



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0004669
(43) 공개일자 2022년01월11일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 47/68</i> (2017.01) <i>A61K 31/551</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/635</i> (2014.01) <i>A61K 31/706</i> (2006.01)
 <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 35/02</i> (2006.01)
 <i>C07K 16/28</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 47/6849</i> (2017.08)
 <i>A61K 31/551</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7036821
 (22) 출원일자(국제) 2020년04월29일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2021년11월10일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2020/030478
 (87) 국제공개번호 WO 2020/223351
 국제공개일자 2020년11월05일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/839,974 2019년04월29일 미국(US)
 62/860,598 2019년06월12일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 이뮤노젠 아이엔씨
 미국 02451-1477 매사추세츠주 월섬 윈터 스트리트 830</p> <p>(72) 발명자
 아담스 샤를렌
 미국 02451 매사추세츠주 월섬 로즈먼트 예비뉴 45
 슬로스 캘럼 엠
 미국 01880 매사추세츠주 웨이크필드 그린우드 스트리트 72
 즈베이들러-맥케이 패트릭
 미국 01773 매사추세츠주 링컨 올드 컨트리 로드 111</p> <p>(74) 대리인
 특허법인코리아나</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 108 항

(54) 발명의 명칭 **항-CD123 면역접합체를 포함하는 치료적 조합물**

(57) 요약

CD123에 결합하는 면역접합체 (예컨대, IMG632)와 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및/또는 저메틸화제 (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)의 치료적 조합물을 제공한다. 임상 효험 및/또는 감소된 독성을 갖는 혈액학적 악성종양을 치료하기 위해 상기 조합물을 투여하는 방법을 또한 제공한다. CD123에 결합하는 면역접합체 (예컨대, IMG632)를 사용하여 최소 잔존 질환으로서 존재하는 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법을 또한 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/635 (2020.08)

A61K 31/706 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/6803 (2017.08)

A61P 35/02 (2018.01)

C07K 16/2866 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C07K 2317/77 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법으로서, CD123에 결합하는 면역접합체를 치료를 필요로 하는 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 상기 면역접합체는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 BCL-2 억제제, 저메틸화제, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 면역접합체가 BCL-2 억제제와 조합되어 투여되는 것인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 면역접합체가 저메틸화제와 조합되어 투여되는 것인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 면역접합체가 BCL-2 억제제 및 저메틸화제와 조합되어 투여되는 것인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및/또는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편이 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인, 방법.

청구항 7

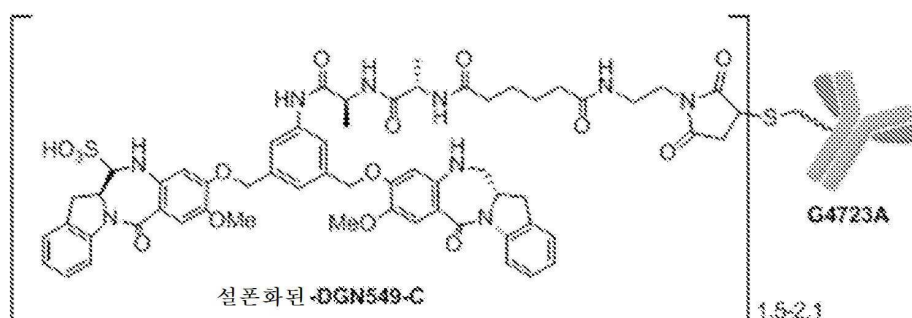
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체가 세포독소를 포함하고, 임의로 상기 세포독소가 DNA-알킬화제이고, 임의로 상기 DNA-알킬화제가 인돌리노-벤조디아제핀 (IGN) DNA-알킬화제인 것인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체가 IMGN632인 것인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체가 다음 구조를 갖는 면역접합체를 포함하는 약학 조성물로 투여되며:



여기서 G4723A가 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 최전선 요법인 것인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체가 정맥내 투여되는 것인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체를 BCL-2 억제제, 저메틸화제 또는 이들의 조합과 함께 투여하여 상승작용적 효과를 나타내는 것인, 방법.

청구항 13

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체 및 BCL-2 억제제의 투여가 면역접합체 단독 또는 BCL-2 억제제 단독의 투여보다 더 많은 독성을 생산하지 않는 것인, 방법.

청구항 14

제1항 및 제3항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체 및 저메틸화제의 투여가 면역접합체 단독 또는 저메틸화제 단독의 투여보다 더 많은 독성을 생산하지 않는 것인, 방법.

청구항 15

제1항 및 제4항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체, BCL-2 억제제 및 저메틸화제의 투여가 면역접합체, BCL-2 억제제 및/또는 저메틸화제의 투여보다 더 많은 독성을 생산하지 않는 것인, 방법.

청구항 16

제1항, 제2항 및 제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체가 21-일 주기에 1회 투여되는 것인, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 면역접합체가 21-일 주기에 1회 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 투여되고, 임의로 상기 용량이 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg인 것인, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 면역접합체가 21-일 주기에 1회 약 0.045 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 면역접합체가 21-일 주기에 1회 약 0.03 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 면역접합체가 21-일 주기에 1회 약 0.015 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 21

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 21-일 주기에 매일 투여되는 것인, 방법.

청구항 22

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 21-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 21-일 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 21-일 주기의 3-21일차에 400 mg의 용량으로 투여

되는 것인, 방법.

청구항 23

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 21-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 21-일 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 21-일 주기의 3-7일차 또는 3-14일차에 400 mg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 24

제1항 및 제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체가 28-일 주기에 1회 투여되는 것인, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 면역접합체가 28-일 주기에 1회 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 투여되고, 임의로 상기 용량이 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg인 것인, 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 면역접합체가 28-일 주기에 1회 약 0.03 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 면역접합체가 28-일 주기에 1회 약 0.045 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 28

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 베네토클락스인 것인, 방법.

청구항 29

제1항, 제2항, 제4항 내지 제21항 및 제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 400 mg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 30

제1항, 제2항, 제4항 내지 제21항 및 제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 200 mg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 31

제23항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 28-일 주기에 매일 투여되는 것인, 방법.

청구항 32

제21항 및 제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 주기의 1-7일차에 매일 투여되는 것인, 방법.

청구항 33

제21항 및 제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 주기의 1-8일차에 매일 투여되는 것인, 방법.

청구항 34

제21항 및 제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 주기의 1-14일차에 매일 투여되는 것인, 방법.

청구항 35

제21항 및 제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 주기의 1-18일차에 매일 투여되는

것인, 방법.

청구항 36

제21항 및 제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 주기의 1-21일차에 매일 투여되는 것인, 방법.

청구항 37

제31항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 주기의 1-28일차에 매일 투여되는 것인, 방법.

청구항 38

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 28-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 28-일 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 28-일 주기의 3-28일차에 400 mg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 39

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 28-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 28-일 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 28-일 주기의 3-7일차 또는 3-14일차에 400 mg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 40

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 28-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 및 28-일 주기의 2-28일차, 2-14일차 또는 2-7일차에 200 mg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 41

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제가 경구 투여되는 것인, 방법.

청구항 42

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체의 투여가 BCL-2 억제제의 투여 개시 6일 후에 개시되는 것인, 방법.

청구항 43

제1항, 제3항 내지 제15항 및 제23항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저메틸화제가 아자시티딘인 것인, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 아자시티딘이 28-일 주기로 투여되는 것인, 방법.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 상기 아자시티딘이 28-일 주기의 1-7일차에 1일 1회 투여되는 것인, 방법.

청구항 46

제43항 또는 제44항에 있어서, 상기 아자시티딘이 28-일 주기의 1-5일차에 1일 1회 투여되는 것인, 방법.

청구항 47

제43항 또는 제44항에 있어서, 상기 아자시티딘이 28-일 주기의 3-7일차에 1일 1회 투여되는 것인, 방법.

청구항 48

제43항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아자시티딘이 약 75 mg/m²의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 49

제43항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아자시티딘이 피하 또는 정맥내 투여되는 것인, 방법.

청구항 50

제1항 및 제3항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저메틸화제가 데시타빈인 것인, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 데시타빈이 정맥내 투여되는 것인, 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 악성종양이 최소 잔존 질환 (MRD)으로서 대상체에 존재하는 것인, 방법.

청구항 53

인간 대상체에서 최소 잔존 질환으로서 존재하는 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 세포 독성제에 연결된 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 항-CD123 면역접합체를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 면역접합체가 약 0.045 mg/kg 내지 약 0.18 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 면역접합체가 약 0.045 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 56

제53항 또는 제54항에 있어서, 약 0.045 mg/kg, 약 0.09 mg/kg, 약 0.135 mg/kg 또는 약 0.18 mg/kg이 대상체에 투여되는 것인, 방법.

청구항 57

제53항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체가 정맥내 투여되는 것인, 방법.

청구항 58

제53항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 악성종양이 백혈병인 것인, 방법.

청구항 59

제53항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체가 21-일 주기에 1회 대상체에 투여되는 것인, 방법.

청구항 60

제16항 내지 제52항 또는 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 1주기 동안인 것인, 방법.

청구항 61

제16항 내지 제52항 또는 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 1주기 초과 동안인 것이고, 임의로 상기 투여가 2주기 이상, 3주기 이상, 4주기 이상, 5주기 이상, 6주기 이상, 7주기 이상, 8주기 이상, 9주기 이상, 또는 10주기 이상 동안인 것이거나, 또는 투여가 약 2-4주기, 약 2-6주기, 약 2-8주기, 약 2-10주기 또는 약 2-12주기 동안인 것인, 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 대상체에 용량-제한 독성이 발생하고 기준선 또는 ≤ 2등급으로 저감된 후 저감된 용량의 면역접합체를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체가 유지 요법으로서 추가로 투여되는 것인, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 유지 요법이 21-일 주기에 1회 면역접합체를 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 유지 요법이 21-일 주기에 1회 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 면역접합체를 투여하는 단계를 포함하고, 임의로 상기 용량이 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg인 것인, 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 상기 유지 요법이 21-일 주기에 1회 약 0.045 mg/kg의 용량으로 면역접합체를 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 67

제1항 내지 제9항, 제11항 내지 제50항 및 제60항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 악성종양이 재발성 혈액학적 악성종양인 것인, 방법.

청구항 68

제1항 내지 제9항, 제11항 내지 제50항 및 제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 악성종양이 불응성 혈액학적 악성종양인 것인, 방법.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 악성종양이 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), B-세포 급성 림프아구성 백혈병 (B-ALL), 아세포 발증기/아세포기(blast crisis/phase)의 만성 골수성 백혈병 (BP-CML) 및 아세포 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN)인 것인, 방법.

청구항 70

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 악성종양이 AML인 것인, 방법.

청구항 71

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 악성종양이 BPDCN인 것인, 방법.

청구항 72

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 악성종양이 ALL인 것인, 방법.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 악성종양이 CD123-발현 혈액학적 악성종양인 것인, 방법.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD123이 투여 전에 혈액학적 악성종양으로부터 수득된 샘플에서 검출되었고, 임의로 상기 CD123이 유세포 분석을 사용하여 검출된 것인, 방법.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 전에 혈액학적 악성종양으로부터 수득된 샘플에서 CD123을 검출하는 단계를 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 악성종양에서 세포의 80% 이상이 CD123을 발현하는 것인, 방법.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD123이 투여 전에 혈액학적 악성종양으로부터 수득된 샘플에서 세포의 80% 이상에서 검출되는 것인, 방법.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 전에 혈액학적 악성종양으로부터 수득된 샘플에서 세포의 80% 이상에서 CD123을 검출하는 단계를 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 79

제1항 내지 제52항 및 제60항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 악성종양이 IMGNG32에 저항성인 것인, 방법.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 악성종양이 다중약물 저항성 1 (MDR1)을 발현하는 것인, 방법.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 악성종양이 P-당단백질 (P-gp)을 발현하는 것인, 방법.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 500/ μ L 초과인 절대 호중구 계수를 갖는 것인, 방법.

청구항 83

제1항 내지 제9항 및 제11항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 하나 이상의 사전 요법 라인, 2개 이상의 사전 요법 라인 또는 3개 이상의 사전 요법 라인을 받은 것인, 방법.

청구항 84

제1항 내지 제9항 및 제11항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 이전에 베네토클락스로 치료된 것인, 방법.

청구항 85

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 이전에 베네토클락스로 치료된 적이 없는 것인, 방법.

청구항 86

제1항 내지 제9항 및 제11항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 이전에 하이오메틸화제 (hyomethylating agent)로 치료된 것인, 방법.

청구항 87

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 이전에 저메틸화제로 치료된 적이 없는 것인, 방법.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 면역접합체의 투여 전에 코르티코스테로이드로 사전 치료되었으며, 임의로 상기 코르티코스테로이드가 디펜히드라민, 아세트아미노펜, 파라세타몰, 텍사메타손 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

청구항 89

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체의 투여 전에 코르티코스테로이드로 대상체를 사전-치료하는 단계를 추가로 포함하고, 임의로 상기 코르티코스테로이드가 디펜히드라민, 아세트아미노펜, 파라세타몰, 텍사메타손 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

청구항 90

제1항 내지 제52항 및 제60항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역접합체, 및 BCL-2 억제제, 저메틸 화제 또는 이들의 조합이 별개의 약학 조성물로 투여되는 것인, 방법.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 인간인 것인, 방법.

청구항 92

인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법으로서, 21-일 주기로 IMGNG32 및 베네토클락스를 치료를 필요로 하는 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 상기 IMGNG32는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 주기의 7일차에 정맥내 투여되고, 상기 베네토클락스는 400 mg의 경구 일일 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, 상기 IMGNG32가 약 0.045 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 94

제92항에 있어서, 상기 IMGNG32가 약 0.03 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 95

인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법으로서, 28-일 주기로 IMGNG32 및 아자시티딘을 치료를 필요로 하는 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 상기 IMGNG32는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 주기의 7일차에 정맥내 투여되고, 상기 아자시티딘은 75 mg/m²의 용량으로 피하 또는 정맥내 투여되는 것인, 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 아자시티딘이 주기의 1-7일차에 투여되는 것인, 방법.

청구항 97

제95항에 있어서, 상기 아자시티딘이 주기의 1-5일차에 투여되는 것인, 방법.

청구항 98

제95항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, IMGNG32가 약 0.045 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 99

제95항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, IMGNG32가 약 0.03 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 100

제95항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, IMG632가 약 0.015 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 101

제95항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 400 mg의 경구 일일 용량으로 베네토클락스를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 102

제92항 내지 제94항 및 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 베네토클락스가 주기의 1-7일차에 투여되는 것인, 방법.

청구항 103

제92항 내지 제94항 및 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 베네토클락스가 주기의 1-8일차에 투여되는 것인, 방법.

청구항 104

제92항 내지 제94항 및 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 베네토클락스가 주기의 1-14일차에 투여되는 것인, 방법.

청구항 105

제92항 내지 제94항 및 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 베네토클락스가 주기의 1-18일차에 투여되는 것인, 방법.

청구항 106

제92항 내지 제94항 및 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 베네토클락스가 주기의 1-21일차에 투여되는 것인, 방법.

청구항 107

제101항에 있어서, 베네토클락스가 주기의 1-28일차에 투여되는 것인, 방법.

청구항 108

제92항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액학적 악성종양이 AML, BPDCN 또는 ALL인 것인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 발명의 분야

[0002] 본 발명의 분야는 일반적으로 혈액학적 악성종양의 치료에서 조합물의 용도로서의 항-CD123 면역접합체와 저메틸화제 (HMA) 및/또는 B-세포 백혈병/림프종-2 (BCL-2) 길항제의 조합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 암은 선진국에서 주요 사망 원인 중 하나이며, 미국에서만 연간 100만 명이 넘는 사람들이 암 진단을 받고 500,000명이 사망한다. 전반적으로 3명 중 1명 초과가 일생 동안 일부 형태의 암에 걸릴 것으로 추정된다.

[0004] CD123은 인터루킨-3 수용체의 알파-서브유닛 (IL-3R α)이다. CD123 발현은 정상 조혈 줄기 세포 상에서 낮다 (Testa *et al.*, *Biomark Res.*, 10;2(1):4.(2014), Jordan *et al.*, *Leukemia*, 14(10):1777-84 (2000)). 그러나, CD123은 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), B-세포 급성 림프아구성 백혈병 (B-ALL), 아세포 발증기/아세포기(blast crisis/phase)의 만성 골수성 백혈병 (BP-CML) 및 아세포 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN)을 비롯한 골수성 및 림프성 기원 둘 모두의 다중 혈액학적 악성종양에서 과발현된다 (Testa 2014). 인터루킨-3는 활성화된 T-림프구에 의해 생산된다. IL-3는 다른 성장 인자와 함께 골수에서 광범위한 조혈 세포의 발달을 자극하고 이의 생존을 매개한다 (Testa 2014). 정상 조혈 줄기 세포의 CD123 수준은 매우 낮

지만, 초기의 공통 골수성 전구세포는 더 높은 CD123 수준을 발현한다 (Testa 2014, Jordan 2000). 정상 조직에서 CD123의 중간 내지 높은 발현은 희귀한 백혈구 집단, 예컨대, 형질세포양 수지상 세포 및 호염기구로 제한된다 (Jordan 2000, Testa 2014).

[0005] 급성 골수성 백혈병은 성인에서 가장 흔한 형태의 급성 백혈병이며, 미국에서 백혈병으로 인한 사망자의 가장 많은 수를 차지한다. 2017년에, 연간 21,380명이 AML로 진단되고 10,590명의 환자가 이 질환으로 사망할 것으로 추정된다 (Siegel *et al.*, *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30 (2017)). 중앙값 진단 연령은 66세이다. AML에서 최전선 화학요법은 60세 이하 환자의 70%-80% 및 더 고령 환자의 대략 50%에서 완전 반응 (CR)을 유도하는 것으로 보고되었다. "적합한" 환자는 집중 치료를 용인할 수 있고, 종종 더 젊으며 (< 60세), 전형적으로 시타라빈 및 안트라사이클린, 전형적으로 다우노루비신의 조합인 "7 + 3"으로 1 내지 2주기의 유도를 받는 것으로 판단된다. 그 후, 이러한 적합한 환자는 1회 이상의 주기 동안 고-용량 시타라빈을 받을 수 있고, 줄기 세포 이식을 받을 수 있다. 표준 유도 및 유도-후 요법은 대략 1년의 중앙값 관해 기간 및 환자의 25%-35%에서 잠재적인 치유를 초래한다. 종종 더 고령의 "부적합한" 환자는 전형적으로 저메틸화제인 베네토클락스, 아자시티딘을 받는다. 대부분의 AML 환자는 결국 재발할 것이며, AML 구제 양생법은 유의한 독성과 함께 불량한 결과를 제공한다. 따라서, 이 재발된 집단에서 제한된 독성을 갖는 신규 요법이 필요하다.

[0006] 아세포 형질세포양 수지상 세포 신생물은 골수성 수지상 세포 전구체로부터 유래된 희귀하고 공격적인 혈액학적 악성종양이며, 이는 종종 림프절, 혈액 및 골수 관여 이외에 피부 병변으로 나타난다. 다른 마커 중에서, CD4, CD56 및 CD123 발현을 특징으로 하는 BPDCN 아세포는 높은 수준의 CD123을 발현한다. 불행히도, BPDCN에 대한 표준 케어는 없으며, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 및 AML 양생법 둘 모두는 최전선 치료에 사용되고 있다. 최전선 질환에서 47%-86%의 CR 율에도 불구하고, 중앙값 전체 생존은 대략 12-16개월이다. BPDCN 환자의 대부분은 결국 표준 치료 옵션 없이 재발할 것이다.

[0007] 급성 림프아구성 백혈병은 림프절, 혈액 및 골수 관여와 함께 종종 나타나는 림프구 전구체로부터 유래된 희귀하고 공격적인 혈액학적 악성종양이다. B-세포 급성 림프아구성 백혈병 및 일부 T-세포 급성 림프아구성 백혈병 아세포는 AML 아세포와 유사한 수준으로 CD123을 발현한다. 초기 관해율은 높지만, 장기간 생존율은 60세 미만 연령의 환자의 경우 35-40%, 더 고령 환자의 경우 10% 미만이다 (Goldstone 2008). 재발성 ALL 환자는 여러 화학요법 옵션뿐만 아니라 미국 식품의약국-승인된 항-CD19 이중특이적 블리나투모맵을 이용한 면역요법을 갖는다. 그러나, 이러한 환자의 장기간 생존은 여전히 열악하다.

[0008] 현재 이용가능한 치료제가 많은 혈액학적 악성종양을 치료할 수 없다는 점을 감안할 때, 보다 효과적인 개입이 필요하다.

발명의 내용

[0009] 발명의 간단한 요약

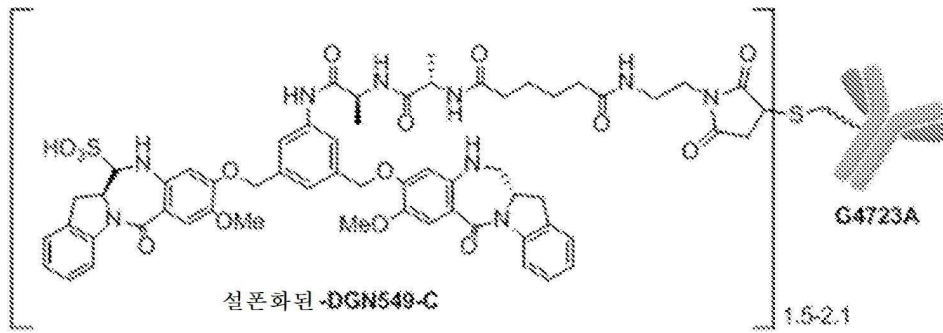
[0010] 본원은 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)와 BCL-2 억제제 및/또는 저메틸화제의 조합물을 제공한다. 본원은 또한, 이러한 조합을 사용하여 암 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

[0011] 특정 예에서, 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 CD123에 결합하는 면역접합체를 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 면역접합체는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 BCL-2 억제제, 저메틸화제 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 예에서, 면역접합체는 BCL-2 억제제와 조합하여 투여된다. 특정 예에서, 면역접합체는 저메틸화제와 조합하여 투여된다. 특정 예에서, 면역접합체는 BCL-2 억제제 및 저메틸화제와 조합하여 투여된다.

[0012] 특정 예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및/또는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 불변 영역 및/또는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0013] 특정 예에서, 면역접합체는 세포독소를 포함한다. 특정 예에서, 세포독소는 DNA-알킬화제이다. 특정 예에서, DNA-알킬화제는 인돌리노-벤조디아제핀 (IGN) DNA-알킬화기(alkylator)이다. 특정 예에서, 면역접합체는 펩티드

링커를 포함한다. 특정 예에서, 면역접합체는 IMG632이다. 특정 예에서, 면역접합체는 다음의 구조를 갖는 면역접합체를 포함하는 약학 조성물로 투여되며,



- [0014]
- [0015] 여기서 G4723A는 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0016] 특정 예에서, 투여는 최전선 요법이다. 특정 예에서, 면역접합체는 정맥내 투여된다.
- [0017] 특정 예에서, BCL-2 억제제, 저메틸화제 또는 이들의 조합과 면역접합체의 투여는 상승작용적 효과를 생산한다. 특정 예에서, 면역접합체 및 BCL-2 억제제의 투여는 면역접합체 단독 또는 BCL-2 억제제 단독 투여보다 더 많은 독성을 생산하지 않는다. 특정 예에서, 면역접합체 및 저메틸화제의 투여는 면역접합체 단독 또는 저메틸화제 단독 투여보다 더 많은 독성을 생산하지 않는다. 특정 예에서, 면역접합체, BCL-2 억제제 및 저메틸화제의 투여는 면역접합체, BCL-2 억제제 및/또는 저메틸화제의 투여보다 더 많은 독성을 생산하지 않는다.
- [0018] 특정 예에서, 면역접합체는 21-일 주기에 1회 투여된다. 특정 예에서, 면역접합체는 21-일 주기에 1회 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, 면역접합체는 21-일 주기에 1회 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg이다. 특정 예에서, 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.135 mg/kg이다. 특정 예에서, 용량은 약 0.045 mg/kg이다. 특정 예에서, 용량은 약 0.03 mg/kg이다.
- [0019] 특정 예에서, 면역접합체는 21-일 주기에 3회 투여된다. 특정 예에서, 21-일 주기에 투여되는 면역접합체의 총량은 약 0.045 mg/kg, 약 0.09 mg/kg 또는 약 0.18 mg/kg이다. 특정 예에서, 21-일 주기에 투여되는 면역접합체의 총량은 약 0.135 mg/kg이다. 특정 예에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 면역접합체가 21-일 주기에 각각 3회 투여된다. 특정 예에서, 약 0.015 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 또는 약 0.06 mg/kg이 21-일 주기에 각각 3회 투여된다. 특정 예에서, 약 0.045 mg/kg이 21-일 주기에 각각 3회 투여된다. 특정 예에서, 면역접합체의 제1 투여는 21-일 주기의 7일차에 있다. 특정 예에서, 면역접합체의 제2 투여는 21-일 주기의 10일차에 있다. 특정 예에서, 제3 투여는 21-일 주기의 14일차에 있다. 특정 예에서, 제1, 제2 및 제3 투여는 각자 21-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에 있다.
- [0020] 특정 예에서, BCL-2 억제제는 베네토클라스이다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 400 mg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 베네토클라스이다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 200 mg의 용량으로 투여된다.
- [0021] 특정 예에서, BCL-2 억제제는 21-일 주기에 매일 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 21-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 21-일 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 21-일 주기의 3-21일차에 400 mg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 21-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 21-일 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 21-일 주기의 3-7일차 또는 3-14일차에 400 mg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 21-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 및 21-일 주기의 2-21일차, 2-14일차 또는 2-7일차에 200 mg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 21-일 주기의 1-7일차에 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 21-일 주기의 1-8일차에 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 21-일 주기의 1-14일차에 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 21-일 주기의 1-21일차에 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 경구 투여된다.
- [0022] 특정 예에서, 면역접합체의 투여는 BCL-2 억제제의 투여 개시 6일 후에 개시된다.
- [0023] 특정 예에서, 면역접합체는 28-일 주기에 1회 투여된다. 특정 예에서, 면역접합체는 28-일 주기에 1회 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, 면역접합체는 28-일 주기에 1회 약 0.015 mg/kg

내지 약 0.135 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg이다. 특정 예에서, 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.135 mg/kg이다. 특정 예에서, 용량은 약 0.045 mg/kg이다. 특정 예에서, 용량은 약 0.03 mg/kg이다.

[0024] 특정 예에서, 면역접합체는 28-일 주기에 3회 투여된다. 특정 예에서, 28-일 주기에 투여되는 면역접합체의 총량은 약 0.045 mg/kg, 약 0.09 mg/kg 또는 약 0.18 mg/kg이다. 특정 예에서, 28-일 주기에 투여되는 면역접합체의 총량은 약 0.135 mg/kg이다. 특정 예에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 면역접합체가 28-일 주기에 각각 3회 투여된다. 특정 예에서, 약 0.015 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 또는 약 0.06 mg/kg의 면역접합체가 28-일 주기에 각각 3회 투여된다. 특정 예에서, 약 0.135 mg/kg의 면역접합체가 28-일 주기에 각각 3회 투여된다. 특정 예에서, 면역접합체의 제1 투여는 28-일 주기의 7일차에 있다. 특정 예에서, 면역접합체의 제2 투여는 28-일 주기의 10일차에 있다. 특정 예에서, 면역접합체의 제3 투여는 28-일 주기의 14일차에 있다. 특정 예에서, 면역접합체의 제1, 제2 및 제3 투여는 각자 28-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에 있다.

[0025] 특정 예에서, BCL-2 억제제는 베네토클락스이다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 400 mg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 200 mg의 용량으로 투여된다.

[0026] 특정 예에서, BCL-2 억제제는 28-일 주기에 매일 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 28-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 28-일 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 28-일 주기의 3-28일차에 400 mg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 28-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 28-일 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 28-일 주기의 3-7일차 또는 3-14일차에 400 mg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 28-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 28-일 주기의 2-28일차, 2-14일차 또는 2-7일차에 200 mg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 28-일 주기의 1-7일차에 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 28-일 주기의 1-8일차에 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 28-일 주기의 1-14일차에 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 28-일 주기의 1-18일차에 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 28-일 주기의 1-21일차에 투여된다. 특정 예에서, BCL-2 억제제는 21-일 주기의 1-28일차에 투여된다.

[0027] 특정 예에서, BCL-2 억제제는 경구 투여된다. 특정 예에서, 면역접합체의 투여는 BCL-2 억제제의 투여 개시 6일 후에 개시된다.

[0028] 특정 예에서, 저메틸화제는 아자시티딘이다. 특정 예에서, 아자시티딘은 28-일 주기에 투여된다. 특정 예에서, 아자시티딘은 28-일 주기의 1-7일차에 1일 1회 투여된다. 특정 예에서, 아자시티딘은 28-일 주기의 3-7일차에 1일 1회 투여된다. 특정 예에서, 아자시티딘은 28-일 주기의 1-5일차에 1일 1회 투여된다. 특정 예에서, 아자시티딘은 약 75 mg/m²의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, 아자시티딘은 피하 투여된다. 특정 예에서, 아자시티딘은 정맥내 투여된다.

[0029] 특정 예에서, 저메틸화제는 데시타빈이다. 특정 예에서, 데시타빈은 정맥내 투여된다.

[0030] 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 최소 잔존 질환 (MRD)으로서 대상체에 존재한다.

[0031] 특정 예에서, 인간 대상체에서 최소 잔존 질환으로서 존재하는 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 세포독성제에 연결된 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 항-CD123 면역접합체를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 특정 예에서, 면역접합체는 약 0.045 mg/kg 내지 약 0.18 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, 약 0.045 mg/kg, 약 0.09 mg/kg, 약 0.135 mg/kg 또는 약 0.18 mg/kg이 대상체에 투여된다. 특정 예에서, 약 0.045 mg/kg이 대상체에 투여된다. 특정 예에서, 약 0.03 mg/kg이 대상체에 투여된다. 특정 예에서, 면역접합체는 정맥내 투여된다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 백혈병이다. 특정 예에서, 면역접합체는 21-일 주기에 1회 대상체에 투여된다.

[0032] 특정 예에서, 투여는 1주기 동안인 것이다. 특정 예에서, 투여는 1주기 초과 동안인 것이다. 특정 예에서, 투여는 2주기 이상, 3주기 이상, 4주기 이상, 5주기 이상, 6주기 이상, 7주기 이상, 8주기 이상, 9주기 이상 또는 10주기 이상 동안인 것이다. 특정 예에서, 투여는 약 2-4주기, 약 2-6주기, 약 2-8주기, 약 2-10주기 또는 약 2-12주기 동안인 것이다.

[0033] 특정 예에서, 방법은 대상체에서 용량-제한 독성이 발생하고 기준선 또는 ≤ 2등급으로 저감된 후 저감된 용량의 면역접합체를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0034] 특정 예에서, 면역접합체는 유지 요법으로서 추가로 투여된다.

- [0035] 특정 예에서, 유지 요법은 21-일 주기에 1회 면역접합체를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 예에서, 유지 요법은 21-일 주기에 1회 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 면역접합체를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 예에서, 유지 요법은 21-일 주기에 1회 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg의 용량으로 면역접합체를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 예에서, 유지 요법은 21-일 주기에 1회 0.015 mg/kg의 용량으로 면역접합체를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 예에서, 유지 요법은 21-일 주기에 1회 약 0.045 mg/kg의 용량으로 면역접합체를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 예에서, 유지 요법은 21-일 주기에 1회 약 0.03 mg/kg의 용량으로 면역접합체를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 예에서, 유지 요법은 21-일 주기에 1회 약 0.09 mg/kg의 용량으로 면역접합체를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 예에서, 유지 요법은 21-일 주기에 1회 약 0.135 mg/kg의 용량으로 면역접합체를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 예에서, 유지 요법은 21-일 주기에 3회 면역접합체를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 예에서, 유지 요법 동안, 21-일 주기에 투여되는 면역접합체의 총량은 약 0.045 mg/kg, 약 0.09 mg/kg 또는 약 0.18 mg/kg이다. 특정 예에서, 유지 요법 동안, 21-일 주기에 투여되는 면역접합체의 총량은 약 0.135 mg/kg이다. 특정 예에서, 유지 요법 동안 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 면역접합체가 21-일 주기에 각각 3회 투여된다. 특정 예에서, 유지 요법 동안 약 0.015 mg/kg의 면역접합체가 21-일 주기에 각각 3회 투여된다. 특정 예에서, 유지 요법 동안 약 0.03 mg/kg의 면역접합체가 21-일 주기에 각각 3회 투여된다. 특정 예에서, 유지 요법 동안 약 0.045 mg/kg의 면역접합체가 21-일 주기에 각각 3회 투여된다. 특정 예에서, 유지 요법 동안 약 0.06 mg/kg의 면역접합체가 21-일 주기에 각각 3회 투여된다.
- [0036] 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 혈액학적 악성종양이다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 혈액학적 악성종양이다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), B-세포 급성 림프아구성 백혈병 (B-ALL), 아세포 발증기/아세포기의 만성 골수성 백혈병 (BP-CML) 및 아세포 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN)이다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 AML이다. 특정 예에서, AML은 재발성 AML이다. 특정 예에서, AML은 불응성 AML이다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 BPDCN이다. 특정 예에서, BPDCN은 재발성 BPDCN이다. 특정 예에서, BPDCN은 재발성 BPDCN이다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 ALL이다. 특정 예에서, ALL은 재발성 ALL이다. 특정 예에서, ALL은 불응성 ALL이다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 만성 골수단구성 백혈병 (CMML)이다. 특정 예에서, CMML은 재발성 CMML이다. 특정 예에서, CMML은 불응성 CMML이다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 골수섬유증 (MF)이다. 특정 예에서, MF는 재발성 MF이다. 특정 예에서, MF는 불응성 MF이다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 골수이형성 증후군 (MDS)이다. 특정 예에서, MDS는 재발성 MDS이다. 특정 예에서, MDS는 불응성 MDS이다.
- [0037] 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 CD123-발현 혈액학적 악성종양이다. 특정 예에서, CD123은 투여 전에 혈액학적 악성종양으로부터 획득된 샘플에서 검출되었다. 특정 예에서, CD123은 유세포 분석을 사용하여 검출되었다. 특정 예에서, 방법은 투여 전에 혈액학적 악성종양으로부터 획득된 샘플에서 CD123을 검출하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0038] 특정 예에서, 혈액학적 악성종양의 세포의 80% 이상은 CD123을 발현한다. 특정 예에서, CD123은 투여 전에 혈액학적 악성종양으로부터 획득된 샘플에서 세포의 적어도 80%에서 검출되었다. 특정 예에서, 방법은 투여 전에 혈액학적 악성종양으로부터 획득된 샘플에서 세포의 80% 이상에서 CD123을 검출하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0039] 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 IMGNG32에 저항성이다.
- [0040] 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 다중약물 저항성 1 (MDR1)을 발현한다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 P-당단백질 (P-gp)을 발현한다. 특정 예에서, 대상체는 500/ μ L 초과와 절대 호중구 계수를 갖는다.
- [0041] 특정 예에서, 대상체는 하나 이상의 사전 요법 라인을 받았다. 특정 예에서, 대상체는 2개 이상의 사전 요법 라인을 받았다. 특정 예에서, 대상체는 3개 이상의 사전 요법 라인을 받았다. 특정 예에서, 암은 이전에 베네토클락스로 치료되었다. 특정 예에서, 암은 이전에 베네토클락스로 치료된 적이 없다. 특정 예에서, 이전에 하이오메틸화제(hyomethylating agent)로 치료되었다. 특정 예에서, 암은 이전에 저메틸화제로 치료된 적이 없다.
- [0042] 특정 예에서, 대상체는 면역접합체의 투여 전에 코르티코스테로이드로 사전치료되었다. 일부 예에서, 방법은 면역접합체의 투여 전에 코르티코스테로이드로 대상체를 사전-치료하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 예에서, 코르티코스테로이드는 디펜히드라민, 아세트아미노펜, 파라세타몰, 텍사메타손 또는 이들의 조합이다.
- [0043] 특정 예에서, 면역접합체, 및 BCL-2 억제제, 저메틸화제 또는 이들의 조합은 별개의 약학 조성물로 투여된다.
- [0044] 특정 예에서, 면역접합체, 및 BCL-2 억제제, 저메틸화제 또는 이들의 조합은 별개의 약학 조성물로 투여된다.

- [0045] 특정 예에서, 대상체는 인간이다.
- [0046] 특정 예에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 21-일 주기로 IMG632 및 베네토클락스를 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMG632는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량 (임의로 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg임)으로 주기의 7일차에 정맥내 투여되며, 베네토클락스는 주기 1일차에 100 mg의 용량으로, 주기 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 주기의 3-21일차에 400 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0047] 특정 예에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 21-일 주기로 IMG632 및 베네토클락스를 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMG632는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg의 용량 (임의로 용량은 약 0.135 mg/kg임)으로 주기의 7일차에 정맥내 투여되며, 베네토클락스는 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 주기 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 주기의 3-21일차에 400 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0048] 특정 예에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 21-일 주기로 IMG632 및 베네토클락스를 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMG632는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량 (임의로 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg임)으로 주기의 7일차에 정맥내 투여되며, 베네토클락스는 400 mg의 경구 일일 용량으로 투여된다.
- [0049] 특정 예에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 21-일 주기로 IMG632 및 베네토클락스를 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMG632는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 주기의 7일차에 정맥내 투여되며, 베네토클락스는 400 mg의 경구 일일 용량으로 투여된다. 특정 예에서, 베네토클락스(veneoclax)는 21-일 주기의 1-7일차에 투여된다. 특정 예에서, 베네토클락스는 21-일 주기의 1-8일차에 투여된다. 특정 예에서, 베네토클락스는 21-일 주기의 1-14일차에 투여된다. 특정 예에서, 베네토클락스는 21-일 주기의 1-18일차에 투여된다. 특정 예에서, 베네토클락스는 21-일 주기의 1-21일차에 투여된다. 특정 예에서, IMG632는 약 0.045 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, IMG632는 약 0.03 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, IMG632는 약 0.015 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0050] 특정 예에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 21-일 주기로 IMG632 및 베네토클락스를 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMG632는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg의 용량 (임의로 용량은 약 0.135 mg/kg임)으로 주기의 7일차에 정맥내 투여되며, 베네토클락스는 400 mg의 경구 일일 용량으로 투여된다.
- [0051] 특정 예에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 21-일 주기로 IMG632 및 베네토클락스를 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMG632는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 용량 (임의로 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 또는 약 0.06 mg/kg임)으로 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에 정맥내 투여되며, 베네토클락스는 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 주기의 3-21일차에 400 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0052] 특정 예에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 21-일 주기로 IMG632 및 베네토클락스를 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMG632는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 용량 (임의로 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 또는 약 0.06 mg/kg임)으로 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에 정맥내 투여되며, 베네토클락스는 400 mg의 경구 일일 용량으로 투여된다.
- [0053] 특정 예에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 28-일 주기로 IMG632 및 아자시티딘을 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMG632는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 주기의 7일차에 정맥내 투여되며, 임의로 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg이고, 아자시티딘은 주기의 1-7일차에 75 mg/m²의 용량으로 피하 또는 정맥내 투여된다.
- [0054] 특정 예에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 28-일 주기로 IMG632 및 아자시티딘을 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMG632는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 주기의 7일차에 정맥내 투여되며, 임의로 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg이고, 아자시티딘은 75 mg/m²의 용량으로 피하 또는 정맥내 투여된다. 특정 예에서, 아자시티딘은 주기의 1-7일차에 투여된다. 특정 예에서, 아자시티딘은 주기의 1-5일차에 투여된다. 특정 예에서, IMG632는 약 0.045 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, IMG632는 약 0.03 mg/kg의 용량으로 투여된다.

- [0055] 특정 예에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하기 위한 방법은 28-일 주기로 IMGNG32 및 아자시티딘을 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMGNG32는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg의 용량으로 주기의 7일차에 정맥내 투여되며, 임의로 용량은 약 0.135 mg/kg이고, 아자시티딘은 주기의 1-7일차에 75 mg/m²의 용량으로 피하 또는 정맥내 투여된다.
- [0056] 특정 예에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 28-일 주기로 IMGNG32 및 아자시티딘을 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMGNG32는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 용량으로 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에 정맥내 투여되며, 임의로 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 또는 약 0.06 mg/kg이고, 아자시티딘은 주기의 1-7일차에 75 mg/m²의 용량으로 피하 또는 정맥내 투여된다.
- [0057] 특정 예에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 28-일 주기로 IMGNG32 및 아자시티딘을 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMGNG32는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 용량으로 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에 정맥내 투여되며, 아자시티딘은 75 mg/m²의 용량으로 피하 또는 정맥내 투여된다. 특정 예에서, 아자시티딘은 주기의 1-7일차에 투여된다. 특정 예에서, 아자시티딘은 주기의 1-5일차에 투여된다. 특정 예에서, IMGNG32는 약 0.045 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 예에서, IMGNG32는 약 0.03 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0058] 특정 예에서, 방법은 베네토클라스를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 예에서, 베네토클라스는 28-일 주기의 1-7일차에 투여된다. 특정 예에서, 베네토클라스는 28-일 주기의 1-8일차에 투여된다. 특정 예에서, 베네토클라스는 28-일 주기의 1-14일차에 투여된다. 특정 예에서, 베네토클라스는 28-일 주기의 1-18일차에 투여된다. 특정 예에서, 베네토클라스는 28-일 주기의 1-21일차에 투여된다. 특정 예에서, 베네토클라스는 28-일 주기의 1-28일차에 투여된다.
- [0059] 특정 예에서, 방법은 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 주기의 3-28일차에 400 mg의 용량으로 베네토클라스를 경구 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 예에서, 방법은 400 mg의 경구 일일 용량으로 베네토클라스를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0060] 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 AML이다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 BPCDN이다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 ALL이다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 만성 골수단구성 백혈병 (CMML)이다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 골수섬유증 (MF)이다. 특정 예에서, 혈액학적 악성종양은 골수이형성 증후군 (MDS)이다.

도면의 간단한 설명

- [0061] 도 1a는 IMGNG32에 대한 화학 구조를 도시한다. IMGNG32는 소듐 바이실과이트에서 세포독성 페이로드 DGN549-C에 연결된 항-CD123 G4723A 항체를 함유하는 면역접합체를 포함하는 조성물이다. 조성물에서 면역접합체의 대부분은 도 1a에 도시된 설폰화된 버전으로 존재한다.
- 도 1b는 IMGNG32 조성물에 또한 존재할 수 있는, 세포독성 페이로드 DGN549-C (모노-이민 구조)에 연결된 항-CD123 G4723A 항체를 함유하는 면역접합체의 설폰화되지 않은 형태를 도시한다.
- 도 2a는 3개의 급성 골수성 백혈병 (AML)(EOL-1, MV4-11, KG-1) 세포주에 대한 광범위한 용량의 IMGNG32의 항종양 활성을 도시한다.
- 도 2b는 3개의 AML (EOL-1, MV4-11, KG-1) 세포주에 대한 광범위한 용량의 베네토클라스의 항종양 활성을 도시한다.
- 도 2c는 4개의 AML (EOL-1, MV4-11, KG-1, Molm-13) 세포주에 대한 보다 좁은 범위의 용량의 IMGNG32의 항종양 활성을 도시한다.
- 도 2d는 4개의 AML (EOL-1, MV4-11, KG-1, Molm-13) 세포주에 대한 보다 좁은 범위의 용량의 베네토클라스의 항종양 활성을 도시한다.
- 도 3a는 EOL-1 세포주에 대한 IMGNG32 및 증가하는 용량의 베네토클라스 (0.625 nM, 1.25 nM, 2.5 nM, 5 nM, 10 nM, 20 nM)의 항종양 활성을 도시한다.
- 도 3b는 MV4-11 세포주에서 IMGNG32 및 증가하는 용량의 베네토클라스 (0.625 nM, 1.25 nM, 2.5 nM, 5 nM, 10

nM, 20 nM)의 항종양 활성을 도시한다.

도 3c는 KG-1 세포주에서 IMGN632 및 증가하는 용량의 베네토클락스 (0.625 nM, 1.25 nM, 2.5 nM, 5 nM, 10 nM, 20 nM)의 항종양 활성을 도시한다.

도 3d는 Molm-13 세포주에서 IMGN632 및 증가하는 용량의 베네토클락스 (0.625 nM, 1.25 nM, 2.5 nM, 5 nM, 10 nM, 20 nM)의 항종양 활성을 도시한다.

도 4a는 EOL-1 세포주에서 용량의 함수로서 IMGN632 및 베네토클락스의 조합에 대한 조합 효험 판독을 도시한다.

도 4b는 EOL-1 세포주에서 치료 효과의 함수로서 IMGN632 및 베네토클락스의 조합에 대한 조합 효험 판독을 도시한다.

도 4c는 EOL-1 세포주에서 정규화된 규모에서 예상되는 용량-효과에 대한 IMGN632 및 베네토클락스의 조합에 대한 조합 효험 판독을 도시한다.

도 4d는 MV4-11 세포주에서 용량의 함수로서 IMGN632 및 베네토클락스의 조합에 대한 조합 효험 판독을 도시한다.

도 4e는 MV4-11 세포주에서 치료 효과의 함수로서 IMGN632 및 베네토클락스의 조합에 대한 조합 효험 판독을 도시한다.

도 4f는 MV4-11 세포주에서 정규화된 규모에서 예상되는 용량-효과에 대한 IMGN632 및 베네토클락스의 조합에 대한 조합 효험 판독을 도시한다.

도 4g는 KG-1 세포주에서 용량의 함수로서 IMGN632 및 베네토클락스의 조합에 대한 조합 효험 판독을 도시한다.

도 4h는 KG-1 세포주에서 치료 효과의 함수로서 IMGN632 및 베네토클락스의 조합에 대한 조합 효험 판독을 도시한다.

도 4i는 KG-1 세포주에서 정규화된 규모에서 예상되는 용량-효과에 대한 IMGN632 및 베네토클락스의 조합에 대한 조합 효험 판독을 도시한다.

도 4j는 Molm-13 세포주에서 용량의 함수로서 IMGN632 및 베네토클락스의 조합에 대한 조합 효험 판독값을 도시한다.

도 4k는 Molm-13 세포주에서 치료 효과의 함수로서 IMGN632 및 베네토클락스의 조합에 대한 조합 효험 판독값을 도시한다.

도 4l은 Molm-13 세포주에서 정규화된 규모에서 예상되는 용량-효과에 대한 IMGN632 및 베네토클락스의 조합에 대한 조합 효험 판독을 도시한다.

도 5는 EOL-1 세포주의 접종 후 일수의 함수로서 중앙값 종양 부피 (mm^3)를 플롯팅함으로써 IMGN632 단독 ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 또는 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$), 베네토클락스 단독 (QDx28; $100 \text{ mg}/\text{kg}$), 및 IMGN632 ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 또는 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$) 및 베네토클락스 (QDx28; $100 \text{ mg}/\text{kg}$)의 조합의 단일 용량의 생체내 효험을 도시한다.

도 6은 KG-1 세포주의 접종 후 일수의 함수로서 중앙값 종양 부피 (mm^3)를 플롯팅함으로써 IMGN632 단독 (QWx3; $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 또는 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$), 베네토클락스 단독 (QDx28; $100 \text{ mg}/\text{kg}$), 및 IMGN632 (QWx3; $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 또는 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$) 및 베네토클락스 (QDx28; $100 \text{ mg}/\text{kg}$)의 조합의 생체내 효험을 도시한다.

도 7은 Molm-3 종양 세포 접종 후 시간의 함수로서 마우스의 생존을 도시한다. 마우스는 3개의 상이한 투약 일정에 따라 IMGN632 단독 (QWx3, $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$), 아자시티딘 단독 (QDx5; $3.5 \text{ mg}/\text{kg}$), 또는 IMGN632 (QWx3; $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$) 및 아자시티딘 (QDx5; $3.5 \text{ mg}/\text{kg}$)의 조합을 받았다.

도 8은 Molm-3 종양 세포 접종 후 시간의 함수로서 마우스의 생존을 도시한다. 마우스는 3개의 상이한 투약 일정에 따라 IMGN632 단독 (QWx3; $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$), 데시타빈 단독 (QDx5; $0.75 \text{ mg}/\text{kg}$), 또는 IMGN632 (QWx3; $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$) 및 데시타빈 단독 (QDx5; $0.75 \text{ mg}/\text{kg}$)의 조합을 받았다.

도 9는 EOL-1 세포주의 접종 후 일수의 함수로서 중앙값 종양 부피 (mm^3)를 플롯팅함으로써 IMGN632 단독 ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$), 베네토클락스 (QDx28, $100 \text{ mg}/\text{kg}$) 및 아자시티딘 (QDx5, $3 \text{ mg}/\text{kg}$), 또는 IMGN632 ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$)와 베네토

클락스 (QDx28; 100 mg/kg) 및 아자시티딘 (QDx5; 3 mg/kg)의 조합의 단일 용량의 생체내 효험을 도시한다.

도 10a 및 10b는 Molm-3 종양 세포 접종 후 시간의 함수로서 마우스의 생존을 도시한다. 마우스는 IMG632 단독 (QWx3), 베네토클락스 (QDx28) 및 아자시티딘 (QDx5), 또는 IMG632 (QWx3)와 베네토클락스 (QDx28) 및 아자시티딘 (QDx5)의 조합을 투여받았다.

도 11은 MV4-11 종양 세포 접종 후 시간의 함수로서 마우스의 생존을 도시한다. 마우스는 IMG632 단독 (QWx3), 베네토클락스 (QDx28) 및 아자시티딘 (QDx5), 또는 IMG632 (QWx3)와 베네토클락스 (QDx28) 및 아자시티딘 (QDx5)의 조합을 투여받았다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] 본 발명은 항-CD123 면역접합체와 저메틸화제 (HMA) 및/또는 B-세포 백혈병/림프종-2 (BCL-2) 길항제의 조합물 및 혈액학적 악성종양의 치료에서의 상기 조합물의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 최소 잔존 질환으로서 존재하는 혈액학적 악성종양의 치료를 위한 항-CD123 면역접합체 (임의로 HMA 및/또는 BCL-2 길항제와 조합)를 제공한다.

[0063] I. 정의

[0064] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어 및 어구가 하기에 정의된다.

[0065] 본원에서 상호교환적으로 사용된 용어 "IL-3R α ", "인터루킨-3 수용체 알파" 및 "CD123"은 달리 명시되지 않는 한, 천연 CD123 폴리펩티드 및 CD123 폴리펩티드의 아이소폼을 비제한적으로 포함하는 포유동물 CD123 폴리펩티드를 지칭한다. 이 용어는 "전장", 가공되지 않은 CD123 폴리펩티드뿐만 아니라 세포 내에서 가공된 결과 생성되는 임의의 형태의 CD123 폴리펩티드를 포함한다. 이 용어는 또한 CD123의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 및 대립유전자 변이체에 의해 코딩된 변이체를 포함한다. 본원에 기재된 CD123 폴리펩티드는 다양한 공급원, 예컨대, 인간 조직 유형 또는 다른 공급원으로부터 단리되거나, 재조합 또는 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 구체적으로 지시된 경우, "CD123"은 CD123 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 인간 CD123 서열은 알려져 있으며, 예를 들어, NCBI 참조 번호 NP_002174 & NM_002183 (인간 CD123 변이체 1에 대한 단백질 및 핵산 서열), 및 NP_001254642 & NM_001267713 (인간 CD123 변이체 2에 대한 단백질 및 핵산 서열)과 연관된 서열을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "인간 CD123"은 서열번호 11 또는 서열번호 12의 서열을 포함하는 CD123을 지칭한다.

[0066] MVLLWLTL L IALPCLLQTK EDPNPPITNL RMKAKAQLT WDLNRNVTDI ECVKDADYSM

PAVNNSYQCQF GAISLCEVTN YTVRVANPPF STWILFPENS GKPWAGAENL TCWIHDVDFL

SCSWAVGPGA PADVQYDLYL NVANRRQYQE CLHYKTDAQG TRIGCRFDDI SRLSSGSQSS

HILVRGRSAA FGIPCTDKFV VFSQIEILTP PNMTAKCNKT HSFMHWKMRM HFNRFKFRYEL

QIQKRMQPMV TEQVRDRSTF QLLNPGTYTV QIRARERVYE FLSAWSTPQR FECDQEEGAN

TRAWRTSLLI ALGTLALVC VFVICRRYLV MQRLEPRIPH MKDPIGDSFQ NDKLVVWEAG

KAGLEECLVT EVQVVQKT (서열번호 11)

MVLLWLTL L IALPCLLQTK EGGKPWAGAE NLTCWIHDVD FLSCSWAVGP GAPADVQYDL

YLVNANRRQQ YECLHYKTDA QGTRIGCRFD DISRLSSGSQ SSHILVRGRS AAFGIPCTDK

FVVSQIEIL TPPNMTAKCN KTHSFMHWKMRM RSHFNRFKFRY ELQIQKRMQP VITEQVRDRST

SFQLNPGTY TVQIRARERV YEFLSAWSTP QRFECDQEEG ANTRAWRTSL LIALGTLAL

VCFVICRRY LVMQRLEPRI PHMKDPIGDS FQNDKLVVWE AGKAGLEECL VTEVQVVQKT

(서열번호 12)

[0067]

[0068] 용어 "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역 내의 하나 이상의 항원 인식 부위를 통해 표적, 예컨대, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 탄수화물, 폴리뉴클레오티드, 지질 또는 전술한 것들의 조합을 인식하고 이에 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 항체가 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 온전한 다클론성 항체, 온전한 단일클론성 항체, 키메라 항체, 인간화된 항체, 인간 항체, 항체를 포함하는 융합 단백질, 및 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포함한다. 항체는 각자 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤로 지칭되는 중쇄 불변 도메인의 동일성을 기반으로, 면역글로불린의 임의의 5개의 주요 부류: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM 또는 이들의 하위부류 (아이소타입)(예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및

IgA2)일 수 있다. 상이한 부류의 면역글로불린은 상이한 잘 알려진 서브유닛 구조 및 3-차원 입체배열을 갖는다. 항체는 네이키드이거나, 다른 분자, 예컨대, 독소, 방사성 동위원소 등에 접합될 수 있다.

[0069] 용어 "항-CD123 항체" 또는 "CD123에 결합하는 항체"는 항체가 CD123을 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 CD123에 결합할 수 있는 항체 (예컨대, IMG632의 항체)를 지칭한다. 관련되지 않은 비-CD123 단백질에 대한 항-CD123 항체의 결합 정도는 예컨대, 방사선면역검정 (RIA)에 의해 측정된 CD123에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만일 수 있다.

[0070] 용어 "항체 단편"은 양이온 교환 수지에 결합하기에 충분한 양전하를 갖는 온전한 항체의 일부를 지칭한다. "항원-결합 단편"은 항원에 결합하고 양이온 교환 수지에 결합하기에 충분한 양전하를 갖는 온전한 항체의 일부를 지칭한다. 항원-결합 단편은 온전한 항체의 항원 결정 가변 영역을 함유할 수 있다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편, 선형 항체 및 단일 사슬 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0071] 용어 "시스테인 조작된" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 경쇄 또는 중쇄의 주어진 잔기에 일반적으로 존재하지 않는 하나 이상의 시스테인 ("Cys")을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. "조작된 Cys"로서 또한 지칭될 수 있는 이러한 Cys는 임의의 통상적인 분자 생물학 또는 재조합 기술을 사용하여 (예컨대, 표적 잔기에서 비-Cys 잔기에 대한 코딩 서열을 Cys에 대한 코딩 서열로 대체함으로써) 조작될 수 있다. 예를 들어, 원래 잔기가 5'-UCU-3'의 코딩 서열을 갖는 Ser인 경우, 코딩 서열은 Cys를 코딩하는 5'-UGU-3'으로 (예컨대, 부위-지정 돌연변이유발에 의해) 돌연변이될 수 있다. 특정 실시양태에서, Cys 조작된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄에 조작된 Cys를 갖는다. 특정 실시양태에서, 조작된 Cys는 중쇄의 CH3 도메인에 또는 근처에 있다. 특정 실시양태에서, 조작된 Cys는 중쇄의 잔기 442에 있다 (EU/OU 넘버링; EU 인덱스, Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., NIH Publication No. 91-3242, 1991, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 인용됨). 특정 실시양태에서, Fc 영역은 EU 인덱스에 의해 넘버링된 바와 같이, 위치 239, 282, 289, 297, 312, 324, 330, 335, 337, 339, 356, 359, 361, 383, 384, 398, 440, 422 및 442 중 하나 이상에 시스테인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 다음의 잔기 중 임의의 하나 이상이 시스테인으로 치환될 수 있다: 경쇄의 V205 (Kabat 넘버링); 중쇄의 A118 (EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400 (EU 넘버링). 특정 실시양태에서, 예컨대, scFv의 가변 경쇄 도메인은 Kabat 위치 100에 시스테인을 갖는다. 특정 실시양태에서, 예컨대, scFv의 가변 중쇄 도메인은 Kabat 위치 44에서 시스테인을 갖는다. 시스테인 조작된 항체는 예컨대, 미국 특허 번호 7,521,541, 미국 특허 번호 7,855,275, 미국 특허 출원 공개 번호 20110033378 및 WO 2011/005481에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.

[0072] "단일클론성" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 항원성 결정기 또는 에피토프의 고도로 특이적 인식 및 결합에 관여하는 동종 항체 또는 항원-결합 단편 집단을 지칭한다. 이것은 전형적으로 상이한 항원성 결정기에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체와 대조적이다. 용어 "단일클론성" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 온전한 및 전장 단일클론성 항체 둘 모두뿐만 아니라 항체 단편 (예컨대, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), 단일 쇄 (scFv) 돌연변이체, 항체 부분을 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포함한다. 더욱이, "단일클론성" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하이브리도마, 파지 선택, 재조합 발현 및 트랜스제닉 동물을 비제한적으로 포함하는 임의의 수의 방식으로 제조된 이러한 항체 및 이의 항원-결합 단편을 지칭한다.

[0073] 용어 "인간화된" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 비-인간 (예컨대, 무린) 항체, 또는 최소 비-인간 (예컨대, 무린) 서열을 함유하는 특이적 면역글로불린 쇄, 키메라 면역글로불린 또는 이의 단편인 항원-결합 단편의 형태를 지칭한다. 전형적으로, 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상보성 결정 영역 (CDR)으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 역량을 갖는 비-인간 종 (예컨대, 마우스, 랫트, 토끼, 햄스터)의 CDR로부터의 잔기에 의해 대체된 ("CDR 그래프팅된") 인간 면역글로불린이다 (Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science 239:1534-1536 (1988)). 일부 예에서, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역 (FR) 잔기는 원하는 특이성, 친화도 및 역량을 갖는 비-인간 종으로부터의 항체 또는 단편에서의 상응하는 잔기로 대체된다. 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 특이성, 친화도 및/또는 역량을 제련하고 최적화하기 위해 Fv 프레임워크 영역에서 및/또는 대체된 비-인간 잔기 내에서 추가 잔기의 치환에 의해 추가로 변형될 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 비-인간 면역글로불린에 상응하는 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역을 함유한 하나 이상의, 및 전형적으로 2개 또는 3개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 공통 서열의 것들이다. 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 또한 면역글로불린 불변 영역 또는 도메인 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 것을 포함할

수 있다. 인간화된 항체를 생성하기 위해 사용되는 방법의 예는 미국 특허 5,225,539; Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91(3):969-973 (1994), 및 Roguska et al., Protein Eng. 9(10):895-904 (1996)에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, "인간화된 항체"는 리서페이싱된 (resurfaced) 항체이다.

[0074] 항체의 "가변 영역"은 단독으로 또는 조합하여 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 초가변 영역으로서 또한 알려진 3개의 상보성 결정 영역 (CDR)에 의해 연계된 4개의 프레임워크 영역 (FR)으로 이루어진다. 각각의 쇠의 CDR은 FR에 의해 밀접하게 함께 유지되고, 다른 쇠로부터의 CDR과 함께, 항체의 항원-결합 부위 형성에 기여한다. CDR을 결정하기 위한 2개 이상의 기술이 있다: (1) 중간 서열 가변성을 기반으로 한 접근법 (즉, Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.), "Kabat"); 및 (2) 항원-항체 복합체의 결정학적 연구를 기반으로 한 접근법 (Al-lazikani et al, J. Molec. Biol. 273:927-948 (1997)). 또한, 이러한 2개의 접근법의 조합이 때때로 CDR을 결정하기 위해 당업계에서 사용된다.

[0075] Kabat 넘버링 시스템은 일반적으로 가변 도메인의 잔기 (대략적으로 경쇄의 잔기 1-107 및 중쇄의 잔기 1-113)를 언급할 때 사용된다 (예컨대, Kabat et al., Sequences of Immunological Interest. (5th Ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda, Md.) ("Kabat")).

[0076] Kabat에서와 같은 아미노산 위치 넘버링은 Kabat et al. (Sequences of Immunological Interest. (5th Ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda, Md.), "Kabat")에서 항체의 편집의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인을 위해 사용되는 넘버링 시스템을 지칭한다. 이러한 넘버링 시스템을 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 CDR의 단축 또는 이에 삽입에 상응하는 더 적거나 추가적인 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 H2의 잔기 52 뒤에 단일 아미노산 삽입체 (Kabat에 따른 잔기 52a) 및 중쇄 FR 잔기 82 뒤에 삽입된 잔기 (예컨대, Kabat에 따른 잔기 82a, 82b 및 82c 등)를 포함할 수 있다. 잔기의 Kabat 넘버링은 "표준" Kabat 넘버링된 서열을 갖는 항체 서열의 상동성 영역에서의 정렬에 의해 주어질 항체에 대해 결정될 수 있다. Chothia는 대신 구조적 루프의 위치를 지칭한다 (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). Kabat 넘버링 관례를 사용하여 넘버링될 때 Chothia CDR-H1 루프의 단부는 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 달라진다 (이는 Kabat 넘버링 체계가 H35A 및 H35B에서 삽입을 배치하기 때문이며; 35A와 35B가 존재하지 않는 경우, 루프는 32에서 종료되며; 35A만이 존재하는 경우, 루프는 33에서 종료되며; 35A 및 35B 둘 모두가 존재하는 경우, 루프는 34에서 종료된다). AbM 초가변 영역은 Kabat CDR와 Chothia 구조 루프 간의 절충을 나타내고, 옥스포드 분자 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된다.

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

[0077]

[0078] 용어 "인간" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간에 의해 생산된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 당업계에 알려진 임의의 기술을 이용하여 제조된, 인간에 의해 생산된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 의미한다. 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 이러한 정의는 온전한 또는 전장 항체 및 이의 단편을 포함한다.

[0079] 용어 "키메라" 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 아미노산 서열이 2종 이상의 종으로부터 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭한다. 전형적으로, 경쇄 및 중쇄 둘 모두의 가변 영역은 원하는 특이성, 친화도 및 역량을 갖는 한 종의 포유류 (예컨대, 마우스, 래트, 토끼, 등)로부터 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 가변 영역에 상응하며, 불변 영역은 다른 종에서 면역 반응을 이끌어 내는 것을 방지하기 위해 다른 종 (보통 인간)으로부터 유래된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 서열과 상동성이다.

- [0080] 용어 "에피토프" 또는 "항원성 결정기"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 특정 항체에 의해 인식되고 특이적으로 결합될 수 있는 항원의 해당 부분을 지칭한다. 항원이 폴리펩티드인 경우, 에피토프는 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치된 인접 아미노산 및 비인접 아미노산 둘 모두로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 전형적으로 단백질 변성시 유지되는 반면, 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 단백질 변성시 손실된다. 에피토프는 전형적으로 독특한 공간적 입체형태로 3개 이상, 보다 일반적으로 5개 이상 또는 8-10개의 아미노산을 포함한다.
- [0081] "결합 친화도"는 일반적으로 분자 (예컨대, 항체)의 단일 결합 부위와 이의 결합 파트너 (예컨대, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같이, "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원 (예컨대, 항체 및 항원) 간의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 지칭한다. 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화도는 일반적으로 해리 상수 (Kd)로 나타낼 수 있다. 친화도는 본원에 기재된 것들을 포함하여 당업계에 알려진 통상적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 저-친화도 항체는 일반적으로 항원에 천천히 결합하고 용이하게 해리되는 경향이 있는 반면, 고-친화도 항체는 일반적으로 항원에 더 빨리 결합하고 더 오래 결합된 상태를 유지하는 경향이 있다. 결합 친화도를 측정하는 다양한 방법이 당업계에 알려져 있으며, 이들 중 임의의 것이 본 개시내용의 목적을 위해 사용될 수 있다. 구체적인 예시적인 실시양태는 다음에 기재된다.
- [0082] 결합 친화도를 언급하기 위해 본원에서 사용될 때 "또는 그 초과 (or better)"은 분자와 이의 결합 파트너 사이의 더 강한 결합을 지칭한다. 본원에 사용될 때 "또는 그 초과"는 더 작은 수치 Kd 값으로 표현되는, 더 강한 결합을 지칭한다. 예를 들어, 항체는 "0.6 nM 또는 그 초과"의 항원에 대한 친화도를 가지며, 항원에 대한 항체의 친화도는 <0.6 nM, 즉, 0.59 nM, 0.58 nM, 0.57 nM 등 또는 0.6 nM 미만의 임의의 값이다.
- [0083] "특이적으로 결합한다"는 것은 일반적으로 항체가 이의 항원 결합 도메인을 통해 에피토프에 결합하고, 결합이 항원 결합 도메인과 에피토프 사이에 일부 상보성을 수반한다는 것을 의미한다. 이 정의에 따르면, 항체는 관련되지 않은 무작위 에피토프에 결합하는 것보다 더욱 용이하게 이의 항원 결합 도메인을 통해, 해당 에피토프에 결합할 때 에피토프에 "특이적으로 결합"한다고 한다. 용어 "특이성"은 특정 항체가 특정 에피토프에 결합하는 상대적 친화도를 규정하기 위해 본원에서 사용된다. 예를 들어, 항체 "A"는 항체 "B"보다 주어진 에피토프에 대해 더 높은 특이성을 갖는 것으로 간주될 수 있거나, 항체 "A"는 관련된 에피토프 "D"에 대해 갖는 것보다 더 높은 특이성으로 에피토프 "C"에 결합한다고 할 수 있다.
- [0084] "우선적으로 결합하다"는 것은 항체가 관련된, 유사한, 상동성인 또는 유사한 에피토프에 결합하는 것보다 더욱 용이하게 에피토프에 특이적으로 결합하는 것을 의미한다. 따라서, 주어진 에피토프에 "우선적으로 결합하는" 항체는, 비록 항체가 관련된 에피토프와 교차-반응할 수 있지만, 관련된 에피토프보다 해당 에피토프에 결합할 가능성이 더 높을 것이다.
- [0085] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있으며, 변형된 아미노산을 포함할 수 있으며, 비-아미노산에 의해 중단될 수 있다. 이 용어는 또한 자연적으로 또는 개입, 예를 들어, 디설파이드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화 또는 임의의 다른 조작 또는 변형, 예컨대, 라벨링 구성요소와의 접합에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포함한다. 또한, 정의 내에, 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 유사체 (예를 들어, 비자연 아미노산 등을 포함함)뿐만 아니라 당업계에 알려진 다른 변형을 함유하는 폴리펩티드를 포함한다. 본 개시내용의 폴리펩티드가 항체에 기반하기 때문에, 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 단일 쇠 또는 연관된 쇠로서 발생할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0086] 본원에 사용된 용어 "면역접합체" 또는 "접합체"는 세포 결합체 (즉, 항-CD123 항체 또는 이의 단편)에 연결되고 다음의 일반식으로 정의되는 화합물 또는 이의 유도체를 지칭한다: C-A, 여기서 C = 세포독소 (예컨대, 인돌리노-벤조디아제핀 (IGN) DNA-알킬화기 (예컨대, DGN549-C)) 및 A = 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대, 항-CD123 항체 또는 항체 단편. 면역접합체는 임의로 링커를 함유할 수 있으며, 일반식 C-L-A에 의해 정의될 수 있으며, 여기서 C = 세포독소, L = 링커, 및 A = 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대, 항-CD123 항체 또는 항체 단편이다. 면역접합체는 또한 C-A 또는 A-L-C의 역순으로 일반식으로 정의될 수 있다. 면역접합체는 또한 항체 또는 이의 항원-결합 단편 (A)당 다중 세포독소 (C) 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 (A)당 다중 세포독소 (C) 및 링커 (L)를 함유할 수 있다.
- [0087] "링커"는 화합물, 일반적으로 약물 (예컨대, IGN DNA-알킬화기)을 안정적이고 공유적인 방식으로 세포-결합체 (예컨대, 항-CD123 항체 또는 이의 단편)에 연결할 수 있는 임의의 화학적 모이어티이다. 링커는 화합물 또는

항체가 활성을 유지하는 조건에서 산-유도된 절단, 광-유도된 절단, 펩티다제-유도된 절단, 에스테라제-유도된 절단 및 디설파이드 결합 절단에 민감하거나 이에 대해 실질적으로 저항성일 수 있다. 적합한 링커는 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 디설파이드 기, 티오에테르 기, 산 불안정기, 광불안정기, 펩티다제 불안정기 및 에스테라제 불안정기를 포함한다. 링커는 또한 하전된 링커, 및 본원에 기재되고 당업계에 알려진 이의 친수성 형태를 포함한다. 본원에 개시된 일부 실시양태에서, 링커는 펩티드 링커이다.

- [0088] 용어 "IMG632"는 도 6a 및 6b에 도시된 면역접합체 조성물을 지칭한다. 면역접합체 조성물은 선평화된 버전의 huCD123-6Gv4.7 ("G4723A") 항체당 평균 1.5 내지 2.1개의 DGN549-C 세포독성제를 포함하는 면역접합체를 포함한다 (도 1a). 면역접합체 조성물은 또한 선평화되지 않은 면역접합체 (도 1b에 도시된 모노-이민 구조)를 포함할 수 있다.
- [0089] 용어 "BCL-2 억제제"는 B-세포 백혈병/림프종-2 ("BCL-2")의 활성을 억제할 수 있는 약제를 지칭한다. 예를 들어, BCL-2 억제제는 BCL-2에 결합하여 BCL-2와 프로-아포토시스 단백질 (예컨대, BH3-전용 단백질)의 상호작용을 저감시킬 수 있다. 베네토클락스는 예시적인 BCL-2 억제제이다.
- [0090] 용어 "저메틸화제" 또는 "HMA"는 DNA 메틸화를 억제하는 약제를 지칭한다. 예를 들어, HMA는 DNA 메틸트랜스퍼라제를 억제함으로써 작용할 수 있다. 아자사티딘 및 데시타빈은 예시적인 HMA이다.
- [0091] 용어 "암" 및 "암성"은 세포 집단이 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유류의 생리학적 병태를 지칭하거나 설명한다. 암의 예는 암종, 림프종, 아세포종, 육종 및 백혈병을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. "종양" 및 "신생물"은 전-암성 병변을 포함하는 양성 (비암성) 또는 악성 (암성) 중 어느 하나의 과도한 세포 성장 또는 증식으로 인해 발생하는 하나 이상의 세포를 지칭한다. 본원에 개시된 암은 혈액학적 악성종양일 수 있다. 혈액학적 악성종양의 예는 예를 들어, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 골수이형성 증후군 (MDS), 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 예컨대, B-세포 급성 림프아구성 백혈병 (B-ALL), T-세포 급성 림프아구성 백혈병 (T-ALL), 혼합-계통 백혈병 ALL (MLL-ALL), B-세포 전구체 ALL (BCP-ALL), Ph+ ALL, Ph-유사 ALL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 아세포 발증기/아세포기의 만성 골수성 백혈병 (BP-CML) 및 아세포 형질세포 양 수지상 세포 신생물 (BPDCN)을 포함한다. "암"의 추가적인 예는 NHL을 포함하는 B-세포 림프종, 전구체 B-세포 림프아구성 백혈병/림프종 및 성숙한 B-세포 신생물, 예컨대, B-세포 만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소림프구성 림프종 (SLL), B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질구성 림프종, 외투 세포 림프종 (MCL), 저-등급, 중간-등급 및 고-등급 FL을 포함하는 여포 림프종 (FL), 피부 여포 중심 림프종, 변연부 B-세포 림프종 (MALT 타입, 결절 및 비장 타입), 모발 세포 백혈병, 미만성 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 형질세포종, 형질 세포 골수종, 이식-후 림프증식성 장애, 발덴스트롬 거대글로불린혈증 및 역형성 큰-세포 림프종 (ALCL)을 포함한다. 암은 CD123을 발현하는 암 ("CD123-발현 암")일 수 있다.
- [0092] 용어 "암 세포", "종양 세포" 및 문법적 등가물은 종양 세포 집단 대부분을 포함하는 비-종양형성 세포, 및 종양형성 줄기 세포 (암 줄기 세포) 둘 모두를 포함하는, 종양 또는 전-암성 병변으로부터 유래된 세포의 전체 집단을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "종양 세포"는 종양 세포를 암 줄기 세포로부터 구별하기 위해 재생 및 분화하는 역량이 결여된 종양 세포만을 지칭할 때 용어 "비-종양형성"에 의해 수식될 것이다.
- [0093] "불응성" 암은 항-암 치료, 예컨대, 화학요법이 암 환자에 투여되더라도 진행되는 암이다. 암은 치료 초기에 저항성이 있거나, 치료 중에 저항성이 될 수 있다.
- [0094] "일차 불응성" 암은 환자가 2주기의 집중 화학요법을 받은 후 완전 관해 (CR) 또는 불완전 회복을 갖는 완전 관해 (CRi)를 달성하지 못하는 암이다.
- [0095] "재발성" 암은 암 또는 암의 징후 및 증상이 개선 기간 후에 다시 시작되는 암이다.
- [0096] 본원에 사용된 용어 "적합한 AML"은 집중 요법에 적격인 AML을 갖는 대상체를 지칭한다. 적합한 AML을 갖는 대상체를 결정하기 위한 측정은 예컨대, 신체 수행 (예컨대, 동부 협력 종양학 그룹 수행 상태 (ECOG PS), Karnofsky 수행 상태 (KPS) 및 짧은 신체 수행 배터리 (SPPB)에 의해 결정됨), 동반이환 병태 (Charlson 동반이환 지수 (CCI) 또는 조혈 세포 이식-특이적 동반이환 지수 (HCT-CI)에 의해 결정됨), 인지 기능 및 예후 모델 (세포유전학적 그룹, 연령, 백혈구 계수, LDH, AML의 타입을 비제한적으로 포함함)을 포함한다. 일부 경우에, 적합한 AML 대상체는 60세 또는 60세 미만의 대상체이다.
- [0097] 본원에 사용된 용어 "부적합한 AML"은 집중 요법에 부적격인 AML을 갖는 대상체를 지칭한다. 부적합한 AML을 갖는 대상체를 결정하기 위한 측정은 예컨대, 신체 수행 (예컨대, 동부 협력 종양학 그룹 수행 상태 (ECOG PS), Karnofsky 수행 상태 (KPS) 및 짧은 신체 수행 배터리 (SPPB)에 의해 결정됨), 동반이환 병태 (Charlson 동반

이환 지수 (CCI) 또는 조혈 세포 이식-특이적 동반이환 지수 (HCT-CI)에 의해 결정됨), 인지 기능 및 예후 모델 (세포유전학적 그룹, 연령, 백혈구 계수, LDH, AML의 타입을 비제한적으로 포함함)을 포함한다. 일부 경우에, 부적합한 AML 대상체는 60세 초과 대상체이다.

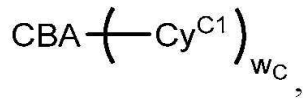
- [0098] 특정 종양, 조직 또는 세포 샘플에서 용어 "증가된 발현" 또는 "과발현" CD123은 건강한 또는 비-질환의 (천연, 야생형) 동일한 유형 또는 기원의 조직 또는 세포에 존재하는 것보다 더 높은 수준으로 존재하는 CD123을 지칭한다.
- [0099] "치료하는" 또는 "치료" 또는 "치료하기 위해" 또는 "경감시키는" 또는 "경감시키기 위해"와 같은 용어는 진단된 병리학적 병태 또는 장애를 치유하고/하거나, 감속시키고/시키거나, 이의 증상을 줄이고/거나, 이의 진행을 중단시키는 치료적 조치를 지칭한다. 따라서, 치료가 필요한 사람들은 이미 장애가 있다고 진단되거나 의심되는 사람들을 포함한다.
- [0100] 용어 "치료적 유효량"은 대상체 또는 포유류의 질환 또는 장애를 "치료"하는데 효과적인 항체, 면역접합체 또는 기타 약물의 양을 지칭한다. 암의 경우, 약물의 치료적 유효량은 암세포의 수를 저감시키고/시키거나; 종양 크기 또는 부담을 저감시키고/시키거나; 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 억제 (즉, 어느 정도 저속화 및 특정 실시양태에서는 정지)시키고/시키거나; 암과 연관된 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시키고/시키거나; 바람직한 반응, 예컨대, 완전 관해 (CR), 불완전 회복을 갖는 완전 관해 (CRi); 부분적인 혈액학적 회복을 갖는 완전 관해 (CRh); 최소 잔존 질환이 없는 CR (CRMRD-); 임상적 완전 관해 (CRc); 형태학적 백혈병이 없는 상태 (MLFS); 부분 관해 (PR); 반응 기간 (DOR); 및 진행성 질환 (PD)의 감소를 초래할 수 있다.
- [0101] 용어 "바람직하게 반응하다"는 일반적으로 대상체에서 유익한 상태를 유발하는 것을 지칭한다. 암 치료와 관련하여, 용어는 대상체에 대한 치료적 효과를 제공하는 것을 지칭한다. 암에서 긍정적인 치료적 효과는 여러 방법으로 측정될 수 있다 (W.A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009) 참고). 바람직한 반응은 예를 들어, 완전 관해 (CR), 불완전 회복을 갖는 완전 관해 (CRi); 최소 잔존 질환이 없는 CR (CRMRD-); 임상적 완전 관해 (CRc); 형태학적 백혈병이 없는 상태; 부분 관해 (PR); 진행성 질환 (PD)의 감소, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 판정될 수 있다.
- [0102] "완전 반응" 또는 "완전 관해" 또는 "CR"은 치료에 대한 반응으로 종양 또는 암의 모든 징후의 소멸을 나타낸다. 이는 항상 암이 치유되었음을 의미하지는 않는다. "CRi"는 불완전한 혈액학적 (혈액 계수) 회복과 함께 형태학적으로 완전 관해를 지칭한다. "CRMRD-"는 측정가능한 잔존 질환이 없는 완전한 회복을 지칭한다.
- [0103] "최소 잔존 질환", "MRD" 또는 "MRD+"는 형태학적 검출 미만의 수준에서 양성 (예컨대, 백혈병) 세포의 요법-후 지속성을 지칭한다. MRD는 예를 들어, 중심 유세포 분석을 사용하여 판정할 수 있다. MRD+ 상태는 재발의 예측 인자이며, AML 환자의 생존 감소와 연관이 있다.
- [0104] "부분 반응" 또는 "PR"은 치료에 대한 반응으로 하나 이상의 종양 또는 병변의 크기 또는 부피, 또는 신체의 암 정도의 감소를 지칭한다.
- [0105] "진행성 질환"은 하나 이상의 새로운 병변 또는 종양의 출현 및/또는 기존의 비-표적 병변의 명백한 진행을 지칭한다. 진행성 질환은 또한 종양의 질량 또는 확산의 증가로 인해 치료 시작 이후 20% 초과 종양 성장을 지칭할 수 있다.
- [0106] 용어 "치료 라인" 또는 "요법 라인"은 수술, 방사선 요법, 화학요법, 분화 요법, 생물요법, 면역 요법, 유도 요법, 공고 요법, 이식, 유지 요법 또는 하나 이상의 항-암제 (예컨대, 세포독성제 및/또는 항-증식성 화합물)의 투여를 비제한적으로 포함할 수 있는 치료적 양생법을 지칭한다.
- [0107] 용어 "1차 치료", "1차 요법" 및 "최전선 요법"은 특정 병태, 예컨대, 유도 요법, 공고 요법, 이식, 유지 요법에 대한 선호되고 표준적인 초기 치료를 지칭한다. 이러한 치료법은 1차 요법이 적절하게 작동하지 않을 때 시도하는 "2차" 요법과 상이하다. "3차" 요법은 1차 요법 및 2차 요법이 적절하게 작동하지 않을 때 시도된다. "구제 요법" 또는 "구제 양생법"은 암이 다른 치료법에 반응하지 않을 때 시도되는 치료법이다.
- [0108] 예를 들어, CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)와 BCL-2 억제제 및/또는 본원에 제공된 HMA의 조합은 1차 요법, 2차 요법 또는 3차 요법으로서 제공될 수 있다. CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)와 BCL-2 억제제 및/또는 본원에 제공된 HMA의 조합은 CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)와 BCL-2 억제제 및/또는 본원에 제공된 HMA의 조합으로 치료하기 전에 1회 이상, 2회 이상, 또는 3회 이상의 요법 라인 (예컨대, 최전선 요법 및 1회 구제 요법)을 받은 적 있는 환자에서의 요법 라인으로서 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, CD123 면역접합체

(예컨대, IMG632)와 BCL-2 억제제 및/또는 본원에 제공된 HMA의 조합은 1회 이하, 2회 이하, 3회 이하, 4회 이하, 5회 이하 또는 6회 이하의 요법 라인을 받은 적 있는 환자에서의 요법 라인으로서 제공될 수 있다.

- [0109] 용어 "유지 요법"은 초기 요법 후에 암이 소멸된 후 암이 다시 나타나지 않도록 하기 위해 제공되는 요법을 지칭한다.
- [0110] 어구 "약학적으로 허용가능한"은 물질 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분 및/또는 이것으로 치료되는 포유류와 화학적으로 및/또는 독성학적으로 양립가능해야 함을 나타낸다.
- [0111] 용어 "약학 제형"은 활성 성분의 생물학적 활성이 유효하도록 하는 형태이고 제형이 투여되는 대상체에 대해 허용할 수 없을 정도로 독성이 있는 추가적인 구성요소를 함유하지 않는 제제를 지칭한다. 제형은 무균일 수 있다.
- [0112] 용어 "대상체"는 특정 치료의 수용자가 될 인간, 비-인간 영장류 및 설치류 등을 비제한적으로 포함하는 임의의 동물 (예컨대, 포유류)을 지칭한다. 전형적으로, 용어 "대상체" 및 "환자"는 인간 대상체와 관련하여 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0113] 하나 이상의 추가 치료제와 "병용하여" 투여는 임의의 순서로 동시 (병발) 또는 연속 투여를 포함한다.
- [0114] 병용 요법은 "상승작용"을 제공하고 "상승작용적"인 것으로 입증될 수 있으며, 즉, 활성 성분을 함께 사용했을 때 달성되는 효과가 화합물을 개별적으로 사용함으로써 초래되는 효과의 합보다 더 크다. 활성 성분이 다음과 같은 경우 상승작용적 효과를 도달할 수 있다: (1) 조합된 유닛 투여량 제형으로 공동-제형화되고 동시에 투여 또는 전달됨; (2) 연속적으로, 교대로 또는 병렬로 별도의 제형으로 전달됨; 또는 (3) 일부 다른 양생법에 의해. 교대 요법으로 전달될 때, 화합물이 예컨대, 별도의 시린지에서의 상이한 주사에 의해 순차적으로 투여 또는 전달될 때, 상승작용적 효과를 도달할 수 있다.
- [0115] 용어 "지시하는"은 예를 들어, 서면, 예컨대, 패키지 삽입물 또는 기타 서면 관측 자료의 형태의 임의의 수단에 의해, 적용가능한 요법, 의약, 치료 및 치료 양생법 등에 대한 지침서를 제공하는 것을 의미한다.
- [0116] 본원에 개시된 바와 같은 항체, 면역접합체 또는 기타 약물의 "유효량"은 구체적으로 언급된 목적을 수행하기에 충분한 양이다. "유효량"은 명시된 목적과 관련하여 경험적으로 및 일상적인 방식으로 결정될 수 있다.
- [0117] "단리된" 폴리펩티드, 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포 또는 조성물은 자연에서 발견되지 않는 형태의 폴리펩티드, 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포 또는 조성물이다. 단리된 폴리펩티드, 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포 또는 조성물은 더 이상 자연에서 발견되는 형태가 아닌 정도로 정제된 것들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단리된 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포 또는 조성물은 실질적으로 순수하다.
- [0118] 본원에 사용된 바와 같이, "실질적으로 순수한"은 50% 이상 순수한 (즉, 오염물이 없음), 90% 이상 순수한, 95% 이상 순수한, 98% 이상 순수한 또는 99% 이상 순수한 재료를 지칭한다.
- [0119] 본 개시내용 및 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "단수형"은 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 복수 형태를 포함한다.
- [0120] 실시양태가 본원에서 "포함하는"이라는 언어와 함께 기재되는 경우에 "로 이루어지는" 및/또는 "본질적으로 이 로 이루어지는"의 측면에서 기재된 달리 유사한 실시양태가 또한 제공된다는 것이 이해된다.
- [0121] 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A" 및 "B" 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B 및/또는 C"와 같은 어구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 다음의 실시양태 각각을 포함하도록 의도된다: A, B 및 C; A, B 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).
- [0122] II. 항-CD123 면역접합체
- [0123] 본원은 다른 약제와 조합하여 CD123에 특이적으로 결합하는 면역접합체 (예컨대, IMG632)를 투여하는 방법을 기재한다. CD123에 특이적으로 결합하는 면역접합체는 본원에서 "CD123-면역접합체" 또는 "항-CD123 면역접합체"로서 지칭된다. 이러한 면역접합체는 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 약물 (예컨대, 세포독성제)을 포함한다. 약물 (예컨대, 세포독성제)은 링커에 의해 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 부착될 수 있다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

일부 실시양태에서, 인간화된 항체 또는 단편은 재표면화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 다른 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 완전한 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

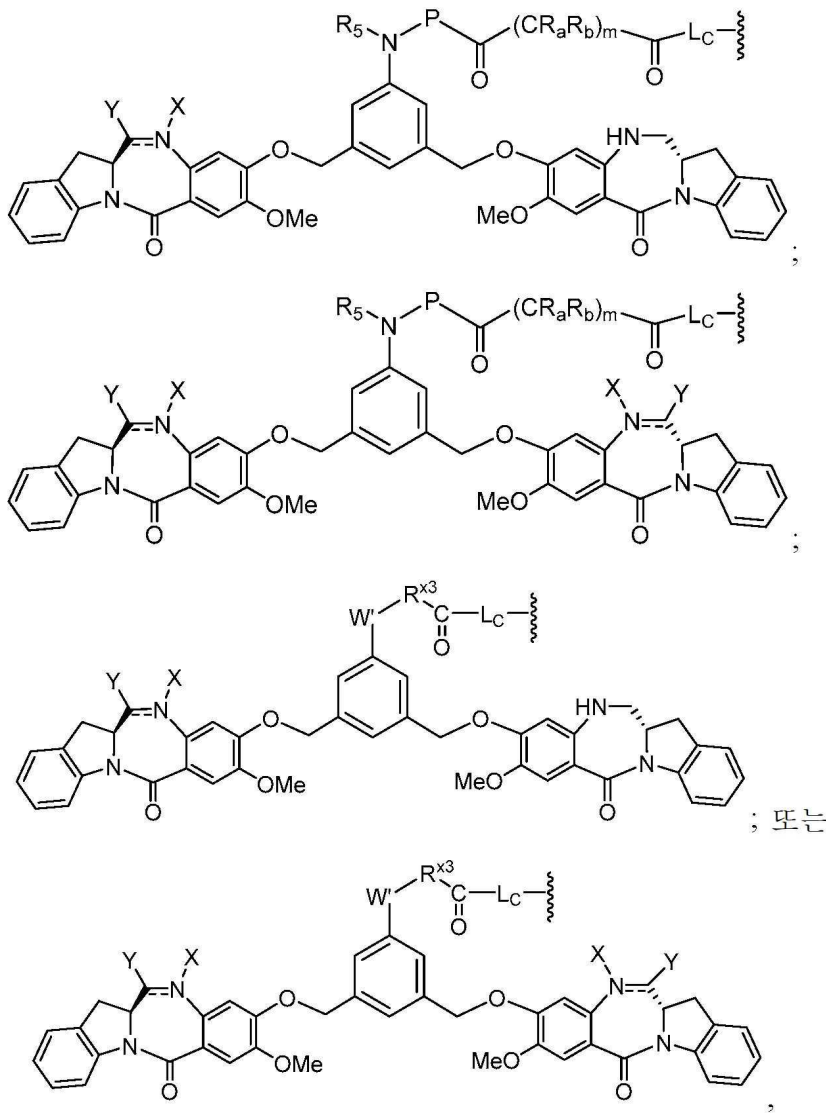
[0125] 하나의 실시양태에서, 면역접합체는 다음의 화학식으로 표시되며:



[0126]

[0127] 여기서 CBA는 시스테인 잔기를 통해 CyC1에 공유 연결된 항-CD123 항체 또는 항원-결합 단편 또는 폴리펩티드이고; WC는 1 또는 2이다.

[0128] 위의 화학식에서, Cy^{C1}은 다음의 화학식 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 표시되며:



[0129]

[0130] 여기서 N과 C 사이의 이중선 \equiv 은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 단, 이중 결합인 경우 X는 부재하고 Y는 -H 또는 (C1-C4)알킬이며; 단일 결합인 경우, X는 -H 또는 아민 보호 모이어티이고, Y는 -OH 또는 -SO3M 이고, M은 H⁺ 또는 양이온이고;

[0131] R₅는 -H 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

[0132] P는 아미노산 잔기 또는 2 내지 20개의 아미노산 잔기를 함유하는 펩티드이고;

[0133] R_a 및 R_b는 각각의 경우에 독립적으로 -H, (C₁-C₃)알킬 또는 하전된 치환기 또는 이온화가능한 기 Q이고;

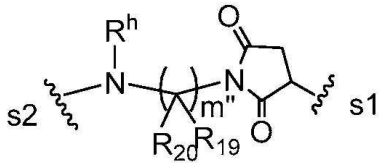
[0134] W'는 -NR^{e'}이고,

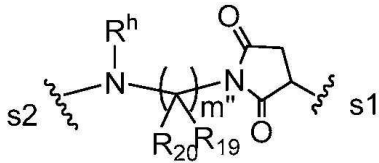
[0135] R^{e'}는 -(CH₂-CH₂-O)_n-R^k이고;

[0136] n은 2 내지 6의 정수이고;

[0137] R^k는 -H 또는 -Me이고;

[0138] R^{x3}은 (C₁-C₆)알킬이고;



[0139] L_c는  로 표시되며, s1은 CBA에 공유 연결된 부위이고, s2는 Cy^{C1} 상의 -C(=O)-기에 공유 연결된 부위이며; 여기서:

[0140] R₁₉ 및 R₂₀은 각각의 경우에 독립적으로 -H 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

[0141] m''은 1 내지 10의 정수이고;

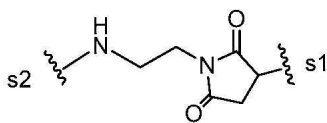
[0142] R^h는 -H 또는 (C₁-C₃)알킬이다.

[0143] 특정 실시양태에서, R_a 및 R_b는 둘 모두 H이고; R₆는 H 또는 Me이다.

[0144] 특정 실시양태에서, P는 2 내지 5개의 아미노산 잔기를 함유하는 펩티드이다. 예를 들어, P는 Gly-Gly-Gly, Ala-Val, Val-Ala, Val-Cit, Val-Lys, Phe-Lys, Lys-Lys, Ala-Lys, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp, Cit, Phe-Ala, Phe-N⁹-tosyl-Arg, Phe-N⁹-nitro-Arg, Phe-Phe-Lys, D-Phe-Phe-Lys, Gly-Phe-Lys, Leu-Ala-Leu, Ile-Ala-Leu, Val-Ala-Val, Ala-Leu-Ala-Leu, b-Ala-Leu-Ala-Leu, Gly-Phe-Leu-Gly, Val-Arg, Arg-Val, Arg-Arg, Val-D-Cit, Val-D-Lys, Val-D-Arg, D-Val-Cit, D-Val-Lys, D-Val-Arg, D-Val-D-Cit, D-Val-D-Lys, D-Val-D-Arg, D-Arg-D-Arg, Ala-Ala, Ala-D-Ala, D-Ala-Ala, D-Ala-D-Ala, Ala-Met 및 Met-Ala로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, P는 Gly-Gly-Gly, Ala-Val, Ala-Ala, Ala-D-Ala, D-Ala-Ala 또는 D-Ala-D-Ala이다. 특정 실시양태에서, Q는 -SO₃M이다.

[0145] 특정 실시양태에서, R₁₉ 및 R₂₀은 둘 모두 H이고; m''은 1 내지 6의 정수이다.

[0146] 특정 실시양태에서, -L_c-는 다음의 화학식으로 표시된다:



[0147]

호 5, 6 및 7의 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3 및/또는 각자 서열번호 8, 9 및 10의 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3을 포함할 수 있다. 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1에 제시된 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인을 포함할 수 있다. 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2에 제시된 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함할 수 있다. 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1에 제시된 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 2에 제시된 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함할 수 있다. 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 3에 제시된 서열을 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다. 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 4에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 3에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 4에 제시된 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0153]

표 1. huCD123-6Gv4.7 중쇄 및 경쇄 가변 영역

명칭	서열
huCD123-6Gv7 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFT SSIMH WVR QAPGQGLEWIG YIKPYNDGTYNEKFKGR ATLTSRST STAYMELSSLRSEDTAVYYCARE EGGNDYYDTMDY WG QGILVTVSS (서열번호 1)
huCD123-6Gv4 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITC RASQDINSYLS WFQQK PGKAPKTLIY RVNRLVD GVPSRFGSGSGNDYTLTISSLQ PEDFATYYC LOYDAFPYI FGQGTKVEIKR (서열번호 2)

[0154]

[0155]

표 2. huCD123-6Gv4.7-C442 전장 중쇄 및 경쇄

명칭	서열
huCD123-6Gv7-C442 전장 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFT SSIMH WVR QAPGQGLEWIG YIKPYNDGTYNEKFKGR ATLTSRST STAYMELSSLRSEDTAVYYCARE EGGNDYYDTMDY WG QGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLCLSPG (서열번호 3)
huCD123-6Gv4 전장 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITC RASQDINSYLS WFQQK PGKAPKTLIY RVNRLVD GVPSRFGSGSGNDYTLTISSLQ PEDFATYYC LOYDAFPYI FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 4)

[0156]

[0157] 표 3. huCD123-6Gv4.7 가변 중쇄 및 경쇄 상보적 결정 영역

명칭	서열
huCD123-6Gv7 가변 중쇄 CDR1	SSIMH (서열번호 5)
huCD123-6Gv7 가변 중쇄 CDR2	YIKPYNDGTYNEKFKG (서열번호 6)
huCD123-6Gv7 가변 중쇄 CDR3	EGGNDYYDTMDY (서열번호 7)
huCD123-6Gv4 가변 경쇄 CDR1	RASQDINSYLS (서열번호 8)
huCD123-6Gv4 가변 경쇄 CDR2	RVNRLVD (서열번호 9)
huCD123-6Gv4 가변 경쇄 CDR3	LQYDAFPYT (서열번호 10)

[0158]

[0159] 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 CD123의 아미노산 205 내지 346 내의 에피토프에 결합할 수 있다.

[0160] 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 재조합적으로 생산될 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 포유동물 세포주, 예컨대, CHO 세포에서 생산될 수 있다.

[0161] 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 시스테인-조작된 항체 또는 단편일 수 있다. 시스테인-조작된 항체는 면역접합체를 생성하기 위해 관심 세포독성제에 공유적으로 접합될 수 있다.

[0162] 본원에 사용된 바와 같이, "세포-결합제에 연결된" 또는 "항-CD123 항체 또는 단편에 연결된"이라는 표현은 세포-결합제, 예컨대, 적합한 연결기를 통한 항-CD123 항체 또는 단편, 또는 이의 전구체에 결합된 하나 이상의 세포독성제를 포함하는 접합체 분자를 지칭한다. 링커는 예를 들어, 펩티드 링커를 포함한다.

[0163] 면역접합체는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합된 다중 세포독성제를 함유할 수 있다. 본원에 제공된 바와 같이, 특정 예에서, 약 1 내지 약 3개의 약물 분자, 예컨대, 세포독성제가 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 연결된다. 일 양태에서, 면역접합체는 항체 또는 이의 항원-결합 단편당 1, 2 또는 3개의 세포독성제를 포함한다.

[0164] 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체 또는 이의 항원-결합 단편당 결합된 다양한 수의 세포독성제를 갖는 면역 접합체를 함유할 수 있다. 따라서, 면역접합체를 포함하는 조성물은 항체 또는 이의 항원-결합 단편당 결합된 세포독성제의 평균 수를 함유할 수 있다. 일 양태에서, 항-CD123 면역접합체를 포함하는 약학 조성물은 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편당 약 1 내지 약 3개의 세포독성제, 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편당 약 1.5 내지 약 2.5개의 세포독성제, 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편당 약 1.5 내지 약 2.1개의 세포독성제, 또는 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편당 약 1.5 내지 약 2.0개의 세포독성제를 포함한다.

[0165] 특정 예에서, 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 약학 조성물은 항체 또는 이의 항원-결합 단편당 약 1 내지 약 3개의 세포독성제를 포함하는 항-CD123 면역접합체를 포함하며, 예를 들어, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편당 세포독성제의 평균 수는 약 1 내지 약 3 (예컨대, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0)개이다.

[0166] 특정 예에서, 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 약학 조성물은 평균 약 1 ± 0.2 , 약 1.1 ± 0.2 , 약 1.2 ± 0.2 , 약 1.3 ± 0.2 , 약 1.4 ± 0.2 , 약 1.5 ± 0.2 , 약 1.6 ± 0.2 , 약 1.7 ± 0.2 , 약 1.8 ± 0.2 , 약 1.9 ± 0.2 , 약 2.0 ± 0.2 , 약 2.1 ± 0.2 , 2.2 ± 0.2 , 2.3 ± 0.2 , 2.4 ± 0.2 , 2.5 ± 0.2 , 또는 2.6 ± 0.2 개의 항체 또는 이의 항원-결합 단편당 부착된 약물 분자 (예컨대, 세포독성제)를 갖는 항-CD123 면역접합체를 포함한다. 특정 양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 항체당 평균 약 1.5 내지 2.1개의 약물 분자 (예컨대, 세포독성제)를 갖는 항-CD123 면역접합체를 포함한다.

[0167] 본 개시내용에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 예를 들어, Lys 측쇄 아미노기, Cys 측쇄 티올기, 또는 산화된 N-말단 Ser/Thr과의 연결을 통해 세포독성제에 연결될 수 있다. 세포독성제는 예를 들어, DNA

알킬화제, 예컨대, 인돌리노-벤조디아제펜 (IGN) DNA 알킬화기를 포함한다. 특정 예에서, 세포독성제는 인돌리노-벤조디아제펜 유사이량체이다. 특정 예에서, 본 개시내용에 사용하기 위한 항-CD123 면역접합체는 DGN549-C를 포함한다.

[0168] III. BCL-2 억제제

[0169] 본원은 BCL-2 억제제와 조합하여 항-CD123 면역접합체, 예컨대, IMGNG32를 투여하는 방법을 기재한다. BCL-2의 과발현은 CLL 및 AML 세포에서 입증되었으며, 여기서 이는 종양 세포 생존을 매개하고 화학요법에 대한 저항성과 연관이 있다. BCL-2 억제제는 예컨대, 아포토시스를 촉진함으로써 이 효과를 역전시킬 수 있다.

[0170] BCL-2 억제제는 예를 들어, 베네토클락스 (벤클렉스타(Venclexta)®), GX15-070 (게민(Gemin)X), AT-101 (아센타) 및 ABT-263 (나비토클락스; 애보트)을 포함한다.

[0171] 베네토클락스 (4-(4-([2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸사이클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일)-N-({3-니트로-4-[(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)아미노]페닐}설포닐)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일옥시)벤즈아미드)로서 또한 알려짐)는 선택적 BCL-2의 억제제이다. 베네토클락스는 BCL-2 단백질에 직접 결합함으로써, BIM과 같은 프로-아포토시스 단백질을 대체함으로써, 미토콘드리아 외막 투과화 및 카스파제 활성화를 촉발함으로써 아포토시스 과정을 회복시키는 데 도움이 되는 것으로 믿어진다. 베네토클락스는 경구 투여용 정제로서 제공되는 벤클렉스타®의 활성 성분이다.

[0172] 일부 실시양태에서, BCL-2 억제제는 소분자이다. 일부 실시양태에서, BCL-2 억제제는 베네토클락스이다.

[0173] IV. 저메틸화제

[0174] 본원은 항-CD123 면역접합체, 예컨대, IMGNG32를 저메틸화제, 예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈과 조합하여 투여하는 방법을 기재한다.

[0175] 아자시티딘 ("4-아미노-1-베타-D-리보푸라노실-s-트리아진-2(1H)-온" 또는 "5-아자시틴"으로서 또한 알려짐)은 피리미딘 뉴클레오시드 유사체이다. 이는 다음의 두 가지 기전을 통해 항신생물성 활성을 유도하는 것으로 생각된다: 저용량에서 DNA 메틸트랜스퍼라제를 억제하여 DNA의 저메틸화를 유발하고, 고용량에서 DNA 및 RNA에 혼입하여 골수의 비정상 조혈 세포에서 직접적인 세포독성을 일으켜 세포 사멸을 초래함. 아자시틴은 비다자 (Vidaza)®의 활성 성분이며, 이는 피하 주사용 현탁액으로서 재구성하거나 정맥내 투여를 위한 추가 희석액을 포함하는 용액으로서 재구성하기 위한 멸균 형태로서 제공된다.

[0176] 데시타빈 (4-아미노-1-(2-데옥시-β-D-에리트르-펜토푸라노실)-1,3,5-트리아진2(1H)-온으로서 또한 알려짐)은 뉴클레오시드 2'-데옥시시티딘의 유사체이다. 인산화 후 항신생물성 효과를 발휘하고 DNA에 직접 혼입하고 DNA 메틸트랜스퍼라제를 억제하여, DNA의 저메틸화 및 세포 분화 또는 아포토시스를 유발하는 것으로 여겨진다. 데시타빈은 다코겐(Dacogen)®의 활성 성분이며, 이는 정맥내 투여를 위한 재구성을 위한 멸균 동결건조된 분말로서 제공된다.

[0177] 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)와 조합된 HMA의 투여는 동일한 효험을 달성하는 데 필요한 HMA의 양 및/또는 빈도를 저감시킬 수 있으므로, 요법의 독성을 저감시킬 수 있다. 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)와 조합된 HMA의 투여는 또한 요법의 효험을 증가시킬 수 있다.

[0178] 일부 실시양태에서, HMA는 소분자이다. 일부 실시양태에서, HMA는 아자시티딘이다. 일부 실시양태에서, HMA는 데시타빈이다.

[0179] V. 약학 조성물 및 키트

[0180] 본원에 제공된 바와 같이, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 암을 치료하기 위해 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및/또는 저메틸화제 (HMA)(예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)와 조합하여 사용될 수 있다.

[0181] 일부 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32) 및 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 동일한 약학 조성물 내에 함유된다. 일부 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32) 및 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 단일 키트 내의 2개의 별도의 약학 조성물 내에 함유된다. 다른 실시양태에서, 키트는 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32), 및 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32) 및 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)를 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스), 및 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)

를 투여하기 위한 설명서를 포함한다.

- [0182] 일부 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632) 및 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)는 동일한 약학 조성물 내에 함유된다. 일부 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632) 및 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)는 단일 키트 내의 2개의 별도의 약학 조성물 내에 함유된다. 다른 실시양태에서, 키트는 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632), 및 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632) 및 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)를 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈), 및 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈) 및 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)를 투여하기 위한 설명서를 포함한다.
- [0183] 일부 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632), BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)는 동일한 약학 조성물 내에 함유된다. 일부 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632), BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)는 단일 키트 내의 2개 또는 3개의 별도의 약학 조성물 내에 함유된다.
- [0184] 다른 실시양태에서, 키트는 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632), 및 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)를 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)와 함께 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스), 및 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)를 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632) 및 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)와 함께 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈), 및 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)를 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)와 함께 투여하기 위한 설명서를 포함한다.
- [0185] 다른 실시양태에서, 키트는 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632), BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스), 및 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632) 및 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)와 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)를 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632), HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈), 및 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632) 및 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)와 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)를 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스), HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈), 및 항-BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스), HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)와 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)를 투여하기 위한 설명서를 포함한다.
- [0186] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632), BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및/또는 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈) 및 약학적으로 허용가능한 비히클을 포함한다. 이들 약학 조성물은 대상체 (예컨대, 인간 환자)에서 종양 성장을 억제하고 암을 치료하는 데 사용된다.
- [0187] 본원에 제공된 바와 같이 사용하기 위한 약학 조성물은 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632), BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및/또는 생리학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제에서 원하는 정도의 순도를 갖는 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)를 가질 수 있다 (Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA). 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성이다. (예컨대, Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000) 참고). 생체내 투여에 사용되는 조성물은 멸균될 수 있다. 이는 예컨대, 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.
- [0188] 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632) 및/또는 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)를 포함하는 약학 조성물은 비경구 (예컨대, 정맥내) 투여용으로 제형화된다.
- [0189] 특정 실시양태에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)를 포함하는 약학 조성물은 예컨대, 정제로서 경구 투여용으로 제형화된다.
- [0190] VI. 사용 방법
- [0191] 본원에 제공된 바와 같이, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 혈액학적 암을 치료하기 위해 BCL-2 억제제 및/또는 저메틸화제 (HMA)와 조합하여 사용될 수 있다.

- [0192] VI(A). 암 선택
- [0193] 본원에 제공된 방법에 의해 치료될 수 있는 암은 혈액학적 암을 포함한다. 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 골수성 기원이다. 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 림프성 기원이다. 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 골수성 및 림프성 기원 둘 모두의 것이다. 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 B-세포 악성종양이다. 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 CD123-발현 혈액학적 악성종양이다.
- [0194] 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), B-세포 급성 림프아구성 백혈병 (B-ALL), T-세포 급성 림프아구성 백혈병 (T ALL), 아세포 발증기/아세포기의 만성 골수성 백혈병 (BP-CML) 및 아세포 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 만성 골수단구성 백혈병 (CMML)이다. 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 골수섬유증 (MF)이다.
- [0195] 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 혈액학적 악성종양이다. 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 불응성 혈액학적 악성종양이다.
- [0196] 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 AML이다. 특정 실시양태에서, AML은 재발성 AML이다. 특정 실시양태에서, AML은 불응성 AML이다. 특정 실시양태에서, AML은 이차 AML이 아니다. 특정 실시양태에서, AML은 적합한 AML이다. 특정 실시양태에서, AML은 부적합한 AML이다.
- [0197] 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 BPDCN이다. 특정 실시양태에서, BPDCN은 재발성 BPDCN이다. 특정 실시양태에서, BPDCN은 불응성 BPDCN이다.
- [0198] 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 ALL이다. 특정 실시양태에서, ALL은 재발성 ALL이다. 특정 실시양태에서, ALL은 불응성 ALL이다.
- [0199] 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 MDS이다. 특정 실시양태에서, MDS는 고위험 MDS이다.
- [0200] 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 만성 골수단구성 백혈병 (CMML)이다.
- [0201] 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 골수섬유증 (MF)이다.
- [0202] 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 화학요법 저항성이다.
- [0203] 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 화학요법에 민감하다.
- [0204] 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 다중약물 저항성 1 (MDR1)을 발현한다. 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 다중약물 저항성 (MDR)-연관된 P-당단백질 (P-gp)을 발현한다. 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 MDR1 및 P-gp를 과발현한다.
- [0205] 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양 또는 혈액학적 악성종양을 갖는 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖는다. 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양 또는 혈액학적 악성종양을 갖는 대상체는 FLT3-ITD 돌연변이를 갖지 않는다.
- [0206] 특정 실시양태에서, 혈액학적 악성종양은 최소 잔존 질환 (MRD)으로서 대상체에 존재한다. 특정 실시양태에서, MRD+ 환자는 적합한 AML을 갖는다. 특정 실시양태에서, MRD+ 환자는 부적합한 AML을 갖는다. 본원에 제공된 방법은 MRD+ 환자 내지 MRD- 환자를 다룰 수 있다. 본원에 제공된 방법은 또한 MRD+ 환자에서 무-재발 생존 시간 (예컨대, 중앙값 무-재발 생존 시간)을 증가시킬 수 있다.
- [0207] 일부 실시양태에서, 혈액학적 악성종양의 세포의 약 80% 이상은 (예컨대, 국소 유동 세포측정법 또는 면역조직화학에 의해 결정된 바와 같이) CD123+이다.
- [0208] 일부 실시양태에서, 혈액학적 악성종양의 세포의 80% 이상이 (예컨대, 국소 유동 세포측정법 또는 면역조직화학에 의해 결정된 바와 같이) CD123-양성인 것이 투여 전에 결정되었다.
- [0209] 특정 예에서, 암은 이전에 치료되지 않았다.
- [0210] 특정 예에서, 인간 대상체는 암에 대해 하나 이상의 사전 치료 양생법을 받았다. 특정 예에서, 인간 대상체는 암에 대해 하나의 사전 치료 양생법을 받았다. 특정 예에서, 인간 대상체는 암에 대해 2개의 사전 치료 양생법을 받았다. 특정 예에서, 인간 대상체는 암에 대해 6개 이하의 사전 치료 양생법을 받았다. 특정 예에서, 인간 대상체는 암에 대해 하나 이상의 사

전 치료를 받았지만, 6개 이하의 사전 치료 양생법을 받았다.

- [0211] 일 예에서, 암은 이전에 BCL-2 억제제로 치료되었다. 일 예에서, 암은 이전에 BCL-2 억제제로 치료된 적이 없다 (즉, 환자는 "BCL-2 억제제 나이브"임).
- [0212] 일 예에서, 암은 이전에 베네토클락스로 치료되었다. 일 예에서, 암은 이전에 베네토클락스로 치료된 적이 없다 (즉, 환자는 "베네토클락스 나이브"임).
- [0213] 일 예에서, 암은 이전에 저메틸화제로 치료되었다. 일 예에서, 암은 이전에 저메틸화제로 치료된 적이 없다 (즉, 환자는 "저메틸화제 나이브"임).
- [0214] 일 예에서, 암은 이전에 아자시티딘으로 치료되었다. 일 예에서, 암은 이전에 아자시티딘으로 치료된 적이 없다 (즉, 환자는 "아자시티딘 나이브"임).
- [0215] 일 예에서, 암은 이전에 데시타빈으로 치료되었다. 일 예에서, 암은 이전에 데시타빈으로 치료된 적이 없다 (즉, 환자는 "데시타빈 나이브"임).
- [0216] VI(B). 투약
- [0217] 본원에 제공된 바와 같이, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 특정 용량 및/또는 특정 시간 간격으로 투여될 수 있다. 항-CD123 면역접합체 (예컨대 IMGNG32)의 투여는 예를 들어, 정맥내일 수 있다.
- [0218] 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 3-주 (21-일) 주기에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 3-주 주기에 3회 투여되고, 예를 들어, 여기서 제1 투여는 제1 일 (예컨대, 1일차)에 있고, 제2 투여는 제1 투여 3일 후 (예컨대, 4일차)에 있고, 제3 투여는 21-일 주기의 제2 투여 4일 후 (예컨대, 7일차)에 있다. 예로서, 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)의 제1 투여가 21-일 주기의 7일차에 있을 때 (예컨대, 면역접합체가 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)와 조합하여 투여되는 경우), 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 21-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에 투여될 수 있다.
- [0219] 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 4-주 (28-일) 주기에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 4-주 주기에 3회 투여되고, 예를 들어, 여기서 제1 투여는 제1 일 (예컨대, 1일차)에 있고, 제2 투여는 제1 투여 3일 후 (예컨대, 4일차)에 있고, 제3 투여는 28-일 주기의 제2 투여 4일 후 (예컨대, 7일차)에 있다. 예로서, 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)의 제1 투여가 28-일 주기의 7일차에 있을 때 (예컨대, 면역접합체가 HMA (예컨대, 아자시티딘) 또는 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및 HMA (예컨대, 아자시티딘)과 조합하여 투여될 때), 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 28-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에 투여될 수 있다.
- [0220] 특정 실시양태에서, 한 주기의 치료가 치료적으로 효과적이다. 특정 실시양태에서, 2주기의 치료가 치료적으로 효과적이다. 특정 실시양태에서, 1 내지 4주기의 치료가 치료적으로 효과적이다. 특정 실시양태에서, 2 내지 12 주기의 치료
- [0221] 일부 실시양태에서, 환자는 1주기 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 면역접합체는 주기에 1회 또는 주기에 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 2주기 이상 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 3주기 이상 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 4주기 이상 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 5주기 이상 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 6주기 이상 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 7주기 이상 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 8주기 이상 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 9주기 이상 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 10주기 이상 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 11주기 이상 (예컨대, 21-일

주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 12주기 이상 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다.

[0222] 일부 실시양태에서, 환자는 1 내지 10 주기 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 3회 주기로 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 2 내지 10 주기 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 3 내지 10 주기 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 4 내지 10 주기 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 5 내지 10 주기 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다.

[0223] 일부 실시양태에서, 환자는 1 내지 12 주기 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 2 내지 12 주기 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 3 내지 12 주기 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 4 내지 12 주기 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 주기당 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 5 내지 12 주기 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기) 동안 치료될 수 있으며, 예컨대, 여기서 면역접합체는 주기당 1회 또는 3회 투여된다.

[0224] 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3-주 (21-일) 주기에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 4-주 (28-일) 주기에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3-주 (21-일) 주기에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)가 4-주 (28-일) 주기에 1회 투여된다.

[0225] 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.045 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3-주 (21-일) 주기에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3-주 (21-일) 주기에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.045 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 4-주 (28-일) 주기에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 4-주 (28-일) 주기에 1회 투여된다.

[0226] 특정 실시양태에서, 0.045 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3-주 (21-일) 주기에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.045 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 4-주 (28-일) 주기에 1회 투여된다.

[0227] 특정 실시양태에서, 0.045 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3-주 (21-일) 주기에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.045 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 4-주 (28-일) 주기에 1회 투여된다.

[0228] 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3-주 (21-일) 또는 4주 (28-일) 주기에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3-주 (21-일) 또는 4주 (28-일) 주기에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.045 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3-주 (21-일) 또는 4주 (28-일) 주기에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.09 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3-주 (21-일) 또는 4주 (28-일) 주기에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.135 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3-주 (21-일) 또는 4주 (28-일) 주기에 1회 투여된다.

[0229] 특정 실시양태에서, 0.045 mg/kg 내지 약 0.18 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)의 총 용량은 3-주 주기 또는 4-주 주기의 과정에 걸쳐 투여되고, 여기서 총 용량은 (예컨대, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에) 3개의 별도의 투여로 분할된다. 따라서, 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3-주 주기 또는 4-주 주기에 3회, 예를 들어,

주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 3-주 주기 또는 4-주 주기에 3회, 예를 들어, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 3-주 주기 또는 4-주 주기에 3회, 예를 들어, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 3-주 주기 또는 4-주 주기에 3회, 예를 들어, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 3-주 주기 또는 4-주 주기에 3회, 예를 들어, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에 투여된다.

[0230] 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 3-주 주기 또는 4-주 주기에 3회, 예를 들어, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 3-주 주기 또는 4-주 주기에 3회, 예를 들어, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.06 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 3-주 주기 또는 4-주 주기에 3회, 예를 들어, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.09 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 3-주 주기 또는 4-주 주기에 3회, 예를 들어, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.135 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 3-주 주기 또는 4-주 주기에 3회, 예를 들어, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에 투여된다.

[0231] 본원에 제공된 바와 같이, BCL-2 억제제는 특정 용량 및/또는 특정 시간 간격으로 투여될 수 있다. BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)의 투여는 예를 들어, 경구 (예컨대, 정제 형태)일 수 있다.

[0232] 특정 실시양태에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 400 mg의 1일 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 200 mg의 1일 용량으로 투여된다.

[0233] 특정 실시양태에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 21-일 주기로 투여된다. BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 예를 들어, 21-일 주기의 1-7일차, 1-8일차, 1-14일차, 1-18일차 또는 1-21일차에 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 28-일 주기로 투여된다. BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 예를 들어, 28-일 주기의 1-7일차, 1-8일차, 1-14일차, 1-18일차, 1-21일차 또는 1-28일차에 투여될 수 있다.

[0234] 특정 실시양태에서, 예컨대, 제1 주기에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 주기의 모든 후속 일, 예컨대, 21-일 주기의 3-21일차 또는 28-일 주기의 3-28일차에 400 mg으로 경구 (PO) 투여된다.

[0235] 특정 실시양태에서, 예컨대, 제1 주기에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 21-일 주기 또는 28-일 주기의 3-18일차에 400 mg으로 경구 (PO) 투여된다. 특정 실시양태에서, 예컨대, 제1 주기에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 21-일 주기 또는 28-일 주기의 3-14일차에 400 mg으로 경구 (PO) 투여된다. 특정 실시양태에서, 예컨대, 제1 주기에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 21-일 주기 또는 28-일 주기의 3-8일차에 400 mg으로 경구 (PO) 투여된다. 특정 실시양태에서, 예컨대, 제1 주기에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 21-일 주기 또는 28-일 주기의 3-7일차에 400 mg으로 경구 (PO) 투여된다.

[0236] 특정 실시양태에서, 예컨대, 제1 주기에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 1일차에 100 mg, 및 주기의 모든 후속 일, 예컨대, 21-일 주기의 2-21일차 또는 28-일 주기의 2-28일차에 200 mg으로 경구 (PO) 투여된다. 특정 실시양태에서, 예컨대, 제1 주기에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 1일차에 100 mg, 및 21-일 주기 또는 28-일 주기의 2-18일차에 200 mg으로 경구 (PO) 투여된다. 특정 실시양태에서, 예컨대, 제1 주기에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 1일차에 100 mg, 및 21-일 주기 또는 28-일 주기의 2-14일차에 200 mg으로 경구 (PO) 투여된다. 특정 실시양태에서, 예컨대, 제1 주기에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 1일차에 100 mg, 및 21-일 주기 또는 28-일 주기의 2-8일차에 200 mg으로 경구 (PO) 투여된다. 특정 실시양태에서, 예컨대, 제1 주기에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 1일차에 100 mg, 및 21-일 주기 또는 28-일 주기의 2-7일차에 200 mg으로 경구 (PO) 투여된다.

- [0237] 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)의 투여는 제7 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 용량 후 7일차에 개시된다.
- [0238] 항-CD123 면역접합체 및 BCL-2 억제제 (예컨대, 벤토클락스)의 투여 주기 (예컨대, 21-일 주기 또는 28-일 주기)는 예컨대, 2-12 주기 동안 반복될 수 있다.
- [0239] 특정 실시양태에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 경구 투여된다.
- [0240] 특정 실시양태에서, 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 경구 투여된다.
- [0241] 항-CD123 면역접합체 및 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)의 투여 후, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)가 유지 요법으로서 투여될 수 있다.
- [0242] 본원에 제공된 바와 같이, HMA는 특정 용량 및/또는 특정 시간 간격으로 투여될 수 있다. HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)의 투여는 예를 들어, 피하 또는 정맥내일 수 있다.
- [0243] 특정 실시양태에서, 아자시티딘은 75 mg/m²로 피하 (SC) 또는 정맥내 (IV) 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 아자시티딘은 연속 7일 동안 매일 75 mg/m²로 피하 (SC) 또는 정맥내 (IV) 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 아자시티딘은 28-일 주기에서 연속 7일 동안 매일 피하 (SC) 또는 정맥내 (IV)로 75 mg/m²로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 아자시티딘은 연속 5일 동안 매일 피하 (SC) 또는 정맥내 (IV)로 75 mg/m²로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 아자시티딘은 28-일 주기에서 연속 5일 동안 매일 피하 (SC) 또는 정맥내 (IV)로 75 mg/m²로 투여될 수 있다.
- [0244] 특정 실시양태에서, HMA (예컨대, 아자시티딘)는 75 mg/m²의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, HMA (예컨대, 아자시티딘)는 100 mg/m²의 용량으로 투여된다.
- [0245] 특정 실시양태에서, HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 7일 동안 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 5일 동안 매일 투여된다.
- [0246] 특정 실시양태에서, 75 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 7일 동안 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 7일 동안 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 75 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 5일 동안 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 5일 동안 매일 투여된다.
- [0247] 특정 실시양태에서, 75 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 7일 동안 매일 피하 또는 정맥내 투여된다. 특정 실시양태에서, 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 7일 동안 매일 피하 또는 정맥내 투여된다. 특정 실시양태에서, 75 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 5일 동안 매일 피하 또는 정맥내 투여된다. 특정 실시양태에서, 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 5일 동안 매일 피하 또는 정맥내 투여된다.
- [0248] 항-CD123 면역접합체 및 HMA (예컨대, 아자시티딘)의 투여 후, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 유지 요법으로서 투여될 수 있다.
- [0249] 특정 실시양태에서, HMA (예컨대, 데시타빈)는 15 mg/m²의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, HMA (예컨대, 데시타빈)는 20 mg/m²의 용량으로 투여된다.
- [0250] 특정 실시양태에서, HMA (예컨대, 데시타빈)는 3시간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되고, 3일 동안 8시간마다 반복되고, 6주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, HMA (예컨대, 데시타빈)는 5일 동안 1시간에 걸쳐 정맥내 주

입에 의해 투여되고, 4주마다 반복된다.

- [0251] 특정 실시양태에서, 15 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 3시간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되고, 3일 동안 8시간마다 반복되고, 6주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, 20 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 5일 동안 1시간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되고, 4주마다 반복된다.
- [0252] 항-CD123 면역접합체 및 HMA (예컨대, 데시타빈)의 투여 후, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 유지 요법으로서 투여될 수 있다.
- [0253] 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3주 또는 4주마다 1회 투여되고, 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3주 또는 4주마다 1회 투여되고, 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3주 또는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3주 또는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 경구 투여된다. BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 21-일 (3-주) 주기의 1-7일차, 1-8일차, 1-14일차, 1-18일차 또는 1-21일차에 매일 투여될 수 있다. BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 28-일 (4-주) 주기의 1-7일차, 1-8일차, 1-14일차, 1-18일차, 1-21일차 또는 1-28일차에 매일 투여될 수 있다.
- [0254] 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg (예컨대, 0.135 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3주 또는 4주마다 1회 투여되고, 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3주 또는 4주마다 1회 투여되고, 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg (예컨대, 0.135 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3주 또는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3주 또는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 경구 투여된다. BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 21-일 (3-주) 주기의 1-7일차, 1-8일차, 1-14일차, 1-18일차 또는 1-21일차에 매일 투여될 수 있다. BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 28-일 (4-주) 주기의 1-7일차, 1-8일차, 1-14일차, 1-18일차, 1-21일차 또는 1-28일차에 매일 투여될 수 있다.
- [0255] 특정 실시양태에서, 0.045 mg/kg 내지 약 0.18 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)의 총 용량은 3-주 주기의 과정에 걸쳐 투여되고, 여기서 총 용량은 3개의 별도의 투여 (예컨대, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차)로 분할되고, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 투여된다. 따라서, 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 21-일 주기에 3회 (예컨대, 21-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차)에 투여되고, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 21-일 주기에 3회 (예컨대, 21-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차)에 정맥내 투여되고, BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 경구 투여된다. BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 100 mg, 200 mg 및/또는 400 mg의 용량으로 투여될 수 있다. BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 21-일 주기 (예컨대, 제1 21-일 주기)의 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 3-21일차에 400 mg의 용량으로 투여될 수 있다. BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 21-일 주기 (예컨대, 제1 21-일 주기)의 1일차에 100 mg 및 2-21일차에 200 mg의 용량으로 투여될 수 있다. BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 21-일 주기의 모든 날 (예컨대, 1-21일차)에 400 mg의 일일 경구 용량으로서 투여될 수 있다. BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 21-일 주기의 모든 날 (예컨대, 1-21일차)에 200 mg의 일일 경구 용량으로 투여될 수 있다.
- [0256] 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 4주마다 1회 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 7일 동안 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는

4주마다 1회 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 7일 동안 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 7일 동안 매일 피하 또는 정맥내 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 7일 동안 매일 피하 또는 정맥내 투여된다.

[0257] 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 4주마다 1회 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 5일 동안 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 4주마다 1회 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 5일 동안 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 5일 동안 매일 피하 또는 정맥내 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 5일 동안 매일 피하 또는 정맥내 투여된다.

[0258] 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg (예컨대, 0.135 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 4주마다 1회 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 7일 동안 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg (예컨대, 0.135 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 7일 동안 매일 피하 또는 정맥내 투여된다.

[0259] 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg (예컨대, 0.135 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 4주마다 1회 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 5일 동안 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg (예컨대, 0.135 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 5일 동안 매일 피하 또는 정맥내 투여된다.

[0260] 특정 실시양태에서, 0.045 mg/kg 내지 약 0.18 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)의 총 용량은 4-주 주기의 과정에 걸쳐 투여되고, 여기서 총 용량은 (예컨대, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에) 3개의 별도의 투여로 분할되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 7일 동안 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 21-일 주기에 3회 (예컨대, 28-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에) 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 7일 동안 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 28-일 주기에 3회 (예컨대, 28-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에) 정맥내 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 4주마다 7일 동안 매일 피하 또는 정맥내 투여된다.

[0261] 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 3주마다 1회 투여되고, 15 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 3시간에 걸쳐 투여되고, 3일 동안 8시간마다 반복되고, 6주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, 약 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 3주마다 1회 투여되고, 15 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 3시간에 걸쳐 투여되고, 3일 동안 8시간마다 반복되고, 6주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 3주마다 1회 정맥내 투여되고, 15 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 3시간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되고, 3일 동안 8시간마다 반복되고, 6주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, 약 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG632)는 3

주마다 1회 정맥내 투여되고, 15 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 3시간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되고, 3일 동안 8시간마다 반복되고, 6주마다 반복된다.

[0262] 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg (예컨대, 0.135 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3주마다 1회 투여되고, 15 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 3시간에 걸쳐 투여되고, 3일 동안 8시간마다 반복되고, 6주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg (예컨대, 0.135 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 3주마다 1회 정맥내 투여되고, 15 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 3시간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되고, 3일 동안 8시간마다 반복되고, 6주마다 반복된다.

[0263] 특정 실시양태에서, 0.045 mg/kg 내지 약 0.18 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)의 총 용량은 4-주 주기의 과정에 걸쳐 투여되고, 여기서 총 용량은 (예컨대, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에) 3개의 별도의 투여로 분할되고, 15 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 3시간에 걸쳐 투여되고, 3일 동안 8시간마다 반복되고, 6주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 21-일 주기에 3회 (예컨대, 21-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에) 투여되고, 15 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 3시간에 걸쳐 투여되고, 3일 동안 8시간마다 반복되고, 6주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg (예컨대, 0.135 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 21-일 주기에 3회 (예컨대, 21-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에) 투여되고, 15 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 3시간에 걸쳐 투여되고, 3일 동안 8시간마다 반복되고, 6주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 21-일 주기에 3회 (예컨대, 21-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에) 정맥내 투여되고, 15 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 3시간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되고, 3일 동안 8시간마다 반복되고, 6주마다 반복된다.

[0264] 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 4주마다 1회 투여되고, 20 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 5일 동안 1시간 초과로 투여되고, 4주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, 약 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 4주마다 1회 투여되고, 20 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 5일 동안 1시간 초과로 투여되고, 4주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 20 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 5일 동안 1시간에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여되고, 4주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, 약 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 20 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 5일 동안 1시간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되고, 4주마다 반복된다.

[0265] 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg (예컨대, 0.135 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 4주마다 1회 투여되고, 20 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 5일 동안 1시간 초과 투여되고, 4주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg (예컨대, 0.135 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 20 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 5일 동안 1시간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여되고, 4주마다 반복된다.

[0266] 특정 실시양태에서, 0.045 mg/kg 내지 약 0.18 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예를 들어, IMG632)의 총 용량은 4-주 주기의 과정에 걸쳐 투여되고, 여기서 총 용량은 (예컨대, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에) 3개의 별도의 투여로 분할되고, 20 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 5일 동안 1시간에 걸쳐 투여되고, 4주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 28-일 주기에 3회 (예컨대, 21-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에) 투여되고, 20 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 5일 동안 1시간에 걸쳐 투여되고, 4주마다 반복된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 28-일 주기에 3회 (예컨대, 21-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에) 정맥내 투여되고, 20 mg/m²의 HMA (예컨대, 데시타빈)는 5일 동안 1시간에 걸쳐 정맥내 주입에 의

해 투여되고, 4주마다 반복된다.

[0267] 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 4주마다 1회 투여되고, 100, 200 및/또는 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 (예컨대, 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 주기 1의 3-28일차에 400 mg 및 후속 주기의 1-28일차에 매일 400 mg) 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 매일 (예컨대, 1-7일차에) 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 4주마다 1회 투여되고, 100, 200 및/또는 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 (예컨대, 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 주기 1의 3-28일차에 400 mg 및 후속 주기의 1-28일차에 매일 400 mg) 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 매일 (예컨대, 1-7일차에) 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 100, 200 및/또는 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 (예컨대, 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 주기 1의 3-28일차에 400 mg 및 후속 주기의 1-28일차에 매일 400 mg) 경구 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 7일 동안 매일 (예컨대, 1-7일차에) 피하 또는 정맥내 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.03 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 100, 200 및/또는 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 (예컨대, 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 주기 1의 3-28일차에 400 mg 및 후속 주기의 1-28일차에 매일 400 mg) 경구 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 7일 동안 매일 (예컨대, 1-7일차에) 피하 또는 정맥내 투여된다.

[0268] 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.03, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 4주마다 1회 투여되고, 100, 200 및/또는 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 (예컨대, 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 주기 1의 3-7일차, 3-8일차, 3-14일차, 3-18일차, 또는 3-21일차에 또는 3-28일차에 400 mg 및 후속 주기의 1-7일차, 1-8일차, 1-14일차, 1-18일차, 1-21일차 또는 1-28일차에 매일 400 mg) 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 매일 (예컨대, 1-5일차 또는 1-7일차에) 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.03, 0.045 또는 0.09 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 100, 200 및/또는 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 (예컨대, 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 주기 1의 3-7일차, 3-8일차, 3-14일차, 3-18일차, 또는 3-21일차에 또는 3-28일차에 400 mg 및 후속 주기의 1-7일차, 1-8일차, 1-14일차, 1-18일차, 1-21일차 또는 1-28일차에 매일 400 mg) 경구 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 7일 동안 매일 (예컨대, 1-5일차 또는 1-7일차에) 피하 또는 정맥내 투여된다.

[0269] 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg (예컨대, 0.135 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 4주마다 1회 투여되고, 100, 200 및/또는 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 (예컨대, 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 주기 1의 3-28일차에 400 mg 및 후속 주기의 1-28일차에 400 mg) 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 매일 (예컨대, 1-7일차에) 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.015 mg/kg 내지 약 0.135 mg/kg (예컨대, 0.135 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)는 4주마다 1회 정맥내 투여되고, 100, 200 및/또는 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 (예컨대, 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 주기 1의 3-28일차에 400 mg 및 후속 주기의 1-28일차에 매일 400 mg) 경구 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 7일 동안 매일 (예컨대, 1-7일차에) 피하 또는 정맥내 투여된다.

[0270] 특정 실시양태에서, 0.045 mg/kg 내지 약 0.18 mg/kg의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMGNG32)의 총 용량은 4-주 주기의 과정에 걸쳐 투여되고, 여기서 총 용량은 (예컨대, 주기의 1일차, 4일차 및 8일차, 또는 7일차, 10일차 및 14일차에) 3개의 별도의 투여로 분할되고; 100, 200 및/또는 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 (예컨대, 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 주기 1의 3-28일차에 400 mg 및 후속 주기의 1-28일차에 매일 400 mg) 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 7일 동안 매일 (예컨대, 1-7일차) 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.03

또는 0.06 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 28-일 주기에 3회 (예컨대, 28-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에) 투여되고, 100, 200 및/또는 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 (예컨대, 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 주기 1의 3-28일차에 400 mg 및 후속 주기의 1-28일차에 매일 400 mg) 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 7일 동안 매일 (예컨대, 1-7일차에) 투여된다. 특정 실시양태에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg (예컨대, 0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg)의 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 28-일 주기에 3회 (예컨대, 28-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에) 정맥내 투여되고, 100, 200 및/또는 400 mg의 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스)는 매일 (예컨대, 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 주기 1의 3-28일차에 400 mg 및 후속 주기의 1-28일차에 매일 400 mg) 경구 투여되고, 75 mg/m² 또는 100 mg/m²의 HMA (예컨대, 아자시티딘)는 7일 동안 매일 (예컨대, 1-7일차에) 피하 또는 정맥내 투여된다.

- [0271] 항-CD123 면역접합체, BCL-2 억제제 및 HMA (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)의 투여 후, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632)는 유지 요법으로서 투여될 수 있다.
- [0272] 일 예에서, CD123에 결합하는 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제는 동시에 투여된다. 일 예에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제는 별도의 약학 조성물로 투여된다. 일 예에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제는 순차적으로 투여된다. 일 예에서, BCL-2 억제제는 BCL-2 억제제 및 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 둘 모두가 (동시에 또는 순차적으로) 투여된 후 일정 기간 동안 투여된다. 이러한 예에서, HMA는 임의로 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 또는 BCL-2 억제제와 동시에 (동일한 약학 조성물 또는 별도의 약학 조성물로) 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0273] 일 예에서, CD123에 결합하는 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 HMA는 동시에 투여된다. 일 예에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 HMA는 동일한 약학 조성물로 투여된다. 일 예에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 HMA는 별도의 약학 조성물로 투여된다. 일 예에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 HMA는 순차적으로 투여된다. 일 예에서, HMA는 HMA 및 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 둘 모두가 (동시에 또는 순차적으로) 투여된 후 일정 기간 동안 투여된다. 이러한 예에서, BCL-2 억제제는 임의로 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 또는 HMA와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0274] VI(C). 판정 및 모니터링
- [0275] 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제 및/또는 HMA의 조합은 종양 성장을 억제하는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제 및/또는 HMA의 조합은 종양 부피를 저감시키는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제 및/또는 HMA의 조합은 생존을 증가시키는 데 유용하다.
- [0276] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제 및/또는 HMA의 조합을 이용한 치료는 약 50% 미만, 약 45% 미만, 약 40% 미만, 약 35% 미만, 약 30% 미만, 약 25% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만 또는 약 5% 미만인 %T/C 값을 초래한다.
- [0277] 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제 및/또는 HMA의 조합은 EOL-1 피하 이종이식 모델에서 종양 성장을 억제할 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제 및/또는 HMA의 조합은 KG-1 피하 이종이식 모델에서 종양 성장을 억제할 수 있다.
- [0278] 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제 및/또는 HMA의 조합은 MOLM-1 파종 이종이식 모델에서 생존을 증가시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제 및/또는 HMA의 조합은 MV4-11 파종 이종이식 모델에서 생존을 증가시킬 수 있다.
- [0279] 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제 및/또는 HMA의 조합의 조합은 상승작용적 효과를 생산한다.
- [0280] 특정 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제 및/또는 HMA의 조합의 투여는 BCL-2 억제제 및/또는 HMA의 투여보다 더 많은 독성을 생산하지 않는다. 일부 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제 및/또는 HMA의 조합의 투여는 항-CD123 면역접합체의 투여보다 더 많은 독성을 생산하지 않는다. 일부 실시양태에서, 항-CD123 면역접합체 (예컨대, IMG632) 및 BCL-2 억제제 및/또는 HMA의 조합의 투여는 항-CD123 면역접합체 또는 BCL-2 억제제 및/또는 HMA 중 어느 하나의 투여보다 더 많은 독성을 생산하지 않는다.

- [0281] VI(D). 추가적인 요법
- [0282] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및/또는 저메틸화제 (HMA) (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)와 조합된 항-CD123 면역접합체를 받은 환자는 코르티코스테로이드를 이용한 사전치료를 받았다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 환자에 항-CD123 면역접합체를 투여하기 전에 환자에 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 예에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 베클라메타손, 베타메타손, 텍사메타손, 플루드로코르티손, 하이드로코르티손 및 트리암시놀론으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 특정 예에서, 코르티코스테로이드는 정맥내 투여된다. 특정 예에서, 스테로이드는 경구 투여된다.
- [0283] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및/또는 저메틸화제 (HMA)(예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)와 조합된 항-CD123 면역접합체를 받은 환자는 디펜히드라민을 이용한 사전치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및/또는 저메틸화제 (HMA)(예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)와 조합된 항-CD123 면역접합체를 받은 환자는 25-50 mg의 디펜히드라민을 이용한 사전치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 디펜히드라민은 정맥내 제공된다. 일부 실시양태에서, 디펜히드라민은 경구로 제공된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 환자에 항-CD123 면역접합체를 투여하기 전에 환자에 디펜히드라민을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0284] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및/또는 저메틸화제 (HMA) (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)와 조합된 항-CD123 면역접합체를 받은 환자는 아세트아미노펜을 이용한 사전치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및/또는 저메틸화제 (HMA)(예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)와 조합된 항-CD123 면역접합체를 받은 환자는 325-650 mg의 아세트아미노펜을 이용한 사전치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 아세트아미노펜은 정맥내 제공된다. 일부 실시양태에서, 아세트아미노펜은 경구로 제공된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 환자에 항-CD123 면역접합체를 투여하기 전에 환자에 아세트아미노펜을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0285] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및/또는 저메틸화제 (HMA) (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)와 조합된 항-CD123 면역접합체를 받은 환자는 파라세타몰을 이용한 사전치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및/또는 저메틸화제 (HMA)(예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)와 조합된 항-CD123 면역접합체를 받은 환자는 325-650 mg의 파라세타몰을 이용한 사전치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 파라세타몰은 정맥내 제공된다. 일부 실시양태에서, 파라세타몰은 경구로 제공된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 환자에 항-CD123 면역접합체를 투여하기 전에 환자에 파라세타몰을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0286] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및/또는 저메틸화제 (HMA) (예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)와 조합된 항-CD123 면역접합체를 받은 환자는 텍사메타손을 이용한 사전치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 BCL-2 억제제 (예컨대, 베네토클락스) 및/또는 저메틸화제 (HMA)(예컨대, 아자시티딘 또는 데시타빈)와 조합된 항-CD123 면역접합체를 받은 환자는 8 mg의 텍사메타손을 이용한 사전치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 텍사메타손은 정맥내 제공된다. 일부 실시양태에서, 텍사메타손은 경구로 제공된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 환자에 항-CD123 면역접합체를 투여하기 전에 환자에 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0287] 본 개시내용의 실시양태는 다음의 비-제한적인 실시예를 참조하여 추가로 정의될 수 있다. 재료 및 방법 둘 모두에 대한 많은 변형이 본 개시내용의 범주를 벗어나지 않고 실시될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.
- [0288] 실시예
- [0289] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며 이를 고려하여 다양한 변형 또는 변화가 당업자에게 제안될 것이며 본 출원의 사상 및 범위 내에 포함되어야 한다는 것을 이해해야 한다.
- [0290] 실시예 1
- [0291] AML 세포주에서 IMGNG32 및 베네토클락스의 조합의 생체외 연구
- [0292] IMGNG32 단독, 베네토클락스 단독, 및 IMGNG32 및 베네토클락스 조합의 활성을 다음의 4개의 상이한 급성 골수성 백혈병 (AML) 세포주에서 생체외 세포독성 검정에서 조사하였다: EOL-1, KG-1, Molm-13 및 MV4-11.
- [0293] EOL-1, KG-1, Molm-13 및 MV4-11 세포주를 저-계대 (10 계대 미만)에서 수득하였고, 세포 배양물을 공급자가 권

장하는 바와 같이 유지하였다. 세포를 로그 성장기의 세포 배양물로부터 수집하고, 자동화된 혈구계산기로 계수하고, 각각의 웰이 웰당 5,000개의 살아있는 세포를 함유하도록 96-웰 플레이트의 웰에 고르게 분포시켰다. 각각의 웰은 최종 웰 부피 (200 μ L)가 100 nM의 chKTI를 함유하도록 Fc 수용체-차단, 비-포유동물-표적된 chKTI 단일클론성 항체를 함유하였다. 이어서, IMGNG32 단독, 베네토클락스 단독, 및 IMGNG32 + 베네토클락스 (베네토클락스의 경우 각자의 DMSO 대조군과 함께)의 용량 범위를 검정되는 세포주에 대한 적절한 배지에서 제조하였다.

[0294] 희석액을 제조한 후, 세포를 플레이팅한 당일에 96-웰 플레이트의 세포에 첨가하였다. 최종 웰 부피가 항상 200 μ L이 되도록 세포 및 약물을 첨가하였다. 각각의 처리 조건은 각각의 검정 실행에 대해 3중으로 준비되었다. 처리된 96-웰 플레이트를 4일 (EOL-1, Molm-13; MV4-11) 또는 5일 (KG-1) 동안 90% 습도 및 10% CO₂의 어두운 37°C 항온처리기에서 방해받지 않은 상태로 두었다. 4일차 또는 5일차에, 20 μ L의 WST-8을 각각의 웰에 첨가하고, 96-웰 플레이트를 항온처리기에서 2 시간 (EOL-1; Molm-13) 내지 7 시간 (MV4-11; KG-1) 동안 교체하여 현상하였다. 현상 시, 분광광도계에서 플레이트를 판독하고, 650 nm의 흡광도를 판독하였다. 각각의 용량-탐색 (dose-finding) 검정 실행을 1회 수행하였다. 각각의 조합 검정 실행을 3회 (EOL-1; Molm-13; MV4-11) 또는 4회 (KG-1) 반복하였다.

[0295] 수집된 데이터에 대해 2-단계 계산을 수행하였다. 평균 배지-단독 대조군 흡광도를 세포가 있는 각각의 조건으로부터 차감하고, 배경-보정된 흡광도를 비-처리된 대조군 대응물의 평균 배경-보정된 흡광도에 색인화하였다. 이러한 계산된 값을 GraphPad Prism에서 생체복제(bioreplicate) 검정 실행 전반에 걸친 기술적 복제의 평균 및 표준 편차로서 플롯팅하였다. GraphPad에 입력된 동일한 최종 계산된 값을 CalcuSyn을 통한 상승작용의 평가를 위해 추가로 처리하였다. 각각의 조건으로부터 평균 "영향을 받은 배율" (Fa)을 수득하기 위해 각각의 조건으로부터의 평균 "생존 분율"을 1에서 뺀다. 약물 용량과 커플링된 이러한 Fa 값을 CalcuSyn에 입력하였다 (NB: $0 < x < 1$ 인 값 "x"만 사용가능함). 입력 값을 사용하여 관찰된 약물 대 예상 효과를 측정하는 조합 지수 (CI) 및 병용 치료 아이소볼로그래프에 사용된 정규화된 배율 효과 값 둘 모두를 계산하였다.

[0296] IMGNG32 및 베네토클락스 단독의 생체의 세포독성 검정의 결과를 도 2a-2d에 도시하였다. IMGNG32 (도 2a) 및 베네토클락스 (도 2b) 용량의 광범위한 용량 범위를 3개의 AML 세포주 (EOL-1, MV4-11, KG-1)에 대한 효능에 대해 테스트하였다. 이러한 감도 곡선의 변곡점 근처의 용량을 IMGNG32 및 베네토클락스 조합 검정에 사용하기 위해 선택하였다. 더 좁은 범위의 IMGNG32 (도 2c) 및 베네토클락스 (도 2d) 용량을 조합 연구에 대한 단일-약제 대조군으로서 실행하였으며, 이러한 용량은 약물 효능의 동적 범위를 나타낸다. 도 3a-3d는 다음의 4개의 AML 세포주에서 판정된 IMGNG32 및 베네토클락스 조합의 결과를 도시한다: EOL-1 (도 3a), MV4-11 (도 3b), KG-1 (도 3c) 및 Molm-13 (도 3d). 판정된 4개의 AML 세포주 각각에서, IMGNG32 및 베네토클락스는 용량-의존적 방식으로 IMGNG32 단독보다 조합에서 더 많은 세포를 사멸시킨다. 도 4a-4i은 도 3a-3d의 관찰된 조합 결과를 도 2c 및 2d의 단일-약제 치료 결과를 기반으로 하는 예상된 조합 결과와 비교하는 IMGNG32 및 베네토클락스 조합에 대한 조합 효험 판독값을 도시한다. 각각의 IMGNG32 및 베네토클락스 용량 쌍에 대해 조합 지수 값 및 정규화된 상대 효과 값을 생성하였다. 결과를 다음을 나타내도록 플롯팅하였다: 약물 용량의 함수로서의 조합 효험 (도 4a, 4d, 4g 및 4j), 치료 효과의 함수로서의 조합 효험 (도 4b, 4e, 4h 및 4k) 및 정규화된 규모에서 예상되는 용량-효과와 비교한 조합 효험 (도 4c, 4f, 4i 및 4l). 각각의 행은 다음의 단일 세포주로부터의 결과를 나타낸다: EOL-1 (도 4a-4c), MV4-11 (도 4d-4f), KG-1 (도 4g-4i) 또는 Molm-13 (도 4j-4l).

[0297] IMGNG32 및 베네토클락스로 처리된 AML 세포주의 생체의 세포독성 검정으로부터의 결과는 조합물의 상가적-내지-상승작용적 조합 세포독성 효과를 나타낸다.

[0298] 실시예 2

[0299] 피하 및 과중 이종이식 모델에 사용된 재료 및 방법

[0300] 모든 피하 이종이식 모델에 대해, 마우스를 일주일 2회 칭량하고, 연구 기간 동안 임상 징후에 대해 모니터링 하였다. 뒷다리 마비가 존재하거나, 체중이 치료-전 체중의 >20% 감소하거나, 중앙 궤양이 발생한 경우, 또는 고통의 징후가 가시적인 경우 동물을 안락사시켰다.

[0301] 피하 이종이식 모델에서의 중앙 부피는 캘리퍼스를 사용하여 3차원으로 매주 1 내지 2회 측정하였다. 중앙 부피를 공식 $V = \text{길이} \times \text{너비} \times \text{높이} \times \frac{1}{2}$ 을 사용하여 mm³로 표현하였다 (Tomayko and Reynolds, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 24: 148-54 (1989)). 활성을 Bissery et al., *Cancer Res.* 51: 4845-52 (1991)에 기재된 바와 같이 판정하였다.

- [0302] 종양 성장 억제 (T/C 값)를 다음의 공식을 사용하여 피하 이종이식 모델에서 판정하였다: $T/C (\%) = (\text{치료된 종양 부피 중양값} / \text{대조군 종양 부피 중양값}) \times 100\%$. 비히클 대조군의 종양 부피가 미리결정된 크기에 도달하였을 때 처리군 (T) 및 비히클 대조군 (C)에 대한 종양 부피를 동시에 결정하였다 (Bissery et al., *Cancer Res.* 51: 4845-52 (1991)). 종양이 없는 마우스 (0 mm^3)를 포함하여 각각의 처리군의 일일 중양값 종양 부피를 결정하였다. 국립 암 연구소 (NCI) 표준에 따르면, $T/C \leq 42\%$ 는 항-종양 활성의 최소 수준이다. $T/C < 10\%$ 는 높은 항-종양 활성 수준으로 간주된다.
- [0303] 모든 파종 이종이식 모델에 대해, 마우스를 일주일에 2회 칭량하고, 연구 기간 동안 임상 징후에 대해 모니터링 하였다. 측정된 엔드-포인트는 생존이었다. 뒷다리 마비가 존재하거나, 체중이 치료-전 체중의 $>20\%$ 감소하거나, 가시적인 종양이 나타나거나, 고통의 징후가 가시적인 경우 동물을 안락사시켰다. 자발적인 사멸이 관찰되었을 때 기록하였다.
- [0304] 파종 이종이식 모델에서 종양 성장 지연은 T-C로서 계산하였으며, 여기서 T는 처리군의 중양값 생존 시간 (일)이고, C는 비히클 대조군의 중양값 생존 시간 (일)이다. 파종 모델의 증가된 수명 백분율 (%ILS)을 다음 공식을 사용하여 계산하였다. $\%ILS = (T-C)/C \times 100\%$. 항-종양 활성을 파종 모델에 대한 NCI 표준에 따라 평가하였다: $ILS < 25\%$ 는 비활성이고, $ILS \geq 25\%$ 는 최소 활성이고, $ILS > 40\%$ 는 활성이고, $ILS \geq 50\%$ 는 고도로 활성이다.
- [0305] 실시예 3
- [0306] EOL-1 피하 모델에서 IMG632 (단일 용량) 및 베네토클락스 (QDx28) 조합의 생체내 표현
- [0307] 생체내 종양 부하를 감소시키는 능력에 대한 IMG632, 베네토클락스, 또는 이들 두 약제의 조합의 효험을 테스트하기 위해, 하기 프로토콜에 기재된 바와 같이 피하 종양 모델을 사용하였다.
- [0308] 암컷 무흉선 누드 마우스는 오른쪽 옆구리에 $100 \mu\text{l}$ 의 50% 매트리지겔(Matrigel): 50% 무혈청 배지 (v/v) 중 1×10^7 개의 EOL-1 세포 (인간 AML 세포주)를 각각 접종하였다. 접합체 치료 (단독 또는 베네토클락스와 병용)를 받은 그룹에 대한 접합체 투여 24시간 전인 9일차에, 이러한 치료군의 모든 마우스에 150 mg/kg 의 비-표적화된 chKTI 항체를 복강내 주사하여 EOL-1 AML 세포 상의 Fc 수용체를 차단하고, 접합체의 비-특이적 흡수를 방지하였다. EOL-1 접종 후 9일차에, 마우스를 종양 부피에 기반하여 연구 그룹으로 무작위화하였다.
- [0309] EOL-1 접종 후 10일차에, 마우스는 측면 꼬리 정맥에 비히클, 또는 $1 \mu\text{g/kg}$ (DGN549에 의해; huCD123Ab에 의해 0.080 mg/kg)의 IMG632, 또는 $0.5 \mu\text{g/kg}$ (DGN549에 의해; huCD123Ab에 의해 0.040 mg/kg)의 IMG632의 단일 정맥내 주사를 받았다. 베네토클락스 투여를 또한 10일차에 개시하였으며, 베네토클락스를 받은 마우스를 세포 이식-후를 포함하여 10일차 내지 37일차의 각각의 일자에 100 mg/kg 의 베네토클락스의 단일 경구 용량을 제공하여 총 28일 연속 일일 투여하였다. 조합 그룹에서 마우스는 위에서 개략한 바와 같이 IMG632 및 베네토클락스 둘 모두의 투여를 받았다.
- [0310] 결과를 표 4 (아래) 및 도 5에 보고하였다.
- [0311] IMG632의 $1 \mu\text{g/kg}$ 또는 $0.5 \mu\text{g/kg}$ 의 단일 용량은 각자 10.7% (활성) 또는 45.0% (비활성)의 T/C 값을 초래하였고, 연구 종료 (85일차)시에 2/6 또는 0/6의 장기간 완전 퇴행 (무종양 생존자, TFS)를 초래하였다.
- [0312] 28일 (x28) 동안 1일 1회 (QD) 100 mg/kg 의 베네토클락스 양생법은 비활성화였고, 85일차에 69.1%의 T/C 및 1/6 TFS를 초래하였다.
- [0313] $1 \mu\text{g/kg}$ 의 IMG632의 단일 용량 및 베네토클락스의 QDx28 양생법의 조합은 고도로 활성이었고, 85일차에 0%의 T/C 및 4/6 TFS를 초래하였으며, 이는 IMG632 단일 약제 치료로 획득된 것보다 2 TFS 더 많은 것으로, 이는 병용 치료의 추가적인 이점을 입증한다. $0.5 \mu\text{g/kg}$ 의 IMG632의 단일 용량 및 베네토클락스의 QDx28 양생법의 조합은 활성이었고, 85일차에 21.1%의 T/C 및 1/6 TFS를 초래하였으며, 이는 $0.5 \mu\text{g/kg}$ IMG632 단독 (45%) 또는 베네토클락스 단독 (69.1%)에 의해 생성된 것보다 낮은 %T/C 값으로, 이는 조합이 상응하는 단일요법보다 종양 성장을 더 저속화시킬 수 있음을 나타낸다.

[0314] 표 4: EOL-1 피하 모델에서 IMGN632 및 베네토클락스의 조합으로부터의 결과

그룹/치료	치료 일자	% T/C (20 일차)	PR	CR	무종양 생존자 (85 일차)	결과
A) 비히클	-----	-----	2/6	2/6	2/6	-----
B) IMGN632, 단일 용량, DGN549 에 의해 1 µg/kg	10 일차	10.7	2/6	2/6	2/6	활성
C) IMGN632, 단일 용량, DGN549 에 의해 0.5 µg/kg	10 일차	45.0	0/6	0/6	0/6	비활성
D) 베네토클락스, 매일 x 28, 100 mg/kg	10 내지 37 일차 (총 28 일)	69.1	1/6	1/6	0/6	비활성
E) IMGN632 (단일 용량, DGN549 에 의해 1 µg/kg) 및 베네토클락스 (매일 x 28, 100 mg/kg)	IMGN632: 10 일차, 및 베네토클락스: 10 내지 37 일차 (총 28 일)	0	4/6	4/6	4/6	고도로 활성
F) IMGN632 (단일 용량, DGN549 에 의해 1 µg/kg) 및 베네토클락스 (매일 x 28, 100 mg/kg)	IMGN632: 10 일차, 및 베네토클락스: 10 내지 37 일차 (총 28 일)	21.1	1/6	1/6	1/6	활성

[0315]

실시예 4

[0316]

KG-1 피하 모델에서 IMGN632 (QWx3) 및 베네토클락스 (QDx28) 조합의 생체내 효험

[0317]

생체내 종양 부하를 감소시키는 능력에 대해 IMGN632, 베네토클락스, 또는 이들 두 약제의 조합의 효험을 테스트하기 위해, 하기 프로토콜에 기재된 바와 같이 피하 종양 모델을 사용하였다.

[0318]

[0319]

암컷 C. B17 SCID 마우스는 오른쪽 옆구리에 100 µl의 50% 매트릭셀: 50% 무혈청 배지 (v/v) 중 1x10⁷개의 KG-1 세포 (상대적으로 IMGN632-저항성 인간 AML 세포주)를 각각 접종하였다. 접합체 치료 (단독 또는 베네토클락스와 병용)를 받은 그룹의 대한 각각의 접합체 투여일 24시간 전인 17, 24 및 31일차에, 이 치료군의 모든 마우스에 150 mg/kg의 비-표적화된 chKTI 항체를 복강내 주사하여 KG-1 AML 세포 상의 Fc 수용체를 차단하고, 접합체의 비-특이적 흡수를 방지한다. KG-1 접종 후 17일차에, 마우스를 종양 부피에 기반하여 연구 그룹으로 무작위화하였다.

[0320]

KG-1 접종 후 18일, 25일 및 32일차에, 마우스는 측면 꼬리 정맥에 비히클, 또는 3 µg/kg (DGN549에 의해; huCD123 Ab에 의해 0.24 mg/kg)의 IMGN632, 또는 10 µg/kg (DGN549에 의해; huCD123 Ab에 의해 0.80 mg/kg)의 IMGN632의 단일 정맥내 주사를 받았다. 베네토클락스 투여를 또한 18일차에 개시하였으며, 베네토클락스를 받은 마우스에 연속 28일 (18 내지 45일차) 각각에 100 mg/kg의 베네토클락스의 단일 경구 용량을 제공하였다. 조합 그룹에서, 마우스는 위에서 개략한 바와 같이 IMGN632 및 베네토클락스 둘 모두의 투여를 받았다.

[0321]

결과를 표 5 (아래) 및 도 6에 보고하였다.

[0322]

3 µg/kg의 IMGN632의 QWx3 양생법은 본 연구에서 비활성이었고, 연구 종료 (56일차) 시에 78%의 T/C 값 및 0/6의 장기간 완전 퇴행 (무종양 생존자, TFS)을 초래하였다. 유사하게, IMGN632의 10 µg/kg의 QWx3 양생법은

이 연구에서 비활성화였고, 73%의 T/C 값 및 0/6 TFS를 초래하였다. 28일 (x28) 동안 1일에 1회 (QD) 100 mg/kg의 베네토클락스의 양생법이 또한 비활성화였고, 82%의 T/C 및 0/6 TFS를 초래하였다.

[0323] 3 µg/kg의 IMG632, QWx3, 및 베네토클락스의 QDx28 양생법의 조합이 또한 비활성였고, 76%의 T/C 및 0/6 TFS를 초래하였다. 그러나, 10 µg/kg의 IMG632, QWx3, 및 베네토클락스의 QDx28 양생법의 조합이 활성이었고, 40%의 T/C 및 0/6 TFS를 초래하였다. 이러한 결과는 두 약제 중 하나가 단독으로 비활성인 경우에도 병용 치료가 효과적일 수 있음을 입증한다.

[0324] 표 5: KG-1 피하 모델에서 IMG632 및 베네토클락스의 조합으로부터의 결과

그룹/치료	치료 일자	% T/C (35 일차)	PR	CR	무종양 생존자 (56 일차)	결과
A) 비히클	-----	-----	0/6	0/6	0/6	-----
B) IMG632, QWx3, DGN549 에 의해 3 µg/kg	18,25,32 일차	78	0/6	0/6	0/6	비활성
C) IMG632, QWx3, DGN549 에 의해 10 µg/kg	18,25,32 일차	73	0/6	0/6	0/6	비활성
D) 베네토클락스, 매일 x 28, 100 mg/kg	18 내지 45 일차 (총 28 일)	82	0/6	0/6	0/6	비활성
E) IMG632 (QWx3, DGN549 에 의해 3 µg/kg) 및 베네토클락스 (매일 x 28, 100 mg/kg)	IMG632: 18,25,32 일차; 및 베네토클락스: 18 내지 45 일차 (총 28 일)	76	0/6	0/6	0/6	비활성
F) IMG632 (QWx3, DGN549 에 의해 10 µg/kg) 및 베네토클락스 (매일 x 28, 100 mg/kg)	IMG632: 18,25,32 일차; 및 베네토클락스: 18 내지 45 일차 (총 28 일)	40	0/6	0/6	0/6	활성

[0325]

[0326] 결론적으로, IMG632 및 베네토클락스의 조합은 생체외에서 상승작용적 세포독성 및 더 큰 종양 성장 억제 및 생체내 연장된 생존을 입증하였다.

[0327] 실시예 5

[0328] Molm-13 과종 모델에서 IMG632 (QWx3) 및 아자시티딘 (QDx5) 조합의 생체내 효험

[0329] 생체내 종양 부하를 감소시키는 능력에 대한 IMG632, 아자시티딘, 또는 이들 두 약제의 조합의 효험을 테스트 하기 위해, 하기 프로토콜에 기재된 바와 같이 과종 종양 모델을 사용하였다.

[0330] 암컷 NOD SCID 마우스를 150 mg/kg의 사이클로포스파미드로 전-처리하여 Molm-13 세포의 생착을 개선하기 위해 골수를 부분적으로 절제하였다. 사이클로포스파미드 (Sigma, C0768, Lot # MKBX1822V)를 0.9% NaCl에 용해시키고, 0일차에 Molm-13 세포 접종 전 -2일차에 마우스에 복강내 투여하였다.

[0331] 위에 기재된 바와 같이 사이클로포스파미드 치료 후, 마우스는 연구의 0일차에 100 µl의 무혈청 배지 중 2x10⁵ 개의 Molm-13 세포 (인간 AML 세포주)를 측면 꼬리 정맥에 각각 정맥내 주사하였다. Molm-13 접종 후 6일차에,

마우스를 체중에 기반하여 연구 그룹으로 무작위화하였다. 각각의 접합체 투여 24시간 전에, 접합체 치료 (단독 또는 아자시티딘과 병용)를 받은 모든 그룹에 대해 마우스에 150 mg/kg의 비-표적화된 chKTI 항체를 복강내 주사하여 Mo1m-13 AML 세포 상의 Fc 수용체를 차단하고, 접합체의 비-특이적 흡수를 방지하였다.

[0332] 마우스는 단독으로 또는 아자시티딘과 병용하여, 3개의 상이한 IMGNG632 투약 일정에 따라 3회 용량 (x3)에 대해 1주에 1회(QW) DGN549에 의해 0.3 µg/kg (huCD123 Ab에 의해 0.024 mg/kg)의 용량으로 IMGNG632를 투여받았다. 이들 3개의 상이한 IMGNG632 투약 일정은 다음과 같다: i) 7일차, 14일차 및 21일차 (IMGNG632의 경우 "7일차"로서 지칭됨); ii) 11일차, 18일차 및 25일차 (IMGNG632의 경우 "11일차"로서 지칭됨); 및 iii) 14일차, 21일차 및 28일차 (IMGNG632에 대해 "14일차"로서 지칭됨), 여기서 IMGNG632 치료의 기록된 시작일은 연구 시간 라인의 0일차 (Mo1m-13 접종일)로부터 점진적으로 멀어지게 이동된다.

[0333] 아자시티딘을 단독으로 또는 IMGNG632와 병용하여, 연속 5일 (x5, 7일차, 8일차, 9일차, 10일차 및 11일차; "7일차" 일정) 동안 3.5 mg/kg의 용량으로 1일에 1회 (QD) 제공하였다.

[0334] 마우스를 2개의 약물을 조합하기 위한 3개의 상이한 투약 일정 중 하나에 따라 IMGNG632 (QWx3) 및 3.5 mg/kg의 아자시티딘 (QDx5)의 조합 양생법으로 처리하였다: i) IMGNG632에 대한 7일차 일정 및 아자시티딘에 대한 7일차 일정 (그룹 F), ii) IMGNG632에 대한 11일차 일정 및 아자시티딘에 대한 7일차 일정 (그룹 G), 및 iii) IMGNG632에 대한 14일차 일정 및 아자시티딘에 대한 7일차 일정 (그룹 H).

[0335] 결과를 표 6 (아래) 및 도 7에 나타내었다.

[0336] 7일차 일정에 따라 3.5 mg/kg, QDx5로 투여된 아자시티딘 단일-약제 (그룹 B)는 이 연구에서 최소한의 활성이었고, 6일의 종양 성장 지연 (T-C 값) 및 비히클 치료와 비교하여 30%의 ILS (증가된 수명)를 초래하였다. 단일-약제 IMGNG632의 3개의 상이한 치료 일정은 이 연구에서 고도로 활성 ("7일차" 또는 "11일차") 또는 최소한의 활성 ("14일차")이었고, 다음의 T-C 값 및 %ILS를 초래하였다: i) IMGNG632 (그룹 C)의 7일차 일정은 >101일의 T-C 및 >505%의 ILS (고도로 활성)를 생성하였고; ii) IMGNG632 (그룹 D)의 11일차 일정은 9.5일의 T-C 및 47.5%의 ILS (고도로 활성)를 생성하였으며; iii) IMGNG632 (그룹 E)의 14일차 일정은 6.5일의 T-C 및 32.5%의 ILS (최소한의 활성)를 생성하였다.

[0337] 위의 개략된 3개의 상이한 아자시티딘 + IMGNG632 조합 요법 양생법은 다음의 항-종양 활성을 초래하였다: i) IMGNG632 7일차 일정 + 아자시티딘 (그룹 F) 조합에 대한 23.5일의 T-C 값 및 117.5%의 ILS (고도로 활성); ii) IMGNG632 11일차 일정 + 아자시티딘 (그룹 G)의 조합에 대한 60.5일의 T-C 값 및 302.5%의 ILS (고도로 활성); 및 iii) IMGNG632 14일차 일정 + 아자시티딘 (그룹 H)의 조합에 대한 37일의 T-C 값 및 185%의 ILS (고도로 활성). 3개의 조합 일정을 모두 비교하면, 가장 높은 %ILS를 생산하는 조합 일정은 그룹 G (302.5%의 ILS)였으며, 여기서 IMGNG632 치료는 마지막 아자시티딘 투약일 (11일차)에 시작되었다.

[0338] 3개의 테스트된 IMGNG632 + 아자시티딘 조합 약물 투여 일정 모두가 고도로 활성인 조합을 초래하였지만, 그룹 G (302.5%의 ILS) 및 그룹 H (185%의 ILS) 일정 만이었으며, 여기서 IMGNG632 치료 시작이 아자시티딘 치료 시작에 비해 지연되었으며, 이는 상응하는 IMGNG632 단일 약제 양생법 (각자, 그룹 D, "11일차": 47.5%의 ILS 및 그룹 E, "14일차": 32.5%의 ILS)보다 더 큰 %ILS를 생산한다는 점은 주목할만 하다. 대조적으로, 그룹 F 약물 조합 투여 일정 (이는 IMGNG632 및 아자시티딘 둘 모두에 대해 동일한 시작일에 사용됨, 7일차)은 117.5%의 ILS를 초래하였으며, 이는 고도로 활성이지만 상응하는 IMGNG632 단일 약제 그룹 (그룹 C, "7일차")보다 현저히 낮으며, >505%의 ILS를 생산하였다.

[0339] 표 6: Molm-13 파종 모델에서 IMG632 및 아자시티딘의 조합으로부터의 결과

그룹/치료	치료 일자	중양값 생존 시간 (일)	중양 성장 지연 (T-C, 일)	% 증가된 수명 (ILS)	결과
A) 비히클	하기와 같음	20	----	----	----
B) 아자시티딘, 매일 x 5, 3.5 mg/kg ("7 일차")	7,8,9,10,11 일차	26	6	30	최소한의 활성
C) IMG632, QWx3, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg ("7 일차")	7, 14, 21 일차	>121	>101	>505	고도로 활성
D) IMG632, QWx3, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg ("11 일차")	11, 18, 25 일차	29.5	9.5	47.5	고도로 활성
E) IMG632, QWx3, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg ("14 일차")	14, 21, 28 일차	26.5	6.5	32.5	최소한의 활성
F) IMG632, QWx3, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg ("7 일차") 및 아자시티딘, 매일 x 5, 3.5 mg/kg ("7 일차")	IMG632: 7, 14, 21 일차; 및 아자시티딘: 7,8,9,10,11 일차	43.5	23.5	117.5	고도로 활성
G) IMG632, QWx3, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg ("11 일차") 및 아자시티딘, 매일 x 5, 3.5 mg/kg ("7 일차")	IMG632: 11, 18, 25 일차; 및 아자시티딘: 7,8,9,10,11 일차	80.5	60.5	302.5	고도로 활성
H) IMG632, QWx3, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg ("14 일차") 및 아자시티딘, 매일 x 5, 3.5 mg/kg ("7 일차")	IMG632: 14, 21, 28 일차; 및 아자시티딘: 7,8,9,10,11 일차	57	37	185	고도로 활성

[0340]

[0341] 실시예 6

[0341]

[0342] *Molm-13 파종 모델에서 IMG632 (QWx3) 및 데시타빈 (QDx5) 조합의 생체내 효험*

[0342]

[0343] 생체내 중양 부하를 감소시키는 능력에 대한 IMG632, 데시타빈, 또는 이들 두 약제의 조합의 효험을 테스트하기 위해, 하기 프로토콜에 기재된 바와 같이 파종 중양 모델을 사용하였다.

[0343]

[0344] 암컷 NOD SCID 마우스를 150 mg/kg의 사이클로포스파미드로 전-처리하여 Molm-13 세포의 생장을 개선하기 위해 골수를 부분적으로 절제하였다. 사이클로포스파미드 (Sigma, C0768, Lot # MKBX1822V)를 0.9% NaCl에 용해시키고, 0일차에 Molm-13 세포 접종 전 -2일차에 마우스에 복강내 투여하였다.

[0344]

[0345] 위에 기재된 바와 같이 사이클로포스파미드 치료 후, 마우스는 연구의 0일차에 100 µl의 무혈청 배지 중 2×10^5 개의 Molm-13 세포 (인간 AML 세포주)를 측면 꼬리 정맥에 각각 정맥내 주사하였다. Molm-13 접종 후 5일차에, 마우스를 체중에 기반하여 연구 그룹으로 무작위화하였다. 각각의 접합체 투여 24시간 전에, 접합체 치료 (단독 또는 데시타빈과 병용)를 받은 모든 그룹에 대해 마우스에 150 mg/kg의 비-표적화된 chKTI 항체를 복강내 주사하여 Molm-13 AML 세포 상의 Fc 수용체를 차단하고, 접합체의 비-특이적 흡수를 방지하였다.

[0345]

[0346] 마우스는 단독으로 또는 데시타빈과 병용하여, 3개의 상이한 IMG632 투약 일정에 따라 3회 용량 (x3)에 대해 1주에 1회 (QW) DGN549에 의해 0.3 µg/kg (huCD123 Ab에 의해 0.024 mg/kg)의 용량으로 IMG632를 투여받았다. 이들 3개의 상이한 IMG632 투약 일정은 다음과 같다: i) 7일차, 14일차 및 21일차 (IMG632의 경우 "7일차"로

[0346]

서 지칭됨); ii) 11일차, 18일차 및 25일차 (IMGN632의 경우 "11일차"로서 지칭됨); 및 iii) 14일차, 21일차 및 28일차 (IMGN632에 대해 "14일차"로서 지칭됨), 여기서 IMGN632 치료의 기록된 시작일은 연구 시간 라인의 0 일차 (Mo1m-13 접종일)로부터 점진적으로 멀어지게 이동된다.

- [0347] 데시타빈을 단독으로 또는 IMGN632와 병용하여, 연속 5일 (x5, 7일차, 8일차, 9일차, 10일차 및 11일차; "7일차" 일정) 동안 0.75 mg/kg의 용량으로 1일에 1회 (QD) 제공하였다.
- [0348] 마우스를 2개의 약물을 조합하기 위한 3개의 상이한 투약 일정 중 하나에 따라 IMGN632 (QWx3) 및 0.75mg/kg 데시타빈 (QDx5)의 조합 양생법으로 처리하였다: i) IMGN632에 대한 7일차 일정 및 데시타빈에 대한 7일차 일정 (그룹 F), ii) IMGN632에 대한 11일차 일정 및 데시타빈에 대한 7일차 일정 (그룹 G), 및 iii) IMGN632에 대한 14일차 일정 및 데시타빈에 대한 7일차 일정 (그룹 H).
- [0349] 결과를 표 7 (아래) 및 도 8에 나타내었다.
- [0350] 7일차 일정에 따라 0.75 mg/kg, QDx5로 투여된 데시타빈 단일-약제 (그룹 B)는 이 연구에서 최소한의 활성이었고, 6일의 종양 성장 지연 (T-C 값) 및 비히클 치료와 비교하여 28.6%의 ILS (증가된 수명)를 초래하였다. 단일-약제 IMGN632의 3개의 상이한 치료 일정은 이 연구에서 고도로 활성 ("7일차" 또는 "11일차") 또는 비활성 ("14일차")이었고, 다음의 T-C 값 및 %ILS를 초래하였다: i) IMGN632 (그룹 C)의 7일차 일정은 49.5일의 T-C 및 235.7%의 ILS (고도로 활성)를 생성하였고; ii) IMGN632 (그룹 D)의 11일차 일정은 20일의 T-C 및 95.2%의 ILS (고도로 활성)를 생성하였으며; iii) IMGN632 (그룹 E)의 14일차 일정은 0일의 T-C 및 0%의 ILS (비활성)를 생성하였다.
- [0351] 위의 개략된 3개의 상이한 데시타빈 + IMGN632 조합 요법 양생법은 다음의 항-종양 활성을 초래하였다: i) IMGN632 7일차 일정 + 데시타빈 (그룹 F) 조합에 대한 34일의 T-C 값 및 161.9%의 ILS (고도로 활성); ii) IMGN632 11일차 일정 + 데시타빈 (그룹 G)의 조합에 대한 38.5일의 T-C 값 및 183.3%의 ILS (고도로 활성); 및 iii) IMGN632 14일차 일정 + 데시타빈 (그룹 H)의 조합에 대한 22일의 T-C 값 및 104.8%의 ILS (고도로 활성). 3개의 조합 일정을 모두 비교하면, 가장 높은 %ILS를 생산하는 조합 일정은 그룹 G (183.3%의 ILS)에 사용하였으며, 여기서 IMGN632 치료는 마지막 데시타빈 투약일 (11일차)에 시작하였다.
- [0352] 3개의 테스트된 IMGN632 + 데시타빈 조합 약물 투여 일정 모두가 고도로 활성인 조합을 초래하였지만, 그룹 G (183.3%의 ILS) 및 그룹 H (104.8%의 ILS) 일정 만이었으며, 여기서 IMGN632 치료 시작이 데시타빈 치료 시작에 비해 지연되었으며, 이는 상응하는 IMGN632 단일 약제 양생법 (각자, 그룹 D, "11일차": 95.2%의 ILS 및 그룹 E, "14일차": 0%의 ILS)보다 더 큰 %ILS를 생산한다는 점은 주목할만 하다. 대조적으로, 그룹 F 약물 조합 투여 일정 (이는 IMGN632 및 데시타빈 둘 모두에 대해 동일한 시작일에 사용됨, 7일차)은 161.9%의 ILS를 초래하였으며, 이는 고도로 활성이지만 상응하는 IMGN632 단일 약제 그룹 (그룹 C, "7일차")보다 현저히 낮으며, 235.7%의 ILS를 생산하였다.

[0353] 표 7: Molm-13 파종 모델에서 IMGN632 및 데시타빈의 조합으로부터의 결과

그룹/치료	치료 일자	중양값 생존 시간 (일)	중양 성장 지연 (T-C, 일)	% 증가된 수명 (ILS)	결과
A) 비히클	하기와 같음	21	----	----	----
B) 데시타빈, 매일 x 5, 0.75 mg/kg ("7 일자")	7,8,9,10,11 일자	27	6	28.6	최소한의 활성화
C) IMGN632, QWx3, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg ("7 일자")	7, 14, 21 일자	70.5	49.5	235.7	고도로 활성화
D) IMGN632, QWx3, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg ("11 일자")	11, 18, 25 일자	41	20	95.2	고도로 활성화
E) IMGN632, QWx3, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg ("14 일자")	14, 21, 28 일자	19.5	0	0	비활성
F) IMGN632, QWx3, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg ("7 일자") 및 데시타빈, 매일 x 5, 0.75 mg/kg ("7 일자")	IMGN632: 7, 14, 21 일자; 및 데시타빈: 7,8,9,10,11 일자	55	34	161.9	고도로 활성화
G) IMGN632, QWx3, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg ("11 일자") 및 데시타빈, 매일 x 5, 0.75 mg/kg ("7 일자")	IMGN632: 11, 18, 25 일자; 및 데시타빈: 7,8,9,10,11 일자	59.5	38.5	183.3	고도로 활성화
H) IMGN632, QWx3, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg ("14 일자") 및 데시타빈, 매일 x 5, 0.75 mg/kg ("7 일자")	IMGN632: 14, 21, 28 일자; 및 데시타빈: 7,8,9,10,11 일자	43	22	104.8	고도로 활성화

[0354]

실시예 7

[0355]

[0356] EOL-1 피하 모델에서 IMGN632 (단일 용량) 및 아자시티딘 (QDx5) 및 베네토클락스 (QDx28) 조합의 생체내 효험

[0357]

생체내 중양 부하를 감소시키는 능력에 대한 IMGN632, 아자시티딘과 베네토클락스의 조합, 또는 이들 3개의 약제의 조합의 효험을 테스트하기 위해, 하기 프로토콜에 기재된 바와 같이 피하 중양 모델을 사용하였다.

[0358]

암컷 무흉선 누드 마우스는 오른쪽 옆구리에 100 µl의 50% 매트릭셀: 50% 무혈청 배지 (v/v) 중 1x10⁷개의 EOL-1 세포 (인간 AML 세포주)를 각각 접종하였다. 접합체 치료 (단독 또는 아자시티딘 + 베네토클락스와 병용)를 받은 그룹에 대한 접합체 투여 24시간 전인 12일차에, 이러한 치료군의 모든 마우스에 150 mg/kg의 비-표적화된 chKTI 항체를 복강내 주사하여 EOL-1 AML 세포 상의 Fc 수용체를 차단하고, 접합체의 비-특이적 흡수를 방지하였다. EOL-1 접종 후 12일차에, 마우스를 중양 부피에 기반하여 연구 그룹으로 무작위화하였다.

[0359]

EOL-1 접종 후 13일차에, 마우스는 측면 꼬리 정맥에 비히클, 또는 1 µg/kg (DGN549에 의해; huCD123Ab에 의해 0.080 mg/kg)의 IMGN632의 단일 정맥내 주사를 받았다. 베네토클락스 투여를 또한 13일차에 개시하였으며, 베네토클락스를 받은 마우스를 세포 이식-후를 포함하여 13 내지 40일차의 각각의 일자에 100 mg/kg의 베네토클락스의 단일 경구 용량을 제공하여 총 28일 연속 (x28) 일일 (QD) 투여하였다. 아자시티딘 투여를 또한 13일차에 개시하였고, 아자시티딘을 받은 마우스에 각각의 연속 5일 (x5)에 매일 (QD) 3 mg/kg의 아자시티딘의 단일 복강내 용량을 제공하였다. 조합 그룹에서 마우스는 위에서 개략한 바와 같이 IMGN632, 및 베네토클락스 + 아자

시티딘 또는 아자시티딘 단독 둘 중 하나의 투여를 받았다.

[0360]

결과를 표 8 및 도 9에 나타내었다.

[0361]

단일-약제 1 µg/kg의 IMG632의 단일 용량은 연구 종료 (77일차) 시에 64%의 T/C 값 (비활성) 및 2/6의 장기간 완전 퇴행 (무종양 생존자, TFS)을 초래하였다. 5일 (x5) 동안 1일 1회 (QD) 3 mg/kg의 아자시티딘 단일-약제 양생법은 비활성였고, 77일차에 96%의 T/C 및 0/6의 TFS를 초래하였다. 아자시티딘 (QDx5) 및 베네토클락스 (QDx28)의 2개-약물 조합은 비활성화였고, 77일차에 46%의 T/C 및 1/6의 TFS를 생성하였다.

[0362]

IMG632, 아자시티딘 및 베네토클락스의 3개-약물 조합은 고도로 활성이었고, 연구 종료 시에 0%의 T/C 및 5/6의 TFS를 생성하였다. 3개-약물 조합은 IMG632 단일-약제 (64%) 또는 아자시티딘 + 베네토클락스의 2개-약물 조합 (46%)에 의해 생성된 것보다 더 작은 %T/C (0%)를 생산하였으며, 이는 3개-약물 조합이 IMG632 단독 또는 아자시티딘 + 베네토클락스의 2개-약물 조합보다 종양 성장을 저속화하는 데 더 효과적임을 나타낸다.

[0363]

IMG632 및 아자시티딘의 2개-약물 조합은 또한 고도로 활성이었고, 연구 종료 시에 0%의 T/C 및 4/6의 TFS를 생성하였다. IMG632 및 아자시티딘의 2개-약물 조합은 IMG632 단일-약제 (64%) 또는 아자시티딘 단일-약제 (96%)에 의해 생성된 것보다 더 작은 %T/C (0%)를 생산하였으며, 이는 2개-약물 조합이 상응하는 단일-약제 치료보다 종양 성장을 저속화하는 데 더 효과적임을 나타낸다.

[0364]

표 8: EOL-1 모델에서 IMG632, 아자시티딘, 베네토클락스의 조합으로부터의 결과

그룹/치료	치료 일자	% T/C (21 일차)	PR	CR	무종양 생존자 (77 일차)	결과
A) 비히클	-----	-----	1/6	1/6	1/6	-----
B) IMG632, DGN549 에 의해 1 µg/kg, 단일 용량	13 일차	64	2/6	2/6	2/6	비활성
C) 아자시티딘, 3 mg/kg, 매일 x5, 및 베네토클락스, 100 mg/kg, 매일 x28	아자시티딘: 13,14,15,16,17 일차; 베네토클락스: 13 내지 40 일차 (총 28 일)	46	1/6	1/6	1/6	비활성
D) IMG632, DGN549 에 의해 1 µg/kg, 단일 용량, 및 아자시티딘, 3 mg/kg, 매일 x5, 및 베네토클락스, 100 mg/kg, 매일 x28	IMG632: 13 일차; 아자시티딘: 13,14,15,16,17 일차; 베네토클락스: 13 내지 40 일차 (총 28 일)	0	5/6	5/6	5/6	고도로 활성
E) 아자시티딘, 3 mg/kg, 매일 x5	13,14,15,16,17 일차	96	1/6	1/6	0/6	비활성
F) IMG632, DGN549 에 의해 1 µg/kg, 단일 용량 및 아자시티딘, 3 mg/kg, 매일 x5	IMG632: 13 일차; 아자시티딘: 13,14,15,16,17 일차	0	4/6	4/6	4/6	고도로 활성

[0365]

[0366]

실시예 8

- [0367] Molm-13 파종 모델에서 IMGNG632 (QDx3), 아자시티딘 (QDx5) 및 베네토클락스 (QDx28) 조합의 생체내 효험
- [0368] 생체내 종양 부하를 감소시키는 능력에 대한 IMGNG632, 베네토클락스, 아자시티딘 + 베네토클락스의 조합, IMGNG632 + 베네토클락스 조합, 또는 IMGNG632, 아자시티딘 및 베네토클락스의 삼중 조합의 효험을 테스트하기 위해, 하기 프로토콜에 기재된 바와 같이 파종 모델을 사용하였다.
- [0369] 암컷 NOD SCID 마우스를 150 mg/kg의 사이클로포스파미드로 전-처리하여 Molm-13 세포의 생착을 개선하기 위해 골수를 부분적으로 절제하였다. 사이클로포스파미드 (Sigma, C0768, Lot # MKBX1822V)를 0.9% NaCl에 용해시키고, 0일차에 Molm-13 세포 접종 전 -2일차에 마우스에 복강내 투여하였다.
- [0370] 위에 기재된 바와 같이 사이클로포스파미드 치료 후, 마우스는 연구의 0일차에 100 μ l의 무혈청 배지 중 2×10^5 개의 Molm-13 세포 (인간 AML 세포주)를 측면 꼬리 정맥에 각각 정맥내 주사하였다. 각각의 접합체 투여 24시간 전에, 접합체 치료 (단독, 베네토클락스와 병용, 또는 아자시티딘 + 베네토클락스와 병용)를 받은 모든 그룹에 대해 마우스에 150 mg/kg의 비-표적화된 chKTI 항체를 복강내 주사하여 Molm-13 AML 세포 상의 Fc 수용체를 차단하고, 접합체의 비-특이적 흡수를 방지하였다.
- [0371] Molm-13 접종 후 11일차, 18일차 및 25일차에, 마우스는 측면 꼬리 정맥에 비히클, 또는 0.3 μ g/kg (DGN549에 의해; huCD123Ab에 의해 0.024 mg/kg)의 IMGNG632의 단일 정맥내 주사를 받았다. 베네토클락스 투여를 세포 접종 후 7일차에 개시하였으며, 베네토클락스를 받은 마우스에 7 내지 34일차의 각각의 일자에 100 mg/kg의 베네토클락스의 단일 경구 용량을 제공하여 총 28일 연속 (x28) 일일 (QD) 투여하였다. 아자시티딘 투여를 또한 7일차에 개시하였으며, 아자시티딘을 받은 마우스에 각각의 연속 5일 (x5)에 매일 (QD) 3.5 mg/kg 아자시티딘의 단일 복강내 용량을 제공하였다. 아자시티딘 및 베네토클락스의 조합 그룹, 또는 3개의 약제 모두의 삼중 조합 그룹에서 마우스는 위에서 개략한 바와 같이 IMGNG632, 베네토클락스 및 아자시티딘의 투여를 받았다.
- [0372] 종양 세포 접종 최대 80일 후의 결과를 표 9A (아래) 및 도 10a에 나타내었다.
- [0373] IMGNG632 단일-약제 치료 (그룹 B)는 비히클 치료와 비교하여 >59.5일의 종양 성장 지연 (T-C 값) 및 >277% 증가된 수명 (%ILS)을 초래하였다. 베네토클락스 단일-약제 치료 (그룹 E)는 11.5일의 T-C 및 53.5%의 ILS (고도로 활성)를 초래하였다. 아자시티딘 및 베네토클락스의 2개-약물 조합 (그룹 C)은 14.5일의 T-C 및 67.4%의 ILS (고도로 활성)를 초래하였다. IMGNG632 및 베네토클락스의 2개-약물 조합 (그룹 F)은 >59.5의 T-C 및 >277%의 ILS (고도로 활성)를 초래하였으며, 이는 베네토클락스 단독으로 생성된 것보다 더 큰 T-C 및 %ILS 값이며, 베네토클락스에 대한 IMGNG632의 첨가가 베네토클락스 단일-약제 치료에 비해 추가적인 이점을 제공함을 나타낸다. IMGNG632 및 아자시티딘 및 베네토클락스의 3개-약물 조합 (그룹 D)은 >59.5일의 T-C 및 >277%의 ILS (고도로 활성)를 초래하였으며, 이는 아자시티딘 및 베네토클락스의 2개-약물 조합에 의해 생성된 것보다 더 큰 T-C 및 %ILS 값이며, 아자시티딘 및 베네토클락스의 2개-약물 조합에 대한 IMGNG632의 첨가가 단순히 아자시티딘 및 베네토클락스를 이용한 치료에 비해 추가적인 이점을 제공함을 나타낸다.

[0374] 표 9A: Molm-13 모델에서 IMGN632, 아자시티딘 및 베네토클락스 조합으로부터의 80-일 결과

그룹/치료	치료 일자	중양값 생존 시간 (일)	중양 성장 지연 (T-C, 일)	% 증가된 수명 (ILS)	결과
A) 비히클	하기와 같음	21.5	----	----	----
B) IMGN632, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg, 매주 x 3	11,18,25 일차	> 81	>59.5	>277	고도로 활성화
C) 아자시티딘, 3.5 mg/kg, 매일 x5; 및 베네토클락스, 100 mg/kg, 매일 x 28	아자시티딘: 7,8,9,10,11 일차; 및 베네토클락스 (총 28 일)	36	14.5	67.4	고도로 활성화
D) IMGN632, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg, 매주 x 3; 및 아자시티딘, 3.5 mg/kg, 매일 x5; 및 베네토클락스, 100 mg/kg, 매일 x 28	IMGN632: 11,18,25 일차; 및 아자시티딘: 7,8,9,10,11 일차; 및 베네토클락스: 7 내지 34 일차 (총 28 일)	>81	>59.5	>277	고도로 활성화
E) 베네토클락스, 100 mg/kg, 매일 x 28	베네토클락스: 7 내지 34 일차 (총 28 일)	33	11.5	53.4	고도로 활성화
F) IMGN632, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg, 매주 x 3; 및 베네토클락스, 100 mg/kg, 매일 x 28	IMGN632: 11,18,25 일차; 및 베네토클락스: 7 내지 34 일차 (총 28 일)	>81	>59.5	>277	고도로 활성화

[0375]

[0376]

중양 세포 접종 후 최대 109일의 결과를 표 9B (하기) 및 도 10b에 나타내었다. IMGN632 단일-약제 치료 (그룹 B)는 비히클 치료와 비교하여 >87.5일의 중양 성장 지연 (T-C 값) 및 >407%의 증가된 수명 (%ILS)을 초래하였다. 베네토클락스 단일-약제 치료 (그룹 E)는 11.5일의 T-C 및 53.5%의 ILS (고도로 활성화)를 초래하였다. 아자시티딘 및 베네토클락스의 2개-약물 조합 (그룹 C)은 14.5일의 T-C 및 67.4%의 ILS (고도로 활성화)를 초래하였다. IMGN632 및 베네토클락스의 2개-약물 조합 (그룹 F)은 >87.5의 T-C 및 >407%의 ILS (고도로 활성화)를 초래하였으며, 이는 베네토클락스 단독으로 생성된 것보다 더 큰 T-C 및 %ILS 값이며, 베네토클락스에 대한 IMGN632의 첨가가 베네토클락스 단일-약제 치료에 비해 추가적인 이점을 제공함을 나타낸다. IMGN632 및 아자시티딘 및 베네토클락스의 3개-약물 조합 (그룹 D)은 >87.5일의 T-C 및 >407%의 ILS (고도로 활성화)를 초래하였으며, 이는 아자시티딘 및 베네토클락스의 2개-약물 조합에 의해 생성된 것보다 더 큰 T-C 및 %ILS 값이며, 아자시티딘 및 베네토클락스의 2개-약물 조합에 대한 IMGN632의 첨가가 단순히 아자시티딘 및 베네토클락스를 이용한 치료에 비해 추가적인 이점을 제공함을 나타낸다.

[0377] 표 9B: Molm-13 모델에서 IMGN632, 아자시티딘 및 베네토클락스의 조합으로부터의 109-일 결과

그룹/치료	치료 일자	중앙값 생존 시간 (일)	중앙 성장 지연 (T-C, 일)	% 증가된 수명 (ILS)	결과
A) 비히클	하기와 같음	21.5	----	----	----
B) IMGN632, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg, 매주 x 3	11,18,25 일차	> 109	>87.5	>407	고도로 활성화
C) 아자시티딘, 3.5 mg/kg, 매일 x5; 및 베네토클락스, 100 mg/kg, 매일 x 28	아자시티딘: 7,8,9,10,11 일차; 및 베네토클락스: 7 내지 34 일차 (총 28 일)	36	14.5	67.4	고도로 활성화
D) IMGN632, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg, 매주 x 3; 및 아자시티딘, 3.5 mg/kg, 매일 x5; 및 베네토클락스, 100 mg/kg, 매일 x 28	IMGN632: 11,18,25 일차; 및 아자시티딘: 7,8,9,10,11 일차; 및 베네토클락스: 7 내지 34 일차 (총 28 일)	>109	>87.5	>407	고도로 활성화
E) 베네토클락스, 100 mg/kg, 매일 x 28	베네토클락스: 7 내지 34 일차 (총 28 일)	33	11.5	53.4	고도로 활성화
F) IMGN632, DGN549 에 의해 0.3 µg/kg, 매주 x 3; 및 베네토클락스, 100 mg/kg, 매일 x 28	IMGN632: 11,18,25 일차; 및 베네토클락스: 7 내지 34 일차 (총 28 일)	>109	>87.5	>407	고도로 활성화

[0378]

실시예 9

[0379]

MV4-11 과종 모델에서 IMGN632 (QWx3), 아자시티딘 (QDx5) 및 베네토클락스 (QDx28) 조합의 생체내 효험

[0380]

생체내 중앙 부하를 감소시키는 능력에 대한 IMGN632, 아자시티딘 및 베네토클락스의 조합, 또는 이들 3개의 약제의 조합의 효험을 테스트하기 위해, 하기 프로토콜에 기재된 바와 같이 과종 중앙 모델을 사용하였다.

[0381]

암컷 NOD SCID 마우스를 150 mg/kg의 사이클로포스파미드로 전-처리하여 MV4-11 세포의 생장을 개선하기 위해 골수를 부분적으로 절제하였다. 사이클로포스파미드 (Sigma, C0768, Lot # MKBX1822V)를 0.9% NaCl에 용해시키고, 0일차에 MV4-11 세포 접종 전 -3 및 -2일차에 마우스에 복강내 투여하였다.

[0382]

[0383]

위에 기재된 바와 같이 사이클로포스파미드 치료 후, 마우스는 연구의 0일차에 100 µl의 무혈청 배지 중 3×10^6 개의 MV4-11 세포 (인간 AML 세포주)를 측면 꼬리 정맥에 각각 정맥내 주사하였다. MV4-11 접종 후 3일차에, 마우스를 체중에 기반하여 연구 그룹으로 무작위화하였다. 각각의 접합체 투여 24시간 전에, 접합체 치료 (단독, 또는 아자시티딘 및 베네토클락스와 병용)를 받은 모든 그룹에 대해 마우스에 150 mg/kg의 비-표적화된 chKTI 항체를 복강내 주사하여 MV4-11 AML 세포 상의 Fc 수용체를 차단하고, 접합체의 비-특이적 흡수를 방지하였다.

- [0384] MV4-11 접종 후 25일차, 32일차 및 39일차에, 마우스는 측면 꼬리 정맥에 비히클 또는 1 μ g/kg (DGN549에 의해; huCD123Ab에 의해 0.080 mg/kg)의 IMG632의 단일 정맥내 주사를 받았다. 베네토클락스 투여를 세포 접종 후 21일차에 개시하였으며, 베네토클락스를 받은 마우스에 21 내지 48일차의 각각의 일자에 100 mg/kg의 베네토클락스의 단일 경구 용량을 제공하여 총 28일 연속 (x28) 일일 (QD) 투여하였다. 아자시티딘 투여를 또한 21일차에 개시하였으며, 아자시티딘을 받은 마우스에 각각의 연속 5일 (x5)에 매일 (QD) 4.5 mg/kg 또는 3 mg/kg의 아자시티딘의 단일 복강내 용량을 제공하였다. 아자시티딘 + 베네토클락스의 조합 그룹, 또는 3개의 약제의 삼중 조합 그룹에서 마우스는 위에서 개략한 바와 같이 IMG632, 베네토클락스 및 아자시티딘의 투여를 받았다.
- [0385] 결과를 표 10 및 도 11에 나타내었다.
- [0386] IMG632 단일-약제 치료 (그룹 B)는 비히클 치료와 비교하여 >81일의 종양 성장 지연 (T-C 값) 및 >180%의 증가된 수명 (%ILS)을 초래하였다. 아자시티딘 (4.5 mg/kg) 및 베네토클락스의 2개-약물 조합 (그룹 C)은 28일의 T-C 및 62.2%의 ILS (고도로 활성)를 초래하였다. IMG632 및 아자시티딘 (4.5 mg/kg) 및 베네토클락스의 3개-약물 조합 (그룹 D)은 64일의 T-C 및 >142.2%의 ILS (고도로 활성)를 초래하였으며, 이는 아자시티딘 (4.5 mg/kg) 및 베네토클락스의 2개-약물 조합에 의해 생성된 것보다 더 큰 T-C 및 %ILS 값이며, 아자시티딘 및 베네토클락스의 2개-약물 조합에 대한 IMG632의 첨가가 단순히 아자시티딘 및 베네토클락스를 이용한 치료에 비해 추가적인 이점을 제공함을 나타낸다.
- [0387] 아자시티딘 (3 mg/kg) 및 베네토클락스의 2개-약물 조합 (그룹 E)은 20일의 T-C 및 44.4%의 ILS (활성)를 초래하였다. IMG632 및 아자시티딘 (3 mg/kg) 및 베네토클락스의 3개-약물 조합 (그룹 D)은 76일의 T-C 및 168.9%의 ILS (고도로 활성)를 초래했으며, 이는 아자시티딘 (3 mg/kg) 및 베네토클락스의 2개-약물 조합에 의해 생성된 것보다 더 큰 T-C 및 %ILS 값이며, 아자시티딘 및 베네토클락스의 2개-약물 조합에 대한 IMG632의 첨가가 단순히 아자시티딘 및 베네토클락스를 이용한 치료에 비해 추가적인 이점을 제공함을 나타낸다.

[0388] 표 10: MV4-11 모델에서 IMG632, 아자시티딘 및 베네토클락스의 조합으로부터의 결과

그룹/치료	치료 일자	중양값 생존 시간 (일)	중양 성장 지연 (T-C, 일)	% 증가된 수명 (ILS)	결과
A) 비히클	하기와 같음	45	----	----	----
B) IMG632, DGN549 에 의해 1 µg/kg, 매주 x 3	25, 32, 39 일차	>126	>81	>180	고도로 활성
C) 아자시티딘, 4.5 mg/kg, 매일 x 5; 및 베네토클락스, 100 mg/kg, 매일 x 28	아자시티딘: 21,22,23,24,25 일차; 및 베네토클락스: 21 내지 48 일차 (총 28 일)	73	28	62.2	고도로 활성
D) IMG632, DGN549 에 의해 1 µg/kg, 매주 x 3; 및 아자시티딘, 4.5 mg/kg, 매일 x 5; 및 베네토클락스, 100 mg/kg, 매일 x 28	IMG632: 25,32,39 일차; 및 아자시티딘: 21,22,23,24,25 일차; 및 베네토클락스: 21 내지 48 일차 (총 28 일)	109	64	142.2	고도로 활성
E) 아자시티딘, 3 mg/kg, 매일 x 5; 및 베네토클락스, 100 mg/kg, 매일 x 28	아자시티딘: 21,22,23,24,25 일차; 및 베네토클락스: 21 내지 48 일차 (총 28 일)	65	20	44.4	활성
F) IMG632, DGN549 에 의해 1 µg/kg, 매주 x 3; 및 아자시티딘, 3 mg/kg, 매일 x 5; 및 베네토클락스, 100 mg/kg, 매일 x 28	IMG632: 25,32,39 일차; 및 아자시티딘: 21,22,23,24,25 일차; 및 베네토클락스: 21 내지 48 일차 (총 28 일)	121	76	168.9	고도로 활성

[0389]

[0390] 실시예 10:

[0391] 인간에 IMG632 조합의 투여

[0392] 부적합한 최전선 및 재발성/불응성 BPDCN 및 재발성/불응성 ALL 환자를 21-일 주기마다 1회 (Q3W) 0.045 mg/kg 으로서 IMG632 단일요법의 권장 2상 용량 (RP2D)으로 치료하였다. 위의 실험에 기반하여, 인간 대상체에 대한 투여를 위해 다음의 3개의 투약 일정을 선택하였다:

[0393] **일정 A: IMG632 + 아자시티딘:**

[0394] IMG632 및 아자시티딘의 주기는 28일이다. 이 28-일 주기에서, 아자시티딘을 1 내지 7일차에 매일 75 mg/m²으로 피하 (SC) 또는 정맥내 (IV) 제공한다. 대안적으로, 아자시티딘을 1 내지 5일차에 매일 75 mg/m²으로 피하 (SC) 또는 정맥내 (IV) 제공할 수 있다. IMG632의 투여를 마지막 아자시티딘 용량 후 7일차에 개시한다. IMG632를 28-일 주기당 0.015 mg/kg, 0.045 mg/kg, 0.09 mg/kg 또는 0.18 mg/kg의 총 용량으로 투여한다. 예를 들어, IMG632를 28-일 주기마다 0.015 mg/kg, 0.045 mg/kg 또는 0.09 mg/kg의 용량으로 1회 (즉, 7일차에) 투여한다. IMG632를 또한 28-일 주기마다 0.03 mg/kg의 용량으로 1회 (예컨대, 7일차에) 투여할 수 있다. 대안적으로, IMG632를 28-일 주기마다 0.015 mg/kg, 0.03 mg/kg 또는 0.06 mg/kg의 용량으로 3회 (즉, 7일차, 10

일차 및 14일차에) 투여한다.

[0395] 주기 1 후에 환자가 아자시티딘과 연관된 독성 (예컨대, 혈구감소증)을 경험하는 경우, 아자시티딘 투약을, 1일차 및 2일차의 치료를 생략하고 후속 주기에서 3 내지 7일차에 아자시티딘을 투여함으로써 5일로 저감할 수 있다.

[0396] 총 2-12 주기가 투여될 수 있다. 그런 다음, IMG632를 3주마다 1회 (예컨대, 0.015 mg/kg, 0.045 mg/kg 또는 0.09 mg/kg의 용량으로 21-일 주기의 1일차에) 또는 3주마다 3회 (예컨대, 0.015 mg/kg, 0.03 mg/kg 또는 0.06 mg/kg의 용량으로 21-일 주기의 1일차, 4일차 및 8일차에) 유지 요법으로서 제공할 수 있다.

[0397] **IMG632 Q4W + 아자시티딘 투약 일정:**

일자	1	2	3	4	5	6	7
Aza	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
IMG632	0	0	0	0	0	0	0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg
일자	8	9	10	11	12	13	14
Aza	0	0	0	0	0	0	0
IMG632	0	0	0	0	0	0	0
일자	15	16	17	18	19	20	21
Aza	0	0	0	0	0	0	0
IMG632	0	0	0	0	0	0	0
일자	22	23	24	25	26	27	28
Aza	0	0	0	0	0	0	0
IMG632	0	0	0	0	0	0	0

[0398]

[0399] **IMG632 7일차, 10일차 및 14일차 + 아자시티딘 투약 일정:**

일자	1	2	3	4	5	6	7
Aza	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
IMG632	0	0	0	0	0	0	0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg
일자	8	9	10	11	12	13	14
Aza	0	0	0	0	0	0	0
IMG632	0	0	0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg	0	0	0	0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg
일자	15	16	17	18	19	20	21
Aza	0	0	0	0	0	0	0
IMG632	0	0	0	0	0	0	0
일자	22	23	24	25	26	27	28
Aza	0	0	0	0	0	0	0
IMG632	0	0	0	0	0	0	0

[0400]

[0401] **일정 B: IMG632 + 베네토클락스**

[0402] IMG632 및 베네토클락스의 주기는 21일이다. 제1 주기에서, 베네토클락스를 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 이후 모든 일 (3-21일차)에 400 mg을 경구 (PO)로 제공하고; 후속 주기에서, 베네토클락스를 모든 일차에 최대 용량 (예컨대, 400 mg)으로 투여한다. IMG632의 투여를 제7 베네토클락스 용량 후 7일차에 개시한다. IMG632를 21-일 주기당 0.015 mg/kg, 0.045 mg/kg, 0.09 mg/kg 또는 0.18 mg/kg의 총 용량으로 투여한다. 예를 들어, IMG632를 0.015 mg/kg, 0.045 mg/kg 또는 0.09 mg/kg의 용량으로 21-일 주기마다 1회 (예컨대, 7일차에) 투여한다. IMG632를 또한 28-일 주기마다 0.03 mg/kg의 용량으로 1회 (예컨대, 7일차에) 투여할 수 있다. 대안적으로, IMG632를 0.015 mg/kg, 0.03 mg/kg 또는 0.06 mg/kg의 용량으로 21-일 주기마다 3회 (즉, 7일차, 10일차 및 14일차에) 투여한다.

[0403] 베네토클락스 FDA 라벨에 따르면, 강력한 시토크롬 P450 (CYP)3A 억제제, 예컨대, 보리코나졸 및 포사코나졸은 피한다. 환자가 중등도의 CYP3A 억제제 (예컨대, 크레셈바(Cresemba))를 복용 중인 경우, 베네토클락스 용량은 200 mg으로 한정된다(capped).

[0404] 주기 1 후에 환자가 베네토클락스와 연관된 독성 (예컨대, 혈구감소증)을 경험하는 경우, 베네토클락스 투약을 1 내지 14일차 (또는 1 내지 7일차)로 저감할 수 있다. 베네토클락스 투약을 또한 1 내지 8일차로 저감할 수 있다.

[0405] 총 2-12 주기가 투여될 수 있다. 그런 다음, IMG632를 3주마다 1회 (예컨대, 0.015 mg/kg, 0.045 mg/kg 또는 0.09 mg/kg의 용량으로 21-일 주기의 1일차에) 또는 3주마다 3회 (예컨대, 0.015 mg/kg, 0.03 mg/kg 또는 0.06 mg/kg의 용량으로 21-일 주기의 1일차, 4일차 및 8일차에) 유지 요법으로서 제공할 수 있다.

[0406] **IMG632 Q3W + 베네토클락스 투약 일정:**

일자	1	2	3	4	5	6	7
베네토클락스	100 mg (주기 1) 400 mg (주기 ≥2)	200 mg (주기 1) 400 mg (주기 ≥2)	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMG632	0	0	0	0	0	0	0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg
일자	8	9	10	11	12	13	14
베네토클락스	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMG632	0	0	0	0	0	0	0
일자	15	16	17	18	19	20	21
베네토클락스	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMG632	0	0	0	0	0	0	0

[0407]

[0408] **IMG632 7일차, 10일차 및 14일차 + 베네토클락스 투약 일정:**

일자	1	2	3	4	5	6	7
베네토클락스	100 mg (주기 1) 400 mg (주기 ≥2)	200 mg (주기 1) 400 mg (주기 ≥2)	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMG632	0	0	0	0	0	0	0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg
일자	8	9	10	11	12	13	14
베네토클락스	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMG632	0	0	0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg	0	0	0	0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg
일자	15	16	17	18	19	20	21
베네토클락스	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMG632	0	0	0	0	0	0	0

[0409]

[0410] **일정 C: IMG632 + 아자시티딘 + 베네토클락스**

[0411] IMG632, 아자시티딘 및 베네토클락스(venetoclax)의 주기는 28일이다. 이 28-일 주기에서, 아자시티딘을 1 내지 7 일차에 매일 75 mg/m²으로 피하 (SC) 또는 정맥내 (IV) 제공한다. 대안적으로, 아자시티딘을 1 내지 5일차에 매일 75 mg/m²으로 피하 (SC) 또는 정맥내 (IV) 제공할 수 있다.

[0412] 제1 주기에서, 베네토클락스를 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 및 모든 후속일 (3-28일차)에 400 mg을 경구 (PO)로 투여하고; 후속 주기에서, 베네토클락스를 제1 주기의 최대 용량 (예컨대, 모든 일자에 400 mg)으로 경구 (PO)로 투여한다. 대안적으로, 베네토클락스를 28-일 주기의 1일차에 100 mg, 2일차에 200 mg, 후속 3-8일차, 3-14일차 또는 3-21일차에 400 mg으로 제공할 수 있고; 후속 주기에서, 28-일 주기의 1-8일차, 1-14일차, 1-18일차 또는 1-21일차에 최대 용량 (예컨대, 400 mg)으로 경구 (PO)로 제공할 수 있다.

[0413] IMG632의 투여를 예컨대, 제7 베네토클락스 및 아자시티딘 용량 후 7일차에 개시한다. IMG632를 28-일 주기당 0.015 mg/kg, 0.045 mg/kg, 0.09 mg/kg 또는 0.18 mg/kg의 총 용량으로 투여한다. 예를 들어, IMG632를 0.015

mg/kg, 0.045 mg/kg 또는 0.09 mg/kg의 용량으로 28-일 주기마다 1회 (예컨대, 7일차에) 투여한다. IMG632를 또한 0.03 mg/kg의 용량으로 28-일 주기마다 1회 (예컨대, 7일차에) 투여할 수 있다. 대안적으로, IMG632를 0.015 mg/kg, 0.03 mg/kg 또는 0.06 mg/kg의 용량으로 28-일 주기마다 3회 (즉, 7일차, 10일차 및 14일차에) 투여한다.

[0414] 총 2-12 주기가 투여될 수 있다. 그런 다음, IMG632를 3주마다 1회 (예컨대, 0.015 mg/kg, 0.045 mg/kg 또는 0.09 mg/kg의 용량으로 21-일 주기의 1일차에) 또는 3주마다 3회 (예컨대, 0.015 mg/kg, 0.03 mg/kg 또는 0.06 mg/kg의 용량으로 21-일 주기의 1일차, 4일차, 8일차에) 유지 요법으로서 제공할 수 있다. IMG632를 또한 3주마다 1회 (예컨대, 0.03 mg/kg의 용량으로 21-일 주기의 1일차에) 유지 요법으로서 제공할 수 있다.

[0415] **IMG632 Q3W + 아자시티딘 + 베네토클락스 투약 일정**

일자	1	2	3	4	5	6	7
Aza	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
베네토클락스	100 mg (주기 1) 400 mg (주기 ≥2)	200 mg (주기 1) 400 mg (주기 ≥2)	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMG632	0	0	0	0	0	0	0.015, 0.045 또는 0.09 mg/kg
일자	8	9	10	11	12	13	14
Aza	0	0	0	0	0	0	0
베네토클락스	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMG632	0	0	0	0	0	0	0
일자	15	16	17	18	19	20	21
Aza	0	0	0	0	0	0	0
베네토클락스	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMG632	0	0	0	0	0	0	0
일자	22	23	24	25	26	27	28
Aza	0	0	0	0	0	0	0
베네토클락스	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMG632	0	0	0	0	0	0	0

[0416]

[0417] IMGN632 7일차, 10일차 및 14일차 + 아자시티딘 + 베네토클락스 투약 일정

일자	1	2	3	4	5	6	7
Aza	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
베네토클락스	100 mg (주기 1) 400 mg (주기 ≥2)	200 mg (주기 1) 400 mg (주기 ≥2)	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg
일자	8	9	10	11	12	13	14
Aza	0	0	0	0	0	0	0
베네토클락스	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg	0	0	0	0.015, 0.03 또는 0.06 mg/kg
일자	15	16	17	18	19	20	21
Aza	0	0	0	0	0	0	0
베네토클락스	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0
일자	22	23	24	25	26	27	28
Aza	0	0	0	0	0	0	0
베네토클락스	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0

[0418]

실시예 11:

[0419]

최소 잔존 질환을 갖는 인간 환자에 IMGN632 투여

[0420]

[0421]

IMGN632의 연구는 최소 잔존 질환 (MRD)을 갖는 성인 백혈병 환자에서 IMGN632의 정맥내 투여 효과를 평가하기 위해 설계하였다. 환자는 적합한 환자 및 부적합한 환자 둘 모두를 포함한다. MRD 환자는 다른 환자보다 더 적은 백혈병 부하를 가지므로, 더 적은 CD123을 가질 수 있다. 따라서, 이러한 환자의 CD123에 대한 IMGN632의 비율은 다른 환자보다 높을 수 있으므로, 낮은 용량 (예컨대, 15-45 mcg/kg)이 효과적일 수 있다.

[0422]

연구에 등록된 환자는 완전 관해 (CR/CRi) 상태여야 하고, 이용가능한 적절한 표준 케어 요법이 없는 집중 유도/공고 요법 후에 MRD+여야 한다. 중앙 유세포 분석-기반 테스트는 MRD 상태를 판정하는 데 사용된다.

[0423]

환자는 각각의 IMGN632 주입 전에 예비투약(premedication) 양생법을 받을 수 있다. 예비투약은 (i) 25-50 mg의 디펜히드라민 (IV 또는 경구로 [PO]); (ii) 325-650 mg의 아세트아미노펜 또는 파라세타몰 (IV 또는 PO) 및/또는 (iii) 8 mg의 텍사메타손 (PO 또는 IV)을 포함한다. 주입 반응을 예방하기 위해 개별 환자가 더 집중적이거나 대안적인 치료를 필요로 하는 경우 (예컨대, 상이한 코르티코스테로이드, 상이한 용량의 임의의 약제), 양생법은 표준 기관 관행에 따라 변형될 수 있다.

[0424]

IMGN632를 0.015 mg/kg, 0.045 mg/kg, 0.09 mg/kg, 0.135 mg/kg 또는 0.18 mg/kg의 용량으로 3주 (21-일)마다 1회 투여하였다.

[0425]

치료는 2주기 (즉, 총 6주)로 이루어지며, 여기서 환자의 제2 용량은 제1 용량 후 최소 21일 후에 투여한다. 추가적인 주기, 예를 들어, 최대 총 10주기 이상을 상기 양생법으로부터 이득이 있는 환자에 투여할 수 있다.

[0426]

항-백혈병 활성은 MRD+에서 MRD-로의 전환율을 측정함으로써 입증하였다. 무재발 생존 (RFS) 및 무사건 생존 (EFS)은 또한 항-종양 활성을 나타내는 것으로 판정하였다.

[0427]

본원에 제공된 예시적인 사례

[0428]

본원에 제공된 일 예 (I1)에서, 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 CD123에 결합하는 면역접합체를 치료를 필요로 하는 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 면역접합체는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄

가변 영역 CDR1; 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 BCL-2 억제제, 저메틸화제 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0429] I1의 일 예 (I2)에서, 면역접합체는 BCL-2 억제제와 조합하여 투여된다. I1의 일 예 (I3)에서, 면역접합체는 저메틸화제와 조합하여 투여된다. I1의 일 예 (I4)에서, 면역접합체는 BCL-2 억제제 및 저메틸화제와 조합하여 투여된다.

[0430] I1-I4 중 어느 하나의 일 예 (I5)에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및/또는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. I5의 일 예 (I6)에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 불변 영역 및/또는 경쇄 불변 영역을 포함한다.

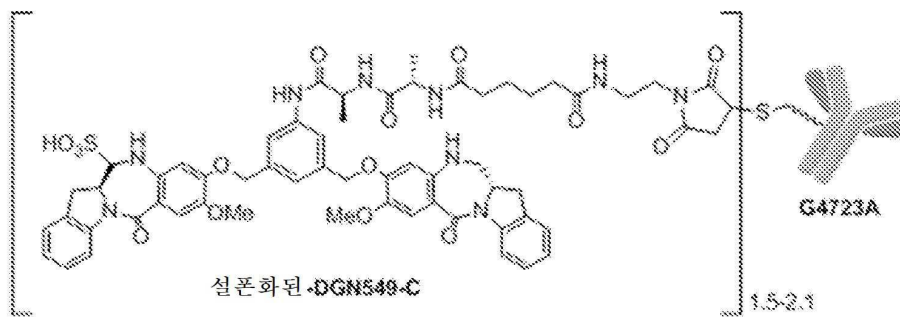
[0431] I1-I4 중 어느 하나의 일 예 (I7)에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0432] I1-I7 중 어느 하나의 일 예 (I8)에서, 면역접합체는 세포독소를 포함하고, 임의로 세포독소는 DNA-알킬화제이다. I8 중 어느 하나의 일 예 (I9)에서, DNA-알킬화제는 인돌리노-벤조디아제핀 (IGN) DNA-알킬화기이다.

[0433] I1-I9 중 어느 하나의 일 예 (I10)에서, 면역접합체는 펩티드 링커를 포함한다.

[0434] I1-I10 중 어느 하나의 일 예 (I11)에서, 면역접합체는 IMG632이다.

[0435] I1-I10 중 어느 하나의 일 예 (I12)에서, 면역접합체는 다음의 구조를 갖는 면역접합체를 포함하는 약학 조성물로 투여되며:



[0436] 여기서 G4723A는 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0437] I1-I12 중 어느 하나의 일 예 (I13)에서, 투여는 최전선 요법이다.

[0438] I1-I13 중 어느 하나의 일 예 (I14)에서, 면역접합체는 정맥내 투여된다.

[0439] I1-I14 중 어느 하나의 일 예 (I15)에서, BCL-2 억제제, 저메틸화제 또는 이들의 조합과 함께 면역접합체의 투여는 상승작용 효과를 생산한다.

[0440] I1, I2 및 I4-I15 중 어느 하나의 일 예 (I16)에서, 면역접합체 및 BCL-2 억제제의 투여는 면역접합체 단독 또는 BCL-2 억제제 단독의 투여보다 더 많은 독성을 생산하지 않는다. I1 및 I3-I15 중 어느 하나의 일 예 (I17)에서, 면역접합체 및 저메틸화제의 투여는 면역접합체 단독 또는 저메틸화제 단독 투여보다 더 많은 독성을 생산하지 않는다. I1 및 I4-I15 중 어느 하나의 일 예 (I18)에서, 면역접합체, BCL-2 억제제 및 저메틸화제의 투여는 면역접합체, BCL-2 억제제 및/또는 저메틸화제의 투여보다 더 많은 독성을 생산하지 않는다.

[0441] I1, I2 및 I5-I18 중 어느 하나의 일 예 (I19)에서, 면역접합체는 21-일 주기에 1회 투여된다. I19의 일 예 (I20)에서, 면역접합체는 21-일 주기에 1회 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 투여되며, 임의로 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg이다.

[0442] I1-I18 중 어느 하나의 일 예 (I21)에서, 면역접합체는 21-일 주기에 3회 투여된다. I21의 일 예 (I22)에서, 21-일 주기에 투여되는 면역접합체의 총량은 약 0.045 mg/kg, 약 0.09 mg/kg 또는 약 0.18 mg/kg이다. I22의 일 예 (I23)에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 면역접합체가 21-일 주기에 각각 3회 투여되고, 임의로 여기서 약 0.015 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 또는 약 0.06 mg/kg의 면역접합체가 21-일 주기에 각각 3회 투여된다. I21-I23 중 어느 하나의 일 예 (I24)에서, 면역접합체의 제1 투여는 21-일 주기의 7일차에 있다. I21-I24

중 어느 하나의 일 예 (I25)에서, 면역접합체의 제2 투여는 21-일 주기의 10일차에 있다. I21-I25 중 어느 하나의 일 예 (I26)에서, 면역접합체의 제3 투여는 21-일 주기의 14일차에 있다. I21-I26 중 어느 하나의 일 예 (I27)에서, 제1, 제2 및 제3 투여는 각자 21-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에 있다.

- [0443] I1, I2 및 I4-I27 중 어느 하나의 일 예 (I28)에서, BCL-2 억제제는 베네토클락스이다.
- [0444] I1, I2 및 I4-I28 중 어느 하나의 일 예 (I29)에서, BCL-2 억제제는 400 mg의 용량으로 투여된다. I1, I2 및 I4-I28 중 어느 하나의 일 예 (I30)에서, BCL-2 억제제는 200 mg의 용량으로 투여된다.
- [0445] I1, I2 및 I4-I30 중 어느 하나의 일 예 (I31)에서, BCL-2 억제제는 21-일 주기에 매일 투여된다. I1, I2 및 I4-I28 중 어느 하나의 일 예 (I32)에서, BCL-2 억제제는 21-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 21-일 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 21-일 주기의 3-21일차에 400 mg의 용량으로 투여된다. I1, I2 및 I4-I28 중 어느 하나의 일 예 (I33)에서, BCL-2 억제제는 21-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 21-일 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 21-일 주기의 3-7일차 또는 3-14일차에 400 mg의 용량으로 투여된다. I1, I2 및 I4-I28 중 어느 하나의 일 예 (I34)에서, BCL-2 억제제는 21-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 및 21-일 주기의 2-21일차, 2-14일차 또는 2-7일차에 200 mg의 용량으로 투여된다.
- [0446] I1, I2 및 I4-I34 중 어느 하나의 일 예 (I35)에서, BCL-2 억제제는 경구 투여된다.
- [0447] I1, I2 및 I4-I35 중 어느 하나의 일 예 (I36)에서, 면역접합체의 투여는 BCL-2 억제제의 투여 개시 6일 후에 개시된다.
- [0448] I1 및 I3-I18 중 어느 하나의 일 예 (I37)에서, 면역접합체는 28-일 주기에 1회 투여된다. I37의 일 예 (I38)에서, 면역접합체는 28-일 주기에 1회 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 투여되고, 임의로 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg이다.
- [0449] I1-I18 중 어느 하나의 일 예 (I39)에서, 면역접합체는 28-일 주기에 3회 투여된다. I39의 일 예 (I40)에서, 28-일 주기에 투여되는 면역접합체의 총량은 약 0.045 mg/kg, 약 0.09 mg/kg 또는 약 0.18 mg/kg이다. I40의 일 예 (I41)에서, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 면역접합체가 28-일 주기에 각각 3회 투여되고, 임의로 여기서 약 0.015 mg/kg, 약 0.03 mg /kg 또는 약 0.06 mg/kg의 면역접합체가 28-일 주기에 각각 3회 투여된다. I39-I41 중 어느 하나의 일 예 (I42)에서, 면역접합체의 제1 투여는 28-일 주기의 7일차에 있다. I39-I42 중 어느 하나의 일 예 (I43)에서, 면역접합체의 제2 투여는 28-일 주기의 10일차에 있다. I39-I43 중 어느 하나의 일 예 (I44)에서, 면역접합체의 제3 투여는 28-일 주기의 14일차에 있다. I39-I44 중 어느 하나의 일 예 (I45)에서, 제1, 제2 및 제3 투여는 각자 28-일 주기의 7일차, 10일차 및 14일차에 있다.
- [0450] I37-I45 중 어느 하나의 일 예 (I46)에서, BCL-2 억제제는 베네토클락스이다. I37-I46 중 어느 하나의 일 예 (I47)에서, BCL-2 억제제는 400 mg의 용량으로 투여된다. I37-I46 중 어느 하나의 일 예 (I48)에서, BCL-2 억제제는 200 mg의 용량으로 투여된다. I37-I48 중 어느 하나의 일 예 (I49)에서, BCL-2 억제제는 28-일 주기에 매일 투여된다. I37-I46 중 어느 하나의 일 예 (I50)에서, BCL-2 억제제는 28-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 28-일 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 28-일 주기의 3-28일차에 400 mg의 용량으로 투여된다. I37-I46 중 어느 하나의 일 예 (I51)에서, BCL-2 억제제는 28-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 28-일 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 28-일 주기의 3-7일차 또는 3-14일차에 400 mg의 용량으로 투여된다. I37-I46 중 어느 하나의 일 예 (I52)에서, BCL-2 억제제는 28-일 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 28-일 주기의 2-28일차, 2-14일차 또는 2-7일차에 200 mg의 용량으로 투여된다. I37-I52 중 어느 하나의 일 예 (I53)에서, BCL-2 억제제는 경구 투여된다. I37-I53 중 어느 하나의 일 예 (I54)에서, 면역접합체의 투여는 BCL-2 억제제의 투여 개시 6일 후에 개시된다.
- [0451] I1, I3-I18 및 I37-I54 중 어느 하나의 일 예 (I55)에서, 저메틸화제는 아자시티딘이다. I55의 일 예 (I56)에서, 아자시티딘은 28-일 주기로 투여된다. I55 또는 I56의 일 예 (I57)에서, 아자시티딘은 28-일 주기의 1-7일차에 1일 1회 투여된다. I55 또는 I56의 일 예 (I58)에서, 아자시티딘은 28-일 주기의 3-7일차에 1일 1회 투여된다. I56-I58 중 어느 하나의 일 예 (I59)에서, 아자시티딘은 약 75 mg/m²의 용량으로 투여된다. I56-I59 중 어느 하나의 일 예 (I60)에서, 아자시티딘은 피하 또는 정맥내 투여된다.
- [0452] I1 및 I3-I54 중 어느 하나의 일 예 (I61)에서, 저메틸화제는 데시타빈이다. I61의 일 예 (I62)에서, 데시타빈은 정맥내 투여된다.
- [0453] I1-I62 중 어느 하나의 일 예 (I63)에서, 혈액학적 악성종양은 최소 잔존 질환 (MRD)으로서 대상체에 존재한다.

- [0454] 일 예 (I64)에서, 인간 대상체에서 최소 잔존 질환으로서 존재하는 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 세포 독성제에 연결된 항-CD123 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 항-CD123 면역접합체를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. I64의 일 예 (I65)에서, 면역접합체는 약 0.045 mg/kg 내지 약 0.18 mg/kg의 용량으로 투여된다. I64 또는 I65의 일 예 (I66)에서, 약 0.045 mg/kg, 약 0.09 mg/kg, 약 0.135 mg/kg 또는 약 0.18 mg/kg이 대상체에 투여된다. I64-I66 중 어느 하나의 일 예 (I67)에서, 면역접합체는 정맥내 투여된다. I64-I67 중 어느 하나의 일 예 (I68)에서, 혈액학적 악성종양은 백혈병이다. I64-I68 중 어느 하나의 일 예 (I69)에서, 면역접합체는 21-일 주기에 1회 대상체에 투여된다.
- [0455] I20-I63 또는 I69 중 어느 하나의 일 예 (I70)에서, 투여는 1주기 동안인 것이다. I20-I63 또는 I69 중 어느 하나의 일 예 (I71)에서, 투여는 1주기 초과 동안인 것이다. I20-I63 또는 I69 중 어느 하나의 일 예 (I72)에서, 투여는 2주기 이상, 3주기 이상, 4주기 이상, 5주기 이상, 6주기 이상, 7주기 이상, 8주기 이상, 9주기 이상 또는 10주기 이상 동안인 것이다. I20-I63 또는 I69 중 어느 하나의 일 예 (I73)에서, 투여는 약 2-4주기, 약 2-6주기, 약 2-8주기, 약 2-10주기 또는 약 2-12주기 동안인 것이다.
- [0456] I1-I73 중 어느 하나의 일 예 (I74)에서, 방법은 용량-제한 독성이 대상체에서 발생하고 기준선 또는 \leq 2등급으로 저감된 후 저감된 용량의 면역접합체를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0457] I1-I73 중 어느 하나의 일 예 (I75)에서, 면역접합체는 유지 요법으로서 추가로 투여된다. I75의 일 예 (I76)에서, 유지 요법은 21-일 주기에 1회 면역접합체를 투여하는 단계를 포함한다. I76의 일 예 (I77)에서, 유지 요법은 21-일 주기에 1회 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 면역접합체를 투여하는 단계를 포함하며, 임의로 여기서 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg이다. I75의 일 예 (I78)에서, 유지 요법은 21-일 주기에 3회 면역접합체를 투여하는 단계를 포함한다. I78의 일 예 (I79)에서, 유지 요법 동안, 21-일 주기에 투여되는 면역접합체의 총량은 약 0.045 mg/kg, 약 0.09 mg/kg 또는 약 0.18 mg/kg이다. I79의 일 예 (I80)에서, 유지 요법 동안, 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 면역접합체가 21-일 주기에 각각 3회 투여되고, 임의로 여기서 약 0.015 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 또는 약 0.06 mg/kg의 면역접합체가 21-일 주기에 각각 3회 투여된다. I78-I80 중 어느 하나의 일 예 (I81)에서, 유지 요법 동안, 제1, 제2 및 제3 투여는 각자 21-일 주기의 1일차, 4일차 및 8일차에 있다.
- [0458] I1-I12, I14-I62 및 I69-I81 중 어느 하나의 일 예 (I82)에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 혈액학적 악성종양이다.
- [0459] I1-I82 중 어느 하나의 일 예 (I83)에서, 혈액학적 악성종양은 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), B-세포 급성 림프아구성 백혈병 (B-ALL), 아세포 발증기/아세포기의 만성 골수성 백혈병 (BP-CML) 및 아세포 형질세포양 수지상 세포 신생물 (BPDCN)이다.
- [0460] I1-I82 중 어느 하나의 일 예 (I84)에서, 혈액학적 악성종양은 AML이다. I84의 일 예 (I85)에서, AML은 재발성 AML이다. I84 또는 I85의 일 예 (I86)에서, AML은 불응성 AML이다.
- [0461] I1-I82 중 어느 하나의 일 예 (I87)에서, 혈액학적 악성종양은 BPDCN이다. I88의 일 예 (I88)에서, BPDCN은 재발성 BPDCN이다. I87 또는 I88의 일 예 (I89)에서, BPDCN은 불응성 BPDCN이다.
- [0462] I1-I82 중 어느 하나의 일 예 (I90)에서, 혈액학적 악성종양은 ALL이다. I90의 일 예 (I91)에서, ALL은 재발성 ALL이다. I90 또는 I91의 일 예 (I92)에서, ALL은 불응성 ALL이다.
- [0463] I1-I82 중 어느 하나의 일 예 (I93)에서, 혈액학적 악성종양은 만성 골수단구성 백혈병 (CMML)이다. I93의 일 예 (I94)에서, CMML은 재발성 CMML이다. I93 또는 I94의 일 예 (I95)에서, CMML은 불응성 CMML이다.
- [0464] I1-I82 중 어느 하나의 일 예 (I96)에서, 혈액학적 악성종양은 골수섬유증 (MF)이다. I96의 일 예 (I97)에서, MF는 재발성 MF이다. I96 또는 I97의 일 예 (I98)에서, MF는 불응성 MF이다.
- [0465] I1-I82 중 어느 하나의 일 예 (I99)에서, 혈액학적 악성종양은 골수이형성 증후군 (MDS)이다. I99의 일 예 (I100)에서, MDS는 재발성 MDS이다. I99 또는 I100의 일 예 (I101)에서, MDS는 불응성 MDS이다.
- [0466] I1-I101 중 어느 하나의 일 예 (I102)에서, 혈액학적 악성종양은 CD123-발현 혈액학적 악성종양이다.
- [0467] I1-I102 중 어느 하나의 일 예 (I103)에서, CD123은 투여 전에 혈액학적 악성종양으로부터 취득된 샘플에서 검출되었다. I103의 일 예 (I104)에서, CD123은 유세포 분석을 사용하여 검출되었다.
- [0468] I1-I105 중 어느 하나의 일 예 (I105)에서, 방법은 투여 전에 혈액학적 악성종양으로부터 취득된 샘플에서

CD123을 검출하는 단계를 추가로 포함한다.

- [0469] I1-I105 중 어느 하나의 일 예 (I106)에서, 혈액학적 악성종양의 세포의 80% 이상이 CD123을 발현한다. I1-I106 중 어느 하나의 일 예 (I107)에서, CD123은 투여 전에 혈액학적 악성종양으로부터 수득된 샘플에서 세포의 80% 이상에서 검출되었다.
- [0470] I1-I107 중 어느 하나의 일 예 (I108)에서, 방법은 투여 전에 혈액학적 악성종양으로부터 수득된 샘플에서 세포의 80% 이상에서 CD123을 검출하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0471] I1-I63 및 I69-I108 중 어느 하나의 일 예 (I109)에서, 혈액학적 악성종양은 IMG632에 저항성이다.
- [0472] I1-I109 중 어느 하나의 일 예 (I110)에서, 혈액학적 악성종양은 다중약물 저항성 1 (MDR1)을 발현한다. I1-I110 중 어느 하나의 일 예 (I111)에서, 혈액학적 악성종양은 P-당단백질 (P-gp)을 발현한다. I1-I111 중 어느 하나의 일 예 (I112)에서, 대상체는 500/μL 초과의 절대 호중구 계수를 갖는다.
- [0473] I1-I12 및 I14-I112 중 어느 하나의 일 예 (I113)에서, 대상체는 하나 이상의 사전 요법 라인을 받았다. I1-I12 및 I14-I112 중 어느 하나의 일 예 (I114)에서, 대상체는 이전에 2개 이상의 사전 요법 라인을 받았다. I1-I12 및 I14-I112 중 어느 하나의 일 예 (I115)에서, 대상체는 3개 이상의 사전 요법 라인을 받았다.
- [0474] I1-I12 및 I14-I115 중 어느 하나의 일 예 (I116)에서, 암은 이전에 베네토클락스로 치료되었다. I1-I115 중 어느 하나의 일 예 (I117)에서, 암은 이전에 베네토클락스로 치료된 적이 없다.
- [0475] I1-I12 및 I14-I117 중 어느 하나의 일 예 (I118)에서, 암은 이전에 하이오메틸화제로 치료되었다. I1-I117 중 어느 하나의 일 예 (I119)에서, 암은 이전에 저메틸화제로 치료된 적이 없다.
- [0476] I1-I119 중 어느 하나의 일 예 (I120)에서, 대상체는 면역접합체의 투여 전에 코르티코스테로이드로 사전치료되었다. I1-I119 중 어느 하나의 일 예 (I121)에서, 방법은 면역접합체의 투여 전에 코르티코스테로이드로 대상체를 사전-치료하는 단계를 추가로 포함한다. I120 또는 I121의 일 예 (I122)에서, 코르티코스테로이드는 디펜히드라민, 아세트아미노펜, 파라세타몰, 텍사메타손 또는 이들의 조합이다.
- [0477] I1-I63 및 I69-I122 중 어느 하나의 일 예 (I123)에서, 면역접합체 및 BCL-2 억제제, 저메틸화제 또는 이들의 조합은 별개의 약학 조성물로 투여된다.
- [0478] I1-I123 중 어느 하나의 일 예 (I124)에서, 대상체는 인간이다.
- [0479] 일 예 (I125)에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 21-일 주기로 IMG632 및 베네토클락스를 치료를 필요로 하는 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMG632는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 주기의 7일차에 정맥내 투여되며, 임의로 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg이고, 베네토클락스는 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 주기의 3-21일차에 400 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0480] 일 예 (I126)에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 21-일 주기로 IMG632 및 베네토클락스를 치료를 필요로 하는 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMG632는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 주기의 7일차에 정맥내 투여되며, 임의로 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg이고, 베네토클락스는 400 mg의 경구 일일 용량으로 투여된다.
- [0481] 일 예 (I127)에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 21-일 주기로 IMG632 및 베네토클락스를 치료를 필요로 하는 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 IMG632의 용량은 주기의 7일차, 10일차 및 14일차 각각에 정맥내 투여되고, 임의로 약 0.015 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 또는 약 0.06 mg/kg이 각각의 일자에 투여되며, 베네토클락스는 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 주기의 3-21일차에 400 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0482] 일 예 (I128)에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 21-일 주기로 IMG632 및 베네토클락스를 치료를 필요로 하는 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 IMG632의 용량은 주기의 7일차, 10일차 및 14일차 각각에 정맥내 투여되고, 임의로 약 0.015 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 또는 약 0.06 mg/kg이 각각의 일자에 투여되며, 베네토클락스는 400 mg의 경구 일일 용량으로 투여된다.
- [0483] 일 예 (I129)에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 28-일 주기로 IMG632 및 아자시티딘

을 치료를 필요로 하는 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 IMG632는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg의 용량으로 주기의 7일차에 정맥내 투여되며, 임의로 용량은 약 0.015 mg/kg, 약 0.045 mg/kg 또는 약 0.09 mg/kg이고, 아자시트딘은 주기의 1-7일차에 75 mg/m²의 용량으로 피하 또는 정맥내 투여된다.

[0484] 일 예 (I130)에서, 인간 대상체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법은 28-일 주기로 IMG632 및 아자시티딘을 치료를 필요로 하는 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg의 IMG632는 용량으로 주기의 7일차, 10일차 및 14일차 각각에 정맥내 투여되며, 임의로 약 0.015 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 또는 약 0.06 mg/kg은 각각의 일자에 투여되며, 아자시트딘은 주기의 1-7일차에 75 mg/m²의 용량으로 피하 또는 정맥내 투여된다.

[0485] I129 또는 I130의 일 예 (I131)에서, 방법은 주기의 1일차에 100 mg의 용량으로, 주기의 2일차에 200 mg의 용량으로, 및 주기의 3-28일차에 400 mg의 용량으로 베네토클락스를 경구 투여하는 단계를 포함한다.

[0486] I129 또는 I130의 일 예 (I132)에서, 방법은 400 mg의 경구 일일 용량으로 베네토클락스를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0487] I125-I132 중 어느 하나의 일 예 (I133)에서, 혈액학적 악성종양은 AML이다. I125-I132 중 어느 하나의 일 예 (I134)에서, 혈액학적 악성종양은 BPCDN이다. I125-I132 중 어느 하나의 일 예 (I135)에서, 혈액학적 악성종양은 만성 골수단구성 백혈병 (CMML)이다. I125-I132 중 어느 하나의 일 예 (I136)에서, 혈액학적 악성종양은 골수섬유증 (MF)이다. I125-I132 중 어느 하나의 일 예 (I137)에서, 혈액학적 악성종양은 골수이형성 증후군 (MDS)이다.

[0488] * * *

[0489] 요약 및 초록 섹션이 아닌 상세한 설명 섹션이 청구범위를 해석하는 데 사용되도록 의도되었음을 이해해야 한다. 요약 및 초록 섹션은 발명자(들)에 의해 고려된 바와 같은 본 발명의 예시적인 실시양태의 전부는 아니지만 하나 이상을 제시하며, 따라서 임의의 방식으로 본 발명 및 첨부된 청구범위를 제한하도록 의도되지 않는다.

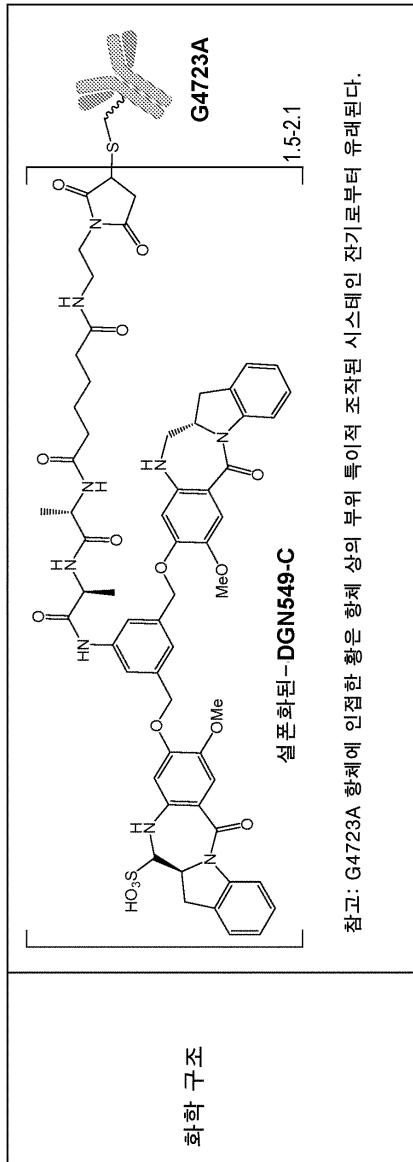
[0490] 본 발명은 명시된 기능의 구현 및 이들의 관계를 예시하는 기능적 빌딩 블록의 도움으로 위에서 설명되었다. 이러한 기능적 빌딩 블록의 경계는 설명의 편의를 위해 본원에 임의로 정의되었다. 명시된 기능 및 이들의 관계가 적절하게 수행되는 한 대안적인 경계를 정의할 수 있다.

[0491] 구체적인 실시양태의 진술한 설명은 본 발명의 일반적인 성질을 충분히 드러낼 것이며, 다른 사람들은 당업계의 기술 내에서 지식을 적용함으로써 본 발명의 일반적인 개념을 벗어나지 않으면서, 과도한 실험 없이, 다양한 응용의 이러한 구체적인 실시양태에 대해 용이하게 변형 및/또는 적응할 수 있을 것이다. 따라서, 이러한 적응 및 변형은 본원에 제시된 교시 및 지침에 기반하여 개시된 실시양태의 등가물의 의미 및 범위 내에 있도록 의도된다. 본원의 어법 또는 전문용어는 설명의 목적을 위한 것이며 제한하는 것이 아니므로, 본 명세서의 전문용어 또는 어법이 교시 및 지침에 비추어 당업자에 의해 해석되도록 이해되어야 한다.

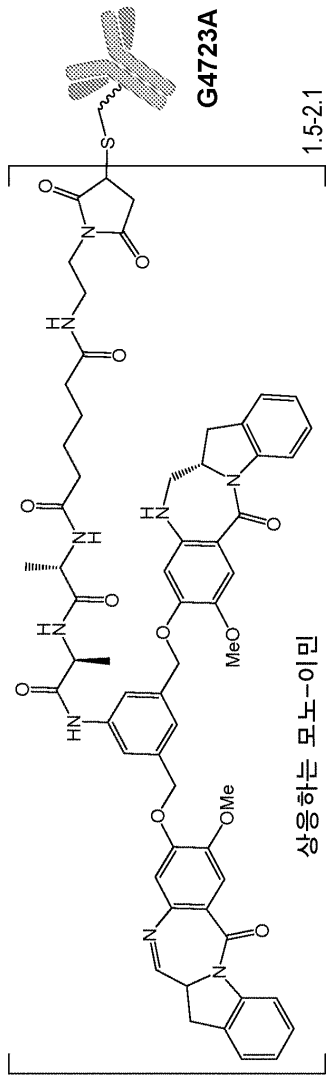
[0492] 본 발명의 폭 및 범주는 위에-기재된 예시적인 실시양태 중 임의의 것에 의해 제한되어서는 안되며, 다음의 청구범위 및 이들의 등가물에 따라서만 정의되어야 한다.

도면

도면1a

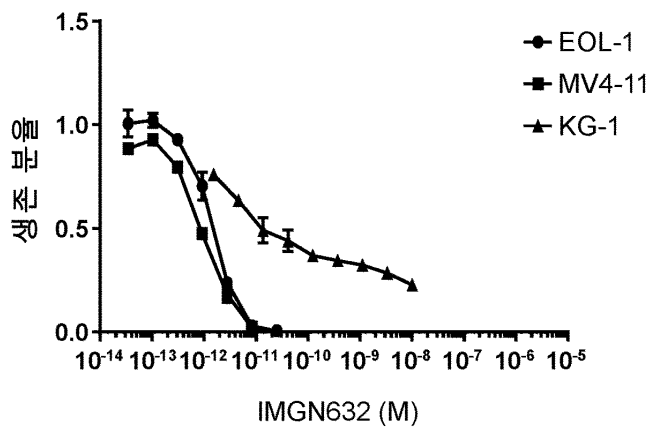


도면1b



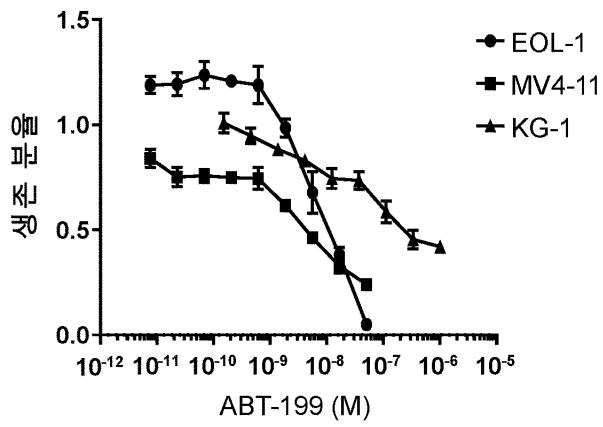
도면2a

IMGN632



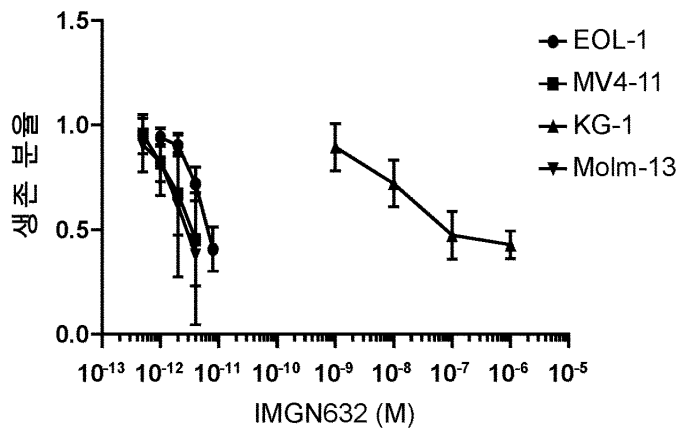
도면2b

ABT-199 (베네토클락스)



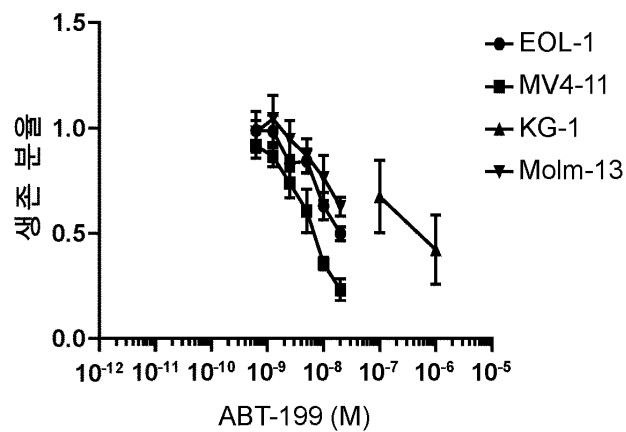
도면2c

IMGN632

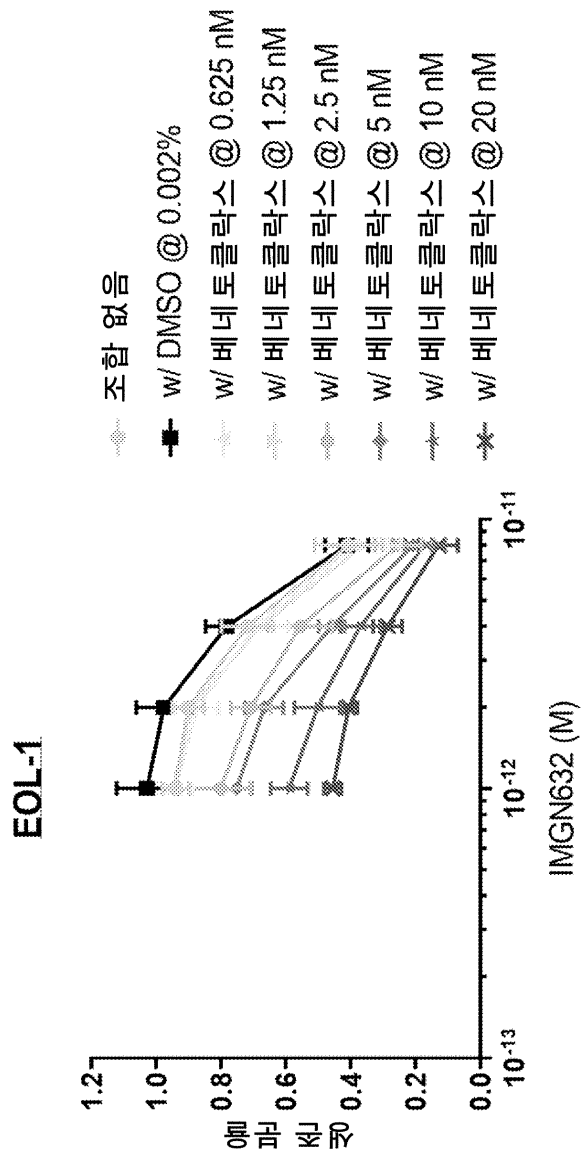


도면2d

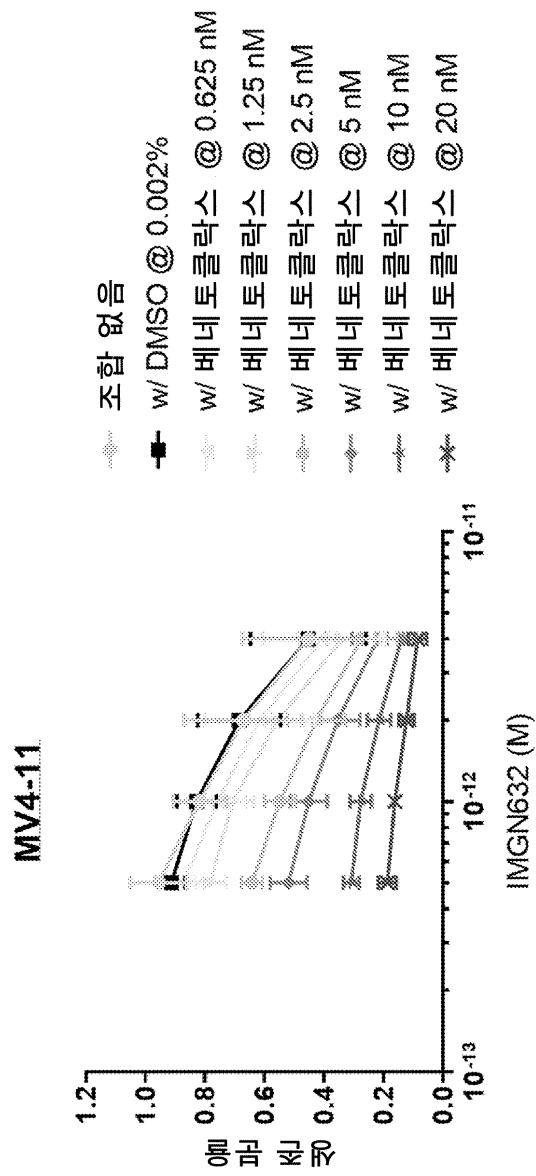
ABT-199 (베네토클락스)



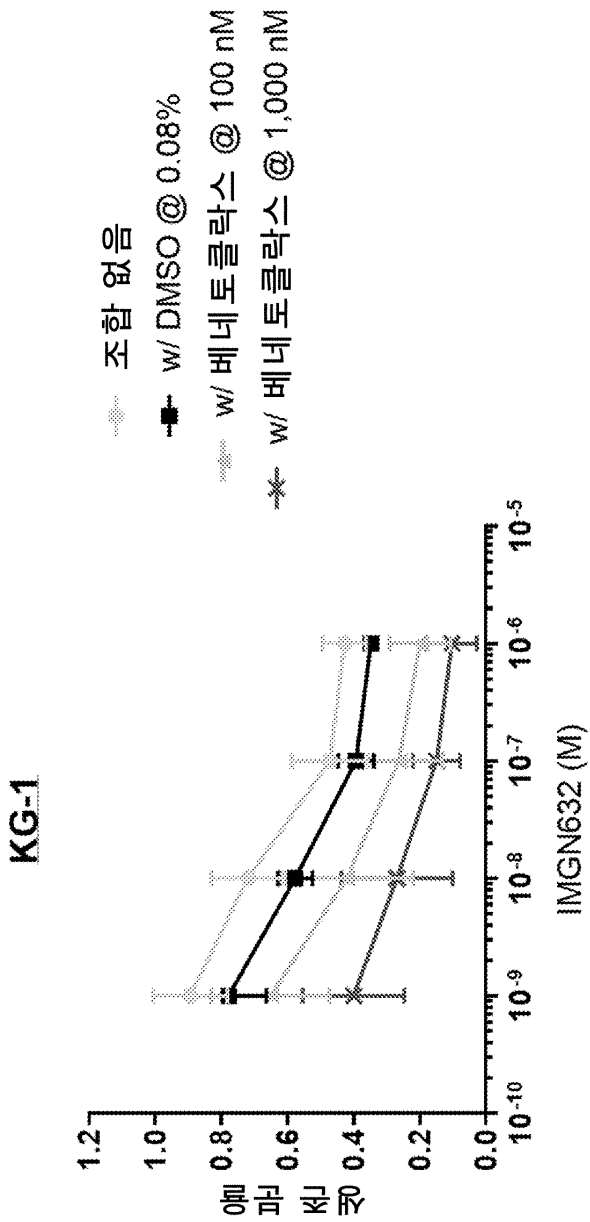
도면3a



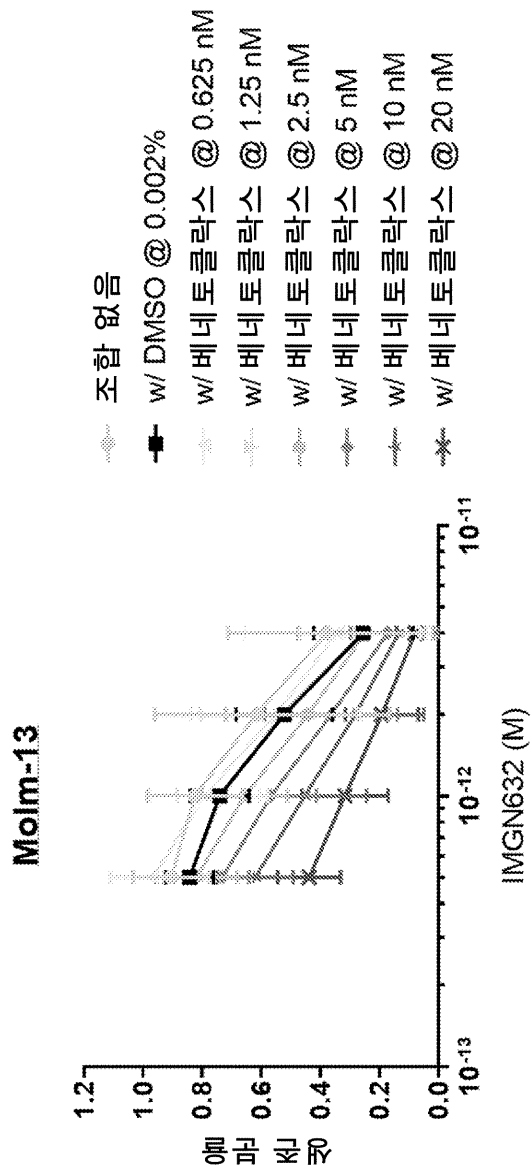
도면3b



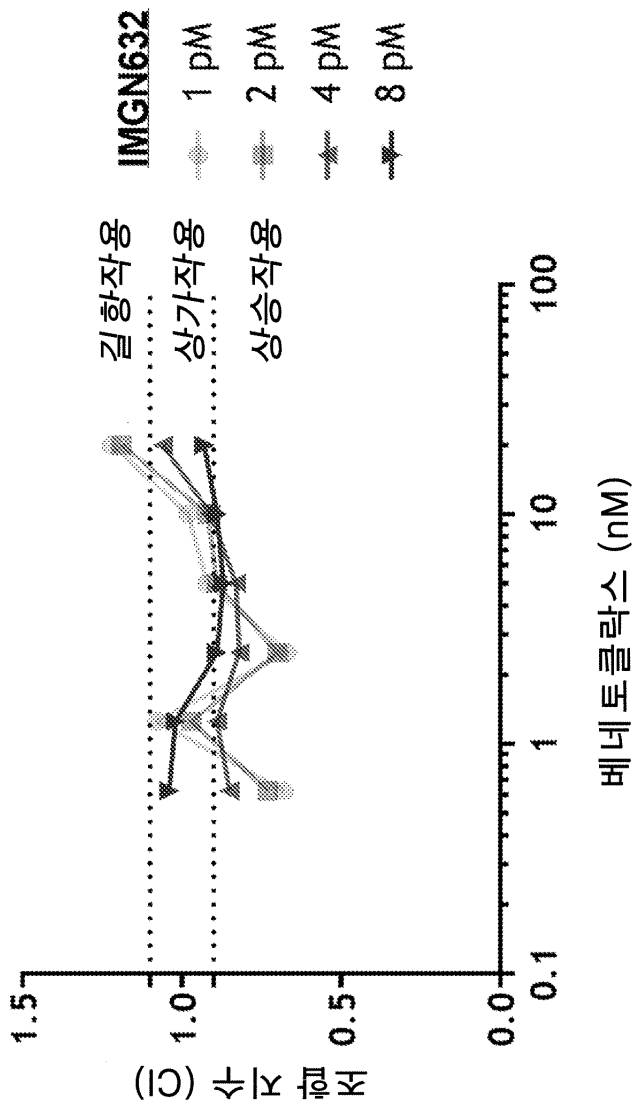
도면3c



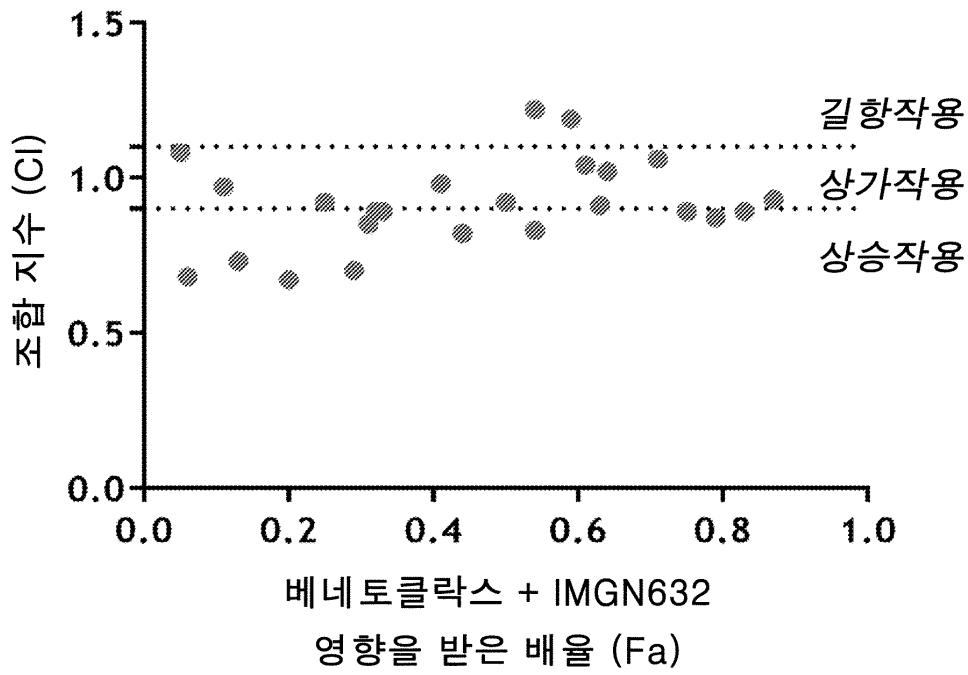
도면3d



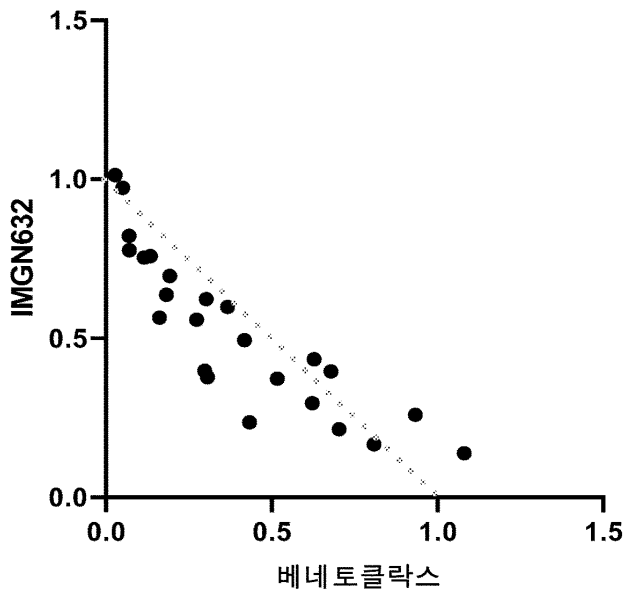
도면4a



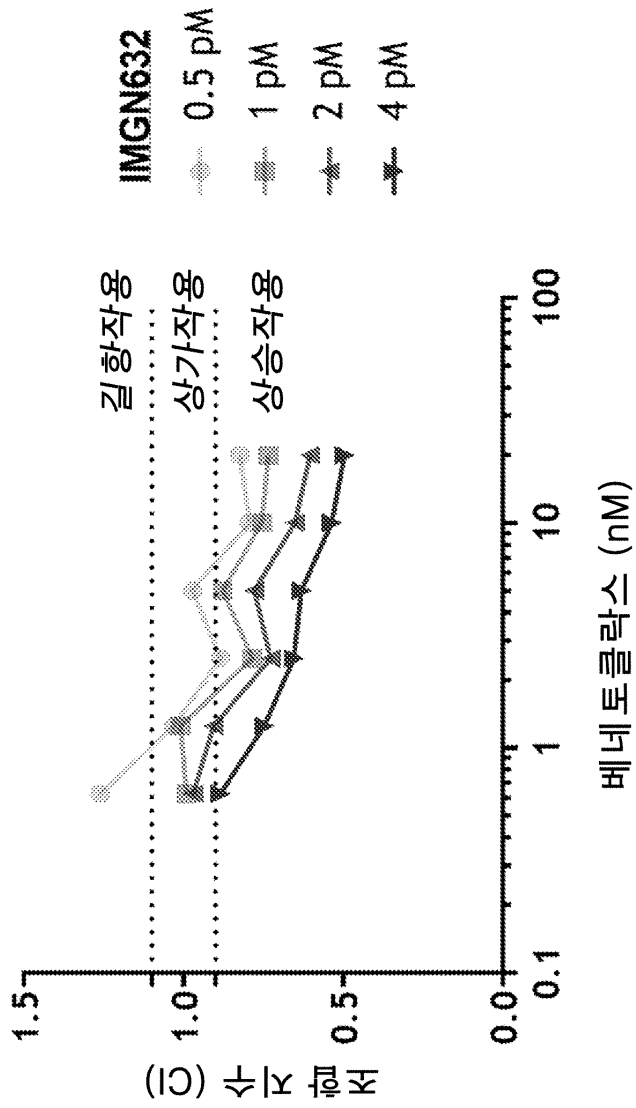
도면4b



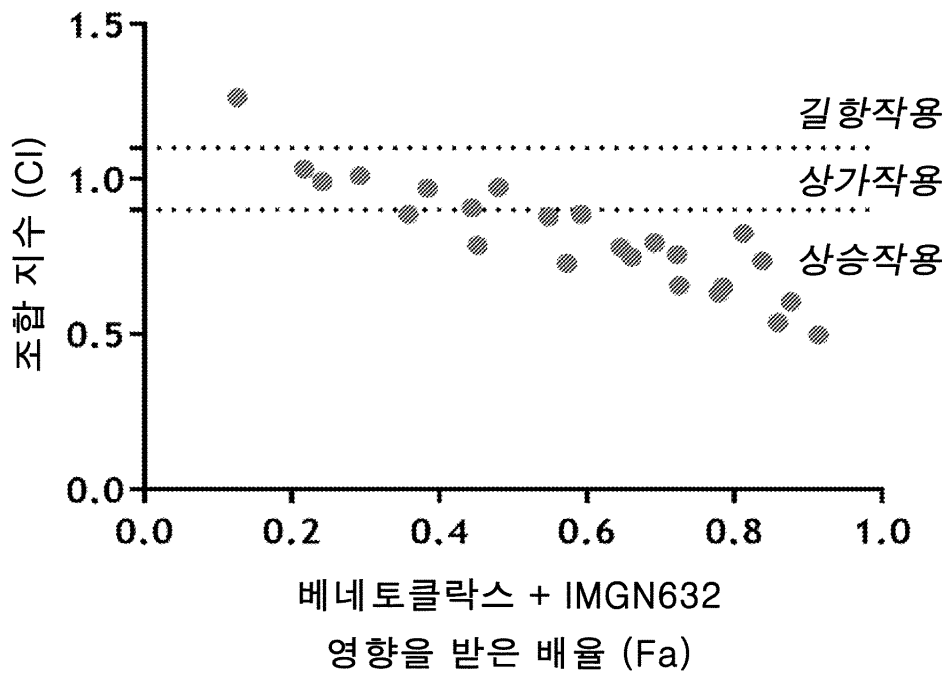
도면4c



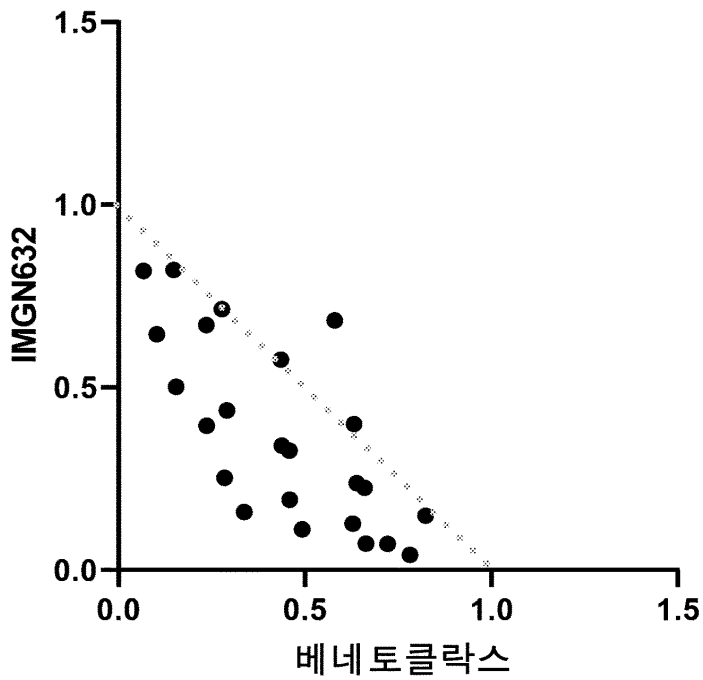
도면4d



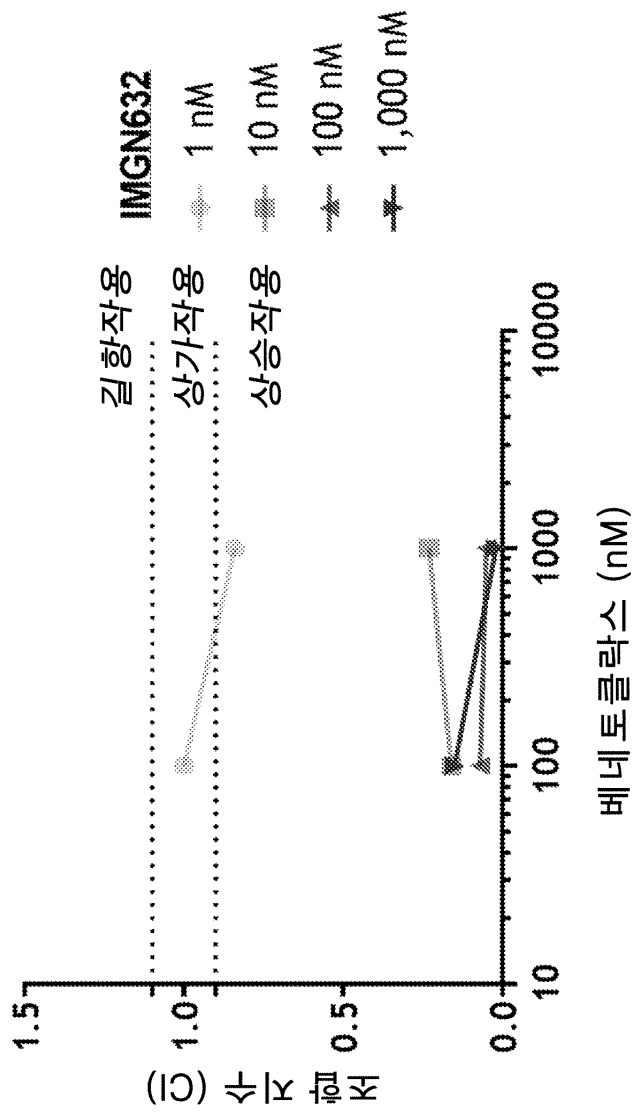
도면4e



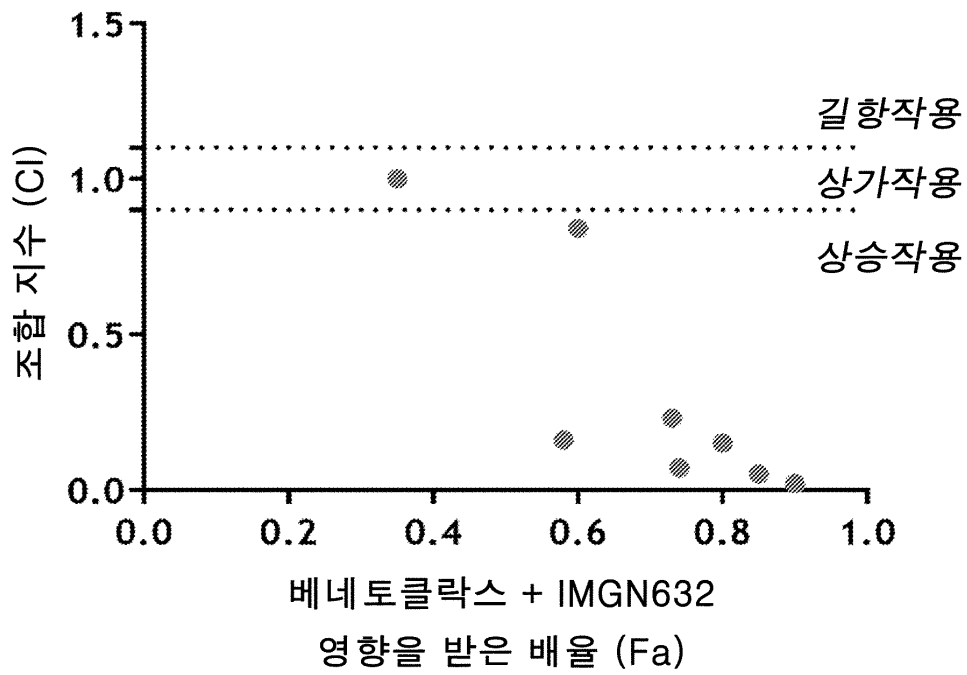
도면4f



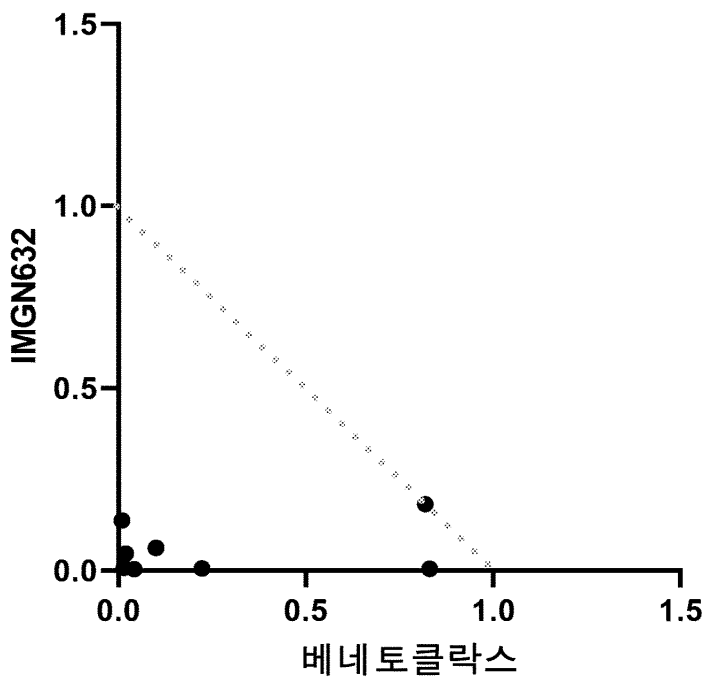
도면4g



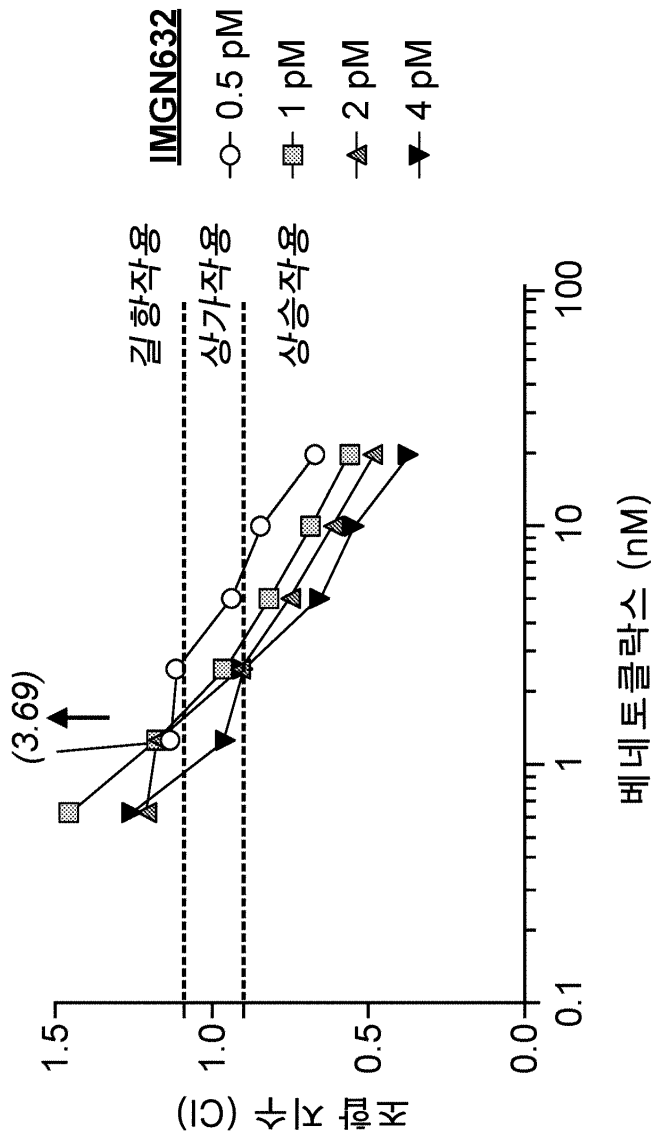
도면4h



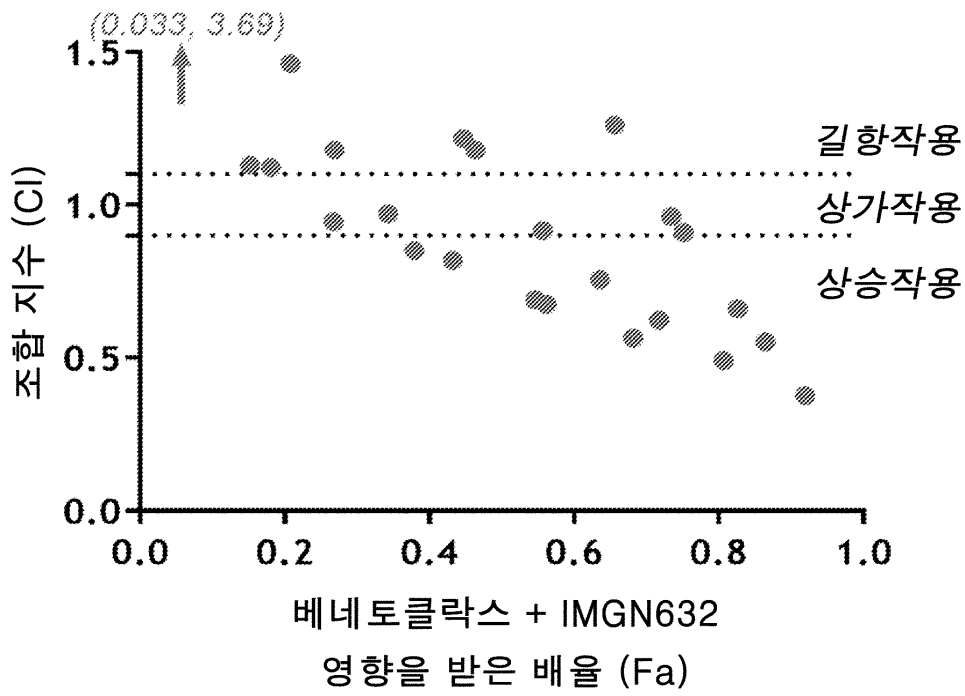
도면4i



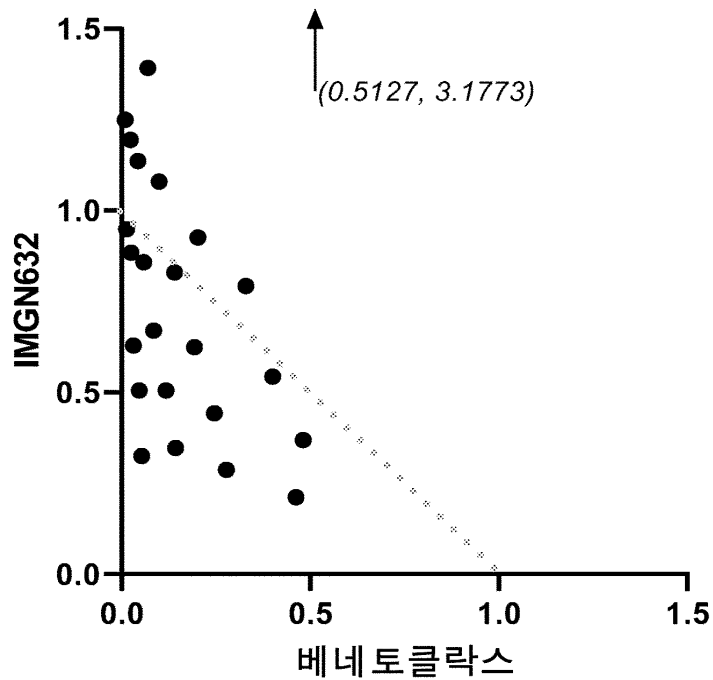
도면4j



도면4k

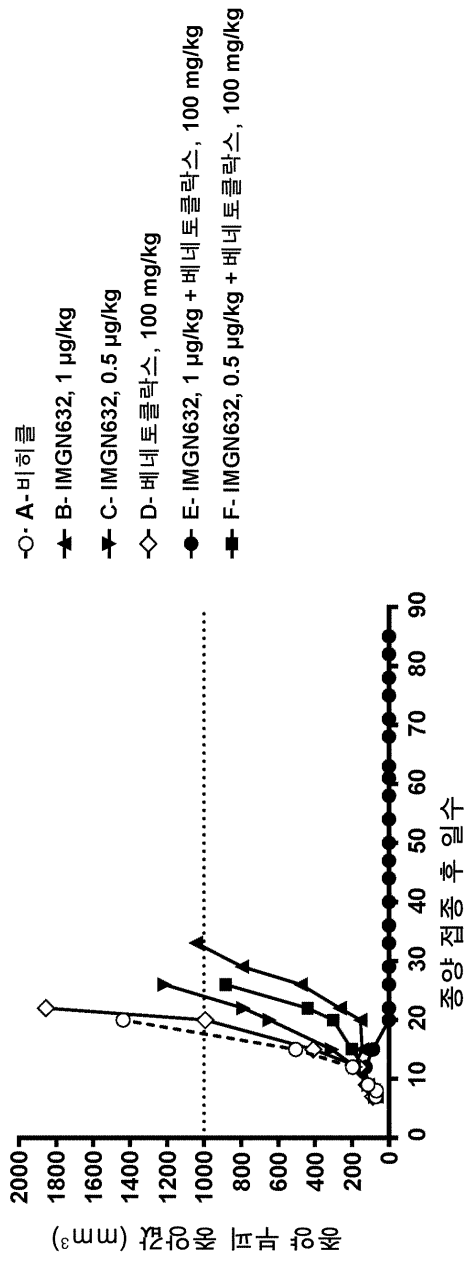


도면4l



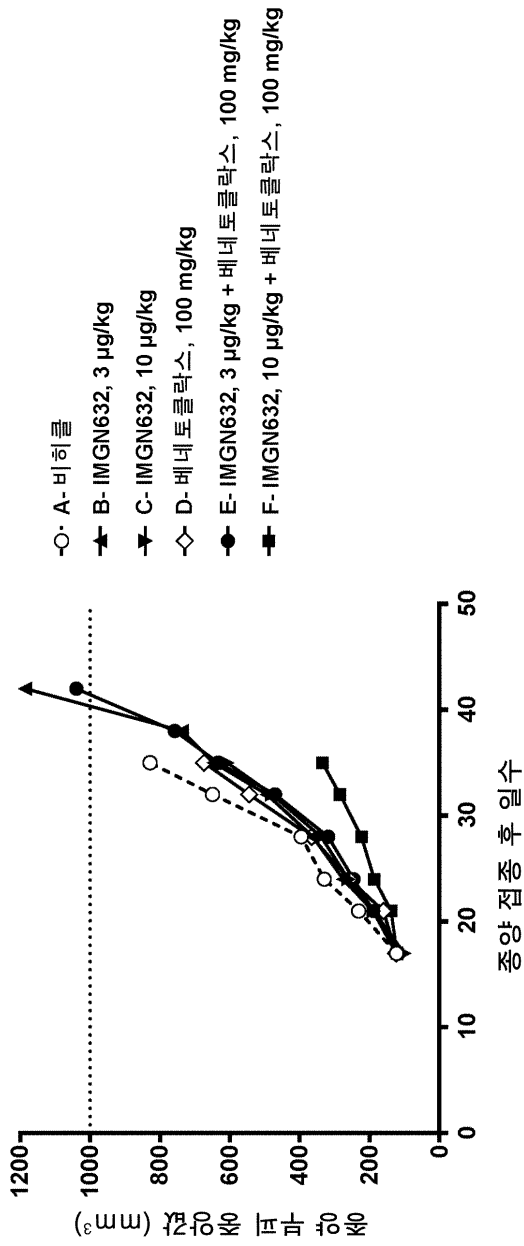
도면5

EOL-1 피하 모델에서 IMGN632 (단일 용량) 및 베네토클락스 (QDx28) 조합의 생체내 효험



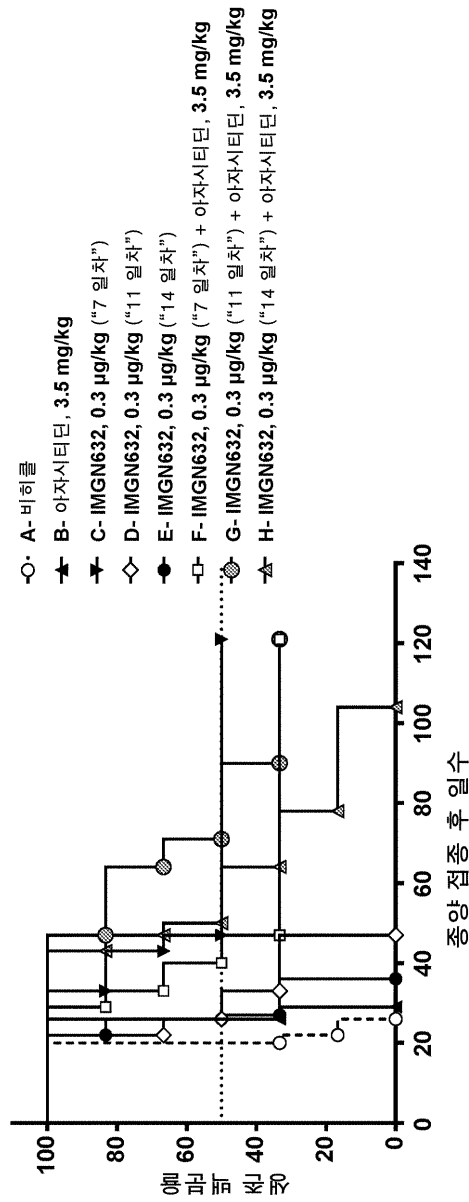
도면6

KG-1 피하 모델에서 IMGN632 (QWx3) 및 베네토클락스 (QDX28) 조합의 생체내 효험



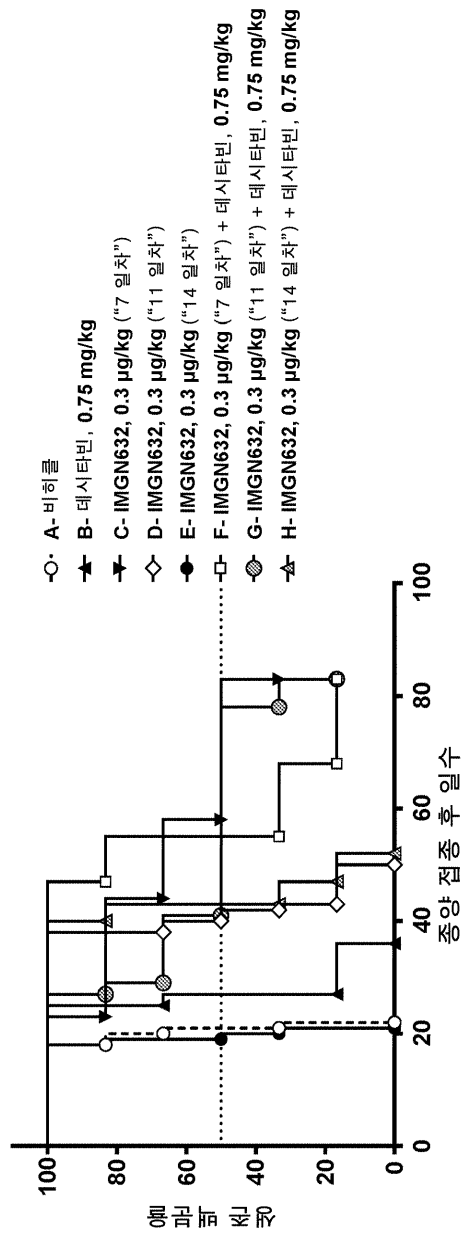
도면7

Molm-13 파종 모델에서 IMGNG632 (QWx3) 및 아자시티딘 (QDx5) 조합의 생체내 효험



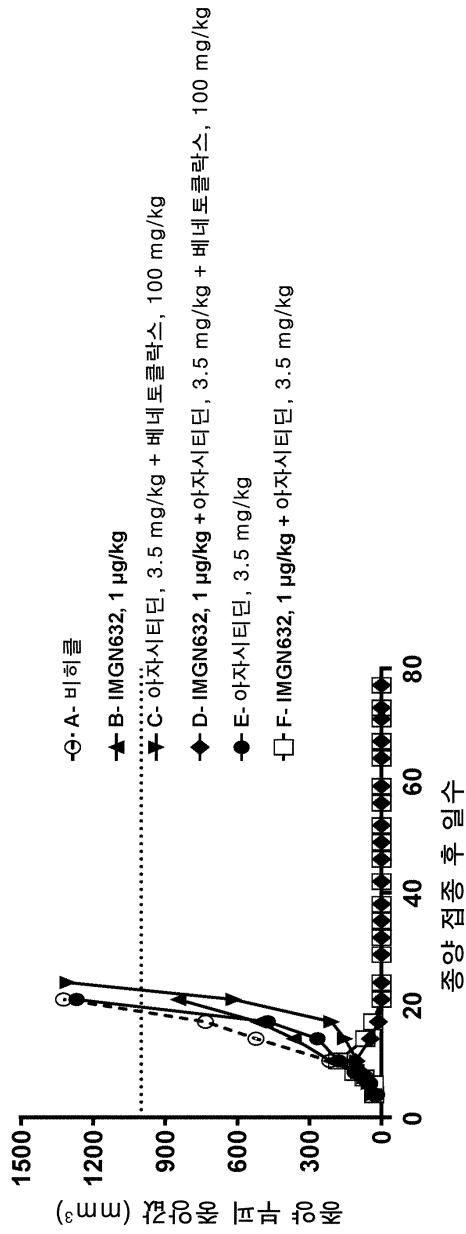
도면8

Molm-13 파종 모델에서 IMGNG632 (QWx3) 및 데시타빈 (QDx5) 조합의 생체내 효험



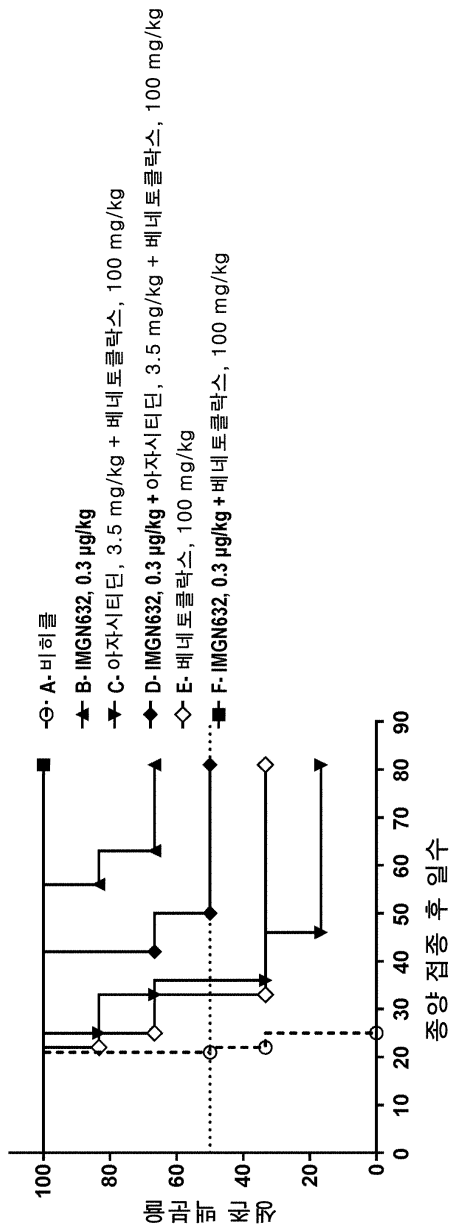
도면9

EOL-1 피하 모델에서 IMGN632 (단일 용량) 및 아자시티딘 (QDx5) 및 베네토클락스 (QDx28) 조합의 생체내 효험



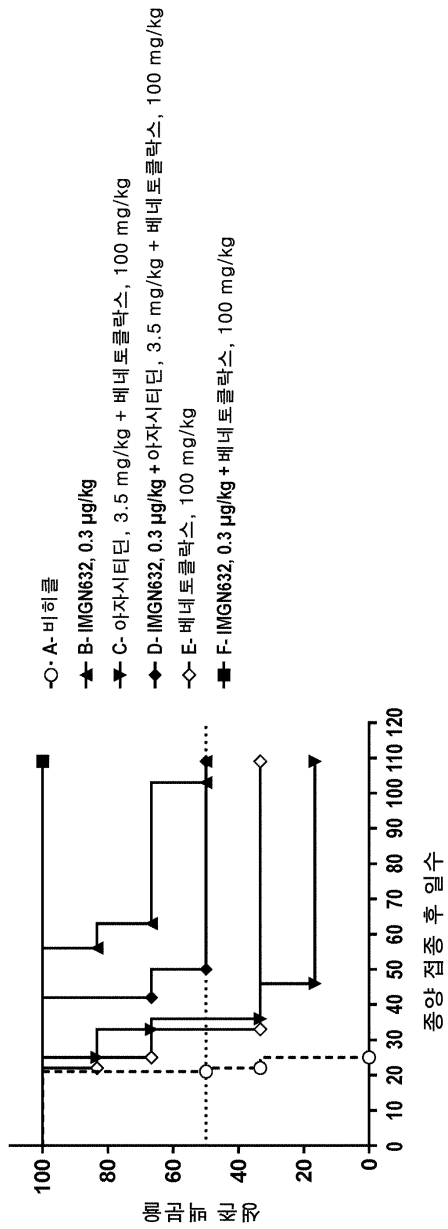
도면10a

Molm-13 파종 모델에서 IMGNG632 (QWx3) 및 아자시티딘 (QDx5) 및 베네토클라스 (QDx28) 조합의 생체내 효험



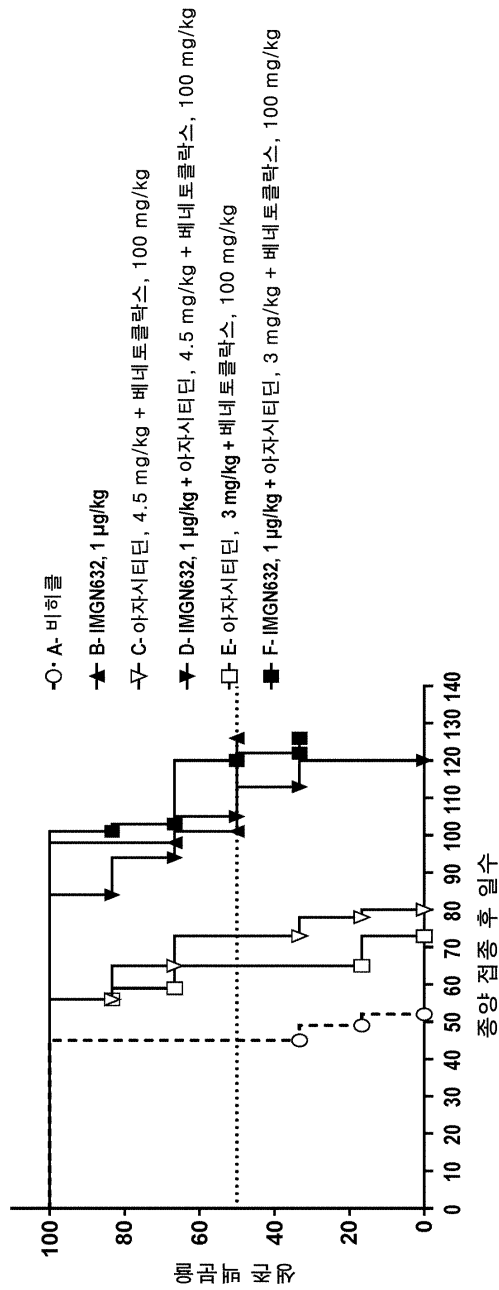
도면10b

Molm-13 파종 모델에서 IMGN632 (QWx3) 및 아자시티딘 (QDx5) 및 베네토클락스 (QDx28) 조합의 생체내 효험



도면11

MV4-11 파종 모델에서 IMGN632 (QWx3) 및 아자시티딘 (QDx5) 및 베네토클락스 (QDx28) 조합의 생체내 효험



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> IMMUNOGEN, INC.

<120> THERAPEUTIC COMBINATIONS COMPRISING ANTI-CD123 IMMUNOCONJUGATES

<130> 2921.106PC03/EKS/CLD

<150> US 62/839,974

<151> 2019-04-29

<150> US 62/860,598

<151> 2019-06-12

<160> 12

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huCD123-6Gv7 Heavy Chain Variable Region

<400> 1

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Asn Asp Tyr Tyr Asp Thr Met Asp Tyr Trp Gly

 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 2

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huCD123-6Gv4 Light Chain Variable Region

<400> 2

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

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

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

<210> 3

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huCD123-6Gv7-C442 Full Length Heavy Chain

<400> 3

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

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

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Cys Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly
 450
 <210> 4
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> huCD123-6Gv4 Full Length Light Chain

 <400> 4
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Arg Val Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

 Ser Gly Ser Gly Asn Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ala Phe Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

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

 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 5
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> huCD123-6Gv7 Variable Heavy Chain CDR1
 <400> 5
 Ser Ser Ile Met His
 1 5
 <210> 6
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> huCD123-6Gv7 Variable Heavy Chain CDR2
 <400> 6
 Tyr Ile Lys Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huCD123-6Gv7 Variable Heavy Chain CDR3

<400> 7

Glu Gly Gly Asn Asp Tyr Tyr Asp Thr Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huCD123-6Gv4 Variable Light Chain CDR1

<400> 8

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huCD123-6Gv4 Variable Light Chain CDR2

<400> 9

Arg Val Asn Arg Leu Val Asp

1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huCD123-6Gv4 Variable Light Chain CDR3

<400> 10

Leu Gln Tyr Asp Ala Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 11

<211> 378

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Val Leu Leu Trp Leu Thr Leu Leu Leu Ile Ala Leu Pro Cys Leu

1 5 10 15
 Leu Gln Thr Lys Glu Asp Pro Asn Pro Pro Ile Thr Asn Leu Arg Met

 20 25 30
 Lys Ala Lys Ala Gln Gln Leu Thr Trp Asp Leu Asn Arg Asn Val Thr
 35 40 45

Asp Ile Glu Cys Val Lys Asp Ala Asp Tyr Ser Met Pro Ala Val Asn
 50 55 60

Asn Ser Tyr Cys Gln Phe Gly Ala Ile Ser Leu Cys Glu Val Thr Asn

65 70 75 80
 Tyr Thr Val Arg Val Ala Asn Pro Pro Phe Ser Thr Trp Ile Leu Phe

 85 90 95
 Pro Glu Asn Ser Gly Lys Pro Trp Ala Gly Ala Glu Asn Leu Thr Cys
 100 105 110

Trp Ile His Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Ala Val Gly Pro
 115 120 125

Gly Ala Pro Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Val Ala Asn

 130 135 140
 Arg Arg Gln Gln Tyr Glu Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Gln Gly

145 150 155 160
 Thr Arg Ile Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ser Arg Leu Ser Ser Gly
 165 170 175

Ser Gln Ser Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Phe Gly
 180 185 190

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

 195 200 205

Thr Pro Pro Asn Met Thr Ala Lys Cys Asn Lys Thr His Ser Phe Met
 210 215 220
 His Trp Lys Met Arg Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu
 225 230 235 240
 Gln Ile Gln Lys Arg Met Gln Pro Val Ile Thr Glu Gln Val Arg Asp
 245 250 255
 Arg Thr Ser Phe Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile
 260 265 270
 Arg Ala Arg Glu Arg Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro
 275 280 285
 Gln Arg Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Asn Thr Arg Ala Trp
 290 295 300
 Arg Thr Ser Leu Leu Ile Ala Leu Gly Thr Leu Leu Ala Leu Val Cys
 305 310 315 320
 Val Phe Val Ile Cys Arg Arg Tyr Leu Val Met Gln Arg Leu Phe Pro
 325 330 335
 Arg Ile Pro His Met Lys Asp Pro Ile Gly Asp Ser Phe Gln Asn Asp
 340 345 350
 Lys Leu Val Val Trp Glu Ala Gly Lys Ala Gly Leu Glu Glu Cys Leu
 355 360 365
 Val Thr Glu Val Gln Val Val Gln Lys Thr
 370 375
 <210> 12
 <211> 300
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12
 Met Val Leu Leu Trp Leu Thr Leu Leu Leu Ile Ala Leu Pro Cys Leu
 1 5 10 15
 Leu Gln Thr Lys Glu Gly Gly Lys Pro Trp Ala Gly Ala Glu Asn Leu
 20 25 30
 Thr Cys Trp Ile His Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Ala Val

