



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0020332
(43) 공개일자 2022년02월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/68 (2017.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/6803 (2017.08)
A61K 31/4184 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7000169

(22) 출원일자(국제) 2020년06월08일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년01월04일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/065880

(87) 국제공개번호 WO 2020/249528

국제공개일자 2020년12월17일

(30) 우선권주장

1908233.8 2019년06월10일 영국(GB)

1908234.6 2019년06월10일 영국(GB)

(71) 출원인

에이디씨 테라퓨틱스 에스에이

스위스, 1066 에팔랑쥐, 루트 드 라 코니쉬 3 비,
바이오폴

메드임문 리미티드

영국 씨비 21 6 지에이치 캐임브리지 그랜타파크
밀스테인 빌딩

(72) 발명자

자마치, 프란체스카

영국, 이1 2에이엑스 런던, 42 뉴 로드, 퀸 메리
바이오엔터프라이즈 이노벤션 센터, 에이디씨
테라퓨틱스(유케이)엘티디 내

베르토니, 프란체스코

스위스, 6500 벨리초나 비아 빈첸조 벨라 6, 폰다
치오네 페르 라 리체르카 에 라 큐라 데이 린포마
인 터치노, 아이오알 이스티튜토 온콜로지코 디
리체르카 내

(74) 대리인

이처영, 장제환

전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 항-CD19 항체 약물 접합체 및 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 조합 요법

(57) 요약

본 개시내용은 암과 같은 병리학적 상태의 치료를 위한 조합 요법에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 항-CD19 항체 약물 접합체(anti-CD19 Antibody Drug Conjugate: anti-CD19 ADC) 및 포스포이노시티드 3-키나제(Phosphoinositide 3-kinase: PI3K) 억제제 또는 2차 제제를 사용한 치료를 포함하는 조합 요법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/454 (2013.01)

A61K 31/502 (2013.01)

A61K 31/52 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 31/69 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/6849 (2017.08)

A61K 47/6851 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

항-CD19 ADC 치료에 적합한 개체를 선택하는 방법으로, PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료된 개체를 항-CD19 ADC 치료를 위한 개체로 선택하는 방법.

청구항 2

항-CD19 ADC 치료에 적합한 개체를 선택하는 방법으로, PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료 중인 개체를 항-CD19 ADC 치료를 위한 개체로 선택하는 방법.

청구항 3

이전 청구항 중 어느 한 항에 있어서, PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료 또는 추가 치료에 대해 난치성 (refractory)인 개체를 치료하는 개체로 선택하는 방법,

청구항 4

다음 방법을 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법:

- (i) 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 치료에 적합한 개체를 선택하는 단계; 및
- (ii) 개체에게 효과적인 양의 항-CD19 ADC를 투여하는 단계

청구항 5

제4항에 있어서, PI3K 억제제 또는 2차 제제를 항-CD19 ADC와 조합하여 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 6

효과적인 양의 항-CD19 ADC 및 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 개체는 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 치료를 위해 선택되는 방법.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 PI3K 억제제 또는 2차 제제 전에, PI3K 억제제 또는 2차 제제와 동시에, 또는 2차 제제 후에 항-CD19 ADC를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 9

이전 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 10

이전 청구항 중 어느 항에 있어서, 상기 개체는 인간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

이전 청구항 중 어느 항에 있어서, 상기 개체는 장애가 있거나 장애가 있는 것으로 결정된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 개체는 CD19+ 침윤세포(infiltrating cells)와 같은 CD19 또는 CD19+ 종양 관련 비종양 세포를 발현하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

이전 청구항 중 어느 항에 있어서, 상기 개체는 PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료를 받고 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

이전 청구항 중 어느 항에 있어서, 상기 개체는 PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료를 받은 적이 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

이전 청구항 중 어느 항에 있어서, 상기 개체는 PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료 또는 추가 치료에 대해 난치성인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

이전 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 항-CD19 ADC 또는 PI3K 억제제 또는 2차 제제 단독을 사용한 단독요법(monotherapy)과 비교하여 증가된 효능을 갖는 방법.

청구항 17

이전 청구항 중 어느 항에 있어서, 상기 항-CD19 ADC는 ADCx19인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

이전 청구항 중 어느 항에 있어서, 상기 항-CD19 ADC는 ADCT-402인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

이전 청구항에 있어서, 상기 장애는 증식성 질병(proliferative disease)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 장애는 암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 장애는 다음을 포함하는 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 방법: 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma:DLBCL), 여포성 림프종(follicular lymphoma:FL), 맨틀 세포 림프종(Mantle Cell lymphoma:MCL), 만성 림프구성 림프종(chronic lymphatic lymphoma:CLL), 및 변연부 B 세포 림프종(Marginal Zone B-cell lymphoma:MZBL)을 포함하는 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's Lymphoma), 및 모양세포성백혈병(Hairy cell leukemia:HCL), 모양세포성백혈병 변이체(Hairy cell leukemia variant:HCL-v)와 같은 백혈병(leukemias), 및 필라델피아 염색체-양성 ALL(Philadelphia chromosome-positive ALL:Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL(Philadelphia chromosome-negative ALL:Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병(Acute Lymphoblastic Leukaemia:ALL).

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 장애는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이고; 선택적으로 상기 DLBCL은 재발성(relapsed) 또는 난치성인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

이전 청구항 중 어느 항에 있어서, 상기 2차 제제는 벤다무스틴(bendamustine)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2차 제제는 레날리도마이드(lenalidomide)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2차 제제는 프로테아좀 억제제(proteasome inhibitor)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 프로테아좀 억제제는 보르테조밍(bortezomib), 카르필조밍(carfilzomib), 익사조밍(Ixazomib), 오프로조밍(Onprozomib), 또는 살리노스포라마이드 A(Salinosporamide A)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 프로테아좀 억제제는 보르테조밍인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2차 제제는 PARP 억제제(PARPi)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 PARPi는 올라파립(Olaparib), CEP-9722, BMN-673/탈라조파립(talazoparib), 루카파립(Rucaparib), 이니파립(Iniparib)/SAR24-550/BSI-201, 벨리파리브(Veliparib)(ABT-888), 니라파립(Niraparib)/MK-4827, BGB-290, 3-아미노벤즈아미드(3-aminobenzamide), 및 E7016로부터 선택된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제27항에 있어서, 상기 프로테아좀 억제제는 올라파립인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3K 억제제는 이데탈리십(idelalisib), 코판리십(copanlisib), 두벨리십(duvelisib), 타셀리십(Taselisib), 부팔리십(Buparlisib), 알펠리십(Alpelisib), 움브랄리십(Umbralisib), 닥톨리십(Dactolisib), 또는 복스탈리십(Voxtalisib)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3K는 이데탈리십인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PI3K는 코판리십인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제4항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 치료 방법에 사용하기 위한 항-CD19 ADC.

청구항 35

제4항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 치료 방법에 사용하기 위한, 항-CD19 ADC를 포함하는 조성물.

청구항 36

제5항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 치료 방법에 사용하기 위한 PI3K 억제제 또는 2차 제제.

청구항 37

제5항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 치료 방법에 사용하기 위한, PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 조성물.

청구항 38

개체의 장애를 치료하기 위한 의약 제조에 있어서의 항-CD19 ADC의 용도로, 상기 치료는 제4항 내지 제32항 중 어느 한 항의 방법을 포함하는 용도.

청구항 39

개체의 장애를 치료하기 위한 의약 제조에 있어서의 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 용도로, 상기 상기 치료는 제 5항 내지 제32항 중 어느 한 항의 방법을 포함하는 용도.

청구항 40

다음을 포함하는 키트:

항-CD19 ADC를 포함하는 제1의약;

제4항 내지 제32항 중 어느 한 항의 방법에 따른 제1의약의 투여를 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물(package insert).

청구항 41

제39항에 있어서, 다음을 추가로 포함하는 키트:

PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 제2의약.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 이전 출원

[0002] 본 출원은 다음의 2개 출원에 대해서 우선권을 주장한다: (1) 2019년 6월 10일에 출원된 영국 출원 GB1908233.8; 및 (2) 2019년 6월 10일에 출원된 영국 출원 GB1908234.6.

[0003] 분야

[0004] 본 개시내용은 암과 같은 병리학적 상태의 치료를 위한 조합 요법에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 항-CD19 항체 약물 접합체(Antibody Drug Conjugate)(항-CD19 ADC) 및 포스포이노시티드 3-키나제(Phosphoinositide 3-kinase:PI3K) 억제제 또는 2차 제제를 사용한 치료를 포함하는 조합 요법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 항체 요법

[0006] 암, 면역 및 혈관신생(angiogenic) 장애를 가진 대상체의 표적 치료를 위한 항체 요법이 확립되었다(Carter, P. (2006) *Nature Reviews Immunology* 6:343-357). 항체 약물 접합체(ADC)의 사용, 즉 면역접합체, 세포독성 또는 세포증식억제제의 국소 전달용, 즉 암 치료에서 종양 세포를 죽이거나 억제하는 약물, 종양에 약물 모이어티(moiety) 전달 표적, 및 세포 내 축적, 이러한 비접합 약물의 전신 투여는 정상 세포에 허용할 수 없는 수준의 독성을 초래할 수 있다(Xie *et al* (2006) *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6(3):281-291; Kovtun *et al* (2006) *Cancer Res.* 66(6):3214-3121; Law *et al* (2006) *Cancer Res.* 66(4):2328-2337; Wu *et al* (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) *Current Opin. in Pharmacol.* 5:543-549; Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Trail *et al* (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614).

[0007] CD19

[0008] CD19는 B 세포 분화 초기에 발현되는 95kDa 막 수용체이며 B 세포가 최종 분화를 촉발할 때까지 계속 발현된다(Pezzutto *et al.*(1987), *J. Immunol* 138:2793; Tedder *et al* (1994) *Immunol Today* 15:437). CD19 세포외 도메인은 잠재적으로 더 작은 이황화 연결 도메인(disulfide-linked domain)으로 분리된 2개의 C2-타입 면역글로불린(immunoglobulin:IG) 유사 도메인을 포함한다. CD19 세포질 도메인은 구조적으로 독특하지만 인간, 마우스

및 기니피그 사이에 고도로 보존되어 있다(Fujimoto et al., (1998) Semin Immunol.10:267). CD19는 B-림프구의 세포 표면에서 발견되는 단백질 복합체의 일부이다. 단백질 복합체는 CD19, CD21(보체 수용체(complement receptor), 타입 2), CD81(TAPA-1) 및 CD225(Leu-13)(Fujimoto, supra)를 포함한다.

[0009] CD19는 B 세포에서 막횡단 신호(transmembrane signals)의 중요한 조절자이다. CD19의 세포 표면 밀도의 증가 또는 감소는 B 세포 발달 및 기능에 영향을 미쳐 자가면역(autoimmunity) 또는 저감마글로불린혈증(hypogammaglobulinemia)과 같은 질병을 유발한다. CD19 복합체는 B 세포막에서 발견되는 두 개의 개별 신호 전달 복합체의 교차 연결(cross-linking)을 통해 생체 내에서 항원에 대한 B 세포의 반응을 강화한다. 막 IgM 및 CD19와 관련된 두 가지 신호 전달 복합체는 서로 다른 메커니즘에 의해 포스포리파제 C(phospholipase C:PLC)를 활성화한다. CD19 및 B 세포 수용체 교차 연결은 PLC를 활성화하는 데 필요한 IgM 분자의 수를 감소시킨다. CD19는 또한 Arc family kinases의 증폭을 위한 특수 어댑터 단백질(adapter protein)로 기능한다(Hasegawa et al., (2001) J Immunol 167:3190).

[0010] CD19 결합은 발생하는 교차 연결의 양에 따라 B 세포 활성화 및 증식을 향상 및 억제하는 것으로 나타났다(Tedder, 1994, Immunol. Today 15:437). CD19는 B 세포 림프종의 90% 이상에서 발현되며 *시험관내(in vitro)* 및 *생체 내(in vivo)*에서 림프종의 성장에 영향을 미칠 것으로 예측되었다.

[0011] **항-CD19 ADC의 치료적 사용**

[0012] 예를 들어, 암의 치료에서 항-CD19 항체(항 CD19-ADC)를 포함하는 항체 약물 접합체의 효능이 확립되었다 - 참조, 예를 들어, WO2014/057117 및 WO2016/166298.

발명의 내용

[0013] **요약**

[0014] 본 저자들은 항 CD19 ADC 및 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 조합을 개인에게 투여하는 것이 예상치 못한 임상적 이점을 유도한다고 결정했다. 본 저자들은 PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료를 받았거나 치료를 받고 있는 개체에 항-CD19 ADC를 투여하면 치료 효능의 시너지적(synergistic) 증가를 유도한다는 것을 추가로 결정했다.

[0015] 따라서, 첫 번째 측면에서, 본 개시내용은 항-CD19 ADC 치료에 적합한 개체를 선택하는 방법을 제공하고, 상기 개체는 PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료를 받았거나 치료를 받고 있는 경우 항-CD19 ADC 치료를 위해 선택된다. 개체가 PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료 또는 추가 치료에 대해 난치성(refractory)인 경우 치료를 위해 선택될 수 있다.

[0016] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 개체의 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 첫 번째 측면의 방법에 의해 치료에 적합한 개체를 선택하는 단계를 포함하는 방법, 및 그 다음, 효과적인 양의 항-CD19 ADC를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 치료 방법은 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 항-CD19 ADC와 조합하여 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 개체의 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 개체에게 효과적인 양의 항 CD19 ADC 및 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 개체는 첫 번째 측면에 따른 방법에 따라 치료를 위해 선택될 수 있다.

[0018] 장애는 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma:DLBCL), 여포성 림프종(follicular lymphoma:FL), 맨틀 세포 림프종(Mantle Cell lymphoma:MCL), 만성 림프구성 림프종(chronic lymphatic lymphoma:CLL), 및 변연부 B 세포 림프종(Marginal Zone B-cell lymphoma:MZBL)을 포함하는 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's Lymphoma)과 같은 암, 및 모양세포성백혈병(Hairy cell leukemia:HCL), 모양세포성백혈병 변이체(Hairy cell leukemia variant:HCL-v)와 같은 백혈병(leukemias), 및 필라델피아 염색체-양성 ALL(Philadelphia chromosome-positive ALL:Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL(Philadelphia chromosome-negative ALL:Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병(Acute Lymphoblastic Leukaemia:ALL)인 증식성 질병(proliferative disease)일 수 있다.

[0019] 항-CD19-ADC는 본 명세서에 기재된 ADCX19일 수 있다.

[0020] PI3K 억제제는 이데랄리십(idelalisib), 코판리십(copanlisib), 두벨리십(duvelisib), 타셀리십(Taselisib), 부팔리십(Buparlisib), 알펠리십(Alpelisib), 움브랄리십(Umbralisib), 닥톨리십(Dactolisib), 또는 복스탈리십(Voxtalisisb)일 수 있다. 바람직하게는 PI3K 억제제는 이데랄리십 또는 코판리십이다.

- [0021] 2차 제제는 다음일 수 있다:
- [0022] (a) 벤다무스틴(Bendamustine);
- [0023] (b) 레날리도마이드(Lenalidomide);
- [0024] (c) 보르테조밍(bortezomib), 카르필조밍(carfilzomib), 익사조밍(Ixazomib), 오프로조밍(Oprozomib), 또는 살리노스포라마이드 A(Salinosporamide A)와 같은 프로테아좀 억제제(proteasome inhibitor); 또는
- [0025] (d) 올라파립(Olaparib), CEP-9722, BMN-673/탈라조파립(talazoparib), 루카파립(Rucaparib), 이니파립(Iniparib)/SAR24-550/BSI-201, 벨리파리브(Veliparib)(ABT-888), 니라파립(Niraparib)/MK-4827, BGB-290, 3-아미노벤즈아미드(3-aminobenzamide), 및 E7016와 같은 PARP 억제제.
- [0026] 개체는 인간일 수 있다. 개체는 암에 걸렸을 수도 있고 암에 걸린 것으로 결정되었을 수도 있다. 개체는 CD19+ 암 또는 CD19+ 침윤(infiltrating) B-세포와 같은 CD19+ 종양 관련 비종양 세포를 갖고 있거나 갖고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.
- [0027] 개시된 방법에서 항 CD19 ADC는 PI3K 억제제 또는 2차 제제 전에, PI3K 억제제 또는 2차 제제와 동시에, 또는 PI3K 억제제 또는 2차 제제 후에 투여될 수 있다. 개시된 방법은 추가의 화학요법제를 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0028] 또 다른 면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 치료 방법에 사용하기 위한 항-CD19 ADC, 또는 항-CD19 ADC를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0029] 하나의 면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 치료 방법에 사용하기 위한 PI3K 억제제 또는 2차 제제, 또는 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0030] 추가 측면에서, 본 개시내용은 개체의 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 항-CD19 ADC, PI3K 억제제, 또는 이차 작용제의 용도를 제공하고, 상기 치료는 본원에 기술된 치료 방법을 포함한다.
- [0031] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 개체의 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 항 CD19 ADC를 포함하는 제1 조성물을 제공하고, 여기서 치료는 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 제2 조성물과 조합된 제1 조성물의 투여를 포함한다.
- [0032] 또한 이 측면은 개체의 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 제1 조성물을 제공하고, 상기 치료는 항 CD19 ADC를 포함하는 제2 조성물과 조합된 제1 조성물의 투여를 포함한다.
- [0033] 장애는 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 만성 림프구성 림프종(CLL), 및 변연부 B 세포 림프종(MZBL)을 포함하는 비-호지킨 림프종과 같은 암, 및 모양세포성백혈병(HCL), 모양세포성백혈병 변이체(HCL-v)와 같은 백혈병, 및 필라델피아 염색체-양성 ALL(Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL(Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL)인 증식성 질병일 수 있다.
- [0034] 항-CD19-ADC는 본원에 기재된 ADCX19일 수 있다.
- [0035] PI3K 억제제는 이데칼리십, 코판리십, 두벨리십, 타셀리십, 부팔리십, 알펠리십, 움브탈리십, 닥톨리십, 또는 복스탈리십일 수 있다. 바람직하게는 PI3K 억제제는 이데칼리십 또는 코판리십이다.
- [0036] 2차 제제는 다음일 수 있다:
- [0037] (a) 벤다무스틴;
- [0038] (b) 레날리도마이드;
- [0039] (c) 보르테조밍, 카르필조밍, 익사조밍, 오프로조밍, 또는 살리노스포라마이드 A와 같은 프로테아좀 억제제; 또는
- [0040] (d) 올라파립, CEP-9722, BMN-673/탈라조파립, 루카파립, 이니파립/SAR24-550/BSI-201, 벨리파리브(ABT-888), 니라파립/MK-4827, BGB-290, 3-아미노벤즈아미드, 및 E7016와 같은 PARP 억제제.
- [0041] 개체는 인간일 수 있다. 개체는 암에 걸렸을 수도 있고 암에 걸린 것으로 결정되었을 수도 있다. 개체는 CD19+ 암 또는 CD19+ 침윤(infiltrating) B-세포와 같은 CD19+ 종양 관련 비종양 세포를 갖고 있거나 갖고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.

- [0042] 제1 조성물은 제2 조성물 전에, 제2 조성물과 동시에, 또는 제2 조성물 후에 투여될 수 있다. 치료는 개체에게 추가의 화학요법제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0043] 추가 측면에서, 본 개시내용은 개체의 장애를 치료하기 위한 의약 제조에서의 항 CD19 ADC의 용도를 제공하고, 상기 의약은 항 CD19 ADC를 포함하며, 상기 치료는 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 조성물과 조합된 의약 투여를 포함한다.
- [0044] 또한, 이러한 측면은 개체의 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 용도를 제공하고, 상기 의약은 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하며, 상기 치료는 항 CD19 ADC를 포함하는 조성물과 조합된 의약 투여를 포함한다.
- [0045] 장애는 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 만성 림프구성 림프종(CLL), 및 변연부 B 세포 림프종(MZBL)을 포함하는 비-호지킨 림프종과 같은 암, 및 모양세포성백혈병(HCL), 모양세포성백혈병 변이체(HCL-v)와 같은 백혈병, 및 필라델피아 염색체-양성 ALL(Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL(Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL)인 증식성 질병일 수 있다.
- [0046] 항-CD19-ADC는 본원에 기재된 ADCX19일 수 있다.
- [0047] PI3K 억제제는 이데탈리십, 코판리십, 두벨리십, 타셀리십, 부팔리십, 알펠리십, 움브탈리십, 닥톨리십, 또는 복스탈리십일 수 있다. 바람직하게는 PI3K 억제제는 이델라리십 또는 코판리십이다.
- [0048] 2차 제제는 다음일 수 있다:
- [0049] (a) 벤다무스틴;
- [0050] (b) 레날리도마이드;
- [0051] (c) 보르테조미, 카르필조미, 익사조미, 오프로조미, 또는 살리노스포라마이드 A와 같은 프로테아좀 억제제; 또는
- [0052] (d) 올라파립, CEP-9722, BMN-673/탈라조파립, 루카파립, 이니파립/SAR24-550/BSI-201, 벨리파리브(ABT-888), 니라파립/MK-4827, BGB-290, 3-아미노벤즈아미드, 및 E7016와 같은 PARP 억제제.
- [0053] 개체는 인간일 수 있다. 개체는 암에 걸렸을 수도 있고 암에 걸린 것으로 결정되었을 수도 있다. 개체는 CD19+ 암 또는 CD19+ 침윤(infiltrating) B-세포와 같은 CD19+ 종양 관련 비종양 세포를 갖고 있거나 갖고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.
- [0054] 의약은 조성물 전에, 조성물과 동시에, 또는 조성물 후에 투여될 수 있다. 치료는 개체에게 추가의 화학요법제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0055] 본 개시내용의 또 다른 측면은 다음을 포함하는 키트를 제공한다:
- [0056] 항-CD19 ADC를 포함하는 제1의약;
- [0057] 본 명세서에 개시된 바와 같은 치료 방법에 따른 제1 약제의 투여를 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물(package insert). 키트는 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 제2의약을 추가로 포함할 수 있다.
- [0058] 본 개시내용의 또 다른 측면은 다음을 포함하는 키트를 제공한다:
- [0059] 항-CD19 ADC를 포함하는 제1의약;
- [0060] PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 제2 약제; 및, 선택적으로,
- [0061] 장애 치료를 위한 제2의약과 조합하여 개체에게 제1의약을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물.
- [0062] 또한 이 측면은 항 CD19 ADC를 포함하는 의약 및 장애 치료를 위한 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 조성물과 조합하여 의약을 개체에 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0063] 이 측면에 의해 PI3K 억제제 또는 2차 작용제를 포함하는 의약, 및 장애 치료를 위한 항 CD19 ADC를 포함하는 조성물과 조합하여 의약을 개체에 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트가 추가로 제공된다.
- [0064] 장애는 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 만성 림프

구성 림프종(CLL), 및 변연부 B 세포 림프종(MZBL)을 포함하는 비-호지킨 림프종과 같은 암, 및 모양세포성백혈병(HCL), 모양세포성백혈병 변이체(HCL-v)와 같은 백혈병, 및 필라델피아 염색체-양성 ALL(Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL(Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL)인 증식성 질병일 수 있다.

- [0065] 항-CD19-ADC는 본원에 기재된 ADCX19일 수 있다.
- [0066] PI3K 억제제는 이데칼리십, 코판리십, 두벨리십, 타셀리십, 부팔리십, 알펠리십, 움브랄리십, 닥톨리십, 또는 복스탈리십일 수 있다. 바람직하게는 PI3K 억제제는 이데칼리십 또는 코판리십이다.
- [0067] 2차 제제는 다음일 수 있다:
- [0068] (a) 벤다무스틴;
- [0069] (b) 레날리도마이드;
- [0070] (c) 보르테조밋, 카르필조밋, 익사조밋, 오프로조밋, 또는 살리노스포라마이드 A와 같은 프로테아좀 억제제; 또는
- [0071] (d) 올라파립, CEP-9722, BMN-673/탈라조파립, 루카파립, 이니파립/SAR24-550/BSI-201, 벨리파리브(ABT-888), 니라파립/MK-4827, BGB-290, 3-아미노벤즈아미드, 및 E7016와 같은 PARP 억제제.
- [0072] 개체는 인간일 수 있다. 개체는 암에 걸렸을 수도 있고 암에 걸린 것으로 결정되었을 수도 있다. 개체는 CD19+ 암 또는 CD19+ 침윤(infiltrating) B-세포와 같은 CD19+ 종양 관련 비종양 세포를 갖고 있거나 갖고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.
- [0073] 항-CD19 ADC를 포함하는 의약 또는 조성물은 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 의약 또는 조성물 전에, PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 의약 또는 조성물과 동시에, 또는 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 의제 또는 조성물 후에 투여될 수 있다.
- [0074] 치료는 개체에게 추가의 화학요법제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0075] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 항-CD19 ADC 및 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0076] 또한, 본 개시내용의 이러한 측면에서 개인의 장애를 치료하는 방법이 제공되고, 항 CD19 ADC 및 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 조성물의 효과적인 양을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0077] 또한, 본 개시내용의 이러한 측면에서 개체의 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 항 CD19 ADC 및 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0078] 또한, 본 개시내용의 이러한 측면에서는 개체의 장애를 치료하기 위한 의약 제조에서 항 CD19 ADC 및 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0079] 또한, 본 개시내용의 이러한 측면에서 항 CD19 ADC 및 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 포함하는 조성물, 및 장애 치료를 위해 개체에게 의약을 투여하기 위한 지침 세트를 포함하는 키트가 제공된다.
- [0080] 장애는 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 만성 림프구성 림프종(CLL), 및 변연부 B 세포 림프종(MZBL)을 포함하는 비-호지킨 림프종과 같은 암, 및 모양세포성백혈병(HCL), 모양세포성백혈병 변이체(HCL-v)와 같은 백혈병, 및 필라델피아 염색체-양성 ALL(Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL(Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL)인 증식성 질병일 수 있다.
- [0081] 항-CD19-ADC는 본원에 기재된 ADCX19일 수 있다.
- [0082] PI3K 억제제는 이데칼리십, 코판리십, 두벨리십, 타셀리십, 부팔리십, 알펠리십, 움브랄리십, 닥톨리십, 또는 복스탈리십일 수 있다. 바람직하게는 PI3K 억제제는 이데칼리십 또는 코판리십이다.
- [0083] 2차 제제는 다음일 수 있다:
- [0084] (a) 벤다무스틴;
- [0085] (b) 레날리도마이드;
- [0086] (c) 보르테조밋, 카르필조밋, 익사조밋, 오프로조밋, 또는 살리노스포라마이드 A와 같은 프로테아좀 억제제; 또는

- [0087] (d) 올라파립, CEP-9722, BMN-673/탈라조파립, 루카파립, 이니파립/SAR24-550/BSI-201, 벨리파리브(ABT-888), 니라파립/MK-4827, BGB-290, 3-아미노벤즈아미드, 및 E7016와 같은 PARP 억제제.
- [0088] 개체는 인간일 수 있다. 개체는 암에 걸렸을 수도 있고 암에 걸린 것으로 결정되었을 수도 있다. 개체는 CD19+ 암 또는 CD19+ 침윤(infiltrating) B-세포와 같은 CD19+ 종양 관련 비종양 세포를 갖고 있거나 갖고 있는 것으로 결정되었을 수 있다.
- [0089] 치료는 개체에게 추가의 화학요법제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

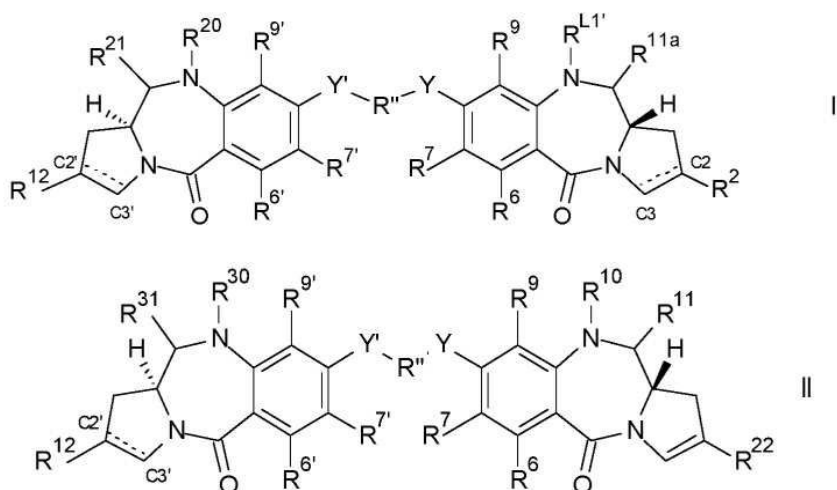
발명의 효과

도면의 간단한 설명

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0090] 항체 약물 접합체(Antibody Drug Conjugates:ADCs)
- [0091] 본 개시내용은 ADC 및 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 조합의 개선된 효능에 관한 것이다.
- [0092] ADC는 표적 위치에 약물을 전달할 수 있다. 표적 위치는 바람직하게는 증식성 세포 집단이다. 항체는 증식성 세포 집단에 존재하는 항원에 대한 항체이다. 하나의 측면에서 항원은 증식성 세포 집단, 예를 들어 종양 세포 집단에 존재하는 항원의 양과 비교하여 비증식성 세포 집단에 존재하지 않거나 감소된 수준으로 존재한다.
- [0093] ADC는 표적 위치에서 약물을 방출하도록 절단될 수 있는 링커(linker)를 포함할 수 있다. 약물은 RelA, RelB, RelC, RelD 또는 RelE로부터 선택된 화합물일 수 있다. 따라서, 접합체는 화합물 RelA, RelB, Rel C, RelD 또는 RelE를 표적 위치에 선택적으로 제공하기 위해 사용될 수 있다.
- [0094] 링커는 표적 위치에 존재하는 효소에 의해 절단될 수 있다.
- [0095] 본 개시내용은 특히 W02014/057117에 개시되고 본원에 기재된 바와 같은 항-CD19 ADC를 사용한 치료에 관한 것이다.
- [0096] 항-CD19 ADCs
- [0097] 본원에 사용된 용어 "항-CD19 ADC" 또는 "CD19-ADC"는 항체 성분이 항-CD19 항체인 ADC를 지칭한다. "PBD-ADC"라는 용어는 약물 성분이 피롤로벤조디아제핀(pyrrolobenzodiazepine:PBD) 탄두(warhead)인 ADC를 의미한다. "항-CD19-ADC"라는 용어는 항체 성분이 항-CD19 항체이고, 약물 성분이 PBD 탄두인 ADC를 의미한다.

[0098] ADC는 화학식 L-(D^L)_p의 접합체를 포함할 수 있으며, 상기 D^L은 화학식 I 또는 II이다:



[0099]

[0100] 여기서:

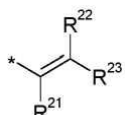
[0101] L은 CD19에 결합하는 항체인 항체(Ab)이고;

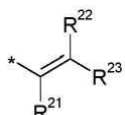
[0102] C2'와 C3' 사이에 이중 결합이 존재할 때, R¹²는 다음으로 구성된 군에서 선택된다:

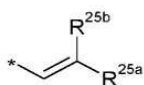
[0103] (ia) C₅₋₁₀ 아릴(aryl)기, 다음을 포함하는 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨: 할로(halo), 니트로(nitro), 시아노(cyano), 에테르(ether), 카르복시(carboxy), 에스테르(ester), C₁₋₇ 알킬(alkyl), C₃₋₇ 헤테로사이클릴(heterocyclyl) 및 비스-옥시-C₁₋₃알킬렌(bis-oxy-C₁₋₃ alkylene);

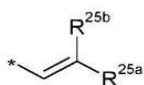
[0104] (ib) C₁₋₅ 포화 지방족 알킬(C₁₋₅ saturated aliphatic alkyl);

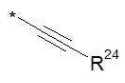
[0105] (ic) C₃₋₆ 포화 시클로알킬(C₃₋₆ saturated cycloalkyl);

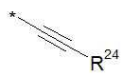


[0106] (id) , 여기서 R²¹, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 H, C₁₋₃포화 알킬, C₂₋₃알케닐(alkenyl), C₂₋₃알키닐(alkynyl) 및 시클로프로필(cyclopropyl)로부터 선택되고, 여기서 R¹² 그룹의 총 탄소 원자 수는 5 이하이다.

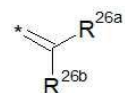


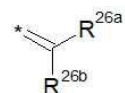
[0107] (ie) , 여기서 R^{25a} 및 R^{25b} 중 하나는 H이고, 다른 하나는 다음으로부터 선택된다: 페닐(phenyl), 여기서 페닐은 할로, 메틸(methyl), 메톡시(methoxy)로부터 선택된 기로 임의로 치환됨; 피리딜(pyridyl); 및 티오펜(thiophenyl); 및



[0108] (if) , 여기서 R²⁴는 H; C₁₋₃ 포화 알킬; C₂₋₃ 알케닐; C₂₋₃알키닐; 시클로프로필; 페닐, 여기서 페닐은 할로, 메틸, 메톡시로부터 선택된 기로 임의로 치환됨; 피리딜(pyridyl); 및 티오펜(thiophenyl)로부터 선택된다;

[0109] C2' 및 C3' 사이에 단일 결합이 존재할 때,



[0110] R¹²는  이고, 여기서 R^{26a} 및 R^{26b}는 H, F, C₁₋₄ 포화 알킬, C₂₋₃ 알케닐로부터 독립적으로 선택됨, 여기

서 알킬 및 알케닐 기는 C1-4 알킬 아미도 및 C1-4 알킬 에스테르로부터 선택된 기로 임의로 치환됨; 또는 R^{26a} 및 R^{26b} 중 하나가 H인 경우, 다른 하나는 니트릴(nitrile) 및 C₁₋₄알킬 에스테르로부터 선택되고;

[0111] R⁶ 및 R⁹는 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', 니트로, Me₃Sn 및 할로로부터 독립적으로 선택되며;

[0112] 여기서 R 및 R'는 임의로 치환된 C₁₋₁₂ 알킬, C₃₋₂₀ 헤테로시클릴(heterocycllyl) 및 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0113] R⁷은 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NHRR', 니트로, Me₃Sn 및 할로로부터 선택되며;

[0114] R"은 C₃₋₁₂알킬렌기이며, 어떤 사슬은 하나 이상의 헤테로원자에 의해 중단(interrupted)될 수 있고, 예: O, S, NR^{N2} (여기서 R^{N2}는 H 또는 C₁₋₄ 알킬임), 및/또는 방향족 고리(aromatic rings), 예: 벤젠(benzene) 또는 피리딘(pyridine);

[0115] Y 및 Y'는 O, S 또는 NH로부터 선택되고;

[0116] R6', R7', R9'는 각각 R6, R7 및 R9와 동일한 기에서 선택됨;

[0117] **[화학식 I]**

[0118] R^{L1'}은 항체(Ab)에 연결하기 위한 링커이고; R^{11a}는 OH, OR^A, 여기서 R^A는 C₁₋₄알킬임, 및 SO₂M로부터 선택되며, 여기서 여기서 z는 2 또는 3이고 M은 1가(monovalent)의 약학적으로 허용되는 양이온이며;

[0119] R²⁰ 및 R²¹은 함께 질소와 탄소 원자 사이에 이중 결합을 형성하거나;

[0120] R²⁰은 H 및 R^C로부터 선택되고, 여기서 R^C는 캡핑(capping)기이고;

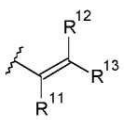
[0121] R²¹은 OH, OR^A 및 SO₂M로부터 선택되며;

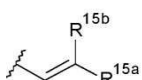
[0122] C2 및 C3 사이에 이중 결합이 존재할 때, R²는 다음으로 구성된 군에서 선택된다:

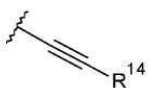
[0123] (ia) C₅₋₁₀아릴기, 다음을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨: 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카르복시, 에스테르, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 헤테로시클릴 및 비스-옥시-C₁₋₃ 알킬렌;

[0124] (ib) C₁₋₅ 포화 지방족 알킬;

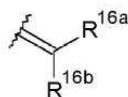
[0125] (ic) C₃₋₆ 포화 시클로알킬;

[0126] (id) , 여기서 각각의 R¹¹, R¹² 및 R¹³은 H, C₁₋₃포화 알킬, C₂₋₃알케닐, C₂₋₃알키닐 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R² 기의 총 탄소 원자 수는 5 이하이고;

[0127] (ie) , 여기서 R15a 및 R15b 중 하나는 H이고, 다른 하나는 다음으로부터 선택된다: 페닐, 여기서 페닐은 할로, 메틸, 메톡시로부터 선택된 기로 임의로 치환됨; 피리딜; 및 티오펜; 및

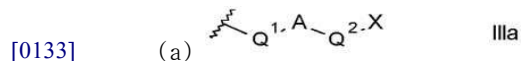
[0128] (if) , 여기서 R¹⁴는 H; C₁₋₃ 포화 알킬; C₂₋₃알케닐; C₂₋₃알키닐; 시클로프로필; 페닐, 여기서 페닐은 할로, 메틸, 메톡시로부터 선택된 기로 임의로 치환됨; 피리딜; 및 티오펜로부터 선택된다;

[0129] C2와 C3 사이에 단일 결합이 존재할 때,

[0130]  R^2 는 이고, R^{16a} 및 R^{16b} 는 H, F, C_{1-4} 포화 알킬, C_{2-3} 알케닐, 여기서 알킬 및 알케닐 기는 C_{1-4} 알킬 아미도 및 C_{1-4} 알킬 에스테르로부터 선택된 기로 임의로 치환됨,로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^{16a} 및 R^{16b} 중 하나가 H인 경우, 다른 하나는 니트릴 및 C_{1-4} 알킬 에스테르로부터 선택됨;

[0131] **[화학식 II]**

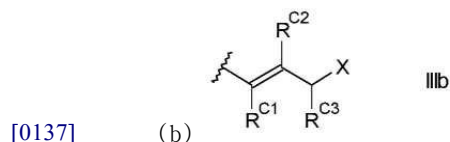
[0132] R^{22} 는 하기 화학식 IIIa, 화학식 IIIb 또는 화학식 IIIc이다:



[0134] 여기서 A는 C_{5-7} 아릴기이고, 다음 중 어느 하나이다

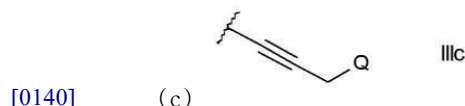
[0135] (i) Q^1 은 단일 결합이고, Q^2 는 단일 결합 및 $-Z-(CH_2)_n-$ 로부터 선택되며, 여기서 Z는 단일 결합, O, S 및 NH에서 선택되고 n은 1 내지 3이며; 또는

[0136] (ii) Q^1 은 $-CH=CH-$ 이고 Q^2 는 단일 결합임;



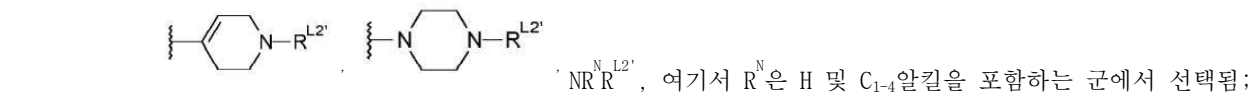
[0138] 여기서;

[0139] R^{C1} , R^{C2} 및 R^{C3} 은 H 및 비치환된 C_{1-2} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;



[0141] 여기서 Q는 $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$ 및 $NR^N-R^{L2'}$ 로부터 선택되고, R^N 은 H, 메틸 및 에틸로부터 선택된다

[0142] X는 다음을 포함하는 군에서 선택된다: $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$, $CO_2-R^{L2'}$, $CO-R^{L2'}$, $NH-C(=O)-R^{L2'}$, $NHNH-R^{L2'}$, $CONHNH-R^{L2'}$.



[0143] $R^{L2'}$ 는 항체(Ab)에 연결하기 위한 링커이다;

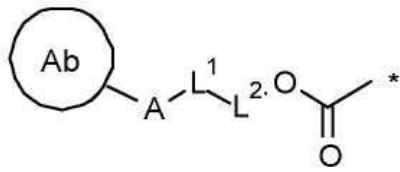
[0144] R^{10} 및 R^{11} 은 함께 결합되어 있는 질소와 탄소 원자 사이에 이중 결합을 형성하거나;

[0145] R^{10} 은 H이고 R^{11} 은 OH, OR^A 및 SO_2M 로부터 선택된다;

[0146] R^{30} 및 R^{31} 은 함께 결합되어 있는 질소와 탄소 원자 사이에 이중 결합을 형성하거나;

[0147] R^{30} 은 H이고 R^{31} 은 OH, OR^A 및 SO_2M 로부터 선택된다.

[0148] 일부 실시예에서, $L-R^{L1'}$ 또는 $L R^{L2'}$ 는 다음의 기이다:



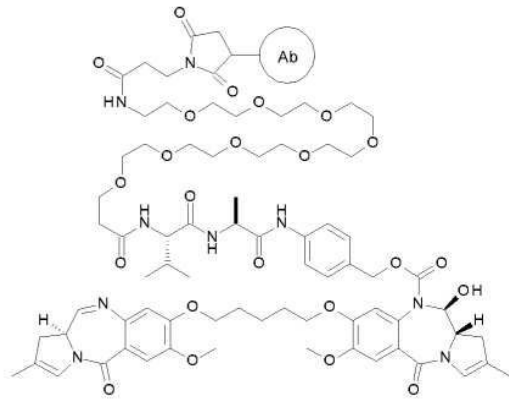
[0149]

[0150] 여기서 별표는 PBD에 대한 부착 지점을 나타내고, Ab는 항체, L1은 절단 가능한 링커, A는 L¹을 항체에 연결하는 연결기이며, L²는 공유 결합이거나 -OC(=O)-와 함께 자기 희생 링커(self-immolative linker)를 형성한다.

[0151] 일부 실시예에서, L¹은 절단 가능한 효소이다.

[0152] 이러한 ADC는 CD19 발현 암의 치료에 유용하다는 것이 이전에 밝혀졌다(참조, 예를 들어, W02014/057117, 전체 내용이 여기에 참조로 포함된다).

[0153] 항-CD19-ADC라는 용어는 W02014/057117에 기재된 임의의 실시예를 포함할 수 있다. 특히, 바람직한 실시예에서 ADC는 다음의 화학 구조를 가질 수 있다:



[0154] , 여기서 Ab는 CD19 항체이고 DAR은 1 에서 8 사이이다.

[0155] 항체는 서열번호 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 중 어느 하나에 따른 서열을 갖는 VH 도메인을 포함할 수 있고, 임의로 서열번호 7, 8, 9, 10 또는 12 중 어느 하나에 따른 서열을 갖는 VL 도메인을 추가로 포함한다.

[0156] 일부 측면에서 항-CD19-ADC의 항체 성분은 다음을 포함하는 항체이다: 각각 다음의 서열을 갖는 VH 및 VL 도메인: 서열번호 1 및 서열번호 7, 서열번호 2 및 서열번호 8, 서열번호 3 및 서열번호 9, 서열번호 4 및 서열번호 10, 서열번호 5 및 서열번호 11, 또는 서열번호 6 및 서열번호 12.

[0157] 바람직한 실시예에서, 항체는 서열번호 2에 따른 서열을 갖는 VH 도메인을 포함한다. 바람직한 실시예에서 항체는 서열번호 8에 따른 서열을 갖는 VL 도메인을 포함한다.

[0158] 바람직한 실시양태에서, 항체는 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하고, VH 도메인은 서열번호 2의 서열을 갖고, VL 도메인은 서열번호 8의 서열을 갖는다.

[0159] VH 및 VL 도메인(들)은 CD19에 결합하는 항체 항원 결합부위를 형성하도록 쌍(pair)을 이룰 수 있다.

[0160] 일부 실시예에서 항체는 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 온전한 항체이고, VH 및 VL 도메인은 서열번호 2 및 서열번호 8의 서열을 갖는다.

[0161] 일부 실시예에서 항체는 서열번호 13의 서열을 갖는 중쇄 및 서열번호 14의 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체이다.

[0162] 일부 실시예에서, 항체는 완전한 인간 모노클로날 IgG1 항체이고, 바람직하게는 IgG1, κ 이다.

[0163] 일부 실시예에서 항체는 W02014/057117에 기재된 RB4v1.2 항체이다.

[0164] 한 측면에서, 항체는 다음에 기재된 바와 같이 변형된 (또는 추가로 변형된) 본원에 기재된 바와 같은 항체이다.

[0165] 일부 실시예에서, 항체는 본원에 개시된 항체의 인간화, 탈면역화 또는 재표면화(resurfaced) 버전(version)이다.

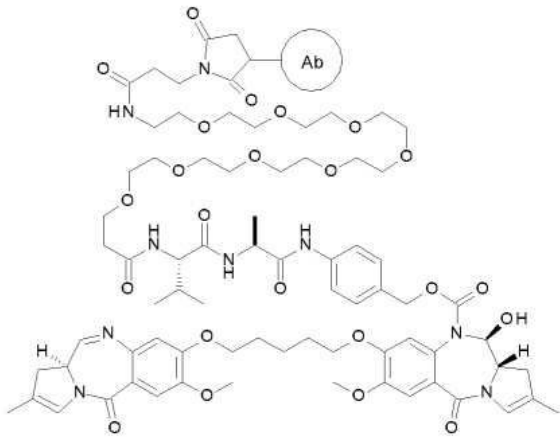
[0166] 본 개시내용의 측면과 함께 사용하기 위한 가장 바람직한 항-CD19-ADC는 다음에 본원에 기재된 바와 같이 ADCx19이다.

[0167] 본 개시내용의 측면과 함께 사용하기 위한 두 번째 바람직한 항-CD19-ADC는 ADCT-402(론카투시맙 테시린(Loncastuximab tesirine))이다.

[0168] ADCx19

[0169] ADCx19는 절단 가능한 링커를 통해 피롤로벤조디아제핀(PBD) 탄두에 부착된 인간 CD19에 대한 인간화 항체로 구성된 항체 약물 접합체이다. ADCx19의 작용 메커니즘은 CD19 결합에 따라 다르다. CD19 특이적 항체는 CD19를 발현하는 세포에 대한 항체 약물 접합체(ADC)를 표적으로 한다. 결합 시, ADC는 내재화되어 리소솜으로 운반되며, 여기서 프로테아제 민감성 링커가 절단되고 자유 PBD 다이머가 표적 세포 내부에서 방출된다. 방출된 PBD 다이머는 RNA 중합효소의 직접적인 억제 또는 관련 전사 인자의 상호작용 억제로 인해 서열 선택적인 방식으로 전사를 억제한다. PBD 다이머는 DNA 이중 나선을 왜곡하지 않고 뉴클레오타이드 절단 수선 인자에 의해 인식되지 않는 공유 교차연결(crosslinks)을 생성하여 더 긴 유효 기간을 허용한다.

[0170] 화학적 구조는 다음과 같다:



[0171]

[0172] Ab는 항체 RB4v1.2(각각 서열번호 2 및 서열번호 8의 VH 및 VL 서열을 갖는 항체)를 나타낸다. WO2014/057117(RB4v1.2-E)에 설명된 대로 합성되며 일반적으로 2 +/- 0.3의 DAR(약물 대 항체 비율)을 갖는다.

[0173] CD19 결합

[0174] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "CD19에 결합한다"는 항체가 소 혈청 알부민(Bovine Serum Albumin)(BSA, Genbank 등록번호 CAA76847, 버전번호 CAA76847.1 GI:3336842, 레코드 업데이트 날짜: 2011년 1월 7일 오후 2시 30분)과 같은 비특이적 파트너(partner)보다 더 높은 친화도로 CD19에 결합한다는 것을 의미하기 위해 사용된다. 일부 실시예에서, 생리적 조건에서 측정할 때, 항체는 BSA에 대한 항체의 결합상수(association constant: k_a)보다 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10^4 , 10^5 또는 10^6 배 더 높은 결합상수(K_a)로 CD19에 결합한다. 본 개시내용의 항체는 높은 친화도로 CD19에 결합할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 항체는 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} 또는 10^{-14} 중 하나 이하와 같은 약 10^{-6} M 이하의 K_D 로 CD19에 결합할 수 있다.

[0175] 일부 실시예에서, CD19 폴리펩티드는 Genbank 등록번호 NP_001171569, 버전번호 NP_001171569.1 GI:296010921, 레코드 업데이트 날짜: 2012년 9월 10일 오전 12시 43분에 해당한다. 하나의 실시예에서, CD19 폴리펩티드를 암호화하는 핵산은 Genbank 수탁번호 NM_001178098, 버전번호 NM_001178098.1 GI:296010920, 레코드 업데이트 날짜: 2012년 9월 10일 오전 12시 43분에 해당한다. 일부 실시예에서, CD19 폴리펩티드는 Uniprot/Swiss-Prot 수탁번호 P15391에 해당한다.

[0176] **PI3K 억제제**

[0177] 척추동물(vertebrates)의 PI 3-키나제 효소의 클래스(class) I 패밀리는 약 110kDa의 4가지 별개의 단백질 종류로 구성된다(p110 α , p110 β , p110 δ 및 p110 γ). 모든 클래스 I 효소는 대부분의 구조적 특징 및 공통 기질 특이성(common substrate specificity)을 공유한다(Rameh and Cantley, 1999; Fry, 2001; Katso et al., 2001). 시험관 내(In vitro)에서, 모든 클래스 I PI 3-키나제는 PtdIns를 PtdIns(3)P로, PtdIns(4)P를 PtdIns(3,4)P₂로, 및 PtdIns(4,5)P₂를 PtdIns(3,4,5)P₃로 인산화할 수 있고, PtdIns(4,5)P₂는 생체내(in vivo)에서 선호되는 기질로 간주된다. 클래스 I PI 3-키나아제는 휴지기 세포에서 대부분 세포질이지만 자극 시 수용체 또는 어댑터(adaptor) 단백질과의 상호작용을 통해 막으로 모집된다. 이들은 주로 원형질막에서 기능하는 것으로 생각되지만 소포 및 핵막과 관련된 클래스 I PI 3-키나아제에 대한 보고가 있었다(Rameh and Cantley, 1999; Fry, 2001; Katso et al., 2001). 클래스 I PI 3-키나아제의 세포 역할은 다양하며 다양한 세포 유형의 수많은 신호 시스템에 대한 반응으로 세포 크기, 운동성, 생존 및 증식과 연결된다는 증거가 있다(Fry, 2001; Katso et al., 2001). 클래스 I 패밀리는 규제 파트너(regulatory partners) 및 활성화 메커니즘에 따라 두 그룹으로 더 세분화된다.

[0178] PI3K는 원래 종양 유전자 및 활성화된 RTK에 대한 결합을 통해 20년 전에 특성화되었지만(reviewed in Zhao JJ et al., 2006), 인간 암과의 연관성은 종양 억제인자 PTEN이 PI3-지질 인산분해효소(PI3-lipid phosphatase)로 작용하는 것으로 밝혀진 1990년대 후반까지 확립되지 않았다. 최근의 포괄적인 암 게놈 분석에 따르면 PI3K 경로의 여러 구성 요소가 일반적인 인간 암에서 자주 돌연변이되거나 변경되어 암에서 이 경로의 중요성을 강조한다(참조 Wood LD, et al. Science. 2007; Samuels Y, et al. Science. 2004).

[0179] "포스포이노시티드 3-키나제 억제제(Phosphoinositide 3-kinase inhibitors:PI3 inhibitors)"는 본원에서 PI3K에 특이적으로 결합하고/하거나 PI3K의 생물학적 활성을 억제하는 임의의 제제를 의미하는 데 사용된다.

[0180] 본원에 사용된 "PI3K에 특이적으로 결합한다"는 제제가 소 혈청 알부민(BSA, Genbank 등록번호 CAA76847, 버전 번호 CAA76847.1 GI:3336842, 레코드 업데이트 날짜: 2011년 1월 7일 오후 2시 30분)과 같은 비특이적 파트너보다 더 높은 친화도로 PI3K에 결합한다는 것을 의미하는 데 사용된다. 일부 실시예에서, 생리적 조건에서 측정할 때, 제제는 BSA에 대한 항체의 결합상수보다 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10⁴, 10⁵ 또는 10⁶ 배 더 높은 결합상수(K_a)로 PI3K에 결합한다. 본 개시내용의 제제는 높은 친화도로 PI3K에 결합할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 항체는 1x10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸, 10⁻⁹, 10⁻¹⁰, 10⁻¹¹, 10⁻¹², 10⁻¹³ 또는 10⁻¹⁴ 중 하나 이하와 같은 약 10⁻⁶ M이하의 K_D로 PI3K에 결합할 수 있다.

[0181] 본 개시내용에서 사용하기에 적합한 PI3K 억제제는 다음을 포함한다:

[0182] a) 코판리십

[0183] i. CAS 번호 → 1032568-63-0

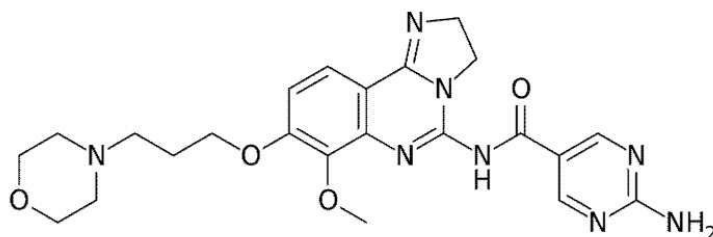
[0184] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0185] ii. 드럭뱅크 레퍼런스(Drugbank reference) → DB12483

[0186] (참조 <https://www.drugbank.ca/>)

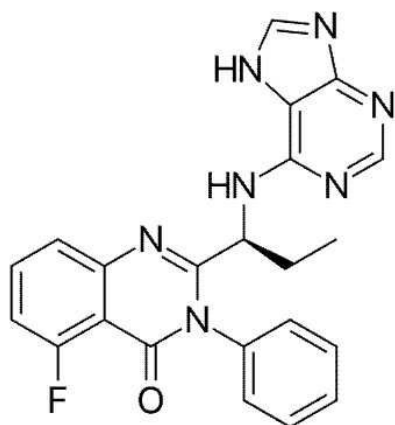
[0187] iii. 고유 성분 식별자(Unique Ingredient Identifier:UNII) → WI6V529FZ9

[0188] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

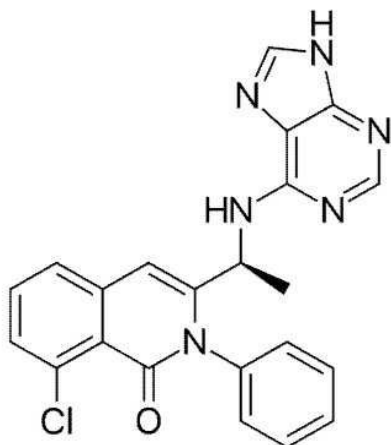


[0189]

- [0190] **화학식 I : 코판리십**, *2-Amino-N-[7-methoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidine-5-carboxamide*
- [0191] b) 이텔라리십
- [0192] i. CAS 번호 → 870281-82-6
- [0193] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- [0194] ii. 드럭뱅크 레퍼런스 → DB09054
- [0195] (참조 <https://www.drugbank.ca/>)
- [0196] iii. 고유 성분 식별자(UNII) → YG57I8T5M0
- [0197] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



- [0198]
- [0199] **화학식 II : 이텔라리십**, *5-Fluoro-3-phenyl-2-[(1S)-1-(7H-purin-6-ylamino)propyl]-4(3H)-quinazolinone*
- [0200] c) 두벨리십
- [0201] i. CAS 번호 → 1201438-56-3
- [0202] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- [0203] ii. 드럭뱅크 레퍼런스 → DB11952
- [0204] (참조 <https://www.drugbank.ca/>)
- [0205] iii. 고유 성분 식별자(UNII) → 610V23S0JI
- [0206] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



[0207]

[0208] 화학식 III: 두벨리십, 8-Chloro-2-phenyl-3-[(1S)-1-(3H-purin-6-ylamino)ethyl]-1(2H)-isoquinolinone

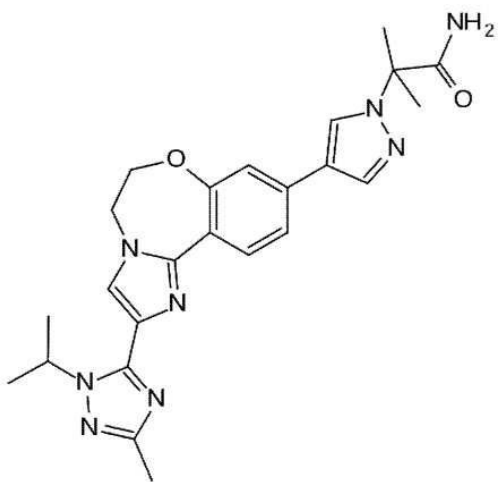
[0209] d) 타셀리십

[0210] i. CAS 번호 → 1282512-48-4

[0211] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0212] ii. 고유 성분 식별자(UNII) → L08J20299M

[0213] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



[0214]

[0215] 화학식 VI: 타셀리십, 2-{4-[2-(1-Isopropyl-3-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d][1,4]benzoxazepin-9-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-2-methylpropanamide

[0216] e) 부팔리십

[0217] i. CAS 번호 → 944396-07-0

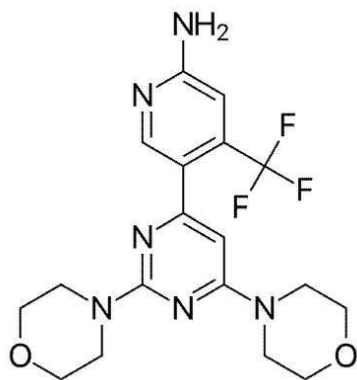
[0218] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0219] ii. 드럭뱅크 레퍼런스 → DB11666

[0220] (참조 <https://www.drugbank.ca/>)

[0221] iii. 고유 성분 식별자(UNII) → 0ZM2Z182GD

[0222] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



[0223]

[0224] **화학식 V: 부팔리십**, 5-[2,6-bis(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine

[0225] f) 알펠리십

[0226] i. CAS 번호 → 1217486-61-7

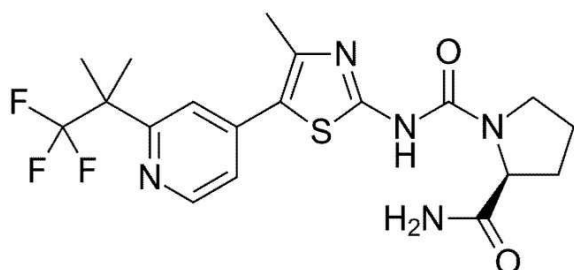
[0227] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0228] ii. 드럭뱅크 레퍼런스 →

[0229] (참조 <https://www.drugbank.ca/>)

[0230] iii. 고유 성분 식별자(UNII) → 08W5N2C97Q

[0231] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



[0232]

[0233] **화학식 VI: 알펠리십**, (2S)-1-N-[4-Methyl-5-[2-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)pyridin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl]pyrrolidine-1,2-dicarboxamide

[0234] g) 움브랄리십

[0235] i. CAS 번호 → 1532533-67-7

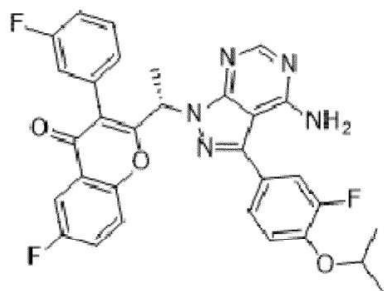
[0236] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0237] ii. 드럭뱅크 레퍼런스 → DB14989

[0238] (참조 <https://www.drugbank.ca/>)

[0239] iii. 고유 성분 식별자(UNII) → 38073MQB2A

[0240] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



[0241]

[0242] 화학식 VII: 음브랄리십, *(S)*-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)ethyl)-6-fluoro-3-(3-fluorophenyl)-4H-chromen-4-one

[0243] h) 닥톨리십

[0244] i. CAS 번호 → 915019-65-7

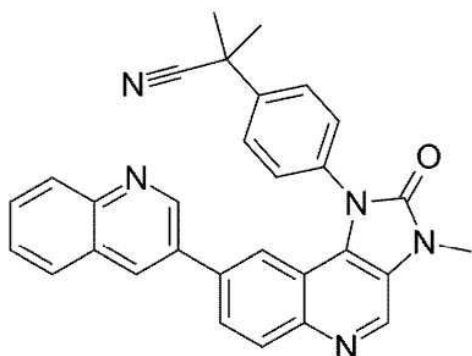
[0245] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0246] ii. 트릭뱅크 레퍼런스 → DB11651

[0247] (참조 <https://www.drugbank.ca/>)

[0248] iii. 고유 성분 식별자(UNII) → RUJ6Z9Y0DT

[0249] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



[0250]

[0251] 화학식 VIII: 닥톨리십, *2-Methyl-2-(4-[3-methyl-2-oxo-8-(quinolin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]phenyl)propanenitrile*

[0252] i) 복스탈리십

[0253] i. CAS 번호 → 934493-76-2

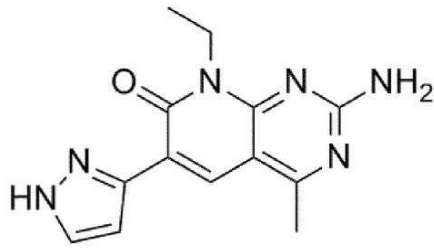
[0254] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0255] ii. 트릭뱅크 레퍼런스 → DB12400

[0256] (참조 <https://www.drugbank.ca/>)

[0257] iii. 고유 성분 식별자(UNII) → CVL1685GPH

[0258] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



[0259]

[0260]

화학식 IX: 2-amino-8-ethyl-4-methyl-6-(1H-pyrazol-5-yl)-7H,8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

[0261]

바람직하게는 PI3K 억제제는 이텔라리십 또는 코판리십이다. 가장 바람직하게는 PI3K 억제제는 이텔라리십이다.

[0262]

2차 제제

[0263]

최근 항종양 면역을 강화하는 약제의 개발은 광범위한 암의 치료를 빠르게 변화시키고 있다. 그러나 이러한 치료법은 모든 암 유형에 효과적이지 않고 반응이 지속되지 않는 경우가 많으며 많은 환자가 치료의 이점을 거의 또는 전혀 받지 못한다. 종양학 분야에서 지배적인 가정은 면역 요법과 다른 치료 옵션의 조합만이 궁극적으로 암 환자를 치료할 수 있다는 것이다.

[0264]

ADC는 다양한 암 유형에 걸쳐 잘 견디고 활동적이며, 치료의 반응률과 지속성을 증가시키는 조합 요법의 한 구성요소가 될 가능성이 높다. 본 개시의 목적은 ADC와 2차 제제를 결합하는 것이다.

[0265]

본 명세서에 기재된 바와 같은 2차 작용제는 면역-종양학(Immune-oncology: IO) 약물일 수 있다.

[0266]

면역종양학(Immune-oncology, IO) 약물은 암과 싸우기 위해 신체의 면역 체계에 의존하는 암 치료법의 일종으로 항종양 반응의 내구성이 향상되었다. PD1 억제제, PD-L1 억제제, CTLA4 억제제, GITR 효능제 및 OX40 효능제를 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 유형의 IO가 있다. 단일제제 면역요법으로 완치되지 않고 궁극적으로 재발하는 환자의 상당수로 인해, 대체 IO 약물 또는 다른 치료 양식과의 병용 치료가 필요하다(참조 KS Peggs et al.2009, Clinical and Experimental Immunology, 157: 9-19 [doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03912.x]; DM Pardoll 2012 [doi:10.1038/nrc3239]).

[0267]

면역원성 세포사(Immunogenic cell death:ICD)는 사멸 세포 항원(죽어가는 세포에서 방출)에 대한 면역반응을 자극하는 세포 사멸의 특정 형태로, 적응 면역반응을 유도하고 항암 치료의 효능을 향상시키는 가장 좋은 방법 중 하나로 간주된다. 이 과정은 종종 최적이지 아니므로 치료 목적을 위해 세포 사멸의 완전한 면역원성을 회복시키려는 조합 전략이 필요하다. 다양한 안트라사이클린(anthracyclines)(독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin) 및 이다루비신(idarubicin)포함), 알킬화제(alkylating agents)(옥살리플라틴(oxaliplatin) 및 사이클로포스파미드(cyclophosphamide) 포함), 토포이소머라제 II 억제제 미톡산트론(topoisomerase II inhibitor mitoxantrone), 프로테아좀 억제제 보르테조미브(proteasomal inhibitor Bortezomib)과 같이 ICD를 유발할 수 있는 여러 항-네오플라ستيك 제제(anti-neoplastic agents)가 있다.

[0268]

PBD 탄두를 포함하는 항체-약물 접합체는 기존 화학요법에 비해 표적이 더 많고 아우리스타틴 기반(auristatin-based) ADC에 대해 나타난 바와 같이 침윤성 T 세포에 대한 증가된 항원 제시를 제공할 것으로 예상되기 때문에 조합 파트너로 특히 적합할 수 있다.

[0269]

따라서 ADC와 IO를 결합하면 다음과 같은 두 가지 이점이 있다: 한편, ADC는 표적을 발현하는 종양을 직접 죽이고 즉각적인 항종양 활성을 제공하며, 다른 한편으로 ADC 매개 세포 사멸에 의해 유도된 면역원성 세포 사멸은 IO가 단일 제제로 제공될 때와 비교하여 더 강력하고 내구성 있는 적응 면역 반응을 증가시킬 수 있다.

[0270]

항 CD19 ADC가 2차 제제와 시너지적으로 작용한다는 것을 보여주기 위해, CD19(+) 세포주의 패널은 항 CD19 ADC와 2차 제제 모두의 농도 범위로 공동 처리된다. 음성 대조군으로서, 동일한 패널의 세포라인은 2차 제제의 농도 범위 또는 항 CD19 ADC 및 비히클(vehicle) 농도 범위로 처리된다. 인큐베이션 후, 두 가지 매개변수가 측정된다: 표면 CD19의 양(유세포분석(flow cytometry)에 의해 결정됨) 및 조합의 시험관내 세포독성(MTS 분석법에 의해 결정됨). 세포독성을 결정하기 위해, 세포 생존력 퍼센티지(Percentage)은 웰당 MTS를 첨가하고 37° C에서 4시간 동안 배양하여 측정한다. 처리되지 않은 대조군과 비교하여 세포 생존력 퍼센티지를 계산한다. 세포독성 시너지는 세포 생존력 데이터를 영향을 받는 부분으로 변환하고 CalcuSyn 분석 프로그램을 사용하여 조합 지수를 계산한다.

- [0271] 2차 제제는 다음일 수 있다:
- [0272] (a) 벤다무스틴;
- [0273] (b) 레날리도마이드;
- [0274] (c) 보르테조밋, 카르필조밋, 익사조밋, 오프로조밋, 또는 살리노스포라마이드 A와 같은 프로테아좀 억제제; 또는
- [0275] (d) 올라파립, CEP-9722, BMN-673/탈라조파립, 루카파립, 이니파립/SAR24-550/BSI-201, 벨리파리브(ABT-888), 니라파립/MK-4827, BGB-290, 3-아미노벤즈아미드, 및 E7016와 같은 PARP 억제제.
- [0276] 이러한 부류의 2차 제제 각각은 다음에 더 자세히 설명되어 있다:
- [0277] 벤다무스틴
- [0278] 벤다무스틴은 다른 분자에 공유 결합하는 친전자성 알킬기(electrophilic alkyl groups)를 형성할 수 있는 이중 기능성(bifunctional) 메클로레타민(mechlorethamine) 유도체이다. 이러한 알킬화제 기능을 통해 벤다무스틴은 DNA 염기 사이의 가닥 내 및 가닥 간 교차연결을 일으켜 세포 사멸을 초래한다. 활성 및 정지 세포(quiescent cells) 모두에 대해 활성이다.
- [0279] 벤다무스틴은 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 리투시맵(rituximab) 또는 리투시맵 함유 요법으로 치료하는 동안 또는 6개월 이내에 진행된 무통성 B 세포 비호지킨 림프종(indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma:NHL)의 치료에 사용하도록 지정되었다.
- [0280] i. CAS 번호 → 16506-27-7
- [0281] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- [0282] ii. 고유 성분 식별자(UNII) → 9266D9P3PQ
- [0283] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)
-
- [0284]
- [0285] **화학식 X:** 4-[5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methylbenzimidazol-2-yl]butanoic acid
- [0286] 레날리도마이드
- [0287] 레날리도마이드는 대부분의 전형적인 탈리도마이드(thalidomide) 관련 부작용이 없는 향상된 면역조절 및 항혈관신생 작용(antiangiogenic action)을 갖는 탈리도마이드 아날로그(analogue)이다.
- [0288] 골수이형성증후군(myelodysplastic syndromes:MDS)에서는 IPSS 낮음 및 중간 1 위험 설정에서 주로 사용되었다. 여러 시험에서 이러한 질병군에서 적혈구계 및 세포유전학적 반응을 모두 유발할 수 있는 가능성이 입증되었다. del(5q) 염색체 이상이 있는 환자의 임상 시험에서, 레날리도마이드 치료는 환자의 67%에서 적혈구(red blood cell:RBC) 수혈(transfusion) 독립을 초래했다. 또한, 환자의 45%는 완전한 세포유전학적 관해(remission)를 달성했고 28%는 경미한 세포유전학적 관해를 달성했다. 이 결과는 핵형 복잡성과 무관했다. 레날리도마이드(lenalidomide)는 또한 수질모세포(medullary blast) 수가 증가된 del(5q) 환자에서 장기간 관해를 유도할 수 있다. 비-del(5q) 환자에서 저 및 중급 위험이 확인된 환자의 43%가 수혈 독립을 달성하거나 치료 전 RBC 수혈 수준의 최소 50% 감소를 달성했다.
- [0289] 부작용은 흔하지만 관리가 가능하며 호중구감소증(neutropenia) 및 혈소판감소증(thrombocytopenia), 가려움증(pruritus), 발진(rash), 설사(diarrhea) 등이 있다. 레날리도마이드가 MDS 치료제의 무기(armamentarium)에서

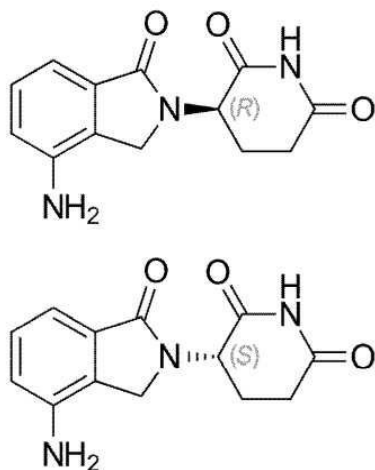
필수적인 부분임을 증명할 것이다. 사이토카인, 탈메틸화제, 티로신 키나제 억제제 또는 화학요법과의 병용 요법이 조사되고 있으며 저위험 및 고위험 MDS 모두에서 추가 이점을 나타낼 수 있다(참조 Giagounidis et al., Ther Clin Risk Manag. 2007 Aug; 3(4): 553-562).

[0290] i. CAS 번호 → 191732-72-6

[0291] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0292] ii. 고유 성분 식별자(UNII) → FOP408N6V4

[0293] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



[0294]

[0295] **화학식 XI: 레날리도마이드, 3-(7-amino-3-oxo-1H-indol-2-yl)piperidine-2,6-dione**

[0296] 프로테아좀 억제제

[0297] 프로테아좀은 대사 에너지가 필요한 과정인 세포 내 단백질의 분해를 담당하는 큰 단백질 복합체이다. 프로테아좀과 함께 작용하는 것으로 알려진 핵심 분자인 유비퀴틴(ubiquitin)의 중합은 수많은 표적 단백질의 분해 신호 역할을 하고; 단백질의 파괴는 E1(유비퀴틴 활성화), E2(유비퀴틴 접합) 및 E3(유비퀴틴 결함) 효소를 포함하는 단백질 네트워크의 협력 작용을 통해 유비퀴틴의 여러 사본으로(4개 이상의 유비퀴틴 분자) 구성된 사슬의 공유 부착에 의해 시작된다. 중합된 유비퀴틴 사슬은 기질이 단백질 분해로 분해되는 프로테아좀으로 표적 단백질을 이동시키는 신호로 작용한다. 단백질의 정확한 선택을 위해 이 캐스케이드 시스템에 수많은 효소(예를 들어, 2 개의 E1 단백질, 대략 30개의 E2 단백질 및 인간의 500개 이상의 다른 E3 종)가 동원된다. 각 E3 효소는 일반적으로 편재화를 위한 단백질 기질을 선택적으로 인식하기 때문에 E3 단백질 세트는 매우 다양하다(참조 Tanaka 2009, Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2009 Jan; 85(1): 12-36, 및 그 안의 인용).

[0298] 유비퀴틴-프로테아좀 시스템(ubiquitin-proteasome system:UPS)은 세포 주기, 신호 전달, 세포 사멸, 면역 반응, 대사, 단백질 품질 관리 및 발달 - 단기 조절 또는 구조적으로 비정상적인 단백질 분해를 통한 진행과 같은 거의 모든 기본 세포 과정을 제어한다.

[0299] 이러한 단백질 조절 과정은 암에서도 중요하고, 따라서 프로테아좀은 발암(carcinogenesis)의 중요한 조절자이다. 암에는 암 줄기 세포 이론에 따라 종양 개시 세포(tumor-initiating cells)라고도 하는 암 줄기 세포의 작은 비율에서 유래하는 다양한 세포가 포함된다. 이 세포는 세포 증식 억제 요법 후 다양한 암을 전파하고 종양을 다시 채우는 능력을 가진 서브세트를 구성한다. 프로테아좀은 암 줄기세포의 세포 과정에서 역할을 하나 나머지 암세포에 비해 기능이 저하된 것으로 밝혀졌다. 특히, 프로테아좀은 암세포와 암줄기세포의 특징인 증식과 다능성(pluripotency)에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다(참조 Voutsadakis et al., Tumor Biology, Mar. 2017).

[0300] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "프로테아좀 성분에 특이적으로 결합한다"는 제제가 소 혈청 알부민(BSA, Genbank 수탁번호 CAA76847, 버전번호 CAA76847.1 GI:3336842, 레코드 업데이트 날짜: 2011년 1월 7일 오후 2시 30분)과 같은 비특이적 파트너보다 더 높은 친화도로 프로테아좀 성분에 결합한다는 것을 의미하는 데 사용

된다. 일부 실시예에서, 생리적 조건에서 측정할 때, 제제는 BSA에 대한 제제의 결합상수보다 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10^4 , 10^5 또는 10^6 배 더 높은 결합상수(K_a)로 프로테아좀 성분에 결합한다. 제제는 높은 친화도로 프로테아좀 성분에 결합할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 제제는 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} 또는 10^{-14} 중 하나 이하와 같은 약 10^{-6} M이하의 K_D 로 프로테아좀 성분에 결합할 수 있다.

[0301] 본 개시내용에서 사용하기에 적합한 프로테아좀 억제제는 다음을 포함한다:

[0302] a) 보르테조밍

[0303] i. CAS 번호 → 179324-69-7

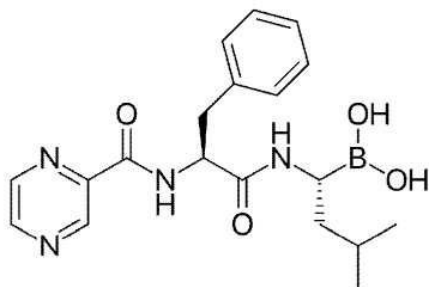
[0304] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0305] ii. 드럭뱅크 레퍼런스 → DB00188

[0306] (참조 <https://www.drugbank.ca/>)

[0307] iii. 고유 성분 식별자(UNII) → 69G8BD63PP

[0308] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



[0309]

[0310] **화학식 XII:** 보르테조밍, $[(1R)-3-methyl-1-((2S)-3-phenyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]propanoyl)amino)butyl]boronic\ acid$

[0311] b) 카르필조밍

[0312] i. CAS 번호 → 868540-17-4

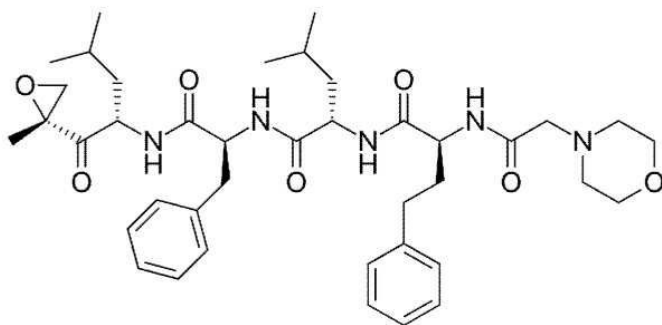
[0313] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0314] ii. 드럭뱅크 레퍼런스 → DB08889

[0315] (참조 <https://www.drugbank.ca/>)

[0316] iii. 고유 성분 식별자(UNII) → 72X6E3J5AR

[0317] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



화학식 XIII: 카르필조립, *(2S)-4-Methyl-N-[(2S)-1-[[[(2S)-4-methyl-1-[(2R)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxopentan-2-yl]amino]-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]-2-[[[(2S)-2-[(2-morpholin-4-ylacetyl)amino]-4-phenylbutanoyl]amino]pentanamide*

c) 역사조립

i. CAS 번호 → 1072833-77-2

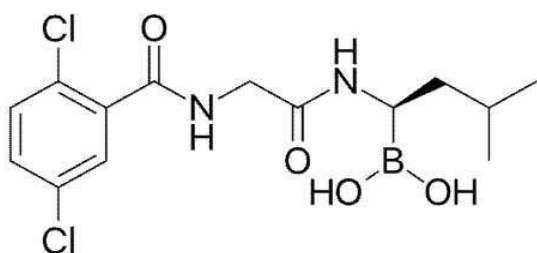
(참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

ii. 드럭뱅크 레퍼런스 → DB09570

(참조 <https://www.drugbank.ca/>)

iii. 고유 성분 식별자(UNII) → 71050168A2

(참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



화학식 XIV: 역사조립, *N2-(2,5-Dichlorobenzoyl)-N-[(1R)-1-(dihydroxyboryl)-3-methylbutyl]glycinamide*

d) 오프로조립

i. CAS 번호 → 935888-69-0

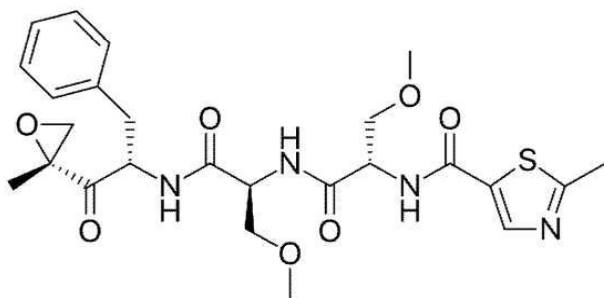
(참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

ii. 드럭뱅크 레퍼런스 → DB11991

(참조 <https://www.drugbank.ca/>)

iii. 고유 성분 식별자(UNII) → MZ37792Y8J

(참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



화학식 XV: 오프로조립, *N-[(2S)-3-methoxy-1-[(2S)-3-methoxy-1-[(2S)-1-[(2R)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]amino]-1-oxopropan-2-yl]amino]-1-oxopropan-2-yl]-2-methyl-1,3-thiazole-5-carboxamide*

e) 살리노스포라미드 A

i. CAS 번호 → 437742-34-2

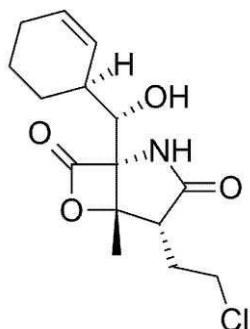
(참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

ii. 드럭뱅크 레퍼런스 → DB11762

(참조 <https://www.drugbank.ca/>)

iii. 고유 성분 식별자(UNII) → 703P9YDP7F

(참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



화학식 XVI: 살리노스포라미드 A, *(4R,5S)-4-(2-chloroethyl)-1-((1S)-cyclohex-2-enyl(hydroxy)methyl)-5-methyl-6-oxa-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-3,7-dione*

PARP 억제제

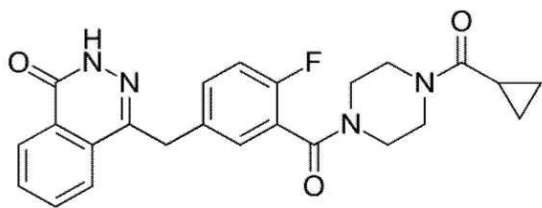
폴리(아데노신 디포스페이트[adenosine diphosphate:ADP]) 리보스 폴리머라제(Poly(adenosine diphosphate[ADP]) ribose polymerase:PARP)는 DNA 전사, DNA 손상 반응, 게놈 안정성 유지, 세포 주기 조절 및 세포 사멸을 비롯한 광범위한 세포 기능에 관여하는 효소 계열이다. PARP-1은 이 그룹에서 가장 풍부하고 가장 잘 특성화된 단백질이다. 종양학에서, BER(base excision repair) 경로를 통한 단일 가닥 DNA 파손(single-strand DNA breaks:SSB)의 복구에 있어서의 필수적인 역할은 높은 관심의 초점이었고 여러 PARP-1 억제제(PARP-1 inhibitors:PARPi)가 개발되었으며(올라파립(Olaparib), CEP-9722, 탈라조파립(talazoparib), 루카파립(Rucaparib), 이니파립(Iniparib), 벨리파립(Veliparib) 및 니라파립(Niraparib)을 포함하나 이에 국한되지 않음) 임상적으로 테스트 되었다. 암 치료제에서 PARPi는 주로 DNA 손상 복구를 방지하여 궁극적으로 세포 사멸을 유발한다.

PARP는 DNA 결합 도메인, 카스파제 절단 도메인, 자동 변형 도메인 및 촉매 도메인의 4가지 관심 도메인으로 구성된다. DNA 결합 도메인은 두 개의 징크 핑거 모티프(zinc finger motifs)로 구성된다. 손상된 DNA가 있는 경우(염기 쌍 절단), DNA 결합 도메인은 DNA에 결합하여 구조적 이동을 유도한다. 이 결합은 다른 도메인과 독립적으로 발생하는 것으로 나타났다. 이것은 PARP의 카스파제(caspase) 절단 억제를 기반으로 하는 프로그램된 세

포 사멸 모델에 필수적이다. 자동 변형 도메인은 촉매 작용 후 DNA에서 단백질을 방출하는 역할을 합니다. 또한, 절단 유도된 불활성화에 필수적인 역할을 한다.

- [0350] PARP는 세포 핵에서 발견된다. 주요 역할은 SSB 복구와 관련된 효소 기체에 신호를 보내 대사, 화학적 또는 방사선 유발 단일 가닥 DNA 파손(SSB)에 대한 즉각적인 세포 반응을 감지하고 시작하는 것이다. PARP가 SSB를 감지하면 DNA에 결합하여 구조적 변화를 일으키고 다른 DNA 복구 효소에 대한 신호 역할을 하는 폴리머릭 아데노신 디포스페이트 리보스(polymeric adenosine diphosphate ribose: poly (ADP-ribose) or PAR)사슬의 합성을 시작한다. 표적 효소에는 DNA 리가제 III(DNA ligase III:LigIII), DNA 폴리머라제 베타(DNA polymerase beta:polβ) 및 X선 교차 보완 유전자 1(X-ray cross-complementing gene 1:XRCC1)과 같은 스캐폴딩 단백질(scaffolding proteins)이 포함된다. 복구 후 PAR 사슬은 PARG(폴리(ADP-리보스) 글리코하이드롤라제(Poly(ADP-ribose) glycohydrolase))를 통해 분해된다.
- [0351] NAD⁺는 ADP-리보오스 모노머(monomers)를 생성하기 위한 기질로 필요하다. PARP의 과잉 활성화는 포도당 산화가 억제되기 때문에 세포 NAD⁺의 저장을 고갈시키고 점진적인 ATP 고갈 및 괴사 세포 사멸을 유도할 수 있다고 생각되었다. 그러나 보다 최근에는 헥소키나제 활성(hexokinase activity)의 억제가 해당과정(glycolysis)의 결합을 유발한다고 제안되었다(참조 Andrabi, PNAS 2014). 아래에서 PARP는 프로그램된 세포 사멸 동안 카스파제-3(caspase-3) 절단에 의해 비활성화된다는 점에 유의하라.
- [0352] PARP 효소는 염증 유전자의 발현을 포함하여 여러 세포 기능에 필수적이다: PARP1은 TNF에 반응하여, 평활근 세포에 의한 ICAM-1 유전자 발현의 유도에 필요하다.
- [0353] PBD는 스트렙토마이세스(*Streptomyces*)에서 발견되는 자연 발생 항종양 항생제의 한 종류이다. PBD 다이머는 두 가닥의 DNA 교차 연결을 통해 세포 독성 작용 방식을 발휘하여 복제 및 종양 세포 사멸을 차단한다. 중요한 것은, PBD 다이머에 의해 형성된 교차 연결은 DNA 구조를 상대적으로 왜곡하지 않아 정상 조직과 달리 인간 종양에서 종종 손상되는 DNA 복구 메커니즘에 숨겨져 있다.
- [0354] PBD 기반 ADC와 PARPi(올라파립(Olaparib), CEP-9722, 탈라조파립(talazoparib), 루카파립(Rucaparib), 이니파립(Iniparib), 벨리파립(Veliparib)및 니라파립(Niraparib)을 포함하나 이에 국한되지는 않음)를 결합하는 것은 PBD 다이머로 인해 손상된 DNA의 복구가 PAR 억제에 의해 차단되어 DNA 손상이 축적되어 암세포 사멸을 초래하기 때문에 유리하다.
- [0355] PBD 기반 ADC 및 PARPi를 사용한 고형 종양 유래 세포라인 치료가 부가적 또는 시너지적 항종양 효과를 갖는 것을 보여주기 위해, 고형 종양 유래 세포라인의 패널은 각 ADC 및 PARPi의 농도 범위로 처리된다. 인큐베이션 후, 조합의 시험관내 세포독성(CellTiter-Glo® 또는 MTS 분석에 의해 결정됨)이 측정될 것이다. 세포독성 시너지는 세포 생존력 데이터를 영향을 받는 부분으로 변환하고 CalcuSyn 분석 프로그램을 사용하여 조합 지수를 계산하여 계산된다.
- [0356] "PARP 억제제"는 PARP 활성을 감소시키는 모든 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 의미한다.
- [0357] 예를 들어, PARP 활성의 억제 정도를 조사하기 위해, 주어진, 예를 들어 단백질, 유전자, 세포 또는 유기체를 포함하는 샘플 또는 분석은 잠재적인 활성화제 또는 억제제로 처리되고 불활성 대조군 분자로 처리된 대조군 샘플과 비교된다. 대조 샘플에는 100%의 상대 활성값이 할당된다. 억제는 대조군에 대한 활성 값이 약 90% 이하, 일반적으로 85% 이하, 보다 일반적으로 80% 이하, 가장 일반적으로 75% 이하, 일반적으로 70% 이하, 보다 일반적으로 65% 이하, 가장 일반적으로 60% 이하, 일반적으로 55% 이하, 일반적으로 50% 이하, 보다 일반적으로 45% 이하, 가장 일반적으로 40% 이하, 바람직하게 35% 이하, 보다 바람직하게 30% 이하, 더욱 더 바람직하게 25% 이하, 가장 바람직하게는 20% 미만이다.
- [0358] 본 개시내용에서 사용하기에 적합한 특정 PARPi는 다음을 포함한다:
- [0359] a) 올라파립
- [0360] i. CAS 번호 → 763113-22-0
- [0361] ii. NCBI Pubchem 레퍼런스 → 23725625

[0362] iii. 고유 성분 식별자(UNII) → WOHLJD9AR8



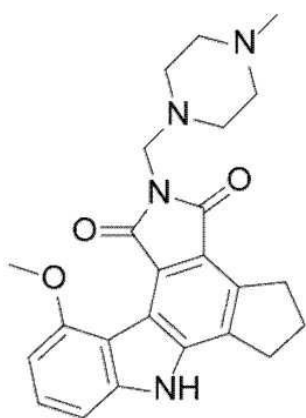
[0363]

[0364] 화학식 XVII, 올라파립: 4-[(3-[(4-cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl)-4-fluorophenyl]methyl(2H)phthalazin-1-one

[0365] b) CEP-9722

[0366] i. CAS 번호 → 916574-83-9

[0367] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)



[0368]

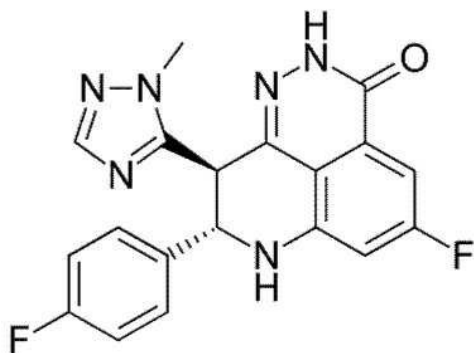
[0369] 화학식 XVIII, CEP-9722: 11-methoxy-2-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-cyclopenta[a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-1,3(2H)-dione

[0370] c) BMN-673/탈라조파립

[0371] i. CAS 번호 → 1207456-01-6

[0372] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0373] ii. 고유 성분 식별자(UNII) → 9QHX048FRV

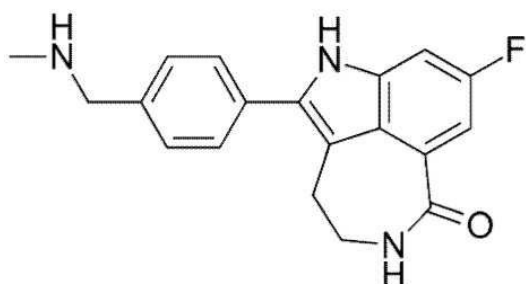


[0374]

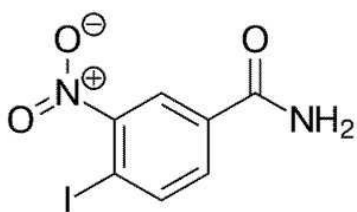
[0375] 화학식 XIX, 탈라조파립: (8S,9R)-5-Fluoro-8-(4-fluorophenyl)-9-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4,3,2-de]phthalazin-3-one

[0376] d) 루카파립

- [0377] i. CAS 번호 → 283173-50-2
- [0378] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- [0379] ii. NCBI Pubchem 레퍼런스 → 9931954
- [0380] (참조 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- [0381] iii. 고유 성분 식별자(UNII) → 8237F3U7EH
- [0382] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

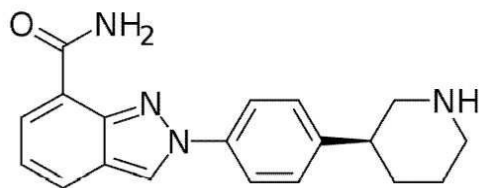


- [0383]
- [0384] **화학식 XX, 루카파립:** 8-Fluoro-2-{4-[(methylamino)methyl]phenyl}-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-cd]indol-6-one
- [0385] e) 이니파립/SAR24-550/BSI-201
- [0386] i. CAS 번호 → 160003-66-7
- [0387] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- [0388] ii. NCBI Pubchem 레퍼런스 → 9796068
- [0389] (참조 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- [0390] iii. 고유 성분 식별자(UNII) → 2ZW17KHK8F
- [0391] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



- [0392]
- [0393] **화학식 XXI, 이니파립:** 4-Iodo-3-nitrobenzamide
- [0394] f) 벨리파리브(ABT-888)
- [0395] i. CAS 번호 → 912444-00-9
- [0396] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- [0397] ii. NCBI Pubchem 레퍼런스 → 11960529
- [0398] (참조 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- [0399] iii. 고유 성분 식별자(UNII) → 0104K0631N
- [0400] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm)



[0401]

[0402] **화학식 XXII, 벨리파리브:** 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide

[0403] g) 니라파립/MK-4827

[0404] i. CAS 번호 → 1038915-60-4

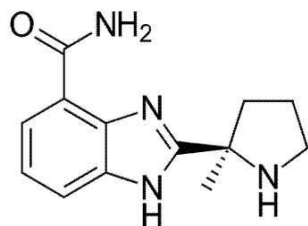
[0405] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0406] ii. NCBI Pubchem 레퍼런스 → 24958200

[0407] (참조 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

[0408] iii. 고유 성분 식별자(UNII) → HMC2H89N35

[0409] (참조 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



[0410]

[0411] **화학식 XXIII, 니라파립:** 2-[4-[(3S)-3-Piperidyl]phenyl]indazole-7-carboxamide

[0412] h) BGB-290

[0413] i. CAS 번호 → 1820833-75-7

[0414] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

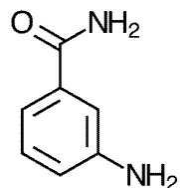
[0415] i) 3-아미노벤즈아미드

[0416] i. CAS 번호 → 3544-24-9

[0417] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0418] ii. NCBI Pubchem 레퍼런스 → 1645

[0419] (참조 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)



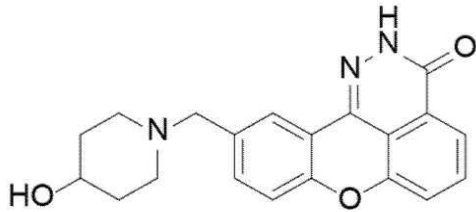
[0420]

[0421] **화학식 XXIV:** 3-아미노벤즈아미드

[0422] j) E7016

[0423] i. CAS 번호 → 902128-92-1

[0424] (참조 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)



[0425]

[0426] **화학식 XXV, E706:** Benzopyrano(4,3,2-de)phthalazin-3(2H)-one, 10-((4-hydroxy-1-piperidinyl)methyl)-

[0427] 바람직하게는 2차 제제는 올라파립 또는 벤다무스틴이다.

[0428] **설명된 조합의 유리한 특성**

[0429] 항 CD19 ADC와 PI3K 억제제 또는 2차 약제를 단독으로 단독으로 사용할 경우 임상적 유용성이 입증되었다 - 예를 들어, 암 치료. 그러나, 본원에 기술된 바와 같이, 항 CD19 ADC 및 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 조합은 항 CD19 ADC 또는 PI3K 억제제 또는 2차 제제 단독으로 치료하는 것에 비해 다음 이점 중 하나 이상을 제공할 것으로 예상된다:

[0430] 1) 더 넓은 범위의 암에 대한 효과적인 치료;

[0431] 2) 암과 같은 저항성 또는 난치성 형태의 장애 및 관해 기간 후에 재발한 암과 같은 장애가 있는 개체의 효과적인 치료;

[0432] 3) 치료에 대한 반응률(response rate) 증가; 및 / 또는

[0433] 4) 치료의 지속성(durability)이 향상.

[0434] 본원에 사용된 더 넓은 범위의 암의 효과적인 치료는 조합을 사용한 치료 후 더 넓은 범위의 인식된 암 유형에서 완전한 반응이 관찰됨을 의미한다. 즉, 항 CD19 ADC 또는 PI3K 억제제 또는 2차 제제 단독에 완전히 반응하는 것으로 이전에 보고되지 않은 암 유형에서 완전한 반응이 나타난다.

[0435] 본원에 사용된 내성, 난치성 또는 재발성(relapsed) 형태의 효과적인 치료는 조합으로 치료한 후 항 CD19 ADC 또는 PI3K 억제제 또는 2차 약제 단독을 사용한 치료에 부분적으로 또는 완전히 내성이거나 난치성인 개체에서 완전한 반응이 관찰됨을 의미한다(예를 들어, 약물 단독 치료 후 반응이 없거나 부분적인 반응만 보이거나 장애가 재발한 개체). 일부 실시예에서, 항 CD19 ADC/PI3K 억제제 또는 2차 제제 조합을 사용한 치료 후 완전한 반응은 항 CD19 ADC 또는 PI3K 억제제 또는 2차 제제 단독으로의 치료에 부분적으로 또는 완전히 내성이거나 난치성인 개체의 적어도 10%에서 관찰된다. 일부 실시예에서, 항 CD19 ADC/PI3K 억제제 또는 2차 제제 조합을 사용한 치료 후 완전한 반응은 항 CD19 ADC 또는 PI3K 억제제 또는 2차 제제 단독으로의 치료에 부분적으로 또는 완전히 내성이 있거나 난치성인 개체의 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%에서 관찰된다.

[0436] 본원에 사용된 치료에 대한 증가된 반응률은 조합을 사용한 치료 후 완전한 반응이 항 CD19 ADC 또는 PI3K 억제제 또는 2차 제제 단독으로 치료 후 관찰되는 것보다 더 많은 비율의 개체에서 관찰됨을 의미한다. 일부 실시예에서, 항 CD19 ADC/PI3K 억제제 또는 2차 제제 조합으로 치료한 후 완전한 반응이 치료받은 개체의 적어도 10%에서 관찰된다. 일부 실시예에서, 항 CD19 ADC/PI3K 억제제 또는 2차 제제 조합으로 치료한 후 완전한 반응이 치료된 개체의 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%에서 관찰된다.

[0437] 본원에 사용된 치료의 지속성 증가는 조합으로 치료된 개체에서 완전한 반응의 평균 지속 기간이 항 CD19 ADC 또는 PI3K 억제제 또는 2차 제제 단독으로 치료 후 완전한 반응을 달성한 개체에서보다 더 길다는 것을 의미한다. 일부 실시예에서, 항 CD19 ADC/PI3K 억제제 또는 2차 제제 조합으로 치료한 후 완전한 반응의 평균 지속 기간은 최소 6개월이다. 일부 실시예에서, 항 CD19 ADC/PI3K 억제제 또는 2차 제제 조합을 사용한 치료 후 완전한 반응의 평균 지속 기간은 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 3년, 적어도 4년, 적어도 5년, 적어도 6년, 적어도 7년, 적어도 8년, 적어도 9년, 적어도 10년, 적어도 15년, 또는 적어도 20년이다.

- [0438] 여기에서 '완전한 반응'은 개인의 질병에 대한 임상적 증거가 없음을 의미하는 데 사용된다. 증거는 해당 기술 분야의 적절한 방법론, 예를 들어 CT 또는 PET 스캐닝, 또는 적절한 경우 생검을 사용하여 평가될 수 있다. 완전한 반응을 달성하는 데 필요한 용량의 수는 1, 2, 3, 4, 5, 10 또는 그 이상이 될 수 있다. 일부 실시예에서, 첫 번째 용량 투여 후 6개월 이내, 3개월 이내, 1개월 이내, 2주 이내 또는 1주일 이내와 같이 첫 번째 용량을 투여한 후 1년 이내에 완전 반응에 도달한다.
- [0439] **치료된 장애**
- [0440] 본원에 기재된 조합 요법은 항암 활성화에 대한 유용성을 갖는 요법을 포함한다. 특히, 특정 측면에서 요법은 PBD 약물 모이어티(moiety), 즉 독소에 접합된, 즉 링커에 의해 공유 부착된 항체를 포함한다. 약물이 항체에 접합되지 않은 경우 PBD 약물은 세포 독성 효과가 있다. 따라서 PBD 약물 모이어티의 생물학적 활성화는 항체에 대한 접합에 의해 조절된다. 본 개시내용의 항체-약물 접합체(ADC)는 효과적인 용량의 세포독성제를 종양 조직에 선택적으로 전달함으로써 더 큰 선택성, 즉 더 낮은 효과적인 용량이 달성될 수 있다.
- [0441] 따라서, 한 측면에서, 본 개시내용은 요법에 사용하기 위해 CD19에 결합하는 항 CD19 ADC를 투여하는 단계를 포함하는 조합 요법을 제공하고, 여기서 방법은 표적 단백질의 발현에 기초하여 대상체를 선택하는 것을 포함한다.
- [0442] 한 측면에서, 본 개시내용은 요법이 그러한 용도에 적합한 것으로 결정된 대상체와의 사용에 적합하다는 것을 명시하는 라벨을 갖는 조합 요법을 제공한다. 라벨은 치료가 CD19의 과발현과 같이 CD19의 발현이 있는 대상체에게 사용하기에 적합하다는 것을 명시할 수 있다. 라벨은 피험자가 특정 유형의 암을 가지고 있음을 지정할 수 있다.
- [0443] 암은 비호지킨 림프종과 같은 림프종일 수 있다. 라벨은 대상체가 CD19+ 림프종을 가지고 있음을 명시할 수 있다.
- [0444] 추가 측면에서, 증식성 질병의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 조합 요법이 또한 제공된다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 증식성 질병을 치료하기 위한 의약 제조에 있어서 접합체 화합물의 용도를 제공한다.
- [0445] 당업자는 후보 조합 요법이 임의의 특정 세포 유형에 대한 증식성 질환을 치료하는지 여부를 쉽게 결정할 수 있다. 예를 들어, 특정 화합물이 제공하는 활성을 평가하는 데 편리하게 사용할 수 있는 분석이 아래에 설명되어 있다. 본원에 기술된 조합 요법은 증식성 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. "증식성 질병"이라는 용어는 *시험관내(in vitro)* 또는 *생체내(in vivo)*에서 종양 또는 증식 성장과 같이 바람직하지 않은 과도하거나 비정상적인 세포의 원치 않거나 제어되지 않는 세포 증식에 관한 것이다.
- [0446] 증식성 질환의 예는 증식성 질환의 예는 양성(benign), 전-악성(pre-malignant) 및 악성 세포 증식(malignant cellular proliferation)을 포함하나 이에 제한되지는 않지만 네오플라즘(neoplasms) 및 종양(예: 조직구종(histocytoma), 신경교종(glioma), 성상세포종(astrocytoma), 골종(osteoma)), 암(예: 폐암, 소세포폐암(small cell lung cancer), 위암(gastrointestinal cancer), 장암(bowel cancer), 대장암(colon cancer), 유방암(breast carcinoma), 난소암(ovarian carcinoma), 전립선암(prostate cancer), 고환암(testicular cancer), 간암(liver cancer), 신장암(kidney cancer), 방광암(bladder cancer), 췌장암(pancreas cancer), 뇌암(brain cancer), 육종(sarcoma), 골육종(osteosarcoma), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 흑색종), 림프종(lymphomas), 백혈병(leukemias), 건선(psoriasis), 뼈 질병, 섬유증증식성 장애(fibroproliferative disorders)(예: 결합 조직의) 및 죽상동맥경화증(atherosclerosis)을 포함한다. 관심 있는 암에는 백혈병 및 난소암이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.
- [0447] 특히 관심이 있는 증식성 장애에는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 만성 림프구성 림프종(CLL), 변연부 B 세포 림프종(MZBL)을 포함하는 비호지킨 림프종, 및 모양세포성백혈병(HCL), 모양세포성백혈병 변이체(HCL-v), 급성 골수성 백혈병(AML), 역형성 큰세포 림프종(ALCL)과 같은 백혈병, 및 필라델피아 염색체-양성 ALL(Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL(Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL)이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다(Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8-12).
- [0448] 본 개시내용의 조합 요법은 다양한 질병 또는 장애, 예를 들어, 요통을 치료하는데 사용될 수 있는 것으로 고려되고, 예를 들어, 종양 항원의 과발현이 특징이다. 예시적인 질환 또는 과증식성 장애는 양성 또는 악성 종양; 백혈병, 혈액암 및 림프성 악성종양이 있다. 다른 것들은 자가면역 장애 및 이식편대숙주병(graft-

versus-host disease:GVHD)을 포함한 신경(neuronal), 신경교(glia), 성상세포(astrocyte), 시상하부(hypothalamic), 선(glandular), 대식세포, 상피, 기질, 포배강(blastocoelomic), 염증, 혈관신생 및 면역을 포함한다.

[0449] 일반적으로, 치료될 질환 또는 장애는 암과 같은 과증식성 질환이다. 본원에서 치료될 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병 또는 림프성 악성종양을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암의 보다 구체적인 예는 편평세포암(squamous cell cancer)(예: 상피 편평 세포 암(epithelial squamous cell cancer), 소세포암종을 포함하는 폐암, 비소세포암종, 폐의 선암(adenocarcinoma) 및 폐의 편평상피암(squamous carcinoma), 복막암(cancer of the peritoneum), 간세포암(hepatocellular cancer), 위관암을 포함하는 위 또는 복부암(stomach cancer), 췌장암, 교모세포종(glioblastoma), 자궁경부암(cervical cancer), 난소암, 간암, 방광암, 간세포암(hepatoma), 유방암, 대장암, 직장암, 결장직장암(colorectal cancer), 자궁내막암(endometrial) 또는 자궁암(uterine carcinoma), 침샘 암종(salivary gland carcinoma), 신장 또는 콩팥암, 전립선암, 외음부암(vulval cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 간암종(hepatic carcinoma), 항문암(anal carcinoma), 음경암(penile carcinoma) 뿐만 아니라 두경부암과 같다.

[0450] 조합 요법이 치료에 사용될 수 있는 자가면역 질환에는 류마티스 장애(rheumatologic disorders)(예를 들어, 류마티스 성 관절염(rheumatoid arthritis), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 경피증(scleroderma), SLE 및 루푸스 신염(lupus nephritis), 다발성근염/피부근염(polymyositis/dermatomyositis), 한랭글로불린혈증(cryoglobulinemia), 항인지질항체증후군(anti-phospholipid antibody syndrome) 및 건선성 관절염(psoriatic arthritis)과 같은 루푸스(lupus)), 골관절염(osteoarthritis), 자가면역 위장 및 간 장애(예를 들어, 염증성 장 질병(예: 궤양성 대장염(ulcerative colitis) 및 크론병(Crohn's disease)), 자가면역 위염 및 악성빈혈, 자가면역 간염, 원발성 담즙성 간경변(primary biliary cirrhosis), 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis), 및 체강 질병(celiac disease)), 혈관염(vasculitis)(예를 들어, Churg-Strauss 혈관염을 포함한 ANCA 관련 혈관염, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 및 다발성 동맥염(polyarteritis)), 자가면역 신경계 장애(예를 들어, 다발성 경화증(multiple sclerosis), 안구간대경련 근간대경력 증후군(opsoclonus myoclonus syndrome), 중증근무력증(myasthenia gravis), 시신경척수염(neuromyelitis optica), 파킨슨병(Parkinson's disease), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 및 자가면역 다발신경병증(autoimmune polyneuropathies)), 신장 장애(예를 들어, 사구체신염(glomerulonephritis), 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 및 버거병(Berger's disease)), 자가면역 피부장애(예를 들어, 건선(psoriasis), 두드러기(urticaria), 히베스(hives), 보통천포장(pemphigus vulgaris), 물집유사천포장(bullous pemphigoid), 및 피부 홍반성루푸스(cutaneous lupus erythematosus)), 혈액장애(예를 들어, 혈소판감소성 자반증(thrombocytopenic purpura), 혈전성 혈소판감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura), 수혈후자반증(post-transfusion purpura), 및 자가면역용혈빈혈(autoimmune hemolytic anemia)), 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 포도막염(uveitis), 자가면역 난청(autoimmune hearing diseases)(예를 들어, 내이질환(inner ear disease) 및 청력 상실), 베체트병(Behcet's disease), 레이노 증후군(Raynaud's syndrome), 장기 이식(organ transplant), 이식편대숙주병(graft-versus-host disease:GVHD), 및 자가면역 내분비장애(예를 들어, 인슐린 의존성 당뇨병(insulin-dependent diabetes mellitus:IDDM)과 같은 당뇨병 관련 자가면역 질병, 애디슨병(Addison's disease), 및 자가면역 갑상선 질환(autoimmune thyroid disease)(예: 그레이브스병(Graves'disease) 및 갑상선염(thyroiditis))이 포함된다. 더 바람직한 이러한 질병은 예를 들어 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, ANCA 관련 혈관염, 루푸스, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 그레이브스병, IDDM, 악성 빈혈, 갑상선염 및 사구체신염을 포함한다.

[0451] 일부 측면에서, 대상체는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 만성 림프구성 림프종(CLL), 변연부 B 세포 림프종(MZBL)을 포함하는 비호지킨 림프종, 및 모양세포성백혈병(HCL), 모양세포성백혈병 변이체(HCL-v), 급성 골수성 백혈병(AML), 역형성 큰세포 림프종(ALCL)과 같은 백혈병, 및 필라델피아 염색체-양성 ALL(Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL(Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL)으로부터 선택된 증식성 장애가 있다(Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8-12).

[0452] 특정 측면에서, 대상체는 미만성 거대 B 세포 림프종이 있다.

[0453] 환자 선택

[0454] 특정 측면에서, 개체는 치료가 시행되기 전에 조합된 치료로 치료에 적합한 것으로 선택된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 치료에 적합한 것으로 간주되는 개체는 치료로부터 이익을 얻거나 치료에 반응할 것으로 예상되

는 개체이다. 개체는 암에 걸렸거나, 의심되거나, 암에 걸릴 위험이 있다. 개체는 암 진단을 받았을 수 있다. 특히, 개체는 림프종이 있거나 있을 수 있거나, 있을 것으로 의심되거나, 가질 위험이 있다. 일부 경우에, 개체는 CD19를 발현하는 침윤성 세포와 같이 CD19를 발현하는 종양 관련 비종양 세포가 있는 고형암을 갖거나, 가질 것으로 의심되거나, 가질 위험이 있을 수 있다.

- [0455] 일부 측면에서, 개체는 CD19의 발현량 또는 패턴에 기초하여 선택된다. 일부 측면에서, 선택은 세포 표면에서 CD19의 발현을 기반으로 한다.
- [0456] 특정 측면에서 표적은 PI3K이다. 일부 측면에서, 선택은 PI3K의 발현을 기반으로 한다.
- [0457] 일부 측면에서, 선택은 세포 표면에서의 CD19 및 PI3K 모두의 수준에 기초한다.
- [0458] 일부 경우에, 특정 관심 조직에서 표적의 발현이 결정된다. 예를 들어, 예를 들어, 림프 조직 또는 종양 조직의 샘플. 일부 경우에, 표적의 전신 발현이 결정된다. 예를 들어, 혈액, 혈장, 혈청 또는 림프액과 같은 순환액 샘플.
- [0459] 일부 측면에서, 개체는 샘플에 표적 발현이 존재하기 때문에 치료에 적합한 것으로 선택된다. 이러한 경우, 표적 발현이 없는 개체는 치료에 적합하지 않은 것으로 간주될 수 있다.
- [0460] 다른 측면에서, 표적 발현 수준은 치료에 적합한 개체를 선택하는 데 사용된다. 표적의 발현 수준이 역치 수준 이상인 경우, 개인은 치료에 적합한 것으로 판정된다.
- [0461] 일부 측면에서, 샘플의 세포 및/또는 CD19의 존재는 개인이 항 CD19 ADC 및 PI3K 억제제 또는 2차 작용제를 포함하는 조합으로 치료하기에 적합하다는 것을 나타낸다. 다른 측면에서, CD19의 양 및/또는 발현은 개인이 치료에 적합하다는 것을 나타내기 위해 역치 수준 이상이어야 한다. 일부 측면에서, 대조군과 비교하여 샘플에서 CD19 및/또는 국소화가 변경되었다는 관찰은 개인이 치료에 적합하다는 것을 나타낸다.
- [0462] 일부 측면에서, 림프절 또는 림프절 외 부위에서 얻은 세포가 CD19에 대한 항체와 반응하고/하거나 IHC에 의해 결정된 경우 개인은 치료에 적합한 것으로 표시된다.
- [0463] 일부 측면에서, 샘플의 모든 세포 중 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 그 이상이 CD19를 발현하는 경우 환자는 치료에 적합한 것으로 결정된다.
- [0464] 일부 측면에서, 환자는 샘플의 모든 세포의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 그 이상이 발현되면 치료에 적합한 것으로 결정된다. 본원에 개시된 일부 측면에서, 환자는 샘플 내 세포의 적어도 10%가 발현하는 경우 치료에 적합한 것으로 결정된다.
- [0465] 일부 측면에서, 개체는 현재 또는 이전 치료 체제에 따라 치료에 적합한 것으로 선택된다. 일부 실시예에서, PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료된 개체는 항-CD19 ADC 치료를 위해 선택된다. 일부 실시예에서, PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료중인 개체는 항 CD19 ADC 치료를 위해 선택된다. 일부 경우에는 PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료(또는 추가 치료)에 난치성인 개체는 치료를 위해 선택된다. 일부 경우에 PI3K 억제제는 이맬라리십 또는 코판리십일 수 있다. 일부 경우에는 2차 약제는 벤다무스틴, 보르테조미, 레날리도마이드 또는 올라파립일 수 있다. 개체가 PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료를 받고 있거나 받은 적이 있는 실시예에서, 항 CD19 ADC는 PI3K 억제제 또는 2차 제제와 조합하여, 또는 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 지속적인 투여 없이 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 항 CD19 ADC는 PI3K 억제제 또는 2차 제제와 조합하여 선택된 개체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 항 CD19 ADC는 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 지속적인 투여 없이 선택된 개체에게 투여된다. PI3K 억제제는 바람직하게는 이맬라리십 또는 코판리십이다. 2차 제제는 바람직하게는 올라파립 또는 벤다무스틴이다.
- [0466] 'PI3K 억제제(또는 2차 제제) 치료(또는 추가 치료)에 대한 난치성'이라는 용어는 단일요법으로 투여될 때 장애(예: 암)가 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 투여에 반응하지 않거나 반응을 멈춘 것을 의미하기 위해 본원에서 사용된다. 일부 실시예에서, 난치성 NHL이 있는 개인은 Cheson et al., 2014에 공개된 반응 기준을 사용하여 식별된다(South Asian J Cancer. 2014 Jan-Mar; 3(1): 66-70). 그 문서에서, 무반응자는 (i) 이전에 식별된 비정상 결절의 직경의 합에서 최저치에서 >50% 증가가 있는 개체, 또는 (ii) 치료 중 또는 치료 종료 시 새로운 병변의 출현으로 정의된다. 일부 실시예에서, 난치성 백혈병이 있는 개체는 1회의 완전한 치료 주기를 완료하거나 2회 이상의 완전한 치료 주기 후에 부분 반응을 달성한 안정 또는 진행성 질병을 가진 개인으로 식별된다.
- [0467] 샘플

- [0468] 샘플은 다음을 포함하거나 다음에서 유래될 수 있다: 혈액량; 피브린 응고(fibrin clot) 및 혈액 세포를 제거한 후 얻은 혈액의 유체 부분을 포함할 수 있는 개인의 혈액에서 추출한 혈청의 양; 췌장액(pancreatic juice)의 양; 조직 샘플 또는 생검; 또는 상기 개체로부터 분리된 세포.
- [0469] 샘플은 조직이나 체액에서 채취할 수 있다. 특정 측면에서, 샘플은 조직 샘플, 생검, 절제 또는 상기 개체로부터 분리된 세포를 포함하거나 이로부터 유래될 수 있다.
- [0470] 특정 측면에서, 샘플은 조직샘플이다. 샘플은 암성 종양 조직과 같은 종양 조직의 샘플일 수 있다. 샘플은 종양 생검으로 얻었을 수 있다. 일부 측면에서, 샘플은 림프 병변(lymphoid lesion) 샘플 또는 림프절(lymph node) 생검과 같은 림프 조직 샘플이다. 일부 경우에, 샘플은 피부 생검이다.
- [0471] 일부 측면에서 샘플은 체액, 보다 바람직하게는 신체를 순환하는 체액에서 채취된다. 따라서 샘플은 혈액 샘플 또는 림프 샘플일 수 있습니다. 일부 경우에는 샘플은 소변 샘플 또는 타액 샘플이다.
- [0472] 일부 경우에 샘플은 혈액 샘플 또는 혈액 유래 샘플이다. 혈액 유래 샘플은 개체 혈액의 선택된 부분, 예를 들어, 선택된 세포 함유 분획 또는 혈장 또는 혈청 분획일 수 있다.
- [0473] 선택된 세포 함유 분획은 백혈구(white blood cells:WBC), 특히 말초혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cells:PBC) 및/또는 과립구(granulocytes), 및/또는 적혈구(red blood cells:RBC)를 포함할 수 있는 관심 세포 유형을 함유할 수 있다. 따라서, 본 개시내용에 따른 방법은 혈액, 백혈구, 말초혈액 단핵세포, 과립구 및/또는 적혈구에서 제1 표적 폴리펩티드 또는 핵산의 검출을 수반할 수 있다.
- [0474] 샘플은 신선하거나 보관(archival)할 수 있다. 예를 들어, 보관 조직은 개체의 첫 번째 진단에서 유래하거나 재발 시 생검에서 유래할 수 있다. 특정 측면에서, 샘플은 신선한 생검이다.
- [0475] 제1 표적 폴리펩타이드는 CD19일 수 있다.
- [0476] 개체 상태
- [0477] 개체는 동물, 포유동물, 태반 포유동물, 유대류(marsupial)(예: 캥거루(kangaroo), wombat)), 단공류(monotreme)(예: duckbilled platypus), 설치류(rodent)(예:기니피그(guinea pig), 햄스터(hamster), 래트(rat), 마우스(mouse)), 뮤린(murine)(예: 쥐), 라고모르프(lagomorph)(예: 토끼), 조류(예: 새), 개(canine)(예: 개(dog)), 고양이(feline)(예: 고양이(cat)), 말(equine)(예: 말(horse)), 돼지(porcine)(예: 돼지(pig)), 양(ovine)(예: 양(sheep)), 소(bovine)(예: 소(cow)), 영장류(primates), 유인원(simian)(예: 원숭이(monkey or ape)), 원숭이(monkey)(예: 마모셋(marmoset), 개코원숭이(baboon)), 유인원(예: 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔원숭이) 또는 인간일 수 있다.
- [0478] 또한, 개체는 태아(foetus)와 같은 발달 형태 중 하나 일 수 있다. 하나의 바람직한 실시예에서, 개체는 인간이다. 용어 "대상체(subject)", "환자(patient)" 및 "개체(individual)"은 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용된다.
- [0479] 본 명세서에 개시된 일부 측면에서, 개체는 암에 걸렸거나, 가지고 있는 것으로 의심되거나, 암에 걸릴 위험이 있는 것으로 확인되었다. 본 명세서에 개시된 일부 측면에서, 개체는 이미 암 진단을 받았다. 개체는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 만성 림프구성 림프종(CLL), 변연부 B 세포 림프종(MZBL)을 포함하는 비호지킨 림프종, 및 모양세포성백혈병(HCL), 모양세포성백혈병 변이체(HCL-v), 급성 골수성 백혈병(AML), 역형성 큰세포 림프종(ALCL)과 같은 백혈병, 및 필라델피아 염색체-양성 ALL(Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL(Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL)의 진단을 받았을 수 있다 (Fkrielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8-12).
- [0480] 일부 경우에, 개체는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 만성 림프구성 림프종(ALL), 변연부 B 세포 림프종(MZBL)을 포함하는 비호지킨 림프종, 및 모양세포성백혈병(HCL), 모양세포성백혈병 변이체(HCL-v), 급성 골수성 백혈병(AML), 역형성 큰세포 림프종(ALCL)과 같은 백혈병, 및 필라델피아 염색체-양성 ALL(Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL(Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL)의 진단을 받았다(Frielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8-12).
- [0481] 일부 경우에, 개인은 침윤세포(infiltrating cells)를 발현하는 CD19+를 함유하는 고형암(solid cancer) 진단을 받았다.
- [0482] 개체는 해당 암에 대한 치료를 받고 있거나 받았을 수 있다. 대상체는 이전에 ADCX19를 받았을 수도 있고 받지

않았을 수도 있다. 일부 경우에 암은 비호지킨 림프종을 포함한 림프종이다.

[0483] 개체는 PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료를 받거나 받았을 수 있다. 일부 경우에 개체는 PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료(또는 추가 치료)에 난치성일 수 있다. 일부 경우에 PI3K 억제제는 이텔라리십 또는 코판리십일 수 있다. 일부 경우에는 2차 제제는 벤다무스틴, 보르테오미, 레날리도마이드 또는 올라파립일 수 있다. 개체가 PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료를 받고 있거나 받았던 적이 있는 실시예에서, 항 CD19 ADC는 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 지속적인 투여 없이 또는 PI3K 억제제, 또는 2차 제제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0484] 대조군

[0485] 일부 측면에서, 개체의 표적 발현은 대조군의 표적 발현과 비교된다. 대조군은 염색의 유효성을 지원하고 실험적 인공물을 식별하는 데 유용하다.

[0486] 일부 경우에, 대조군은 참조 샘플 또는 참조 데이터세트(dataset)일 수 있다. 참조는 알려진 정도의 적합성을 가진 개체로부터 이전에 얻은 샘플일 수 있다. 참조는 참조 샘플을 분석하여 얻은 데이터 세트일 수 있다.

[0487] 대조군은 표적 분자가 존재하거나 높은 수준으로 발현되는 것으로 알려진 양성 대조군, 또는 표적 분자가 존재하지 않거나 낮은 수준으로 발현되는 것으로 알려진 음성 대조군일 수 있다.

[0488] 대조군은 치료의 혜택을 받는 것으로 알려진 개체의 조직 샘플일 수 있다. 조직은 테스트 중인 샘플과 동일한 타입일 수 있다. 예를 들어, 개체의 종양 조직 샘플은 이전에 치료에 반응한 개체와 같이 치료에 적합한 것으로 알려진 개체의 종양 조직 대조군 샘플과 비교할 수 있다.

[0489] 일부 경우에는 대조군이 테스트 샘플과 동일한 개체로부터 수득된 샘플일 수 있지만 건강한 것으로 알려진 조직에서 수득될 수 있다. 따라서, 개체의 암 조직 샘플은 비-암 조직 샘플과 비교할 수 있다.

[0490] 일부 경우에, 대조군은 세포 배양 샘플이다.

[0491] 일부 경우에, 항체와 함께 배양하기 전에 테스트 샘플을 분석하여 해당 샘플에 고유한 배경 염색 수준을 결정한다. 일부 경우에는 이소타입(isotype) 대조군이 사용된다. 이소타입 대조군은 표적 특이적 항체와 동일한 부류의 항체를 사용하지만 샘플과 면역반응성이 없다. 이러한 컨트롤은 표적 특이적 항체의 비특이적 상호작용을 구별하는 데 유용하다.

[0492] 이 방법에는 검사 결과의 정확한 해석을 보장하기 위해 형태학 및 면역조직화학에 대한 혈액병리학자의 해석이 포함될 수 있다. 이 방법은 표현 패턴이 예상 패턴과 상관관계가 있는지 확인하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, CD19 및/또는 PI3K 발현의 양이 분석되는 경우, 이 방법은 시험 샘플에서 발현이 세포질 성분과 함께 막 염색으로 관찰된다는 확인을 포함할 수 있다. 이 방법은 목표 신호 대 잡음의 비율이 임계값 레벨 이상인지 확인하는 것을 포함할 수 있으므로 특정 배경 신호와 비특정 배경 신호를 명확하게 구별할 수 있다.

[0493] 치료방법

[0494] 질환을 치료하는 맥락에서 본원에 사용된 용어 "치료(treatment)"는 일반적으로 인간이든 동물이든(예: 수의학 적 적용) 치료 및 요법에 관한 것으로, 일부 원하는 치료 효과 예를 들어 질환의 진행 억제가 달성되는 경우, 및 진행률의 감소, 진행률의 정지, 질환의 퇴행, 질환의 개선 및 질환의 치유를 포함한다. 예방 조치(즉, 예방(prophylaxis), 방지(prevention))로서의 치료도 포함된다.

[0495] 본원에 사용된 용어 "치료학적으로 효과적인 양(therapeutically-effective amount)" 또는 "효과적인 양(effective amount)"은 활성 화합물의 양, 또는 활성 화합물을 포함하는 물질, 조성물 또는 투여량에 관한 것이고, 이는 원하는 치료 요법에 따라 투여될 때, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 일부 원하는 치료 효과를 생성하는 데 효과적이다.

[0496] 유사하게, 본원에 사용된 용어 "예방적으로 효과적인 양(prophylactically-effective amount)"은 활성 화합물의 양, 또는 활성 화합물을 포함하는 물질, 조성물 또는 투여량에 관한 것이고, 이는 원하는 치료 요법에 따라 투여될 때 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 일부 원하는 예방 효과를 생성하는 데 효과적이다.

[0497] 치료 방법이 본원에 개시되어 있다. 또한 치료가 필요한 대상에게 치료학적으로 효과적인 양의 항 CD19 ADC 및 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다. "치료학적으로 효과적인 양"이라는 용어는 대상체에게 이점을 나타내기에 충분한 양이다. 그러한 이점은 적어도 하나의 증상의 적어도 개선일 수 있다. 투여되는 실제양, 투여 속도 및 시간 경과에 따라 치료 대상의 특성 및 중증도에 따라 달라진다. 치료

처방, 예: 복용량에 대한 결정은 일반의(general practitioners) 및 기타 의사의 책임이다. 대상체는 여기에 공개된 방법에 따라 치료를 받을 수 있는 자격을 결정하기 위해 테스트를 받았을 수 있다. 치료 방법은 본원에 개시된 방법을 사용하여 대상체가 치료에 적합한지 여부를 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

- [0498] 항 CD19 ADC는 항-CD19 항체를 포함한다. 항-CD19 항체는 RB4v1.2 항체일 수 있다. ADC는 PBD 다이머인 약물을 포함할 수 있다. ADC는 ADCx19일 수 있다. ADC는 W02014/057117에 개시된 ADC일 수 있다.
- [0499] PI3K 억제제는 이텔라리십, 코판리십, 두벨리십, 타셀리십, 부팔리십, 알펠리십, 움브랄리십, 닥톨리십 및 복스탈리십일 수 있다. 바람직하게는 PI3K 억제제는 이텔라리십 또는 코판리십이다.
- [0500] 2차 제제는 다음일 수 있다:
- [0501] 2차 제제는 다음일 수 있다:
- [0502] (a) 벤다무스틴;
- [0503] (b) 레날리도마이드;
- [0504] (c) 보르테조밋, 카르필조밋, 익사조밋, 오프로조밋, 또는 살리노스포라마이드 A와 같은 프로테아좀 억제제; 또는
- [0505] (d) 올라파립, CEP-9722, BMN-673/탈라조파립, 루카파립, 이니파립/SAR24-550/BSI-201, 벨리파리브(ABT-888), 니라파립/MK-4827, BGB-290, 3-아미노벤즈아미드, 및 E7016와 같은 PARP 억제제.
- [0506] 치료는 항 CD19 ADC/PI3K 억제제 또는 2차 제제 조합의 단독 투여 또는 치료할 상태에 따라 동시에 또는 순차적으로 다른 치료와 추가 조합으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0507] 항-CD19 ADC와 PI3K 억제제 조합을 사용한 치료방법의 예는 다음과 같다:
- [0508] (1) 이텔라리십 또는 코판리십과 같은 PI3K 억제제로 치료를 받았거나 치료를 받고 있는 개체를 식별하는 단계;
- [0509] (2) ADCx19와 같은 항 CD19 ADC를 개체에게 투여하는 단계; 및 선택적으로
- [0510] (3) 개인에게 항 CD19 ADC와 조합하여 이텔라리십 또는 코판리십과 같은 PI3K 억제제를 투여하는 단계(예를 들어, ADC와 동시에 또는 ADC 후에).
- [0511] 항-CD19 ADC와 2차 제제 조합을 사용한 치료방법의 예는 다음과 같다:
- [0512] (1) 벤다무스틴, 보르테조밋, 레날리도마이드 또는 올라파립과 같은 2차 제제로 치료를 받았거나 치료를 받고 있는 개체를 식별하는 단계;
- [0513] (2) ADCx19와 같은 항 CD19 ADC를 개체에게 투여하는 단계; 및 선택적으로
- [0514] (3) 항 CD19 ADC와 조합하여 벤다무스틴, 보르테조밋, 레날리도마이드 또는 올라파립과 같은 2차 제제를 개인에게 투여하는 단계(예: ADC와 동시에 또는 ADC 후에).
- [0515] 치료 및 요법의 예에는 화학요법(화학요법과 같은 약물을 포함하는 활성 제제의 투여); 수술; 및 방사선 요법을 포함하나 이에 국한되지는 않는다.
- [0516] "화학요법제(chemotherapeutic agent)"는 작용 메커니즘에 관계없이 암 치료에 유용한 화합물이다. 화학요법제의 종류에는 다음이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다: 알킬화제(alkylating agents), 길항물질(antimetabolites), 방추사독 식물 알칼로이드(spindle poison plant alkaloids), 세포독성/항종양 항생제(cytotoxic/antitumor antibiotics), 토포이소머라제 억제제(topoisomerase inhibitors), 항체, 광민감제(photosensitizers), 및 키나제 억제제(kinase inhibitors). 화학요법제는 "표적 요법(targeted therapy)" 및 기존 화학요법에 사용되는 화합물을 포함한다.
- [0517] 화학요법제의 예는 다음을 포함한다: 레날리도마이드(Lenalidomide)(REVLIMID®, Celgene), 보리노스타트(Vorinostat)(ZOLINZA®, 머크), 파노비노스타트(Panobinostat)(FARYDAK®, Novartis), 모세티노스타트(Mocetinostat)(MGCD0103), 에베롤리무스(Everolimus)(ZORTRESS®, CERTICAN®, Novartis), 벤다무스틴(Bendamustine)(TREAKISYM®, RIBOMUSTIN®, LEVACT®, TREANDA®, Mundipharma International), 에를로티닙(erlotinib)(TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), 도세탁셀(docetaxel)(TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU(플루오로우라실(fluorouracil), 5-플루오로우라실, CAS 번호 51-21-8), 겐시타빈(gemcitabine)(GEMZAR®,

Lilly), PD-0325901(CAS 번호 391210-10-9, Pfizer), 시스플라틴(cisplatin)(시스-디아민(cis-diamine), 디클로로백금(dichloroplatinum)(II), CAS 번호 15663-27-1), 카르보플라틴(carboplatin)(CAS 번호 41575-94-4), 파클리탁셀(paclitaxel)(TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), 트라스투주맙(trastuzumab)(HERCEPTIN®, Genentech), 테모졸로미드(temozolomide)(4-메틸-5-옥소-2,3,4,6,8-펜타자비시클로[4.3.0]노나-2,7,9-트리엔-9-카르복사미드(4-methyl-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo [4.3.0] nona-2,7,9-triene- 9-carboxamide), CAS 번호 85622-93-1, TEMODAR® TEMODAL® Schering Plough), 타목시펜(tamoxifen)((Z)-2-[4-(1,2-디페닐부트-1-에닐)페녹시]-N,N-디메틸에탄아민((Z)-2-[4-(1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]-N,N-dimethylethanamine), NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), 및 독소루비신(doxorubicin)(ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD, 및 라파마이신(rapamycin).

[0518]

화학요법제의 추가 예는 다음을 포함한다: 옥살리플라틴(oxaliplatin)(ELOXATIN®, Sanofi), 보르테조밐(bortezomib)(VELCADE® Millennium Pharm.), 수트(sutent)(SUNITINIB® SU11248, Pfizer), 레트로졸(letrozole)(FEMARA® Novartis), 이마티닙 메실레이트(imatinib mesylate)(GLEEVEC® Novartis), XL-518(Mek inhibitor, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886(Mek inhibitor, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126(PI3K inhibitor, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235(PI3K inhibitor, Novartis), XL-147(PI3K inhibitor, Exelixis), PTK787/ZK 222584(Novartis), 풀베스트란트(fulvestrant)(FASLODEX® AstraZeneca), 류코보린(eucovorin)(엽산(folinic acid)), 라파마이신(rapamycin)(sirolimus, RAPAMUNE® Wyeth), 라파티닙(lapatinib)(TYKERB® GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나파르닙(lonafarnib)(SARASAR™ SCH 66336, Schering Plough), 소라페닙(sorafenib)(NEXAVAR® BAY43-9006, Bayer Labs), 제피티닙(gefitinib)(IRESSA®, AstraZeneca), 이리노테칸(irinotecan)(CAMPTOSAR® CPT-11, Pfizer), 티피파닙(tipifarnib)(ZARNESTRA™ Johnson & Johnson), ABRAXANE™(Cremophor-free), 파클리탁셀의 알부민 가공 나노입자 제형(albumin-engineered nanoparticle formulations of paclitaxel)(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), 반데타닙(vandetanib)(rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), 클로람부실(chlorambucil), AG1478, AG1571(SU 5271; Sugen), 템시롤리무스(temsirolimus)(TORISEL® Wyeth), 파조파닙(pazopanib)(GlaxoSmithKline), 칸포스파미드(canfosfamide)(TELCYTA® Telik), 티오테파(thiotepa) 및 시클로포스파미드(cyclophosphamide)(CYTOXAN®, NEOSAR®); 부설판(busulfan), 임프로설판(improsulfan) 및 피포술판(piposulfan)과 같은 알킬 술포네이트(alkyl sulfonates); 벤조도파(benzodopa), 카보쿠네(carboquone), 메투레도파(meturedopa), 및 우레도파(uredopa)와 같은 아지리딘(aziridines); 알트레타민(altretamine), 트리에틸렌멜라민(triethylenemelamine), 트리에틸렌포스포르아미드(triethylenephosphoramidate), 트리에틸렌티오포스포르아미드(triethylenethiophosphoramidate) 및 트리메틸로멜라민(trimethylomelamine)을 포함하는 에틸렌이민(ethylenimines) 및 메틸라멜라민(methylamelamines); 아세토게닌(acetogenins)(특히 불라타신(bullatacin) 및 불라타시논(bullatacinone)); 캄토테신(camptothecin)(합성 아날로그 토포테칸(synthetic analog topotecan) 포함); 브리오스타틴(bryostatins); 칼리스타틴(callystatin); CC-1065(이의 아도젤레신(adozelesin), 카르젤레신(carzelesin) 및 비젤레신 합성 아날로그(bizelesin synthetic analogs)); 크립토피신(cryptophycins)(특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴(dolastatin); 두오카르마이신(duocarmycin)(합성 아날로그, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘류테로빈(eleutherobin); 판크라티스타틴(pancratistatin); 사르코딕틴(sarcodictyin); 스폰지스타틴(spongistatin); 클로람부실(chlorambucil), 클로르나파진(chlornaphazine), 클로로포스파미드(chlorophosphamide), 에스트라무스틴(estramustine), 이포스파미드(ifosfamide), 메클로레타민(mechlorethamine), 메클로레타민 옥사이드 염산염(mechlorethamine oxide hydrochloride), 멜팔란(melphalan), 노벤비친(novembichin), 페네스테린(phenesterine), 프레드니무스틴(prednimustine), 트로포스파미드(trofosfamide), 우라실 머스타드(uracil mustard)와 같은 질소 머스타드(nitrogen mustards); 카무스틴(carmustine), 클로로조토신(chlorozotocin), 포테무스틴(fotemustine), 로무스틴(lomustine), 니무스틴(nimustine), 및 라님누스틴(ranimustine)과 같은 니트로소우레아(nitrosoureas); 에디인 항생제(enediynes)(예: 칼리케아미신(calicheamicin), 칼리케아미신 감마II(calicheamicin gammaII)항생제, 칼리케아미신 오메가II(calicheamicin omegaII)(Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186)); 다이네미신, 다이네미신 A(dynemicin, dynemicin A); 클로드로네이트(clodronate)와 같은 비스포스포네이트(bisphosphonates); 에스페라미신(esperamicin); 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단(neocarzinostatin chromophore) 및 관련 발색단백 엔디인 항생제 발색단(related chromoprotein enediyne antibiotic chromophores), 아클라시노미신(aclacinomysins), 악티노마이신(actinomycin), 아우트라마이신(authramycin), 아자세린(azaserine), 블레오마이신(bleomycins), 캅티노마이신(cactinomycin), 카라비신(carabacin), 카르미노마이신(carminomycin), 카르지노필린(carzinophilin), 크로모마이신(chromomycinis), 닥티노마이신

(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 데토루비신(detorubicin), 6-디아조-5-옥소-L-노르류신(6-diazo-5-oxo-L-norleucine), 모르폴리노-독소루비신(morpholino-doxorubicin), 시아노모르폴리노-독소루비신(cyanomorpholino-doxorubicin), 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신(2-pyrrolino-doxorubicin and deoxydoxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 에소루비신(esorubicin), 이다루비신(idarubicin), 네모루비신(nemorubicin), 마르셀로마이신(marcellomycin), 미토마이신 C(mitomycin C)와 같은 미토마이신(mitomycins), 미코페놀산(mycophenolic acid), 노갈라마이신(nogalamycin), 올리보마이신(olivomycins), 페플로마이신(peplomycin), 포르피로마이신(porfiromycin), 퓨로마이신(puromycin), 퀘라마이신(quelamycin), 로도루비신(rodorubicin), 스트렙토니그린(streptonigrin), 스트렙토조신(streptozocin), 투베르시딘(tubercidin), 우베니멕스(ubenimex), 지노스타틴(zinostatin), 조루비신(zorubicin); 메토틱렉세이트 및 5-플루오로우라실(methotrexate and 5-fluorouracil:5-FU)과 같은 항대사물질(anti-metabolites); 데넵테린(denopterin), 메토틱렉세이트(methotrexate), 프테롭테린(pteropterin), 트리메트렉세이트(trimetrexate)와 같은 엽산 아날로그(folic acid analogs); 플루다라빈(fludarabine), 6-메르캅토피린(6-mercaptapurine), 티아미프린(thiamiprine), 티오구아닌(thioguanine)과 같은 퓨린 아날로그(purine analogs); 안시타빈(ancitabine), 아자시티딘(azacitidine), 6-아자우리딘(6-azauridine), 카모퍼(carmofur), 시타라빈(cytarabine), 디데옥시우리딘(dideoxyuridine), 독시플루리딘(doxifluridine), 에노시타빈(enocitabine), 플록수리딘(floxuridine)과 같은 피리미딘 아날로그(pyrimidine analogs); 칼로스테론(calusterone), 드로모스타놀론 프로피오네이트(dromostanolone propionate), 에피티오스타놀(epitiostanol), 메피티오스탄(mepitiostane), 테스토락톤(testolactone)과 같은 안드로겐(androgens); 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 미토탄(mitotane), 트리로스테인(trilostane)과 같은 항-부신(anti-adrenals); 프롤린산(frolic acid)과 같은 엽산보충제(folic acid replenisher); 아세글라톤(aceglatone); 알도포스파미드 배당체(aldophosphamide glycoside); 아미노레블린산(aminolevulinic acid); 에닐루라실(eniluracil); 암사크린(amsacrine); 베스트라부실(bestrabucil); 비산트렌(bisantrene); 에다트렉세이트(edatraxate); 디파민(defofamine); 데메콜린(demecolcine); 디아지쿠네(diaziquone); 에플로르니틴(elfornithine); 엘립티늄(elliptinium acetate); 에포틸론(epothilone); 에토글루시드(etoglucid); 질산갈륨(gallium nitrate); 수산화요소(hydroxyurea); 렌티난(lentinan); 로니다닌(lonidainine); 메이탄신(maytansine) 및 아사미토신(ansamitocins)과 같은 메이탄시노이드(maytansinoids); 미토과존(mitoguanzone); 미톡산트론(mitoxantrone); 모피단몰(mopidanmol); 니트라에린(nitraerine); 펜토스타틴(pentostatin); 페나멧(phenamet); 피라루비신(pirarubicin); 로속산트론(losoxantrone); 포도필린산(podophyllinic acid); 2-에틸히드라지드(2-ethylhydrazide); 프로카바진(procarbazine); PSK® 폴리사카라이드 복합체(polysaccharide complex)(JHS Natural Products, Eugene, OR); 라족산(razoxane); 리족신(rhizoxin); 시조피란(sizofiran); 스피로게르마늄(spirogermanium); 테누아존산(tenuazonic acid); 트리아지쿠네(triaziquone); 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민(2,2',2"-trichlorotriethylamine); 트리코테센(trichothecenes)(특히 T-2 독소(T-2 toxin), 베라쿠린 A(verracurin A), 로리딘 A(roridin A) 및 안귀딘(anguidine)); 우레탄(urethan); 빈데신(vindesine); 다카바진(dacarbazine); 만노무스틴(mannomustine); 미토브로니톨(mitobronitol), 미톨락톨(mitolactol), 피포브로만(pipobroman); 가시토신(gacytosine); 아라비노사이드(arabinoside)("Ara-C"); 시클로포스파미드(cyclophosphamide); 티오테파(thiotepa); 6-티오구아닌(6-thioguanine); 메르캅토피린(mercaptapurine); 메토틱렉세이트(methotrexate); 시스플라틴(cisplatin)과 카보플라틴(carboplatin)과 같은 백금 아날로그(platinum analogs); 빈블라스틴(vinblastine); 에토포사이드(etoposide)(VP-16); 이포스파미드(ifosfamide); 미톡산트론(mitoxantrone); 빈크리스틴(vincristine); 비노렐빈(vinorelbine)(NAVELBINE®); 노반트론(novantrone); 테니포사이드(teniposide); 에다트렉세이트(edatrexate); 다우노마이신(daunomycin); 아미노프테린(aminopterin); 카페시타빈(capecitabine)(XELODA® Roche); 이반드로네이트(ibandronate); CPT-11; 토포이소머라제 억제제(topoisomerase inhibitor) RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴(difluoromethylornithine:DMFO); 레티노산(retinoic acid) 같은 레티노이드(retinoids); 및 약학적으로 허용되는 염; 상기 산 및 유도체. CHP(독소루비신(doxorubicin), 프레드니손(prednisone), 시클로포스파미드(cyclophosphamide)), 또는 CHOP(독소루비신, 프레드니손, 시클로포스파미드, 빈크리스틴(vincristine))와 같은 제제의 조합을 사용할 수 있다.

[0519]

또한 "화학요법제"의 정의에는 다음이 포함된다: (i) 항-에스트로겐(anti-estrogens) 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulators:SERM)와 같은 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항-호르몬제(anti-hormonal agents), 예를 들어, 타목시펜(tamoxifen)(NOLVADEX®; 타목시펜 구연산염(tamoxifen citrate) 포함), 랄록시펜(raloxifene), 드롤록시펜(droloxifene), 4-하이드록시타목시펜(4-hydroxytamoxifen), 트리옥시펜(trioxifene), 케옥시펜(keoxifene), LY117018, 오나프리스톤

(onapristone), 및 FARESTON®(토레미펜 구연산염(toremifine citrate)) 포함; (ii) 부신(adrenal glands)에서 에스트로겐(estrogen) 생성을 조절하는 효소 아로마타제(aromatase)를 억제하는 아로마타제 억제제, 예를 들어, 4(5)-이미다졸(4(5)-imidazoles), 아미노글루테티미드(aminogluthetimide), MEGASE®(메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate)), AROMASIN®(엑세메스탄(exemestane); Pfizer), 포르메스타니(formestane), 파드로졸(fadrozole), RIVISOR®(보로졸(vorozole)), FEMARA®(레트로졸(letrozole); Novartis), 및 ARIMIDEX®(아나스트로졸(anastrozole); AstraZeneca); (iii) 플루타미드(flutamide), nil루타미드(nilutamide), 비칼루타미드(bicalutamide), 류프로라이드(leuprolide), 및 고세렐린(goserelin)과 같은 항-안드로겐(anti-androgens); 뿐만 아니라 트록사시타빈(troxacitabine)(1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 아날로그(1,3-dioxolane nucleoside cytosine analog)); (iv) MEK 억제제(WO 2007/044515)와 같은 단백질 키나제 억제제(protein kinase inhibitors); (v) 지질 키나제 억제제(lipid kinase inhibitors); (vi) 안티센스 올리고뉴클레오티드(antisense oligonucleotides), 특히 비정상적인 세포 증식과 관련된 신호 전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, PKC-알파(PKC- α), 오블리머슨(oblimersen)(GENASENSE®, Genta Inc)과 같은 Raf 및 H-Ras; (vii) VEGF 발현 억제제(예: ANGIOZYME®) 및 HER2 발현 억제제와 같은 리보자임(ribozymes); (viii) 유전자 치료 백신과 같은 백신, 예를 들어, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, 및 VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; LURTOTECAN®와 같은 토포이소머라제 1 억제제(topoisomerase 1 inhibitors); ABARELIX® rmRH; (ix) 베바시주맙(bevacizumab)(AVASTIN®, Genentech)과 같은 항-혈관신생제(anti-angiogenic agents); 및 상기 임의의 약학적으로 허용되는 염, 산 및 유도체.

[0520] 또한 "화학요법제"의 정의에는 알렘투주맙(alemtuzumab)(Campath), 베바시주맙(AVASTIN® Genentech); 세톡시맙(cetuximab)(ERBITUX® Imclone); 파니투무맙(panitumumab)(VECTIBIX® Amgen), 페르투주맙(pertuzumab)(PERJETA™, OMNITARG™, 2C4, Genentech), 트라스투주맙(trastuzumab)(HERCEPTIN® Genentech), MDX-060(Medarex) 및 항체 약물 접합체, 젬투주맙 오조가미신(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG®, Wyeth)과 같은 치료용 항체도 포함된다.

[0521] 본 개시내용의 접합체와 조합하여 화학요법제로서 치료 가능성을 갖는 인간화 모노클로날 항체는 다음을 포함한다: 알렘투주맙(alemtuzumab), 아폴리주맙(apolizumab), 아셀리주맙(aselizumab), 아틀리주맙(atlizumab), 바피뉴주맙(bapineuzumab), 베바시주맙(bevacizumab), 비바투주맙 메르탄신(bivatuzumab mertansine), 칸투주맙 메르탄신(cantuzumab mertansine), 세텔리주맙(cedelizumab), 세르톨리주맙 페골(certolizumab pegol), 시드푸시투주맙(cidfusituzumab), 시드투주맙(cituzumab), 다클리주맙(daclizumab), 에쿨리주맙(eculizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 에프라투주맙(epratuzumab), 에를리주맙(erlizumab), 펠비주맙(felvizumab), 폰톨리주맙(fontolizumab), 젬투주맙 오조가미신(gemtuzumab ozogamicin), 이노투주맙 오조가미신(inotuzumab ozogamicin), 이필리무맙(ipilimumab), 라베투주맙(labetuzumab), 린투주맙(lintuzumab), 마투주맙(matuzumab), 메폴리주맙(mepolizumab), 모타비주맙(motavizumab), 모토비주맙(motovizumab), 나탈리주맙(natalizumab), 니모투주맙(nimotuzumab), 놀로비주맙(nolovizumab), 누마비주맙(numavizumab), 오말리주맙(omalizumab), 팔리비주맙(palivizumab), 파스콜리주맙(pascolizumab), 펙푸시투주맙(pecfusituzumab), 펙투주맙(pectuzumab), 페르투주맙(pertuzumab), 펙셀리주맙(pexelizumab), 랄리비주맙(ralivizumab), 라니비주맙(ranibizumab), 레슬리비주맙(reslivizumab), 레슬리주맙(reslizumab), 레시비주맙(resyvizumab), 로벨리주맙(rovelizumab), 루폴리주맙(ruplizumab), 시브로투주맙(sibrotuzumab), 시플리주맙(siplizumab), 손투주맙(sontuzumab), 타카투주맙 테트라세탄(tacatuzumab tetraxetan), 타도시주맙(tadocizumab), 탈리주맙(talizumab), 테피바주맙(tefibazumab), 토실리주맙(tocilizumab), 토랄리주맙(toralizumab), 트라스투주맙(trastuzumab), 투코투주맙 셀몰류킨(tucotuzumab celmoleukin), 투쿠시투주맙(tucosituzumab), 우마비주맙(umavizumab), 우르톡사주맙(urtoxazumab) 및 비실리주맙(visilizumab).

[0522] 본 개시내용에 따른 조성물은 바람직하게는 약학 조성물이다. 본 개시내용에 따른, 및 본 개시내용에 따른 사용을 위한 약학 조성물은 활성 성분, 즉 접합체 화합물 이외에, 약학상 허용되는 부형제(excipient), 캐리어(carrier), 완충제, 안정화제 또는 당업자에게 널리 공지된 기타 물질을 포함할 수 있다. 이러한 물질은 독성이 없어야 하며 활성 성분의 효능을 방해해서는 안된다. 캐리어 또는 기타 물질의 정확한 특성은 투여 경로에 따라 다르고, 이는 경구 또는 예를 들어, 피부, 피하 또는 정맥 주사에 의한 것일 수 있다.

[0523] 경구 투여를 위한 약학적 조성물은 타블렛(tablet), 캡슐, 분말 또는 액체 형태일 수 있다. 타블렛은 고체 캐리어 또는 보조제를 포함할 수 있다. 액체 약학적 조성물은 일반적으로 물, 석유, 동물성 또는 식물성 오일, 광유 또는 합성유와 같은 액체 캐리어를 포함한다. 생리 식염수, 포도당 또는 기타 당류 용액 또는 에틸렌 글리콜(ethylene glycol), 프로필렌 글리콜(propylene glycol) 또는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)과 같은

글리콜이 포함될 수 있다. 캡슐은 젤라틴(gelatin)과 같은 고체 캐리어를 포함할 수 있다.

- [0524] 정맥 주사, 피부 또는 피하 주사, 또는 고통 부위에 주사의 경우, 활성 성분은 발열원이 없고(pyrogen-free) 적절한 pH, 등장성(isotonicity) 및 안정성을 갖는 비경구적으로 허용되는 수용액의 형태일 것이다. 당업자는 예를 들어 염화나트륨 주사제(Sodium Chloride Injection), 링거 주사제(Ringer's Injection), 젖산 링거 주사제(Lactated Ringer's Injection)와 같은 등장성 비히클(vehicles)을 사용하여 적합한 용액을 잘 제조할 수 있다. 필요에 따라 방부제, 안정제, 완충제, 항산화제 및/또는 기타 첨가제가 포함될 수 있다.
- [0525] **투여량(Dosage)**
- [0526] 항 CD19 ADC 및/또는 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 적절한 투여량, 및 이들 활성 요소를 포함하는 조성물은 대상체마다 다를 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 최적의 투여량을 결정하는 것은 일반적으로 위험이나 유해한 부작용에 대한 치료 이점 수준의 균형을 유지하는 것을 포함한다. 선택된 투여량 수준은 특정 화합물의 활성, 투여경로, 투여시간, 화합물의 배설(excretion) 속도, 치료 기간, 함께 사용되는 기타 약물, 화합물 및/또는 물질, 질환의 심각성, 및 중, 성별, 연령, 체중, 상태, 일반 건강 및 대상의 이전 병력을 포함하지만 이에 국한되지 않는 다양한 요인에 따라 달라진다. 화합물의 양 및 투여 경로는 궁극적으로 의사, 수의사 또는 임상사의 재량에 달려있지만 일반적으로 투여량은 실질적으로 유해하거나 유해한 부작용 유발 없이 원하는 효과를 달성하는 작용 부위에서 국소 농도를 달성하도록 선택될 것이다.
- [0527] 특정 측면에서, 항 CD19 ADC의 투여량은 대상체로부터 얻은 샘플에서 관찰된 CD19의 발현에 의해 결정된다. 따라서, 샘플에서 CD19의 발현 수준 또는 국소화는 더 높거나 더 낮은 용량의 항 CD19 ADC가 필요함을 나타낼 수 있다. 예를 들어, CD19의 높은 발현 수준은 더 높은 용량의 항 CD19 ADC가 적합할 것임을 나타낼 수 있다. 일부 경우에, CD19의 높은 발현 수준은 항 CD19 ADC 외에 다른 제제의 투여가 필요함을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 화학요법제와 함께 항 CD19 ADC의 투여. CD19의 높은 발현 수준은 보다 적극적인 치료를 나타낼 수 있다.
- [0528] 특정 측면에서, PI3K 억제제 또는 2차 제제의 투여량은 대상체로부터 얻은 샘플에서 관찰된 발현에 의해 결정된다. 따라서, 샘플에서의 발현 수준 또는 국소화는 더 높거나 더 낮은 용량의 PI3K 억제제 또는 2차 제제가 필요함을 나타낼 수 있다. 예를 들어, PI3K의 높은 발현 수준은 더 높은 용량의 PI3K 억제제 또는 2차 제제가 적합할 것임을 나타낼 수 있다. 일부 경우에, PI3K의 높은 발현 수준은 PI3K 억제제 또는 2차 제제 외에 다른 제제의 투여가 필요함을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 화학요법제와 함께 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 투여. PI3K의 높은 발현 수준은 보다 적극적인 치료를 나타낼 수 있다.
- [0529] 투여는 치료 과정 전반에 걸쳐 연속적으로 또는 간헐적으로(예를 들어, 적절한 간격으로 분할 용량으로) 1회 용량으로 수행될 수 있다. 가장 효과적인 투여 수단 및 투여량을 결정하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있으며 치료에 사용되는 제제, 치료의 목적, 치료되는 표적 세포(들) 및 치료되는 대상체에 따라 달라질 것이다. 단일 또는 다중 투여는 치료하는 의사, 수의사 또는 임상사의 의해 선택되는 용량 수준 및 패턴으로 수행될 수 있다.
- [0530] 일반적으로, 각각의 활성 화합물의 적합한 용량은 1일 대상체의 체중 킬로그램당 약 100ng 내지 약 25mg(더 일반적으로 약 1 μ g 내지 약 10mg)의 범위이다. 활성 화합물이 염, 에스테르, 아마이드, 전구약물 등인 경우, 투여량은 모 화합물(parent compound)을 기준으로 계산되므로 사용되는 실제 중량은 비례하여 증가된다.
- [0531] 하나의 실시예에서, 각각의 활성 화합물은 다음 투여 요법에 따라 인간 대상에게 투여된다: 약 100mg, 1일 3회.
- [0532] 하나의 실시예에서, 각각의 활성 화합물은 다음 투여 요법에 따라 인간 대상에게 투여된다: 약 150mg, 1일 2회.
- [0533] 하나의 실시예에서, 각각의 활성 화합물은 다음 투여 요법에 따라 인간 대상에게 투여된다: 약 200mg, 1일 2회.
- [0534] 그러나 하나의 실시예에서, 각각의 접합체 화합물은 다음 투여 요법에 따라 인간 대상에게 투여된다: 약 50 또는 약 75mg, 1일 3 또는 4회.
- [0535] 하나의 실시예에서, 각각의 접합체 화합물은 다음 투여 요법에 따라 인간 대상에게 투여된다: 약 100 또는 약 125mg, 1일 2회.
- [0536] 항 CD19 ADC의 경우에, ADC가 PBD를 함유하는 경우, 상기 기재된 투여량은 접합체(PBD 모이어티 및 항체에 대한 링커 포함) 또는 효과적인 양의 제공된 PBD 화합물, 예를 들어 링커의 절단 후에 방출가능한 화합물의 양에 적용될 수 있다.

- [0537] 항 CD19 ADC는 항-CD19 항체를 포함한다. 항-CD19 항체는 RB4v1.2 항체일 수 있다. ADC는 PBD 다이머인 약물을 포함할 수 있다. 항-CD19-ADC는 ADCx19일 수 있습니다. ADC는 W02014/057117에 개시된 ADC일 수 있다.
- [0538] PI3K 억제제는 이텔라리십, 코판리십, 두벨리십, 타셀리십, 부팔리십, 알펠리십, 움브랄리십, 닥톨리십 및 복스탈리십일 수 있다. 바람직하게는 PI3K 억제제는 이텔라리십 또는 코판리십이다.
- [0539] 2차 제제는 다음일 수 있다:
- [0540] (a) 벤다무스틴;
- [0541] (b) 레날리도마이드;
- [0542] (c) 보르테조미, 카르필조미, 익사조미, 오포로조미, 또는 살리노스포라마이드 A와 같은 프로테아좀 억제제; 또는
- [0543] (d) 올라파립, CEP-9722, BMN-673/탈라조파립, 루카파립, 이니파립/SAR24-550/BSI-201, 벨리파리브(ABT-888), 니라파립/MK-4827, BGB-290, 3-아미노벤즈아미드, 및 E7016와 같은 PARP 억제제.
- [0544] **항체**
- [0545] 본 명세서에서 용어 "항체(antibody)"는 가장 넓은 의미로 사용되고 원하는 생물학적 활성, 예를 들어 CD25에 결합하는 능력을 나타내는 한 모노클로날항체(monoclonal antibodies), 폴리클로날항체(polyclonal antibodies), 다이머(dimers), 멀티머(multimers), 다중특이성 항체(multispecific antibodies)(예: 이중특이성 항체(bispecific antibodies)), 온전한 항체(intact antibodies)("전장(full-length)" 항체라고도 함) 및 항체 단편을 구체적으로 포함한다(Miller *et al* (2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861). 항체는 쥐, 인간, 인간화, 키메라 또는 토끼, 염소, 양, 말 또는 낙타와 같은 다른 종에서 유래할 수 있다.
- [0546] 항체는 특정 항원을 인식하고 결합할 수 있는 면역계에 의해 생성되는 단백질이다(Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York). 표적 항원은 일반적으로 다중 항체의 상보성 결정 영역(Complementarity Determining Regions:CDR)에 의해 인식되는 에피토프라고도 하는 수많은 결합 부위를 가지고 있다. 상이한 에피토프에 특이적으로 결합하는 각각의 항체는 상이한 구조를 갖는다. 따라서, 하나의 항원은 하나 이상의 상응하는 항체를 가질 수 있다. 항체는 전장 면역글로불린 분자 또는 전장 면역글로불린 분자의 면역학적 활성 부분, 즉 관심 표적 또는 이의 일부의 항원에 면역특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 포함할 수 있으며, 이러한 표적은 암 세포 또는 자가면역 질환과 관련된 자가면역 항체를 생성하는 세포를 포함하지만 이에 국한되지는 않는다. 면역글로불린은 면역글로불린 분자의 모든 타입(예: IgG, IgE, IgM, IgD 및 IgA), 클래스(예: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 서브클래스 또는 알로타입(예: 인간 G1m1, G1m2, G1m3, non-G1m1(즉, G1m1 이외의 모든 알로타입이다) G1m17, G2m23, G3m21, G3m28, G3m11, G3m5, G3m13, G3m14, G3m10, G3m15, G3m16, G3m6, G3m24, G3m26, G3m27, A2m1, A2m2, Km1, Km2 및 Km3일 수 있다. 면역글로불린은 인간, 쥐 또는 토끼 기원을 포함한 모든 종에서 유래할 수 있다.
- [0547] "항체 단편(Antibody fragments)"은 전장 항체의 일부, 일반적으로 이의 항원 결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 scFv 단편; 디아바디(diabodies); 선형 항체(linear antibodies); Fab 발현 라이브러리에 의해 생성된 단편, 항-이디오타입릭(anti-idiotypic)(항-Id) 항체, CDR(상보성 결정 영역), 및 암 세포 항원에 면역특이적으로 결합하는 상기 중 임의의 것의 에피토프-결합 단편, 바이러스 항원 또는 미생물 항원, 단일 사슬 항체 분자; 및 항체 단편으로 형성된 다중특이성 항체를 포함한다.
- [0548] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체(monoclonal antibody)"는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉 집단을 구성하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체는 단일 항원 부위에 대해 매우 특이적이다. 또한, 상이한 결정인자(에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와 달리, 각 모노클로날 항체는 항원의 단일 결정인자에 대해 지시된다. 모노클로날 항체는 특이성과 더불어 다른 항체에 오염되지 않은 상태로 합성될 수 있다는 장점이 있다. 수식어 "모노클로날"은 항체의 실질적으로 균질한 집단으로부터 얻어지는 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 개시내용에 따라 사용되는 모노클로날 항체는 Kohler *et al*(1975) *Nature* 256:495에 의해 처음 기술된 하이브리도마 방법(hybridoma method)에 의해 제조될 수 있거나 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다(US 4816567 참조). 모노클로날 항체는 또한 Clackson *et al* (1991) *Nature*, 352:624-628; Marks *et al* (1991)

J. Mol. Biol., 222:581-597 또는 완전한 인간 면역글로불린 시스템을 보유하는 형질전환 마우스로부터 유래 (Lonberg(2008) Curr. Opinion 20(4):450-459)에 기재된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 분리될 수 있다.

[0549] 본원에서 모노클로날 항체는 구체적으로 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동인 "키메라(chimeric)" 항체를 포함하고, 나머지 사슬(들)은 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 다른 종에서 유래하거나 또 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체, 뿐만 아니라 그러한 항체의 단편에서 상응하는 서열과 동일(identical)하거나 상동(homologous)하다(US 4816567; and Morrison *et al* (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855). 키메라 항체는 비인간 영장류(예: 구세계 원숭이(Old World Monkey) 또는 유인원(Ape)) 및 인간 불변 영역 서열로부터 유래된 가변 도메인 항원-결합 서열을 포함하는 "영장류화된(primatized)" 항체를 포함한다.

[0550] 본원에서 "온전한 항체(intact antibody)"는 VL 및 VH 도메인, 뿐만 아니라 경쇄 불변 도메인(CL) 및 중쇄 불변 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 것이다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인(예를 들어, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 그의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 온전한 항체는 항체의 Fc 영역(천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 생물학적 활성을 나타내는 하나 이상의 "이펙터 기능(effector functions)"을 가질 수 있다. 항체 이펙터 기능의 예에는 C1q 결합; 보체(complement) 의존성 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체 의존성 세포 매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity:ADCC); 식균작용(phagocytosis); 및 B 세포 수용체 및 BCR과 같은 세포 표면 수용체의 하향 조절(down regulation)을 포함한다.

[0551] 중쇄의 불변도메인의 아미노산 서열에 따라 온전한 항체는 다른 "클래스(class)"에 할당될 수 있다. 온전한 항체에는 5가지 주요 클래스가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 및 이들 중 몇몇은 "서브클래스(subclass)" (이소타입(isotype)), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA 및 IgA2로 더 나눌 수 있다. 다양한 종류의 항체에 해당하는 중쇄 불변 도메인을 각각 α , δ , ϵ , γ 및 μ 라고 한다. 상이한 클래스의 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 배열은 잘 알려져 있다.

[0552] 도면의 간단한 설명

[0553] 본 개시의 원리를 예시하는 실시예 및 실험이 이제 첨부 도면을 참조하여 논의될 것이다:

[0554] 도 1. 서열

[0555] 본 개시는 그러한 조합이 명백하게 허용될 수 없거나 명시적으로 회피되는 경우를 제외하고 설명된 측면 및 바람직한 특징의 조합을 포함한다.

[0556] 여기에 사용된 섹션 제목은 조직적 목적만을 위한 것이며 설명된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 이제 본 개시내용의 측면 및 실시예가 첨부 도면을 참조하여 예로서 예시될 것이다. 추가 측면 및 실시예는 당업자에게 명백할 것이다. 이 텍스트에 언급된 모든 문서는 여기에 참조로 포함된다.

[0557] 본 명세서 전반에 걸쳐, 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 다음 주장을 포함하여, 단어 "포함하다(comprise)", 및 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 언급된 정수(integer) 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 포함하는 것으로 이해되지만 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 배제하는 것은 아니다.

[0558] 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥에서 달리 명시하지 않는 한 복수 지시 대상을 포함한다. 범위는 본원에서 "약(about)" 하나의 특정 값 및/또는 "약" 다른 특정 값으로 표현될 수 있다. 이러한 범위를 표현하면, 다른 실시예는 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 유사하게, 값이 근사치로서 표현될 때, 선행사 "약"의 사용에 의해, 특정 값이 다른 실시예를 형성함을 이해할 것이다.

[0559] 일부 실시예

[0560] 다음 단락은 본 개시내용의 일부 특정 실시예를 설명한다:

[0561] 1. ADCx19 또는 ADCT-402 또는 ADCT-402 치료에 적합한 개체를 선택하는 방법으로, 이델라리십 또는 코판리십으로 치료된 개체를 ADCx19 또는 ADCT-402를 치료를 위한 개체로 선택하는 방법.

[0562] 2. ADCx19 또는 ADCT-402 치료에 적합한 개체를 선택하는 방법으로, 이델라리십 또는 코판리십으로 치료 중인

개체를 ADCx19 또는 ADCT-402 치료를 위한 개체로 선택하는 방법.

- [0563] 3. 이전 단락 중 어느 하나에 있어서, 이텔라리십 또는 코판리십으로 치료 또는 추가 치료에 대해 난치성인 개체를 치료를 위한 개체로 선택하는 방법.
- [0564] 4. 다음 방법을 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법:
- [0565] (i) 단락 1 내지 단락 3 중 어느 하나에 따른 방법으로 치료에 적합한 개체를 선택하는 단계; 및
- [0566] (ii) 효과적인 양의 ADCx19 또는 ADCT-402를 개체에게 투여하는 단계.
- [0567] 5. 단락 4에 있어서, 이텔라리십 또는 코판리십을 ADCx19 또는 ADCT-402와 조합하여 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0568] 6. 효과적인 양의 ADCx19 또는 ADCT-402 및 이텔라리십 또는 코판리십을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법.
- [0569] 7. 단락 6에 있어서, 상기 개체는 단락 1 내지 단락 3 중 어느 하나에 따른 방법에 따라 치료를 위해 선택되는 방법.
- [0570] 8. 단락 5 내지 단락 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 이텔라리십 또는 코판리십 전에, 이텔라리십 또는 코판리십과 동시에, 또는 이텔라리십 또는 코판리십 후에 ADCx19 또는 ADCT-402를 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0571] 9. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 치료는 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0572] 10. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 인간인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0573] 11. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 장애가 있거나 장애가 있는 것으로 결정된 것을 특징으로 하는 방법.
- [0574] 12. 단락 11에 있어서, 상기 개체는 CD19+ 침윤세포(infiltrating cells)와 같은 CD19 또는 CD19+ 종양 관련 비종양 세포를 발현하는 암을 갖고 있거나 또는 갖고 있는 것으로 결정된 것을 특징으로 하는 방법.
- [0575] 13. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 이텔라리십 또는 코판리십으로 치료를 받고 있는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0576] 14. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 이텔라리십 또는 코판리십으로 치료를 받은 적이 있는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0577] 15. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 이텔라리십 또는 코판리십으로 치료 또는 추가 치료에 대해 난치성인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0578] 16. 이전 단락 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 ADCx19 또는 ADCT-402 또는 이텔라리십 또는 코판리십 단독을 사용한 단독요법(monotherapy)과 비교하여 증가된 효능을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0579] 17. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 여기서 장애는 증식성 질병인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0580] 18. 단락 17에 있어서, 상기 장애는 암인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0581] 19. 단락 18에 있어서, 상기 장애는 다음을 포함하는 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 방법: 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma:DLBCL), 여포성 림프종(follicular lymphoma:FL), 맨틀 세포 림프종(Mantle Cell lymphoma:MCL), 만성 림프구성 림프종(chronic lymphatic lymphoma:CLL), 및 변연부 B 세포 림프종(Marginal Zone B-cell lymphoma:MZBL)을 포함하는 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's Lymphoma), 및 모양세포성백혈병(Hairy cell leukemia:HCL), 모양세포성백혈병 변이체(Hairy cell leukemia variant:HCL-v)와 같은 백혈병(leukemias), 및 필라델피아 염색체-양성 ALL(Philadelphia chromosome-positive ALL:Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL(Philadelphia chromosome-negative ALL:Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병(Acute Lymphoblastic Leukaemia:ALL).
- [0582] 20. 단락 4 내지 단락 19 중 어느 하나에 따른 치료방법에 사용하기 위한 ADCx19 또는 ADCT-402.
- [0583] 21. 단락 4 내지 단락 19 중 어느 한 단락에 따른 치료방법에 사용하기 위한 ADCx19 또는 ADCT-402를 포함하는 조성물.

- [0584] 22. 단락 5 내지 단락 19 중 어느 한 항에 따른 치료방법에 사용하기 위한 이델라리십 또는 코판리십.
- [0585] 23. 단락 5 내지 단락 19 중 어느 한 단락에 따른 치료방법에 사용하기 위한, 이델라리십 또는 코판리십을 포함하는 조성물.
- [0586] 24. 개체의 장애를 치료하기 위한 의약 제조에 있어서의 ADCx19 또는 ADCT-402의 용도로, 상기 치료는 단락 4 내지 단락 19 중 어느 하나의 방법을 포함하는 용도.
- [0587] 25. 개체의 장애를 치료하기 위한 의약 제조에 있어서의 이델라리십 또는 코판리십의 용도로, 상기 치료는 단락 5 내지 단락 19 중 어느 하나의 방법을 포함하는 용도.
- [0588] 26. 다음을 포함하는 키트:
- [0589] ADCx19 또는 ADCT-402를 포함하는 제1의약;
- [0590] 단락 4 내지 단락 19 중 어느 하나의 방법에 따른 제1의약의 투여를 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물(package insert).
- [0591] 27. 단락 26에 있어서, 다음을 추가로 포함하는 키트:
- [0592] 이델라리십 또는 코판리십을 포함하는 제2의약.
- [0593] 다음 단락은 본 개시내용의 항-CD19 ADC 플러스(plus) 2차 제제 측면의 일부 특정 실시예를 설명한다:
- [0594] 1. ADCx19 또는 ADCT-402 또는 ADCT-402 치료에 적합한 개체를 선택하는 방법으로, 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립으로 치료된 개체를 ADCx19 또는 ADCT-402 치료를 위한 개체로 선택하는 방법.
- [0595] 2. ADCx19 또는 ADCT-402 또는 ADCT-402 치료에 적합한 개체를 선택하는 방법으로, 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립으로 치료 중인 개체를 ADCx19 또는 ADCT-402 치료를 위한 개체로 선택하는 방법.
- [0596] 3. 이전 단락 중 어느 하나에 있어서, 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립으로 치료 또는 추가치료에 대해 난치성인 개체를 치료를 위해 선택하는 방법.
- [0597] 4. 다음을 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법:
- [0598] (i) 단락 1 내지 단락 3 중 어느 하나에 따른 방법으로 치료에 적합한 개체를 선택하는 단계; 및
- [0599] (ii) 효과적인 양의 ADCx19 또는 ADCT-402를 개체에게 투여하는 단계.
- [0600] 5. 단락 4에 있어서, 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립을 ADCx19 또는 ADCT-402와 조합하여 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0601] 6. 효과적인 양의 ADCx19 또는 ADCT-402 및 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법.
- [0602] 7. 단락 6에 있어서, 상기 개체는 단락 1 내지 단락 3 중 어느 하나에 따른 방법에 따라 치료를 위해 선택되는 방법.
- [0603] 8. 단락 5 내지 단락 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립 전에, 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립과 동시에, 또는 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립 후에 ADCx19 또는 ADCT-402를 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0604] 9. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 치료는 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0605] 10. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 인간인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0606] 11. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 장애가 있거나 장애가 있는 것으로 결정된 것을 특징으로 하는 방법.
- [0607] 12. 단락 11에 있어서, 여기서 개체는 CD19+ 침윤세포와 같은 CD19 또는 CD19+ 종양 관련 비종양 세포를 발현하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된 것을 특징으로 하는 방법.
- [0608] 13. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립으로 치료를 받고 있는 것을 특징으로 하는 방법.

- [0609] 14. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립으로 치료를 받은 적이 있는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0610] 15. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립으로 치료 또는 추가 치료에 대해 난치성인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0611] 16. 이전 단락 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 ADCx19 또는 ADCT-402 또는 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립 단독을 사용한 단독요법과 비교하여 증가된 효능을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0612] 17. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 장애는 증식성 질병인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0613] 18. 단락 17에 있어서, 상기 장애는 암인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0614] 19. 단락 18에 있어서, 상기 장애는 다음을 포함하는 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 방법: 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 만성 림프구성 림프종(CLL), 및 변연부 B 세포 림프종(MZBL)을 포함하는 비-호지킨 림프종, 및 모양세포성백혈병(HCL), 모양세포성백혈병 변이체(HCL-v)와 같은 백혈병, 및 필라델피아 염색체-양성 ALL(Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL(Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL).
- [0615] 20. 단락 4 내지 단락 19 중 어느 하나에 따른 치료방법에 사용하기 위한 ADCx19 또는 ADCT-402.
- [0616] 21. 단락 4 내지 단락 19 중 어느 하나에 따른 치료방법에 사용하기 위한 ADCx19 또는 ADCT-402를 포함하는 조성물.
- [0617] 22. 단락 5 내지 단락 19 중 어느 하나에 따른 치료방법에 사용하기 위한 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립.
- [0618] 23. 단락 5 내지 단락 19 중 어느 하나에 따른 치료방법에 사용하기 위한 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립을 포함하는 조성물.
- [0619] 24. 개체의 장애를 치료하기 위한 의약 제조에 있어서의 ADCx19 또는 ADCT-402의 용도로, 상기 치료는 단락 4 내지 단락 19 중 어느 하나의 방법을 포함하는 용도.
- [0620] 25. 개체의 장애를 치료하기 위한 의약 제조에 있어서의 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립의 용도로, 상기 치료는 단락 5 내지 단락 19 중 어느 하나의 방법을 포함하는 용도.
- [0621] 26. 다음을 포함하는 키트:
- [0622] ADCx19 또는 ADCT-402를 포함하는 제1의약;
- [0623] 단락 4 내지 단락 19 중 어느 하나의 방법에 따른 제1의약 투여 설명서를 포함하는 패키지 삽입물.
- [0624] 27. 단락 26에 있어서, 다음을 추가로 포함하는 키트:
- [0625] 벤다무스틴, 보르테조밍, 레날리도마이드 또는 올라파립을 포함하는 제2의약.
- [0626] **발명의 진술(1)(STATEMENTS OF INVENTION (1))**
- [0627] 1. 항-CD19 ADC 치료에 적합한 개체를 선택하는 방법으로, PI3K 억제제로 치료된 개체를 항-CD19 ADC 치료를 위한 개체로 선택하는 방법.
- [0628] 2. 항-CD19 ADC 치료에 적합한 개체를 선택하는 방법으로, PI3K 억제제로 치료 중인 개체를 항-CD19 ADC 치료를 위한 개체로 선택하는 방법.
- [0629] 3. 이전 단락 중 어느 하나에 있어서, PI3K 억제제로 치료 또는 추가 치료에 대해 난치성인 개체를 치료를 위한 개체로 선택하는 방법.
- [0630] 4. 다음 방법을 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법:
- [0631] (1) 단락 1 내지 단락 3 중 어느 하나에 따른 방법으로 치료에 적합한 개체를 선택하는 단계; 및
- [0632] (2) 효과적인 양의 항-CD19 ADC를 개체에게 투여하는 단계.
- [0633] 5. 단락 4에 있어서, 항-CD19 ADC와 조합하여 PI3K 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

- [0634] 6. 효과적인 양의 항-CD19 ADC 및 PI3K 억제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법.
- [0635] 7. 단락 6에 있어서, 상기 개체는 단락 1 내지 단락 3 중 어느 하나에 따른 방법에 따라 치료를 위해 선택되는 방법.
- [0636] 8. 단락 5 내지 단락 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 PI3K 억제제 전에, PI3K 억제제와 동시에, 또는 PI3K 억제제 후에 항-CD19 ADC를 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0637] 9. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 치료는 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0638] 10. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 인간인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0639] 11. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 장애가 있거나 장애가 있는 것으로 결정된 것을 특징으로 하는 방법.
- [0640] 12. 단락 11에 있어서, 상기 개체는 CD19+ 침윤 세포와 같은 CD19 또는 CD19+ 종양 관련 비종양 세포를 발현하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된 것을 특징으로 하는 방법.
- [0641] 13. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 PI3K 억제제로 치료를 받고 있는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0642] 14. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 PI3K 억제제로 치료를 받은 적이 있는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0643] 15. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 PI3K 억제제로 치료 또는 추가 치료에 대해 난치성인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0644] 16. 이전 단락 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 항-CD19 ADC 또는 PI3K 억제제 단독을 사용한 단독요법과 비교하여 증가된 효능을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0645] 17. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 항-CD19 ADC는 ADCx19인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0646] 17a. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 항-CD19 ADC는 ADCT-402인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0647] 18. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 장애는 증식성 질병인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0648] 19. 단락 18에 있어서, 상기 장애는 암인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0649] 20. 단락 19에 있어서, 상기 장애는 다음을 포함하는 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 방법: 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 만성 림프구성 림프종(CLL), 및 변연부 B 세포 림프종(MZBL)을 포함하는 비-호지킨 림프종, 및 모양세포성백혈병(HCL), 모양세포성백혈병 변이체(HCL-v)와 같은 백혈병, 및 필라델피아 염색체-양성 ALL(Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL(Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL).
- [0650] 20a. 단락 19에 있어서, 상기 장애는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이고; 선택적으로 상기 DLBCL이 재발성(relapsed) 또는 난치성인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0651] 21. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 PI3K 억제제는 이데탈리십, 코판리십, 두벨리십, 타셀리십, 부팔리십, 알렐리십, 움브랄리십, 닥톨리십 또는 복스탈리십인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0652] 22. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 PI3K는 이데탈리십인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0653] 23. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 PI3K는 코판리십인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0654] 24. 단락 4 내지 단락 23 중 어느 하나에 따른 치료방법에 사용하기 위한 항-CD19 ADC.
- [0655] 25. 단락 4 내지 단락 23 중 어느 하나에 따른 치료방법에 사용하기 위한, 항-CD19 ADC를 포함하는 조성물.
- [0656] 26. 단락 5 내지 단락 23 중 어느 하나에 따른 치료방법에 사용하기 위한 PI3K 억제제.
- [0657] 27. 단락 5 내지 단락 23 중 어느 하나에 따른 치료방법에 사용하기 위한, PI3K 억제제를 포함하는 조성물.
- [0658] 28. 개체의 장애를 치료하기 위한 의약 제조에 있어서의 항-CD19 ADC의 용도로, 상기 치료는 단락 4 내지 단락 23 중 어느 하나의 방법을 포함하는 용도.

- [0659] 29. 개체의 장애를 치료하기 위한 의약 제조에 있어서의 PI3K 억제제의 용도로, 상기 치료는 단락 5 내지 단락 23 중 어느 하나의 방법을 포함하는 용도.
- [0660] 30. 다음을 포함하는 키트:
- [0661] 항-CD19 ADC를 포함하는 제1의약;
- [0662] 단락 4 내지 단락 23 중 어느 하나의 방법에 따른 제1의약 투여를 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물.
- [0663] 31. 단락 30에 있어서, 다음을 추가로 포함하는 키트:
- [0664] PI3K 억제제를 포함하는 제2의약.
- [0665] **발명의 진술(2)(STATEMENTS OF INVENTION (2))**
- [0666] 1. 항-CD19 ADC 치료에 적합한 개체를 선택하는 방법으로, 2차 제제로 치료된 개체를 항-CD19 ADC 치료를 위한 개체로 선택하는 방법.
- [0667] 2. 항-CD19 ADC 치료에 적합한 개체를 선택하는 방법으로, 2차 제제로 치료중인 개체를 항-CD19 ADC 치료를 위한 개체로 선택하는 방법.
- [0668] 3. 이전 단락 중 어느 하나에 있어서, 2차 제제로 치료 또는 추가 치료에 대해 난치성인 개체를 치료를 위한 개체로 선택하는 방법.
- [0669] 4. 다음 방법을 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법:
- [0670] (1) 단락 1 내지 단락 3 중 어느 하나에 따른 방법으로 치료에 적합한 개체를 선택하는 단계; 및
- [0671] (2) 효과적인 양의 항-CD19 ADC를 개체에게 투여하는 단계.
- [0672] 5. 단락 4에 있어서, 항-CD19 ADC와 조합하여 2차 제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0673] 6. 효과적인 양의 항-CD19 ADC 및 2차 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 장애를 치료하는 방법.
- [0674] 7. 단락 6에 있어서, 상기 개체는 단락 1 내지 단락 3 중 어느 하나에 따른 방법에 따라 치료를 위해 선택되는 방법.
- [0675] 8. 단락 5 내지 단락 7 중 어느 하나에 있어서, 여기서 치료는 2차 제제 전에, 2차 제제와 동시에, 또는 2차 제제 후에 항-CD19 ADC를 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0676] 9. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 치료는 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0677] 10. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 인간인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0678] 11. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 장애가 있거나 장애가 있는 것으로 결정된 것을 특징으로 하는 방법.
- [0679] 12. 단락 11에 있어서, 상기 개체는 CD19+ 침윤세포와 같은 CD19 또는 CD19+ 종양 관련 비종양 세포를 발현하는 암을 갖거나 갖는 것으로 결정된 것을 특징으로 하는 방법.
- [0680] 13. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 2차 제제로 치료 받고 있는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0681] 14. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 2차 제제로 치료 받은 적이 있는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0682] 15. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 개체는 2차 제제로 치료 또는 추가 치료에 대해 난치성인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0683] 16. 이전 단락 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 항-CD19 ADC 또는 2차 제제 단독을 사용한 단독요법과 비교하여 증가된 효능을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0684] 17. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 항-CD19 ADC는 ADCx19인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0685] 17a. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 항-CD19 ADC는 ADCT-402인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0686] 18. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 장애는 증식성 질병인 것을 특징으로 하는 방법.

- [0687] 19. 단락 18에 있어서, 상기 장애는 암인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0688] 20. 단락 19에 있어서, 상기 장애는 다음을 포함하는 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 방법: 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 만성 림프구성 림프종(CLL), 및 변연부 B 세포 림프종(MZBL)을 포함하는 비-호지킨 림프종, 및 모양세포성백혈병(HCL), 모양세포성백혈병 변이체(HCL-v)와 같은 백혈병, 및 필라델피아 염색체-양성 ALL(Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL(Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병(ALL).
- [0689] 20a. 단락 19에 있어서, 상기 장애는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이고; 선택적으로 DLBCL은 재발성 또는 난치성인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0690] 21. 이전 단락 중 어느 단락에 있어서, 상기 2차 제제는 벤다무스틴인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0691] 22. 단락 1 내지 단락 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 2차 제제는 레날리도마이드인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0692] 23. 단락 1 내지 단락 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 2차 제제는 프로테아좀 억제제인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0693] 24. 단락 23에 있어서, 상기 프로테아좀 억제제는 보르테조미, 카르필조미, 익사조미, 오프로조미 또는 살리노스포라미드 A인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0694] 25. 단락 23에 있어서, 상기 프로테아좀 억제제는 보르테조미인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0695] 26. 단락 1 내지 단락 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 2차 제제는 PARP 억제제(PARPi)인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0696] 27. 단락 26에 있어서, 상기 PARPi는 올라파립, CEP-9722, BMN-673/탈라조파립, 루카파립, 이니파립/SAR24-550/BSI-201, 벨리파리브(ABT-888), 니라파립/MK-4827, BGB-290, 3-아미노벤즈아미드 및 E7016로부터 선택된 것을 특징으로 하는 방법.
- [0697] 28. 단락 26에 있어서, 여기서 프로테아좀 억제제는 올라파립인 것을 특징으로 하는 방법.
- [0698] 29. 단락 4 내지 단락 28 중 어느 하나에 따른 치료 방법에 사용하기 위한 항-CD19 ADC.
- [0699] 30. 단락 4 내지 단락 28 중 어느 하나에 따른 치료 방법에 사용하기 위한, 항-CD19 ADC를 포함하는 조성물.
- [0700] 31. 단락 5 내지 단락 28 중 어느 하나에 따른 치료 방법에 사용하기 위한 2차 제제.
- [0701] 32. 단락 5 내지 단락 28 중 어느 하나에 따른 치료 방법에 사용하기 위한, 2차 제제를 포함하는 조성물.
- [0702] 33. 개체의 장애를 치료하기 위한 의약 제조에 있어서의 항-CD19 ADC의 용도로, 상기 치료는 단락 4 내지 단락 28 중 어느 하나의 방법을 포함하는 용도.
- [0703] 34. 개체의 장애를 치료하기 위한 의약 제조에 있어서의 2차 제제의 용도로, 상기 치료는 단락 5 내지 단락 28 중 어느 하나의 방법을 포함하는 용도.
- [0704] 35. 다음을 포함하는 키트:
- [0705] 항-CD19 ADC를 포함하는 제1의약;
- [0706] 단락 4 내지 단락 28 중 어느 하나의 방법에 따른 제1 의약 투여를 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물.
- [0707] 36. 단락 35에 있어서, 다음을 추가로 포함하는 키트:
- [0708] 2차 제제를 포함하는 제2의약.
- [0709] **실시예**
- [0710] 다음의 예:
- [0711] - 실시예에서 사용하기에 적합한 CD19를 발현하는 세포라인은 Ramos, Daudi, Raji, WSU-DLCL 및 NALM-6 세포를 포함한다.
- [0712] - 질병 A - 미만성 거대 B 세포 림프종/DLBCL은 림프계의 B 세포에서 발생하는 공격적인 타입의 비호지킨 림프종이다. 그것은 비호지킨 림프종의 가장 큰 서브 그룹을 구성한다.

- [0713] - 질병 B - 맨틀 세포 림프종/MCL은 60세 이상의 남성에게 가장 흔히 발병하는 희귀 B 세포 NHL이다. 질병은 공격적일 수 있지만(빠른 성장) 일부 환자에서는 더 나태한(느린 성장) 방식으로 행동할 수도 있다. MCL은 전체 NHL의 약 5%를 차지한다.
- [0714] - 질병 C - 여포성 림프종/FL은 생존 시간이 긴 상당히 나태한 유형의 NHL이지만 치료를 달성하기가 매우 어렵고; 또한 더 공격적인 형태의 림프종으로 변할 수 있다.
- [0715] **실시예 1**
- [0716] 별도의 실험에서, CD19를 발현하는 세포라인은 에토포사이드(etoposide)(음성 대조군) 및 옥살리플라틴(oxaliplatin)(양성 대조군), 1 μg/mL 항 CD19 ADC(PBD 이량체 탄두로 CD19를 표적으로 하는 ADC), 1 μg/mL 항-CD19(ADC의 항체) 및 1 μg/mL의 B12-SG3249(항 CD19 ADC와 동일한 PBD 페이로드(payload)를 가진 비-결합 대조군 ADC)와 함께 0, 6, 24, 48시간 동안 인큐베이션된다.
- [0717] 인큐베이션 후, 세포를 세척하고 추가 24시간 동안 인간 수지상 세포(DC)에 공급한다. DC의 활성화는 DC 집단에 대한 CD86의 증가된 표면 발현(유세포분석에 의해 결정됨) 및 IL-8 및 MIP2의 DC 매개 방출을 측정함으로써 후속적으로 측정된다.
- [0718] **실시예 2**
- [0719] 이 연구의 목적은 이 조합의 안전성, 내약성, 약리학적 및 임상적 활성을 사전에 평가하는 것이다.
- [0720] 연구를 위해 다음과 같은 암 유형이 선택되었다: 질병 A, 질병 B 및 질병 C.
- [0721] 단일 제제로서의 효능에 대한 증거는 두 약물 모두에 대해 존재한다:
- [0722] ● 항 CD19 ADC(참조, 예를 들어, WO2014/057117, WO2016/166298, WO2014/057122, 및 WO2016/166307)
- [0723] ● PI3K 억제제 또는 2차 제제(참조 KS Peggs et al.2009, Clinical and Experimental Immunology, 157: 9-19 [doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03912.x])
- [0724] 이 연구의 주요 목적은 이러한 제제를 안전하게 조합할 수 있는지 여부를 조사하고, 그렇다면 추가 연구에 적합한 용량과 요법을 식별하는 것이다. 이 연구는 또한 각 조합이 잠재적인 임상 이점을 시사하는 종양의 약리학적 변화를 유도하는지 여부를 평가할 것이다.
- [0725] 또한, 단일 제제 항 CD19 ADC 또는 PI3K 억제제 또는 2차 제제를 사용한 치료에 대해 공개된 데이터와 비교하여 조합이 반응 속도 및 반응 지속성을 증가시킬 수 있다는 예비 증거를 제공할 것이다.
- [0726] 각 질병 그룹에는 이전에 PI3K 억제제 또는 2차 제제로 치료를 받은 환자의 서브세트(subset)가 포함될 수 있어 병용 요법이 PI3K 억제제 또는 2차 제제 요법에 대한 내성을 극복할 수 있는지 여부를 조사할 수 있다. 각 질병에 대해, 현재 사용 가능한 데이터는 일반적으로 승인된 분자 진단 테스트를 기반으로 환자를 제외하는 것을 지원하지 않기 때문에 특정 분자 선택을 적용하려는 의도가 아니다.
- [0727] 항 CD19 ADC 시작 용량에 대한 근거
- [0728] ADC에 대해 이미 확립된 RDE(3주마다 투여되는 ug/kg 단위)는 이 연구의 모든 환자에 대해 사용될 것이다. 환자의 안전을 보장하기 위해, RDE 미만의 시작 용량이 사용되고; 시작 용량 수준은 연구 ADC1에서 환자 혜택이 여전히 입증될 수 있는 수준이 될 것이며, 이는 이러한 용량 수준에 등록된 환자가 참여함으로써 적어도 일부 혜택을 얻을 수 있음을 시사한다.
- [0729] PI3K 억제제 또는 2차 약제 시작 용량에 대한 근거
- [0730] PI3K 억제제 또는 2차 제제에 대해 이미 설정된 RDE(3주마다 투여되는 ug/kg 단위)는 이 연구의 모든 환자에 대해 사용된다. 환자의 안전을 확보하기 위해, RDE 미만의 시작 용량이 사용되고; 시작 용량 수준은 연구 SA1에서 환자 혜택이 여전히 입증될 수 있는 수준이 될 것이며, 이는 그러한 용량 수준에 등록된 환자가 참여함으로써 적어도 일부 혜택을 얻을 수 있음을 시사한다.

[0731]

목표(Objectives) 및 관련 엔드포인트(endpoints)

목표	엔드포인트
일차 목표(Primary Objective) PI3K 억제제 또는 2차 제제와 조합된 ADC의 안전성 및 내약성을 특성화하기 위해, 및 권장 용량 및 향후 연구 일정을 확인하기 위해	치료-응급 AEs 및 SAEs의 빈도 및 중증도 기준선 및 기준선 이후 실험실 매개변수 및 활력 징후 간의 변화 첫 번째 치료 주기 동안 용량 제한 독성(dose limiting toxicities:DLTs) 발생(용량 증량만 해당) 용량 중단 및 용량 감소의 빈도
이차 목표(Secondary Objectives) ADC와 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 조합의 임상 활성을 평가하기 위해 두 화합물 ADC 및 PI3K 억제제 또는 2차 제제 각각의 약동학(pharmacokinetic:PK) 프로파일을 특성화하기 위해 ADC에 대한 면역원성 및 ADA에 대한 증거	ORR, DOR, PFS, OS 각 화합물에 대한 AUC 및 Cmax ADC 치료 전, 치료 중 및 치료 후 항-약물-항체(Anti-Drug-Antibodies:ADAs)
탐색적 목표(Exploratory Objectives) 안전성/내약성 및 효능과 PK 프로파일의 잠재적 상관 관계를 조사하기 위해 종양에서 면역 침윤물의 변화를 특성화하기 위해 혈장의 사이토카인 순환 수준의 변화 및 순환 면역 세포의 활성화 마커를 특성화하기 위해	각 화합물의 AUC 및/또는 Cmax 또는 화합물 측정과 임의의 안전성 또는 효능 변수 간의 상관 계수 치료 전 및 치료 중 종양 생검의 면역조직화학, 혈장 또는 혈청에서 면역학적으로 관련된 사이토카인의 측정(예: ELISA를 통해); 순환 면역 세포(예: FACS)의 활성화 마커에 대한 염색 수준

[0732]

연구 디자인(Study design)

[0733]

질병 A, 질병 B 및 질병 C를 가진 환자에서. PI3K 억제제 또는 2차 제제와 조합된 ADC의 안전성, 내약성, 약동학(PK), 약력학(pharmacodynamics:PD) 및 항종양 활성을 특성화하기 위한 이 Ib상(phase Ib), 다기관(multi-center), 공개 라벨 (open-label)연구.

[0734]

연구는 용량 증량 부분과 용량 확장 부분으로 구성된다.

[0735]

환자 안전을 보장하기 위해 ADC 및 PI3K 억제제 또는 2차 제제 모두에 대해 용량 증량은 감소된 시작 용량(각각의 권장 2상 또는 허가된 용량 수준과 비교)으로 시작된다. 시작 용량은 각 화합물에 대한 RDE의 33%(또는 50%)이다. 그후, RDE 또는 허가된 용량에 도달할 때까지 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 용량을 먼저 증량하거나 내약성 이유로 필요한 경우 더 낮은 용량을 증량한다. 그런 다음 조합 치료에 대한 RDE에 도달할 때까지 ADC의 용량을 증량합니다. 이것은 도 1에 시각화되어 있다.

표 2

[0736]

	두 화합물에 대해 의도된 유효 용량의 33%라는 인지된 안전한 시작 용량이 제안되지만, 조합에 대한 개별 위험 프로파일이 있을 수 있으므로 더 낮거나 더 높게 조정해야 할 수 있다. 화합물 1은 효과적인 임상 용량이 확고히 확립된 화합물이어야 하며(100%), 따라서 먼저 이 화합물의 용량을 증량하여 시험 환자에서 신속하게 도달하는 것을 목표로 한다.
--	---

- [0737] 용량 조합이 안전한 것으로 결정되면 해당 용량 수준에서 안전성과 내약성을 확인하기 위해 추가 환자에서 테스트할 수 있다. 각 화합물의 용량에 대한 추가 조정이 수행될 수 있고/있거나 요법이 수정될 수 있다.
- [0738] 조합의 용량 증량은 치료의 처음(또는 처음 2개, TBC) 주기에서 관찰된 임의의 용량 제한 독성(Dose Limiting Toxicities:DLT)을 기반으로 하는 베이저안 로지스틱 회귀 모델(Bayesian Logistic Regression Model:BLRM)에 의해 안내될 것이다. BLRM의 사용은 암 환자의 최대 허용 용량(maximum tolerated dose:MTD)/확대 권장 용량(recommended dose for expansion:RDE)을 추정하는 잘 확립된 방법이다. 적응형 BLRM은 EWOC(Escalation With Overdose Control) 원칙에 따라 연구에 참여하는 향후 환자의 DLT 위험을 제어한다. 작은 데이터 세트에 대한 베이저안 응답 적응 모델(Bayesian response adaptive models)의 사용은 FDA 및 EMEA("Guideline on clinical trials in small populations", 2007년 2월 1일)에 의해 승인되었으며 수많은 간행물(Babb et al. 1998, Neuenschwander et al. 2008)에서 승인되었다.
- [0739] 새로운 용량 조합에 대한 결정은 PK, PD 및 결정 시점에 이용 가능한 예비 활동 정보와 함께 환자 내약성 및 안전성 정보(해당되는 경우 DLT 위험의 BLRM 요약 포함)의 검토를 기반으로 하여 용량 증량 안전 호출(dose escalation safety call:DESC)에서 연구자 및 후원 연구 직원에 의해 이루어진다.
- [0740] 조합에 대한 MTD/RDE가 결정되면 안전성, 내약성 및 예비 효능을 추가로 평가하기 위해 연구의 확장 부분을 시작할 수 있다.
- [0741] ■ IO와의 조합의 경우, 종양의 면역 침윤물의 변화는 표적 질환 적응증에서 조합 치료 후 특성화될 것이다.
- [0742] 이 연구에서 제제에 대한 가용한 이전 임상 경험을 감안할 때, 대부분의 경우 많은 용량 수준이나 일정을 테스트하지 않고도 조합 용량을 확인할 수 있을 것으로 예상된다. 조합의 약력학적 활성을 평가하기 위해, 환자는 기준선에서 종양 생검을 받고 약 2주기의 치료 후에 다시 종양 생검을 받도록 요청받을 것이다.
- [0743] ■ IO 콤보(combo)의 경우: 림프구 및 대식세포를 포함한 면역 세포에 의한 종양 침윤의 변화 정도는 잠재적인 이점에 대한 결정에 기여할 것이다.
- [0744] 용량 증량 부분
- [0745] 연구의 용량 증량 부분 동안, 환자는 정맥내 투여된 ADC의 고정 용량으로 치료되고, PI3K 억제제 또는 2차 제제에 대한 RDE에 도달할 때까지 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 용량을 증량한다. 그 후, ADC의 용량은 PI3K 억제제 또는 2차 제제의 용량이 일정하게 유지되는 동안 증가한다(다른 코호트(cohorts)에서).
- [0746] MTD(들)/RDE(들)의 결정이 결정될 때까지 질병 A, 질병 B 또는 질병 C를 가진 2명 내지 대략 3명 또는 4명의 환자가 각 단계적 코호트에서 치료될 것이다.
- [0747] 두 번째 환자를 용량 수준 1로 등록하기 전에 24시간 관찰이 있을 것이다. 각 용량 수준에서 DLT 관찰 기간은 IO 요법에 대한 해당 당국에서 지시한 대로 1주기(3주) 또는 2주기(6주)이고, 그 후에 다음 용량 수준으로 증량할지, 현재 용량 수준에 머물지, 또는 다음 코호트에 대해 이전 용량 수준으로 축소할지 여부가 결정된다. 용량 수준 1에서 단계적 축소는 없을 것이다. 환자 내 용량 단계적 단계는 허용되지 않는다.
- [0748] 2명 이상의 환자가 주어진 용량 수준에서 첫 번째 주기를 통해 완전한 DLT 정보를 가지고 있지 않은 경우 용량 증량은 허용되지 않는다. 용량 증량은 목표 DLT 비율이 30%이고 등가 간격이 20%~35%인 mCRM을 사용하여 결정되며, 용량 증량-과량-제어(dose escalation-with-overdose-control:EWOC) 및 용량 스킵핑(skipping)이 없다.
- [0749] 환자는 적극적으로 등록하는 코호트에 할당된다. 한 주기의 치료가 완료된 후 각 조합에서 용량 증량을 수행한다. 부작용(adverse events:AE) 및 실험실 값을 포함한 안전성 평가는 DLT를 식별하기 위해 등록된 모든 환자에 대해 면밀히 모니터링된다. 단일 MTD/RDE가 정의되고; 질병별(disease-specific) MTD/RDE는 설정되지 않는다.
- [0750] mCRM은 용량 증량 운영 위원회(Dose Escalation Steering Committee:DESC)의 감독하에 DE에 대해 구현된다. DESC는 이용 가능한 모든 안전성 데이터를 검토한 후 각 증가하는 용량 수준을 확인할 것이다. 해당 용량 수준 및 이전 용량 수준에서 환자의 약동학 데이터도 의사 결정에 도움이 될 수 있다. DESC는 새로운 PK, PD, 독성 또는 반응 데이터를 기반으로 MTD를 결정하기 전에 용량 증량을 중단할 수 있다.
- [0751] 추가 환자는 연구에서 적어도 1명의 환자가 부분 반응 이상을 달성한 경우, 또는 RDE를 결정하기 위해 DESC에서 PK 또는 PD 데이터의 추가 평가가 필요하다고 간주되는 경우, 안전성 및 내약성을 추가로 평가하기 위해 임의의

용량 수준에 포함될 수 있다.

- [0752] 용량 증량은 3개 코호트(또는 적어도 6명의 환자)가 동일한 용량 수준에 연속적으로 할당된 후에 중단될 것이다. MTD에 도달하지 않으면 확장을 위한 권장 용량(RDE)이 결정된다. MTD/RDE를 결정하기 전에 최소 6명의 환자가 조합으로 치료받아야 한다.
- [0753] 용량을 증량하는 동안 환자로부터 쌍을 이루는 종양 생검을 얻을 수 있다. 이러한 생검의 분석은 조합의 용량과 약력학적 활성 사이의 관계를 더 잘 이해하는 데 기여할 것이다.
- [0754] 용량 증량 운영 위원회의 안전 감독
- [0755] ADC Therapeutics와 연구자로 구성된 DESC는 DE 기간 동안 지속적으로 환자 안전을 검토하여 mCRM에 의해 규정된 용량 증량 일정이 수정을 정당화하는지 결정한다. 안전 관찰 외에도, PK 및/또는 PD 데이터는 또한 의사 결정에 정보를 제공할 수 있다. 중간 용량은 ADC Therapeutics와 조사자 간의 합의 후에 할당될 수 있다. DESC는 파트 2 동안 계속 감독을 제공할 수 있다. 공식적인 데이터 안전 모니터링 위원회(Data Safety Monitoring Board:DSMB)는 사용되지 않는다.
- [0756] MTD/RDE가 선언되면 용량 확장 부분이 시작될 수 있다. 확장 부분의 주요 목적은 MTD/RDE에서 연구 치료제의 안전성과 내약성을 추가로 평가하고 과거 단일 제제 효능 데이터와 비교하여 조합의 효능에 대한 예비 이해를 얻는 것이다.
- [0757] 중요한 탐색적 목표는 치료에 대한 반응으로 종양의 면역 침윤물의 변화를 평가하는 것이다. 이는 MTD/RDE에서 치료받은 환자에서 최소 10개의 평가 가능한 생검 쌍(biopsy pairs)(생검 표본은 분석을 위해 충분한 종양을 포함해야 함)과 함께 환자로부터 수집된 쌍을 이루는 종양 생검에서 평가된다. 이것이 가능하지 않은 경우 이러한 생검 수집이 중단될 수 있다. 각 연구 부문에서 최소 10~20명의 환자를 치료할 계획이다.
- [0758] 질병당 하나씩 여러 다른 연구 부문이 열릴 것이다. 용량 확장에서 총 9개의 연구 부문을 실행할 수 있다. 이러한 그룹에 대한 등록이 가능하지 않은 경우, 해당 그룹에 대한 등록은 10-20명의 환자 목표가 충족되기 전에 마감될 수 있다.
- [0759] 각 치료 그룹에서 PI3K 억제제 또는 2차 제제 요법을 이전에 단일 투여(즉, 병용하지 않음)를 받고 진행한 최대 약 6명의 환자가 치료될 수 있다. 이 수치는 조합이 단일 투여 PI3K 억제제 또는 2차 제제로 이전 치료에 대한 내성을 극복할 가능성이 있는 경우 증가할 수 있다.
- [0760] 환자 집단
- [0761] 연구는 위에 요약된 바와 같이 질병 A, 질병 B 또는 질병 C가 진행된 성인 환자에서 수행될 것이다. 조사자 또는 피지명인은 다음의 모든 포함을 충족하고 제외 기준을 충족하지 않는 환자에게만 연구에서 치료가 제공되도록 해야 한다.
- [0762] 포함 기준
- [0763] 이 연구에 포함될 자격이 있는 환자는 다음 기준을 모두 충족해야 한다:
- [0764] 1. 모든 절차에 앞서 사전 서면 동의를 받아야 한다.
- [0765] 2. 18세.
- [0766] 3. RECIST 버전 1.1에 따라 측정 가능한 질병이 있는 진행성/전이성(metastatic) 암 환자, 표준 요법에도 불구하고 진행되었거나 표준 요법에 내성이 없거나 표준 요법이 존재하지 않는 환자. 환자는 다음 그룹 중 하나에 속해야 한다:
- [0767] ● 질병 A
- [0768] ● 질병 B
- [0769] ● 질병 C
- [0770] 4. ECOG 성능 상태(ECOG Performance Status) 0 - 1(또는 2 TBC)
- [0771] 5. TBC: 환자는 생검이 가능한 질병 부위가 있어야 하며 치료 기관의 지침에 따라 종양 생검 대상자여야 한다. 환자는 기준선에서 그리고 이 연구에 대한 요법 동안 다시 새로운 종양 생검을 기꺼이 받아야 한다.

- [0772] 6. 항-BCL-2 제제, mTOR 억제제 또는 2차 제제 또는 관련 화합물(즉, 동일한 MOA)을 사용한 사전 치료가 허용됨.
- [0773] 제외 기준
- [0774] 이 연구에 적합한 환자는 다음 기준 중 어느 것도 충족하지 않아야 한다:
- [0775] 1. 다른 mAb에 대한 심각한 과민 반응의 병력(또는 ADC에서와 같은 동일한 백본 mAb 또는 해당되는 경우 동일한 IO mAb)
- [0776] 2. ADC에서와 같이 mAb의 백본에 대한 양성 혈청 인간 ADA의 알려진 병력
- [0777] 3. 중추신경계(Central Nervous System:CNS) 질병만 해당(해당되는 경우)
- [0778] 4. 증상이 있는 CNS 전이 또는 연수막(leptomeningeal) 질병의 증거(뇌 MRI 또는 이전에 기록된 뇌척수액(cerebrospinal fluid:CSF) 세포학)
- [0779] → 이전에 치료된 무증상 CNS 전이는 마지막 치료가 제공되는 경우 허용된다(전신 항암 요법 및-또는 국소 방사선 요법은 테이퍼(taper)에 대한 저용량 스테로이드의 사용이 허용되는 것을 제외하고 투여 1일차 $\geq$ 8주 전에 완료됨).
- [0780] → 불연속 경막 전이(discrete dural metastases)가 있는 환자가 대상이다.
- [0781] 5. 다음과 같이 정의된 범위를 벗어난 실험실 값을 갖는 환자:
- [0782] ● 혈청 크레아티닌(Serum creatinine) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$. 혈청 크레아티닌 > 1.5 인 경우 환자가 자격을 얻으려면 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)(Cockcroft-Gault 공식을 사용하여 계산 또는 측정)이 $> 60\text{mL/min/1.73m}^2$ 여야 한다
- [0783] ● 총 빌리루빈(bilirubin) $> 1.5 \times \text{ULN}$, 총 빌리루빈 $> 3.0 \times \text{ULN}$ 또는 직접 빌리루빈 $> 1.5 \times \text{ULN}$ 인 경우 제외되는 Gilbert 증후군 환자 제외
- [0784] ● 알라닌 아미노트랜스퍼라제(Alanine aminotransferase:ALT) $> 3 \times \text{ULN}$, ALT $> 5 \times \text{ULN}$ 인 경우 제외되는 간에 종양이 침범된 환자는 제외
- [0785] ● 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(Aspartate aminotransferase:AST) $> 3 \times \text{ULN}$, AST $> 5 \times \text{ULN}$ 인 경우 제외되는 간에 종양이 침범된 환자 제외
- [0786] ● 절대 호중구(Absolute neutrophil) 수 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$
- [0787] ● 혈소판(Platelet) 수 $< 75 \times 10^9/\text{L}$
- [0788] ● 헤모글로빈(Hemoglobin:Hgb) $< 8\text{g/dL}$
- [0789] ● 칼륨(Potassium), 마그네슘(magnesium), 칼슘(calcium) 또는 인산염(phosphate) 이상(abnormality) $>$ 적절한 대체 요법에도 불구하고 CTCAE 1등급
- [0790] 6. 다음 중 하나를 포함하는, 손상된 심장 기능 또는 임상적으로 중요한 심장 질환:
- [0791] ● 항-고혈압제(anti-hypertensive medication) 유무에 관계없이, 치료가 필요한 울혈성심장기능상실(congestive heart failure)(NYHA 등급 III 또는 IV) 또는 수축기혈압(Systolic Blood Pressure:SBP) 160mmHg 및/또는 이완기혈압(Diastolic Blood Pressure:DBP) 100mmHg로 정의되는 조절되지 않는 고혈압과 같은 임상적으로 중요하거나 조절되지 않는 심장 질환
- [0792] ● Fridericia's correction, 선천성 긴 QT 증후군(congenital long QT syndrome)을 이용한 ECG 스크리닝 시 여성의 경우 QTcF $>470\text{msec}$ 또는 남성의 경우 $>450\text{msec}$
- [0793] ● 급성 심근경색증(Acute myocardial infarction) 또는 불안정형 협심증(unstable angina pectoris) < 3 개월(연구 시작 개월 전)
- [0794] ● 심장 기능의 문서화된(documented) 손상과 함께 임상적으로 중요한 판막(valvular) 질병
- [0795] ● 증상이 있는 심장막염(pericarditis)

- [0796] ● 심근병증(cardiomyopathy)의 병력 또는 진행 중인 문서화된 심근병증
- [0797] ● 좌심실 박출률(Left Ventricular Ejection Fraction:LVEF) <40%, 심장초음파상(echocardiogram:ECHO) 또는 다중 게이트 획득(Multi gated acquisition:MUGA) 스캔으로 결정됨
- [0798] ● 임상적으로 유의한 심장 부정맥(arrhythmias)의 병력 또는 존재, 예: 심실(ventricular), 심실상(supraventricular), 결절성 부정맥(nodal arrhythmias) 또는 전도 이상(conduction abnormality)(TBC qualifier: ... 박동조율기(pacemaker)가 필요하거나 약물로 조절되지 않음)
- [0799] ● 불안정한 심방 세동(atrial fibrillation)의 존재(심실 반응 속도> 100 bpm).
- [0800] → 참고: 안정적인 심방세동이 있는 환자는 다른 심장 배제 기준을 충족하지 않는 경우 등록할 수 있다.
- [0801] ● 완전한 좌방실다발갈래차단(left bundle branch block:LBBB), 두다발 차단(bifascicular block)
- [0802] ● 임상적으로 유의한 ST 분절(segment) 및/또는 T파 이상
- [0803] 7. 이전 IO 요법으로 인한 독성으로 인해 요법 중단. 약물 관련 피부 발진(skin rash)에 대해 적절하게 치료된 환자 또는 내분비 장애에 대한 대체 요법이 있는 환자는 제외되지 않습니다. 단, 이러한 독성으로 인해 이전 치료가 중단되지는 않는다.
- [0804] 8. 활성, 알려진 또는 의심되는 자가면역 질환이 있는 환자. 백반증(vitiligo), 제1형 당뇨병(type I diabetes mellitus), 호르몬 대체만 필요한 자가면역 질환으로 인한 잔여 갑상선기능저하증(residual hypothyroidism), 전신 치료가 필요하지 않은 건선(psoriasis) 또는 외부 유발 요인 없이 재발할 것으로 예상되지 않는 상태가 있는 대상체는 등록이 허용된다.
- [0805] 9. 인간 면역결핍 바이러스(Human Immunodeficiency Virus:HIV), 활동성 B형 간염(active Hepatitis B:HBV) 또는 C형 간염(Hepatitis C:HCV) 바이러스 감염
- [0806] → 자격을 갖추기 위해 테스트는 필수는 아니다. 환자가 진단되지 않은 HCV에 걸릴 위험이 있는 경우 HCV 검사를 고려해야 한다(예를 들어, 주사 약물 사용의 병력).
- [0807] 10. 본 연구에서 치료 중인 질병 이외의 악성 질병. 이 제외 대한 예외는 다음과 같다: 치유적으로 치료를 받았고 연구 치료 전 2년 이내에 재발하지 않은 악성 종양; 완전히 절제된 기저세포(basal cell) 및 편평 세포 피부암(squamous cell skin cancers); 나태한(indolent) 것으로 간주되고 치료가 필요하지 않은 모든 악성 종양; 및 모든 타입의 제자리에서 완전히 절제된 암종.
- [0808] 11. 연구 치료제의 첫 번째 용량의 2주 이내의 전신 항암 요법. 주요 지연 독성이 있는 세포독성제, 예를 들어 미토마이신 C(mitomycin C) 및 니트로소우레아(nitrosoureas)의 경우, 4주는 워시아웃(washout) 기간으로 표시된다.
- [0809] 12. 활동성 설사(diarrhea) CTCAE 등급 2 또는 만성 설사와 관련된 의학적 상태(예: 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrome), 염증성 장 질병(inflammatory bowel disease)).
- [0810] 13. 2의 존재: 이전 암 요법으로 인한 CTCAE 등급 2 독성(탈모증 alopecia), 말초 신경병증(peripheral neuropathy) 및 내이독성(ototoxicity) 제외, >= CTCAE 등급 3인 경우 제외).
- [0811] 14. 전신적 항생제 치료가 필요한 활동성 감염.
- [0812] 15. 상부 위장관(upper GI tract)의 활동성 궤양(Active ulceration) 또는 위장관 출혈(GI bleeding).
- [0813] 16. 활동성 출혈 체질(diathesis) 또는 경구용 항-비타민 K 약물 복용 중(INR <= 2.0인 한 저용량 와파린(warfarin) 및 아스피린(aspirin) 또는 이에 상응하는 것은 제외).
- [0814] 17. 활동성 자가면역 질환, 자가면역 기원으로 간주되는 운동신경병증 및 기타 중추신경계 자가면역질환
- [0815] 18. 다음을 제외하고 면역억제제를 병용하거나 코르티코이드(corticoids)를 사용한 만성 치료가 필요한 환자:
- [0816] → 부신 기능 부전(adrenal insufficiency)의 상황에서 대체 용량 스테로이드
- [0817] → 국소(topical), 흡입(inhaled), 비강(nasal) 및 안과용(ophthalmic) 스테로이드 허용
- [0818] 19. 연구 치료 개시 후 4주 이내에 감염성 질환(예: 인플루엔자(influenza), 수두(varicella), 페렴구균

(pneumococcus))에 대한 생백신(live vaccines)의 사용(NB 생백신의 사용은 연구 전체 기간 동안 허용되지 않는다).

- [0819] 20. 연구 약물 시작 2주 미만 전 조혈 콜로니 자극 성장 인자(hematopoietic colony-stimulating growth factors)(예: G-CSF, GM-CSF, M-CSF)의 사용. 적혈구 자극제(erythroid stimulating agent)는 연구 치료제의 첫 번째 투여로부터 최소 2주 전에 시작된 한 허용된다.
- [0820] 21. 연구 치료제의 첫 번째 용량의 2주 이내에 대수술(NB 종격내시경(mediastinoscopy), 중심 정맥 접근 장치(central venous access device) 삽입 또는 영양관(feeding tube) 삽입은 주요 수술로 간주되지 않는다).
- [0821] 22. 뼈 통증 또는 국소 통증 tunl 또는 종괴(mass)의 치료와 같이 제한된 분야에 대한 완화적 방사선 요법을 제외하고 연구 약물의 첫 번째 투여 후 2주 이내의 방사선 요법. 치료에 대한 반응을 평가하려면 환자가 방사선 조사를 받지 않은 측정 가능한 잔여 질병이 있어야 한다.
- [0822] 23. 연구 치료제의 첫 번째 투여 후 2주 이내에 중재적, 연구적 연구에 참여.
- [0823] 24. 안전성 문제, 임상 연구 절차의 준수 또는 연구 결과의 해석으로 인해 연구자의 판단에 따라 환자의 임상 연구 참여를 방해하는 모든 의학적 상태.
- [0824] 25. 약물을 복용하는 동안과 연구 치료를 중단한 후 90일 동안 성교 중 콘돔을 사용하지 않고 이 기간 동안 아이를 낳지 않아야 하는 성적으로 활발한 남성. 정관 수술을 받은 남성도 정액을 통한 약물 전달을 방지하기 위해 콘돔을 사용해야 한다.
- [0825] 26. 임신 또는 수유 중인 여성, 여기서 임신은 수태 후부터 임신 말기까지의 여성의 상태로 정의되며 hCG 실험실 검사에서 양성으로 확인된다. 드물게 내분비종양(endocrine-secreting tumor)의 경우, hCG 수준은 정상 한계를 초과할 수 있지만 환자에게 임신은 없다. 이러한 경우, 반복적인 혈청 hCG 검사(결과가 상승하지 않음)와 질/골반 초음파를 통해 임신을 배제해야 한다. 결과를 확인하고 의료 담당자와 논의하면 이러한 환자가 연구에 참여할 수 있다.
- [0826] 27. 연구 치료 중 및 연구 치료의 마지막 투여 후 90일 동안 매우 효과적인 피임 방법을 사용하지 않는 한 생리학적으로 임신할 수 있는 모든 여성으로 정의되는 가임 여성. 매우 효과적인 피임 방법은 다음과 같다:
- [0827] ● 완전한 금욕(이것이 환자가 선호하고 일상적인 생활 방식과 일치하는 경우). 주기적인 금욕(예: 일정(calendar), 배란(ovulation), 증상열(symptothermal), 배란 후 방법) 및 금단증상은 허용되지 않는 피임법
- [0828] ● 여성 불임(Female sterilization)(자궁절제술(hysterectomy)을 포함하거나 포함하지 않는 외과적 양측 난소절제술(bilateral oophorectomy)을 받은 적이 있다), 연구 치료를 받기 최소 6주 전에 전체 자궁절제술 또는 자궁관결찰술(tubal ligation). 난소절제술만을 시행하는 경우, 사후 호르몬 수치 평가를 통해 여성의 생식 상태가 확인된 경우에만
- [0829] ● 남성 불임(검사 전 최소 6개월). 연구에 참여한 여성 환자의 경우 정관 절제된 남성 파트너가 해당 환자의 유일한 파트너여야 한다.
- [0830] ● 경구(에스트로젠(estrogen) 및 프로게스테론(progesterone)) 사용, 주입 또는 이식된 복합 호르몬 피임법 또는 자궁내 장치(intrauterine device:IUD) 또는 자궁내 시스템(intrauterine system:IUS) 배치 또는 유사한 효능을 갖는 다른 형태의 호르몬 피임법(실패율 <1%), 예를 들어, 호르몬 질 링(hormone vaginal ring) 또는 경피 호르몬 피임(transdermal hormone contraception).
- [0831] → 경구피임을 사용하는 경우, 여성은 연구 치료제를 복용하기 전에 최소 3개월 동안 동일한 알약으로 안정적이어야 한다.
- [0832] → 적절한 임상 프로파일(예: 적절한 연령, 혈관 운동 증상의 병력)이 있는 자연적인(자연적) 무월경(amenorrhea)이 12개월 이상 있었던 경우 또는 최소 6주 전에 외과적 양측 난소절제술(자궁절제술 유무에 관계없이) 또는 자궁관결찰술을 받은 경우, 여성은 폐경 후로 간주되며 가임기의 가능성이 없음. 난소절제술 단독의 경우, 후속 호르몬 수치 평가에 의해 여성의 생식 상태가 확인된 경우에만 여성이 가임 가능성이 없는 것으로 간주된다.
- [0833] 용량 제한 독성 및 용량 수정 지침
- [0834] DLT(용량 제한 독성)는 21일 DLT 평가 기간 동안 발생하는 조사자 판단에 따라 ADC와 최소한 관련이 있다고 생

각되는 다음 이벤트로 정의된다. 1차 질병 또는 다른 병인과 명확하고 직접적으로 관련된 독성은 이 정의에서 제외된다.

DLT 정의

혈액학적 DLT는 다음과 같이 정의된다:

- 3등급 또는 4등급 열성 호중구감소증(febrile neutropenia) 또는 호중구감소증 감염
- 7일 이상 지속되는 4등급 호중구감소증
- 4등급 저혈소판증(thrombocytopenia)
- 임상적으로 유의한 출혈이 있는 3등급 저혈소판증 또는 혈소판 수혈이 필요한 3등급 저혈소판증
- 수혈이 필요한 3등급 빈혈(anemia)
- 4등급 빈혈

비-혈액학적 DLT는 다음과 같이 정의된다:

- 4등급 비-혈액학적 독성
- 최적의 지지 치료 또는 의료 개입에도 불구하고 3일 이상 지속되는 3등급 비-혈액학적 독성
- Hy's law의 경우(AST 및/또는 ALT > 3x ULN 및 빌리루빈 > 2x ULN, 및 담즙정체(cholestasis) 혈청 알칼라인 포스파타제(alkaline phosphatase:ALP) 활성의 초기 소견이 없는 경우 < 2x ULN) 및 A, B, C형 간염, 기존 또는 급성 간 질환 또는 관찰된 손상을 유발할 수 있는 다른 약물과 같은 증가된 트랜스아미나제(transaminases)와 혈청 총 빌리루빈의 조합을 설명할 수 있는 다른 이유 없음)
- 3등급 이상 과민성/주입 관련 반응(전 투약(premedication) 여부와 무관). 적절한 임상 관리를 통해 발병 후 8시간 이내에 해결되는 3등급 과민성/주입 관련 반응은 DLT에 해당하지 않는다.
- LVEF가 기준선에서 < 40% 또는 >20% 감소로 감소
- 4등급 종양 용해 증후군(tumor lysis syndrome)(3등급 TLS는 돌이킬 수 없는 말단 장기 손상으로 이어지지 않는 한 DLT를 구성하지 않는다)

다음 조건은 비-혈액학적 DLT로 간주되지 않는다:

- ≤ 7일 동안 3등급 피로(fatigue)
- 치료에 반응하고 3등급 사건의 경우 3일 이내에 1등급 이상 개선되거나 7일 이내에 1등급 이하로 개선되는 예비 약물 없이 3등급 설사, 메스꺼움(nausea) 또는 구토(vomiting).
- AST 또는 ALT 상승이 ≥ 5 x ULN이지만 ≤ 8 x ULN이고, 빌리루빈의 동시 상승 없이 발병 후 5일 이내에 ≤ 2등급으로 하락.
- 췌장염(pancreatitis)의 임상 징후 또는 증상이 없는 경우 7일 이하 동안 3등급 혈청 리파제(lipase) 또는 혈청 아밀라제(amyase)
- 적절한 의학적 관리로 해결되거나 안정화되는 DLT를 경험한 환자는 의뢰자와 협의하여 조사자의 재량에 따라 치료를 계속할 수 있다.

용량 수정(Dose modifications)

특정 독성 관리 지침은 아래 표에 자세히 설명되어 있다. 표에 명시되지 않은 사건의 관리를 위해 다음은 조사자에게 지침이 될 수 있다.

표 3

AE 등급	ADC 관리지침
1	용량 조절이 필요하지 않다.

2	<u>첫 번째 발생(First occurrence):</u> $\leq$ 1등급 또는 기준선으로 개선될 때까지 한 가지 또는 두 가지 약물 모두를 유지하는 것을 고려하라. 개선을 위해 하나 또는 두 약물의 최대 1회 투여를 건너뛸 수 있다. 한 가지 또는 두 가지 약물 모두의 마지막 예정된(그러나 놓친) 투여로부터 21일 이내에 $\leq$ 1등급 또는 기준선으로 개선이 발생하는 경우, 후속 치료 주기에서 원래 할당된 용량 수준에서 한 가지 또는 두 가지 약물 모두를 계속한다. 마지막으로 예정된(그러나 놓친) 투여로부터 21일 이내에 $\leq$ 1등급 또는 기준선으로 개선되지 않으면 하나 또는 두 약물 모두를 영구적으로 중단한다. <u>두 번째 발생(Second occurrence):</u> $\leq$ 1등급 또는 기준선으로 개선될 때까지 한 가지 또는 두 가지 약물 모두를 유지한다. 해결을 위해 한 가지 또는 두 가지 약물의 최대 1회 용량을 건너뛸 수 있다. 마지막으로 예정된(그러나 놓친) 투여로부터 21일 이내에 $\leq$ 1등급 또는 기준선으로 개선이 발생하는 경우, 후속 치료 주기에서 원래 할당된 용량보다 1 용량 수준에서 한 가지 또는 두 가지 약물 모두를 계속한다. 마지막으로 예정된(그러나 놓친) 투여로부터 21일 이내에 $\leq$ 1등급 또는 기준선으로 개선되지 않으면 하나 또는 두 약물 모두를 영구적으로 중단한다. <u>세 번째 발생(Third occurrence):</u> 한 가지 또는 두 가지 약물 모두를 영구적으로 중단한다.
3	<u>첫 번째 발생:</u> $\leq$ 1등급 또는 기준선으로 개선될 때까지 한 가지 또는 두 가지 약물 모두를 유지한다. 개선을 위해 한 가지 또는 두 가지 약물의 최대 1회 용량을 건너뛸 수 있으며, 이후 치료 주기에서 원래 할당된 용량보다 1회 용량 수준으로 계속할 수 있다. <u>두 번째 발생:</u> 한 가지 또는 두 가지 약물을 영구적으로 중단한다.
4	한 가지 또는 두 가지 약물을 영구적으로 중단한다.

[0859] 실시예 3

[0860] 방법

[0861] 증가하는 ADCx19 농도에 노출된(96h) 세포주에 대한 MTT 증식 분석(MTT proliferation assay) 및 IC50 계산. 피어슨 상관관계(Pearson correlation)(r): IC50 대 세포 표면 CD19 발현 수준(Quantum Simply Cellular 마이크로스피어를 사용한 절대 형광 정량; 비-절대(non-absolute), PMID 29298756의 데이터) 및 IC50 대 RNA 수준(PMID 29066507의 Illumina HT-12 분석 및 HTG EdgeSeq 종양학 바이오마커 패널 데이터(Panel data)에 대해 계산됨.

[0862] Chou-Talalay 조합 지수(combination index:CI)(상승작용(synergism) CI<0.9, 첨가제(additive) CI=0.9-1.1, 길항작용(antagonism)/이점 없음(no benefit) CI> 1.1)로 평가된 2개의 활성화된 B 세포 유사(ABC) DLBCL(OCI-LY-3, TMD8) 및 2개의 배종심(germinal center:GCB) DLBCL(VAL, WSU-DLCL2)에서 96h에서의 시너지.

[0863] 결과

[0864] ADCx19 IC50 중앙값은 48개 B 세포 림프종라인에서 4pM(95%CI, 2-10pM)이고, 예상대로 CD19 발현 패턴을 기반으로 하여 9개 T 세포 림프종라인(3.5nM; 95%CI, 0.8-11nM)에서 800배 이상 더 높았다. B세포 림프종을 중심으로, ADCx19 시험관내 활성은 세포 표면 단백질 수준(절대 정량(absolute quantitation), n=40, r -0.37 P 0.02; 비절대 정량(nonabsolute quantitation), n=42, -0.48, P 0.001) 및 RNA 수준(arrays, n=39, -0.69 P <0.001; HTG, n=31, -0.73 P 0.001) 모두에서 측정된 표적 발현과 상관관계가 있었다. DLBCL에서, BCL2 및 MYC 전위 또는 TP53 비활성화의 존재는 ADCx19에 대한 민감도에 영향을 미치지 않았다.

[0865] 그런 다음 ADCx19를 GCB- 및 ABC-DLBCL 세포라인에서 PI3K 억제제 이데칼리시프 및 코판리시프 중 하나 이상과 조합했다. ADCx19와 이데칼리시프를 결합하면 모든 세포주에서 상승 효과가 달성되었다. 코판리시프(OCI-LY-3, VAL)으로 테스트한 세포주의 절반에서 상승작용이 관찰되었다.

[0866] 데이터는 아래 표에 나와 있다.

[0867] 조합: ADCx19+이데칼리시프

[0868] 세포라인: OCI-LY3

[0869] RRID 세포 접근 식별자(cell accession identifier): CVCL_8800

표 4

[0870]

ADCx19 (pM)	이테랄리심 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	이테랄리심 (nM)	Fa	CI
0.02	4.88	0.95	0.95	1.56	1250	0.46	0.16
0.02	19.53	0.85	0.21	1.56	5000	0.36	0.22
0.02	78.13	0.78	0.26	1.56	20000	0.28	0.38
0.02	312.5	0.80	1.36	6.25	4.88	0.64	0.04
0.02	1250	0.68	1.29	6.25	19.53	0.62	0.04
0.02	5000	0.55	1.46	6.25	78.13	0.53	0.04
0.02	20000	0.39	1.21	6.25	312.5	0.44	0.05
0.1	4.88	1.00	269.02	6.25	1250	0.37	0.08
0.1	19.53	0.95	2.79	6.25	5000	0.26	0.09
0.1	78.13	0.73	0.15	6.25	20000	0.18	0.10
0.1	312.5	0.72	0.50	25	4.88	0.41	0.08
0.1	1250	0.65	0.97	25	19.53	0.33	0.06
0.1	5000	0.52	1.04	25	78.13	0.25	0.05
0.1	20000	0.36	0.89	25	312.5	0.20	0.04
0.39	4.88	0.88	0.10	25	1250	0.12	0.03
0.39	19.53	0.93	1.53	25	5000	0.11	0.03
0.39	78.13	0.75	0.18	25	20000	0.08	0.03
0.39	312.5	0.64	0.20	100	4.88	0.15	0.13
0.39	1250	0.50	0.22	100	19.53	0.09	0.09
0.39	5000	0.46	0.59	100	78.13	0.06	0.07
0.39	20000	0.33	0.71	100	312.5	0.05	0.06
1.56	4.88	0.83	0.05	100	1250	0.05	0.06
1.56	19.53	0.74	0.05	100	5000	0.04	0.05
1.56	78.13	0.64	0.06	100	20000	0.03	0.04
1.56	312.5	0.55	0.09				

[0871] 세포라인: TMD8

[0872] RRID 세포 접근 식별자: CVCL_A442

[0873] 참조: Tohda et al., Leuk. Res. 30:1385-1390(2006)

표 5

[0874]

ADCx19 (pM)	이테랄리심 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	이테랄리심 (nM)	Fa	CI
0.02	4.88	0.85	1.47	0.39	78.13	0.27	0.83
0.02	19.53	0.62	1.27	0.39	312.5	0.10	0.77
0.02	78.13	0.31	1.06	1.56	4.88	0.64	0.84
0.02	312.5	0.13	1.08	1.56	19.53	0.44	0.64
0.1	4.88	0.85	1.61	1.56	78.13	0.16	0.37
0.1	19.53	0.62	1.29	1.56	312.5	0.06	0.37
0.1	78.13	0.29	0.97	6.25	4.88	0.25	0.17
0.1	312.5	0.12	1.02	6.25	19.53	0.12	0.09
0.39	4.88	0.81	1.58	6.25	78.13	0.04	0.05
0.39	19.53	0.61	1.29	6.25	312.5	0.02	0.07

[0875] 세포라인: VAL

[0876] RRID 세포 접근 식별자: CVCL_1819

표 6

[0877]

ADCx19 (pM)	이데탈리십 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	이데탈리십 (nM)	Fa	CI
0.02	4.88	0.92	0.33	0.39	4.88	0.57	0.69
0.02	19.53	0.88	0.47	0.39	19.53	0.52	0.66
0.02	78.13	0.78	0.32	0.39	78.13	0.50	0.66
0.02	312.5	0.78	1.14	0.39	312.5	0.50	0.69
0.02	1250	0.72	1.94	0.39	1250	0.48	0.78
0.02	5000	0.55	1.25	0.39	5000	0.40	0.87
0.02	20000	0.38	0.90	0.39	20000	0.30	0.90
0.1	4.88	0.76	0.23	1.56	4.88	0.28	2.07
0.1	19.53	0.70	0.23	1.56	19.53	0.27	2.04
0.1	78.13	0.67	0.26	1.56	78.13	0.29	2.10
0.1	312.5	0.69	0.54	1.56	312.5	0.28	2.09
0.1	1250	0.63	0.86	1.56	1250	0.28	2.09
0.1	5000	0.51	1.03	1.56	5000	0.27	2.11
0.1	20000	0.36	0.91	1.56	20000	0.23	2.09

[0878]

세포라인: WSU-DLCL2

[0879]

RRID 세포 접근 식별자: CVCL_1902

표 7

[0880]

ADCx19 (pM)	이데탈리십 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	이데탈리십 (nM)	Fa	CI
0.02	4.88	0.91	0.17	1.56	1250	0.49	0.27
0.02	19.53	0.87	0.23	1.56	5000	0.37	0.25
0.02	78.13	0.84	0.52	1.56	20000	0.24	0.20
0.02	312.5	0.81	1.33	6.25	4.88	0.50	0.59
0.02	1250	0.73	1.57	6.25	19.53	0.46	0.54
0.02	5000	0.57	1.15	6.25	78.13	0.42	0.50
0.02	20000	0.31	0.29	6.25	312.5	0.40	0.48
0.1	4.88	0.89	0.14	6.25	1250	0.34	0.43
0.1	19.53	0.78	0.07	6.25	5000	0.28	0.39
0.1	78.13	0.79	0.24	6.25	20000	0.17	0.29
0.1	312.5	0.76	0.62	25	4.88	0.31	1.52
0.1	1250	0.66	0.69	25	19.53	0.33	1.59
0.1	5000	0.53	0.75	25	78.13	0.31	1.50
0.1	20000	0.32	0.36	25	312.5	0.29	1.43
0.39	4.88	0.84	0.13	25	1250	0.26	1.32
0.39	19.53	0.79	0.13	25	5000	0.21	1.14
0.39	78.13	0.75	0.19	25	20000	0.14	0.88
0.39	312.5	0.72	0.42	100	4.88	0.26	5.29
0.39	1250	0.62	0.49	100	19.53	0.25	5.16
0.39	5000	0.50	0.56	100	78.13	0.25	5.18
0.39	20000	0.28	0.24	100	312.5	0.26	5.20
1.56	4.88	0.66	0.22	100	1250	0.23	4.80
1.56	19.53	0.63	0.21	100	5000	0.19	4.25
1.56	78.13	0.59	0.20	100	20000	0.12	3.10
1.56	312.5	0.56	0.23				

[0881]

조합: ADCx19+코판리십

[0882]

세포라인: OCI-LY3

[0883]

RRID 세포 접근 식별자: CVCL_8800

표 8

[0884]

ADCx19 (pM)	코판리십 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	코판리십 (nM)	Fa	CI
0.02	0.49	1	3479949534	1.56	31.25	0.43	0.41
0.02	1.95	1	3482371896	1.56	125	0.25	0.63
0.02	7.81	0.85	0.68	1.56	500	0.09	0.77
0.02	31.25	0.59	0.67	6.25	0.49	0.63	0.95
0.02	125	0.34	0.98	6.25	1.95	0.50	0.43
0.02	500	0.10	0.85	6.25	7.81	0.43	0.35
0.1	0.49	0.95	0.68	6.25	31.25	0.25	0.23
0.1	1.95	0.91	0.53	6.25	125	0.15	0.35
0.1	7.81	0.78	0.46	6.25	500	0.07	0.54
0.1	31.25	0.51	0.49	25	0.49	0.45	1.23
0.1	125	0.33	0.92	25	1.95	0.35	0.65
0.1	500	0.10	0.87	25	7.81	0.22	0.26
0.39	0.49	0.99	20.88	25	31.25	0.11	0.12
0.39	1.95	0.92	1.42	25	125	0.07	0.18
0.39	7.81	0.67	0.32	25	500	0.04	0.34
0.39	31.25	0.46	0.42	100	0.49	0.18	0.60
0.39	125	0.29	0.78	100	1.95	0.11	0.26
0.39	500	0.10	0.78	100	7.81	0.06	0.09
1.56	0.49	0.75	0.58	100	31.25	0.03	0.05
1.56	1.95	0.72	0.51	100	125	0.03	0.09
1.56	7.81	0.59	0.34	100	500	0.03	0.21

[0885]

세포라인: TMD8

[0886]

RRID 세포 접근 식별자: CVCL_A442

[0887]

참조: Tohda et al., Leuk. Res. 30:1385-1390(2006)

표 9

[0888]

ADCx19 (pM)	코판리십 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	코판리십 (nM)	Fa	CI
0.02	0.49	0.83	1.30	0.39	1.95	0.37	1.05
0.02	1.95	0.42	1.09	1.56	0.49	0.43	0.91
0.1	0.49	0.80	1.23	1.56	1.95	0.14	0.51
0.1	1.95	0.41	1.08	6.25	0.49	0.09	0.55
0.39	0.49	0.73	1.20	6.25	1.95	0.03	0.24

[0889]

세포라인: VAL

[0890]

RRID 세포 접근 식별자: CVCL_1819

표 10

[0891]

ADCx19 (pM)	코판리십 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	코판리십 (nM)	Fa	CI
0.02	0.49	0.80	0.58	0.1	31.25	0.39	0.84
0.02	1.95	0.73	0.64	0.1	125	0.26	1.11
0.02	7.81	0.57	0.61	0.39	0.49	0.42	0.94
0.02	31.25	0.44	0.93	0.39	1.95	0.38	0.83
0.02	125	0.28	1.18	0.39	7.81	0.34	0.75
0.1	0.49	0.67	0.90	0.39	31.25	0.30	0.86
0.1	1.95	0.57	0.62	0.39	125	0.23	1.06
0.1	7.81	0.48	0.63				

[0892] 세포라인: WSU-DLCL2

[0893] RRID 세포 접근 식별자: CVCL_1902

표 11

ADCx19 (pM)	Copanlisib (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	Copanlisib (nM)	Fa
0.02	0.49	1	1.25367E+11	1.56	31.25	0.48
0.02	1.95	1	1.25367E+11	1.56	125	0.26
0.02	7.81	0.91	0.38	6.25	0.49	0.52
0.02	31.25	0.74	0.73	6.25	1.95	0.48
0.02	125	0.35	1.86	6.25	7.81	0.43
0.1	0.49	1	6.26833E+11	6.25	31.25	0.37
0.1	1.95	0.98	15.34	6.25	125	0.20
0.1	7.81	0.83	0.42	25	0.49	0.39
0.1	31.25	0.70	0.74	25	1.95	0.38
0.1	125	0.32	1.80	25	7.81	0.36
0.39	0.49	0.93	4.25	25	31.25	0.31
0.39	1.95	0.87	1.51	25	125	0.17
0.39	7.81	0.75	0.55	100	0.49	0.32
0.39	31.25	0.62	0.74	100	1.95	0.31
0.39	125	0.32	1.81	100	7.81	0.29
1.56	0.49	0.75	1.53	100	31.25	0.28
1.56	1.95	0.66	0.74	100	125	0.15
1.56	7.81	0.59	0.57			

[0895] 결론

[0896] ADCx19의 강력한 단일 제제 시험관내 항-림프종 활성은 표적 발현과 상관관계가 있으며 재발성/난치성 DLBCL에서 현재 진행 중인 임상 연구를 지원한다. 새로운 이델라리십과 코판리십의 조합 데이터는 그럴듯한 임상 시너지를 나타낸다.

[0897] 실시예 4

[0898] 방법

[0899] 증가하는 ADCx19 농도에 노출된(96h) 세포주에 대한 MTT 증식 분석 및 IC50 계산. 피어슨 상관관계(r): IC50 대 세포 표면 CD19 발현 수준(Quantum Simply Cellular 마이크로스피어를 사용한 절대 형광 정량; 비-절대, PMID 29298756의 데이터) 및 IC50 대 RNA 수준(PMID 29066507의 Illumina HT-12 어레이 및 HTG EdgeSeq 종양학 바이오마커 패널 데이터)에 대해 계산됨. 96시간에서의 시너지는 2개의 활성화된 B 세포 유사(ABC) DLBCL(OCI-LY-3, TMD8) 및 2개의 배종심(GCB) DLBCL(VAL, WSU-DLCL2)에 대한 Chou-Talalay 조합 지수(CI)(상승작용 CI<0.9, 첨가 CI=0.9-1.1, 길항작용/이점 없음 CI> 1.1)에 의해 평가되었다.

[0900] 결과

[0901] ADCx19 IC50 중앙값은 48개 B 세포 림프종 라인에서 4pM(95%CI, 2-10pM)이었고, CD19 발현 패턴을 기반으로 예상한 대로 9개 T 세포 림프종 라인(3.5 nM; 95%CI, 0.8-11 nM)에서 800배 이상 높았다. B세포 림프종을 중심으로, ADCx19 시험관내 활성은 세포 표면 단백질 수준(절대 정량, n=40, r -0.37 P 0.02; 비절대 정량, n=42, -0.48, P 0.001) 및 RNA 수준(arrays, n=39, -0.69 P <0.001; HTG, n=31, -0.73 P 0.001) 모두에서 측정된 표적 발현과 상관관계가 있었다. DLBCL에서 BCL2 및 MYC 전위 또는 TP53 비활성화의 존재는 ADCx19에 대한 민감도에 영향을 미치지 않았다.

[0902] 그런 다음 ADCx19를 GCB- 및 ABC-DLBCL 세포라인에서 프로테아좀 억제제 보르테조미(ABC만 해당), 화학요법제 벤다무스틴 및 PARP 억제제 올라파립과 조합했다.

[0903] OCI-LY-3 이외의 모든 세포라인에서 벤다무스틴과 상승작용이 달성되었다.

- [0904] 올라파립(VAL, WSU-DLCL2)으로 테스트한 세포라인의 절반에서 상승작용이 관찰되었다.
- [0905] 2개의 ABC DLBCL(TMD8, OCI-LY-3)에서 ADCT-402에 보르테조미프와 레날리도마이드를 추가하면 이점이 나타나지 않았다.
- [0906] 데이터는 아래 표에 나와 있다.
- [0907] 조합: ADC19x+벤다무스틴
- [0908] 세포라인: OCI-LY3
- [0909] RRID 세포 접근 식별자: CVCL_8800

표 12

[0910]

ADCx19 (pM)	벤다무스틴 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	벤다무스틴 (nM)	Fa	CI
0.02	4.88	0.99	4.06	1.56	312.5	0.82	1.52
0.02	19.53	0.90	0.07	1.56	1250	0.87	2.91
0.02	78.13	1.00	2.53E+21	1.56	5000	0.71	0.61
0.02	312.5	1.00	1.01E+22	6.25	4.88	0.55	0.78
0.02	1250	0.99	959.02	6.25	19.53	0.55	0.80
0.02	5000	0.88	1.79	6.25	78.13	0.59	1.02
0.1	4.88	0.99	17.12	6.25	312.5	0.60	1.10
0.1	19.53	0.99	46.93	6.25	1250	0.61	1.12
0.1	78.13	0.97	5.03	6.25	5000	0.42	0.35
0.1	312.5	0.95	2.89	25	4.88	0.32	0.73
0.1	1250	0.97	45.19	25	19.53	0.32	0.74
0.1	5000	0.83	0.60	25	78.13	0.31	0.69
0.39	4.88	0.96	4.86	25	312.5	0.31	0.70
0.39	19.53	0.87	0.68	25	1250	0.28	0.57
0.39	78.13	0.89	0.99	25	5000	0.16	0.18
0.39	312.5	1.00	1.01E+22	100	4.88	0.11	0.36
0.39	1250	0.99	1028.40	100	19.53	0.11	0.39
0.39	5000	0.83	0.94	100	78.13	0.11	0.38
1.56	4.88	0.81	1.29	100	312.5	0.10	0.33
1.56	19.53	0.86	2.31	100	1250	0.10	0.30
1.56	78.13	0.82	1.47	100	5000	0.06	0.14

[0911]

세포라인: TMD8

[0912]

RRID 세포 접근 식별자: CVCL_A442

[0913]

참조: Tohda et al., Leuk. Res. 30:1385-1390(2006)

표 13

[0914]

ADCx19 (pM)	벤다무스틴 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	벤다무스틴 (nM)	Fa	CI
0.02	4.88	0.92	0.07	1.56	1250	0.94	12.60
0.02	19.53	0.92	0.09	1.56	5000	0.88	4.76
0.02	78.13	0.93	0.30	1.56	20000	0.27	0.04
0.02	312.5	0.97	10.16	6.25	4.88	0.69	1.92
0.02	1250	0.94	6.75	6.25	19.53	0.71	2.24
0.02	5000	0.87	1.46	6.25	78.13	0.70	2.04
0.02	20000	0.31	0.00	6.25	312.5	0.66	1.59
0.1	4.88	0.90	0.24	6.25	1250	0.68	1.90
0.1	19.53	0.90	0.24	6.25	5000	0.56	0.88
0.1	78.13	0.92	0.44	6.25	20000	0.12	0.04
0.1	312.5	0.91	0.53	25	4.88	0.27	0.61
0.1	1250	0.96	24.62	25	19.53	0.26	0.58

0.1	5000	0.86	1.22	25	78.13	0.26	0.60
0.1	20000	0.32	0.01	25	312.5	0.26	0.57
0.39	4.88	0.95	2.67	25	1250	0.25	0.54
0.39	19.53	0.94	2.26	25	5000	0.20	0.35
0.39	78.13	0.94	2.08	25	20000	0.04	0.03
0.39	312.5	0.97	17.42	100	4.88	0.08	0.33
0.39	1250	0.99	702.11	100	19.53	0.08	0.34
0.39	5000	0.93	12.28	100	78.13	0.08	0.35
0.39	20000	0.30	0.01	100	312.5	0.08	0.31
1.56	4.88	0.92	4.65	100	1250	0.08	0.31
1.56	19.53	0.94	8.37	100	5000	0.06	0.19
1.56	78.13	0.91	4.10	100	20000	0.01	0.03
1.56	312.5	0.92	6.09				

[0915] 세포라인: VAL

[0916] RRID 세포 접근 식별자: CVCL_1819

표 14

[0917]

ADCx19 (pM)	벤다무스틴 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	벤다무스틴 (nM)	Fa	CI
0.02	4.88	0.89	0.58	0.39	4.88	0.64	1.47
0.02	19.53	0.87	0.55	0.39	19.53	0.60	1.15
0.02	78.13	0.88	1.10	0.39	78.13	0.63	1.40
0.02	312.5	0.84	1.44	0.39	312.5	0.58	1.08
0.02	1250	0.82	3.09	0.39	1250	0.58	1.11
0.02	5000	0.69	1.49	0.39	5000	0.46	0.65
0.02	20000	0.26	0.03	0.39	20000	0.16	0.08
0.1	4.88	0.82	1.27	1.56	4.88	0.24	0.62
0.1	19.53	0.79	1.01	1.56	19.53	0.24	0.62
0.1	78.13	0.80	1.16	1.56	78.13	0.27	0.73
0.1	312.5	0.77	1.09	1.56	312.5	0.22	0.52
0.1	1250	0.75	1.60	1.56	1250	0.22	0.51
0.1	5000	0.61	0.77	1.56	5000	0.17	0.34
0.1	20000	0.24	0.06	1.56	20000	0.07	0.09

[0918] 세포라인: WSU-DLCL2

[0919] RRID 세포 접근 식별자: CVCL_1902

표 15

[0920]

ADCx19 (pM)	벤다무스틴 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	벤다무스틴 (nM)	Fa	CI
0.02	4.88	0.92	0.13	1.56	1250	0.86	2.68
0.02	19.53	0.91	0.07	1.56	5000	0.90	5.05
0.02	78.13	0.91	0.13	1.56	20000	0.53	0.12
0.02	312.5	0.90	0.07	6.25	4.88	0.70	1.79
0.02	1250	0.92	1.69	6.25	19.53	0.67	1.37
0.02	5000	0.92	49.68	6.25	78.13	0.66	1.31
0.02	20000	0.88	0.06	6.25	312.5	0.67	1.40
0.1	4.88	0.93	1.50	6.25	1250	0.70	1.74
0.1	19.53	0.90	0.36	6.25	5000	0.58	0.71
0.1	78.13	0.89	0.26	6.25	20000	0.31	0.09
0.1	312.5	0.90	0.30	25	4.88	0.38	0.62
0.1	1250	0.89	0.25	25	19.53	0.35	0.51
0.1	5000	0.92	63.54	25	78.13	0.37	0.60

0.1	20000	0.84	0.11	25	312.5	0.37	0.57
0.39	4.88	0.88	0.84	25	1250	0.35	0.52
0.39	19.53	0.87	0.77	25	5000	0.29	0.30
0.39	78.13	0.87	0.76	25	20000	0.25	0.22
0.39	312.5	0.89	0.97	100	4.88	0.22	0.61
0.39	1250	0.87	0.73	100	19.53	0.23	0.69
0.39	5000	0.90	1.27	100	78.13	0.23	0.66
0.39	20000	0.75	0.18	100	312.5	0.22	0.62
1.56	4.88	0.90	4.65	100	1250	0.21	0.58
1.56	19.53	0.87	2.76	100	5000	0.19	0.47
1.56	78.13	0.86	2.44	100	20000	0.13	0.20
1.56	312.5	0.85	2.34				

[0921] 조합: ADCx19+올라파립

[0922] 세포라인: OCI-LY3

[0923] RRID 세포 접근 식별자: CVCL_8800

표 16

[0924]

ADCx19 (pM)	올라파립 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	올라파립 (nM)	Fa	CI
0.02	27.43	0.96	0.08	1.56	740.74	0.79	1.34
0.02	82.30	1	338.21	1.56	2222.22	0.44	2.07
0.02	246.91	1	365.58	6.25	27.43	0.78	1.31
0.02	740.74	0.92	1.41	6.25	82.30	0.69	1.01
0.02	2222.22	0.60	2.33	6.25	246.91	0.54	0.85
0.1	27.43	0.96	0.13	6.25	740.74	0.37	0.98
0.1	82.30	0.94	0.22	6.25	2222.22	0.33	2.06
0.1	246.91	0.96	0.64	25	27.43	0.42	1.79
0.1	740.74	0.95	1.64	25	82.30	0.41	1.78
0.1	2222.22	0.63	2.43	25	246.91	0.28	1.36
0.39	27.43	0.91	0.21	25	740.74	0.34	2.00
0.39	82.30	0.95	0.42	25	2222.22	0.16	2.06
0.39	246.91	0.94	0.71	100	27.43	0.18	3.23
0.39	740.74	0.84	1.21	100	82.30	0.17	3.04
0.39	2222.22	0.54	2.22	100	246.91	0.14	2.82
1.56	27.43	0.77	0.33	100	740.74	0.13	2.82
1.56	82.30	0.83	0.51	100	2222.22	0.05	2.18
1.56	246.91	0.84	0.77				

[0925] 세포라인: TMD8

[0926] RRID 세포 접근 식별자: CVCL_A442

[0927] 참조: Tohda et al., Leuk. Res. 30:1385-1390(2006)

표 17

[0928]

ADCx19 (pM)	올라파립 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	올라파립 (nM)	Fa	CI
0.02	4.88	0.85	1.48	0.39	78.13	0.27	0.82
0.02	19.53	0.62	1.26	1.56	4.88	0.64	0.84
0.02	78.13	0.31	1.05	1.56	19.53	0.44	0.64
0.1	4.88	0.85	1.62	1.56	78.13	0.16	0.37
0.1	19.53	0.62	1.29	6.25	4.88	0.25	0.17
0.1	78.13	0.29	0.95	6.25	19.53	0.12	0.09
0.39	4.88	0.81	1.58	6.25	78.13	0.04	0.05

0.39	19.53	0.61	1.28				
------	-------	------	------	--	--	--	--

[0929] 세포라인: VAL

[0930] RRID 세포 접근 식별자: CVCL_1819

표 18

[0931]

ADCx19 (pM)	올라파립 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	올라파립 (nM)	Fa	CI
0.02	4.88	0.92	0.33	0.39	4.88	0.57	0.69
0.02	19.53	0.88	0.47	0.39	19.53	0.52	0.66
0.02	78.13	0.78	0.32	0.39	78.13	0.50	0.66
0.02	312.5	0.78	1.14	0.39	312.5	0.50	0.69
0.02	1250	0.72	1.94	0.39	1250	0.48	0.78
0.02	5000	0.55	1.25	0.39	5000	0.40	0.87
0.02	20000	0.38	0.90	0.39	20000	0.30	0.90
0.1	4.88	0.76	0.23	1.56	4.88	0.28	2.07
0.1	19.53	0.70	0.23	1.56	19.53	0.27	2.04
0.1	78.13	0.67	0.26	1.56	78.13	0.29	2.10
0.1	312.5	0.69	0.54	1.56	312.5	0.28	2.09
0.1	1250	0.63	0.86	1.56	1250	0.28	2.09
0.1	5000	0.51	1.03	1.56	5000	0.27	2.11
0.1	20000	0.36	0.91	1.56	20000	0.23	2.09

[0932] 세포라인: WSU-DLCL2

[0933] RRID 세포 접근 식별자: CVCL_1902

표 19

[0934]

ADCx19 (pM)	올라파립 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	올라파립 (nM)	Fa	CI
0.02	4.88	0.91	0.17	1.56	1250	0.49	0.27
0.02	19.53	0.87	0.23	1.56	5000	0.37	0.25
0.02	78.13	0.84	0.52	1.56	20000	0.24	0.20
0.02	312.5	0.81	1.33	6.25	4.88	0.50	0.59
0.02	1250	0.73	1.57	6.25	19.53	0.46	0.54
0.02	5000	0.57	1.15	6.25	78.13	0.42	0.50
0.02	20000	0.31	0.29	6.25	312.5	0.40	0.48
0.1	4.88	0.89	0.14	6.25	1250	0.34	0.43
0.1	19.53	0.78	0.07	6.25	5000	0.28	0.39
0.1	78.13	0.79	0.24	6.25	20000	0.17	0.29
0.1	312.5	0.76	0.62	25	4.88	0.31	1.52
0.1	1250	0.66	0.69	25	19.53	0.33	1.59
0.1	5000	0.53	0.75	25	78.13	0.31	1.50
0.1	20000	0.32	0.36	25	312.5	0.29	1.43
0.39	4.88	0.84	0.13	25	1250	0.26	1.32
0.39	19.53	0.79	0.13	25	5000	0.21	1.14
0.39	78.13	0.75	0.19	25	20000	0.14	0.88
0.39	312.5	0.72	0.42	100	4.88	0.26	5.29
0.39	1250	0.62	0.49	100	19.53	0.25	5.16
0.39	5000	0.50	0.56	100	78.13	0.25	5.18
0.39	20000	0.28	0.24	100	312.5	0.26	5.20
1.56	4.88	0.66	0.22	100	1250	0.23	4.80
1.56	19.53	0.63	0.21	100	5000	0.19	4.25
1.56	78.13	0.59	0.20	100	20000	0.12	3.10
1.56	312.5	0.56	0.23	1.56	1250	0.49	0.27

[0935] 조합: ADCx19+보르테조밍

[0936] 세포라인: OCI-LY3

[0937] RRID 세포 접근 식별자: CVCL_8800

표 20

[0938]

ADCx19 (pM)	보르테조밍 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	보르테조밍 (nM)	Fa	CI
0.02	0.002743	1	11.0	1.56	0.074074	1	857.1
0.02	0.008230	1	11.0	1.56	0.222222	0.927	127.2
0.02	0.024691	1	11.1	1.56	0.666667	0.974	275.6
0.02	0.074074	1	11.3	6.25	0.002743	0.853	2.2
0.02	0.222222	1	12.0	6.25	0.008230	0.865	6.0
0.02	0.666667	1	14.1	6.25	0.024691	0.979	10.1
0.1	0.002743	1	54.9	6.25	0.074074	0.883	49.9
0.1	0.008230	1	55.0	6.25	0.222222	0.786	185.5
0.1	0.024691	1	55.0	6.25	0.666667	0.841	498.6
0.1	0.074074	1	55.3	25	0.002743	0.665	3.1
0.1	0.222222	1	56.0	25	0.008230	0.693	8.3
0.1	0.666667	1	58.1	25	0.024691	0.809	20.3
0.39	0.002743	1	214.2	25	0.074074	0.800	60.8
0.39	0.008230	1	214.2	25	0.222222	0.711	209.7
0.39	0.024691	1	214.3	25	0.666667	0.741	601.0
0.39	0.074074	1	214.5	100	0.002743	0.473	4.4
0.39	0.222222	1	215.2	100	0.008230	0.580	10.3
0.39	0.666667	1	217.3	100	0.024691	0.559	29.5
1.56	0.002743	0.980	1.2	100	0.074074	0.633	78.9
1.56	0.008230	0.998	2.1	100	0.222222	0.574	252.2
1.56	0.024691	1	856.9	100	0.666667	0.559	768.7

[0939] 세포라인: TMD8

[0940] RRID 세포 접근 식별자: CVCL_A442

[0941] 참조: Tohda et al., Leuk. Res. 30:1385-1390(2006)

표 21

[0942]

ADCx19 (pM)	보르테조밍 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	보르테조밍 (nM)	Fa	CI
0.02	0.002743	1.00	0.81	1.56	0.002743	0.98	0.42
0.02	0.008230	1.00	1.74	1.56	0.008230	1.00	28.02
0.02	0.024691	1.00	4.54	1.56	0.024691	0.92	0.33
0.02	0.074074	1.00	12.93	1.56	0.074074	0.92	0.44
0.02	0.222222	1.00	38.10	1.56	0.222222	0.89	0.72
0.02	0.666667	0.79	1.16	1.56	0.666667	0.65	1.12
0.1	0.002743	1.00	2.17	6.25	0.002743	0.52	0.55
0.1	0.008230	1.00	3.10	6.25	0.008230	0.48	0.53
0.1	0.024691	1.00	5.90	6.25	0.024691	0.50	0.56
0.1	0.074074	1.00	14.29	6.25	0.074074	0.46	0.59
0.1	0.222222	0.99	0.86	6.25	0.222222	0.45	0.76
0.1	0.666667	0.73	1.08	6.25	0.666667	0.35	1.14
0.39	0.002743	1.00	7.12	25	0.002743	0.10	1.13
0.39	0.008230	1.00	8.05	25	0.008230	0.09	1.10
0.39	0.024691	1.00	10.85	25	0.024691	0.10	1.13
0.39	0.074074	0.97	0.33	25	0.074074	0.10	1.17

0.39	0.222222	0.98	0.85	25	0.222222	0.11	1.32
0.39	0.666667	0.72	1.10	25	0.666667	0.07	1.44

[0943] 조합: ADCx19+레날리도마이드

[0944] 세포라인: OCI-LY3

[0945] RRID 세포 접근 식별자: CVCL_8800

표 22

[0946]

ADCx19 (pM)	레날리도마이드 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	레날리도마이드 (nM)	Fa	CI
0.02	312	1	1.50E+22	1.56	5000	0.95	35.91
0.02	625	1	1.50E+22	1.56	10000	0.98	1218.24
0.02	1250	0.99	54.36	1.56	20000	0.82	0.97
0.02	2500	0.96	1.75	6.25	312	0.91	22.38
0.02	5000	0.92	0.33	6.25	625	0.84	2.75
0.02	10000	1	1.50E+22	6.25	1250	0.79	0.81
0.02	20000	0.84	0.60	6.25	2500	0.82	1.60
0.1	312	1	7.49E+22	6.25	5000	0.80	1.06
0.1	625	0.93	1.04	6.25	10000	0.85	3.46
0.1	1250	0.90	0.27	6.25	20000	0.71	0.64
0.1	2500	0.86	0.15	25	312	0.84	10.78
0.1	5000	0.81	0.16	25	625	0.77	2.21
0.1	10000	0.98	75.38	25	1250	0.81	4.91
0.1	20000	0.90	0.95	25	2500	0.73	1.25
0.39	312	1	2.92E+23	25	5000	0.77	2.27
0.39	625	0.88	0.56	25	10000	0.70	0.94
0.39	1250	0.97	97.25	25	20000	0.73	1.58
0.39	2500	0.81	0.15	100	312	0.52	0.22
0.39	5000	0.95	8.59	100	625	0.51	0.19
0.39	10000	0.97	83.90	100	1250	0.52	0.24
0.39	20000	0.84	0.75	100	2500	0.50	0.20
1.56	312	1	1.17E+24	100	5000	0.43	0.13
1.56	625	0.95	43.61	100	10000	0.48	0.29
1.56	1250	0.90	4.18	100	20000	0.45	0.39
1.56	2500	0.78	0.25				

[0947] 세포라인: TMD8

[0948] RRID 세포 접근 식별자: CVCL_A442

[0949] 참조: Tohda et al., Leuk. Res. 30:1385-1390(2006)

표 23

[0950]

ADCx19 (pM)	레날리도마이드 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	레날리도마이드 (nM)	Fa	CI
0.02	312	0.85	3.13	1.56	312	0.80	1.84
0.02	625	0.75	2.16	1.56	625	0.69	1.38
0.02	1250	0.68	2.44	1.56	1250	0.63	1.73
0.02	2500	0.61	2.92	1.56	2500	0.54	1.91
0.02	5000	0.53	3.46	1.56	5000	0.45	2.08
0.02	10000	0.41	3.01	1.56	10000	0.37	2.30
0.02	20000	0.22	1.39	1.56	20000	0.18	0.90
0.1	312	0.83	2.66	6.25	312	0.47	0.28
0.1	625	0.74	2.05	6.25	625	0.42	0.32
0.1	1250	0.68	2.49	6.25	1250	0.39	0.45

0.1	2500	0.59	2.69	6.25	2500	0.32	0.50
0.1	5000	0.51	3.05	6.25	5000	0.29	0.71
0.1	10000	0.41	3.02	6.25	10000	0.20	0.66
0.1	20000	0.21	1.23	6.25	20000	0.11	0.39
0.39	312	0.82	2.36	25	312	0.21	0.38
0.39	625	0.78	2.92	25	625	0.19	0.37
0.39	1250	0.67	2.36	25	1250	0.16	0.35
0.39	2500	0.59	2.55	25	2500	0.13	0.35
0.39	5000	0.49	2.72	25	5000	0.10	0.34
0.39	10000	0.40	2.78	25	10000	0.10	0.39
0.39	20000	0.20	1.09	25	20000	0.04	0.26

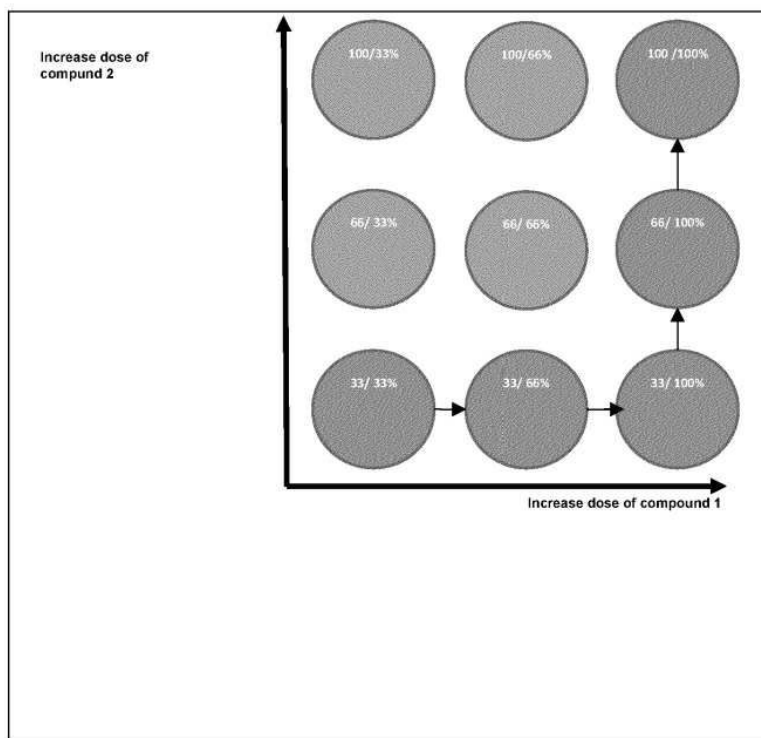
[0951] 결론

[0952] ADCx19의 강력한 단일 제제 시험관내 항-림프종 활성은 표적 발현과 상관관계가 있으며 재발성/난치성 DLBCL에서 현재 진행 중인 임상 연구를 지원한다. 새로운 이테라리십 및 코관리십의 조합 데이터는 그럴듯한 임상 시너지를 나타낸다.

[0953]

도면

도면1



도면1a

SEQUENCES

SEQ ID NO. 1 (RB4v1.0 VH):

QVQLVQPGAIEVVKPGASVKLSCKTSGYFTFTSNWMHWWKQRPQGQLEWIGEIDPSDSY
TNYNQNFQKGAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGT
SVTVS

SEQ ID NO. 2 (RB4v1.2 VH):

QVQLVQPGAIEVVKPGASVKLSCKTSGYFTFTSNWMHWWKQAPQGQLEWIGEIDPSDSY
TNYNQNFQKGAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGT
SVTVS

SEQ ID NO. 3 (B43 VH):

QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWWKQRPQGQLEWIGQIWPQDGD
TNYNQKFKGAKLTADESSSTAYMQLSSLRSEDSAVYYSCARRETTTVGRYYYAMDYWG
QGTTVT

SEQ ID NO. 4 (HD37 VH):

QVQLQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWWKQRPQGQLEWIGQIWPQDGD
TNYNQKFKGAKLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYYFCARRETTTVGRYYYAMDYWG
QGTSVTVS

SEQ ID NO. 5 (4G7 VH):

EVQLQSGPELIKPGASVKMSCKASGYFTSYVMHWWKQKPGQGLEWIGYINPYNDGT
KYNEKFKGAKLTSDKSSSTAYMELSSLSEDSAVYYCARGTYYYGSRVFDYWGQGT
LTVS

SEQ ID NO. 6 (FMC63 VH):

EVKLQESGPGLVAPSQLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTY
YNSALKSRLLTIKDNSKQVFLKMNSLQTDATYYCAKHHYYGGSYAMDYWGQGT
SVTVS

SEQ ID NO. 7 (RB4v1.0 VK):

EIVLTQSPAIMASAPGERVTMTCSASSGVNMYHWWYQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVP
ARFSGSGSGTSYSLTISSMEPEDAATYYCHQSGSYTFGGGKLEIK

도면1b

SEQ ID NO. 8 (RB4v1.2 VK):

EIVLTQSPAIMASAPGERVTMTCSASSGVNMYHWWYQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVP
ARFSGSGSGTSYSLTISSMEPEDAATYYCHQSGSYTFGGGKLEIK

SEQ ID NO. 9 (B43 VK):

ELVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDYDGDSTYNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVS
GIPPRFSGSGSGTDFTLNHPVEKVDAAATYHCQQSTEDPWTFGGGKLEIK

SEQ ID NO. 10 (HD37 VK):

DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQSDYDGDSTYNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVS
GIPPRFSGSGSGTDFTLNHPVEKVDAAATYHCQQSTEDPWTFGGGKLEIK

SEQ ID NO. 11 (4G7 VK):

DIVMTQAAPSIPTGESVSISSCRSSKSLNLSNGNTLYWFLQRPQSPQLLIYRMSNLA
SGVPRDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYCMQHLEYPFTFGAGTKLEIK

SEQ ID NO. 12 (FMC63 VK):

DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS
RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEIT

SEQ ID NO. 13 (RB4v1.2-HC):

QVQLVQPGAIEVVKPGASVKLSCKTSGYFTFTSNWMHWWKQAPQGQLEWIGEIDPSDSY
TNYNQNFQKGAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGT
SVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO. 14 (RB4v1.2-LC):

EIVLTQSPAIMASAPGERVTMTCSASSGVNMYHWWYQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVP
ARFSGSGSGTSYSLTISSMEPEDAATYYCHQSGSYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC

서열 목록

<110> ADC THERAPEUTICS SA
MEDIMMUNE

<120> COMBINATION THERAPY

<130> 007670169

<150> GB 1908233.8

<151> 2019-06-10

<150> GB 1908234.6

<151> 2019-06-10

<160> 14

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> RB4v1.0 VH

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser

115

<210> 2

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> RB4v1.2 VH

<400> 2

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser

115

<210> 3

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> B43 VH

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

115 120

<210> 4

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HD37 VH

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser

115 120

<210> 5

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4G7 VH

<400> 5

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

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 6

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FMC63 VH

<400> 6

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser

115

<210> 7

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> RB4v1.0 VK

<400> 7

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

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

<210> 8

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> RB4v1.2 VK

<400> 8

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr Phe Gly

85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

<210> 9

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> B43 VK

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 10

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HD37 VK

<400> 10

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 11

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4G7 VK

<400> 11

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His

85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FMC63 VK

<400> 12

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr
100 105
<210> 13
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> RB4v1.2-HC
<400> 13

Gln Val Gln Leu Val Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60
Gln Gly Lys Ala Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly

<210> 14

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> RB4v1.2-LC

<400> 14

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr Phe Gly

85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
165 170 175

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
180 185 190

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
195 200 205

Gly Glu Cys
210