(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0052388
(43) 공개일자 2025년04월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/443* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/39566 (2013.01)
A61K 31/443 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7007411
(22) 출원일자(국제) 2023년08월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월05일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/072620
(87) 국제공개번호 WO 2024/038115
국제공개일자 2024년02월22일
(30) 우선권주장
63/398,634 2022년08월17일 미국(US)
63/417,812 2022년10월20일 미국(US)

(71) 출원인
인사이트 코포레이션
미국 델라웨어주 19803 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801
(72) 발명자
샤트 에벨리네
독일 82041 오베르하힝 에스티.-슈테판-벡 26
하이트뮐러 크리스티나
독일 82515 볼프라츠하우젠 에리카슈트라쎄 15에이
레디 아르카나
미국 매사추세츠주 02186 밀턴 캔턴 애비뉴 129
(74) 대리인
장훈

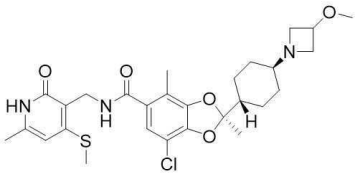
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **항-CD19 항체 및 EZH2 조절제를 포함하는 요법**

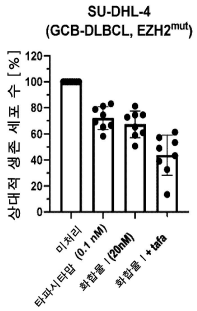
(57) 요 약

본 개시내용은 이를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하기 위한 방법, 약제학적 조성물 및 키트를 제공한다. 상기 방법은 하나 이상의 항-CD19 항체를 조합하여, EZH2 조절제, 예컨대 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 또한, 암 치료에 사용하기 위한 약제가 제공된다.

화합물 I



대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

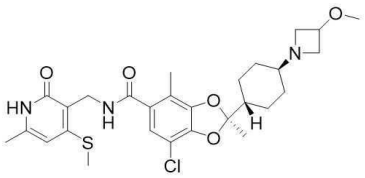
청구범위

청구항 1

암을 치료하는 방법으로서, 상기 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 EZH2 조절제 및 항-CD19 항체의 조합을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 EZH2 조절제는 하기 화학식:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 방법.

청구항 3

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD19 항체는 서열 SYVMH(서열번호 1)를 포함하는 HCDR1 영역, 서열 NPYNDG(서열번호 2)를 포함하는 HCDR2 영역, 및 서열 GTYYYGTRVFDY(서열번호 3)를 포함하는 HCDR3 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 RSSKSLQNVNGNTYLY(서열번호 4)를 포함하는 서열 LCDR1 영역, 서열 RMSNLNS(서열번호 5)를 포함하는 LCDR2 영역, 및 서열 MQHLEYPIT(서열번호 6)를 포함하는 LCDR3 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD19 항체는 EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYY YGTRVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)의 중쇄 가변 영역 및 DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPIT FGAGTKLEIK(서열번호 8)의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD19 항체는 위치 S239 및/또는 I332에서의 아미노산 치환을 포함하는 Fc 도메인을 포함하며, 넘버링은 카바트(Kabat)에서와 같은 EU 인덱스에 따르는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD19 항체는 S239D 아미노산 치환 및 I332E 아미노산 치환을 포함하는 Fc 도메인을 포함하며, 넘버링은 카바트에서와 같은 EU 인덱스에 따르는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD19 항체는 EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYY YGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 11)의 중쇄 영역 및 DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPIT FGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ

GLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 12)의 경쇄 영역을 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 EZH2 조절제는 경구로 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 EZH2 조절제는 정맥내로 또는 피하로 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 EZH2 조절제는 정맥내 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 CD19 양성 암인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 혈액학적 악성종양인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 림프종 또는 백혈병인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병 또는 비-호지킨 림프종인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 여포성 림프종(FL), 소림프구성 림프종, 점막-연관 림프조직 림프종, 변연부 림프종(MZL), 외투세포 림프종(MCL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 및 버킷 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 비-호지킨 림프종인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 다양한 암 치료에 사용하기 위한 이의 항-CD19 항체 및 EZH2 조절제를 포함하는 조합에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 비-호지킨 림프종(NHL)은 미국 및 유럽에서 가장 흔한 암 중 하나로, 매년 각각 70,000건 및 93,000건 이상의 신규 사례가 진단된다. Siegel R.L. 등, *CA Cancer J. Clin.* 68(1):7-30 (2018); Ferlay J. 등, *Eur. J. Cancer* 103:356-87 (2018). NHL은 다양한 임상적 특성을 가진 이종 악성종양 그룹으로, 이는 다양한 다른 치료 방식을 통해 최적으로 관리된다. NHL의 스펙트럼은 여포성 및 변연부 림프종과 같은 보다 무증상인 변이체에서 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 및 버킷 림프종(BL)과 같은 보다 공격성인 아형까지 포함한다. 전신 화학요법이 대부분의 NHL 변이체에 대한 치료의 중심축인 한편, 항종양 지향 단클론성 항체는 이 질환의 치료에 중요한 역할을 한다. Oflazoglu E. 등, *MAbs* 2(1):14-9 (2010). B-세포 항원 CD20을 표적으로 하는 리툭시맙과 같은 단클론성 항체는 많은 B-세포 NHL에 대한 표준 치료 레지멘의 일부이다. Keating GM, *Drugs* 70(11):1445-76 (2010). 그러나, NHL이 표준 화학요법 및 항체-기반 요법에 대해 불응성이 되면, 전반적인 예후가 좋지 않으며 장기 생존이 제한된다. 따라서, 이러한 충족되지 않은 높은 의학적 요구를 해결하기 위해 새롭고 효과적인 요법이 필요하다.

[0003] 무증상 NHL(iNHL)은 모든 NHL 아형의 40%에 해당하며, 가장 높은 빈도로 여포성 림프종이 발생한다. Harris N.L. 등, *Ann. Oncol.* 10(12):1419-32 (1999). iNHL은 광범위한 질환 특성을 나타낸다. 환자들은 종종 만성 재

발 및 완화형 질환 과정을 경험하며 여러 연속적인 치료 레지멘에 노출되고, 결국 질환 진행으로 인한 사망을 초래한다. 일반적으로, 유의한 증상이 발생하거나 조기 치료를 받을 만큼 충분히 높은 위험이 있는 환자들을 위해 치료가 예약된다. Gribben J.G., *Blood* 109(11):4617-26 (2007).

[0004] 초기에 반응(적어도 6개월의 진행 시간으로 완전 또는 부분 반응(PR)) 한 다음 단일-작용제 리툭시맙 후 재발을 경험하는 iNHL 환자의 경우, 리툭시맙 단독 또는 화학요법과 조합한 재치료가 빈번하게 주어진다. Gribben J.G., *Blood* 109(11):4617-26 (2007); Kahl B.S. 등, *J. Clin. Oncol.* 32(28):3096-102 (2014); NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN 가이드라인): B-Cell Lymphomas (Version 3.2019), National Comprehensive Cancer Network, 2019년 5월 6일. 리툭시맙 단독 또는 화학요법과 조합하여 불응성이 되는 환자들은 효과적인 치료를 위한 제한된 옵션을 갖는다.

[0005] 공격성 비-호지킨 림프종(aNHL)은 모든 NHL의 대략 30 내지 40%를 차지하며(Project TN-HsLC, *Blood* 89(11):3909-18 (1997)), DLBCL은 가장 흔한 조직학적 아형이다. Beham-Schmid C., Aggressive lymphoma 2016: revision of the WHO classification, *Memo* 10(4):248-54 (2017). 리툭시맙의 첨가를 포함한 조합 화학요법은 새로 진단된 DLBCL 환자에 대한 표준 치료이다. 그러나, DLBCL 환자의 대략 40%가 초기 면역화학요법 후 재발한다. Vaidya R., 등, *Ann. Oncol.* 25(11):2124-33 (2014). 적격 환자의 경우, 구제 화학요법 레지멘 후 자가 줄기세포 이식이 표준 치료이다. 그러나, 많은 환자들은 연령 및 기타 의학적 동반-질환으로 인해 이식에 적격하지 않다. 조합 화학요법을 포함하는 다양한 구제 레지멘이 재발성/불응성 질환에 대해 이용 가능하지만, 현재 표준 구제 레지멘은 존재하지 않는다. 조기에 재발했거나 항-CD20 치료 레지멘에 반응하지 않는 NHL 환자의 경우 충족되지 않은 요구가 남아있다.

[0006] CD19는 2개의 세포외 면역글로불린-유사 도메인 및 연장된 세포질 꼬리(cytoplasmic tail)를 함유하는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 95-kDa 막관통 당단백질이다. 이 단백질은 범(pan)-B 림프구 표면 수용체이며, 전(pre)-B 세포 발달의 초기 단계부터 형질 세포로의 최종 분화 동안 하향-조절될 때까지 계속 편재적으로 발현된다. 이는 B-림프구 계통 특이적이며, 일부 여포성 수지상세포를 제외하고는 조혈 줄기 세포 및 다른 면역 세포 상에서 발현되지 않는다. CD19는 B 세포 수용체(BCR) 신호전달의 양성 조절자로서 기능하며, B 세포 활성화 및 증식과 체액성 면역 반응의 발달에 중요하다. 이는 CD21 및 CD81과 함께 공동-자극 분자로 작용하며, T-세포-의존성 항원에 대한 B 세포 반응에 결정적이다. CD19의 세포질 꼬리는 단백질 티로신 키나아제의 src-패밀리를 통해 하류 신호전달 경로를 유발하는 티로신 키나아제의 패밀리와 물리적으로 연관되어 있다. CD19는 거의 모든 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 비-호지킨 림프종(NHL), 뿐만 아니라 급성 림프구성 백혈병(ALL) 및 털세포 백혈병(HCL)을 포함하는, 많은 다른 상이한 유형의 백혈병에서 고도로 발현되므로, 림프구성 기원의 암에 대한 매력적인 표적이다.

[0007] 타파시타맙(이전 명칭: MOR208 및 XmAb®5574)은 B-세포 수용체 신호전달에 관여하는 막관통 단백질인 항원 CD19를 표적으로 하는 인간화 단클론성 항체이다. 타파시타맙은 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC)을 향상시키기 위해 IgG Fc-영역에서 조작되었고, 따라서 종양 세포 사멸을 위한 핵심 메커니즘을 개선시키고 종래의 항체, 즉, 비-향상된 항체에 비해 향상된 효능에 대한 잠재력을 제공한다. 타파시타맙은 CLL, ALL 및 NHL과 같은 여러 임상 시험이 진행되어 왔거나 현재 연구 진행 중에 있다. 타파시타맙은 R/R DLBCL을 가진 성인을 치료하기 위해 레날리도마이드와 조합하여 사용하도록 2020년 7월 미국 식품의약국(FDA)으로부터 가속 승인을 받았다. 2021년 8월, 유럽연합 위원회는 자가 줄기세포 이식(ASCT)에 적격하지 않은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)을 가진 성인 환자의 치료를 위해, 레날리도마이드와 조합한 타파시타맙에 대한 조건부 시판 권한 부여 후 타파시타맙 단일요법을 승인하였다. 최근 여러 항-암제의 발견 및 개발에도 불구하고, CD19-발현 종양을 포함하는 많은 유형의 암에 대한 좋지 않은 예후로 인해, 이러한 유형의 암을 치료하기 위한 개선된 방법 또는 치료적 접근법이 여전히 필요하다.

[0008] 높은 삶의 질을 유지하면서 환자의 수명을 연장시키기 위해 암 치료에 유익한 효과를 제공하는 치료제의 새로운 조합이 바람직하다. 새로운 조합은 각각의 작용제 단독에 비해 증가된 이익을 제공할 수 있다. 특히, 조합 치료 레지멘은 증식성 장애를 포함하는 질환 병태를 앓고 있는 환자에게 도움이 될 수 있으며, 이는 잠재적으로 재발률을 감소시키거나 이러한 환자에서 때때로 보이는 특정 항암제에 대한 내성을 극복할 수 있다. 이는 암이 현재 이용가능한 치료 레지멘에 내성이 있거나 불응성이 있을 수 있는 경우에 특히 그렇다.

[0009] 따라서, 조합 요법을 포함하는 새로운 암 치료 레지멘이 필요하다. 본 발명자들은 EZH2 조절제와 함께 CD19에 특이적인 항체 또는 항체 단편의 조합 투여가 B 세포 기원의 악성 림프종의 치료에 우수한 효과를 갖는다는 것을 발견하였다.

발명의 내용

[0010] 요약

[0011] 본 개시내용은 항-CD19 항체 및 EZH2 조절제를 포함하는, 암 치료에 사용하기 위한 신규 조합을 제공한다.

[0012] 일 측면에서, 본 개시내용은 암을 치료하는 방법으로서, 상기 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 EZH2 조절제 및 항-CD19 항체의 조합을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0013] 일 측면에서, 본 개시내용은 암을 치료하는 방법으로서, 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 EZH2 억제제 및 항-CD19 항체 또는 항체 단편의 조합을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0014] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 서열 SYVMH(서열번호 1)를 포함하는 HCDR1 영역, 서열 NPYNDG(서열번호 2)를 포함하는 HCDR2 영역, 및 서열 GTYYYGTRVFDY(서열번호 3)를 포함하는 HCDR3 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 RSSKSLQNVNGNTYLY(서열번호 4)를 포함하는 서열 LCDR1 영역, 서열 RMSNLNS(서열번호 5)를 포함하는 LCDR2 영역, 및 서열 MQHLEYPIT(서열번호 6)를 포함하는 LCDR3 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0015] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 SYVMH(서열번호 1)의 HCDR1 영역, NPYNDG(서열번호 2)의 HCDR2 영역, 및 GTYYYGTRVFDY(서열번호 3)의 HCDR3 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 RSSKSLQNVNGNTYLY(서열번호 4)의 LCDR1 영역, RMSNLNS(서열번호 5)의 LCDR2 영역, 및 MQHLEYPIT(서열번호 6)의 LCDR3 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0016] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYY YGTRVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)의 중쇄 가변 영역 및 DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPIT FGAGTKLEIK(서열번호 8)의 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0017] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 이펙터 기능을 갖는다. 다른 측면에서, CD19에 특이적인 항체 또는 항체 단편은 향상된 이펙터 기능을 갖는다. 일 구현예에서, 이펙터 기능은 ADCC이다. 일 구현예에서, CD19에 특이적인 항체 또는 항체 단편은 향상된 ADCC 활성을 갖는다. 추가 구현예에서, CD19에 특이적인 항체 또는 항체 단편은 위치 S239 및/또는 I332에 아미노산 치환을 포함하는 Fc 도메인을 포함하며, 상기 넘버링은 카바트(Kabat)에서와 같은 EU 인덱스에 따른다. 추가 구현예에서, CD19에 특이적인 항체 또는 항체 단편은 S239D 아미노산 치환 및 I332E 아미노산 치환을 포함하는 Fc 도메인을 포함하며, 상기 넘버링은 카바트에서와 같은 EU 인덱스에 따른다.

[0018] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 9)의 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0019] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC(서열번호 10)의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0020] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 9)의 중쇄 불변 영역 및 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC(서열번호 10)의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0021] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYY YGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV

VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 11)의 중쇄 영역 및 DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPIT FGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 12)의 경쇄 영역을 포함한다.

[0022] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 타파시타맙이다.

[0023] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 경구로 투여된다.

[0024] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 정맥내로 투여된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 피하로 투여된다.

[0025] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0026] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 EZH2 억제제이다.

[0027] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 정맥내로 투여된다.

[0028] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0029] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 피하 주사에 의해 투여된다.

[0030] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 피하로 투여된다.

[0031] 일부 구현예에서, 암은 CD19 양성 암이다.

[0032] 일부 구현예에서, 암은 혈액학적 악성종양이다.

[0033] 일부 구현예에서, 암은 림프종 또는 백혈병이다.

[0034] 일부 구현예에서, 암은 만성 림프구성 백혈병 또는 비-호지킨 림프종이다.

[0035] 일부 구현예에서, 암은 CD19 양성 만성 림프구성 백혈병 또는 CD19 양성 비-호지킨 림프종이다.

[0036] 일부 구현예에서, 암은 비-호지킨 림프종이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체는 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종을 앓고 있다. 일부 구현예에서, 암은 여포성 림프종(FL), 변연부 림프종(MZL), 외투세포 림프종(MCL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 또는 버킷 림프종이다.

[0037] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 매 2주 1회, 매주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 매일 투여된다.

[0038] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 주 2회 투여된다.

[0039] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 매주 1회 투여된다.

[0040] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 21일 주기의 1일, 4일, 8일 및 11일차에 투여된다.

[0041] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 매 2주 1회, 매주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 매일 투여된다.

[0042] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 매 2주 1회 투여된다.

[0043] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 매주 1회 투여된다.

[0044] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 매 4주 1회 투여된다.

[0045] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 매 8주 1회 투여된다.

[0046] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 치료 주기의 1일차에 투여된다.

[0047] 일부 구현예에서, 치료 주기는 21일 또는 28일이다.

[0048] 일부 구현예에서, EZH2 조절제 및 항-CD19 항체는 매 8주 1회, 매 4주 1회, 매 2주 1회, 매주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 매일 동시에 투여된다.

[0049] 일부 구현예에서, EZH2 조절제 및 항-CD19 항체는 21일 주기의 1일, 4일, 8일 및 11일차에 동시에 투여된다.

[0050] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 매 2주 1회, 매주 1회, 주 2회, 주 3회, 매일, 또는 21일 주기의 1일, 4일, 8일 및 11일차에 투여되고; 항-CD19 항체는 매 8주 1회, 매 4주 1회, 매 2주 1회, 매주 1회, 주 2회, 주 3회, 또

는 매일 별도로 투여된다.

[0051] 일 측면에서, 본 개시내용은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 약제를 포함하는 키트에 관한 것이다. 키트는 EZH2 조절제를 포함하는 약제, 및 EZH2 조절제 및 하나 이상의 항-CD19 항체 또는 항체 단편을 투여하기 위한 지침을 포함하거나; 키트는 하나 이상의 항-CD19 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약제, 및 하나 이상의 항-CD19 항체 또는 항체 단편 및 EZH2 조절제를 투여하기 위한 지침을 포함한다. 키트는 EZH2 조절제를 포함하는 약제 및 하나 이상의 항-CD19 항체를 포함하는 약제, 및 EZH2 조절제 및 하나 이상의 항-CD19 항체를 투여하기 위한 지침을 모두 함유할 수 있다. 키트는 또한 하나 이상의 추가 치료제를 포함할 수 있다.

[0052] 일 측면에서, 본 개시내용은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 약제에 관한 것이다. 약제는 EZH2 조절제 및 하나 이상의 항-CD19 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 약제는 또한 하나 이상의 추가 치료제를 포함할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0053] **도 1: 생존율 검정.** CTG 검정에서 결정된 바와 같이 상이한 림프종 세포주의 생존 세포 수에 대한 타파시타맙 및 화합물 1 단독 및 조합의 효과.

도 2: 선형 혼합 효과 모델에 따른 조합 효과의 추정치. 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

도 3: 생존율 검정. SU-DHL-4(A) 및 SU-DHL-6(B) 세포주에서 0.1 nM 타파시타맙의 부재 및 존재 하에 화합물 **1** 및 타제메토스타트의 용량 적정 곡선.

도 4: 치료 7일 후 화합물 **1**에 의한 세포 표면 CD19 수준의 상향조절.

도 5: 상이한 농도의 화합물 **1** 및/또는 타파시타맙의 투여 시 종양 성장 동역학(평균 +/- SEM).

도 6: 종양 이식 후 38일차(치료 시작 후 21일차)에 개별 치료 그룹의 평균 종양 부피.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] **정의**

[0055] 본 개시내용의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 약어, 용어 및 구문이 하기에 정의된다.

[0056] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급되는 모든 특허 및 간행물은 그 전체가 참조로 통합된다.

[0057] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "**암**"은 통제되지 않거나 조절되지 않는 세포 증식, 감소된 세포 분화, 주변 조직을 침범하는 부적절한 능력, 및/또는 이소성 부위에서 새로운 성장을 확립하는 능력을 특징으로 하는 세포 장애를 지칭한다. 용어 "암"은 고형 종양 및 예를 들어, 혈액학적 종양과 같은 비-고형 종양을 포함한다. 용어 "암"은 피부, 조직, 장기, 골, 연골, 혈액 및 혈관의 질환을 포함한다. 용어 "암"은 원발성 및 전이성 암을 더 포함한다.

[0058] 용어 "**CD19**"는 다음 동의어를 갖는 CD19로 알려진 단백질을 지칭한다: B4, B-림프구 항원 CD19, B-림프구 표면 항원 B4, CVID3, 분화 항원 CD19, MGC12802, 및 T-세포 표면 항원 Leu-12. 상기 용어는 또한 CD19의 자연 발생 변이체, 예를 들어, 스플라이스 변이체, 대립유전자 변이체 및 이소형을 포함한다.

[0059] 한 구현예에서, 인간 CD19는 다음의 아미노산 서열을 갖는다:

[0060] MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPP
SEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPP
DSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKVSAVTLAYLIFCLCS
LVGILHLQRALVLRRKRKRMTDPTRRFFKVTPPPGSGPQNQYGNVLSLPTPTSGLGRAQRWAAGLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGSRSPPGVGPEEEEGEG
YEEPDSEEDSEFYENDSNLGQDQLSQDGSGYENPEDEPLGPEDEDSFSNAESYENEDEELTQPVARTMDFLSPHGSAWDPSREATSLGSQSYEDMRGILYAA
PQLRSIRGQPGPNHEEDADSYENMDNPDGPDPAWGGGGRMGTWSTR(서열번호 13)

[0061] "**MOR208**" 및 "**XmAb 5574**" 및 "**타파시타맙**"은 표 1에 따른 항-CD19 항체에 대한 동의어로 사용된다. 표 1은

MOR208/타파시타맙의 아미노산 서열을 제공한다. MOR208 항체는 미국 특허 US8,524,867호에 기술되어 있으며, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0062] 용어 "**항체**"는 면역글로불린 분자의 가변 영역 내의 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 탄수화물, 폴리뉴클레오티드, 지질 또는 전술한 것의 조합과 같은 표적을 인식하고 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 다클론성 항체, 단클론성 항체, 항체 단편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')2 및 Fv 단편), 단일 사슬 Fv(scFv) 돌연변이체, 예를 들어, 적어도 2개의 온전한 항체로부터 생성된 이중특이적 항체와 같은 다중특이적 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체의 항원 결정 부분을 포함하는 융합 단백질, 및 항체가 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포함한다. 항체는 임의의 이소형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위부류일 수 있다. 경쇄 및 중쇄 둘 다는 구조적 및 기능적 상동성 영역으로 나뉜다. 면역글로불린의 상이한 부류는 상이하고 잘 알려진 서브유닛 구조 및 3차원 구성을 갖는다. 항체는 독소, 방사성 동위원소 등과 같은 다른 분자에 노출되거나 접합될 수 있다.

[0063] 용어 "**항-CD19 항체**" 또는 "**CD19에 결합하는 항체**"는 항체가 CD19를 표적화함에 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화성으로 CD19에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다.

[0064] "**단클론성 항체**"는 단일 항원 결정기 또는 에피토프의 고도로 특이적인 인식 및 결합에 관여하는 균질하거나 실질적으로 균질한 항체 집단을 지칭한다. 이는 전형적으로 상이한 항원 결정기에 대한 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체와는 대조적이다. 용어 "단클론성 항체"는 온전한 및 전장 단클론성 항체뿐만 아니라 항체 단편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')2, Fv), 단일 사슬(scFv) 돌연변이체, 항체 부분을 포함하는 융합 단백질 및 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포함한다. 더욱이, "단클론성 항체"는 하이브리도마, 파지 선택, 재조합 발현 및 형질전환 동물을 포함하나, 이에 제한되지 않는 임의의 수의 방식으로 만들어진 해당 항체를 지칭한다.

[0065] 용어 "**키메라 항체**"는 면역글로불린 분자의 아미노산 서열이 2개 이상의 종으로부터 유래된 항체를 지칭한다. 전형적으로, 경쇄 및 중쇄 둘 다의 가변 영역은 원하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는 한 종의 포유동물(예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼 등)로부터 유래된 항체의 가변 영역에 상응하는 반면, 불변 영역은 해당 종에서 면역반응을 유도하는 것을 피하기 위해 다른 종(보통 인간)으로부터 유래된 항체의 서열과 상동성이다.

[0066] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "**유효량**" 또는 "**치료적 유효량**"은 (순차적으로 또는 동시에) 투여될 때 원하는 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는, 예를 들어, 표적 암 세포의 성장을 파괴하거나, 느리게 하거나 정지시키거나, 환자에서 암의 진행을 느리게 하거나 정지시키는, 화합물, 또는 하나 이상의 화합물의 조합의 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 의도된 적용(예를 들어, 시험관내 또는 생체내), 또는 치료되는 환자 및 질환 상태에 따라 달라질 수 있고, 예를 들어, 환자의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등과 같은 인자에 따라 달라질 수 있으며, 이는 당업계의 숙련된 자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 용어 "**유효량**" 또는 "**치료적 유효량**"은 표적 세포에서 특정 반응, 예를 들어 혈소판 부착 및/또는 세포 이동의 감소를 유도할 양, 예컨대 1회 이상의 용량에도 적용된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 사용된 바와 같이 "치료적 유효량"은 개별적으로 또는 조합하여 투여될 때, 유익한 효과를 갖는 EZH2 조절제의 양 및 항-CD19 항체의 양을 지칭한다. 일부 구현예에서, 조합된 효과는 부가적이다. 일부 구현예에서, 조합된 효과는 상승적이다. 추가로, 조합 요법의 경우에 EZH2 조절제의 양 및/또는 항-CD19 항체의 양은 "치료량 이하(sub-therapeutic amount)", 즉, EZH2 조절제 또는 항-CD19 항체 단독의 치료적 유효량 미만으로 사용될 수 있음이 당업계의 숙련된 자에 의해 인식될 것이다.

[0067] 임의의 형태 또는 조성물, 투여 용량(들) 또는 (총) 치료적 유효량은 (i) BSA(예를 들어, mg/m^2) 또는 (ii) 양(예를 들어, mg)에 기초하여 환자 당 치료 물질(들)의 양(들)으로 표현될 수 있다.

[0068] 용어 "**약**"은 대략, ~정도, 거의 또는 ~쯤을 지칭한다. 용어 "**약**"이 숫자 또는 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 이는 언급된 숫자 또는 수치 범위가 실험적 가변성 내의 (또는 통계적 실험 오차 내의) 근사치이며, 따라서 숫자 또는 수치 범위가 예를 들어, 명시된 숫자 또는 수치 범위의 1%에서 15% 사이에서 달라질 수 있음을 의미한다. 일반적으로, 용어 "약"은 ±10%의 분산에 의해 명시된 값의 위와 아래의 수치 값을 변형하기 위해 본원에서 사용된다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같이, "**환자**"는 일반적으로 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 암)로 진단을 받았거나, 증상을

나타내거나, 그 외에는 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 암)로 고통받는 것으로 여겨지는 포유동물(예를 들어, 인간)을 의미한다. 용어 "환자"는 본원에서 용어 "대상체"와 상호교환적으로 사용된다.

[0070] 본원에 사용된 바와 같이, "**체표면적**"(BSA)은 표준 노모그램, 예를 들어,

[0071] $$BSA\ (m^2) = \sqrt{\frac{Ht\ (cm) \times Wt\ (kg)}{3600}}$$ 또는 $$BSA = \sqrt{\frac{Ht\ (in) \times Wt\ (lb)}{3131}}$$ 을 사용하여 계산된다.

[0072] 용어 "**조합**", "**약제학적 조합**", "**조합 투여**", "**조합하여 투여된**" 및 "**조합 투여한**"은 하나의 요법 이외에 다른 요법의 시행을 지칭한다. 각각의 성분은 동시에 또는 상이한 시점에서 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 이와 같이, "**조합하여**"는 환자에게 하나 초과의 약제학적 활성 성분(본원에 개시된 바와 같은 EZH2 조절제 및 항-CD19 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않음)을 투여하는 것을 지칭한다. 조합 투여는 본원에 개시된 바와 같은 EZH2 조절제 및 항-CD19 항체의 동시 투여를 지칭할 수 있거나 순차적 투여를 지칭할 수 있다.

[0073] 용어 "**동시(simultaneious)**" 및 "**동시에(simultaneously)**"는 일시에, 또는 약 2시간 이내로 분리된 2개의 상이한 시점에 환자에게, 본원에 개시된 바와 같은 EZH2 조절제 및 항-CD19 항체의 투여를 지칭한다. EZH2 조절제 및 항-CD19 항체의 동시 투여는 단일 투약 형태 또는 개별 투약 형태일 수 있다.

[0074] 용어 "**순차적**" 및 "**순차적으로**"는 약 2시간 이상, 예를 들어, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 8시간, 약 12시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일 또는 그 이상 분리된 2개의 상이한 시점에 환자에게, 본원에 개시된 바와 같은 EZH2 조절제 및 항-CD19 항체의 투여를 지칭한다.

[0075] 용어 "**중지기(intermission)**"는 간헐적 레지멘으로 환자에게 하나 이상의 특정 약제학적 활성 성분의 투여에 대한 후속 기간을 지칭한다. 중지기는 특정 약제학적 활성 성분이 적어도 하루 동안 투여되지 않는 휴지 기간을 지칭한다.

[0076] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "**상승**", "**상승작용**", "**상승적**" 및 "**상승 효과**"는 둘 이상의 작용제의 조합이 각각의 개별 작용제의 효과의 합보다 더 큰 효과를 생성하는 상황을 지칭한다. 상기 용어는 치료될 장애의 증상의 감소, 뿐만 아니라 개선된 부작용 프로파일, 개선된 내약성, 개선된 환자 순응도, 개선된 효능 또는 임의의 기타 개선된 임상 결과를 포함한다.

[0077] 본원에 사용된 바와 같이, 예시적인 용어 "**포함하다**", "**예컨대**", "**예를 들어(for example)**", "**예를 들어(e.g.)**" 등 (및 이의 변형, 예를 들어, "**포함한다**" 및 "**포함하는**", "**예시**")는, 달리 명시되지 않는 한, 비-제한적으로 의도된다. 즉, 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 이러한 용어는 "**이에 제한되지 않는**"을 의미하도록 의도되며, 예를 들어, "**포함하는**"은 "이에 제한되지는 않으나 포함하는"을 의미한다.

[0078] 다수의 부착점을 가질 수 있는 화학 기(group)를 기술하기 위해 관련하여 사용될 때, 하이픈(-)은 그것이 정의되는 변수에 대한 해당 기의 부착점을 지정한다. 예를 들어, -S(C_3-C_7)사이클로알킬 및 -S[할로(C_1-C_4)알킬]은 이 기에 대한 부착점이 황 원자 상에 발생함을 의미한다.

[0079] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "**할로**" 및 "**할로겐**"은 불소(플루오로, -F), 염소(클로로, -Cl), 브롬(브로모, -Br) 및 요오드(요오도, -I)로부터 선택된 원자를 지칭한다.

[0080] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "**알킬**"은 달리 명시되지 않는 한, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1가 포화된, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬 라디칼의 예는 이에 제한되지는 않으나, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, sec-펜틸, iso-펜틸, tert-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실, sec-헥실 등을 포함한다.

[0081] 용어 "**할로알킬**"은 모노, 폴리 및 퍼할로알킬기를 포함하며, 여기서 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드로부터 독립적으로 선택된다.

[0082] "**알콕시**"는 산소 링커(-O(알킬))을 통해 다른 모이어티에 부착된 알킬기이다. 비-제한적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 부톡시를 포함한다.

[0083] "**할로알콕시**"는 예를 들어, 이에 제한되지는 않으나 -$OCHCF_2$ 또는 -OCF_3과 같은 산소 원자를 통해 다른 모이어티에 부착된 할로알킬기이다.

[0084] 용어 "**사이클로알킬**"은 완전 포화된 3- 내지 12-원(예를 들어, 3- 내지 7-원) 모노사이클릭, 바이사이클릭(예를

들어, 가교된 또는 스피로 바이사이클릭 고리) 또는 폴리사이클릭(예를 들어, 트리사이클릭) 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 모노사이클릭 사이클로알킬기는 제한 없이, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 가교된 바이사이클릭 사이클로알킬기는 제한 없이, 바이사이클로[3.2.1]옥탄, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[3.1.0]헥산, 바이사이클로[1.1.1]펜탄 등을 포함한다. 스피로 바이사이클릭 사이클로알킬기는 예를 들어, 스피로[3.6]데칸, 스피로[4.5]데칸 등을 포함한다. 융합된 사이클로알킬 고리는 예를 들어, 데카하이드로나프탈렌, 옥타하이드로펜탈렌 등을 포함한다. 임의로 치환되거나 치환된 것으로 명시된 경우, 사이클로알킬 상의 치환기(예를 들어, 임의로 치환된 사이클로알킬의 경우)는 임의의 치환 가능한 위치에 존재할 수 있으며, 예를 들어, 사이클로알킬기가 부착된 위치를 포함한다.

[0085] 용어 "**헤테로사이클릴**"은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원(예를 들어, 4-, 5-, 6- 및 7-원) 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 의미한다. 이는 모노사이클릭, 바이사이클릭(예를 들어, 가교된, 융합된 또는 스피로 바이사이클릭 고리) 또는 트리사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릴 고리", "헤테로사이클릭기", "헤테로사이클릭 모이어티" 및 "헤테로사이클릭 라디칼"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 헤테로사이클릴 고리는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 펜던트 기에 부착될 수 있다. 이러한 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릭 라디칼의 예는 제한 없이, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 피리디노일, 피롤리도닐, 피페리디닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥소라닐, 모르폴리닐, 디하이드로퓨라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 디하이드로피리미디닐, 옥세타닐, 아제티디닐 및 테트라하이드로피리미디닐을 포함한다. 헤테로사이클릴기는 모노- 또는 바이사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴"은 또한 예를 들어, 테트라하이드로나프티리딘, 인돌리논, 디하이드로피롤로트리아졸, 이미다조피리미딘, 퀴놀리논, 디옥사스피로데칸과 같이, 예를 들어, 다른 불포화된 헤테로사이클릭 라디칼 또는 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 불포화된 헤테로사이클릭 라디칼을 포함한다. 임의로 치환되거나 치환된 것으로 명시된 경우, 헤테로사이클릴 상의 치환기(예를 들어, 임의로 치환된 헤테로사이클릴의 경우)는 임의의 치환 가능한 위치에 존재할 수 있으며, 예를 들어, 헤테로사이클릴기가 부착된 위치를 포함한다.

[0086] 용어 "**스피로**"는 하나의 고리 원자(예를 들어, 탄소)를 공유하는 2개의 고리를 지칭한다.

[0087] 용어 "**융합된**"은 2개의 인접한 고리 원자들을 서로 공유하는 2개의 고리를 지칭한다.

[0088] 용어 "**가교된**"은 3개 이상의 고리 원자들을 서로 공유하는 2개의 고리를 지칭한다.

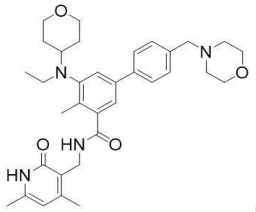
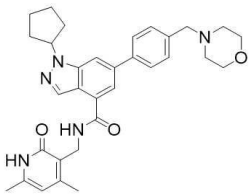
[0089] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 묘사된 구조는 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재 하에서만 상이한 화학적 실체를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소 원자의 교체, 또는 ^{13}C- 또는 ^{14}C-농축 탄소에 의한 탄소 원자의 교체를 제외한 본 구조를 갖는 화학적 실체는 본 발명의 범위 내에 있다. 일 측면에서, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 개시된 EZH2 조절제) 상의 모든 원자는 자연적으로 풍부하게 존재한다.

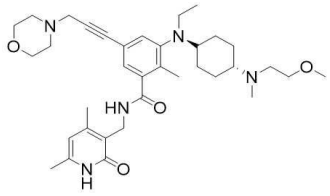
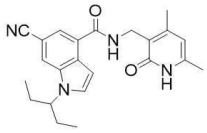
[0090] 입체화학적 배열이 표시되지 않는 한, 본원에 묘사된 구조는 구조의 모든 입체화학적 형태, 즉, 각 비대칭 중심에 대한 *R* 및 *S* 배열을 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 달리 표시되지 않는 한, 본 화학적 실체의 단일 입체화학적 이성질체 뿐만 아니라 거울상 이성질체, 라세미체 및 부분입체 이성질체 혼합물은 발명의 범위 내에 있다. 입체화학적 배열이 화합물에 대해 표시되는 경우, 화합물의 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체 과잉은 일부 구현예에서, 적어도 99.0%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9%이다.

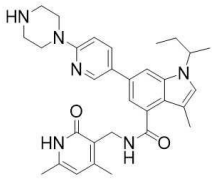
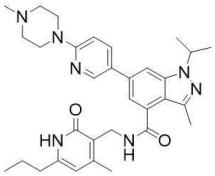
[0091] 약제학적으로 허용가능한 염 형태는 약제학적으로 허용가능한 산성/음이온성 또는 염기성/양이온성 염을 포함한다. 본원에 기술된 화합물의 적합한 약제학적으로 허용가능한 산 부가염은 예를 들어, 무기산(예컨대, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산 및 황산) 및 유기산(예를 들어, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 메탄설폰산 및 p-톨루엔설폰산)의 염을 포함한다.

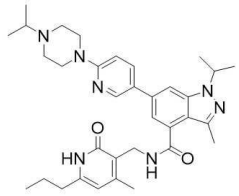
[0092] 본 개시내용은 암 환자를 위한 조합 치료를 제공한다. 조합 치료는 적어도 하나의 EZH2 조절제, 예를 들어, EZH2 억제제의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0093] 본원에 기술된 EZH2 조절제는 예를 들어, EZH2의 저분자 억제제와 같은, 예를 들어, EZH2 활성을 조절할 수 있는 저분자를 포함한다. 조절은 시험관내, 생체내 또는 이들의 조합으로부터 측정될 수 있다. 일 측면에서, 본원에 기술된 EZH2 조절제는

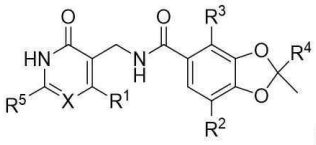
[0094]  (타제메토스타트),  (EPZ005687),

[0095]  (EPZ011989),  (EI1),

[0096]  (GSK126),  (GSK343),

[0097]  (UNC1999), 뿐만 아니라 WO 2022/0135582호, WO 2022/035303호, WO 2020/171606호, WO 2019/094552호, WO 2019/204490호, WO 2019/226491호, 및 WO 2021/016414호에 기술된 것들을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이들 각각은 본원에 참조로 통합된다.

[0098] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 하기 화학식 I:

[0099]  (I);

[0100] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이며, 여기서:

[0101] R^1은 할로, -S(C_1-C_4)알킬, -S(C_3-C_7)사이클로알킬, 또는 -S[할로(C_1-C_4)알킬]이고;

[0102] X는 CH 또는 N이고;

[0103] R^2는 수소, 할로, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬이고;

[0104] R^3은 할로, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬이고;

[0105] R^4는 (C_3-C_7)사이클로알킬 또는 4-7원 헤테로사이클릴이며, 이들 각각은 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시 및 $-NR^aR^b$로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0106] R^a는 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬이고;

[0107] R^b는 (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 또는 4-7원 헤테로사이클릴이며, 상기 헤테로사이클릴은 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 및 할로(C_1-C_4)알콕시로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고; 또는

[0108] R^a 및 R^b는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬 및 $-OR^c$로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 4-7원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0109] R^c는 (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬 또는 (C_3-C_7)사이클로알킬이고;

[0110] R^5는 할로, (C_1-C_4)알킬 또는 할로(C_1-C_4)알킬이다.

[0111] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 화학식 I 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이며, 여기서

[0112] R^1은 할로 또는 $-S(C_1-C_4)$알킬이고;

[0113] R^2는 할로이고; R^3은 (C_1-C_4)알킬이고;

[0114] R^4는 (C_3-C_7)사이클로알킬 또는 (C_4-C_7)헤테로사이클릴이며, 이들 각각은 할로(C_1-C_4)알킬 및 $-NR^aR^b$로부터 선택된 1 내지 2개의 기로 임의로 치환되고;

[0115] R^a는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

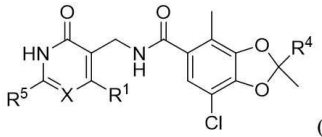
[0116] R^b는 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_4-C_7)헤테로사이클릴이며, 상기 헤테로사이클릴은 할로(C_1-C_4)알킬로 임의로 치환되고; 또는

[0117] R^a 및 R^b는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 할로 및 $-OR^c$로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 4-7원 질소 함유 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0118] R^c는 (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 또는 (C_3-C_7)사이클로알킬이고;

[0119] R^5 는 할로 또는 (C_1-C_4)알킬이다.

[0120] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 하기 화학식 II:

[0121]  (II);

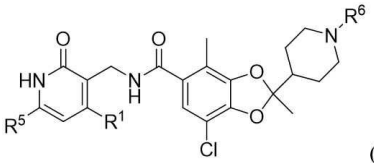
[0122] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이며, 여기서 변수는 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같다.

[0123] 일부 구현예에서, 화학식 I 또는 II의 EZH2 조절제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서 R^1은 클로로이고, 여기서 나머지 변수는 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같다.

[0124] 일부 구현예에서, 화학식 I 또는 II의 EZH2 조절제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서 R^1은 $-SCH_3$이고, 여기서 나머지 변수는 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같다.

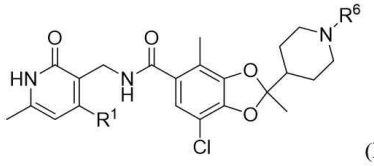
[0125] 일부 구현예에서, 화학식 I 또는 II의 EZH2 조절제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서 R^4는 사이클로헥실 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 할로(C_1-C_4)알킬 및 $-NR^aR^b$로부터 선택된 1 내지 2개의 기로 임의로 치환되고, 여기서 나머지 변수는 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같다.

[0126] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 하기 화학식 III:

[0127]  (III);

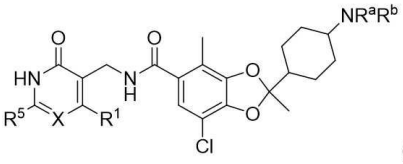
[0128] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이며, 여기서 R^6은 할로(C_1-C_4)알킬이고, 여기서 나머지 변수는 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같다.

[0129] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 하기 화학식 IV:

[0130]  (IV);

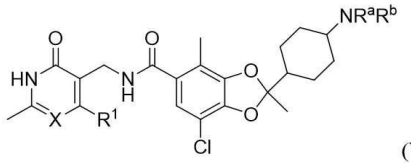
[0131] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이며, 여기서 변수는 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같다.

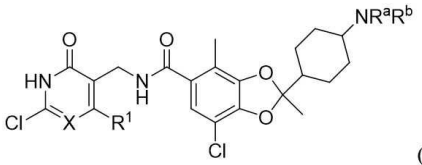
[0132] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 하기 화학식 V:

[0133]  (V);

[0134] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이며, 여기서 변수는 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같다.

[0135] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 하기 화학식 VI 또는 VII:

[0136]  (VI); 또는



[0137] (VII);

[0138] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이며, 여기서 변수는 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같다.

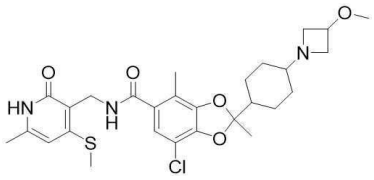
[0139] 일부 구현예에서, 상기 기술된 EZH2 조절제 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서 R^b는 (C_1-C_4)알킬 또는 옥세타닐이고, 상기 옥세타닐은 할로(C_1-C_4)알킬로 임의로 치환되거나; R^a 및 R^b는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 할로 또는 $-OR^c$로 임의로 치환된 아제티디닐을 형성하고, 여기서 나머지 변수는 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같다.

[0140] 일부 구현예에서, 상기 기술된 EZH2 조절제 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서 R^a는 수소 또는 메틸이고; R^b는 메틸 또는 옥사타닐이고, 상기 옥세타닐은 $-CH_2F$ 또는 $-CF_3$로 임의로 치환되고, 여기서 나머지 변수는 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같다.

[0141] 일부 구현예에서, 상기 기술된 EZH2 조절제 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서 R^a 및 R^b는 이들이 부착된

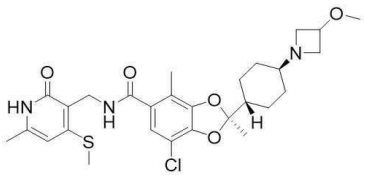
질소 원자와 함께 1 내지 2개의 플루오로 또는 -OR^c로 임의로 치환된 아제티디닐을 형성하고; R^c는 -CH_3, -CHF_2 또는 사이클로프로필이며, 여기서 나머지 변수는 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같다.

[0142] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 하기 화학 구조:



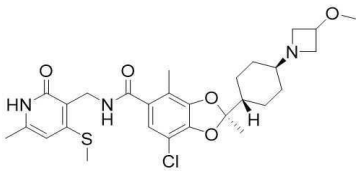
[0143] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0144] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 하기 화학 구조:



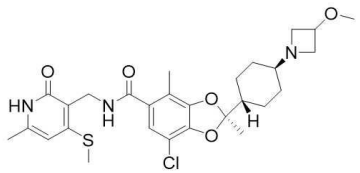
[0145] (본원에서 화합물 **1**로도 지칭됨) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0146] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 하기 화학 구조의 결정질 형태 1이다:



[0147] , 여기서 결정질 형태는 10.0°, 13.3°, 14.9°, 20.2°, 20.8°, 22.2°, 및 22.5°로부터 선택된 2Θ 각도에서 적어도 3개의 x-선 분말 회절 피크; 10.0°, 13.3°, 14.9°, 20.2°, 20.8°, 22.2°, 및 22.5°로부터 선택된 2Θ 각도에서 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크; 10.0°, 13.3°, 14.9°, 20.2°, 20.8°, 22.2°, 및 22.5°로부터 선택된 2Θ 각도에서 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크; 10.0°, 13.3°, 14.9°, 20.2°, 20.8°, 22.2°, 및 22.5°로부터 선택된 2Θ 각도에서 적어도 6개의 x-선 분말 회절 피크; 10.0°, 13.3°, 14.9°, 20.2°, 20.8°, 22.2°, 및 22.5°로부터 선택된 2Θ 각도에서 x-선 분말 회절 피크; 10.0°, 10.2°, 12.3°, 12.7°, 13.3°, 14.9°, 15.3°, 20.2°, 20.8°, 21.3°, 22.2°, 22.5°, 및 23.8°로부터 선택된 2Θ 각도에서 x-선 분말 회절 피크; 또는 10.0°, 10.2°, 11.0°, 11.4°, 11.8°, 12.3°, 12.7°, 13.3°, 14.9°, 15.3°, 16.1°, 17.4°, 20.2°, 20.8°, 21.3°, 22.2°, 22.5°, 및 23.8°로부터 선택된 2Θ 각도에서 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다.

[0148] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 하기 화학 구조의 결정질 형태 1이다:



[0149] , 여기서 결정질 형태는 14.9°, 20.2°, 및 20.8°로부터 선택된 2Θ 각도에서 x-선 분말 회절 피크; 10.0°, 14.9°, 20.2°, 및 20.8°로부터 선택된 2Θ 각도에서 x-선 분말 회절 피크; 10.0°, 14.9°, 20.2°, 20.8°, 및 22.2°로부터 선택된 2Θ 각도에서 x-선 분말 회절 피크; 또는 10.0°, 13.3°, 14.9°, 20.2°, 20.8°, 및 22.2°로부터 선택된 2Θ 각도에서 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다.

[0150] 본 개시내용은 특히, 적어도 하나의 항-CD19 항체(예를 들어, 타파시타맙)의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 조합 치료를 제공한다.

[0151] 비-특이적 B 세포 림프종에서 항-CD19 항체의 사용은 WO2007076950호(US2007154473호)에서 논의되며, 이는 둘 다 그 전체가 참조로 통합된다. CLL, NHL 및 ALL에서 CD19-항체의 사용은 Scheuermann 등, CD19 Antigen in Leukemia and Lymphoma Diagnosis and Immunotherapy, Leukemia and Lymphoma, Vol. 18, 385-397 (1995)에 기술되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로 통합된다.

[0152] CD19에 특이적인 추가 항체는 WO2005012493호(US7109304호), WO2010053716호(US12/266,999호) (Immunomedics); WO2007002223호(US US8097703호) (Medarex); WO2008022152호(제12/377,251호) 및 WO2008150494호 (Xencor),

WO2008031056호(US11/852,106호) (Medimmune); WO 2007076950호(US 11/648,505호) (Merck Patent GmbH); WO 2009/052431호(US12/253,895호) (Seattle Genetics); 및 WO2010095031호(제12/710,442호) (Glenmark Pharmaceuticals), WO2012010562호 및 WO2012010561호 (International Drug Development), WO2011147834호 (Roche Glycart), 및 WO2012156455호 (Sanofi)에 기술되어 있으며, 이는 모두 그 전체가 참조로 통합된다.

[0153] 환자에게 투여되는 본 개시내용에 따른 조합을 포함하는 약제학적 조성물에 포함되는 항체의 용량은 환자의 연령 및 체구, 증상, 병태, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 용량은 전형적으로 체중, 또는 체표면적, 연령 또는 개별 당에 따라 계산된다. 병태의 중증도에 따라, 치료의 빈도 및 기간을 조정할 수 있다. CD19에 특이적인 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하기 위한 유효 투여량 및 일정은 경험적으로 결정될 수 있으며; 예를 들어, 환자의 경과는 주기적인 평가에 의해 모니터링될 수 있으며, 그에 따라 용량이 조정될 수 있다. 또한, 투여량의 종간 스케일링은 당업계에서 잘 알려진 방법(예를 들어, Mordenti 등, 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351)을 사용하여 수행될 수 있다.

[0154] 항-CD19 항체는 고정 용량으로 투여되거나, mg/kg 환자 체중 용량으로 투여될 수 있다. 용량은 또한 항-CD19 항체에 대한 항체의 생성을 감소시키거나 회피하도록 선택될 수 있다. 투여량 레지멘은 원하는 반응, 예를 들어, 치료 반응 또는 조합 치료 효과를 제공하도록 조절된다. 일반적으로, 항-CD19 항체의 용량은 대상체에게 생체이용가능한 양으로 작용제를 제공하기 위해 사용될 수 있다.

[0155] 항-CD19 항체는 주 1회, 매 2주 1회 또는 매 4주 1회 투여될 수 있다.

[0156] 예를 들어, 약 9 mg/kg 내지 약 30 mg/kg 범위의 용량이 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 항-CD19 항체로 치료를 필요로 하는 대상체는 약 9 mg/kg 또는 약 30 mg/kg의 용량으로 항체가 투여된다. 용량 또는 투여량과 관련하여, 용어 "약"은 예를 들어, 약 3 mg/kg의 용량이 2.7 mg/kg 내지 3.3 mg/kg 환자 체중이 되도록, 언급된 용량의 ± 10%인 범위를 나타내는 것으로 의도된다.

[0157] 항-CD19 항체는 적어도 9 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 항-CD19 항체는 9 mg/kg 내지 12 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 항-CD19 항체는 9 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0158] 항-CD19 항체는 24 mg/kg 이상의 용량으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 항-CD19 항체는 24 mg/kg 내지 30 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 항-CD19 항체는 24 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 항-CD19 항체는 30 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 정맥내, 피하, 피내 및 근육내 주사를 위한 투약 형태를 포함할 수 있다. 이러한 주사가능한 제제는 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사가능한 제제는 예를 들어, 상기 기술된 항체 또는 이의 염을 주사용으로 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 유성 매질에 용해, 현탁 또는 유화시킴으로써 제조될 수 있다. 본 개시내용의 맥락에서 사용될 수 있는 CD19에 특이적인 항체를 포함하는 예시적인 약제학적 조성물은 예를 들어, WO2008/022152호 또는 WO2018/002031호에 개시되어 있으며, 이는 둘 다 그 전체가 참조로 통합되어 있다.

[0159] 본 개시내용의 구현예와 함께 사용되는 특정 투여 방식, 예를 들어, 정맥내 투여에서는 환자의 체중에 따라 약물을 투여하는 것이 바람직하다. 본 개시내용의 구현예와 함께 사용되는 다른 투여 방식, 예를 들어, 피하 투여에서는 일정하고 고정된 용량으로 약물을 투여하는 것이 바람직하다. 숙련자는 하나의 투여 방식에서 어떤 용량이 다른 투여 방식에서 다른 용량과 동등하거나 실질적으로 동등한지 알고 있다. 예를 들어, 특정 약물의 약력학은 전형적으로 필요한 형태 및 필요한 유효 용량으로 약물을 투여하기 위한 합리적인 결정에서 고려된다. 본 개시내용에 따라 투여되는 항체는 치료적 유효량으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0160] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 EZH2 조절제 및 하나 이상의 항-CD19 항체의 조합을 투여함에 의한 것인 방법에 관한 것이다.

[0161] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 암을 치료하는 방법으로서, 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 EZH2 조절제 및 항-CD19 항체의 조합을 투여함에 의한 것인 방법에 관한 것이다.

[0162] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 환자에서 암 치료를 위한 항-CD19 항체와 조합된 EZH2 조절제의 용도에 관한 것이다.

[0163] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 EZH2 조절제를 포함하는 조성물에 관한 것으로, 여기서 환자는 또한 항-CD19 항체로 치료된다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 환자에서 암인 장애를 치료하는데 사용하기 위한 EZH2 조절제를 포함하는 조성물에 관한 것으로, 여기서 EZH2 조절제는 항-CD19 항체와 조합된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 항-CD19 항체와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0164] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 암을 치료하는 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 EZH2 조절제 및 항-CD19 항체의 조합의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0165] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 EZH2 조절제 및 항-CD19 항체의 조합을 환자에게 투여함에 의한 것인 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0166] 다른 측면에서, 본 개시내용은 암 치료를 위한 항-CD19 항체와 조합된 EZH2 조절제의 용도에 관한 것이다.

[0167] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은, 암을 치료하는 방법은 EZH2 조절제, 항-CD19 항체 및 하나 이상의 추가 치료제의 조합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 화학요법제일 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 이에 제한되지는 않으나, 레날리도마이드, 플루다라빈, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 메토트렉세이트 안트라사이클린-기반 화학요법제, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 글루코코르티코이드, 이브리투모맙 티우세탄, 아세트아미노펜, 항히스타민제 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 R-CHOP를 포함할 수 있다.

[0168] 한 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 레날리도마이드이다.

[0169] 일부 구현예에서, 암은 CD19-양성 암이다.

[0170] 일부 구현예에서, 암은 혈액학적 암이다. 혈액학적 암의 비-제한적인 예는 급성 골수성 백혈병(AML); 가속기 CML 및 CML 모세포기(CML-BP)를 포함하는 만성 골수성 백혈병(CML); 급성 림프모구성 백혈병(ALL); 만성 림프구성 백혈병(CLL); 호지킨 림프종(HL); B-세포 림프종, T-세포 림프종, 여포성 림프종(FL), 변연부 림프종(MZL), 외투세포 림프종(MCL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 및 버킷 림프종을 포함하는 비-호지킨 림프종(NHL); 다발성 골수종(MM); 아밀로이드증; 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; 불응성 빈혈(RA), 고리철적혈모구(ringed sideroblast)를 동반한 불응성 빈혈(RARS), 모세포 과잉을 동반한 불응성 빈혈(RAEB) 및 형질전환을 동반한 RAEB(RAEB-T)를 포함하는 골수형성이상증후군(MDS); 및 골수증식증후군을 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 호지킨 림프종, 또는 여포성 림프종(FL), 변연부 림프종(MZL), 외투세포 림프종(MCL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 및 버킷 림프종을 포함하는 비-호지킨 림프종이다.

[0171] 일부 구현예에서, 암은 만성 림프구성 백혈병이다. 일부 구현예에서, 암은 CD19-양성 만성 림프구성 백혈병이다.

[0172] 일부 구현예에서, 암은 여포성 림프종(FL), 변연부 림프종(MZL), 외투세포 림프종(MCL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 및 버킷 림프종을 포함하는, 비-호지킨 림프종이다. 일부 구현예에서, 암은 B-세포 림프종이다.

[0173] 일 구현예에서, 림프종은 비-호지킨 림프종이다. 다른 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 DLBCL이다. 다른 구현예에서, DLBCL은 재발성, 불응성, 또는 재발성 및 불응성 DLBCL이다. 일 구현예에서, DLBCL은 재발성 DLBCL이다. 일 구현예에서, DLBCL은 불응성 DLBCL이다. 일 구현예에서, DLBCL은 재발성 및 불응성 DLBCL이다. 다른 구현예에서, DLBCL은 재발성, 불응성 DLBCL이며, 여기서 재발성, 불응성 DLBCL을 겪는 환자는 자가 줄기세포 이식(ASCT)에 적격하지 않다.

[0174] 다른 구현예에서, DLBCL은 원발성 불응성 DLBCL이다.

[0175] 일 구현예에서, DLBCL은 일차 DLBCL이다. 다른 구현예에서, DLBCL은 새로 진단된 DLBCL이다. 다른 구현예에서, DLBCL은 새로 진단된 DLBCL이고, 상기 새로 진단된 DLBCL을 앓고 있는 환자는 적어도 80세이고, 자가 줄기세포 이식(ASCT)에 적합하지 않다. 다른 구현예에서, DLBCL은 새로 진단된 허약/부적합 DLBCL이다. 다른 구현예에서, DLBCL은 새로 진단된 DLBCL이고, 상기 새로 진단된 DLBCL을 앓고 있는 환자는 80세 이상으로 허약하다. 다른 구현예에서, DLBCL은 새로 진단된 DLBCL이고, 상기 새로 진단된 DLBCL을 앓고 있는 환자는 80세 이상, ADL 점수 6 및 IADL 점수 8로 허약하다. 다른 구현예에서, DLBCL은 새로 진단된 DLBCL이며, 상기 새로 진단된 DLBCL을 앓고 있는 환자는 65세 이상으로 허약하고, 다음의 동반질환 중 적어도 하나를 갖는다: (i) (LVEF) ≥30 내지 <50%, (ii) 스크리닝 전 6개월 이내의 심근경색 병력, (iii) 허혈성 심장 질환, (iv) 스크리닝 전 12개월 이내의 뇌졸중 병력.

[0176] 또 다른 구현예에서, DLBCL은 새로 진단된 DLBCL이고, 상기 새로 진단된 DLBCL을 앓고 있는 환자는 (a) 80세 이상, ADL 점수 6 및 IADL 점수 8로 허약하거나, (b) 65세 이상으로 허약하고, 다음의 동반질환 중 적어도 하나를 갖는다: (i) (LVEF) ≥30 내지 <50%, (ii) 스크리닝 전 6개월 이내의 심근경색 병력, (iii) 허혈성 심장 질환, (iv) 스크리닝 전 12개월 이내의 뇌졸중 병력.

[0177] 다른 구현예에서, DLBCL은 새로 진단된 DLBCL이다. 다른 구현예에서, DLBCL은 새로 진단된 DLBCL이고, 상기 새로 진단된 DLBCL을 앓고 있는 환자는 적어도 80세이다. 다른 구현예에서, DLBCL은 새로 진단된 DLBCL이고, 상기 새로 진단된 앓고 있는 환자는 적어도 80세이고, ADL 점수 6 및 IADL 점수 8을 갖는다. 다른 구현예에서, DLBCL은 새로 진단된 DLBCL이며, 상기 새로 진단된 DLBCL을 앓고 있는 환자는 적어도 65세이고, 다음의 동반질환 중 적어도 하나를 갖는다: (i) (LVEF) ≥30 내지 <50%, (ii) 스크리닝 전 6개월 이내의 심근경색 병력, (iii) 허혈성 심장 질환, (iv) 스크리닝 전 12개월 이내의 뇌졸중 병력.

[0178] 다른 구현예에서, DLBCL은 새로 진단된 DLBCL이고, 상기 새로 진단된 DLBCL을 앓고 있는 환자는 (a) 적어도 80세이고, ADL 점수 6 및 IADL 점수 8을 갖거나, (b) 적어도 65세이고, 다음의 동반질환 중 적어도 하나를 갖는다: (i) (LVEF) ≥30 내지 <50%, (ii) 스크리닝 전 6개월 이내의 심근경색 병력, (iii) 허혈성 심장 질환, (iv) 스크리닝 전 12개월 이내의 뇌졸중 병력.

[0179] 일 구현예에서 림프종은 CD20-발현 림프종이다. 다른 구현예에서 림프종은 CD19-발현 림프종이다. 다른 구현예에서 림프종은 CD20-발현 및 CD19-발현 림프종이다.

[0180] 일 구현예에서, 대상체는 이전에 CAR-T 요법을 받았다.

[0181] 일부 구현예에서, 암은 CD19-양성 비-호지킨 림프종이다. 일부 구현예에서, 암은 CD19-양성 공격성 비-호지킨 림프종이다. 일부 구현예에서, 암은 CD19-양성 무증상 비-호지킨 림프종이다. 일부 구현예에서, 암은 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종이다. 일부 구현예에서, 암은 재발성 또는 불응성 CD19-양성 공격성 비-호지킨 림프종이다. 일부 구현예에서, 암은 재발성 또는 불응성 CD19-양성 무증상 비-호지킨 림프종이다.

[0182] 일부 구현예에서, 암은 재발성이다. 일부 구현예에서, 재발성 암은 암이 검출될 수 없는 기간 후에 재발한 암이다.

[0183] 일부 구현예에서, 암은 불응성이다. 일부 구현예에서, 불응성 암은 암 치료에 반응하지 않는다; 이는 내성 암으로도 알려져 있다. 일부 구현예에서, 암은 리툭시맙에 내성이다. 일부 구현예에서, 암은 리툭시맙 치료에 반응하지 않는다. 일부 구현예에서, 암은 리툭시맙-내성 재발성 암이다. 일부 구현예에서, 환자는 리툭시맙-함유 레지멘에 대해 불응성이 되었다. 일부 구현예에서, 종양은 절제 불가능하다. 일부 구현예에서, 암은 이전에 치료되지 않았다. 일부 구현예에서, 암은 국소적으로 진행된다. 일부 구현예에서, "국소적으로 진행된"은 다소 광범위하지만 여전히 하나의 영역에 국한된 암을 지칭한다. 일부 경우에, "국소적으로 진행된"은 확산되지 않았지만 수술만으로는 제거하기 어렵게 만드는 근처 장기 또는 조직을 침범한 작은 종양을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 전이성이다.

[0184] 일부 구현예에서, 환자는 재발성 또는 불응성 CD19-양성 비-호지킨 림프종을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 CD19-양성 비-호지킨 림프종 및 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종을 모두 갖는다.

[0185] 일부 구현예에서, 환자는 재발성 또는 불응성 CD19-양성 공격성 비-호지킨 림프종을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 재발성 또는 불응성 CD19-양성 공격성 비-호지킨 림프종을 가지며, 적어도 하나의 이전 치료 레지멘에서 진행되었다.

[0186] 일부 구현예에서, 환자는 재발성 또는 불응성 CD19-양성 무증상 비-호지킨 림프종을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 재발성 또는 불응성 CD19-양성 무증상 비-호지킨 림프종을 가지며, 적어도 두 가지 이전 치료 레지멘에서 진행되었다. 일부 구현예에서, 환자는 재발성 또는 불응성 CD19-양성 무증상 비-호지킨 림프종을 가지며, 이는 임의의 항-CD20 단클론성 항체 또는 임의의 항-CD19 단클론성 항체에 불응성이다. 일부 구현예에서, 환자는 재발성 또는 불응성 CD19-양성 무증상 비-호지킨 림프종을 가지며, 적어도 두 가지 이전 치료 레지멘에서 진행되었고, 이는 항-CD20 단클론성 항체에 불응성이다.

[0187] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 약제에 관한 것이다. 약제는 EZH2 조절제 및 항-CD19 항체를 포함하고, 이는 단일 투약 형태 또는 개별 투약 형태이다.

[0188] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 약제는 EZH2 조절제, 항-CD19 항체 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제의 조합을 포함할 수 있다.

[0189] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 암 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 EZH2 조절제의 용도에 관한 것으로, 여기서 EZH2 조절제는 항-CD19 항체와 함께 투여되고, 상기 약제는 단일 투약 형태 또는 개별 투약 형태이다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 항-CD19 항체 및 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여된다.

[0190] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 환자에서 암을 치료하는데 있어서 약제의 제조를 위한 EZH2 조절제의 용도에 관한 것으로, 여기서 환자는 또한 항-CD19 항체 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제로 치료된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 항-CD19 항체와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 항-CD19 항체와 동일한 조성물 내에 있다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 항-CD19 항체와 별도의 조성물 내에 있다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 하나 이상의 추가 치료제와 동일한 조성물 내에 있다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 항-CD19 항체, 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제와 동일한 조성물 내에 있다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 하나 이상의 추가 치료제로서 별도의 조성물 내에 있다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 항-CD19 항체, 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제로서 별도의 조성물 내에 있다.

[0191] 다른 측면에서, 본 개시내용은 암 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서 항-CD19 항체와 조합된 EZH2 조절제의 용도에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 암 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서 항-CD19 항체, 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제와 조합된 EZH2 조절제의 용도에 관한 것이다.

[0192] 다른 측면에서, 본 개시내용은 암 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 EZH2 조절제의 용도에 관한 것으로, 여기서 EZH2 조절제는 항-CD19 항체, 및 임의의 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여된다.

[0193] 일 측면에서, 본 개시내용은 암 치료에 사용하기 위한 항-CD19 항체에 관한 것으로, 상기 항-CD19 항체는 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 EZH2 조절제와 조합하여 투여된다.

[0194] 일 측면에서, 본 개시내용은 암 치료에 사용하기 위한 항-CD19 항체에 관한 것으로, 상기 항-CD19 항체는 EZH2 조절제와 조합하여 투여된다.

[0195] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 서열 SYVMH(서열번호 1)를 포함하는 HCDR1 영역, 서열 NPYNDG(서열번호 2)를 포함하는 HCDR2 영역, 및 서열 GTYYYGTRVFDY(서열번호 3)를 포함하는 HCDR3 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 RSSKSLQNVNGNTYLY(서열번호 4)를 포함하는 서열 LCDR1 영역, 서열 RMSNLNS(서열번호 5)를 포함하는 LCDR2 영역, 및 서열 MQHLEYPIT(서열번호 6)를 포함하는 LCDR3 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0196] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 SYVMH(서열번호 1)의 HCDR1 영역, NPYNDG(서열번호 2)의 HCDR2 영역, 및 GTYYYGTRVFDY(서열번호 3)의 HCDR3 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 RSSKSLQNVNGNTYLY(서열번호 4)의 LCDR1 영역, RMSNLNS(서열번호 5)의 LCDR2 영역, 및 MQHLEYPIT(서열번호 6)의 LCDR3 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0197] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYY YGTRVFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 7)의 중쇄 가변 영역 및 DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPIT FGAGTKLEIK(서열번호 8)의 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0198] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 이펙터 기능을 갖는다. 다른 측면에서, CD19에 특이적인 항체 또는 항체 단편은 향상된 이펙터 기능을 갖는다. 일 구현예에서, 이펙터 기능은 ADCC이다. 일 구현예에서, CD19에 특이적인 항체 또는 항체 단편은 향상된 ADCC 활성을 갖는다. 추가 구현예에서, CD19에 특이적인 항체 또는 항체 단편은 위치 S239 및/또는 I332에 아미노산 치환을 포함하는 Fc 도메인을 포함하며, 상기 넘버링은 카바트에서와 같은 EU 인덱스에 따른다.

[0199] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 9)의 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0200] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC(서열번호 10)의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0201] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKC

KVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 9)의 중쇄 불변 영역 및 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC(서열번호 10)의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0202] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYY YGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 11)의 중쇄 영역 및 DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPIT FGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 12)의 경쇄 영역을 포함한다.

[0203] 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 타파시타맙이다.

[0204] EZH2 조절제는 항-CD19 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여, 단일 투약 형태 또는 개별 투약 형태로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 개별 투약 형태로 투여되는 경우, 항-CD19 항체는 EZH2 조절제의 투여 이전에, 동시에 또는 이후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 개별 투약 형태로 투여되는 경우, EZH2 조절제의 하나 이상의 용량은 항-CD19 항체 이전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 EZH2 조절제의 투여 이전에 투여된다. 본원에 사용된 바와 같이, EZH2 조절제, 항-CD19 항체 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제의 "조합" 투여는, 당업계의 숙련된 자에 의해 이해되는 바와 같이, 작용제의 동시 또는 순차적 투여뿐만 아니라 단일 치료 주기 동안 작용제의 투여를 지칭한다. EZH2 조절제가 항-CD19 항체 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 투여되는 경우, 조합의 치료적 유효량이 투여될 수 있다.

[0205] EZH2 조절제는 당업계의 숙련된 자에게 알려진 임의의 방법에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 EZH2 조절제의 약제학적 조성물 및 본원에 기술된 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 담체의 형태로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합하다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합한 정제 또는 캡슐이다. 일부 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합한 액상 투약 형태이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여에 적합하다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 피하 투여에 적합하다. 일부 구현예에서, 이러한 조성물은 임의로 하나 이상의 추가 치료제를 더 포함한다.

[0206] 항-CD19 항체는 당업계의 숙련된 자에게 알려진 임의의 방법에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 정맥내(IV)로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 피하(SC)로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD19 항체는 경구로 투여된다. 예를 들어, 항-CD19 항체는 제2 조성물의 형태로, 일부 구현예에서, 항-CD19 항체의 약제학적 조성물 및 본원에 기술된 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 담체로 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합하다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합한 정제 또는 캡슐이다. 일부 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합한 액상 투약 형태이다. 일부 구현예에서, 이러한 조성물은 임의로 하나 이상의 추가 치료제를 더 포함한다.

[0207] 본 개시내용의 방법에 대한 양 또는 적합한 용량은 치료될 병태의 중증도의 성질, 특정 억제제, 투여 경로 및 개별 환자의 연령, 체중, 전반적 건강 및 반응을 포함하는 다수의 요인에 따라 달라진다. 일부 구현예에서, 적합한 용량 수준은 종양 퇴행 또는 질환 진행, 무진행 생존 또는 전체 생존의 다른 표준 측정에 의해 측정된 바와 같은 치료 반응을 달성하는 것이다. 일부 구현예에서, 적합한 용량 수준은 이러한 치료 반응을 달성하고, 또한 치료제 투여와 관련된 임의의 부작용을 최소화하는 것이다. 적합한 용량 수준은 치료 반응을 연장하고/하거나 수명을 연장시키는 것일 수 있다.

[0208] 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응을 유발할 수 있는, EZH2 조절제, 예컨대, 화합물 I의 적합한 용량, 예를 들어, 0.01 내지 100 mg/kg 체중/일(day)의 투여량이 투여될 수 있음이 이해될 것이다. 일 구현예에서, EZH2 조절제, 예컨대, 화합물 I의 용량은 약 10 mg/kg 체중/일 내지 약 150 mg/kg 체중/일의 범위이다. 다른 구현예에서, EZH2 조절제, 예컨대, 화합물 I의 용량은 매일 약 50 mg 내지 약 375 mg의 범위이다. 다른 구현예에서, EZH2 조절제, 예컨대, 화합물 I의 용량은 매일 약 375 mg이다. 다른 구현예에서, EZH2 조절제, 예컨대, 화합물 I의 용량은 매일 375 mg이다.

[0209] 적합한 용량의 EZH2 조절제, 항-CD19 항체 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제는 주간 또는 야간 중 임의의 시간에 복용될 수 있음을 이해할 것이다. 일부 구현예에서, 적합한 용량의 각 작용제는 아침에 복용한다. 일부 다른 구현예에서, 적합한 용량의 각 작용제는 저녁에 복용한다. 일부 구현예에서, 적합한 용량의 각 작용제는 아침 및 저녁에 모두 복용한다. 적합한 용량의 각 작용제는 음식과 함께 또는 음식 없이 복용될 수 있음을 이해할 것이다. 일부 구현예에서, 적합한 용량의 작용제는 식사와 함께 복용한다. 일부 구현예에서, 적합한 용량의 작용제는 공복 중에 복용한다.

[0210] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 매일 일정으로 투여된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 격일로 투여된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 매 3일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 주 2회 일정으로 투여된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 주 3회 일정으로 투여된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 매주 일정으로 투여된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 매 2주 1회 일정으로 투여된다.

[0211] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 7일 주기 내에 격일로 적어도 3회 투여된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 7일 주기의 1일차 및 4일차에 투여된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 7일 주기 내에 연속일로 투여된 후 중지기를 따른다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 적어도 하나의 7일 주기 동안 2일 연속 투여된 후 5일 연속 중지기를 따른다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 적어도 하나의 7일 주기 동안 3일 연속 투여된 후 4일 연속 중지기를 따른다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 적어도 하나의 7일 주기 동안 4일 연속 투여된 후 3일 연속 중지기를 따른다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 적어도 하나의 7일 주기 동안 5일 연속 투여된 후 2일 연속 중지기를 따른다. 일부 구현예에서, 7일 치료 주기 중 하나 이상 사이에 휴지 기간이 있을 것이다. 일부 구현예에서, 7일 치료 주기 중 하나 이상 사이에 7일 휴지가 있을 것이다.

[0212] 본 기술은 하나 이상의 치료 주기, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 치료 주기에 대한 약물의 투여를 고려한다. 일부 구현예에서, 치료 주기는 약 7일 내지 약 56일 또는 그 이상이다. 일부 구현예에서, 치료 주기는 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일 또는 56일이다. 일부 구현예에서, 치료 주기는 21일 또는 28일이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 치료 주기 내에 또는 사이에 휴지 기간이 있을 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 치료 주기의 끝에 휴지 기간이 있을 것이다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 치료 주기가 아닌 제2 및 제3 치료 주기 사이에 휴지 기간이 있을 것이다. 다른 구현예에서, 제2 및 제3 치료 주기가 아닌 제1 및 제2 치료 주기 사이에 휴지 기간이 있을 수 있다. 투약 일정은 예를 들어, 치료 일정 동안 1회, 예를 들어, 21일 주기의 1일차에, 치료 주기 동안 2회, 예를 들어, 21일 주기의 1일차 및 15일차에 또는 28일 주기의 1일차 및 15일차에, 치료 주기 동안 3회, 예를 들어, 21일 주기의 1일차, 8일차 및 15일차에 또는 28일 주기의 1일차, 8일차 및 15일차에, 및 치료 주기 동안 4회, 예를 들어, 21일 주기의 1일차, 4일차, 8일차 및 11일차에 또는 28일 주기의 1일차, 4일차, 8일차 및 11일차에 EZH2 조절제를 투여하는 것을 포함한다. 다른 투약 일정은 본 발명에 포함된다.

[0213] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 21일 주기 내에 투여된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 21일 주기 내에 적어도 2회 투여된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 21일 주기 내에 1일차에 투여된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 21일 주기 내에 8일차에 투여된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 21일 주기 내에 1일 및 8일차에 투여된다.

[0214] 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 1년 이하의 기간 동안 투여된다. 일부 구현예에서, EZH2 조절제는 1년 이상의 기간 동안 투여된다.

[0215] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 EZH2 조절제 또는 항-CD19 항체는 키트에 포함되도록 제조될 수 있다. "키트"는 적어도 하나의 시약 또는 화학요법제를 포함하는 임의의 제조 물품(예를 들어, 패키지 또는 용기)이다. 본원의 방법에 사용하기 위한 키트는 EZH2 조절제, 예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 항-CD19 항체 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제를 더 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 항-CD19 항체 및 임의로 하나 이상의 추가 치료제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 하나 이상의 EZH2 조절제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 하나 이상의 항-CD19 항체를 포함할 수 있다.

[0216] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 약제를 포함하는 키트에 관한 것이다. 키트는 EZH2 조절제를 포함하는 약제, 및 임의로 EZH2 조절제 및 항-CD19 항체를 투여하기 위한 지침을 포함할 수 있거나; 키트는 항-CD19 항체를 포함하는 약제, 및 임의로 항-CD19 항체 및 EZH2 조절제를 투여하기 위한 지침을 포함할 수 있다. 키트는 EZH2 조절제 및 항-CD19 항체를 포함하는 약제,

및 임의로 EZH2 조절제 및 항-CD19 항체를 투여하기 위한 지침을 포함할 수 있으며, 여기서 약제는 단일 투약 형태 또는 개별 투약 형태이다. 일부 구현예에서, 키트는 임의로 하나 이상의 추가 치료제를 포함한다.

[0217] 일부 구현예에서, EZH2 조절제 및 항-CD19 항체를 포함하는 키트는 다른 성분 또는 시약을 더 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트 내 시약은 투여를 위한 EZH2 조절제를 제조하기 위한 희석제일 수 있다. 일부 구현예에서, 키트 내 시약은 투여를 위한 항-CD19 항체를 제조하기 위한 희석제일 수 있다. 일부 구현예에서, 키트 내 성분은 EZH2 조절제 및 항-CD19 항체의 조합을 혼합하기 위한 용기일 수 있다.

[0218] 다른 측면에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 EZH2 조절제의 용량을 포함하는 적어도 하나의 약제 및 적어도 하나의 항-CD19 항체의 용량을 포함하는 적어도 하나의 약제를 포함하는 암을 치료하기 위한 키트에 관한 것으로, 상기 암을 치료하기 위한 키트는 이를 필요로 하는 인식된 환자의 치료를 위한 약제를 투여하기 위한 투약 지침을 더 포함한다.

[0219] 본 개시내용이 보다 완전히 이해하기 위해, 다음의 예들이 제시된다. 이러한 예들은 단지 예시적인 것이며, 어떠한 방식으로도 본 개시내용의 범위를 제한하려는 것으로 의도되지 않는다.

[0220] 항체 서열

[0221] **표 1: 타파시타맙(MOR208)**

	서열번호	아미노산
HCDR1	서열번호 1	SYVMH
HCDR2	서열번호 2	NPYNDG
HCDR3	서열번호 3	GTYYYGTRVFDY
LCDR1	서열번호 4	RSSKSLQNVNGNTYLY
LCDR2	서열번호 5	RMSNLNS
LCDR3	서열번호 6	MQHLEYPIT
VH	서열번호 7	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSY VMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEK FQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYC ARGTYYYGTRVFDYWG QGTLVTVSS
VL	서열번호 8	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNV NGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGV PDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQ HLEYPITFGAGTKLEIK
중쇄 불변 도메인	서열번호 9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
경쇄 불변 도메인	서열번호 10	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC

[0222]

	서열번호	아미노산
전장 중쇄	서열번호 11	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSY VMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEK FQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYC ARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
전장 경쇄	서열번호 12	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNV NGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGV PDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQ HLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0223]

[0224] **실시예**

[0225] **실시예 1: 시험관내 방법**

[0226] **세포주**

[0227] 6개의 림프종 세포주의 패널을 분석에 포함시켰다(5개의 DLBCL 및 1개의 버킷 림프종). 모든 세포주는 37℃, 5% CO2에서 10%-20% FCS(Sigma)가 보충된 RPMI 1640 배지(Gibco)로 배양하였다.

[0228] **화합물**

[0229] 화합물 1은 WO 2021/016409호에 기술된 방법에 따라 제조되었고, 이의 내용은 본원에 참조로 통합된다.

[0230] **생존율 검정**

[0231] 표적 세포에 대한 직접적인 세포독성 및 항-증식 효과를 분석하고자, 아데노신 삼인산(ATP) 수준의 정량화에 기초하여 생존 세포 수의 결정을 위한 발광 검정인 CellTiter-Glo 키트(Promega)를 사용하여 세포 생존율 검정을 수행하였다. 세포는 7일(SU-DHL-4, SU-DHL-6, 라모스(Ramos), U-2932) 또는 11일(SU-DHL-8, NU-DUL-1) 동안 화합물 1 또는 타제메토스타트로 처리한 반면, 타파시타맙은 마지막 1일(SU-DHL-6, NU-DUL-1) 또는 4일(다른 모든 세포주) 동안만 첨가하였다. 세포 밀도는 과성장을 피하기 위해 검정 동안 3일 및 7일째에 조절되었다. 검정은 37℃ 및 5% CO2의 세포 인큐베이터에서 각각 1 mL 또는 200 μL의 최종 부피로 투명한 48- 및 96-F-웰 바닥 플레이트에서 수행하였다. 각 실험에서, 모든 테스트 조건은 3회 반복으로 수행되었다.

[0232] 세포 생존율은 Tecan Infinite F500 플레이트 리더를 사용하여 제조업체의 프로토콜에 따라 분석하였다. 상대적 생존 세포 수는 다음 수식을 사용하여 측정된 상대적 발광 단위(RLU)로부터 계산되었다:

[0233] $$\%\ 상대적\ 생존\ 세포\ 수 = (처리된\ 세포\ RLU - 백그라운드\ RLU.) / DMSO\text{-}대조군\ RLU. * 100$$

[0234] **CD19 발현**

[0235] SU-DHL-4 및 SU-DHL-6 세포의 세포 표면 상에서 CD19 발현을 화합물 1 처리 7일 후 분석하였다. CTG 판독 후에 잔류 세포를 라이브/데드 염색 키트(L/D 고정가능 황색 염색, Invitrogen) 및 PE 표지된 항-CD19 검출 항체(클론 HIB-19, Biolegend)로 2회 반복으로 염색하여 유세포 분석기(FACS Verse)로 생존 세포의 표면 상의 CD19 발현을 측정하였다. 상대적 CD19 발현은 다음 수식을 사용하여 측정된 평균 형광 강도(MFI)로부터 계산되었다:

[0236] $$\%\ 상대적\ CD19\ 발현 = 처리된\ 세포\ MFI\ / DMSO\text{-}대조군\ MFI * 100$$

[0237] **데이터 분석**

[0238] 그래픽 예시 및 IC50 결정을 위해, 개별 실험의 3회 반복(생존율 검정) 또는 2회 반복(CD19 발현)의 평균 값을 GraphPad Prism 소프트웨어(버전 8)로 가져왔다. 상대적 생존 세포 수 뿐만 아니라 상대적 CD19 발현의 평균 값 -/+ 표준 편차의 평균을 2 내지 11개의 개별 실험으로부터 계산하였고 산점 막대 플롯으로 나타내었다. IC50 곡선은 비-선형 회귀 곡선 적합 모델(시그모이드 용량 반응, 가변 기울기)을 적용하여 결정되었다. 세포 생존율에 대한 두 화합물의 조합 효과는 다음 형태의 선형 혼합 효과 모델을 통해 추정하였으며,

[0239] $$Y_{i,\,TAFA,\,화합물\mathbf{1},\,(실험)} = \mu + \alpha_{TAFA} + \beta_{화합물\mathbf{1}} + \alpha\beta_{TAFA,\,화합물\mathbf{1}} + E_{실험} + \epsilon_{i,\,TAFA,\,화합물\mathbf{1},\,실험}$$

[0240] 여기서 $Y_{i,\,TAFA,\,화합물\mathbf{1}\,(실험)}$ 은 타파시타맙, 화합물 1 또는 실험의 두 화합물의 조합으로 처리된 샘플의 반복실험 횟수(replicate) i에 대한 상대적 발광 단위(RLU)의 로그 값, μ는 미처리된 샘플의 평균 로그 값, α_{TAFA}는 타파시타맙의 상대적 효과에 대한 로그 값, $\beta_{화합물\mathbf{1}}$은 화합물 1의 상대적 효과에 대한 로그 값, $\alpha\beta_{TAFA\ 화합물\mathbf{1}}$은 타파시타맙 및 화합물 1의 상대적 조합 효과, $E_{실험}$은 실험의 상대적 랜덤 효과 및 $\epsilon_{i,\,TAFA,\,화합물\mathbf{1},\,실험}$ 은 타파시타맙, 화합물 1 또는 실험의 두 화합물의 조합으로 처리된 샘플의 반복실험 횟수 i에 대한 잔류물을 나타낸다.

[0241] 전체(grand) 평균 RLU 값은

[0242] · 미처리된 샘플에 대해 e^{μ}를 통해

[0243] · 타파시타맙 처리된 샘플에 대해 $e^{(\mu+\alpha)}$를 통해

[0244] · 화합물 1 처리된 샘플에 대해 $e^{(\mu+\beta)}$를 통해

[0245] · 타파시타맙 + 화합물 1 처리된 샘플에 대해 $e^{(\mu+\alpha+\beta+\alpha\beta)}$를 통해 계산되었다.

[0246] 타파시타맙, 화합물 1의 억제율 뿐만 아니라 두 화합물의 조합 효과는

[0247] · 타파시타맙에 대해 $(e^{\alpha}-1)*-100$을 통해

[0248] · 화합물 1에 대해 $(e^{\beta}-1)*-100$을 통해

[0249] · 조합 효과에 대해 $(e^{\alpha\beta}-1)*-100$을 통해 계산되었다.

[0250] **시험관내 결과**

[0251] 타파시타맙은 직접적인 세포독성 효과와 ADCC 및 ADCP와 같은 면역 이펙터 메커니즘을 통해 B-세포 용해를 매개하는 반면, 화합물 1은 종양 세포에 세포독성 및 항-증식 효과를 갖는다. 두 약물의 조합 효과는 이들의 공유된 작용-모드, 즉, 샘플에서 생존 표적 세포 수에 대한 이들의 직접적인 효과에 대해 분석하였다. 시험관내 실험에 사용된 림프종 세포주는 상이한 NHL 아형(ABC 유형 DLBCL, GCB 유형 DLBCL 및 BL) 유래 및 상이한 EHZ2 상태(야생형 및 기능-획득 돌연변이를 갖는 변이체)를 갖는 세포주를 포함하며 이들의 민감도가 상이하다. 사전-결정된 최적이하(suboptimal)의 용량 수준에서 종양 세포 생존율에 대한 타파시타맙, 화합물 1 및 둘 다의 조합의 효과는 **도 1**에 나타낸다. 테스트된 세포주 7개 중 7개에서, 화합물 조합은 개별 화합물보다 상대적 생존 세포 수의 더 나은 감소를 초래한다. 타파시타맙 및 화합물 1의 조합 효과는 선형 혼합 효과 모델을 통해 추정되었다. 0 미만의 추정된 조합 효과는 길항 효과를 나타내고, 0은 가산 효과를 나타내며, 0 초과의 값은 개별 효과의 합 초과의 추가 효과(상승 효과)를 나타낸다. 적용된 모델(**도 2a 및 b**)에 의해 추정된 두 화합물의 개별 효과는 **도 1**에 나타낸 결과와 잘 상관되었다. 조합 효과의 평가는 SU-DHL-4, SU-DHL-6 및 SU-DHL-8에 대한 생존율의 유의한 상승적 감소, NU-DUL-1의 생존율을 상승적으로 감소시키는 경향 및 U-2932 및 라모스 세포의

생존율에 대한 상승적이 아닌 부가적 감소를 야기하였다(**도 2c**).

[0252] 타파시타맙의 ADCC 작용-모드는 이펙터 세포가 화합물 1로 사전-처리된 경우, 화합물 1에 의해 부정적으로 영향을 받지 않았다(데이터 미도시).

[0253] 화합물 1 단독 및 타파시타맙과의 조합의 효과를 다른 EZH2 억제제인 타제메토스타트와 비교하였다. 테스트된 두 세포주, SU-DHL-4 및 SU-DHL-6에서, 화합물 1은 타제메토스타트에 비해 더 낮은 농도에서 생존율을 억제하였다. 화합물 1/타파시타맙 조합에 대한 반수 최대 억제 농도(IC50)는 타제메토스타트/타파시타맙 조합에 비해 23배(SU-DHL-4에서 14.3 nM 대 332 nM) 또는 35배(SU-DHL-6에서 2.3 nM 대 79.4 nM) 개선되었다. 전반적으로, 타파시타맙은 일반적으로 SU-DHL-4 및 SU-DHL-6 세포를 사용한 CTG 검정에서 타제메토스타트와의 조합 효과에 의해 나타난 바와 같이 EZH2 억제제의 활성을 개선시킬 수 있다(**도 3a 및 3b, 표 1**).

[0254] **표 1**

[0255]

IC50 (nM) [95% CI]	화합물 1	화합물 1 + 타파시타맙	타제메토스타트	타제메토스타트 + 타파시타맙
SU-DHL-4	17.1 [12.0 내지 32.3]	14.3 [9.1 내지 31.5]	792 [291 내지 114321943]	332 [90.0 내지 3919]
SU-DHL-6	3.8 [2.2 내지 6.1]	2.3 [1.1 내지 4.5]	97.4 [60.1 내지 177]	79.4 [39.4 내지 152.6]

[0256] 생존율 판독과 병행하여, 화합물 1 처리된 SU-DHL-4 및 SU-DHL-6 세포를 타파시타맙 표적 분자 CD19의 발현에 대해 분석하였다. 처리 7일 후 유세포 분석에 의해 결정된 바와 같이, 화합물 1은 CD19 표면 수준의 증가를 초래하였으며, 이는 타파시타맙에 의한 개선된 세포독성 효과에 대한 설명일 수 있다(**도 4**).

[0257] **실시예 2: 생체내 방법**

[0258] **방법**

[0259] 생체내 연구는 WSU-DLCL2 종양 보유 CB17-SCID 마우스에서 수행되었다. 동물당 4x10^6개의 WSU-DLCL2 세포(DLBCL 세포주)를 마트리겔(1:1) s.c로 6-8주령 암컷 CB17-SCID 마우스의 좌측 옆구리에 이식하였다. 연구 17일째에, 대략 100mm^3의 평균 종양 부피에 도달했을 때, 동물을 처리군에 그룹 당 8마리의 마우스로 무작위로 배정하고 처리를 시작하였다. 처리는 화합물 1의 경우 35 mg/kg 또는 50 mg/kg(적용 용량: 10 mL/kg; 제형 완충액: 20% 프로필렌 글리콜, 10% 솔루톨 HS15, 70% 프탈레이트 완충액)으로 매일 p.o.로, 그리고 타파시타맙의 경우 3 mg/kg 또는 10 mg/kg(적용 용량: 5 mL/kg; 제형 완충액: PBS)을 격주로 i.v.로 적용되었다. 종양 부피 및 체중은 매주 2회 측정되었다. 마우스는 종양 부피 >1500 mm^3에 도달하거나 종양 세포 이식 후 늦어도 69일째에 연구 종료시 희생시켰다. 평균 종양 성장 곡선은 GraphPad Prism 소프트웨어(버전 8.4.3)를 사용하여 계산되었다.

[0260] **결과**

[0261] 개념 증명 생체내 연구는 WSU-DLCL2 종양 보유 CB17-SCID 마우스에서 수행되었다. 표 2는 9개의 상이한 처리군을 요약한 것이다.

[0262] 표 2:

그룹	그룹 당 동물	치료 시작	치료	투약			
				복용량 [mg/kg]	레지멘	부피 [mL/kg]	경로
1	8	~100mm3 에서	화합물 I 제형 완충액	0	QD	10	p.o.
			타파시타맙 제형 완충액	0	BIW	5	i.v.
2	8	~100mm3 에서	화합물 I 높음	50	QD	10	p.o.
3	8	~100mm3 에서	화합물 I 낮음	35	QD	10	p.o.
4	8	~100mm3 에서	타파시타맙 높음	10	BIW	5	i.v.
5	8	~100mm3 에서	타파시타맙 낮음	3	BIW	5	i.v.
6	8	~100mm3 에서	화합물 I 높음	50	QD	10	p.o.
			타파시타맙 높음	10	BIW	5	i.v.
7	8	~100mm3 에서	화합물 I 높음	50	QD	10	p.o.
			타파시타맙 낮음	3	BIW	5	i.v.
8	8	~100mm3 에서	화합물 I 낮음	35	QD	10	p.o.
			타파시타맙 높음	10	BIW	5	i.v.
9	8	~100mm3 에서	화합물 I 낮음	35	QD	10	p.o.
			타파시타맙 낮음	3	BIW	5	i.v.

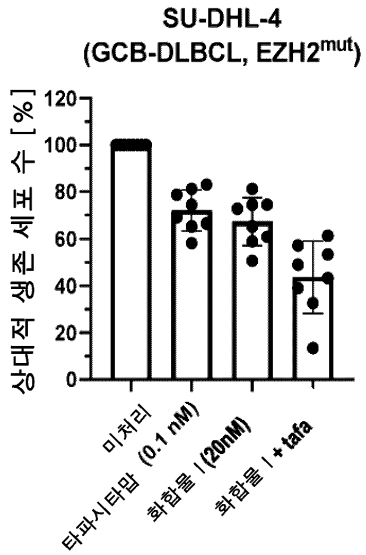
[0263]

[0264] 도 5a 및 5b는 수행된 생체내 모델의 종양 성장 동역학(평균 +/- SEM)을 보여준다. 종양 이식 후 38일차(처리 시작 후 21일차)에 개별 처리군의 평균 종양 부피를 도 6에 나타내었다.

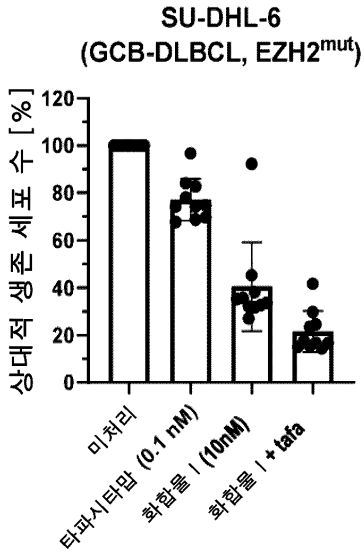
[0265] 화합물 1(50 및 35 mg/kg) 또는 타파시타맙(10 및 3 mg/kg)을 사용한 단일요법 뿐만 아니라 임의의 2개의 테스트된 타파시타맙 용량과 35 mg/kg 화합물 1의 조합 처리는 이 모델에서 임의의 종양 성장 억제가 나타나지 않았다. 그러나, 두 용량(10 및 3 mg/kg) 모두에서 더 높은 화합물 1 용량(50 mg/kg)과 타파시타맙을 사용한 처리는 조합 효과를 나타내었다. 10 mg/kg의 타파시타맙과 조합된 50 mg/kg의 화합물 1은 비히클 처리된 대조군에 비해, 26%의 종양 성장 억제를 초래하였고, 3 mg/kg 타파시타맙과 조합된 50 mg/kg 화합물 1은 36%의 종양 성장 억제를 초래하였다. 체중은 본 연구에서 모든 동물에 대해 정상적으로 진행되었다(데이터 미도시).

도면

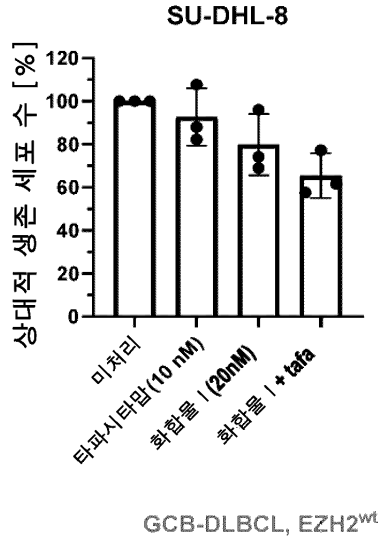
도면1a



도면1b

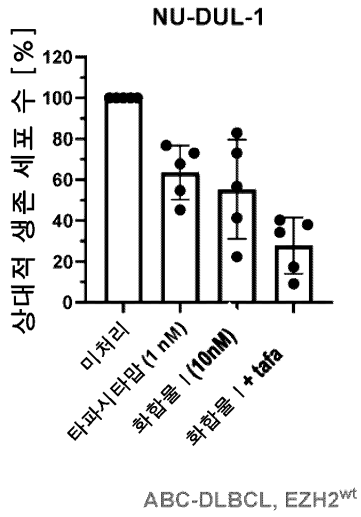


도면1c



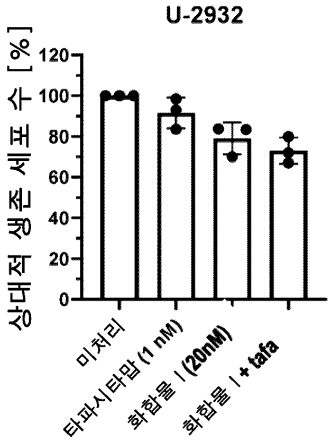
GCB-DLBCL, EZH2wt

도면1d



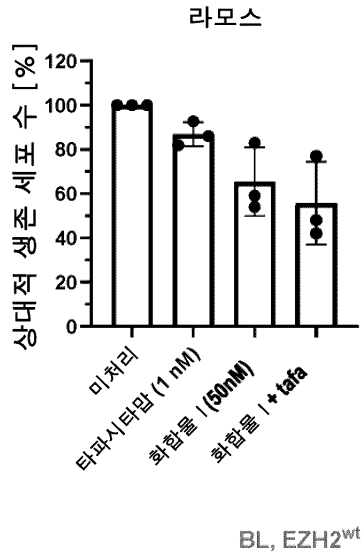
ABC-DLBCL, EZH2^{wt}

도면1e



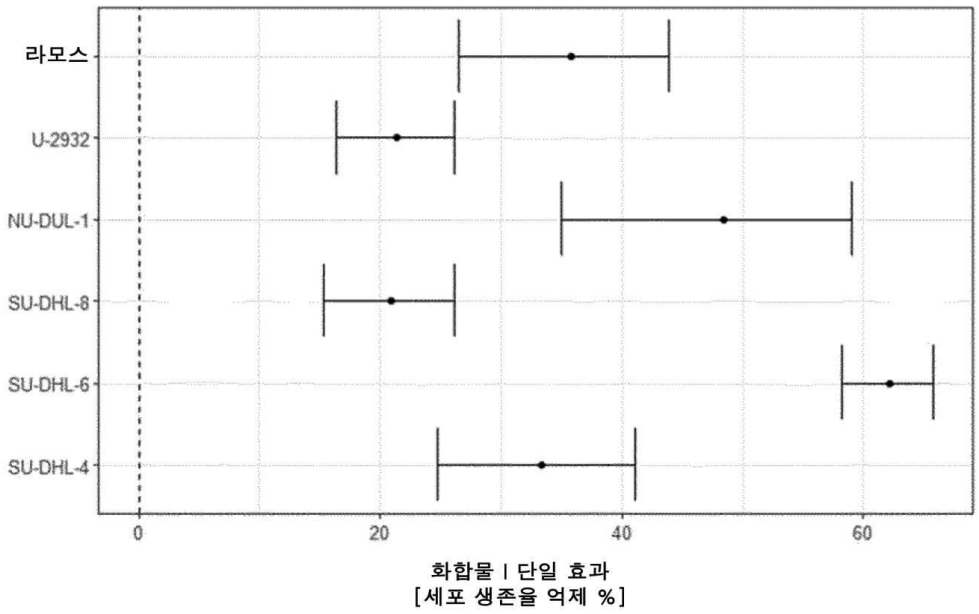
ABC-DLBCL, EZH2^{wt}

도면1f

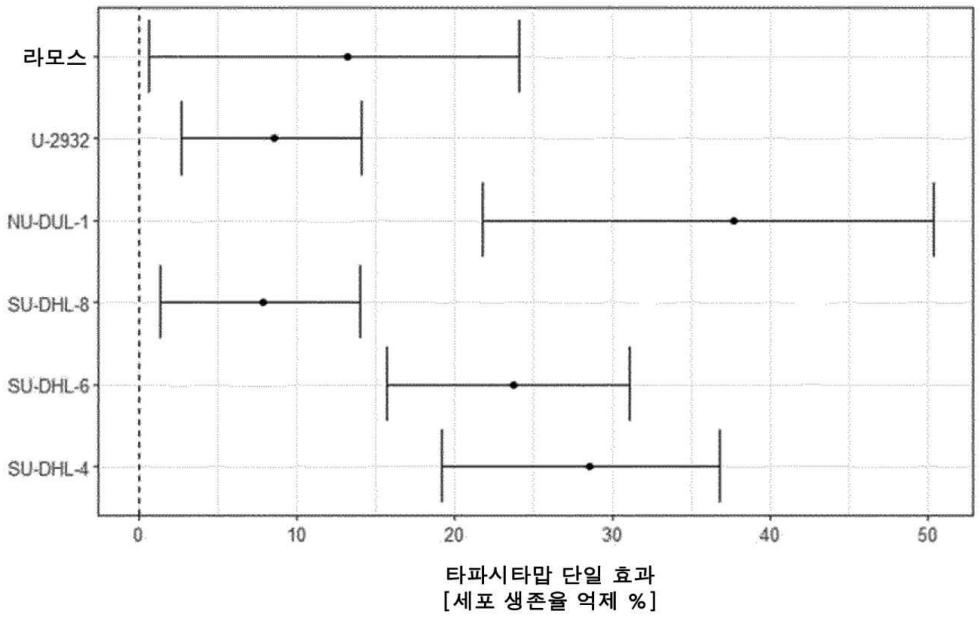


BL, EZH2^{wt}

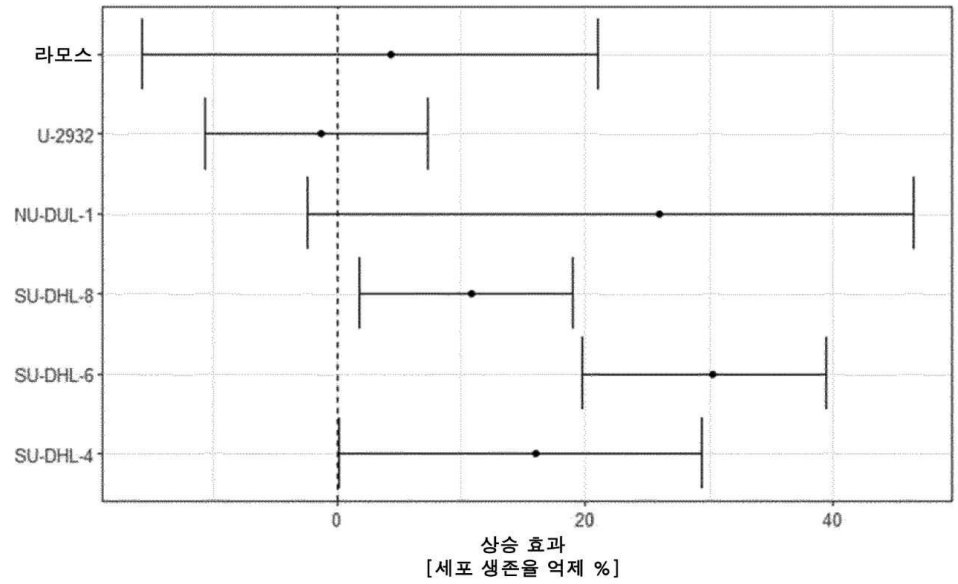
도면2a



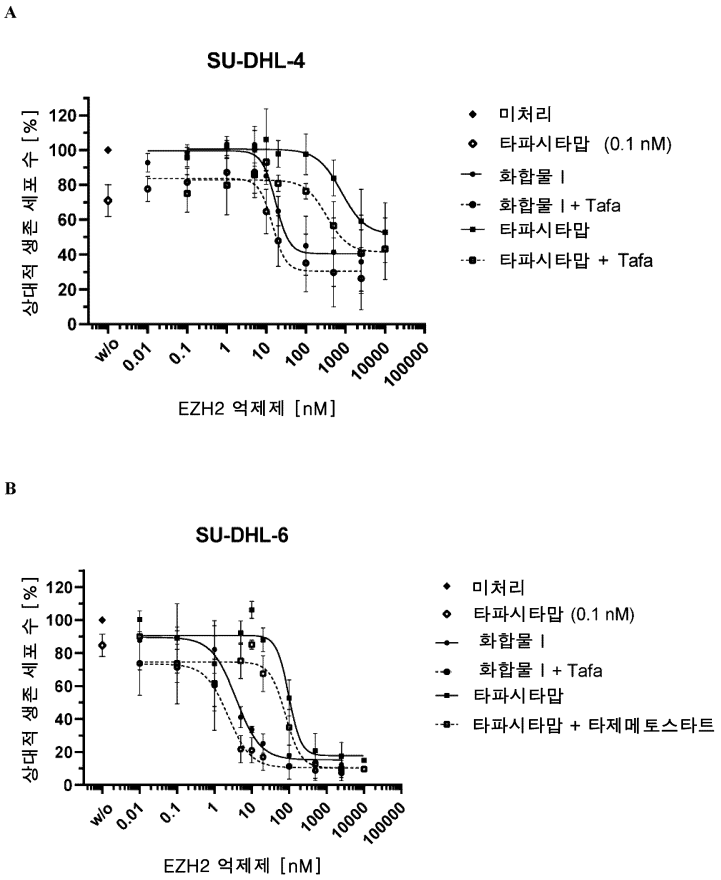
도면2b


라모스
U-2932
NU-DUL-1
SU-DHL-8
SU-DHL-6
SU-DHL-4
0
10
20
30
40
50
타파시타맙 단일 효과
[세포 생존율 억제 %]

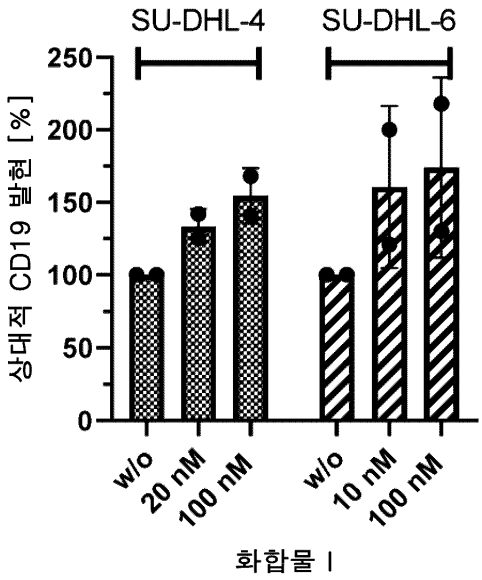
도면2c


라모스
U-2932
NU-DUL-1
SU-DHL-8
SU-DHL-6
SU-DHL-4
0
20
40
상승 효과
[세포 생존율 억제 %]

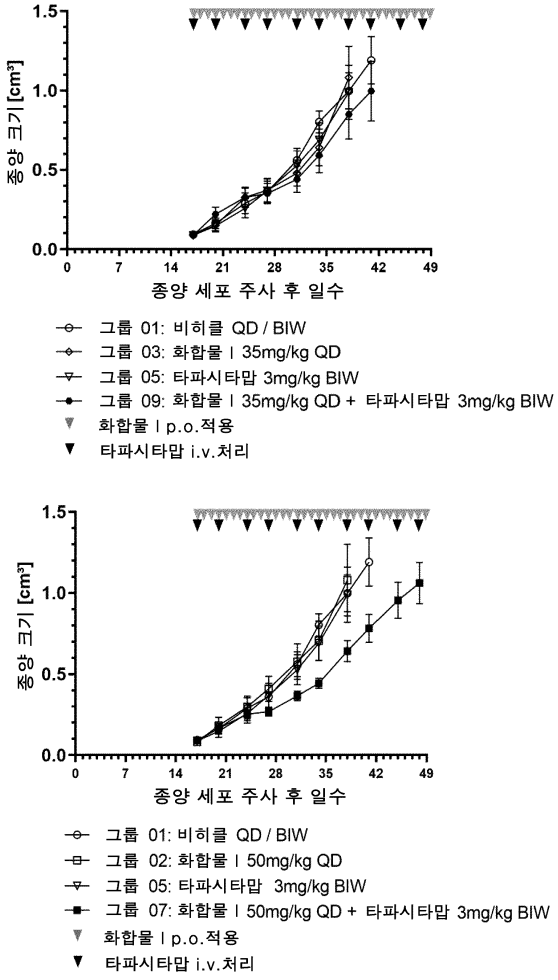
도면3


A
SU-DHL-4
상대적 생존 세포 수 [%]
120
100
80
60
40
20
0
w/o
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
EZH2 억제제 [nM]
미처리
타파시타맙 (0.1 nM)
화합물 I
화합물 I + Tafa
타파시타맙
타파시타맙 + Tafa
B
SU-DHL-6
상대적 생존 세포 수 [%]
120
100
80
60
40
20
0
w/o
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
EZH2 억제제 [nM]
미처리
타파시타맙 (0.1 nM)
화합물 I
화합물 I + Tafa
타파시타맙
타파시타맙 + 타제메토스타트

도면4

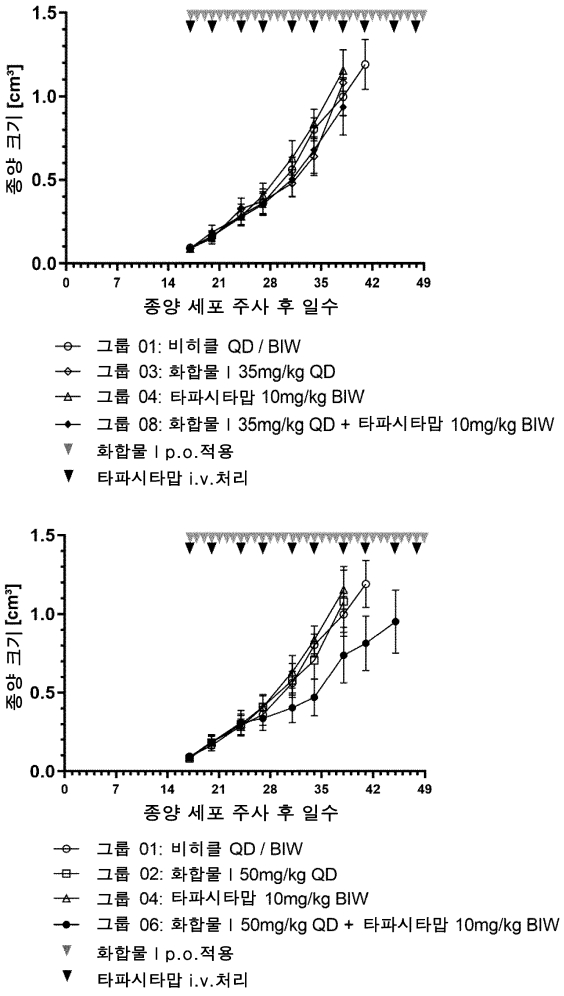

SU-DHL-4
SU-DHL-6
상대적 CD19 발현 [%]
250
200
150
100
50
0
w/o
20 nM
100 nM
w/o
10 nM
100 nM
화합물 I

도면5a


종양 크기 [cm³]
1.5
1.0
0.5
0.0
0
7
14
21
28
35
42
49
종양 세포 주사 후 일수
그룹 01: 비히클 QD / BIW
그룹 03: 화합물 I 35mg/kg QD
그룹 05: 타파시타맙 3mg/kg BIW
그룹 09: 화합물 I 35mg/kg QD + 타파시타맙 3mg/kg BIW
화합물 I p.o.적용
타파시타맙 i.v.처리

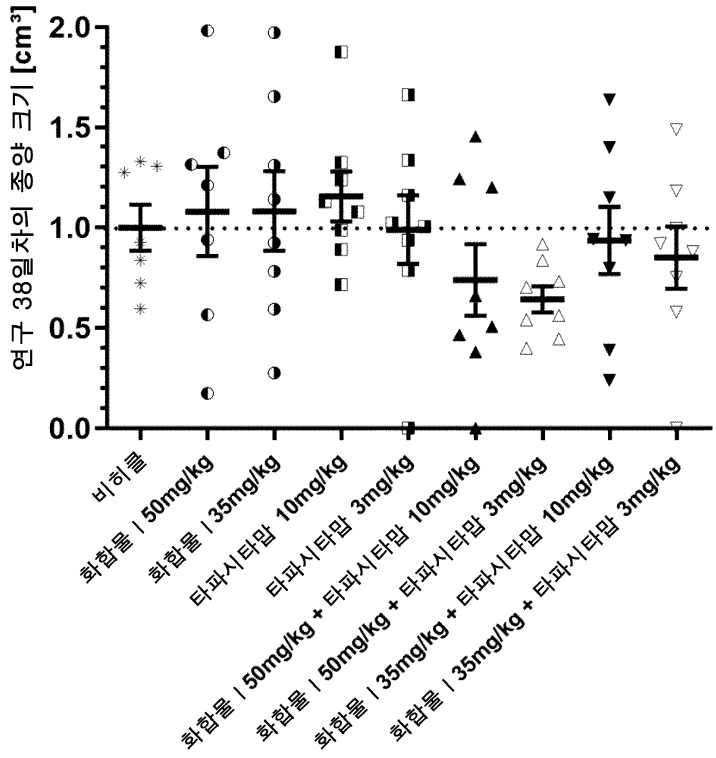
종양 크기 [cm³]
1.5
1.0
0.5
0.0
0
7
14
21
28
35
42
49
종양 세포 주사 후 일수
그룹 01: 비히클 QD / BIW
그룹 02: 화합물 I 50mg/kg QD
그룹 05: 타파시타맙 3mg/kg BIW
그룹 07: 화합물 I 50mg/kg QD + 타파시타맙 3mg/kg BIW
화합물 I p.o.적용
타파시타맙 i.v.처리

도면5b


종양 크기 [cm³]
1.5
1.0
0.5
0.0
0
7
14
21
28
35
42
49
종양 세포 주사 후 일수
그룹 01: 비히클 QD / BIW
그룹 03: 화합물 I 35mg/kg QD
그룹 04: 타파시타맙 10mg/kg BIW
그룹 08: 화합물 I 35mg/kg QD + 타파시타맙 10mg/kg BIW
화합물 I p.o.적용
타파시타맙 i.v.처리

종양 크기 [cm³]
1.5
1.0
0.5
0.0
0
7
14
21
28
35
42
49
종양 세포 주사 후 일수
그룹 01: 비히클 QD / BIW
그룹 02: 화합물 I 50mg/kg QD
그룹 04: 타파시타맙 10mg/kg BIW
그룹 06: 화합물 I 50mg/kg QD + 타파시타맙 10mg/kg BIW
화합물 I p.o.적용
타파시타맙 i.v.처리

도면6


연구 38일차의 종양 크기 [cm³]
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
비히클
화합물 I 50mg/kg
화합물 I 35mg/kg
타파시타맙 10mg/kg
타파시타맙 3mg/kg
화합물 I 50mg/kg + 타파시타맙 10mg/kg
화합물 I 50mg/kg + 타파시타맙 3mg/kg
화합물 I 35mg/kg + 타파시타맙 10mg/kg
화합물 I 35mg/kg + 타파시타맙 3mg/kg

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.