.0°C 의 열, 또는
- [0379] iv. > 1 개월 동안 야간땀(night sweat)
- [0380] 4. 하기 정의된 적절한 기관계 기능:
- [0381] a. 절대호중구수 (ANC) > 750 / 혈소판수 $> 40,000$,
- [0382] b. 총 빌리루빈 $\leq$ 정상의 상한값(ULN)의 1.5배,
- [0383] c. 알라닌 아미노전달효소 (ALT) 및 별개의 아미노전달효소 (AST) (간 연관성이 없는 경우 $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ 또는 알려진 간 연관성이 있는 경우 $\leq 5 \times \text{ULN}$),
- [0384] d. 계산된 크레아티닌 청소율 $> 30 \text{ mL/min}$ (콕크로프트-골트 식(Cockcroft-Gault formula)에 의해 계산됨).
- [0385] 5. ECOG 활동도 ≤ 2 .
- [0386] 6. 남성 또는 여성 ≥ 18 세.
- [0387] 7. 경구용 약을 삼켜 유지하는 능력.
- [0388] 8. 가임 잠재력이 있는 여성 대상체는 외과적으로 불임이 되고, (기관 지침에 따라) 폐경기 이후이어야 하거나,

또는 초기 연구 약물 이전 2주 동안, 요법의 기간 동안 및 연구 약물의 최종 투여 이후의 30일 동안 의료적으로 허용가능한 피임을 사용하는데 동의하여야 한다. 가임력이 있는 모든 여성 대상체는 사이클 1, 1일차 이전에 3일 이내에 네거티브 임신 테스트를 받아야 한다. 가임력이 있는 여성 또는 남성은 이들이 의료적으로 허용가능한 피임을 사용하는 것을 동의하지 않는 한, 참여할 수 없다. 가임 잠재력이 있는 대상체는 2개의 형태의 의료적으로 허용가능한 피임을 받아야 하며 이는 콘돔, 피임용 격막, 경부 캡 (cervical cap), 자궁내 장치 (IUD), 외과적 불임 (튜브 리게이션 또는 정관 수술을 받은 파트너), 또는 경구 피임제를 포함하며, 또는 연구 약물 시작 전 2주 동안, 본 연구의 참여 과정에서, 그리고 연구 약물의 최종 투여 이후 30일 동안 이성 관계를 완전하게 절제하는 것에 동의하여야 한다. 사이클 중에서만 특정 시간에서의, 예컨대 배란일 동안, 배란 및 사정 이후의 절제는 산아 제한의 허용가능한 방법이 아니다. 본 연구의 의사는 산아 제한의 형태를 승인하여야 한다. 여성 대상체는 이 조사 연구 내에 참여하는 동안 또는 연구 약물의 최종 투여 이후 30일 동안 임신해서는 안된다. 남성 대상체는 조사 연구 기간 내에 또는 연구 약물의 최종 투여 이후 30일 동안 정자를 쥐서는 안된다.

- [0389] 9. 본 연구에 순응하며, 과정을 따르며, 사전 동의에 서명하는 의지 및 능력.
- [0390] 하기 배제 기준 중 임의의 것을 충족하는 환자는 본 연구에 참여하지 않았다:
- [0391] 1. 암 요법 (즉, 화학요법, 방사선 요법, 면역요법, 생물학적 요법, 호르몬 요법, 수술 및/또는 종양 색전술) 또는 등록 14일 내의 임의의 연구 약물을 받는 환자.
- [0392] 2. 만성 활성 간염 B (선행 간염 B 백신 접종; 또는 양성 혈청 간염 B 항체를 가진 환자를 포함하지 않는 HBV), 또는 만성 활성 간염 C 감염 (PCR에 의해 확인된 음성 간염 C를 포함하지 않음), 거대세포 바이러스 (CMV), 또는 HIV의 알려진 이력의 증거.
- [0393] 3. 진행되는 전신성 박테리아, 균류 또는 바이러스 감염의 증거, 단 피부 또는 손톱의 국소적 균류 감염 제외 (환자는 조사자 재량으로 예방적 항바이러스성 또는 항균성 요법을 받을 수 있다).
- [0394] 4. 본 연구의 이들 참여에 영향을 줄 수 있는 임의의 중증의 및/또는 미조정된 의료 조건 또는 다른 조건 예컨대:
- [0395] a. 문서화된 울혈 심부전증 (NY 심장 협회 기능적 분류 III-IV)의 증상, 또는 이력,
- [0396] b. 무작위 3개월 내의 심근 경색,
- [0397] c. QTcF >470 msec,
- [0398] d. 의료에 의해 잘 조절되지 않은 협심증,
- [0399] e. 무작위 3개월 내의 뇌혈관 발작 (CVA), 일과성 허혈 발작 (TIA), 혈관성형술, 심장/혈관 스텐팅을 포함하는, 저조하게 조절되거나 또는 임상적으로 유의미한 죽상경화성 혈관 질환 .
- [0400] 5. 적절하게 치료된 기저의 편평상피 세포 암종 또는 비-흑색종 피부암, 자궁경부의 제자리 암종, 6개월 내의 방광내 화학요법 또는 BCG로 처리되지 않은 표층 방광암, 국소화된 전립선암을 제외한 연구 등록의 2년 내의 악성종양 및 연구 가입 4주 이내인 가장 최근과 3개월 이상의 시점에서 2연속적 측정시의 PSA <1.0 mg/dL.
- [0401] 6. 활성 자가면역 장애를 가진 환자 (단, 자가면역 용혈성 빈혈 또는 특발성 혈소판감소성 자반병 (ITP)은 예외임).
- [0402] 투약 계획
- [0403] 열(10)명의 대상체는 하기 3개의 단계의 투약 계획에 기초하여 치료되었다.
- [0404] 유도 단계 (사이클 1 및 2, 각각의 사이클 = 28 일임)
- [0405] 자격있는 환자는 매일 경구로 TGR-1202 (움브라리십 토실레이트), 800mg을 받았다.
- [0406] 자격있는 환자는 또한 정맥내 (IV) 주입에 의해 사이클 1 및 2의 1, 8, 및 15일 차에 우블리톡시맙, 900 mg을 받았다. 사이클 1의 경우, 우블리톡시맙 투여는 2일에 걸쳐 나누어 종양 용해 증후군 및 주입 관련 반응의 위험을 최소화하였다 (1일차에 일일 최대 150 mg 및 2일 차에 750 mg).
- [0407] 강화 단계의 치료 (사이클 3-6, 각각의 사이클 = 21 일임)
- [0408] 치료 단계에서, 팜브롤리주맙은 하기 투약 계획에 따라 우블리톡시맙 및 일일 TGR-1202과 조합하여 매3주 시작

하였다:

- [0409] **우블리톡시맙**: 사이클 4 및 6의 15일 차의 IV 주입 900 mg.
- [0410] **TGR-1202**: 경구 1일 투여로의 800 mg.
- [0411] **웹브롤리주맙**: 용량 수준 1: 웹브롤리주맙의 100 mg IV 주입을 요법의 4 사이클 동안 매3주마다 투여하였다. 웹브롤리주맙은 각 21일 사이클의 1일차에 투여하였다. 용량 수준 2: 200 mg IV 주입 웹브롤리주맙은 요법의 4 사이클 동안 매3주마다 투여하였다. 웹브롤리주맙은 각 21일 사이클의 1일차에 투여하였다.
- [0412] **유지 단계** (사이클 7+, 각각의 사이클 = 28 일임)
- [0413] 사이클 6의 완료시, 환자는 진행성 질환 (PD) 또는 허용되지 않는 독성까지 유지 단계로서 매일 TGR-1202 (움브라리십 토실레이트), 800 mg을 계속 받았다.
- [0414] 반응 평가는 IWCLL 2008 기준에 기초하고, 움브라리십 토실레이트 + 우블리톡시맙 (2 개월), 움브라리십 토실레이트, 우블리톡시맙, 웹프로 (6 개월) 이후에, 그리고 12개월에서의 움브라리십 토실레이트로의 유지 과정에서 수행되었다. 말초 혈액 및/또는 골수 생검은 스크리닝시, 2개월, 및 6개월 시점에서 상관적인 분석을 위해 얻었다. 상관적인 분석의 경우, 단핵 세포는 풍부하였고, 동결보존되었다. 동결보존된 세포는 다색 면역표현형 검사에 가하여 B 세포 (CD5, CD38, CD3, HLA-DR, CD19, PDL2, CD27, PDL1 및 생존력) 및 T/NK 세포 (CD8, CD56, CCCR7, CD3, CD4, IgG4, CD19, TIM-3, CD25, PD1 및 생존력)를 분석하였다.
- [0415] 유도 단계의 완료 이후, 반응 평가 및 상관적인 샘플링을 수행하여, 이후 환자는 TGR-1202 및 우블리톡시맙과 조합하여 웹브롤리주맙을 받았다. 2개의 별개의 단계 (우블리톡시맙+TGR-1202 이후 웹브롤리주맙 + TGR-1202 + 우블리톡시맙)의 이러한 독특한 설계는 CLL에서의 최초 시점에 PD-1 신호전달 차단기 생체내 중요성 및 활성을 연구하고, 동시적으로 우블리톡시맙 및 TGR-1202의 조합에 대한 웹브롤리주맙의 추가적인 독성에 대해 평가하기 위해 설계하였다.
- [0416] 상기 연구는 용량 수준마다 3-6명의 환자의 2개의 집단에서의 용량 단계적 확대에 대해 종래의 3 + 3 I상 연구 설계를 사용하였다. 제1 웹브롤리주맙 용량 수준 (100 mg)으로의 최초 3명의 대상체는 용량 제한 독성 (DLT)을 겪지 않는 경우, 이후 용량 단계적 확대는 다음 수준 (200 mg)으로 진행되었다. 용량 제한 독성이 관찰되지 않으면, 최소 3명의 대상체는 제1 용량 수준에서 평가되었다. DLT는 100 mg 웹브롤리주맙 용량 수준으로의 3명의 대상체에 대해 기록되지 않았다. 최초 3명의 등록된 대상체 중의 증가된 ALT/AST 중 하나의 DLT는 200 mg 웹브롤리주맙 용량 수준에서 기록되었고, 이는 이러한 용량 수준에서의 추가의 3명의 대상체의 등록을 필요로 한다. 다른 DLT는 기록되지 않았다.
- [0417] 환자들은 최종적인 질환 진행, 허용될 수 없는 독성, 또는 다른 이유로의 연구의 취소의 발생까지 치료를 받고, 치료가 지속될 것이다. 진행 이외의 이유로의 연구 치료가 중단된 환자는 등록 시점으로부터 1년 기간 동안 진행 및/또는 생존이 후속되도록 지속될 것이다. 표 6은 각 연구 참가자에 대해 수행된 요구되는 평가 모두를 열거하고 있다.

[0418] [표 6] CLL 환자에 대한 연구 평가 및 치료 계획

사이클 1, 2, 및 7+ = 28 일 사이클 ≥ 3-6 = 21 일	스크리 닝	사이클 1 ¹				사이클 2 ²			사이클 3,4,5,6 ²	사이 클 4 & 6 ²	유지 ³	치료의 종료 ⁴
	D -28 내지 D0	D1	D2	D8	D15	D1	D8	D15	D1	D15	D1	
사전 동의	X											
병력	X											
ECOG 활동도	X	X				X			X		X (q3 mo) ⁷	
신체검사	X	X				X			X		X (q3 mo) ⁷	
활력 징후	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X (q3 mo) ⁷	
혈액학	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X (q3 mo) ⁷	
화학, LDH, 요산	X	X				X			X	X	X (q3 mo) ⁷	
EKG	X											
우블리톡시맵 900 mg		X*	X*	X	X	X	X	X		X		
Hep B/C 혈청학, 정량적 Igs, 쿠프스 시험	X											
IV 조영제로의 CT영상화 (목, 흉부, 복부, 골반)	X ⁵								X ⁶		X ⁶	
혈청 임신 시험	X ⁸							X	X ⁶			
스터디 랩(PB/BM)	X ⁹ (PB/BM)							X ⁹ (PB)		X ⁹ (PB/ BM)		X (PB/BM)
TGR-1202 (800 mg)		1 일 1 회 (질환 진행까지)										
웹브롤리주맵									X			
반응 평가									X ⁶		X ⁶	
부작용 평가		X	X	X	X	X	X	X	X		X (q3 mo) ⁷	X
콘메드(Conme d) 평가		X	X	X	X	X	X	X	X		X (q3 mo) ⁷	

[0419]

[0420] * 1일차의 150 mg 주입 및 2일차의 750 mg 주입

[0421] ¹ 치료 투여 +/- 1일 윈도우. 물리적 검사, 활력 징후, ECOG PS, Hematology and Serum Chem 방문 일수는 - 1일 윈도우를 가진다.

[0422] ² 치료 투여 +/- 3일 윈도우. 물리적 검사, 활력 징후, ECOG PS, Hematology and Serum Chem 방문 일수는 사이클 2 내지 6 동안 - 3일 윈도우를 가진다.

[0423] ³ 치료 투여 및 랩 또는 다른 평가 +/- 7일 윈도우.

[0424] ⁴ 최종 치료 방문에 의해 해결되지 않은 임상적으로 유의미한 부작용 또는 비정상 결과가 관찰되는 경우, 모니터링을 지속하고, 연구 약물 중단 이후 30일에 걸쳐 기록한다.

[0425] ⁵ 사이클 1/1일 이전의 30일 내의 기준선 CT 스캔

[0426] ⁶ CT 스캔/반응 평가 +/- 7일 윈도우. 연구에 대한 8주 (사이클 2의 종료), 24주 (사이클 6의 종료), 연구시의

12개월 이후 (52주) 이후 조사자 재량으로의 12월 이후의 치료의 표준에 따른 CT 스캔/반응 평가.

- [0427] ⁷적어도 매3개월 마다의 방문 또는 조사자 재량
- [0428] ⁸사이클 1/1일 이전의 적어도 72시간의 혈청 임신 테스트. 환자가 폐경을 겪거나 또는 더 이상 자궁/난소를 가지지 않는 경우, 이는 생략될 수 있다.
- [0429] ⁹사이클 1 이전의 30일 내에 수행된 말초 혈액 및 골수 샘플. 사이클 2의 완료 이전의 14일 이내의 말초 혈액 샘플 단독. 이는 펄브롤리주맙에 앞서 사이클 3의 1일차에 수집될 수 있다. 단지 사이클 6의 완료 이후의 7일 이내의 말초 혈액 및 골수 샘플. 골수 샘플은 또한 필요에 따라 효능 평가를 위해 사용될 것이다.
- [0430] 방법 평가
- [0431] 임상 시험 이외에, 이미지화-기반 평가를 모든 등록된 환자에 대해 본 연구에서 사용되었다. CT 스캔은 방사선 사진 종양 평가에 대한 바람직한 방법이었고, 그러나, MRI 스캐닝이 환자에 대해 사용될 수 있고, 이들에 대해 바람직한 대안일 수 있다. MRI이 수행되는 경우, 흉부의 비-조영 CT가 수행되어야 한다. 조영-증강 스캐닝이 바람직하고, 그러나 요오드-함유 또는 가돌리늄 조영 물질이 조영제의 사용이 의료적으로 제한되는 환자에서 생략될 수 있다. 흉부 x-선, 초음파, 내시경술, 복강경검사, PET, 방사선헤중 스캔, 또는 종양 마커는 반응 평가에 대해 고려되지 않을 것이다.
- [0432] 방사선사진 평가의 경우, 평가의 동일한 방법 및 동일한 기술 (예를 들어, 스캔 유형, 스캐너, 환자 위치, 조영제 투여, 주사/스캔 간격)은 기준선에서 그리고 연구 치료 및 추적시의 각각 확인된 및 기록된 병변을 특성화하기 위해 사용하였다. 그러나, 환자가 기준선에서 조영제 없이 이미지화되는 경우, 후속 평가는 환자가 조영제를 허용할 수 없지 않는 한, 조영제를 사용하여 수행하였다.
- [0433] 표적 병변
- [0434] 기준선에서, 최대 6개의 림프절은 연구 치료 과정에서 질환 상태를 정량화하기 위해 사용될 수 있는 표적 병변으로서 선택되었다. 이상적으로, 표적 병변은 신체의 이질적 구간에 배치되어 있었다. 단지 주변 절들이 표적 병변으로서 선택될 필요가 있다. 그러나, 질환의 종격 및 후복막 부분이 이러한 부위가 관련되는 경우마다 평가된다면 이는 최상이다.
- [0435] 표적 병변은 연구 평가 계획에 따라 기준선에서 측정되고 기록되었다. 단면 직경 (최대 단면 직경, 즉, LD × LPD)은 각 표적 병변에 대해 (cm 단위로) 기록되었다. 각 표적 병변 그리고 모든 표적 병변에 대해 전체 생성물 (SPD) (단위 cm^2)에 대한 생성물의 수직 직경 (PPD) (단위 cm^2)을 계산하고, 기록하였다. 기준선 SPD는 참조로서 사용되었고, 이에 의해 객관적인 종양 반응을 치료 과정에서 특성화하였다. 개개의 병변의 최저 LD 및 최저 SPD는 참조로서 사용될 것이고, 이에 의해 CLL 진행이 특성화될 것이다. 모든 LD 및 LPD 직경은 센티미터로 기록되었고, 모든 PPD 및 SPD는 제곱센티미터로 기록되었다.
- [0436] 결절 덩어리는 이것이 비정상적이면서 기준선에서 측정가능한 경우에 결절 표적 병변으로서 선택될 수 있다. 림프절 병변은 이것이 > 1.5 cm인 단일 직경을 가지는 경우에 비정상적인 것으로 고려되고, 이것이 ≥ 1.0 cm인 LD 및 ≥ 1.0 cm인 LPD를 갖는 단면에서 정확하게 측정될 수 있는 2개의 수직 직경을 가지는 경우에 측정가능한 것으로 고려된다.
- [0437] 추적 시점에서, 개개의 병변에 대한 LD 및 모든 결절 표적 병변의 SPD를 고려하였다. 하나 또는 두 직경 >0 cm 및 < 1.0 cm을 갖는 결절 표적 병변이 신뢰성 있게 측정될 수 없기 때문에, 1.0 cm의 디폴트 값을 이러한 기준을 충족하는 각각의 직경에 대해 할당하였고, 생성된 PPD는 SPD 계산시에 사용하였다. 이러한 관습에 기초하여, CR은 SPD 값이 >0 cm^2 이더라도 (즉, 모든 림프절이 < 1.0 cm^2 로 측정되더라도) 달성될 수 있다.
- [0438] LD가 >1.5 cm으로, LPD가 >1.0 cm로 측정되는 새로운 결절은 진행성 질환 (PD)으로 고려하였다.
- [0439] 큰 림프절 결절 덩어리가 다중 성분으로 나누어지는 경우에, 크기와 무관하게 모든 하위성분은 SPD의 계산시에 사용하였다. 병변의 진행은 하위-성분의 SPD를 기반으로 하였다. 병변 하위-성분은 계산된 실제의 PPD를 가질 것이다. 유사하게는, 가시적이지만 그러나 비정상적이거나 측정가능하지 않은 병변 하위-성분은 SPD의 계산시에 사용된 1.0 cm^2 (1.0 cm × 1.0 cm)의 디폴트 PPD를 가질 것이다.
- [0440] 병변이 합쳐지는 경우, 병변들 사이의 경계가 확립되어 이로써 각 개개의 병변의 LD는 지속하여 측정될 수

있다. 병변이 이들 경계로 분리되지 않을 수 있는 방식으로 합쳐지는 경우에, 새로운 합쳐진 병변은 2차원적으로 측정되었다.

[0441] 비장 및 간

[0442] 비장 및 간 모두가 기준선에서 연구 평가 계획에 따라 CT/MRI 스캔 및 물리적 시험에 의해 평가되었다. 각각의 장기의 가장 긴 수직 크기 (LVD)의 최저 값 및 기준선은 참조로 사용되어 추가로 치료 과정에서 CLL의 측정가능한 치수의 객관적인 종양 반응을 특성화하였다. 모든 비장 및 간 LVD 측정은 센티미터로 기록되었다.

[0443] 이미지형성에 의해, 비장은 LVD가 >12 cm인 경우에 확장된 것으로 고려되었고, LVD는 비장이 절편의 두께를 시각화된 절편의 수에 곱하여 얻었다 (예를 들어, 비장이 0.5-cm 두께로의 14개의 인접한 단면 이미지에서 보여지는 경우, LVD는 7 cm로 기록된다).

[0444] 기준선 또는 최저 비장 LVD에서 비장비대증을 갖는 환자의 경우, 비장의 각각의 반응 및 진행 평가는 총 비장 LVD에 대한 변화가 아닌 기준선 또는 최저점에서의 비장의 확장에 대한 변화만으로 고려되었다.

[0445] 그것의 LVD에서의 비장의 확장시 기준선으로부터의 50% 감소 (최소 2 cm 감소) 및 이미지화에 의한 ≤ 12 cm로의 감소가 비장비대증 반응의 증명을 위해 필요하였다. 반대로, 최저점으로부터 $\geq 50\%$ 까지의 비장 확장에서의 증가 (2 cm의 최소 증가)가 비장 진행의 증명을 위해 필요하였다. 이미지화에 의해, 간은 이의 LVD가 >18 cm인 경우에 확장된 것으로 고려되었다.

[0446] 그것의 LVD에서의 간의 확장시 기준선으로부터의 50% 감소 (최소 2 cm 감소) 또는 ≤ 18 cm로의 감소가 간비대증 반응의 증명을 위해 필요하였다. 반대로, 최저점으로부터 $\geq 50\%$ 까지의 간 확장에서의 증가 (2 cm의 최소 증가)가 간 진행의 증명을 위해 필요하였다.

[0447] 비-표적 병변

[0448] 표적 병변으로서 정량화를 위해 선택되지 않은 임의의 다른 측정가능한 및 비정상 결절 병변은 비-표적 병변으로 고려되었다. 또한, CLL의 비-측정가능한 증거, 예컨대 모두 직경 <1.0 cm을 갖는 결절 병변, 추가의-결절 병변, 뼈 병변, 연수막성 질환, 복수, 늑막 또는 심장주위 삼출, 피부 또는 폐의 임파선염, 확인되지 않고, 이미지화 기술이 후속되지 않은 복부 덩어리, 낭포성 병변, 이전에 조사된 병변, 및 인공물을 갖는 병변은 비-표적 질환으로 고려되었다.

[0449] 비-표적 질환의 존재 또는 부재는 치료 과정에서 기준선에서 그리고 명시된 간격에서 기록하였다. 존재하는 경우, 기준선에서, 최대 6개의 비-표적 병변이 기록될 것이다. 기준선에서의 비-표적 질환은 치료 과정에서 객관적인 종양 반응의 평가 동안 CLL의 퇴행 또는 진행을 추가로 특성화하기 위해 일반 참조로 사용하였다. 측정은 요구되지 않았고, 이러한 병변은 "존재" 또는 "부재"가 뒤따랐다.

[0450] 종양 반응 및 진행의 정의

[0451] 완전한 반응 (CR)에 대한 기준을 충족시키기 위해서, 모든 하기 기준이 충족되어야 하였다:

[0452] (1) 새로운 질환의 증거 없음.

[0453] (2) $<4 \times 10^9/L$ 의 말초 혈액에서의 ALC.

[0454] (3) LD의 ≤ 1.5 cm의 정상 크기로의 모든 표적 결절 덩어리의 회귀.

[0455] (4) 정상 비장 및 간 크기.

[0456] (5) 모든 결절 비-표적 질환의 정상으로의 회귀 및 모든 검출가능한 것의 소멸.

[0457] (6) 비-결절, 비-표적 질환.

[0458] (7) 림프계 세포인 유핵 세포의 $<30\%$ 로 정의된 형태적 음성 골수 및 나이에 대해 정상세포성인 골수 샘플에서의 림프계 결절 없음.

[0459] (8) 하기 모든 기준을 충족하는 말초 혈구 수치:

[0460] (i) 외인성 성장 인자 (예를 들어, G-CSF)가 필요 없는 $ANC >1.5 \times 10^9/L$;

[0461] (ii) 외인성 성장 인자가 필요 없는 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/L$;

- [0462] (iii) 적혈구 수혈 또는 외인성 성장 인자 (예를 들어, 에리트로포이에틴)가 필요 없는 헤모글로빈 ≥ 110 g/L (11.0 g/dL).
- [0463] CR (골수 기준 포함)에 대한 모든 기준을 충족시키지만, 지속적 빈혈, 혈소판감소증, 또는 호중구감소증 또는 저세포 골수 (진행 중인 약물 독성 (및 CLL에 대한 것은 아님) 이전에 관련됨)을 갖는 환자는 불완전한 골수 회복 (CRi)을 갖는 CR로서 고려되었다.
- [0464] 부분적인 반응 (PR)에 대한 기준을 충족시키기 위해, 모든 하기 기준이 충족되어야 하였다:
- [0465] (1) 새로운 질환의 증거 없음.
- [0466] (2) 하기 기준의 2개 이상을 충족시키는 질환 상태에서의 변화, 단, 유일한 1개의 기준을 필요로 하는 2개의 예외: 1) 림프절병증만이 기준선에서 존재하고; 2) 림프절병증 및 림프구증가증만이 기준선에서 존재한다. 이 2개의 경우에서, 림프절병증은 하기 명시된 범위로 개선되어야 한다:
- [0467] (i) 기준선 림프구증가증 ($ALC \geq 4 \times 10^9/L$)을 갖는 환자에서, 기준선으로부터 $\geq 50\%$ 까지의 말초 혈액 ALC에서의 감소 또는 $< 4 \times 10^9/L$ 로의 감소;
- [0468] (ii) 상기 표적 결절 병변의 SPD에서의 기준선으로부터의 $\geq 50\%$ 까지의 감소;
- [0469] (iii) 기준선에서의 비장의 확장을 갖는 환자에서, 상기 정의된 바와 같은 비장비대증 반응;
- [0470] (iv) 기준선에서의 간의 확장을 갖는 환자에서, 상기 정의된 바와 같은 간비대 반응;
- [0471] (v) CLL 골수 침윤물 또는 B-림프양 결절에서의 기준선으로부터의 $\geq 50\%$ 까지의 감소;
- [0472] (3) 최종적인 PD에 대한 기준을 충족시키는 악화되는 표적, 비장, 간, 또는 비-표적 질환이 없음.
- [0473] (4) 하기 기준 중 하나를 충족시키는 말초 혈구 수:
- [0474] (i) 외인성 성장 인자 (예를 들어, G-CSF)가 필요 없는 $ANC > 1.5 \times 10^9/L$ 또는 기준선 초과 $> 50\%$ 증가;
- [0475] (ii) 외인성 성장 인자가 필요 없는 혈소판 수 $> 100 \times 10^9/L$ 또는 기준선 초과 $> 50\%$ 증가;
- [0476] (iii) 적혈구 수혈 또는 외인성 성장 인자 (예를 들어, 에리트로포이에틴)가 필요 없는 헤모글로빈 > 110 g/L (11.0 g/dL) 또는 기준선 초과 $> 50\%$ 증가;
- [0477] 안정한 질환 (SD)에 대한 기준을 충족시키기 위해, 모든 하기 기준이 충족되어야 하였다:
- [0478] (1) 새로운 질환의 증거 없음.
- [0479] (2) PR에 대해 정량화하기 위한 종양 수축의 충분한 입증 또는 질환 (PD)의 최종적인 진행에 대해 정량화하기 위한 종양 성장의 충분한 입증이 존재하지 않음.
- [0480] 임의의 하기 사건의 발생은 최종적인 PD를 나타내었다:
- [0481] (1) 임의의 새로운 질환의 증거:
- [0482] (i) LD가 > 1.5 cm로 그리고 LPD가 > 1.0 cm으로 측정되는 새로운 결절;
- [0483] (ii) 새로운 또는 재발성 비장비대증, 14 cm의 최소 LVD를 가짐;
- [0484] (iii) 새로운 또는 재발성 간비대증, 20 cm의 최소 LVD;
- [0485] (iv) 분해된 추가의-결절 병변의 명백한 출현;
- [0486] (v) 임의의 크기의 새로운 명백한 추가의-결절 병변;
- [0487] (vi) *새로운 비-표적 질환 (예를 들어, 삼출, 복수, 또는 CLL과 관련된 다른 장기 이상).
- [0488] *단리된 새로운 삼출, 복수, 또는 다른 장기 비정상은 조직학적으로 확인되지 않는 한, PD 단독만으로 충분하게 입증되지 않는다. 따라서, PD가 분명한 새로운 질환의 유일한 징후인 경우에 이의 증명은 이루어지지 않을 것이다.
- [0489] (2) 악화되는 표적 병변, 비장 또는 간, 또는 비-표적 질환의 증거:

- [0490] (i) 표적 병변의 SPD에서의 최저로부터의 $\geq 50\%$ 까지의 최저로부터의 증가;
- [0491] (ii) 개개의 결절의 LD에서의 $\geq 50\%$ 까지의 최저로부터의 증가 또는 >1.5 cm의 LD 및 >1.0 cm의 LPD를 현재 갖는 추가-결절 덩어리;
- [0492] (iii) 비장 진행, 최저로부터 $\geq 50\%$ 까지의 비장 확장에서의 증가로 정의됨 (최소 2 cm 증가 및 14 cm의 최소 LVD);
- [0493] (iv) 간 진행, 최저로부터 $\geq 50\%$ 까지의 간 확장에서의 증가로 정의됨 (최소 2 cm 증가 및 20 cm의 최소 LVD);
- [0494] (v) 비-표적 질환 (예를 들어, 삼출, 복수, 또는 CLL과 관련된 다른 장기 이상)의 크기에서의 명백한 증가;
- [0495] (vi) 생검에 의해 확립된 보다 공격적인 조직학 (예를 들어, 리히터 증후군)으로의 전환 (생검의 일자는 환자가 CLL 진행의 초기 객관적인 문서화가 없는 경우에 CLL 진행의 일자로 고려됨).
- [0496] (3) CLL에 기인하나, 자가면역 현상에 기인하지 않고, 클론 CLL 세포의 침윤물을 나타내는 골수 생검에 의해 확인된 혈소판 수 또는 헤모글로빈에서의 감소:
- [0497] (i) 현재 혈소판 수는 $<100 \times 10^9/L$ 이고, 연구중인 최고 혈소판 수로부터 $>50\%$ 까지의 감소가 존재하였다.
- [0498] (ii) 현재 헤모글로빈은 <110 g/L (11.0 g/dL)이고, 연구중인 최고 헤모글로빈으로부터 >20 g/L (2 g/dL)까지의 감소가 존재하였다.
- [0499] 실제 진행이 존재하는지 여부와 관련된 불활성성이 존재하는 경우, 환자는 연구 치료를 계속 받았으며, IRC에 의한 진행 상태의 확인과 함께 밀접한 관찰 하에 유지시켰다. 특히, 악화되는 CLL의 객관적인 증거 없는 전신 증상의 악화는 최종적인 질환 진행으로 고려되지 않았고; 이러한 환자에서, 전신 증상에 대한 CLL-관련된 및 비-CLL-관련된 원인 모두가 고려되었다.
- [0500] (예를 들어, 병발성 질병에 대한) 연구 치료의 일시적 중단 과정에서의 질환의 악화는 반드시 연구 치료에 대한 내성을 나타내지 않았다. 이러한 예에서, CT/MRI 또는 다른 관련된 평가는 최종적인 질환 진행이 발생되었는지 여부를 문서화하기 위해 고려되었다. 후속 평가가 환자가 지속적인 최종 CLL 진행을 겪고 있는것을 제시하는 경우에, 진행 일자는 진행이 최초로 객관적으로 문서화된 시점이었다.
- [0501] PD의 증거를 가지지 않는 환자에서, 하기 조건 중 임의의 발생이 평가가능하지 않은 (NE) 하기의 경우의 반응 상태를 나타내었다:
- [0502] (1) 이미지가 없거나 또는 부적절한 또는 누락된 이미지가 존재한다.
- [0503] (2) 간 및 비장의 이미지는 그 시점에서 누락된다 (단, 비장 이미지의 부재는 비장절제를 겪은 것으로 공지된 환자에서의 NE 지정을 초래하지 않을 것이다)
- [0504] **결과:**
- [0505] 10명의 환자가 초기에 치료되었다: CLL을 가진 9명 (100 mg 펌프로 집단 내의 3명 및 200 mg 펌프로 집단 내의 6명) 및 리히터 형질전환을 가진 1명 (100 mg 펌프로 집단). 이러한 실시예는 안전성 및 효능에 대해 평가가능한 9 CLL pts에 대해 보고한다. 기준선 인구통계는 하기와 같았다: 남성/암컷 (5/4), 중위 연령 71 년 (60-81 범위), 중앙 선행 요법 1 (1-3), 78% 난치성. 56%를 연구 등록 이전에 BTK 억제제 (이브루티닙 또는 아칼라브루티닙)로 치료하였고, 이들 모두는 BTK 요법에 대해 난치성이었다. 78%는 적어도 1의 고위험성 유전적 불능 (del17p, del11q, TP53 mut, Notch1 mut 또는 복잡한 핵형)을 가진다. 사이클 3-6 과정에서의 모든 등급 및 등급 ≥ 3 부작용 (AE) (움브라리십 토실레이트, 우블리톡시맙, 및 펌프로 조합)은 표 7에 열거되어 있다. 중요한 것으로, 단 하나의 용량 제한 독성 (DLT)이 발생되었고 (ALT/AST 상승 - 200 mg 펌프로 집단), 이는 6명의 환자에 대한 팽창을 유발하였고, 보고된 추가적인 DLT는 가지지 않았다. 최대 허용가능한 용량 (MTD)이 도달되지 않았고, 이에 따라 일차 연구 중점에 이르렀다. 예상된 등급 ≥ 3 PI3K-델타-관련 독성에서의 증가 (폐렴, 결장염, 및 아미노전이효소증가 (1 사건) 포함)가 관찰되지 않았다. ORR은 비-BTK 난치성 환자 (3/4)에 대해 75%이었고, BTK 난치 환자 (3/5)에서 60%이었다.
- [0506] 이러한 분석의 시점에서, 단 하나의 환자 경험있는 진행성 질환 (PD)이 관찰되고 사망은 관찰되지 않았다 (도 7). 9명의 환자 중 8명은 후속 추적 (4 - 21+ 개월 범위)에서의 연구에서 유지된다. 중요한 것은, 환자 1은 유지 단계에 참여하는 것으로 선출되지 않았고, 요법을 받지 않고 21+ 개월 지속 중인 무진행 생존 (PFS)을 달성하였다. 도 8은 모든 9명의 CLL 연구 환자에 대한 "수형선수 플롯"을 포함한다. 4명의 환자는 상세한 상관적인

분석을 가졌다. 한 환자에서는 펌프로의 치료후 골수에서 PD-L1/PD-L2를 발현하는 CLL 세포의 20배 증가가 있었다. 주요 T 세포 하위세트 (Tregs 포함) 및 PD1 수준의 비율은 요법 과정에서 현저하게 변화되지 않았다.

[표 7] 움브라리십 토실레이트 + 우블리톡시맙 + 펌프로 (n=9)로의 사이클 3-6 과정에서 모든 인과관계 부작용 (AE) (모든 등급 > 20% 및 모든 등급 3/4 AE)

부작용 (AE)	모든 등급(N)	모든 등급(%)	등급 3/4 (N)	등급 3/4 (%)
호중구 감소증	4	44	3	33
기침	4	44		
백혈구 감소증	3	33	1	11
감소된 식용	3	33		
빈혈	2	22	1	11
혈액 ALK 포스파타아제 증가	2	22		
오한	2	22		
피로	2	22		
두통	2	22		
감상선기능저하증	2	22		
부종	2	22		
입인두통증	2	22		
발진	2	22		
혈소판 감소증	2	22		
AST/ALT 증가	1	11	1	11

결론:

이것은 CLL을 가진 환자에서의 항-PD-1 요법과 조합하여 연구된 PI3K-δ 억제제의 최초 보고서이다. 움브라리십 토실레이트 + 우블리톡시맙 + 펌프로의 삼중 조합은 BTK 억제제 요법에 대해 난치성인 환자에서의 지속적인 반응에 대해 잘 허용되었다. 등록은 CLL 및 리히터의 형질전환 집단 모두에서 진행된다.

실시예 2- B-세포 악성종양을 가진 환자를 치료하기 위한 우블리톡시맙, TGR-1202, 및 아테졸리주맙의 조합

연구 설계

I/II상 임상 연구에서는 우블리톡시맙, TGR-1202, 및 아테졸리주맙은 요법이 요구되는 재발성 또는 난치성 질환을 가진 자를 포함하여 B-세포 악성종양 (예를 들어, CLL, NHL)을 가진 환자에게 투여된다. 상기 연구는 재발성-난치성 B-세포 악성종양을 가진 환자에서 우블리톡시맙 + TGR-1202의 조합 유도 치료 이후의 TGR-1202 + 우블리톡시맙 + 아테졸리주맙의 안전성을 결정하기 위해 수행된다.

연구는 또한 재발성-난치성 B-세포 악성종양을 가진 환자에서 우블리톡시맙 + TGR-1202의 조합 유도 치료 이후의 TGR-1202 + 우블리톡시맙 + 아테졸리주맙의 임상 효능을 평가한다. 상기 효능은 이러한 집단에 대해 전체적인 반응 속도, 완전한 반응 속도, 및 무진행 생존으로서 측정될 것이다.

항종양 반응의 투약 계획 및 평가는 실시예 1에 기재된 바와 같고, 단, 항-PD-L1 항체, 아테졸리주맙은 항-PD-1 항체, 펌프로리주맙 대신에 치료 단계에서 투여된다. 이와 관련하여, 유도 및 치료 단계에서의 우블리톡시맙 및 TGR-1202에 대한 투약량은 실시예 1에 기재된 바와 동일한 한편, 치료 단계에서의 항-PD-L1 항체, 아테졸리주맙에 대한 투약량은 하기와 같다:

용량 수준 1: 아테졸리주맙: 요법의 4 사이클 동안 매3주마다 600 mg IV 주입. 아테졸리주맙은 각각의 21일 주기의 1일차에 투여된다.

용량 수준 2: 아테졸리주맙: 요법의 4 사이클 동안 매3주마다 1200 mg IV 주입. 아테졸리주맙은 각각의 21일 주기의 1일차에 투여된다.

실시예 3- B-세포 악성종양을 가진 환자의 치료를 위한 (유도 단계 없는) 우블리톡시맙, TGR-1202, 및 아테졸리주맙의 조합

- [0519] 연구 설계
- [0520] I/II상 임상 연구에서, 우블리투시맙, TGR-1202, 및 아테졸리주맙은 요법을 필요로 하는 재발성, 난치성, 또는 공격적인 질환을 가진 자를 포함하여 B-세포 악성종양 (예를 들어, CLL, NHL, 리히터의 형질 전환)을 갖는 환자에게 투여된다. 상기 연구는 재발성-난치성 B-세포 악성종양을 갖는 환자에서의 우블리투시맙 + TGR-1202의 조합 유도 없는 TGR-1202 + 우블리투시맙 + 아테졸리주맙의 삼중 조합의 안전성을 결정하기 위해 수행된다.
- [0521] 또한, 상기 연구는 재발성-난치성 B-세포 악성종양을 갖는 환자에서의 우블리투시맙 + TGR-1202의 조합 유도 없는 TGR-1202 + 우블리투시맙 + 아테졸리주맙의 삼중 조합의 임상 효능을 평가한다. 상기 효능은 이러한 집단에 대해 전체적인 반응 속도, 완전한 반응 속도, 및 무진행 생존으로서 측정될 것이다. 항종양 반응의 평가는 실시예 1에 보고된 바와 같이 수행될 것이다.
- [0522] 유도 단계가 없기 때문에, 이러한 삼중 조합에 대한 투약 계획은 항-PD-L1 항체, 아테졸리주맙이 항-PD-1 항체, 캄브롤리주맙 대신에 투여된다. 또한, 실시예 1과는 달리 모든 3개의 제제 (TGR-1202 + 우블리투시맙 + 아테졸리주맙)가 사이클 1의 1일차에 함께 투여된다. 우블리투시맙 및 TGR-1202에 대한 투약량은 실시예 1에 기재된 바와 동일하며, 항-PD-L1 항체, 아테졸리주맙에 대한 투약량은 실시예 2에 기재된 바와 동일하다.
- [0523] **실시예 4 - 최적화된 PD-L1 항체의 생산**
- [0524] 항원은 Pierce 사제의 EZ-링크 설포-NHS-바이오티닐화 키트(EZ-Link Sulfo-NHS-Biotinylation Kit)를 사용하여 바이오티닐화되었다. 염소 항-인간 F(ab')₂ 카파-FITC (LC-FITC), 엑스트라비딘-PE (EA-PE), 및 스트렙타비딘-633 (SA-633)을 각각 서던 바이오테크(Southern Biotech), 시그마(Sigma), 및 몰레큘라 프로브(Molecular Probes)로부터 구하였다. 스트렙타비딘 마이크로비드 및 MACS LC 분리 칼럼을 밀테니 바이오테크(Miltenyi Biotec)로부터 구매하였다.
- [0525] 친화성 성숙
- [0526] 미접촉 클론의 결합 최적화를 3개의 성숙 전략을 이용하여 수행하였다: VH CDRH1/CDRH2의 다양화, VH 유전자의 PCR 돌연변이유발, 및 CDRH3 상의 포커스를 갖는 VH 돌연변이유발.
- [0527] CTI-07 제동
- [0528] 최적화의 제1 사이클은 CTI-07 VH 유전자가 당업계에 공지된 기술을 사용하여 돌연변이유발 PCR에 의해 다양화되는 라이브러리로부터의 개선된 결합체의 선택에 집중된다. 라운드 1: 선택은 효모의 표면 상에 전장 CTI-07 IgG의 VH 돌연변이된 형태를 나타냄으로써 수행되었다. 이들 라이브러리는 100 nM 바이오티닐화된 PD-L1과 함께 배양되었고, 이후 항-LC FITC 시약 (IgG 발현) 및 SA-633 (항원 결합의 검출)에 의한 IgG 발현 및 프로피듐 요오드 염색에 의한 생존가능한 세포를 검출하였다. 최상부 항원 결합/IgG 발현 세포는 FACS에 의해 선택되었다. 라운드 2: 선택은 라운드 1과 같이 수행되었으나, 항원 결합의 식별을 위해 10 nM 바이오티닐화된 PD-L1을 사용하였다. 라운드 3: 라이브러리 발현은 라운드 1 및 2와 같이 수행되었다. 라운드 3은 선택 결과로부터 비-특이적 항체를 제거하기 위해 폴리-특이성 시약 (PSR)의 사용을 DLDDYD하였다 (문헌[Xu, Y. *et.al.*, *PEDS* 26:663-670 (2013)]). 이들 라이브러리는 바이오티닐화된 PSR 시약의 1:10 희석물을 사용하여 배양하였고, IgG 발현은 항-LC FITC 시약 (IgG 발현)에 의해 검출되었고, PSR 결합은 EA-PE (항원 결합의 검출)에 의해 검출되었고, 생존가중 세포는 프로피듐 요오드 염색에 의해 검출되었다. IgG 양성, PSR 음성, PI 음성 세포의 상위 1-2%가 분류되었고, 라운드 4에 대해 실시되었다. 라운드 4: 선택은 라운드 2와 같이 수행되었으나, 항원 결합의 식별을 위해 1 nM 바이오티닐화된 PD-L1을 사용하였다. 최상부 클론을 플레이팅시켰고, 특유의 IgG 서열을 결정하기 위해 서열분석하였다. 특유의 IgG 서열은 항체 생산, 정제, 및 특성규명을 위해 제출되었다.
- [0529] 최적화의 제2 사이클은 CDRH3 내의 돌연변이유발 속도를 증가시키기 위해 축퇴성 CDRH3 올리고를 이용하면서 VH 유전자가 돌연변이유발 PCR에 의해 다양화된 라이브러리로부터의 개선된 결합체의 선택에 집중하였다. 이러한 증폭 기술은 당업계에 공지된 기술을 사용하여 수행되었다. 라운드 1: 선택은 효모의 표면 상에 전장 모체 IgG의 VH 돌연변이된 형태를 나타냄으로써 수행되었다. 이러한 라이브러리는 10 nM 바이오티닐화된 PD-L1과 함께 배양되었고, 이후 항-LC FITC 시약 (IgG 발현) 및 SA-633 (항원 결합의 검출)에 의해 IgG 발현을 검출하였고, 프로피듐 요오드 염색에 의해 생존가중 세포를 검출하였다. 최상부 항원 결합/IgG 발현 세포는 FACS에 의해 선택되었다. 라운드 2: 선택은 라운드 1과 같이 수행되었으나, 항원 결합의 식별을 위해 2 nM 바이오티닐화된 PD-L1을 사용하였다. 최상부 클론을 플레이팅시켰고, 특유의 IgG 서열을 결정하기 위해 서열분석하였다. 특유의 IgG 서열은 항체 생산, 정제, 및 특성규명을 위해 제출되었다.

[0530] CTI-09 계통

[0531] CTI-09 최적화는 CDRH1 및 CDRH2 다각화(variegation)의 사용을 이용하였다: CTI-09의 CDRH3은 PCR에 의해 증폭되었고, 그 다음 1×10^8 의 다양성의 CDRH1 및 CDRH2 변이체를 갖는 사전제조된 벡터 라이브러리로 재조합되었다. 라운드 1: 선택은 효모의 표면 상에 전장 CTI-09 IgG의 VH 돌연변이된 형태를 나타냄으로써 수행되었다. 이들 라이브러리는 100 nM 바이오티닐화된 PD-L1과 함께 배양되었다. 항원 양성 세포는 Miltenyi MACS 시스템을 통해 자기 분리에 의해 선택되었다. 요약하자면, b-PD-L1과 함께 배양된 라이브러리는 스트렙타비딘 자기 비드와 함께 배양되었다. 효모/비드 복합체는 MACS LS 칼럼 상에서 포집하였고, 비표지된 세포를 폐기물에 통과시켰다. b-PD-L1 결합 세포는 이후 선택 과정의 라운드 2에 대한 증식용 매질에서 용출되었다. 라운드 2: 선택은 효모의 표면 상에 전장 CTI-07 IgG의 VH 돌연변이된 형태를 나타냄으로써 수행되었다. 이들 라이브러리는 20 nM 바이오티닐화된 PD-L1과 함께 배양되었고, 이후 항-LC FITC 시약 (IgG 발현) 및 SA-633 (항원 결합의 검출)에 의해 IgG 발현을 검출하고, 프로피듐 요오드 염색에 의해 생존가중 세포를 검출하였다. 최상부 항원 결합/IgG 발현 세포는 FACS에 의해 선택되었다. 라운드 3: 라이브러리 발현은 라운드 1 및 2와 같이 수행되었다. 라운드 3은 다중-특이적 시약 (PSR)의 사용을 이용하여 선택 결과로부터 비-특이적 항체를 제거하였다 (문헌[Xu *et al.*,], 상동). 이들 라이브러리는 바이오티닐화된 PSR 시약의 1:10 희석물과 함께 배양하였고, IgG 발현은 항-LC FITC 시약 (IgG 발현)에 의해 검출되었고, PSR 결합은 EA-PE (항원 결합의 검출)에 의해 검출되었고, 프로피듐 요오드 염색에 의해 생존가중 세포를 검출하였다. IgG 양성, PSR 음성, PI 음성 세포의 상위 1-2%를 분류하였고, 라운드 4에 대해 실시하였다. 라운드 4: 유도된 라운드 3 결과물을 20 nM b-PD-L1과 함께 배양하였다. 세포를 펠릿화하고, 세정하여 임의의 나머지 b-PD-L1을 제거하였다. 이러한 세포 펠릿은 1 μ M 비표지된 PD-L1에 재현탁시켰다. 상부 항원 결합체는 시간에 따라 b-PD-L1 항원을 보유하는 이의 능력으로 구분되었다. 상부 클론을 플레이팅시켰고, 특유의 IgG 서열을 결정하기 위해 서열분석하였다. 특유의 IgG 서열은 항체 생산, 정제, 및 특성규명을 위해 제출되었다.

[0532] 항체 생산 및 정제

[0533] 효모 클론을 포화까지 성장시켰고, 그 다음 진탕시키면서 30℃에서 48시간 동안 유도시켰다. 유도 이후, 효모 세포는 펠릿화되고, 상청액이 정제를 위해 수확되었다. IgG를 단백질 A 칼럼을 사용하여 정제하였고, 아세트산, pH 2.0로 용출시켰다. Fab 절편을 파파인 소화에 의해 생성하였고, KappaSelect (GE 헬스케어 라이프사이언스) 상에서 정제하였다.

[0534] **실시예 5 - PD-L1 항체로의 경쟁적 FACS**

[0535] 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포를 PD-L1 발현 벡터로 형질전환시켰고, 이후 단백질 (PD-L1+ 세포)의 발현을 위해 선택하였다. CHO 세포는 1시간 동안 1 μ g/ml 바이오틴-표지된 PD-1로 인큐베이션시켰다.

[0536] 바이오틴-표지된 PD-1과의 배양 이후, 항-PD-L1 항체를 10 μ M/ml로 시작하여 4-배 희석으로의 상청액에 첨가하였고, 1시간 동안 배양시켰다. 세포를 세정하고, 그 다음 스트렙타비딘-PE와 접촉시켰다. 스트렙타비딘-PE 염색은 유세포측정에 의해 분석하여 항-PD-L1 항체에 의한 PD-1 결합의 억제 백분율을 결정하였다.

[0537] [표 8]

	임상 대조군 mAb	CTI-09	CTI-48	CTI-50	CTI-58
IC ₅₀ ,g/ml	9.19e-007	4.156e-005	9.985e-007	1.037e-006	3.463e-006

[0538]

[0539] 임상 대조군 mAb (서열번호: 83로 표시되는 VH 도메인 및 서열번호:84로 표시되는 VL 도메인으로 정의됨), CTI-09, CTI-48, CTI-50, 및 CTI-58을 포함하는 다수의 항체에 대한 IC₅₀ 값이 계산되었고, 표 8에서 찾을 수 있다. 도 1은 본 연구의 결과를 나타낸다.

[0540] **실시예 6 - 항체 결합 동력학, 특이성, 및 선택성**

[0541] 옥텟 데이터 분석을 항체 결합 동력학을 평가하기 위해 친화성 측정을 결정하는데 사용하였다. 2 mL의 장입 샘플을 키네틱 버퍼 중의 20 μ g/mL (디폴트 농도)로 제조하였다. 96-웰 플레이트로의 적어도 200 μ L의 분취액. 샘플에 대한 농도 범위는 (이용가능한 경우에) 96-웰 플레이트의 추정된 K_D에 기초하였다. 일반적으로, 연속 희석물은 0.1 K_D 내지 10 K_D의 범위이었다. 7-포인트 희석물을 샘플 희석제로서 키네틱 버퍼를 사용하여 샘플 칼럼에

서 제조하였다. 샘플 칼럼의 마지막 웰을 데이터 분석에서 후기에 참조로 사용하였고, 단지 키네틱 버퍼만을 함유하여야 한다.

바이오센서는 실온에서 10분 동안 키네틱 버퍼 (1x PBS, 0.1% BSA, 0.02% Tween20, 0.05% 아지드화나트륨) 중에 수화되었다.

[표 9]

샘플 식별번호	장입 샘플 식별번호	$K_D(M)$	$k_{on}(l/Ms)$	$k_{dis}(l/s)$
huPDL1	CTI-48	8.47E-10	7.20E+05	6.10E-04
msPDL1	CTI-48	N/A	N/A	N/A
cynoPDL1	CTI-48	5.55E-10	1.14E+06	6.35E-04

하나의 예시적인 항-PD-L1 항체, CTI-48의 동력학 값은 표 9에서 찾을 수 있다. 실험 결과는 도 2에 나타나 있다.

실시예 7 - 항체 결합 친화도

ForteBio 친화도 측정은 일반적으로 종래에 기재된 바와 같이 수행하였다 (예를 들어, 문헌[Estep, P. 등, *mAbs* 5:270-278 (2013)]을 참조한다). 간략하게는, ForteBio 친화도 측정은 AHQ 센서 상에서 장입된 IgG 온라인에 의해 수행되었다. 센서는 검정 버퍼에서 30분 동안 오프-라인에서 평형화되었고, 이후 기준선 확립을 위해 60초 동안 온라인으로 모니터링하였다. 장입된 IgG를 갖는 센서는 5분 동안 100 nM 항원에 대해 노출되었고; 이후, 이들은 오프-레이트 측정을 위해 5분 동안 검정 버퍼로 옮겼다. 동력학은 1:1 결합 모델을 사용하여 분석하였다.

[표 10]

Ab 명칭	VH CDR3 계통	IgG K_D (M) 1가	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
CTI-09	1	N.B.		
CTI-48	1	8.24E-10	7.68E+05	6.33E-04
CTI-49	1	2.31E-09	7.28E+05	1.68E-03
CTI-76	1	8.24E-09	6.62E+05	5.45E-03
CTI-77	1	3.25E-09	5.44E+05	1.77E-03
CTI-78	1	3.46E-09	6.18E+05	2.14E-03
CTI-50	1	1.91E-09	7.94E+05	1.52E-03
CTI-07	2	7.97E-08	4.92E+05	3.92E-02
CTI-58	2	2.41E-08	4.61E+05	1.11E-02
임상 대조군 mAb	NA	9.5E-10		
CTI-57	2	8.6E-10	5.2E+05	4.5E-04
CTI-97	1	1.82E-09	5.11E+05	9.28E-04
CTI-98	1	1.70E-09	5.02E+05	8.52E-04

다수의 예시적인 PD-L1 항원에 대한 결합 값은 표 10에 나타나 있다 (N.B. = 결합 없음).

실시예 8 - 항-PD-L1 항체의 ADCC 활성

리포터 생물검정은 개시된 항-PD-L1 항체의 항체-의존적 세포-매개 세포독성 (ADCC)을 결정하기 위해 수행되었다. 상기 검정은 SUDHL-1 림프종 세포 및 공여체 PBMC를 이용하였다. 다양한 항체를 1 또는 3 $\mu g/ml$ 의 농도에 서 시험하였다.

도 3에서의 예시적인 항-PD-L1 항체 CTI-48에 대해 나타난 본 연구의 결과는 개시된 항체와의 4시간 배양 이후 세포독성 백분율로 표시된다.

실시예 9 - 면역차단 리포터 검정

면역차단 검정을 96 웰 플레이트에서 PD1/PD-L1 차단 검정 키트 (Promega, CS187111)를 사용하여 수행하였다. 3 개의 주요 사건이 검정시 발생한다. 사건 1: TCR - 매개된 NFAT 활성화가 조작된 Jurkat PD-1 효과기 세포 및 aAPC (인공 항원 제시 세포) PD-L1 세포가 TCR/TCR 활성화제 상호작용을 통해 결합되는 경우에 발생된다. 사건 2: 차단 항체가 존재하지 않는 경우에 PD-1:PD-L1 결합에 의한 NFAT 신호의 억제. 사건 3: 항-PD-1 또는 항-PD-L1

차단 항체의 첨가에 의한 NFAT 신호의 복구.

[0556] 검정 하루 전에 25 mL의 세포 회수 매질 (10% FBS/F-12)을 22.5 mL F-12에 2.5 mL FBS를 첨가함으로써 해동-및-사용(Thaw-and-Use) PD-L1 세포에 대한 50 mL 원뿔형 튜브에서 제조하였다. 해동-및-사용 PD-L1 세포 (CS187103)의 하나의 바이알을 냉동고 저장으로부터 빼내어 드라이아이스 상의 벤치로 옮겼다. 바이알은 37℃ 수조에서 세포가 막 해동될 때까지 (약 3-4분) 해동시켰다. 세포 현탁액은 상하로 피펫팅함으로써 바이알에서 온건하게 혼합하였다. 모든 세포 (0.5 mL)를 14.5 mL 세포 회수 매질을 함유하는 "PD-L1 세포"로 표지된 튜브로 옮겼고, 이후 온건하게 반전시켰다. 세포 현탁액을 멸균 시약 저장소로 옮겼다. 즉시, 다중채널 피펫을 사용하여, 100 μ l의 세포 회수 매질을 검정 플레이트에 대한 외부 웰로 웰마다 첨가하였다. 플레이트를 37℃에서 CO₂ 인큐베이터에서 밤새 배양하였다.

[0557] 검정 하루 전에 새로운 검정 완충액 (RPMI 1640 + 1% FBS)을 제조하였고, 7-포인트 3배 연속 희석물을 최종 농도의 2배로 각 시험 항체에 대한 검정 완충액 내에서 제조하였다. 95 μ L의 매질을 검정 플레이트 상의 모든 웰로부터 제거하였고, 40 μ L의 시험 항체의 연속 희석물을 PD-L1 세포를 함유하는 웰에 첨가하였다. 웰당 80 μ L의 검정 완충액을 각 플레이트에 대한 외부 웰에 첨가하였다.

[0558] 해동-및-사용 PD-1 효과기 세포 (CS187105)을 검정 플레이트 내로 옮겼고, 플레이트를 CO₂ 인큐베이터 내에서 37℃로 6시간 동안 배양시켰고, 5-10 분 동안 주위 온도에서 평형화시켰다. 80 μ l의 Bio-Glo™ 시약을 모든 시험 웰에 첨가하였고, 플레이트를 추가의 5-10 분 동안 주위 온도에서 배양하였다. 발광은 0.5초 적분으로 POLARstar Omega 플레이트 리더 내에서 측정하였다.

[0559] 하기 항체를 10 μ g/mL, 3.33 μ g/mL, 1.11 μ g/mL, 0.37 μ g/mL, 0.123 μ g/mL, 0.041 μ g/mL, 및 0.014 μ g/mL의 최종 농도로 시험하였다: CTI-2, 임상 대조군 mAb, CTI-09, CTI-48, CTI-50, CTI-07, 및 CTI-58.

[0560] 임상 대조군 mAb, CTI-48, 및 CTI-49를 포함하는 예시적인 PD-L1 항체에 대한 결과는 하기 표 11에 나타나 있다.

[0561] [표 11]

	임상 대조군 mAb	CTI-48	CTI-49
EC ₅₀ ,g/ml	9.213e-008	7.750e-008	9.191e-008

[0562]

[0563] **실시예 10 - PD-L1/B7.1 억제제 선별 검정**

[0564] 상업적으로 입수가 가능한 검정 키트를 사용하여 개시된 항체의 상호작용 및 PD-L1/B7.1 상호작용을 선별하고 프로파일링하였다. 키트를 바이오틴-표지된 B7-1 (CD80), 정제된 PD-L1, 스트렙타비딘-표지된 HRP, 및 검정 완충액을 가진 96-웰 포맷에 넣었다. 키트를 스트렙타비딘-HRP에 의해 바이오틴-표지된 B7.1을 검출하기 위해 사용하였다.

[0565] 우선, PD-L1을 96-웰 플레이트 상에 코팅하였다. 다음으로, 개시된 항체, 양성 대조군, 물질 대조군, 또는 블랭크 중 하나를 각 웰에 첨가하였고, B7.1-바이오틴의 첨가 이전에 배양하였다. 마지막으로, 플레이트를 스트렙타비딘-HRP로 처리하였고, 이후 화학발광판독기로 측정될 수 있는 화학발광을 생성하기 위해 HRP 기질의 첨가가 후속되었다.

[0566] 하기 항체는 30 μ g/mL, 10 μ g/mL, 3.33 μ g/mL, 1.11 μ g/mL, 0.37 μ g/mL, 및 0.123 μ g/mL의 농도로 PD-L1 및 B7.1의 결합에 대한 억제 효과에 대해 시험되었다: CTI-1, CTI-2, CTI-33, CTI-48, 및 CTI-55.

[0567] 예시적인 결과는 개시된 항체의 결합 억제에 대한 IC₅₀이 0.1816 내지 0.5056 μ g/mL의 범위인 것을 나타낸다. 예를 들어, CTI-48의 IC₅₀은 0.1816 μ g/mL인 것으로 계산되었다. CTI-48 및 임상 대조군 mAb의 활성의 비교는 도 5에 나타나 있다.

[0568] **실시예 11 - IFN- γ 생산에 대한 PD-L1 항체의 효과**

[0569] IFN- γ 생산에 대한 개시된 항체의 효과를 결정하기 위해 혼합된 림프구 반응 (MLR) 배양액에 항체를 투여하였다. IFN- γ 의 생산에 있어서의 배수 변화는 10 μ g/mL의 농도에서 항체를 가진 4일 MLR 배양 이후에 결정되었다. 적절한 아이소타입 대조군 (hIgG1)의 것을 포함하는 예시적인 결과는 도 6에 나타나 있다. 도 6에

서 나타난 바와 같이, CTI-48은 임상 대조군 mAb와 비슷한 반응을 유도하였다. 또한, 다수의 시험된 PD-L1 항체는 대조군 수준보다 CTI-33 및 CTI-55에 의해 거의 10-배수 증가를 포함하여 IFN- γ 생산에서의 통계적으로 유의미한 증가를 유도하였다.

[0570] 본 발명은 명시된 기능 및 그의 관계의 구현을 설명하는 기능적 형성 블록(functional building blocks)의 도움으로 위에서 기재되었다. 상기 기능적 형성 블록의 경계는 설명의 편의를 위해 본 명세서에서 임의로 정의되었다. 명시된 기능과 그의 관계가 적절하게 수행되는 한, 대체 경계가 정의될 수 있다.

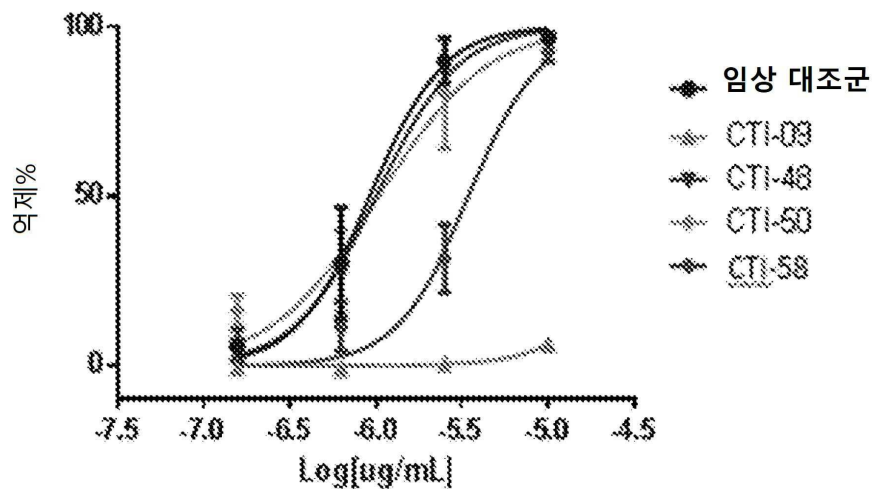
[0571] 특정 구현예에 대한 전술한 설명은 본 발명의 일반적인 개념을 벗어나지 않으면서, 과도한 실험과정 없이, 당해 분야의 숙련가의 지식을 적용함으로써, 상기 특정 구현예들과 같은 다양한 적용을 용이하게 수정 및/또는 개조할 수 있는 본 발명의 일반적인 성질을 완전히 밝힐 것이다. 따라서, 상기 개조 및 수정은 본 명세서에 제시된 교시 및 안내에 기초하여, 개시된 구현예들의 등가물의 의미 및 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본 명세서의 용어 또는 어법이 교시 및 안내의 관점에서 당해 분야의 숙련가에 의해 해석될 수 있도록, 본 명세서의 용어 또는 어법은 설명의 목적을 위한 것이며, 제한의 목적을 위한 것이 아님을 이해해야 한다.

[0572] 본 명세서에 언급된 모든 특허 및 공보는 본 개시내용이 속하는 당해 분야의 숙련가의 수준을 나타낸다. 모든 특허 및 공보는 각각의 개별 공보가 구체적으로 및 개별적으로 참조로 편입되는 것을 나타내는 것과 동일한 범위로 참조로 본원에 편입된다.

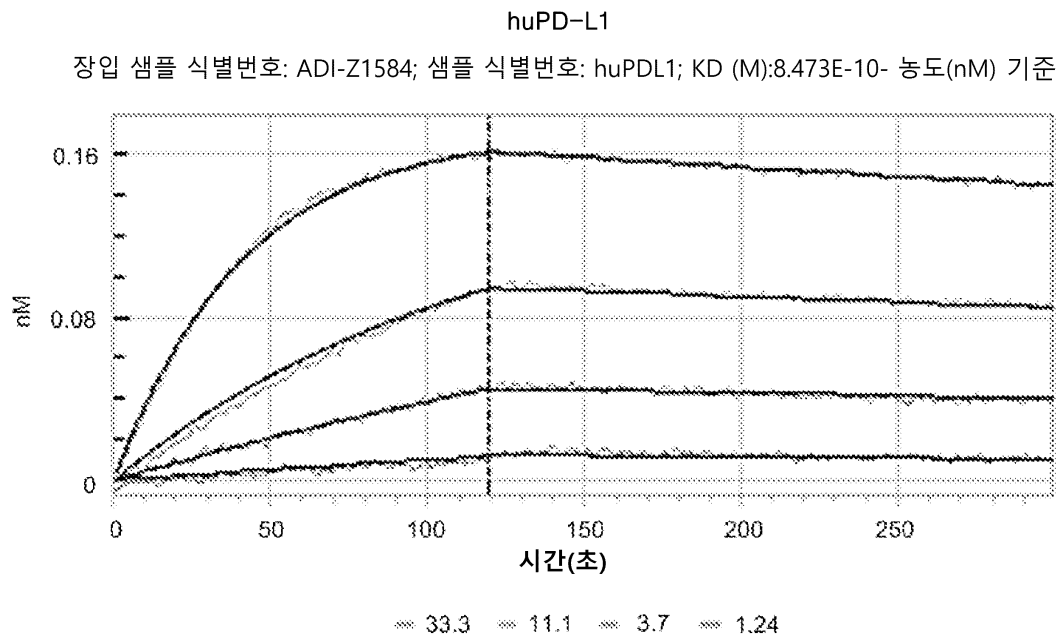
도면

도면1

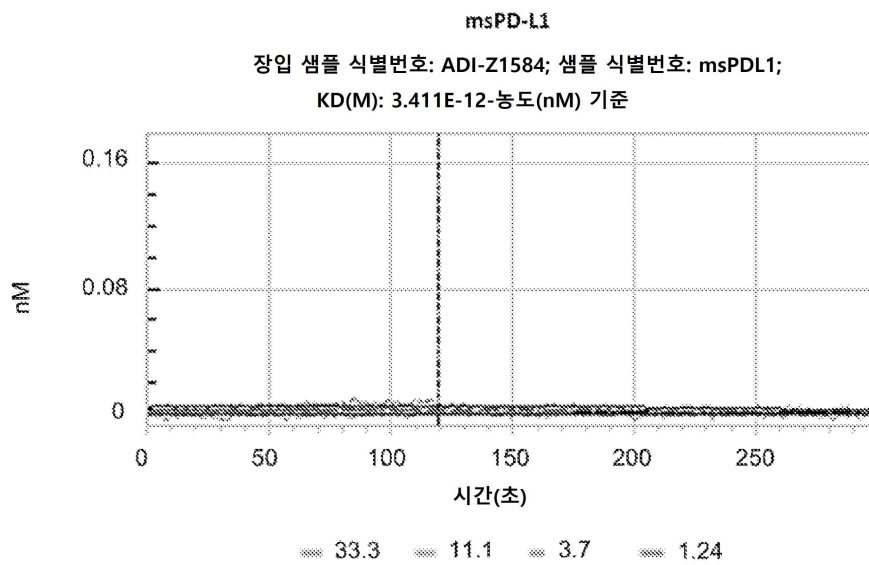
항-PD-L1 항체에 의한 PD-L1+ 세포에 PD-1 결합의 억제 백분율



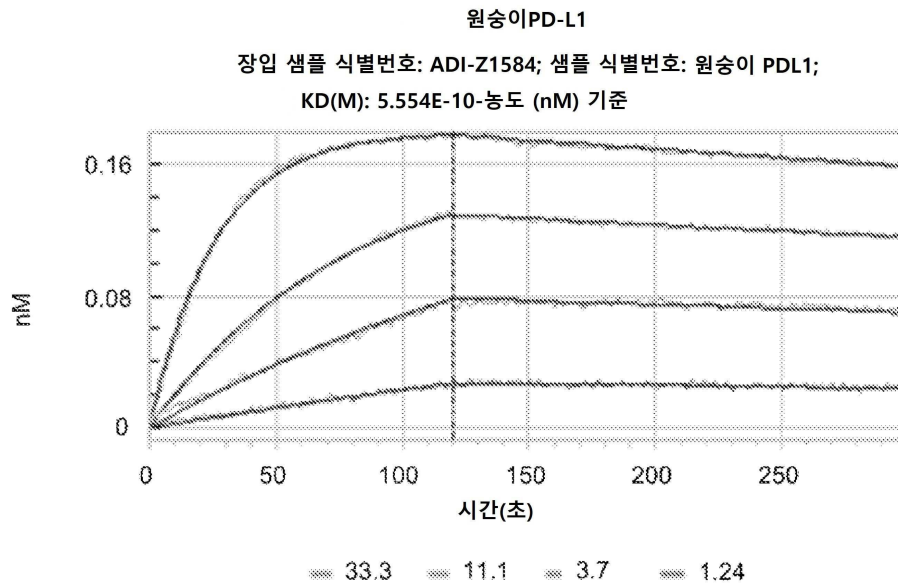
도면2a



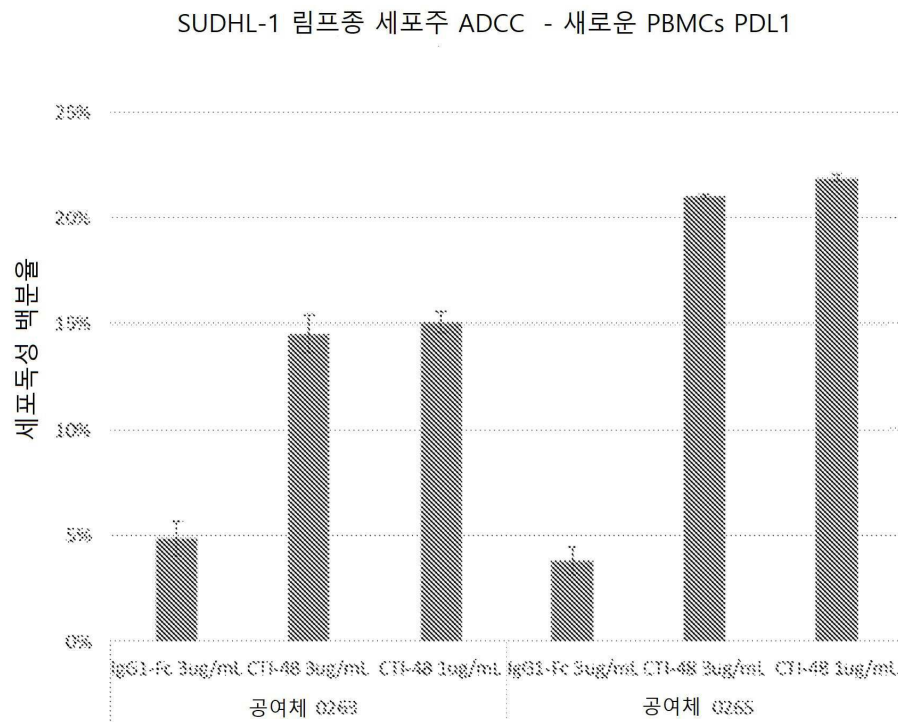
도면2b



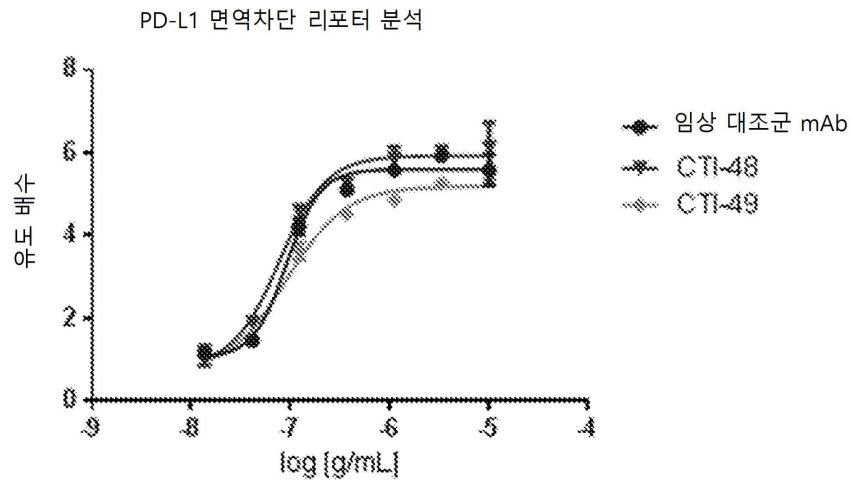
도면2c



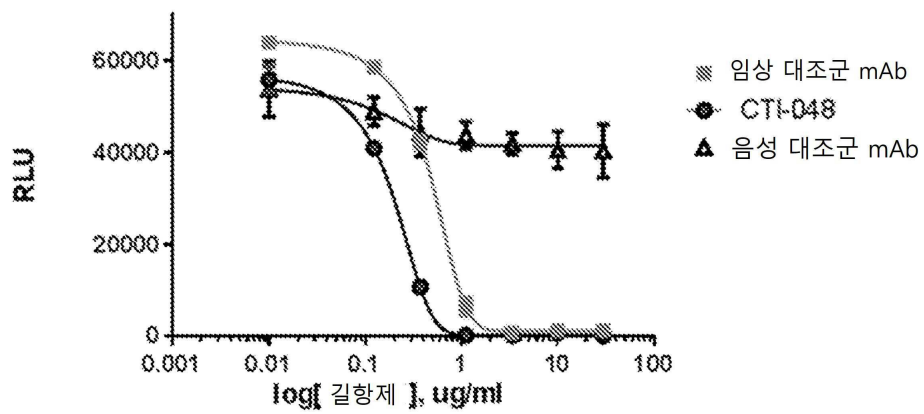
도면3



도면4

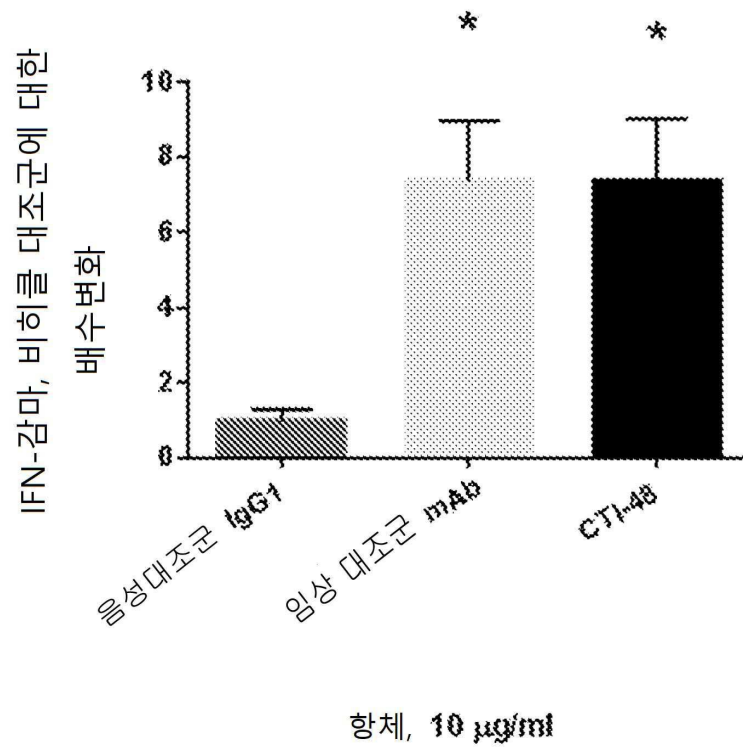


도면5

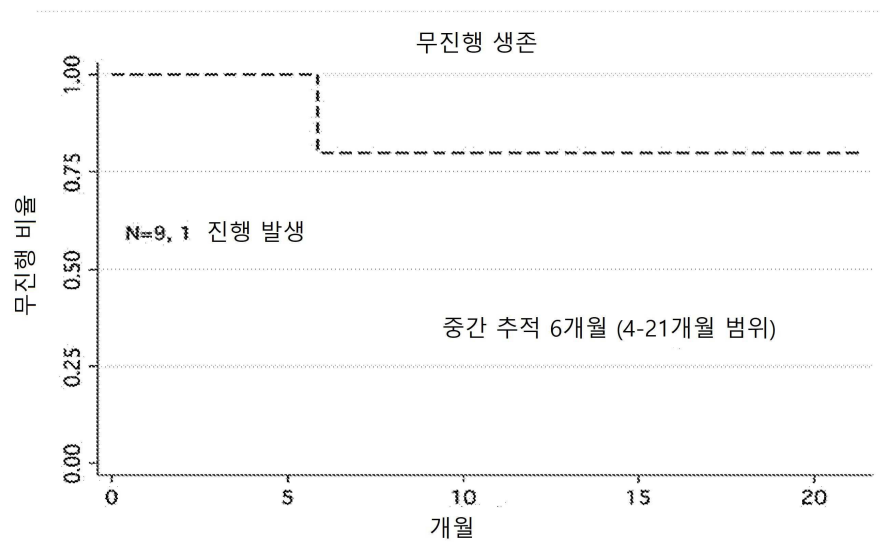


	CTI-002	CTI-048	CTI-055
IC50	0.4909	0.1941	~ 0.0

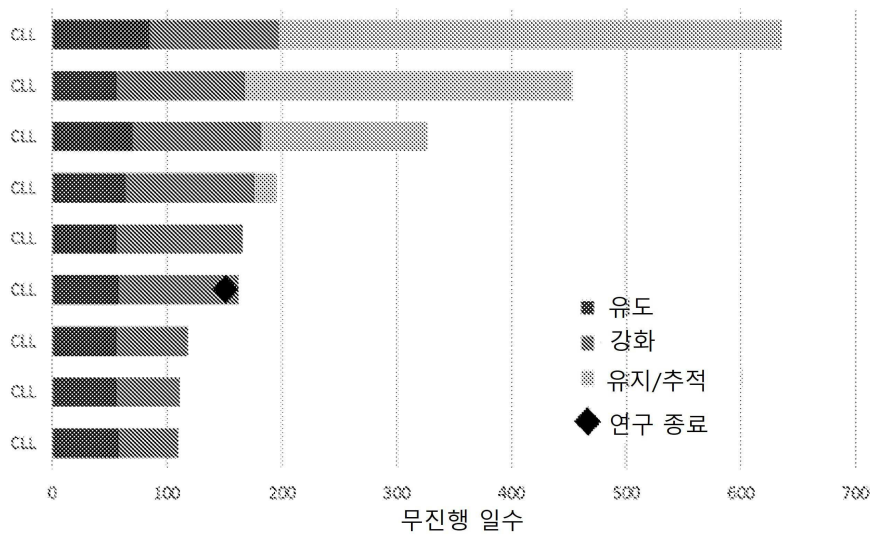
도면6



도면7



도면8



서열 목록

- <110> TG THERAPEUTICS, INC.
RHIZEN PHARMACEUTICALS SA
FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES
- <120> COMBINATION OF AN ANTI-CD20 ANTIBODY, PI3 KINASE-DELTA INHIBITOR,
AND ANTI-PD-1 OR ANTI-PD-L1 ANTIBODY FOR TREATING HEMATOLOGICAL
CANCERS
- <130> 3261.00pc01
- <150> 62/385,723
- <151> 2016-09-09
- <160> 88
- <170> KoPatentIn version 3.0
- <210> 1
- <211> 8
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> antibody fragment
- <400> 1
- Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn
- 1 5
- <210> 2

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 2

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr
 1 5

<210> 3
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 3

Ala Arg Tyr Asp Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 4
 <211> 118
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 4

Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 5

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 6

Ser Ser Val Ser Tyr

1 5

<210> 7

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 7

Ala Thr Ser

1

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 8

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> antibody fragment

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Phe Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 10

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 10

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1	5	10	15
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr			
20	25	30	
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser			
35	40	45	
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
50	55	60	
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
65	70	75	80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 11

Gly Thr Phe Ser Arg Ser Ala Ile Ser

1	5
---	---

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 12
 Gly Thr Phe Ser Gly Tyr Ala Ile Ser
 1 5
 <210> 13
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 13
 Gly Thr Phe Trp Arg Tyr Ala Ile Ser
 1 5
 <210> 14
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 14
 Gly Thr Phe Gly Ser Tyr Ala Ile Ser
 1 5
 <210> 15
 <211> 9
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 15
 Gly Thr Phe Gly Thr Tyr Ala Ile Ser
 1 5
 <210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 16
 Gly Thr Phe Ser Pro Lys Ala Ile Ser

1 5
 <210> 17
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 17
 Tyr Thr Leu Ser Ser His Gly Ile Thr

1 5
 <210> 18
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 18
 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5
 <210> 19
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 19
 Val Ile Ile Pro Ala Phe Gly Glu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15
 Gly

<210> 20
 <211>
 > 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 20

Val Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 21

Val Ile Ile Pro Ile Trp Gly Lys Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 22

Gly Ile Tyr Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 23

Gly Ile Tyr Pro Arg Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210

> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 24

Val Ile Ile Pro Ile Phe Gly Pro Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 25

Trp Ile Ser Ala His Ser Gly His Ala Ser Asn Ala Gln Lys Val Glu

1 5 10 15

Asp

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 26

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 27

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 27

Ala Arg Gly Arg Gln Met Phe Gly Ala Gly Ile Asp Phe

1 5 10

<210> 28

<

211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 28

Ala Arg Val Trp Arg Ala Leu Tyr His Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 29

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 29

Ala Arg Val His Ala Ala Leu Tyr His Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 30

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 30

Ala Arg Val His Ala Ala Leu Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 31

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 31

Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Asp Ser Asn Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 32

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Gly Val His

1 5 10

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 33

Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 34

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 35

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 35

Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Asn Arg His Val Ile

1 5 10

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 36

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Trp Val

1 5 10

<210> 37

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 37

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

20 25

<210> 38

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 38

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

20 25

<210> 39

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 39

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

1 5 10

<210> 40

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 41

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 41

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 42

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 42

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys

20

<210> 43

<

211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 43

Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 44

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 44

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser

1 5 10 15

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

20 25 30

Tyr Cys

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 45

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

1 5 10

<210> 46

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 46

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Gln Met Phe Gly Ala Gly Ile Asp Phe Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 47

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Ile Pro Ala Phe Gly Glu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 48

 $\langle 211 \rangle$ 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 49

 $\langle 211 \rangle$ 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 49

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Trp Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Ile Pro Ile Trp Gly Lys Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 50

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Tyr Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

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

115 120
 <210> 51
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 51

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

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

115 120
 <210> 52

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 52

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Pro Lys

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Ile Pro Ile Phe Gly Pro Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 53

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 53

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Asp Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val

35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly

65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser

85 90 95

Asn Asn Arg His Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 54

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 54

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

20 25

<210> 55

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 55

Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Thr Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 56

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 56

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys

20

<210> 57

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 57

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

1 5 10 15

<210> 58

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 58

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

20 25 30

<

210> 59

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 59

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Ser Ser His
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala His Ser Gly His Ala Ser Asn Ala Gln Lys Val

50 55 60
Glu Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Trp Arg Ala Leu Tyr His Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 60

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 60

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Ser Ser His
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala His Ser Gly His Ala Ser Asn Ala Gln Lys Val

50 55 60
Glu Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val His Ala Ala Leu Tyr His Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 61

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 61

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Gly Val
 20 25 30

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
 85 90 95

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 62

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 62

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Ile Pro Ala Phe Gly Glu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Arg Gln Met Phe Gly Ala Gly Ile Asp Phe Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 63

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 63

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Arg Gln Met Phe Gly Ala Gly Ile Asp Phe Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 64

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 64

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Trp Arg Tyr
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Val Ile Ile Pro Ile Trp Gly Lys Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Gln Met Phe Gly Ala Gly Ile Asp Phe Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 65

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 65

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Gly Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Tyr Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Arg Gln Met Phe Gly Ala Gly Ile Asp Phe Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 66

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 66

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Gly Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Tyr Pro Arg Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95
Ala Arg Gly Arg Gln Met Phe Gly Ala Gly Ile Asp Phe Trp Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 67

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 67

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Pro Lys

20 25 30

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

35 40 45
Gly Val Ile Ile Pro Ile Phe Gly Pro Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 68

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 68

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala His Ser Gly His Ala Ser Asn Ala Gln Lys Val

50 55 60

Glu Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Val His Ala Ala Leu Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 69

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 69

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca agtccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc tagaggcaga 300

cagatgttcg gtgcaggcat cgatttctgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcctca 360

360

<210> 70

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 70

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc cgttcggcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagtt atcatccctg cgtttggtga ggcaaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc tagaggcaga 300

cagatgttcg gtgcaggcat cgatttctgg ggccagggca ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 71

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 71

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggta 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc gggtatgcta tctcttgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagtt atcatccctg cttttggtac agcaaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagaggcaga 300

cagatgttcg gtgcaggcat cgatttctgg ggccagggca ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 72

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 72

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttctgg aggtatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagtt atcatcccta tctggggtaa agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggcaga 300
cagatgttcg gtgcaggcat cgatttctgg ggccagggca ccctgggtcac cgtctcctca 360

360

<210> 73
<211> 360
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> antibody fragment
<400> 73

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctcttgagg caccctcggg agctatgcta tctcttggtt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atctatcctg cttttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc tagaggcaga 300
cagatgttcg gtgcaggcat cgatttctgg ggccagggca ccctgggtcac cgtctcctca 360
360

<210> 74
<211> 360
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> antibody fragment
<400> 74

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctcttgagg caccctcggg acgtatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atctatccta ggtttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc tagaggcaga 300
cagatgttcg gtgcaggcat cgatttctgg ggccagggca ccctgggtcac cgtctcctca 360
360

<210> 75

<211> 360
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 75

```
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctcttgagg caccctcagc ccgaaggcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggagt atcatcccta tctttgtcc ggcaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc tagaggcaga 300
cagatgttcg gtgcaggcat cgatttctgg ggccaggga ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 76
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 76

```
gaggttcagc tgggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctcttggtta cacccttagc agccatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcgctc acagtgttca cgcaagcaat 180
gcacagaagg tcgaggacag agtcacatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgac agctgacgac acggcgggtgt actactgcgc cagagtcctat 300

gccgccttgt actacggtat ggacgtctgg gggcaaggga ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 77
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 77

```
gaggttcagc tgggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
```

tcctgcaagg ctcttggtta cacccttagc agccatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctc acagtgggtca cgcaagcaat 180

gcacagaagg tcgaggacag agtcacatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgac agctgacgac acggcggtgt actactgcgc cagagtccat 300
ggcgcttgt accacggtat ggacgtctgg gggcaaggga ccctgggtcac cgtctcctca 360
360

<210> 78
<211> 360
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> antibody fragment
<400> 78

gaggttcagc tgggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg ctcttggtta cacccttagc agccatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctc acagtgggtca cgcaagcaat 180
gcacagaagg tcgaggacag agtcacatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgac agctgacgac acggcggtgt actactgcgc cagagtgtgg 300
agggccttgt accacggtat ggacgtctgg gggcaaggga ccctgggtcac cgtctcctca 360
360

<210> 79
<211> 336
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> antibody fragment
<400> 79

aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc 60
tcctgcaccc gcagcagtg cagcattgac agcaactatg tgcagtggta ccagcagcgc 120
ccgggcagtg cccccaccac tgtgatctat gaggataacc aaagaccctc tggggtcctt 180
gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga 240
ctgaagactg aggacgagge tgactactac tgtcagcttt atgatagcaa caataggcat 300
gtgatattcg gcggagggac caagctgacc gtccta 336

<210> 80
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 80
 ttgtctgtgc tgactcagcc accctcagtgc tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa ggtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
 caggcccctg tgctggctgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctgggt ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gacagtagta gtgatcattg ggtgttcggc 300

ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 81
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody fragment
 <400> 81

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Arg Gln Met Phe Gly Ala Gly Ile Asp Phe Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 82

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 82

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala His Ser Gly His Ala Ser Asn Ala Gln Lys Val

50 55 60

Glu Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Val His Ala Ala Leu Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 83

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile
325 330 335

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 84
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> antibody fragment
<400> 84

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
 85 90 95
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

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

<210> 85

<

211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 85

Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Leu Arg His Val Ile

1 5 10

<210> 86

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody fragment

<400> 86

Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Ile Arg His Val Ile

1 5 10

<210> 87

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Trp

1 5 10 15

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

20 25 30

Tyr Cys

<210> 88

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Val

1 5 10 15

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

20 25 30

Tyr Cys