(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0042594
(43) 공개일자 2023년03월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2878 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7007141
(22) 출원일자(국제) 2021년08월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/044113
(87) 국제공개번호 WO 2022/031567
국제공개일자 2022년02월10일
(30) 우선권주장
63/060,786 2020년08월04일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
하수나, 나디아
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
차우더리, 안웨샤
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

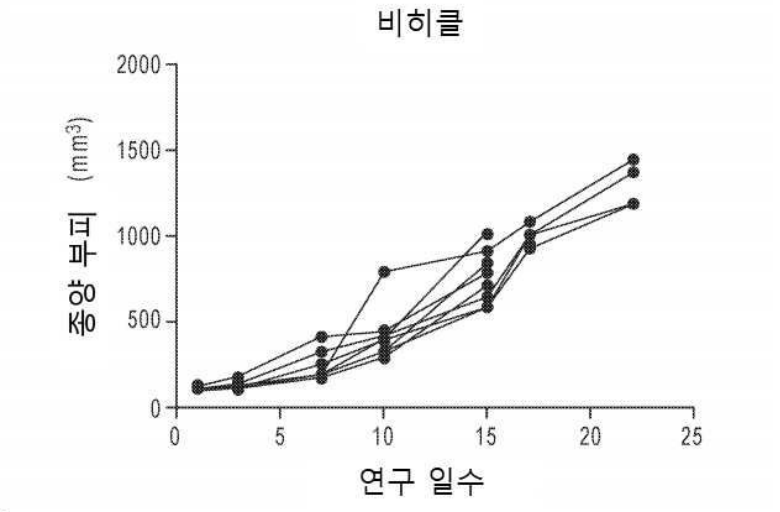
전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 **B 세포 악성종양의 치료**

(57) 요 약

본 개시내용은 B 세포 악성종양, 예를 들어 B-세포 비-호지킨 림프종의 치료에 사용하기 위한 단독으로 또는 추가 작용제와 조합된 항-BAFFR 항체 및 이의 결합 단편에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/732 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자
초우더리, 소메시
미국 07936 뉴저지 이스트 하노버 원 헬스 플라자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내
우, 장희
미국 07936 뉴저지 이스트 하노버 원 헬스 플라자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내
쿤다말, 니콜 안주 푼자비
미국 07936 뉴저지 이스트 하노버 원 헬스 플라자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내

(30) 우선권주장
63/114,363 2020년11월16일 미국(US)
63/147,507 2021년02월09일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

치료를 필요로 하는 대상체에서 B 세포 악성종양의 치료에 사용하기 위한 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편으로서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 치료적 유효 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 각각 서열번호 3, 서열번호 4 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 6, 서열번호 7 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 이아날루맙 또는 이의 결합 단편인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 0.1 mg/kg 내지 20 mg/kg, 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 또는 10 mg/kg 내지 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 1 mg/kg, 3 mg/kg, 6 mg/kg, 9 mg/kg, 12 mg/kg 또는 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 2주마다(+/- 3일) 1회, 매주(+/- 3일) 1회 또는 4주마다(+/- 3일) 1회 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 3 mg/kg의 용량으로 2주마다(+/- 3일) 1회 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 9 mg/kg의 용량으로 4주마다(+/- 3일) 1회 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 이를 필요로 하는 대상체에게 정맥내 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 B 세포 악성종양에 대한 단일요법으로서 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 하나 이상의 추가 작용제와 조합하여 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 작용제가 면역조절 이미드 약물(IMiD)을 포함하는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 IMiD가 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 탈리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 포말리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이베르도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 IMiD가 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 2.5 mg 내지 25 mg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 2.5 mg, 5 mg, 15 mg, 20 mg 또는 25 mg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 이를 필요로 하는 대상체에게 1일 1회 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 이를 필요로 하는 대상체에게 경구로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 20

치료적 유효 용량의 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, B 세포 악성종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 21

(i) 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편 및 (ii) 하나 이상의 추가 작용제를 포함하는 조합물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 각각 서열번호 3, 서열번호 4 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 6, 서열번호 7 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는, 조합물.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 조합물.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 이아날루맙 또는 이의 결합 단편인, 조합물.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편 및 상기 하나 이상의 추가 작용제가 별개의 약제학적 조성물에서 제형화되는, 조합물.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 작용제가 면역조절 이미드 약물(IMiD)을 포함하는, 조합물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 IMiD가 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 탈리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 포말리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이베르도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 조합물.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 IMiD가 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 조합물.

청구항 29

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 이를 필요로 하는 대상체에서 B 세포 악성종양의 치료에 사용하기 위한, 조합물.

청구항 30

B 세포 악성종양을 앓는 대상체를 치료하기 위한 약제 제조에서의 항-BAFFR 항체의 용도로서, 선택적으로 상기 약제는 하나 이상의 추가 작용제와 조합하여 투여하기 위한 것이고, 선택적으로 하나 이상의 추가 작용제는 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 하나 이상의 추가 작용제인, 용도.

청구항 31

B 세포 악성종양을 앓는 대상체를 치료하기 위한 약제 제조에서의 추가 작용제의 용도로서, 상기 약제는 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편과 조합하여 투여하기 위한 것이고, 선택적으로 상기 추가 작용제는 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 작용제인, 용도.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편인, 용도.

청구항 33

제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 및/또는 하나 이상의 추가 작용제가 제20항의 방법에 따른 투여를 위해 제형화되는, 용도.

청구항 34

제1항 내지 제19항, 제20항, 제29항 또는 제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은

혈액암인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

청구항 35

제1항 내지 제19항, 제20항, 제29항 또는 제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 악성 림프증식성 상태인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

청구항 36

제1항 내지 제19항, 제20항, 제29항 또는 제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 형질 세포 질병, 급성 백혈병, B 세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), 비-호지킨 림프종(NHL), 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL), 여포성 림프종(FL)이고, 선택적으로 상기 FL은 소세포 FL 또는 대세포 FL, 맨틀 세포 림프종(MCL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬 마크로글로불린혈증), MALT 림프종(점막-연관 림프 조직 림프종), 변연부 림프종(MZL), 결절외 변연부 림프종(EMZL), 결절 변연부 B-세포 림프종(NZML) 또는 비장 변연부 B-세포 림프종(SMZL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

청구항 37

제1항 내지 제19항, 제20항, 제29항 또는 제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

청구항 38

제1항 내지 제19항, 제20항, 제29항 또는 제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 대상체가 적어도 하나의 이전 방식의 표준 치료 요법에 실패한, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 적어도 하나의 이전 방식의 표준 치료 요법이 항-CD20 요법을 포함하는, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 상기 대상체가 하나 이상의 다른 승인된 요법에 대해 과민성이거나 부적격인, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 하나 이상의 다른 승인된 요법이 자가 줄기 세포 이식(ASCT)을 포함하는, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 CAR 조성물에 대해 비-반응자인, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 CAR 조성물은 항-CD19 CAR 조성물이고, 선택적으로 상기 CAR 조성물은 CTL019, 티사젠레클류셀, 악시캅타젠 실로류셀, 브렉수캅타젠 오토류셀 또는 리소캅타젠 마라류셀을 포함하는, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

청구항 45

제1항 내지 제19항, 제20항, 제29항 또는 제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 호지킨 림프종, 다발성 골수종, 털상 세포 백혈병, 원발성 삼출성 림프종, B 세포 전림프구성 백혈병, 형질모세포성 림프종, 여포 중심 림프종, 전구체 B-림프구성 백혈병, 고-등급 B-세포 림프종, 또는 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

청구항 46

제1항 내지 제19항, 제20항, 제29항, 제30항 내지 제33항 또는 제34항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 자가 줄기 세포 이식(ASCT) 요법에 부적격인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

청구항 47

제1항 내지 제19항, 제20항, 제29항, 제30항 내지 제33항 또는 제34항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 CAR-T 요법에 부적격인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

청구항 48

사이토카인 방출 증후군(CRS)을 앓거나 CRS의 위험이 있는 대상체의 치료에 사용하기 위한 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

청구항 49

치료적 유효량의 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 방법.

청구항 50

사이토카인 방출 증후군(CRS)을 앓거나 CRS의 위험이 있는 대상체를 치료하기 위한 약제 제조에서의 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편의 용도.

청구항 51

제48항, 제49항 또는 제50항에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 또는 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 8월 4일에 출원된 미국 가출원 63/060,786, 2020년 11월 16일에 출원된 미국 가출원 63/114,363 및 2021년 2월 9일에 출원된 미국 가출원 63/147,507의 우선권의 이익을 주장하며, 이들 각각의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며 이는 본원에 전체가 참조로 포함된다. 2021년 7월 26일에 생성된 상기 ASCII 사본의 이름은 PAT059003-WO-PCT_SL.txt이며 크기는 13,921 바이트이다.

[0005] **발명의 분야**

[0006] 본 개시내용은 일반적으로 B 세포 악성종양, 예를 들어 B-세포 비-호지킨 림프종의 치료에 단일요법으로서 또는 하나 이상의 추가 작용제와 조합하여 "백본" 작용제로서 사용하기 위한 항-BAFFR 항체 및 이의 결합 단편에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] B 세포 악성종양은 비-호지킨 림프종(NHL), 호지킨 림프종, 백혈병 및 골수종을 포함한다.

[0008] NHL은 모든 암의 약 4%를 차지하며, 2019년 미국(US)에서 약 74,200건의 새로운 사례가 진단되고 약 19,970건의 사망이 발생한 것으로 추산되었다(www.cancer.org). NHL은 WHO에 의해 미성숙 림프구 신생물, 성숙한 B 세포 신생물, T-세포 및 NK-세포 신생물, 이식-후 림프증식성 장애(PTLD)로 분류된다. 성숙한 B-세포 림프종은 무활동성 림프종(예를 들어, 여포성 림프종, 소림프구성 림프종)과 공격성 림프종(예를 들어, 미만성 거대 B-세포 림프종, 맨틀 세포 림프종)으로 추가로 분류된다.

[0009] 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)은 모든 NHL의 30 내지 35%를 나타내는 가장 흔한 공격성 림프종 하위유형이다(Ghielmini et al 2013). DLBCL 환자의 약 1/3이 재발성 및/또는 불응성(r/r) 질병으로 발전할 것이며, 이는 이환율과 사망률의 주요 원인을 나타낸다. 재발성 및/또는 불응성 환자는 예후가 좋지 않다. r/r DLBCL 환자의 약 60%가 기존의 2차 구제 면역-화학요법에 민감한 반면, 10% 미만은 무병 생존 기간이 연장되었다(Gisselbrecht et al 2010). 최근에 보고된 SCHOLAR-1 연구는 2개의 임상 시험과 2개의 학술 데이터베이스의 데이터를 결합한 것으로, 불응성 DLBCL 환자 636명의 전체 생존 중앙값은 6.3개월에 불과한 반면, 환자의 20%만이 2년 생존했다(Crump et al 2017). 2차 라인 요법에 실패하거나 이식-후 재발하는 이식 후보자의 경우 예후가 심각하다. 유망한 활성을 보인 새로운 치료법에는 BTK 억작용제인 이브루티닙(DLBCL 환자의 경우 ORR 25%)(Wilson et al 2015), 모노클로날 항체(예를 들어, DLBCL에서 반응률이 약 40%인 면역-관문 억작용제(Lesokhin et al 2016; Zinzani et al 2017)), 반응률이 35 내지 50%인 블리나투모맙과 같은 이중특이성 항체(Viardot et al 2016), ADC(CD30+ 재발 DLBCL에서 브렌툭시맙 베도틴에 대한 ORR 44%(Jacobsen et al. 2015), 리툭시맙 및 벤다무스틴과 조합한 폴라투주맙 베도틴의 경우 ORR 70%(Sehn et al 2017)) 및 세포 요법(예를 들어, CAR-T 요법 ORR 53 내지 82%(Neelapu et al 2017; Schuster et al 2017))과 같은 경구용 표적 치료법이 포함된다. CAR-T 요법은 r/r DLBCL 환자의 약 1/3에서 장기적인 관해를 초래하는 것으로 보인다. 최근 2020년에 타파시타맙-cxix(MOR208, MONJUVI®) + 레날리도마이드(ORR 55%, CR 37%)가 이식에 부적격한 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자에 대한 초기 FDA 승인을 받았다(타파시타맙-cxix 패키지 삽입물).

[0010] 맨틀 세포 림프종(MCL)은 불량한 장기 생존과 연관된 공격적인 성숙한 B-세포 비-호지킨 림프종이다. 치료는 주로 면역-화학요법으로 이루어지며; 치료 전략과 요법의 선택은 가변적이고 증상과 환자의 건강 상태에 따라 달라진다(Schieber et al 2018). 높은 초기 반응률(공격적 치료 접근법의 경우 ORR > 90%)에도 불구하고, MCL은 여전히 치료가 불가능하다. 저-위험 환자의 5년 전체 생존율은 고-위험 환자의 34%에 비해 약 80%이다(Hoster et al 2014). 재발된 MCL의 중앙 생존 기간은 역사적으로 3년 미만이었다. 보르테조밉(Fisher et al 2006) 및 템시롤리무스(Hess et al 2009)와 같은 표적 치료는 반응률을 개선했다. 레날리도마이드는 2상 연구 EMERGE에서 사전-치료를 많이 받은 집단에서 유망한 활성(28% ORR)을 보여 미국에서 승인을 받았다(Goy et al 2013). 3상 연구에서 브루튼(Bruton)의 티로신 키나아제인 이브루티닙은 템시롤리무스에 비해 무진행 생존(PFS)에서 상당한 개선을 보였을 뿐만 아니라 치료-관련 부작용도 적었다(Dreyling et al 2016). 이브루티닙과 Bcl-2 억작용제인 베네토클락스를 조합한 2상 데이터는 과거 대조군의 9%와 비교하여 42%의 완전 반응률(CRR)을 달성했다(Tam et al 2018). 보다 최근에, (ACE-LY-004 연구)에 기반한 재발성/불응성 MCL 치료를 위한 아칼라브루티닙 단일 작용제 2상 연구의 데이터는 PFS 중앙값 20개월, ORR 81%, CR 비율 43%를 보여주었다(Wang et al 2019). 지난 10년 동안 유망한 발전에도 불구하고, 이브루티닙 시대에 약 70%의 1년 전체 생존율을 고려할 때, r/r MCL 환자에게는 새로운 치료 옵션이 필요하다(Schieber et al 2018).

[0011] DLBCL 및 MCL과 같은 재발성/불응성 NHL을 포함하는 B 세포 악성종양의 치료를 위해 도입되는 새로운 치료법에도 불구하고, B 세포 악성종양 환자, 예를 들어 재발성/불응성 NHL 환자에 대한 미충족 의료 수요는 여전히 높다. 이 환자들은 효과적인 치료 옵션이 거의 없으며 전체 생존율이 크게 감소했다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0012] 본 개시내용은 단일 요법 또는 하나 이상의 추가 작용제, 예를 들어 레날리도마이드와 같은 면역조절 이미드 약물(IMiD)과 조합하여 "백본" 작용제로서 B 세포 악성종양(예를 들어, DLBCL 또는 MCL과 같은 비-호지킨 림프종)의 치료에 사용하기 위한 항-B-세포 활성화 인자 수용체 항체(항-BAFFR 항체) 및 이의 결합 단편에 관한 것이다. BAFFR은 NHL 및 CLL과 같은 B 세포 악성종양에서 광범위하게 발현되며, 대상 출원의 실시예에 보고된 항-

BAFFR 항체인 이아날루맙(VAY736)을 사용한 전임상 및 임상 연구는 B 세포 악성종양의 치료를 위해 단일 요법 또는 하나 이상의 추가 작용제와 조합한 항-BAFFR 항체 및 이의 결합 단편을 사용하는 것을 지지한다.

[0013] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에서 B 세포 악성종양의 치료에 사용하기 위한 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편을 제공하며, 여기서 항-BAFFR 항체는 또는 이의 결합 단편은 치료적 유효 용량으로 투여된다.

[0014] 일부 구현예에서, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 하나 이상의 추가 작용제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 작용제는 레날리도마이드와 같은 면역조절 이미드 약물(IMiD)을 포함한다.

[0015] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 B 세포 악성종양을 치료하는 방법에 사용될 수 있는 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 및 이의 결합 단편에 대한 새로운 투약 요법을 제공한다.

[0016] B 세포 악성종양을 치료하는 데 사용하기 위한 예시적인 항-BAFFR 항체 및 투약 요법은 하기 섹션 7.2 및 특정 구현예 1 내지 32에 기재되어 있다. 예시적인 추가 작용제는 하기 섹션 7.3 및 특정 구현예 33 내지 49에 기재되어 있다. 본원에 기재된 방법 및 조성물을 사용하여 치료하기에 적합한 예시적인 B 세포 악성종양 및 환자 집단은 섹션 7.4 및 특정 구현예 116 내지 166에 기술되어 있다.

[0017] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편을 단독요법으로서 또는 하나 이상의 추가 작용제와 조합하여 B 세포 악성종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 예시적인 치료 방법은 하기의 특정 구현예 50 내지 100에 기재되어 있다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편 및 하나 이상의 추가 작용제, 예를 들어 면역조절 이미드 약물(IMiD)을 포함하는 조합물을 제공한다. 이러한 조합물은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 B 세포 악성종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 조합물은 이아날루맙 및 레날리도마이드를 포함한다. 예시적인 조합물은 하기 특정 구현예 101 내지 111에 기재되어 있다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 B 세포 악성종양(예를 들어, DLBCL 또는 MCL 같은 NHL)을 갖는 대상체를 치료하기 위한 약제 제조에서의 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 및 이의 결합 단편 및 추가 작용제의 용도를 제공한다. 일부 구현예에서, 대상체는 NHL, 예를 들어 DLBCL 또는 MCL을 갖고, (i) 표준 치료 요법, 예를 들어 리툭시맙과 같은 항-CD20 요법의 적어도 하나의 이전 방식(및 선택적으로 최대 5개의 이전 방식)에 실패했고/했거나, (ii) 하나 이상의 다른 승인된 치료법, 예를 들어 자가 줄기 세포 이식(ASCT)에 과민증이 있거나 부적합하고/하거나, (iii) 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 치료에 대한 비-반응자이다. NHL은 재발성 및/또는 불응성일 수 있다.

[0020] 일부 구현예에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편을 포함하는 약제는 추가 작용제, 예를 들어 본원에 기재된 추가 작용제와 조합하여 투여되고/되거나 본원에 기재된 치료 방법에서 투여되기 위한 것이다. 약제 제조에서 항-BAFFR 항체 및 이의 결합 단편 및 추가 작용제의 예시적인 용도는 하기의 특정 구현예 112 내지 115에 기재되어 있다.

[0021] 추가 양태에서, 본 개시내용은 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 앓거나 CRS의 위험이 있는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-BAFFR 항체 및 이의 결합 단편, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편을 대상체에게 투여하여 CRS의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 방법 및 CRS를 앓고 있거나 CRS의 위험이 있는 대상체를 치료하기 위한 약제 제조에서 항-BAFFR 항체 및 이의 결합 단편의 용도를 제공한다. 이론에 얽매이지 않고, 정상 B 세포에 의한 사이토카인 방출이 CRS의 중요한 동인인 것으로 여겨지며, 대상체에서 정상 B 세포를 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편으로 고갈시키면 대상체가 경험한 CRS 중증도를 감소시킬 수 있고/있거나 CRS 발생 가능성 감소시킬 수 있다고 여겨진다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 앓고 있거나 CRS의 위험이 있는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 예시적인 항-BAFFR 항체 및 이의 결합 단편, 항-BAFFR 항체를 사용하여 대상체에서 CRS의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 방법 또는 및 CRS를 앓고 있거나 CRS의 위험이 있는 대상체를 치료하기 위한 약제 제조에서의 항-BAFFR 항체 및 이의 결합 단편의 용도는 하기의 특정 구현예 167 내지 170에 기재되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] **도 1a 내지 1d**: 비히클(도 1a), VAY736 5 mg/kg(도 1b), VAY736 50 mg/kg(도 1c) 또는 리툭시맙(도 1d)으로 처리된 동물에서 DLBCL의 생체내 모델에서의 종양 성장.

도 2a 내지 2b: 72시간 동안 레날리도마이드(L)로 처리된 NK3.3 세포에 의한 VAY736의 존재 하에 SUDHL4 세포의 특이적 용해 백분율. NK3.3 세포를 레날리도마이드 또는 DMSO로 72시간 동안 처리한 다음, VAY736의 용량 곡선의 존재 하에 10:1(도 2a) 또는 20:1(도 2b)의 E:T에서 2시간 동안 칼세인(Calcein) AM-표지된 SUDHL4 세포에 첨가하였다. 총 7.5e3 SUDHL4 세포를 플레이팅하였다. X축은 VAY736의 농도(ng/ml)이다.

도 3a 내지 3c: 24시간 동안 레날리도마이드(L)로 처리된 PBMC에 의한 VAY736의 존재 하에 SUDHL4 세포의 특이적 용해 백분율. 비자극 PBMC를 레날리도마이드 또는 DMSO로 24시간 동안 처리한 다음, VAY736의 용량 곡선의 존재 하에 2:1(도 3a), 10:1(도 3b) 또는 20:1(도 3c)의 E:T에서 4시간 동안 칼세인(Calcein) AM-표지된 SUDHL4 세포에 첨가하였다. 총 7.5e3 SUDHL4 세포를 플레이팅하였다. X축은 VAY736의 농도(ng/ml)이다.

도 4a 내지 4c: 24시간 동안 레날리도마이드(L)로 처리된 pNK 세포에 의한 VAY736의 존재 하에 SUDHL4 세포의 특이적 용해 백분율. 비자극 PBMC 세포를 레날리도마이드 또는 DMSO로 24시간 동안 처리한 다음, VAY736의 용량 곡선 존재 하에 2:1(도 4a), 10:1(도 4b) 또는 20:1(도 4c)의 E:T에서 4시간 동안 PBMC로부터 분리된 NK 세포를 칼세인(Calcein) AM-표지된 SUDHL4 세포에 첨가하였다. 총 7.5e3 SUDHL4 세포를 플레이팅하였다. X축은 VAY736의 농도(ng/ml)이다.

도 5a 내지 5d: 48시간 또는 72시간 동안 레날리도마이드(L)로 처리된 NK3.3 세포에 의한 VAY736의 존재 하에 SUDHL4 세포의 특이적 용해 백분율. NK3.3 세포를 레날리도마이드 또는 DMSO로 48시간 동안(도 5b 및 도 5d) 또는 72시간 동안(도 5a 및 도 5c) 처리한 다음, VAY736 또는 이소타입 대조군 항체의 용량 곡선 존재 하에 20:1(도 5a 및 도 5b) 또는 7:1(도 5c 및 도 5d)의 E:T에서 칼세인(Calcein) AM-표지된 SUDHL4 세포에 2시간 동안 첨가하였다. 총 7.5e3 SUDHL4 세포를 플레이팅하였다. X축은 VAY736 또는 이소타입 대조군 항체의 농도(ng/ml)이다.

도 6a 내지 6d: 이소타입 대조군 감산된, 48시간 또는 72시간 동안 레날리도마이드(L)로 처리된 NK3.3 세포에 의한 VAY736 존재 하의 SUDHL4 세포의 특이적 용해 백분율. 데이터는 도 5a 내지 5d에 나타낸 데이터에 상응하며, VAY736 조건에서 이소타입 대조군의 신호를 감산했다. NK3.3 세포를 레날리도마이드 또는 DMSO로 48시간 동안(도 6b 및 도 6d) 또는 72시간 동안(도 6a 및 도 6c) 처리한 다음, VAY736 또는 이소타입 대조군 항체의 용량 곡선 존재 하에 20:1(도 6a 및 도 6b) 또는 7:1(도 6c 및 도 6d)의 E:T에서 칼세인(Calcein)AM-표지된 SUDHL4 세포에 2시간 동안 첨가하였다. 총 7.5e3 SUDHL4 세포를 플레이팅하였다. X축은 VAY736 또는 이소타입 대조군 항체의 농도(ng/ml)이다.

도 7a 내지 7d: 72시간 동안 레날리도마이드(LEN)로 처리된 비자극 또는 자극 PBMC에 의한 VAY736의 존재 하에 SUDHL4 세포의 특이적 용해 백분율. 비자극된(도 7a 및 도 7c) 또는 24시간 IL2 자극된(도 7b 및 도 7d) PBMC를 레날리도마이드 또는 DMSO로 72시간 동안 처리한 다음, VAY736 또는 이소타입 대조군의 용량 곡선의 존재 하에 3:1의 E:T에서 칼세인(Calcein) AM-표지된 SUDHL4 세포에 3시간 동안 첨가하였다. 총 10e3 SUDHL4 세포를 플레이팅하였다. 도 7a 및 도 7b는 VAY736으로부터의 신호로부터 감산된 아이소타입 대조군 신호를 나타낸다. X축은 VAY736(도 7a 및 도 7b) 또는 이소타입 대조군 항체 또는 VAY736(도 7c 및 도 7d)의 농도(ng/ml)이다. SVC= 비히클 대조군(DMSO).

도 8: CD3+ 세포와 함께 및 없이 PBMC에서의 IL2 생성에 대한 레날리도마이드(LEN)의 효과. 비자극 PBMC, 또는 양성 CD3+ 세포 고갈이 있는 PBMC를 레날리도마이드 또는 DMSO로 72시간 동안 처리한 다음, IL2 단백질 분석을 위해 상청액을 분리하여 pg/ml로 나타냈다.

도 9a 내지 9d: CD3+ 세포와 함께 및 없이 72시간 동안 레날리도마이드(LEN)로 처리된 PBMC에 의한 VAY736의 존재 하에 SUDHL4 세포의 특이적 용해 백분율. PBMC를 레날리도마이드 또는 DMSO로 72시간 동안 처리한 다음, 2:1, 6:1(PBMC), 1:1, 1:3, 1:10(pNK) 또는 2:1, 6:1, 15:1(CD3+ 고갈된 PBMC)의 E:T에서 VAY736의 용량 곡선의 존재 하에 PBMC(도 9a), PBMC로부터 분리된 pNK 세포(도 9b) 또는 CD3+ 고갈된 PBMC(도 9c)를 칼세인(Calcein) AM-표지된 SUDHL4 세포에 4시간 동안 첨가하였다. 총 7.5e3 SUDHL4 세포를 플레이팅하였다. 도 9d는 도 9a 내지 9c로부터의 데이터의 편집물이다. X축은 VAY736의 농도(ng/ml)이다.

도 10: 실시예 3의 치료 요법의 개략도.

도 11: 실시예 3에서와 같이 치료된 환자의 혈액 MRD에서 기준선으로부터 백분율 변화.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 일 양태에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에서 B 세포 악성종양의 치료에 사용하기 위한 항-BAFFR

항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편을 제공한다. 예를 들어, B 세포 악성종양은 비-호지킨 림프종(NHL), 예를 들어 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL), 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 버킷 림프종, 림프형질세포 림프종(발덴스트롬 마크로글로불린혈증), MALT 림프종(점막-연관 림프 조직 림프종) 또는 변연부 림프종(MZL), 백혈병 또는 다발성 골수종일 수 있다.

[0024] 항-BAFFR 항체 또는 이의 단편은 단일요법으로 투여되거나 하나 이상의 추가 작용제와 함께 투여될 수 있다.

[0025] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편을 단독요법으로서 또는 하나 이상의 추가 작용제와 조합하여 B 세포 악성종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 대상체는 NHL, 예를 들어 DLBCL 또는 MCL을 갖고, (i) 표준 치료 요법, 예를 들어 리툭시맙과 같은 항-CD20 요법의 적어도 하나의 이전 방식(및 선택적으로 최대 5개의 이전 방식)에 실패했고/했거나, (ii) 하나 이상의 다른 승인된 치료법, 예를 들어 자가 줄기 세포 이식(ASCT)에 과민증이 있거나 부적합하고/하거나, (iii) 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 치료에 대한 비-반응자이다. NHL은 재발성 및/또는 불응성일 수 있다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편 및 하나 이상의 추가 작용제, 예를 들어 면역조절 이미드 약물(IMiD)을 포함하는 조합물을 제공한다. 일부 구현예에서, 조합물은 이아날루맙 및 레날리도마이드를 포함한다.

[0027] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 B 세포 악성종양(예를 들어, DLBCL 또는 MCL과 같은 NHL)을 갖는 대상체를 치료하기 위한 약제 제조에서의 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 및 이의 결합 단편 및 추가 작용제의 용도를 제공한다. 일부 구현예에서, 대상체는 NHL, 예를 들어 DLBCL 또는 MCL을 갖고, (i) 표준 치료 요법, 예를 들어 리툭시맙과 같은 항-CD20 요법의 적어도 하나의 이전 방식(및 선택적으로 최대 5개의 이전 방식)에 실패했고/했거나, (ii) 하나 이상의 다른 승인된 치료법, 예를 들어 자가 줄기 세포 이식(ASCT)에 과민증이 있거나 부적합하고/하거나, (iii) 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 치료에 대한 비-반응자이다. NHL은 재발성 및/또는 불응성일 수 있다.

[0028] 추가 양태에서, 본 개시내용은 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 앓고 있거나 CRS의 위험이 있는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 항-BAFFR 항체 및 이의 결합 단편, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편을 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 CRS의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 방법, CRS를 앓고 있거나 CRS의 위험이 있는 대상체를 치료하기 위한 약제 제조에서 항-BAFFR 항체 및 이의 결합 단편의 용도를 제공한다.

[0029] 예시적인 항-BAFFR 항체 및 결합 단편은 섹션 7.2에 기재되어 있다. B 세포 악성종양 치료에 사용하기 위한 예시적인 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편 투여 요법은 섹션 7.2에 기재되어 있다. 예시적인 추가 작용제는 섹션 7.3에 기재되어 있다. 예시적인 B 세포 악성종양은 섹션 7.4에 기재되어 있다. 약제학적 조성물의 예시적인 특징은 섹션 7.5에 기재되어 있다.

[0030] **7.1. 정의**

[0031] 본원에서 사용되는 바와 같이, 다음 용어는 다음 의미를 갖고자 한다:

[0032] **단수**: 본원에서 사용되는 단수 용어 및 본 개시내용의 맥락에서(특히 특허청구범위의 맥락에서) 사용되는 유사한 용어는 본원에 달리 명시되지 않았거나 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한 단수형과 복수형을 모두 포함하도록 해석되어야 한다. 이와 같이, 용어 "하나", "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0033] **및/또는**: "및/또는"이라는 용어는 목록의 구성요소 또는 특징의 각각의 하나 또는 둘 다 또는 전부가 가능한 변형, 특히 대안적 또는 누적 방식으로 이들의 둘 이상이 가능한 변형임을 의미한다.

[0034] **추가 작용제**: 편의상, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편과 함께 사용되는 작용제는 본원에서 "추가" 작용제로 지칭된다.

[0035] **항체**: 용어 "항체"는 적어도 하나의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 단백질, 예를 들어 면역글로불린 사슬 또는 이의 단편을 지칭한다. 용어 "항체"는, 예를 들어 모노클로날 항체(면역글로불린 Fc 영역을 갖는 전장 항체를 포함함)를 포함한다. 항체는 전장 항체, 또는 전장 면역글로불린 사슬, 또는 전장 항체의 항원 결합 또는 기능적 단편, 또는 전장 면역글로불린 사슬을 포함한다. 항체는 또한 다중-특이적 항체일 수 있는데, 예를 들어, 이것은 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하며, 여기서 복수 중 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖고 복수 중 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에

피토프에 대해 결합 특이성을 갖는다. 본원에서 사용되는 용어 "결합 단편"은 BAFFR 에피토프에 결합할 수 있는 항체의 일부를 지칭한다.

[0036] **항-BAFFR 항체**: 본원에서 사용되는 용어 "항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편"은 BAFFR 결합 도메인을 포함하는 항체 또는 이의 결합 단편을 지칭한다. BAFFR에 대한 항체(또는 이의 결합 단편)의 결합은 BAFF에 대한 BAFFR의 결합을 억제함으로써 BAFF/BAFFR 복합체의 형성을 감소시키고/시키거나 BAFFR의 활성화를 감소시킨다. 적합하게는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 BAFF/BAFFR 복합체의 형성을 감소시키고/시키거나 BAFFR의 활성화를 적합한 대조군(예를 들어, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 없는 샘플)과 비교하여 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 이상 감소시킬 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합은 미리 형성된 BAFF/BAFFR 복합체를 해리시킬 수 있다. 적합한 구현예에서 항체 또는 이의 결합 단편은 미리 형성된 BAFF/BAFFR 복합체를 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 그 이상 해리시킬 수 있다. 전과 같이, 이 특성은 적합한 대조군(예를 들어, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 존재하지 않는 샘플)과 비교될 수 있다.

[0037] **BAFFR**: 용어 "BAFFR"은 B-세포 활성화 인자 수용체 단백질을 지칭한다. BAFFR은 또한 TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원 13C(TNFRSF13C)로도 알려져 있다. 인간 및 뮤린 아미노산 및 핵산 서열은 GenBank, UniProt 및 Swiss-Prot와 같은 공개 데이터베이스에서 찾을 수 있다. 예를 들어, 인간 BAFFR의 아미노산 서열은 UniProt/Swiss-Prot 수탁 번호 Q96RJ3에서 찾을 수 있고 인간 BAFFR을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 수탁 번호 NM_052945.4에서 찾을 수 있다. 그것은 주로 B-림프구와 T-세포의 하위집합에서 발현된다.

[0038] **B 세포 악성종양**: 본원에서 사용되는 바와 같이, B 세포 악성종양은 B 세포의 제어되지 않는 증식을 지칭한다. B 세포 악성종양의 예는, 비-호지킨 림프종(NHL), 예컨대 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 소림프구성 림프종(SLL), 림프형질세포양 림프종, 맨틀 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종, 점막-연관 림프 조직 림프종(MALT) 및 버킷 림프종; 전구체 B-림프아구성 백혈병; 만성 림프구성 백혈병; 및 다발성 골수종을 포함한다.

[0039] **키메라 항원 수용체**: "키메라 항원 수용체" 또는 대안적으로 "CAR"이라는 용어는 면역 이펙터 세포에 있을 때 표적 세포, 통상적으로 암세포에 특이성 및 세포 내 신호 생성을 제공하는 가장 단순한 구현예에서 통상적으로 2개인 폴리펩티드 세트를 지칭한다. 일부 구현예에서, CAR은 적어도 세포외 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 자극 분자 및/또는 아래에 정의된 공동자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 신호전달 도메인(본원에서 "세포내 신호전달 도메인"이라고도 함)을 포함한다. 폴리펩티드 세트는 서로 인접하거나 인접하지 않을 수 있다. 폴리펩티드가 서로 인접하지 않은 경우, 폴리펩티드 세트는 이량체화 분자의 존재 시 폴리펩티드를 서로 커플링할 수 있는, 예를 들어 항원 결합 도메인을 세포내 신호전달 도메인에 커플링시킬 수 있는 이량체화 스위치를 포함한다. CAR 분자는 통상적으로 CAR 분자를 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포(예를 들어, 바람직하게는 대상체에 대해 자가조직인 T 세포)의 투여에 의해 대상체에게 투여된다.

[0040] **조합**: "조합" 또는 "와 조합하여"라는 용어는 요법 또는 치료제가 동시에 투여되어야 하고/하거나 함께 전달되도록 제형화되어야 함을 의미하고자 하지는 않지만, 이러한 전달 방법은 본원에 기재된 범주 내에 있다. 조합의 치료제는 하나 이상의 다른 추가 요법 또는 치료제와 동시에, 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 치료제 또는 치료 프로토콜은 임의의 순서로 투여될 수 있다. 일반적으로 각 작용제는 해당 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 일정으로 투여될 것이다. 이러한 조합에 사용되는 추가 치료제는 함께 또는 개별적으로 상이한 조성물로 투여될 수 있음을 추가로 이해할 것이다. 일반적으로 조합으로 이용되는 추가 치료제는 개별적으로 이용되는 수준을 초과하지 않는 수준으로 사용되는 것으로 예상된다. 일부 구현예에서, 조합으로 이용되는 수준은 개별적으로 이용되는 수준보다 낮을 것이다.

[0041] **약물, 활성 물질, 활성 성분 등**: 용어 "약물", "활성 물질", "활성 성분", "약제학적 활성 성분", "활성제", "치료제" 또는 "작용제"는 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0042] **유효량**: 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량" 또는 "약제학적 유효량"은 필요하거나 원하는 반응을 유도하기에 충분한 활성제의 양 또는 수량을 의미하며, 다른 말로 하면, 대상체에게 투여했을 때 감지할 수 있는 생물학적 반응을 이끌어내기에 충분한 양이다. 상기 양은 바람직하게는 본원에 개시된 바와 같은 질병 또는 장애의 진행에 대해 치료적으로 또는 더 넓은 의미에서 또한 예방적으로 효과적인 양에 관한 것이다. "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 작용제의 대사, 대상체의 연령, 체중, 일반적인 상태, 치료되는 병태, 치료 중인 병태의 중증

도 및 처방 의사의 판단의 변화로 인해 대상체마다 다를 수 있음이 이해된다.

[0043] **환자/대상체**: 본원에서 사용되는 용어 "환자" 또는 "대상체"는 인간을 의미하는 것으로 간주된다. 명시된 경우를 제외하고, "환자" 또는 "대상체"라는 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0044] **필요로 하는**: 본원에 사용된 바와 같이, 대상체가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에서 이익을 얻는다면 대상자는 치료를 "필요로 한다".

[0045] **약제학적으로 허용되는**: 용어 "약제학적으로 허용되는"은 합리적인 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제나 합병증 없이 합당한 이익/위험 비율에 상응하는 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 재료, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0046] **약제학적으로 허용되는 염**: 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 예를 들어, 바람직하게는 유기산 또는 무기산과의 산 부가 염으로서 형성될 수 있다. 적합한 무기산은, 예를 들어 염산과 같은 할로겐산이다. 적합한 유기산은, 예를 들어 푸마르산 또는 메탄술폰산과 같은 카복실산 또는 술폰산이다. 분리 또는 정제 목적을 위해 약제학적으로 허용되지 않는 염, 예를 들어 피크레이트 또는 과염소산염을 사용하는 것도 가능하다. 치료용으로는 약제학적으로 허용되는 염 또는 유리 화합물만이 사용되며(해당되는 경우 약제학적 제제의 형태로) 이들이 바람직하다. 본원에서 유리 화합물에 대한 모든 언급은 적절하고 편리한 경우 상응하는 염을 또한 언급하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 기재된 작용제의 염은 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 염이다; 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 적합한 반대 이온은 당업계에 공지되어 있다.

[0047] **치료하다, 치료하는, 치료**: 본원에 사용된 바와 같이, 임의의 질병 또는 장애의 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 한 구현예에서 질병 또는 장애를 완화시키는 것(예를 들어, 질병 또는 이의 임상 증상 또는 병리학적 특징 중 적어도 하나의 발달을 늦추거나 정지시키거나 감소시키는 것)을 의미한다. 또 다른 구현예에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 대상체가 식별할 수 없는 것을 포함하여 질병의 물리적 매개변수 또는 병리학적 특징을 경감 또는 개선하는 것을 의미한다. 또 다른 구현예에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 장애를 물리적으로(예를 들어, 적어도 하나의 식별할 수 있거나 식별할 수 없는 증상의 안정화), 생리학적으로(예를 들어, 물리적 매개변수의 안정화) 또는 둘 모두로 조절하는 것을 의미한다. 또 다른 구현예에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 장애, 또는 적어도 하나의 증상 또는 이와 관련된 병리학적 특징의 개시 또는 발달 또는 진행을 예방하거나 지연시키는 것을 의미한다. 또 다른 구현예에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 보다 진행된 단계 또는 보다 심각한 병태로의 질병의 진행을 예방하거나 지연시키는 것을 지칭한다. 치료될 환자에 대한 이점은 통계적으로 유의하거나 적어도 환자 또는 의사에게 인지될 수 있다. 그러나, 질병을 치료하기 위해 약제가 환자에게 투여될 때, 그 결과가 항상 효과적인 치료가 아닐 수 있음을 이해할 것이다.

[0048] 다음의 약어가 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된다.

[0049] ADCC 항체 의존성 세포 세포독성

[0050] AE 유해 사례

[0051] ANC 절대 호중구 수

[0052] BAFF B-세포 활성화 인자

[0053] BAFF-R B-세포 활성화 인자 수용체

[0054] BHLRM 베이지안 계층적 로지스틱 회귀 모델

[0055] BOR 최고의 전체 반응

[0056] BTK 브루튼(Bruton)의 티로신 키나제

[0057] BTKi 브루튼의 티로신 키나제 억작용제

[0058] CI 신뢰구간

[0059] CLL 만성 림프구성 백혈병

[0060] CR 완전 반응

[0061] CTCAE 유해 사례에 대한 일반 용어 기준

[0062] DLBCL 미만성 거대 B-세포 림프종

[0063] DLT 용량 제한 독성

[0064] ECOG 동부 협력 종양학 그룹

[0065] EWOC 과다 복용 제어를 통한 증량

[0066] FDA 식품의약청

[0067] Hgb 헤모글로빈

[0068] HIV 인간 면역결핍 바이러스

[0069] Ig 면역원성

[0070] IgG 면역글로불린 G

[0071] IgG1 면역글로불린 G1

[0072] IUD 자궁내 장치

[0073] IUS 자궁내 시스템

[0074] i.v. 정맥내

[0075] mAb 모노클로날 항체

[0076] MRD 최소 잔류 질병

[0077] MTD 최대 허용 용량

[0078] NHL 비-호지킨 림프종

[0079] NK 자연 사멸

[0080] NYHA 뉴욕심장협회

[0081] ORR 전체 반응율

[0082] PD 약력학

[0083] PFS 무진행 생존

[0084] PK 약동학

[0085] PO 경구 투여

[0086] PR 부분 반응

[0087] QD 매일 1회

[0088] Q2W 2주에 한 번

[0089] Q4W 4주에 한 번

[0090] RD 권장 복용량

[0091] SAE 심각한 유해사례

[0092] SD 안정 질병

[0093] TTP 진행 시간

[0094] ULN 정상 상한

[0095] WHO 세계보건기구

[0096] **7.2. 항-BAFFR 항체**

[0097] BAFFR에 대한 항체("항-BAFFR 항체")는, 예를 들어 WO 2010/007082로부터 공지되어 있으며 서열번호 1의 아미노

산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는 항체를 포함한다. 항체 MOR6654는 그러한 항체 중 하나이다(IgG1 카파). 그것은 서열번호 9의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 10의 경쇄 아미노산 서열을 갖는다. 이 항체는 바람직하게는, 예를 들어 비활성 FUT8 유전자(예를 들어, $FUT8^{-/-}$)를 갖는 포유동물 세포주에서 향상된 ADCC를 갖는 기능성 비-푸코실화된 항-BAFFR 항체를 제공하기 위해 푸코실-트랜스퍼라제가 결여된 숙주 세포에서 서열번호 13 및 14로부터 발현될 수 있다. 이 항체는 이하 MOR6654B 또는 VAY736 또는 국제 일반명인 이아날루맙으로 지칭된다. 비-푸코실화 항체를 생성하는 대안적인 방법은 당업계에 공지되어 있다. 이아날루맙의 아미노산 서열은 이아날루맙 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 핵산 서열과 함께 표 1에 제시되어 있다.

표 1

[0098]

이아날루맙 서열		
부분	**아미노산 또는 뉴클레오티드 서열**	**서열번호**
VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWL GRIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARY DWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSS	1
VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGS SSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGT KVEIK	2
CDR-H1	GDSVSSNSAAWG	3

이아날루맙 서열		
부분	아미노산 또는 뉴클레오티드 서열	서열번호
CDR-H2	RIYYRSKWYNSYAVSVKS	4
CDR-H3	YDWVPKIGVFDS	5
CDR-L1	RASQFISSSYLS	6
CDR-L2	GSSSRAT	7
CDR-L3	QQLYSSPMT	8
중쇄	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWL GRIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARY DWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	9
경쇄	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGS SSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC	10
서열번호 1을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAG ACCCTGTCACTGACCTGCGCCATTTCAGGCGACAGCGTGAGCAGCAACA GCGCCGCCTGGGGCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGTAGGGGCCTGGAA TGGCTGGGCAGGATCTACTACAGGTCCAAGTGGTACAACAGCTACGCC GTGAGCGTGAAGAGCAGGATCACCATCAACCCTGACACCAGCAAGAAC CAGTTCTCACTGCAGCTCAACAGCGTGACCCCCGAGGACACCGCCGTG TACTACTGCGCCAGATACGACTGGGTGCCCAAGATCGGCGTGTTCGACA GCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCAAGC	11
서열번호 2를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열	GATATCGTGCTGACACAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCAGGC GAGAGGGCCACCCTGTCCTGCAGGGCCAGCCAGTTTATCAGCAGCAGC TACCTGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAGACTGCTG ATCTACGGCAGCTCCTCTCGGGCCACCGGCGTGCCCGCCAGGTTCAGC GGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCAGCCTGGAG	12

[0099]

[0100]

이아날루맙 서열		
부분	아미노산 또는 뉴클레오티드 서열	서열번호
	CCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCTGTACAGCTCACCCA TGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG	
중쇄의 전장 뉴클레오티드 서열(리더 서열 및 불변 부분을 포함함) ; nt 1-57 = 리더 ; nt 58-429 = VH; nt 430-1419 = 불변 영역 (hIgG1)	ATGGCCTGGGTGTGGACCCTGCCCTTCCTGATGGCCGCTGCCCAGTCA GTGCAGGCCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCAGGCCTGGTCAA GCCCTCTCAGACCCTGTCACTGACCTGCGCCATTTCAGGCGACAGCGTG AGCAGCAACAGCGCCGCCTGGGGCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGTAG GGGCCTGGAATGGCTGGGCAGGATCTACTACAGGTCCAAGTGGTACAA CAGCTACGCCGTGAGCGTGAAGAGCAGGATCACCATCAACCCTGACAC CAGCAAGAACCAGTTCTCACTGCAGCTCAACAGCGTGACCCCCGAGGA CACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGATACGACTGGGTGCCCAAGATCGG CGTGTTCGACAGCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCAAGCGC CAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAG CACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTT CCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGG CGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCT GTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCA GCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAG CCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGA GCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA CCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA GGCCCTGCCAGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCA GCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCTCCCGGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAAC TACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGT ACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGT TCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG	13
	ATGAGCGTGCTGACCCAGGTGCTGGCTCTGCTGCTGCTGTGGCTGACC GGCACCAGATGCGATATCGTGCTGACACAGAGCCCCGCCACCCTGAGC CTGAGCCCAGGCGAGAGGGCCACCCTGTCCTGCAGGGCCAGCCAGTTT	14

이아날루맙 서열		
부분	아미노산 또는 뉴클레오티드 서열	서열번호
경쇄의 전장 뉴클레오티드 서열(리더 서열 및 불변 부분을 포함함) ; nt 1-60 = 리더 ; nt 61-384 = VL; nt 385-705 = 불변 영역 (h카파)	ATCAGCAGCAGCTACCTGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCC CCTAGACTGCTGATCTACGGCAGCTCCTCTCGGGCCACCGGCGTGCCC GCCAGGTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATC AGCAGCCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCTG TACAGCTCACCCATGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG CGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAG CAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTC TACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAG AGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAG AAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC	

[0101]

[0102] 일부 구현예에서, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 각각 서열번호 3, 서열번호 4 및 서열번호 5의 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 각각 서열번호 6, 서열번호 7 및 서열번호 8의 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 서열번호 1 서열로 구성된 중쇄 가변 영역 및 서열번호 2 서열로 구성된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 더 바람직한 구현예에서, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 이아날루맙 또는 이의 결합 단편이다.

[0103] 일부 구현예에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편은 0.1 mg/kg 내지 20 mg/kg(예를 들어, 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 또는 10 mg/kg 내지 20 mg/kg)의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편은 1 mg/kg 내지 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편은 10 mg/kg 내지 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편은 약 1 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편은 약 3 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편은 약 6 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편은 약 9 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편은 약 12 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편은 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0104] 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편은 일부 구현예에서 2주마다 1회 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙)는 28일 투약 주기의 1일 및 15일에 대상체에게 투여될 수 있다. 격주 날짜 주변의 투여 창(예를 들어, +/- 3일, +/- 2일 또는 +/- 1일)을 사용할 수 있다.

[0105] 대안적으로, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편은 더 자주 또는 덜 빈번하게, 예를 들어, 1주 1회(예를 들어, 28일 주기의 1일, 8일, 15일 및 22일에) 또는 4주마다 1회(예를 들어, 28일 주기의 1일) 투여될 수 있다. 매주 또는 4주마다 1회 날짜 주변의 투여 창(예를 들어, +/- 3일, +/- 2일 또는 +/- 1일)을 사용할 수 있다.

[0106] 일 구현예에서, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 약 3 mg/kg의 용량으로 2주마다(+/- 3일) 1회 투여된다. 바람직한 구현예에서, 이아날루맙 또는 이의 결합 단편은 약 3 mg/kg의 용량으로 2주마다(+/- 3일) 1회 투여된다.

[0107] 일 구현예에서, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 약 9 mg/kg의 용량으로 4주마다(+/- 3일) 1회 투여된다. 바람직한 구현예에서, 이아날루맙 또는 이의 결합 단편은 약 9 mg/kg의 용량으로 4주마다(+/- 3일) 1회 투여된다.

[0108] 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편은 여러 주기, 예를 들어 여러 28일 주기 동안 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편은 12회 이상의 주기 동안 투여된다.

[0109] 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 이의 결합 단편은 바람직하게는 정맥내 투여에 의해 대상체에게 투여된다.

[0110] **7.3. 추가 작용제**

[0111] 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편(예를 들어, 이아날루맙)은 하나 이상의 추가 작용제, 예를 들어 면역조절 이미드 약물(IMiD), 예를 들어 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 하나 이상의 보조제과 함께 투여될 수 있다.

[0112] 일부 양태에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙)는 면역조절 이미드 약물(IMiD), 예를 들어 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 조합하여 투여된다. 레날리도마이드는 REVLIMID®(Celgene)로 시판되며 2.5 mg, 5 mg, 15 mg, 20 mg 및 25 mg 투여 형태로 제공된다. 레날리도마이드는, 예를 들어 2.5 mg 내지 25 mg(예를 들어, 2.5 mg, 5 mg, 15 mg, 20 mg 또는 25 mg)의 일일 용량으로 매일(예를 들어, 28일 주기의 1 내지 21일 동안) 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 레날리도미드는 최대 12주기 동안 대상체에게 투여되며, 그 후 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙)를 사용한 치료가 단일 요법으로 계속될 수 있다.

[0113] 다른 IMiD는 탈리도마이드, 포말리도마이드 및 이베르도마이드를 포함한다. 레날리도마이드, 포말리도마이드 및 이베르도마이드는 탈리도마이드 유사체이다.

[0114] 사용될 수 있는 보조제는 항구토제(예를 들어, 프로클로르페라진 및 클로르프로마진과 같은 페노티아진, 온단세트론, 그라니세트론 및 트로피세트론과 같은 5-HT3-수용체-선택적 길항제) 및 지사제(예를 들어, 로페라미드)를 포함한다.

[0115] 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편 및 추가 작용제는 동시에, 동일하거나 별도의 조성물로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여를 위해, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 먼저 투여될 수 있고, 추가 작용제가 두 번째로 투여될 수 있거나, 또는 투여 순서가 뒤바뀔 수 있다.

[0116] **7.4. B 세포 악성종양 및 환자 집단**

[0117] 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 및 이의 결합 단편은 B 세포 악성종양을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0118] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 혈액암이다.

[0119] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 악성 림프증식성 병태이다.

[0120] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 형질세포 질병이다.

[0121] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 급성 백혈병이다. 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 B 세포 급성 림프구성 백혈병(또한 B 세포 급성 림프아구성 백혈병 또는 B 세포 급성 림프 백혈병으로 알려짐)(ALL 또는 B-ALL), 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 B-ALL이다.

[0122] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 비-호지킨 림프종(NHL), 예를 들어 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL), 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 버킷 림프종, 림프형질세포 림프종(발덴스트롬 마크로글로불린혈증), MALT 림프종(점막-연관 림프 조직 림프종), 변연부 림프종(MZL)(예를 들어, 결절외 변연부 림프종(EMZL) 또는 결절 변연부 B-세포 림프종(NZML))이다.

[0123] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 비-호지킨 림프종(NHL)이다.

[0124] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL), 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 CLL/SLL이다.

[0125] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 여포성 림프종(FL), 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 FL이다. 일부 실시예에서, FL은 소세포 FL이다. 다른 구현예에서, FL은 거대 세포 FL이다.

[0126] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 맨틀 세포 림프종(MCL), 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 MCL이다.

[0127] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 DLBCL이다.

[0128] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 DLBCL, 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 DLBCL이고, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 4주마다(+/- 3일) 1회 약 9 mg/kg의 용량으로 투여된다. 바람직한 구현예에서, B 세포 악성종양은 DLBCL, 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 DLBCL이고, 이아날루맙 또는 이의 결합 단편은 약 9 mg/kg의 용량으로 4주마다 1회(+/- 3일) 투여된다.

[0129] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 DLBCL, 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 DLBCL이고, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 약 3 mg/kg의 용량으로 2주(+/- 3일)마다 1회 투여된다. 바람직한 구현예에서, B 세포 악성종양은 DLBCL, 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 DLBCL이고, 이아날루맙 또는 이의 결합 단편은 약 3 mg/kg의 용량으로 2주마다(+/- 3일) 1회 투여된다.

[0130] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 DLBCL, 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 DLBCL이고, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 IMiD와 조합하여 투여되며, 여기서 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 약 9 mg/kg의 용량으로 4주마다(+/- 3일) 1회 투여된다. 바람직한 구현예에서, B 세포 악성종양은 DLBCL, 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 DLBCL이고, 이아날루맙 또는 이의 결합 단편은 IMiD와 조합하여 투여되며, 여기서 이아날루맙 또는 이의 결합 단편은 약 9 mg/kg의 용량으로 4주마다(+/- 3일) 1회 투여된다. 일부 구현예에서, IMiD는 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 다른 구현예에서, IMiD는 탈리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 다른 구현예에서, IMiD는 포말리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 다른 구현예에서, IMiD는 이베르도마이드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

[0131] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 DLBCL, 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 DLBCL이고, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 IMiD와 조합하여 투여되며, 여기서 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 약 3 mg/kg의 용량으로 2주마다(+/- 3일) 1회 투여된다. 바람직한 구현예에서, B 세포 악성종양은 DLBCL, 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 DLBCL이고, 이아날루맙 또는 이의 결합 단편은 IMiD와 조합하여 투여되며, 여기서 이아날루맙 또는 이의 결합 단편은 약 3 mg/kg의 용량으로 2주마다(+/- 3일) 1회 투여된다. 일부 구현예에서, IMiD는 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 다른 구현예에서, IMiD는 탈리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 다른 구현예에서, IMiD는 포말리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 다른 구현예에서, IMiD는 이베르도마이드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

[0132] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 버킷 림프종이다.

[0133] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬 마크로글로불린혈증)이다.

[0134] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 MALT 림프종(점막-연관 림프 조직 림프종)이다.

[0135] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 변연부 림프종(MZL)이다.

[0136] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 결절외 변연부 림프종(EMZL)이다.

[0137] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 결절 변연부 B-세포 림프종(NZML)이다.

[0138] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 비장 변연부 B-세포 림프종(SMZL)이다.

[0139] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 호지킨 림프종이다.

[0140] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 다발성 골수종이다.

[0141] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 털상 세포 백혈병이다.

[0142] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 원발성 삼출성 림프종이다.

[0143] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 B 세포 전림프구성 백혈병이다.

[0144] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 형질모세포성 림프종이다.

[0145] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 여포 중심 림프종이다.

[0146] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 전구체 B-림프아구성 백혈병이다.

[0147] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 고-등급 B 세포 림프종이다.

[0148] 일부 구현예에서, B 세포 악성종양은 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종이다.

[0149] 앞선 구현예의 특정 양태는 NHL을 갖고 (i) 표준 치료 요법, 예를 들어 리툭시맙과 같은 항-CD20 요법의 적어도 하나의 이전 방식(및 선택적으로 최대 5개의 이전 방식)에 실패했고/했거나, (ii) 하나 이상의 다른 승인된 치료법, 예를 들어 자가 줄기 세포 이식(ASCT)에 과민증이 있거나 부적합하고/하거나, (iii) 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 치료에 대한 비-반응자인 대상체에 관한 것이다. NHL은 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL), 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 버킷 림프종, 림프형질 림프종(발덴스트롬 마크로글로불린혈증), MALT 림프종(점막-연관 림프 조직 림프종), 변연부 림프종(MZL)(예를 들어, 결절외 변연부 림프종(EMZL) 또는 결절 변연부 B-세포 림프종(NZML))일 수 있다. 일부 구현예에서, NHL은 재발성 및/또는 불응성, 예컨대 재발성 및/또는 불응성 DLBCL 또는 MCL일 수 있다.

[0150] 따라서, 특정 양태에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 결합 단편 또는 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 결합 단편을 포함하는 조합(예를 들어, 임의의 항-BAFFR 항체 및 레날리도마이드와 같은 IMiD를 포함하는 조합)이 투여되는 NHL을 가진 대상체는 표준 치료 요법의 적어도 하나의 이전 치료 방식 및 선택적으로 최대 5개의 표준 치료 요법에 실패했다. 다양한 구현예에서, 대상체는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 표준 치료 요법에 실패했다. B 세포 악성종양에 대한 예시적인 표준 치료 요법은 리툭시맙과 같은 항-CD20 요법을 포함한다.

[0151] 추가 양태에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 결합 단편 또는 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 결합 단편을 포함하는 조합(예를 들어, 임의의 항-BAFFR 항체 및 레날리도마이드와 같은 IMiD를 포함하는 조합)이 투여되는 NHL을 가진 대상체는 하나 이상의 다른 승인된 요법, 예를 들어 자가 줄기 세포 이식(ASCT)에 대해 과민성이거나 부적합이다.

[0152] 추가 양태에서, 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 결합 단편 또는 항-BAFFR 항체(예를 들어, 이아날루맙) 또는 결합 단편을 포함하는 조합(예를 들어, 임의의 항-BAFFR 항체 및 레날리도마이드와 같은 IMiD를 포함하는 조합)이 투여되는 NHL을 가진 대상체는 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법 조성물("CAR 조성물"), 예를 들어 항-CD19 CAR 조성물에 대한 비-반응자이다. 특정 구현예에서, CAR 조성물은 CTL019를 포함한다. 다른 구현예에서, CAR 조성물은 USAN 또는 INN 명칭 티사젠레클류셀을 갖는다. 티사젠레클류셀은 KYMRIAH®로 시판된다. 예를 들어, www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/kymriah.pdf에서 제공되는 KYMRIAH® 처방 정보를 참조한다. 다른 구현예에서, CAR 조성물은 USAN 또는 INN 명칭 악시캅타젠 실로류셀을 갖는다. 악시캅타젠 실로류셀은 YESCARTA®로 시판된다. 예를 들어, www.yescarta.com/files/yescarta-pi.pdf에서 제공되는 YESCARTA® 처방 정보를 참조한다. 다른 양태에서, CAR 조성물은 USAN 명칭 브렉수캅타젠 오토류셀을 갖는다. 브렉수캅타젠 오토류셀은 TECARTUS™으로 시판된다. 예를 들어, www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/oncology/tecartus/tecartus-pi.pdf에서 제공되는 TECARTUS™ 처방 정보를 참조한다. 또 다른 구현예에서, CAR 조성물은 USAN 또는 INN 명칭 리소캅타젠 마라류셀을 갖는다. 리소캅타젠 마라류셀은 BREYANZI®로 시판된다. 예를 들어, packageinserts.bms.com/pi/pi_breyanzi.pdf에서 제공되는 BREYANZI® 처방 정보를 참조한다.

[0153] **7.5. 약제학적 조성물**

[0154] 항-BAFFR 항체 및 이의 단편 및 추가 작용제는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 함유하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 약제학적 또는 멸균 조성물을 제조하기 위해 작용제 제제를 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제 및/또는 담체와 조합할 수 있다. 조합 요법의 경우, 항-BAFFR 항체 또는 이의 단편 및 추가 작용제(들)는 통상적으로 별도의 약제학적 조성물로 제형화된다. 각각은, 예를 들어 단일 용량 또는 다중 용량 용기에 제공될 수 있다.

[0155] 예를 들어, 항-BAFFR 항체 및 추가 작용제의 제형은 작용제를 생리학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제와 동결건조 분말, 슬러리, 수용액, 로션 또는 현탁액 형태로 혼합하여 제조할 수 있다(문헌[Hardman *et al.*, 2001, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.; Avis, *et al.* (eds.),1993, Pharmaceutical Dosage Forms: General Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY;

Lieberman, *et al.* (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie, 2000, Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.] 참조). 항-BAFFR 항체 제형은 WO 2012/076670 및 WO 2013/186700에 기재되어 있으며, 그 내용은 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0156] **8. 실시예**

[0157] 이아날루맙(VAY736)은 인간 BAFF-R을 표적으로 하고 BAFF와 BAFF-R의 결합을 경쟁적으로 억제하여 B 세포에서 BAFF-R-매개 신호전달을 차단하도록 설계된 인간 IgG1/κ mAb이다. 또한, 이아날루맙은 ADCC에 의해 생체내 순환에서 B 세포를 효과적으로 제거하도록 조작되었다. 따라서, 이아날루맙은 이중 메커니즘, 즉 (1) 항체-의존성 세포독성(ADCC) 및 (2) B 세포에서 BAFF:BAFF-R 상호작용 및 다운스트림 생존 경로를 차단함으로써 B 세포 아폽토시스의 유도를 통해 BAFF-R $^{+}$ 성숙 및 미성숙 B 세포를 제거한다.

[0158] 하기 실시예 1은 이아날루맙이 DLBCL 모델에서 종양 성장을 감소시킨다는 것을 보여준다. 하기 실시예 2는 레날리도마이드가 시험관내에서 DLBCL 세포주의 이아날루맙-유도된 ADCC를 향상시킨다는 것을 보여준다. 하기 실시예 3은 재발성/불응성 CLL을 갖는 대상체에서 이브루티닙과 조합된 이아날루맙의 임상 시험으로부터의 예비 안전성 및 활성 데이터를 제시한다. 종합하면, 데이터는 실시예 4에 기재된 바와 같이 NHL 환자에서 VAY736을 단일 작용제로 또는 추가 작용제와 조합하여 "백본" 작용제로 사용하는 것을 뒷받침한다.

[0159] 하기 실시예 4 내지 5는 항-BAFFR 항체 VAY736이 마우스 및 시노몰구스 원숭이 모두에서 생체내에서 건강한 B 세포를 고갈시킬 수 있음을 보여준다. 이론에 얽매이지 않고, 정상 B 세포에 의한 사이토카인 방출이 CRS의 중요한 동인인 것으로 여겨지며, 대상체에서 VAY736로 정상 B 세포를 고갈시키면 대상체가 경험하는 CRS의 중증도를 감소시킬 수 있다고 여겨진다.

[0160] **8.1. 실시예 1: VAY736은 DLBCL 모델에서 종양 성장을 늦춘다**

[0161] 생체내 DLBCL 모델에서 VAY736의 효과를 평가하기 위한 연구를 수행하였다. 간략하게, DLBCL 세포주 SUDHL4를 SCID 마우스에 피하 이식한 다음 매주 5 mg/kg 또는 50 mg/kg VAY736을 정맥내로 처리했다. 비히클 및 리툭시맙을 대조군으로 사용하였다. 도 1a 내지 1c에 나타낸 바와 같이, VAY736 처리는 시간 경과에 따라 수집된 종양 부피 측정치에 의해 평가된 바와 같이 비히클 대조군과 비교하여 모델에서 종양 성장을 상당히 늦췄다.

[0162] **8.2. 실시예 2: 레날리도마이드와 조합된 VAY736은 시험관내에서 VAY736-유도된 ADCC를 향상시킨다**

[0163] 레날리도마이드가 시험관내에서 NHL 세포주(DLBCL 세포주인 SUDHL4)에서 VAY736을 사용하여 다양한 이펙터 세포주의 ADCC 잠재력을 증가시킬 수 있는지 여부를 결정하기 위해 이 실시예에 기재된 연구를 수행하였다. PBMC, pNK 세포 및 NK3.3 세포주를 포함한 여러 가지 다른 이펙터 세포를 활용했다.

[0164] **8.2.1. 재료 및 방법**

[0165] **8.2.1.1. 이펙터 세포 준비**

[0166] **8.2.1.1.1. NK3.3 세포**

[0167] NK3.3 세포를 수집하고, 1X 세척하고, 3 uM 레날리도마이드가 있거나 없는 기아 배지에서 인큐베이션하였다. 세포를 48시간 또는 72시간 동안 인큐베이션하고, 수집하고, 회전시키고, 검정 완충액에 재현탁시켰다. 지정된 E:T 비율의 NK3.3 세포 100 μl를 SUDHL4 세포 및 항체가 있는 96웰 플레이트로 옮겼다. 공동 배양물을 2시간 동안 인큐베이션하였다.

[0168] **8.2.1.1.2. PBMC/pNK 세포**

[0169] 동결된 PBMC를 해동하거나 신선한 PBMC를 분리하였다. T 세포가 고갈된 경우, CD3 비드(Miltenyi #130-050-101)를 사용하여 CD3의 양성 고갈에 PBMC를 사용하였다. 세포를 1X 세척하고 3 μM, 1 μM 또는 10 μM 레날리도마이드가 있거나 없는 무자극 배지(페놀 레드 프리/글루타맥스/헤페스/항-페니실린 항-스트렙토마이신/FBS)에서 인큐베이션하였다. 세포를 24시간 또는 72시간 동안 인큐베이션하였다. 상청액을 취하여 IL2 분석을 위해 동결시켰다. 한 연구에서, 72시간 배양을 위해 100 pg/ml IL2를 마지막 24시간 동안 배양물에 첨가하였다. 공동-배양 설정 당일에 1차 NK 세포를 분리하였다. 100 μl의 PBMC 또는 pNK 세포를 지정된 E:T 비율로 SUDHL4 세포 및 항체를 갖는 96웰 플레이트로 옮겼다. 공동-배양물을 3시간 또는 4시간 동안 인큐베이션하였다.

[0170] **8.2.1.2. 공동-배양 설정 및 ADCC 검정 판독값**

[0171] 총 10e6 또는 4e6 SUDHL4 세포를 칼세인 AM과 함께 60분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 30 ml의 배지로 2X 세척하였다. 세포를 계수하고, 0.15 e6/ml 또는 0.2 e6/ml로 재현탁하고 한 연구에서 40 ng/ml의 IL2를 첨가하였다. 그런 다음 총 50 μl 세포를 96웰 플레이트로 옮겼다. 그런 다음 VAY736 또는 어푸코실화된 이소타입 대조군을 희석하고 50 μl를 세포로 옮기고 RT에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 그런 다음 이펙터 세포를 96웰 플레이트에 첨가했다. 그런 다음 플레이트를 중단 없이 원심분리기에서 200 x g로 4분 동안 회전시키고, 공동-배양물을 2시간, 3시간 또는 4시간 동안 인큐베이션하였다. 그런 다음 플레이트를 중단 없이 1500 RPM에서 4분 동안 회전시켰다. 상청액 100 μl를 검은색 96웰 플레이트(Corning, #3904)로 옮기고 PerkinElmer Envision 플레이트 판독기로 형광을 기록했다.

[0172] **8.2.2. 결과**

[0173] SUDHL4 세포주 및 PBMC, pNK 세포 및 NK3.3 세포주를 포함하는 다양한 이펙터 세포를 사용한 시험관내 ADCC 검정은 VAY736의 존재 하에 강력한 ADCC를 입증하였다. 데이터는 일반적으로 SUDHL4 세포의 용량-의존적 VAY736-의존적 특이적 용해를 입증했다. 레날리도마이드를 첨가하면 일반적으로 SUDHL4 세포의 VAY736-의존적 특이적 용해 백분율이 향상되었으며, 일부 배양물 및 처리 조건에서는 다른 것에 비해 더 크게 향상되었다.

[0174] 도 2a 내지 2b, 5a 내지 5d 및 6a 내지 6d는 NK3.3 세포가 이펙터 세포로서 포함된 결과를 나타낸다. VAY736-유도된 ADCC의 증가는 레날리도마이드의 첨가로 관찰되었으며, 이는 도 2a 내지 2b에 나타낸 바와 같이 20:1의 E:T에서 레날리도마이드를 사용한 72시간 전처리에서 더 두드러졌다. 72시간 및 48시간 레날리도마이드 전처리에서 20:1 및 7:1의 E:T 비율에서 레날리도마이드 전처리로 ADCC의 약간의 증가가 관찰되었다(도 5a 내지 5d 및 6a 내지 6d).

[0175] 도 3a 내지 3c, 7a 내지 7d 및 9a, 9c 및 9d는 PBMC가 이펙터 세포로서 포함된 결과를 나타낸다. 레날리도마이드를 사용한 PBMC의 24시간 전처리는 10:1의 E:T 비율에서 향상된 VAY736-유도 ADCC를 나타냈으며, 여기서 2:1은 최고 농도에서만 향상을 보였고 20:1의 E:T에서는 단지 약간의 향상만 나타났다(도 3a 내지 3c). 도 7a 내지 7d는 레날리도마이드가 VAY736-유도된 ADCC를 3:1에서 증가시켰고, 이러한 증가는 대체로 용량-비의존적이었고 PBMC의 IL2 자극을 방해했음을 입증한다. 레날리도마이드를 사용한 VAY736-유도된 ADCC의 개선은 72시간 레날리도마이드 처리를 사용한 6:1에서 덜 확연했지만, 2:1에서 분명했다(도 9a). 이러한 향상은 CD3+ T 세포의 존재에 의존(도 9a, 9c 및 9d)하며, T 세포에 의한 레날리도마이드 처리에 의해 생성된 IL2에서 유래한 것으로 보인다(도 8).

[0176] 도 4a 내지 4c 및 9b 및 9d는 분리된 pNK 세포가 이펙터 세포로서 포함된 결과를 나타낸다. PBMC를 레날리도마이드로 24시간 동안 전처리한 후, pNK 분리하면 VAY736-유도 ADCC가 향상되었으며, 10:1 및 20:1 조건(도 4a 내지 4c) 및 72시간 레날리도마이드 전처리(도 9b)의 1:1 및 1:3에서 더 향상되었다.

[0177] **8.2.3. 논의**

[0178] 이 실시예에서 사용된 시험관내 ADCC 검정은 다양한 이펙터 세포를 포함하고, 향상된 VAY736-유도된 ADCC는 다양한 배양 조건에서 모든 이펙터 세포 유형에서 나타났다. 흥미롭게도 레날리도마이드에 의한 ADCC의 향상에 CD3+ 세포가 필요하다는 것이 밝혀졌다. 이론에 얽매이지 않고, 이러한 관찰은 레날리도마이드가 T 세포 IL2 분비에 미치는 긍정적인 효과로 인한 것일 수 있다고 여겨지고; IL2는 차례로 NK 세포에 대한 양성 활성화 신호를 제공한다. 결론적으로, 이러한 시험관내 연구는 DLBCL과 같은 B-세포 악성종양 치료를 위한 VAY736과 레날리도마이드의 조합을 뒷받침한다.

[0179] **8.3. 실시예 3: 만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자에서 VAY736 및 이브루티닙의 Ib상 공개-라벨 연구**

[0180] 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 치료하기 위해 이브루티닙과 조합하여 사용하기 위한 VAY736의 안전한 내약성 용량을 결정하고 조합의 예비 효능을 탐구하기 위한 임상 연구(CVAY736Y2102)가 진행 중이다. 연구를 위한 치료 요법은 도 10에 개략적으로 도시되어 있고, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 및 9 mg/kg의 VAY736 용량 수준을 포함한다.

[0181] 총 15명의 환자(연령 중앙값: 65세; ECOG PS 0: 93%)가 데이터 컷오프로 치료되었다. 전반적으로 11명의 환자가 조합 치료를 완료하고 3명의 환자가 중단했으며(주로 질병 진행으로 인함); 1명의 환자가 치료를 받고 있다. 대부분의 환자(73%)는 기준선에서 이브루티닙 내성 돌연변이(주로 [82%] BTKC481)를 가지고 있었고 33%는 4가지 이상의 이전 요법을 받았으며(중간값: 3, 범위: 1 내지 5); 이전 이브루티닙의 지속 기간 중앙값은 4.1년(범위: 0.2 내지 8.3)이었다. 기준선 세포유전학은(상호 배타적이지 않음), 27% del(17)(p13.1), 80% 비돌연변이

IGHV, 80% 자극된 복합 핵형(≥3 이상) , 60% del(13)(q14), 및 7% +12이었다.

[0182] 용량-제한 독성이 관찰되지 않았으며 MTD에 도달하지 않았다. 총 14명(93%)의 환자가 원인에 관계없이 AE를 경험했다. 4명(27%)의 환자가 호중구 수 감소(n=3), 저인산혈증(n=2), 백혈구 수 감소, 백혈구 증가증, 림프구 수 증가, 고혈압, 저칼륨혈증 및 저마그네슘혈증(각각, n=1)을 포함하여 3등급 이상의 AE를 경험했다.

[0183] 주기 9, 1일(C9D1)에서의 전체 반응은 환자 6명(40%)에서 CR, 환자 4명(27%)에서 SD, 환자 4명(27%)에서 PD였으며, 환자 1명(7%)에서는 평가되지 않았다(아직 치료 중). CR, SD 및 PD 군에 대한 골수의 평균 기준선 CLL 세포는 27%(범위: 0.8 내지 60.6%), 13%(범위: 2.5 내지 27%) 및 66%(범위: 47 내지 77.9%)였다. CR 환자 3명(20%)이 MRD-음성에 도달했고 이브루티닙을 포함한 CLL-지시 요법을 중단할 수 있었고; 그들은 이브루티닙 중단 후 1 내지 16개월 동안 CR에 남아 있었다. 혈액 MRD의 기준선으로부터의 변화율 중앙값은 -92.8%(범위: -100%; -16.7%; 도 11)였으며, 골수 MRD는 -89.6%(범위: -100%; -32.6%)였다. 기준선 이브루티닙 내성 돌연변이 및 C9D1 평가를 받은 환자 중 1명의 환자(1/6)가 C9D1에서 이브루티닙-내성 돌연변이에 대해 음성 판정을 받았다. 기준선에서 이브루티닙-내성 돌연변이가 음성이었던 환자(4/4) 중 어느 누구도 C9D1까지 돌연변이가 발생하지 않았다.

[0184] VAY736 농도는 용량에 따라 증가했고, 이브루티닙과 조합하여 반복 투약 후 축적되었으며, 3 mg/kg 이상에서 선형 PK를 달성했다. 조직 수용체 점유율은 3 mg/kg 이상의 VAY736 용량에서 99% 초과이었다. 유리 BAFF는 용량 관계 없이 정상 상태로 축적되었다.

[0185] VAY736 + 이브루티닙은 허용가능한 안전성 프로파일을 가졌고 이브루티닙에 대한 R/R CLL 환자에서 유망한 예비 활성을 입증하여 VAY736 추가 요법에 의해 이브루티닙을 중단할 가능성의 임상적 증거를 제공했다. 1차 라인 이브루티닙 및 기타 이브루티닙 조합 환자를 포함하여 이 조합에 대한 추가 조사가 진행 중이다.

[0186] **8.4. 실시예 4: B-세포 비-호지킨 림프종(NHL) 환자에서 VAY736 및 레날리도마이드의 Ib상 공개-라벨 연구**

[0187] VAY736에 대한 전임상 데이터(예를 들어, 실시예 1 및 2 참조)는 강하게 전-처리된 CLL 환자(예를 들어, 실시예 3 참조)에서 고무적인 ORR 및 PFS와 함께 NHL 집단에서 VAY736의 연구를 단일 작용제 또는 추가 작용제와 조합하여 "백본" 작용제로서 뒷받침한다. 이 실시예는 VAY736 및 레날리도마이드(NHL 세포에 직간접적인 영향을 미치고 재발성/불응성 B-세포 NHL에서 단일 작용제 활성을 갖는 IMiD)와 조합된 VAY736의 안전성 및 내약성 뿐만 아니라 단일 작용제로 및 레날리도마이드와 조합된 VAY736의 항종양 활성을 평가한다.

[0188] **8.4.1. 재료 및 방법**

[0189] 이것은 다수의 치료 부문을 사용한 Ib상, 다기관, 공개-라벨 연구이다. 연구는 용량 증량 부분과 용량 확장 부분으로 구성된다.

[0190] 이 연구에서 VAY736은 "백본"으로 간주된다. 백본과 레날리도마이드를 파트너 요법으로 조합하여 치료 부문을 구성한다. VAY736은 레날리도마이드 파트너가 추가되어 이중 치료 부문을 구성하는 초기 백본 단일 작용제로 사용된다. 각 치료 부문의 용량 증량 부분 동안, 환자는 VAY736 단독으로 또는 파트너 조사 약물 레날리도마이드와 조합하여 치료를 받는다.

[0191] 각각의 치료 부문은 MTD에 도달하거나 더 낮은 RD가 확립될 때까지 치료된 NHL(또는 DLBCL과 같은 특정 NHL 하위유형) 환자 3명 내지 6명의 코호트를 등록한다.

[0192] 플랫폼 연구 설계 방법론은 다양한 질병에서 여러 화합물을 평가하기 위한 가속화된 메커니즘으로 성공적으로 적용되었으며 최근 임상 연구에서 성공적으로 구현되었다(Ventz et al. 2017, Saville et al. 2016, Renfro et al. 2017, Berry et al. 2015, Woodcock et al. 2017).

[0193] MTD/RD의 용량 증량 및 결정은 과다복용 제어를 통한 증량(EWOC, Escalation with Overdose Control) 기준을 사용하는 베이지안 계층적 로지스틱 회귀 모델(BHLRM)에 의해 안내된다.

[0194] 각각의 용량 확장 부문은 대략 20명의 환자를 등록할 것이다. 주어진 조합 치료를 위한 확장 부분은 항종양 활성에 따라 추가 환자를 등록할 수 있다.

[0195] 다수의 조합 치료 부문은, 예를 들어 다음과 같이 시간 경과에 따라 탐색된다:

[0196] 부문 1A: VAY736 단일 작용제 용량 증량,

[0197] 부문 1B: VAY736 단일 작용제 용량 확장,

[0198] 부문 2A: VAY736 + 레날리도마이드 용량 증량,

[0199] 부문 2B: VAY736 + 레날리도마이드 용량 확장, 등.

[0200] **8.4.1.1. 투약 요법**

[0201] 투약 주기는 28일이다. VAY736 단일 작용제 용량 증량에서, 환자는 2주마다 1회(각 주기의 1일 및 15일) VAY736을 정맥내(i.v.) 투여받는다(Q2W). VAY736 + 레날리도마이드 용량 증량에서, 레날리도마이드는 최대 12주기 동안 28일 주기의 1 내지 21일에 제공되는 25 mg QD PO이고; 그런 다음 환자는 VAY736 단독 요법을 계속한다. 대체 투여 일정(예를 들어, 매주 1회(QW) 또는 4주마다 1회(Q4W))도 새로운 임상 데이터에 의해 뒷받침되는 경우 평가할 수 있다. 연구의 용량 확장 부분 동안, 레날리도마이드는 용량 증량 부분에서 결정된 것과 동일한 용량 일정으로 계속된다.

[0202] 용량 확장 동안 레날리도마이드의 용량은 25 mg 또는 최고 내약 용량이다.

[0203] 용량 증량 동안 VAY736의 용량은 1 mg/kg i.v., 3 mg/kg i.v., 6 mg/kg i.v., 12 mg/kg i.v. 및 20 mg/kg i.v이다.

[0204] 일반적으로 지지 요법(예를 들어, 항구토제, 지사제) 및 환자의 안전에 필요한 것으로 간주되는 병용 약물 및 요법이 허용된다. 비-표적 병변에 대한 제한된-필드 완화 방사선 요법이 허용된다.

[0205] **8.4.1.2. 모든 치료 부문에 적용가능한 포함 기준**

[0206] 1. WHO 2016 기준(Swerdlow et al 2016)에 따라 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 변연부 림프종(MZL) 및 맨틀 세포 림프종(MCL)의 모든 하위 유형을 포함하는 B-비-호지킨 림프종(NHL)의 조직학적으로 확인된 진단.

[0207] 2. NHL 환자는 표준 치료 요법(NHL에 대한 항-CD20 요법을 포함하여 적어도 하나의 이전 전신 요법 방식, 그러나 5개 이하의 이전 요법 방식)을 받았고 실패했거나, 자가 줄기 세포 이식(ASCT)을 포함한 기타 승인된 요법에 과민성이거나 부적격이어야 한다. 무활동성 림프종 환자는 표준 치료 요법을 받았으나 실패했거나 승인된 요법에 과민성이거나 부적격하고 치료 개입이 필요해야 한다.

[0208] 3. 이전 CAR T-세포 요법에 불응성이거나 이전 CAR T-세포 요법 후에 재발한 환자는 CART 주입 30일 후에 이 시험이 허용될 것이며 프로토콜 정의된 포함/제외 기준을 충족한다. CAR T-세포 치료 후 질병 진행이 확인된 후 치료가 허용될 것이다.

[0209] 4. 동부 협력 종양학 그룹(ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태 ≤ 2

[0210] 5. 등록 당시 측정가능한 질병:

[0211] a. 단축의 길이에 관계없이 장축에서 결절 병변 ≥ 15 mm 및/또는

[0212] b. 장축 및 단축에서 결절외 병변 ≥ 10 mm

[0213] **8.4.1.3. 모든 치료 부문에 적용가능한 제외 기준**

[0214] 다음 기준 중 임의의 것을 충족하는 환자는 본 연구에 포함될 자격이 없다:

[0215] 1. 다음과 같이 정의된 실험실 값 범위를 벗어난 환자:

[0216] · 콕크로프트-골트(Cockcroft-Gault) 공식을 사용하는 VAY736 단일 작용제 부문의 경우 혈청 크레아티닌 >1.5 × 정상 상한(ULN) 및/또는 계산된 크레아티닌 청소율 < 45 mL/분(레날리도마이드 부문의 경우 섹션 8.4.1.4 참조).

[0217] · 아스파르테이트 트랜스아미나제(AST) > 3.0 × ULN, (AST) > 5.0 × ULN인 경우 제외되는 간 침범 환자 예외,

[0218] · 알라닌 트랜스아미나제(ALT) > 3.0 × ULN, (ALT) > 5.0 × ULN인 경우 제외되는 간 침범 환자 예외,

[0219] · 총 빌리루빈 > 1.5 × ULN, 총 빌리루빈 > 3.0 × ULN 또는 직접 빌리루빈 > 1.5 × ULN인 경우 제외되는 길버트 증후군 환자 예외

[0220] · 헤모글로빈(Hgb) < 8 g/dL(수혈 지원은 첫 번째 연구 치료 투약 전 7일 이내에 사용할 수 없음)

[0221] · 연구 치료제의 첫 투약 전 7일 이내에 성장 인자 지원과 무관한 절대 호중구 수(ANC) < 1.0×10^9/L

[0222] · 연구 약물의 첫 투약 후 7일 이내에 수혈 지원 없이 혈소판 < 75 X 10^9/L. 수혈 의존성 혈소판 감소증 환자는 배제됨.

[0223] 2. 림프종에 의한 중추신경계 침범의 존재 또는 병력.

[0224] 3. 연구 치료제 첫 투약 전 하기 기간 내에 항암치료를 받은 환자

[0225] · 기존의 세포독성 화학요법: ≤ 5 반감기 또는 ≤ 4주(둘 중 더 긴 기간)

[0226] · 생물학적 요법(예를 들어, 항체): ≤ 4주

[0227] · 비-세포독성 소분자 치료제: ≤ 5 반감기 또는 ≤ 2주(둘 중 더 긴 기간)

[0228] · 방사선 요법(완화 설정은 허용됨): ≤ 4주: 뼈 통증 또는 국소 통증이 있는 종양 덩어리 치료와 같은 제한된 분야에 대한 완화 방사선 요법이 허용됨. 치료에 대한 반응을 평가할 수 있도록 환자는 방사선 조사를 받지 않은 측정가능한 질병이 남아 있어야 함.

[0229] · 대수술: ≤2주(종격동경검사, 중심 정맥 접근 장치 삽입 및 영양관 삽입은 대수술로 간주되지 않음)

[0230] · 연구 약물의 첫 투약 전 12주 이내에 자가 줄기 세포 이식

[0231] 4. 연구 약물의 첫 투약 이전에 동종 줄기세포 이식을 받은 적이 있는 환자

[0232] 5. 지난 30일 이내 또는 5 반감기 이내 또는 예상되는 약력학적 효과가 기준선으로 돌아올 때까지(예를 들어, 생물작용제), 스크리닝 전, 둘 중 더 긴 기간 또는 현지 규정에서 요구하는 경우 더 긴 기간 이내의 임상시험용 의약품

[0233] 6. 림프종 치료를 위한 전신 코르티코스테로이드를 포함한 지속적인 면역억제 요법. 대상체는 내분비 또는 류마티스 병태에 대한 동반 병태 및 저용량 전신 코르티코스테로이드(프레드니손 ≤25 mg/일 또는 등가물)에 대한 요법으로 국소 또는 흡입 코르티코스테로이드를 사용할 수 있음. 연구 참여 기간 동안, 대상체는 VAY736 주입을 위한 사전치료 또는 치료-관련 동반 병태에 필요한 전신 또는 기타 코르티코스테로이드를 투여받을 수 있음.

[0234] 7. VAY736 치료 전 30일 이내에 약독화 백신을 받은 자

[0235] 8. VAY736 또는 그 부형제 또는 유사한 화학 계열의 약물(예를 들어, mAb)에 대한 과민성 병력

[0236] 9. 다음 중 임의의 것을 포함하는 심장 기능 장애 또는 임상적으로 중요한 심장 질병:

[0237] · 치료가 필요한 울혈성 심부전(NYHA 등급 ≥2), 조절되지 않는 고혈압 또는 임상적으로 중요한 부정맥과 같이 임상적으로 중요하거나 조절되지 않는 심장 질병.

[0238] · ECG 또는 선천성 긴 QT 증후군 선별 검사에서 QTcF > 480 msec

[0239] · 연구 시작 전 3개월 미만 내에 급성 심근 경색증 또는 불안정 협심증.

[0240] 10. 약물-유발성 폐렴의 병력 또는 현재 폐렴이 있는 대상체.

[0241] 11. 차일즈-푸(Childs-Pugh) 등급 B 또는 C로 정의된 간 기능 장애가 있는 환자.

[0242] 12. 연구 약물 시작 전 6개월 이내에 뇌졸중 또는 두개내 출혈의 병력

[0243] 13. 연구 등록 당시 활성 상태의 진행 중인 전신 세균, 마이코박테리아, 진균 또는 바이러스 감염의 증거. 피부 또는 손발톱의 국부적 진균 감염이 있는 대상체는 적격임. 대상체는 연구자의 재량에 따라 예방적 항바이러스 또는 항균 요법을 받을 수 있음.

[0244] 14. 연구에서 치료 중인 질병 이외의 악성 질병. 예외는 피부의 기저 세포 암종 또는 잠재적인 치료 요법을 받은 피부의 편평 세포 암종, 상피 자궁경부암 또는 기대 수명에 영향을 미치지 않는 기타 종양을 포함함.

[0245] 15. 이전 항종양 요법(레날리도마이드를 포함함)의 모든 급성 독성 효과는 연구 등록 전에 ≤ CTCAE v5.0 G1로 해결되었음(탈모, G2 신경독성 또는 G2 또는 G3 골수 매개변수 제외).

[0246] 16. 환자가 HIV 감염 병력이 있거나 HIV 감염에 대해 양성 반응을 보였음(환자가 HIV1/2 면역검정 및/또는 HIV

RNA 바이러스 로드에서 양성임).

[0247] 17. 다음과 같이 정의된 양성 RNA PCR 검사 및/또는 B형 간염 감염으로 정의된 활동성 C형 간염 감염:

[0248] · B형 간염 표면 항원(HbsAg)에 대한 양성 혈청학

[0249] · 다음 3가지 기준이 모두 충족되는 경우를 제외하고 B형 간염 코어 항체(HbcAb)에 대한 양성 혈청 검사

[0250] i. HBV DNA 음성

[0251] ii. 예방적 치료(뉴클레오시드/뉴클레오티드로)는 가장 늦게 1일에 시작하여 마지막 치료 후 12개월까지 계속

[0252] iii. B형 간염 모니터링 시행: HbsAg(및 HBV DNA)는 예방적 치료가 끝날 때까지 4주마다 테스트됨.

[0253] · 항바이러스 요법으로 질병이 조절되는 환자를 배제해서는 안됨. 단독으로 HBsAb 양성인 환자는 적격임.

[0254] 18. 본 프로토콜에서 연구 중인 약물과 동일한 표적에 대한 이전 치료 중 치료-관련 독성으로 인해 치료 중단이 필요했던 환자.

[0255] 19. COVID-19 감염이 의심되거나 확인되었으나 백신 접종을 받지 않았거나 혈청학적으로 양성이거나 연구 동의서에 서명하기 전 30일 이상 적절하게 치료받지 않은 경우. 코로나19 검사는 필수임.

[0256] 20. 연구자의 의견에 따라 개체의 안전에 영향을 미치거나 연구 결과의 평가를 손상시킬 수 있는 중증 및/또는 통제되지 않는 의학적 병태

[0257] 21. 임신 또는 수유 여성

[0258] 22. 연구 치료제를 복용하는 동안 및 약물 중단 후 4개월 동안 매우 효과적인 피임 방법(VAY736 단독 부문만 해당) 또는 두 가지 신뢰할 수 있는 피임 방법(레날리도마이드를 복용하는 경우 매우 효과적인 피임 방법 및 하나의 추가 효과적인 피임 방법(남성 라텍스 또는 합성 콘돔, 격막 또는 자궁경부 캡))을 사용하지 않는 한, 생리학적으로 임신할 수 있는 모든 여성으로 정의되는 가임 여성. 레날리도마이드 부문의 경우, 주기 1 1일 4주 전에 피임을 시작해야 함. 이 기간은 새로운 PK 데이터에 따라 증가할 수 있음. 매우 효과적인 피임 방법은 다음을 포함함:

[0259] · 완전한 금욕(대상체가 선호하고 일상적인 생활 방식과 일치하는 경우). 주기적인 금욕(예를 들어, 달력, 배란, 증상체온, 배란 후 방법) 및 중절은 허용되는 피임 방법이 아님.

[0260] · 연구 치료를 받기 적어도 6주 전에 여성 불임술(자궁절제술을 포함하거나 포함하지 않는 외과적 양측 난소절제술을 받음), 전체 자궁절제술 또는 난관 결찰. 난소절제술 단독의 경우, 여성의 가임 상태가 추적 호르몬 수치 평가에 의해 확인된 경우에 한함.

[0261] · 남성 불임술(스크리닝 전 적어도 6개월). 연구에 참여하는 여성 대상체의 경우, 정관 수술을 받은 남성 파트너가 해당 대상체의 유일한 파트너여야 한다.

[0262] · 경구(에스트로겐 및 프로게스테론), 주사 또는 이식 호르몬 피임법 사용 또는 자궁내 장치(IUD) 또는 자궁내 시스템(IUS) 배치 또는 비슷한 효능을 가진 다른 형태의 호르몬 피임(실패율 < 1%), 예를 들어 호르몬 질 고리 또는 경피 호르몬 피임.

[0263] 경구 피임약을 사용하는 경우, 여성은 연구 치료제를 복용하기 전에 최소 3개월 동안 동일한 알약을 안정적으로 복용해야 함.

[0264] 적절한 임상 프로필(예를 들어, 연령에 맞는(일반적으로 40~59세), 혈관 운동 증상의 병력, [예를 들어 안면 홍조], 다른 의학적 정당성이 없는 경우)을 가지고 12개월 동안 자연적(자발적) 무월경을 겪었거나 적어도 6주 전에 외과적 양측 난소절제술(자궁 절제술 유무에 관계없이), 전체 자궁 절제술 또는 양측 난관 결찰술을 받은 경우, 여성은 폐경 후로서 가임 가능성이 없는 것으로 간주됨. 난소절제술 단독의 경우, 여성의 가임 상태가 후속 호르몬 수치 평가에 의해 확인된 경우에만 가임 가능성이 없는 것으로 간주됨.

[0265] 23. 성공적인 정관 절제술을 받았더라도 연구 치료를 받는 동안 및 연구 치료를 중단한 후 150일(5회 VAY736의 예상 반감기 + 90일) 동안 성교하는 동안 라텍스 또는 합성 콘돔을 사용하지 않으려는 성적으로 활동적인 남성. 이 기간은 새로운 PK 데이터에 따라 증가할 수 있음. 아이를 낳는 것을 방지하고 정액을 통해 파트너에게 연구 치료제가 전달되는 것을 방지하기 위해서, 성적 활동이 활발한 모든 남성 환자에게 콘돔이 필요함. 또한 남성 환자는 위에 명시된 기간 동안 정자를 기증해서는 안됨.

[0266] **8.4.1.4. 레날리도마이드 부문을 포함하는 치료 부문에 특정한 제외 기준**

[0267] 다음 기준 중 임의의 것을 충족하는 환자는 레날리도마이드 치료 부문에 포함될 자격이 없다:

[0268] 101. 레날리도마이드 또는 탈리도마이드 또는 탈리도마이드 유사체를 사용한 진행 중이거나 이전 치료.

[0269] 102. 최전선 치료 또는 1차 방식 치료 중 또는 6개월 이내에 PR(부분 반응) 미만의 반응 내지 또는 진행으로 정의되는 1차 불응성 DLBCL

[0270] 103. 이미 알려진 경우 이중-히트 또는 삼중 히트 DLBCL의 병력(BCL2 또는 BCL6 또는 둘 다 번역으로 MYC의 동시 검출)

[0271] 104. 레날리도마이드 또는 유도체(예를 들어, 탈리도마이드, 포말리도마이드) 및/또는 이의 부형제와 유사한 화학 구조를 가진 화합물 또는 레날리도마이드에 대한 알려진 알레르기

[0272] 105. 스티븐-존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사용해(TEN), 호산구 증가증 및 전신 증상(DRESS)을 동반한 약물 반응 또는 레날리도마이드 또는 탈리도마이드 치료와 연관된 G4 발진을 포함한 혈관 부종 또는 중증 피부 반응의 이전 병력

[0273] 106. 레날리도마이드 또는 탈리도마이드 치료에 의한 종양 용해 증후군의 과거 병력

[0274] 107. 혈청 크레아티닌 >1.5×정상 상한(ULN) 및/또는 콕크로프트-골트 공식을 사용한 레날리도마이드 부문에 대한 계산된 크레아티닌 청소율 <61 mL/분(또는 레날리도마이드 25 mg QD 용량에 대한 국가 패키지 삽입물에 따라서, 그러나 < 61 mL/분보다 낮지 않은)

[0275] 108. 혈전색전증의 위험이 있고 이에 대한 예방 조치를 취하지 않으려는 환자.

[0276] 109. 경구용 레날리도마이드의 흡수를 현저하게 변화시킬 수 있는 위장관(GI) 기능 장애 또는 GI 질병(예를 들어, 궤양성 질병, 조절되지 않는 메스꺼움, 구토, 설사, 흡수장애 증후군, 소장 절제 또는 등급 2 이상의 이전 요법으로 인한 GI-관련 독성의 존재).

[0277] 110. 레날리도마이드 치료 중 및 레날리도마이드 중단 후 4주 동안 헌혈하지 않는 데 동의할 수 없거나 동의하지 않는 경우(태아가 레날리도마이드에 노출되어서는 안 되는 임신 환자에게 혈액이 제공될 수 있는 위험 때문임)

[0278] 111. 투약 일정에 따라 경구용 약물을 삼킬 수 없거나 삼킬 의사가 없는 경우.

[0279] **8.4.1.5. 목표 및 평가변수**

[0280] 모든 부문에 대한 목표 및 평가변수는 아래 표에 나와 있다.

목표(들)	평가변수(들)
1 차 목표(들) 1. 이 연구의 1 차 목표는 비호지킨 림프종 환자의 안전성과 내약성을 평가하고 VAY736 단일 작용제 및 조합물의 최대 내약 용량(MTD) 및/또는 권장 용량(RD)를 확인하는 것이다	**1 차 목표(들)에 대한 평가변수(들)** 안전성: • DLT 발생률(용량 증량만 해당) • AE 및 심각한 유해 사례(SAE)의 발생률 및 중증도, 실험실 값의 변화, 활력 징후 및 NCI CTCAE v5.0 에 따라 등급이 매겨진 ECG 내약성 • 용량 중단, 감소 및 용량 강도
2 차 목표(들) VAY736 단일 작용제 및 조합 요법의 항종양 활성을 평가하기 위함	**2 차 목표(들)에 대한 평가변수(들)** 전체 반응률(ORR), 최대 전체 반응률(BOR), 무진행 생존(PFS), 반응 기간(DOR), 및 루가노 분류에 의한 (FDG-PET CT 스캔) 진행 시간(TTP))
VAY736 단일 작용제 및 조합 파트너의 약동학을 평가하기 위함	VAY736 의 혈청 농도 및 각 조합 파트너의 혈장 농도 및 도출된 PK 매개변수
VAY736 및 조합물의 면역원성을 평가하기 위함	기준선 및 기준선 후 시점에서의 항약물 항체(ADA) 유병률

[0281]

[0282] **8.5. 실시예 5: 마우스에서 이아날루맙에 의한 정상 B 세포의 고갈**

[0283] 마우스의 건강한 B-세포 수준에 대한 이아날루맙의 효과를 반복 투여 독성 연구에서 평가하였다.

[0284] **8.5.1. 재료 및 방법**

[0285] CD-1 마우스에 13주 동안 매주 정맥내 투여에 의해 0 mg/kg 또는 100 mg/kg의 이아날루맙을 투여한 후, 11주의 회복 기간을 두었다.

[0286] **8.5.2. 결과**

[0287] 100 mg/kg의 이아날루맙을 투여한 CD-1 마우스에서, 70 내지 90%의 성숙한 B 세포 고갈이 관찰되었다. B 세포 수준은 회복 기간 동안 회복되었다.

[0288] **8.6. 실시예 6: 시노몰구스 원숭이에서 이아날루맙에 의한 정상 B 세포의 고갈**

[0289] 사이노몰구스 원숭이에서 이아날루맙을 사용하여 상승 단일 i.v. 용량 범위 발견(DRF), 독성 및 TK/PD 연구 및 3건의 반복 투여 독성 연구가 수행되었다. 연구에서 B 세포 수준을 평가했다.

[0290] 단일 용량 연구에서, 0.4 mg/kg 이상의 용량의 이아날루맙은 B 세포의 고갈을 유도했다. 이아날루맙은 내약성이 우수했다.

[0291] 3건의 반복 투약 연구에 걸쳐, B 세포 고갈이 모든 투약 수준에서 관찰되었다.

[0292] 종합하면, 마우스 및 시노몰구스 원숭이 연구는 이아날루맙이 생체내에서 건강한 B-세포를 고갈시킨다는 것을 보여준다. 인간의 건강한 B 세포에 대한 이아날루맙의 유사한 효과가 예상된다.

[0293] **9. 특정 구현예, 참조 인용**

[0294] 다양한 특정 구현예가 예시되고 기재되었지만, 본 개시내용(들)의 사상 및 범주를 벗어나지 않고 다양한 변경이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 본 개시내용은 아래에 제시된 번호가 매겨진 구현예에 의해 예시된다.

[0295] 1. 치료를 필요로 하는 대상체에서 B 세포 악성종양의 치료에 사용하기 위한 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편으로서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 치료적 유효 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0296] 2. 구현예 1에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 각각 서열번호 3, 서열번호 4 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 6, 서열번호 7 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0297] 3. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0298] 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 이아날루맙 또는 이의 결합 단편인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0299] 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 0.1 mg/kg 내지 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0300] 6. 구현예 5에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 1 mg/kg 내지 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0301] 7. 구현예 5에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 5 mg/kg 내지 15 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0302] 8. 구현예 5에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 10 mg/kg 내지 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0303] 9. 구현예 5에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 1 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0304] 10. 구현예 5에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 3 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0305] 11. 구현예 5에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 6 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0306] 12. 구현예 5에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 9 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0307] 13. 구현예 5에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 12 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0308] 14. 구현예 5에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0309] 15. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 이를 필요로 하는 대상체에게 2주마다(+/- 3 일) 1회 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0310] 16. 구현예 15에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 3일 및 15일 +/- 3일에 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0311] 17. 구현예 15에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 2일 및 15일 +/- 2일에 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0312] 18. 구현예 15에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 1일 및 15일 +/- 1일에 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0313] 19. 구현예 15에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 및 15일에 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0314] 20. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 이를 필요로 하는 대

상체에게 매주(+/- 3 일) 1회 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0315] 21. 구현예 20에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 3일, 8 +/- 3일, 15일 +/- 3일 및 22일 +/- 3일에 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0316] 22. 구현예 20에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 2일, 8 +/- 2일, 15일 +/- 2일 및 22일 +/- 2일에 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0317] 23. 구현예 20에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 1일, 8일 +/- 1일, 15일 +/- 1일 및 22일 +/- 1일에 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0318] 24. 구현예 20에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일, 8일, 15일 및 22일에 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0319] 25. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 이를 필요로 하는 대상체에게 4주마다(+/- 3 일) 1회 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0320] 26. 구현예 25에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 3일에 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0321] 27. 구현예 26에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 2일에 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0322] 28. 구현예 26에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 1일에 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0323] 29. 구현예 20에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일에 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0324] 30. 구현예 15 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 12회 이상의 28일 주기로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0325] 31. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 이를 필요로 하는 대상체에게 정맥내 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0326] 32. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 B 세포 악성종양에 대한 단독요법으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0327] 33. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 하나 이상의 추가 작용제와 조합하여 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0328] 34. 구현예 33에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 작용제가 면역조절 이미드 약물(IMiD)을 포함하는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0329] 35. 구현예 34에 있어서, 상기 IMiD는 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 탈리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 포말리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이베르도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0330] 36. 구현예 34에 있어서, 상기 IMiD는 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0331] 37. 구현예 36에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 2.5 mg 내지 25 mg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0332] 38. 구현예 37에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 2.5 mg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0333] 39. 구현예 37에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 5 mg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0334] 40. 구현예 37에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 15 mg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0335] 41. 구현예 37에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 20 mg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0336] 42. 구현예 37에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 25 mg의 용량으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0337] 43. 구현예 36 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 이를 필요로 하는 대상체에게 매일 1회 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0338] 44. 구현예 36 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 이를 필요로 하는 대상체에게 경구로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0339] 45. 구현예 36 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 28일 주기의 1일 내지 21일에 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0340] 46. 구현예 45에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 최대 12 주기까지 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0341] 47. 구현예 46에 있어서, 레날리도마이드 또는 약제학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 단일 요법으로 투여되는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0342] 48. 구현예 33 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 작용제는 항구토제를 포함하는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0343] 49. 구현예 33 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 작용제는 지사제를 포함하는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0344] 50. 치료적 유효 용량의 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, B 세포 악성종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

[0345] 51. 구현예 50에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 각각 서열번호 3, 서열번호 4 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 6, 서열번호 7 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는, 방법.

[0346] 52. 구현예 50 또는 구현예 51에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

[0347] 53. 구현예 50 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 이아날루맙 또는 이의 결합 단편인, 방법.

[0348] 54. 구현예 50 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 0.1 mg/kg 내지 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0349] 55. 구현예 54에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 1 mg/kg 내지 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0350] 56. 구현예 54에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 5 mg/kg 내지 15 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0351] 57. 구현예 54에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 10 mg/kg 내지 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0352] 58. 구현예 54에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 1 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0353] 59. 구현예 54에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 3 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0354] 60. 구현예 54에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 6 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0355] 61. 구현예 54에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 9 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0356] 62. 구현예 54에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 12 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0357] 63. 구현예 54에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0358] 64. 구현예 50 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 대상체에게 2주마다 (+/- 3 일) 1회 투여되는, 방법.

[0359] 65. 구현예 64에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 3일 및 15일 +/- 3일에 투여되는, 방법.

[0360] 66. 구현예 64에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 2일 및 15일 +/- 2일에 투여되는, 방법.

[0361] 67. 구현예 64에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 1일 및 15일 +/- 1일에 투여되는, 방법.

[0362] 68. 구현예 64에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 및 15일에 투여되는, 방법.

[0363] 69. 구현예 50 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 대상체에게 매주 (+/- 3 일) 1회 투여되는, 방법.

[0364] 70. 구현예 69에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 3일, 8 +/- 3일, 15일 +/- 3일 및 22일 +/- 3일에 투여되는, 방법.

[0365] 71. 구현예 69에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 2일, 8 +/- 2일, 15일 +/- 2일 및 22일 +/- 2일에 투여되는, 방법.

[0366] 72. 구현예 69에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 1일, 8일 +/- 1일, 15일 +/- 1일 및 22일 +/- 1일에 투여되는, 방법.

[0367] 73. 구현예 69에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일, 8일, 15일 및 22일에 투여되는, 방법.

[0368] 74. 구현예 50 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 이를 필요로 하는 대상체에게 4주마다(+/- 3 일) 1회 투여되는, 방법.

[0369] 75. 구현예 74에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 3일에 투여되는, 방법.

[0370] 76. 구현예 74에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 2일에 투여되는, 방법.

[0371] 77. 구현예 74에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일 +/- 1일에 투여되는, 방법.

[0372] 78. 구현예 74에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 28일 투약 주기의 1일에 투여되는, 방법.

[0373] 79. 구현예 64 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 12회 이상의 28일 주기로 투여되는, 방법.

[0374] 80. 구현예 50 내지 79 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 대상체에게 정맥내 투여되는, 방법.

[0375] 81. 구현예 50 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 B 세포 악성종양에 대한 단독요법으로 투여되는, 방법.

[0376] 82. 구현예 50 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 하나 이상의 추가 작용제와 조합하여 투여되는, 방법.

[0377] 83. 구현예 82에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 작용제가 면역조절 이미드 약물(IMiD)을 포함하는, 방법.

[0378] 84. 구현예 83에 있어서, 상기 IMiD는 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 탈리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 포말리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이베르도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법.

[0379] 85. 구현예 84에 있어서, 상기 IMiD는 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법.

[0380] 86. 구현예 85에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 대상체에게 2.5 mg 내지 25 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0381] 87. 구현예 86에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 대상체에게 2.5 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0382] 88. 구현예 86에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 대상체에게 5 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0383] 89. 구현예 86에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 대상체에게 10 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0384] 90. 구현예 86에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 대상체에게 15 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0385] 91. 구현예 86에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 대상체에게 20 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0386] 92. 구현예 86에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 대상체에게 25 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0387] 93. 구현예 85 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 대상체에게 매일 1회 투여되는, 방법.

[0388] 94. 구현예 85 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 대상체에게 경구로 투여되는, 방법.

[0389] 95. 구현예 85 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 대상체에게 28일 투여 주기의 1일 내지 21일에 투여되는, 방법.

[0390] 96. 구현예 95에 있어서, 상기 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 최대 12 주기까지 투여되는, 방법.

[0391] 97. 구현예 96에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 레날리도마이드 또는 약제학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 단일 요법으로 투여되는, 방법.

[0392] 98. 구현예 82 내지 97 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 작용제는 항구토제를 포함하는, 방법.

[0393] 99. 구현예 82 내지 98 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 작용제는 지사제를 포함하는, 방법.

[0394] 100. 구현예 82 내지 99 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0395] 101. (i) 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편 및 (ii) 하나 이상의 추가 작용제를 포함하는 조합물.

[0396] 102. 구현예 101에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 각각 서열번호 3, 서열번호 4 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 6, 서열번호 7 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는, 조합물.

[0397] 103. 구현예 101 또는 구현예 102에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 조합물.

[0398] 104. 구현예 101 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 이아날루맙 또는 이의 결합 단편인, 조합물.

[0399] 105. 구현예 101 내지 104 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편 및 하나 이상의 추가 작용제가 별개의 약제학적 조성물로 제형화되는, 조합물.

[0400] 106. 구현예 101 내지 105 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 작용제가 면역조절 이미드 약물(IMiD)을 포함하는, 조합물.

[0401] 107. 구현예 106에 있어서, 상기 IMiD는 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 탈리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 포말리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이베르도마이드

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 조합물.

[0402] 108. 구현예 107에 있어서, 상기 IMiD는 레날리도마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 조합물.

[0403] 109. 구현예 101 내지 108 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 작용제는 항구토제를 포함하는, 조합물.

[0404] 110. 구현예 101 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 작용제는 지사제를 포함하는, 조합물.

[0405] 111. 구현예 101 내지 110 중 어느 하나에 있어서, 이를 필요로 하는 대상체에서 B 세포 악성종양의 치료에 사용하기 위한 조합물.

[0406] 112. B 세포 악성종양을 앓는 대상체를 치료하기 위한 약제 제조에서의 항-BAFFR 항체의 용도로서, 선택적으로 상기 약제는 하나 이상의 추가 작용제와 조합하여 투여하기 위한 것이고, 선택적으로 하나 이상의 추가 작용제는 구현예 34 내지 49 중 어느 하나에 기재된 추가 작용제인, 용도.

[0407] 113. B 세포 악성종양을 앓는 대상체를 치료하기 위한 약제 제조에서의 추가 작용제의 용도로서, 선택적으로 상기 약제는 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편과 조합하여 투여하기 위한 것이고, 선택적으로 하나 이상의 추가 작용제는 구현예 34 내지 49 중 어느 하나에 기재된 추가 작용제인, 용도.

[0408] 114. 구현예 112 또는 구현예 113에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편은 구현예 2 내지 4 중 어느 하나에 기재된 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편인, 용도.

[0409] 115. 구현예 112 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 및/또는 하나 이상의 추가 작용제가 구현예 50 내지 100 중 어느 하나의 방법에 따른 투여를 위해 제형화되는, 용도.

[0410] 116. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 혈액암인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0411] 117. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 악성 림프증식성 병태인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0412] 118. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 형질 세포 질병인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0413] 119. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 급성 백혈병인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0414] 120. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 B 세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0415] 121. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 B 세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0416] 122. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 비-호지킨 림프종(NHL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0417] 123. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 비-호지킨 림프종(NHL)인인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0418] 124. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0419] 125. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서,

상기 B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0420] 126. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 여포성 림프종(FL)이고, 선택적으로 FL은 소세포 FL 또는 대세포 FL인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0421] 127. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 여포성 림프종(FL)이고, 선택적으로 FL은 소세포 FL 또는 대세포 FL인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0422] 128. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 맨틀 세포 림프종(MCL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0423] 129. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 맨틀 세포 림프종(MCL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0424] 130. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0425] 131. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0426] 132. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 버킷 림프종인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0427] 133. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 림프형질세포 림프종(발덴스트롬 마크로글로불린혈증)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0428] 134. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 MALT 림프종(점막-연관 림프 조직 림프종)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0429] 135. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 변연부 림프종(MZL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0430] 136. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 결절외 변연부 림프종(EMZL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0431] 137. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 결절 변연부 B-세포 림프종(NZML)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0432] 138. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 비장 변연부 B-세포 림프종(SMZL)인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0433] 139. 구현예 122 내지 138 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 적어도 하나의 이전 방식의 표준 치료 요법에 실패한, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0434] 140. 구현예 139에 있어서, 상기 대상체는 5개까지의 이전 방식의 표준 치료 요법에 실패한, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물, 또는 용도.

[0435] 141. 구현예 139 또는 구현예 140에 있어서, 상기 대상체는 하나의 이전 방식의 표준 치료 요법에 실패한, 항-

BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0436] 142. 구현예 139 또는 구현예 140에 있어서, 상기 대상체는 2개의 이전 방식의 표준 치료 요법에 실패한, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0437] 143. 구현예 139 또는 구현예 140에 있어서, 상기 대상체는 3개의 이전 방식의 표준 치료 요법에 실패한, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0438] 144. 구현예 139 또는 구현예 140에 있어서, 상기 대상체는 4개의 이전 방식의 표준 치료 요법에 실패한, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0439] 145. 구현예 139 또는 구현예 140에 있어서, 상기 대상체는 5개의 이전 바식의 표준 치료 요법에 실패한, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0440] 146. 구현예 139 내지 145 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 이전 방식의 치료 표준 요법은 항-CD20 요법을 포함하는, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합뭉 또는 용도.

[0441] 147. 구현예 146에 있어서, 상기 항 CD20 치료제는 리툭시맙인, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0442] 148. 구현예 139 내지 147 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 하나 이상의 다른 승인된 요법에 대해 과민성이거나 부적격인, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0443] 149. 구현예 148에 있어서, 상기 하나 이상의 다른 승인된 요법은 자가 줄기 세포 이식(ASCT)을 포함하는, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0444] 150. 구현예 139 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 CAR 조성물에 대한 비-반응자인, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0445] 151. 구현예 150에 있어서, 상기 CAR 조성물은 항-CD19 CAR 조성물인, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0446] 152. 구현예 150 또는 구현예 151에 있어서, 상기 CAR 조성물은 CTL019, 티사젠레클류셀, 악시캅타젠 실로류셀, 브렉수캅타젠 오토류셀 또는 리소캅타젠 마라류셀을 포함하는, 항-BAFFR 항체 또는 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0447] 153. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 호지킨 림프종인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0448] 154. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 다발성 골수종인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0449] 155. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 털상 세포 백혈병인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0450] 156. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 원발성 삼출성 림프종인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0451] 157. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 B 세포 전림프구성 백혈병인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0452] 158. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성 종양은 형질모세포성 림프종인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0453] 159. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 하나에서, 상기 B 세포 악성종양은 여포성 중심 림프종인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0454] 160. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 전구체 B-림프아구성 백혈병인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또

는 용도.

[0455] 161. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성종양은 고-등급 B-세포 림프종인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0456] 162. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 또는 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 B 세포 악성 종양은 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0457] 163. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 구현예 112 내지 115 구현예, 또는 116 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 자가 줄기 세포 이식(ASCT) 요법에 부적격인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0458] 164. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 구현예 112 내지 115 구현예, 또는 116 내지 163 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 CAR-T 요법에 부적격인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0459] 165. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 구현예 112 내지 115 구현예, 또는 116 내지 164 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 섹션 8.4.1.3에 제시된 제외 기준 중 임의의 것을 충족하지 않는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0460] 166. 구현예 1 내지 49, 구현예 50 내지 100, 구현예 111, 구현예 112 내지 115 구현예, 또는 116 내지 165 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 섹션 8.4.1.4에 제시된 제외 기준 중 임의의 것을 충족하지 않는, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법, 조합물 또는 용도.

[0461] 167. 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 있거나 CRS의 위험이 있는 대상체의 치료에 사용하기 위한 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편.

[0462] 168. 치료적 유효량의 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 방법.

[0463] 169. 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 있거나 CRS의 위험이 있는 대상체를 치료하기 위한 약제 제조에서의 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편의 용도.

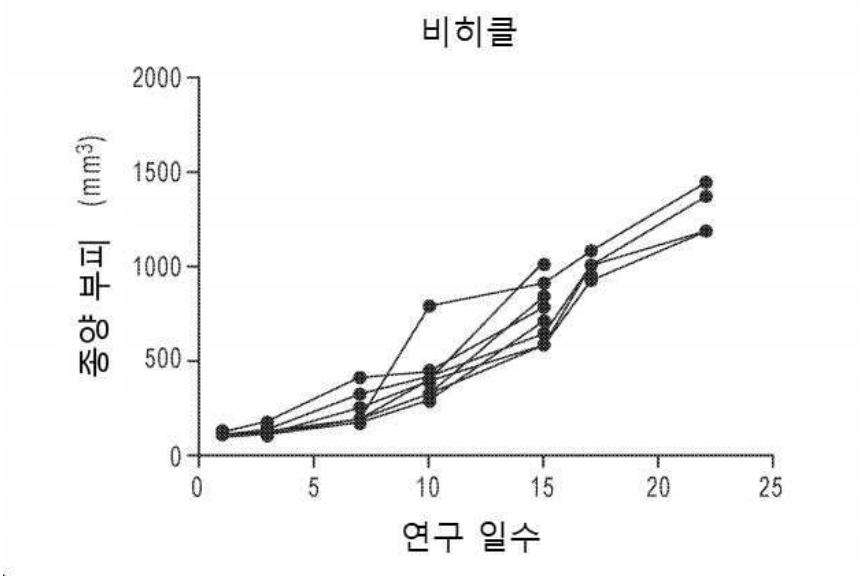
[0464] 170. 구현예 167, 구현예 168 또는 구현예 169에 있어서, 상기 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편이 구현예 2 내지 4 중 어느 하나에 기재된 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편인, 항-BAFFR 항체 또는 이의 결합 단편, 방법 또는 용도.

[0465] **10. 참조에 의한 통합**

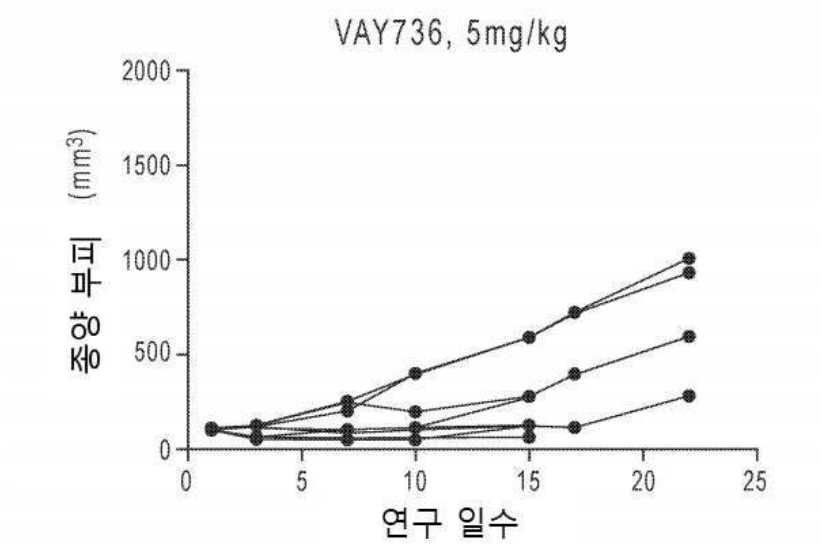
[0466] 각각의 개별 간행물, 특허, 특허 출원 또는 기타 문서가 개별적으로 모든 목적을 위해 참조로 포함되는 것으로 개별적으로 표시된 것처럼 본 출원에 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 기타 문서는 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 포함된다. 본 명세서에 포함된 하나 이상의 참조 문헌의 교시와 본 개시 내용 사이에 불일치가 있는 경우, 본 명세서의 교시가 사용된다.

도면

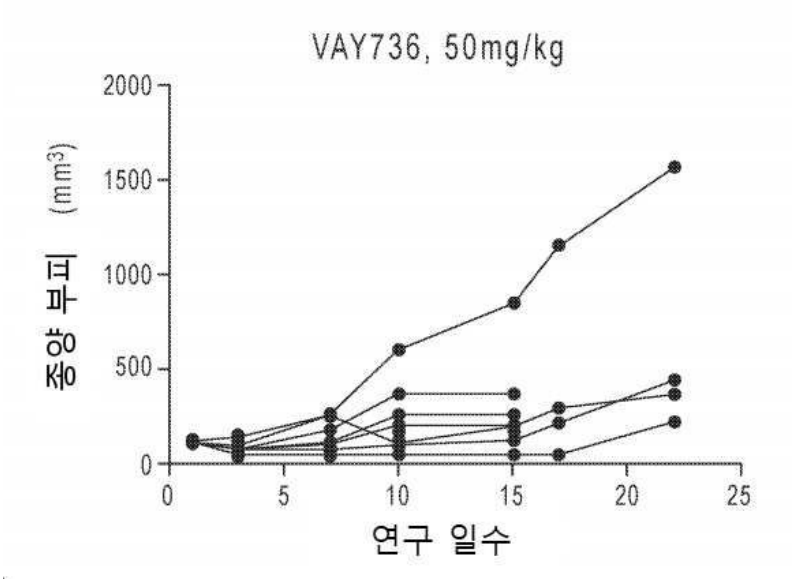
도면1a


비히클
종양 부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
연구 일수

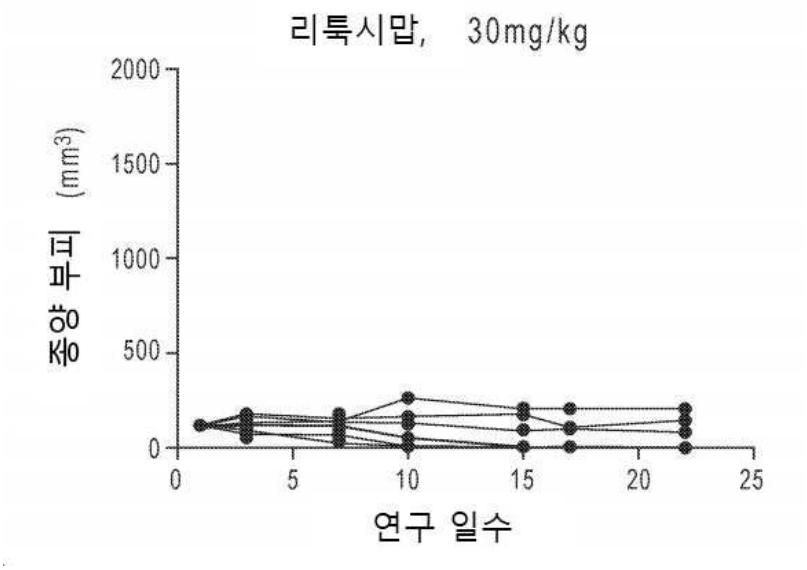
도면1b


VAY736, 5mg/kg
종양 부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
연구 일수

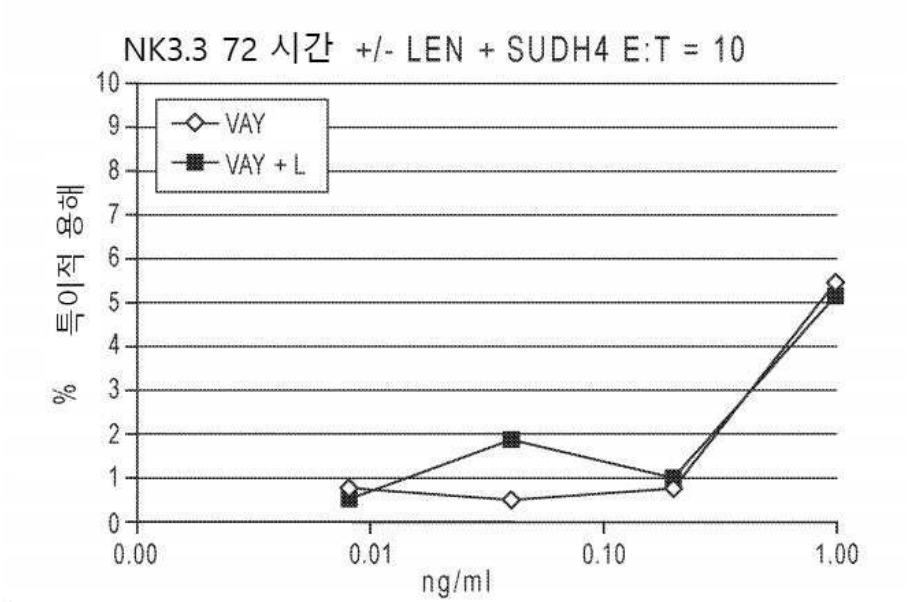
도면1c


VAY736, 50mg/kg
종양 부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
연구 일수

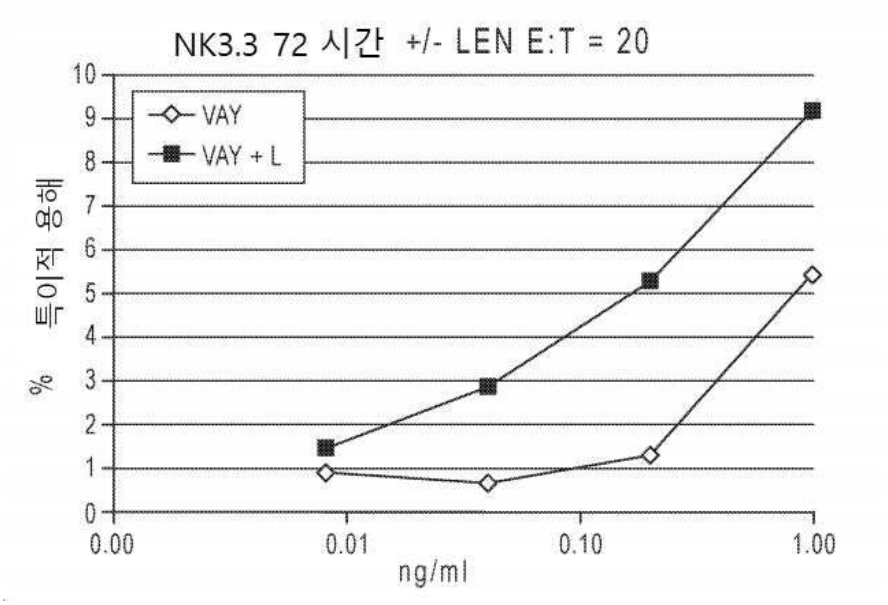
도면1d


리툭시맙, 30mg/kg
종양 부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
연구 일수

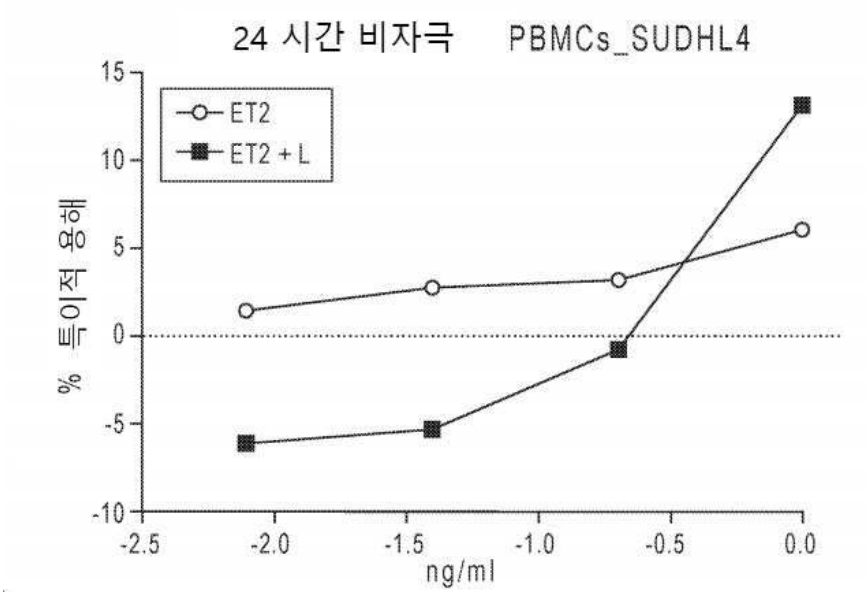
도면2a


NK3.3 72 시간 +/- LEN + SUDH4 E:T = 10
VAY
VAY + L
% 특이적 용해
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0.00
0.01
0.10
1.00
ng/ml

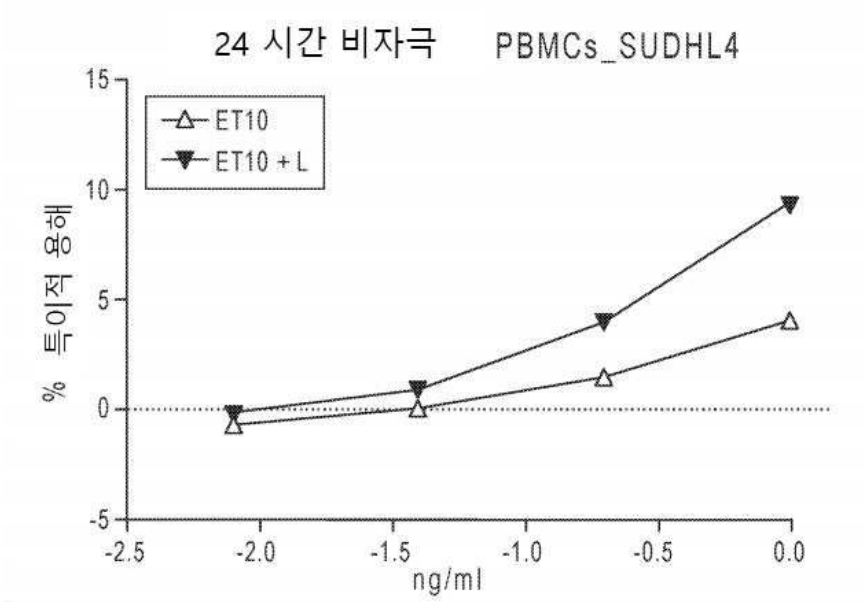
도면2b


NK3.3 72 시간 +/- LEN E:T = 20
VAY
VAY + L
% 특이적 용해
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0.00
0.01
0.10
1.00
ng/ml

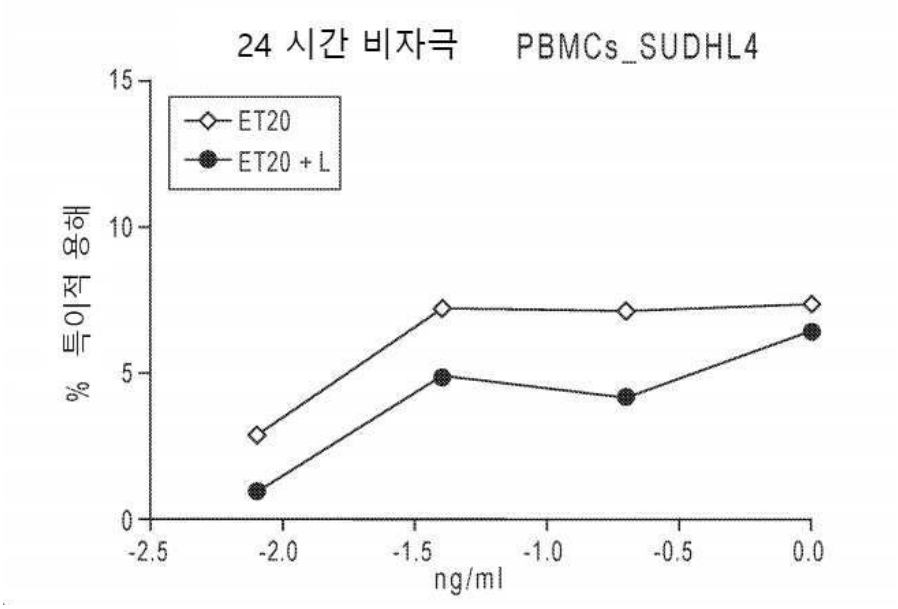
도면3a


24 시간 비자극
PBMCs_SUDHL4
ET2
ET2 + L
% 특이적 용해
15
10
5
0
-5
-10
-2.5
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
ng/ml

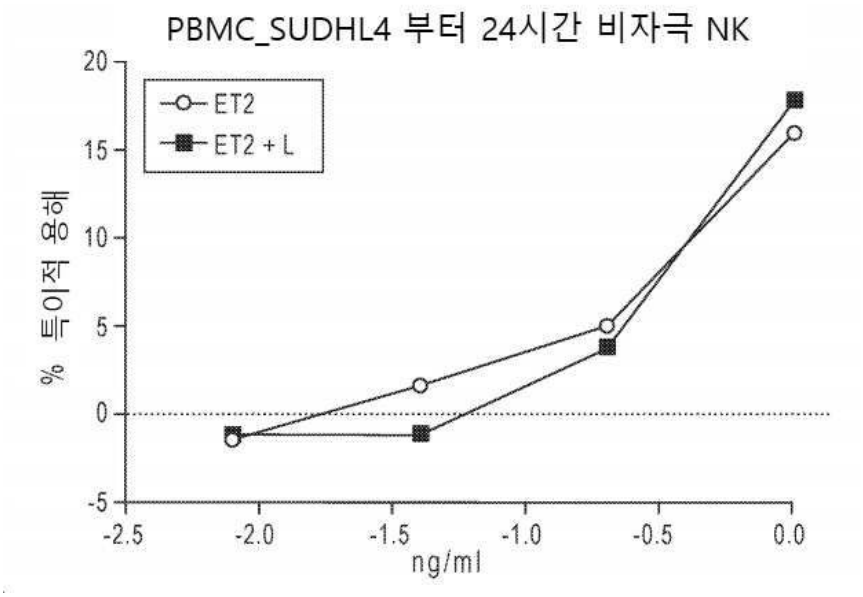
도면3b


24 시간 비자극
PBMCs_SUDHL4
ET10
ET10 + L
% 특이적 용해
15
10
5
0
-5
-2.5
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
ng/ml

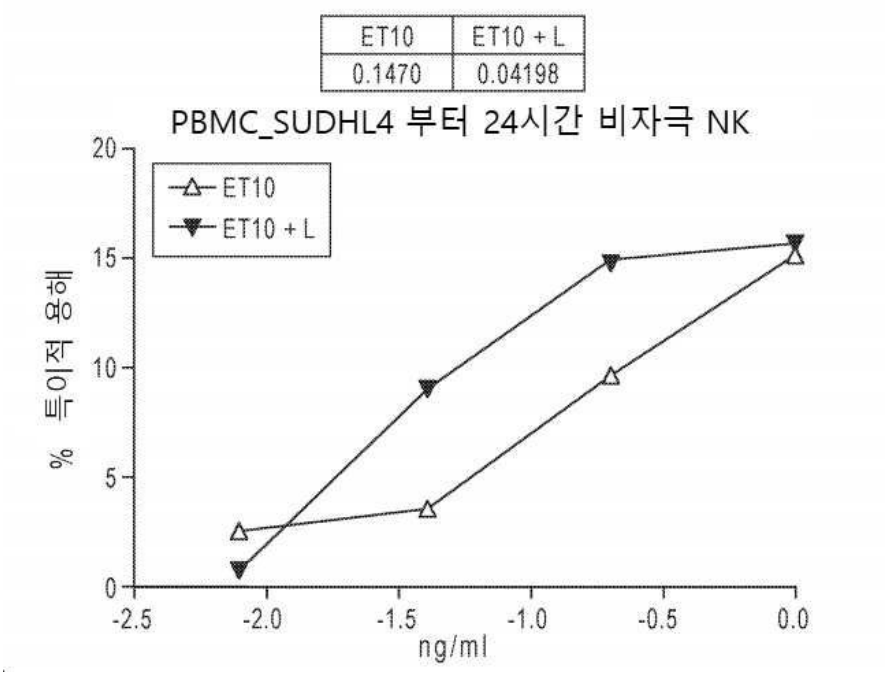
도면3c


24 시간 비자극 PBMCs_SUDHL4
ET20
ET20 + L
% 특이적 용해
15
10
5
0
-2.5
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
ng/ml

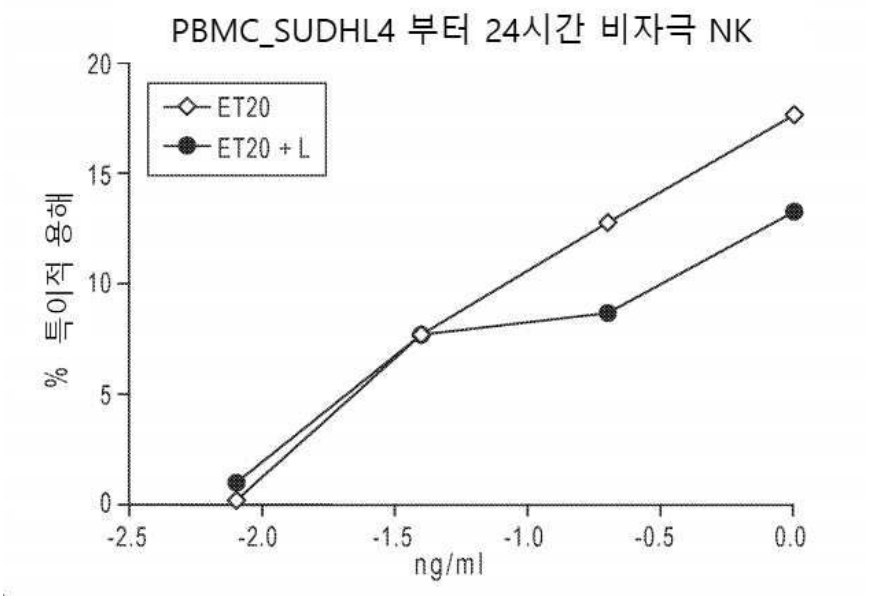
도면4a


PBMC_SUDHL4 부터 24시간 비자극 NK
ET2
ET2 + L
% 특이적 용해
20
15
10
5
0
-5
-2.5
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
ng/ml

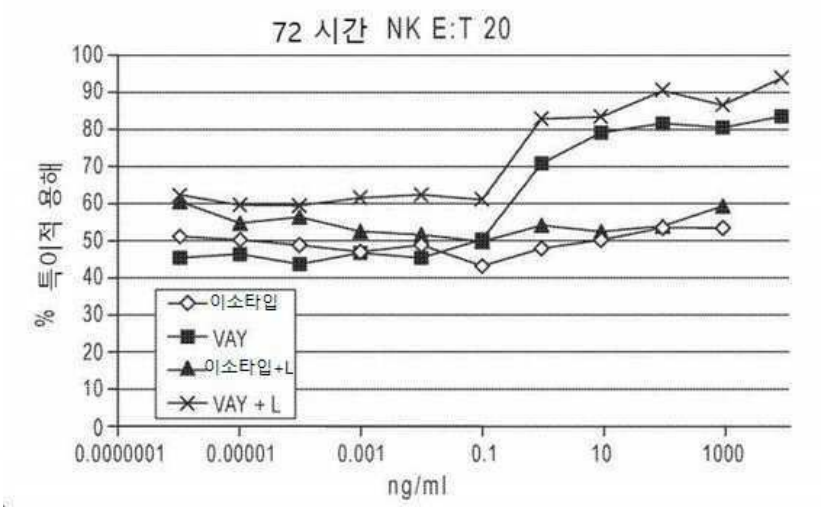
도면4b


ET10
ET10 + L
0.1470
0.04198
PBMC_SUDHL4 부터 24시간 비자극 NK
% 특이적 용해
ng/ml
20
15
10
5
0
-2.5
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
ET10
ET10 + L

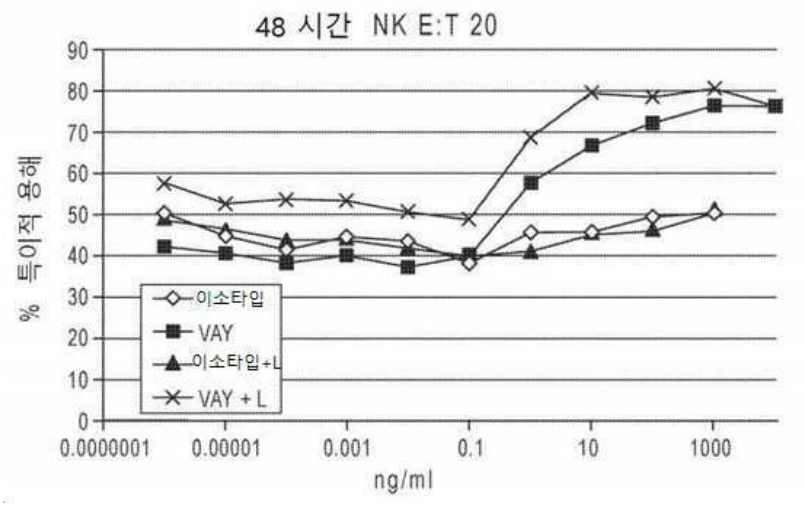
도면4c


PBMC_SUDHL4 부터 24시간 비자극 NK
% 특이적 용해
ng/ml
20
15
10
5
0
-2.5
-2.0
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
ET20
ET20 + L

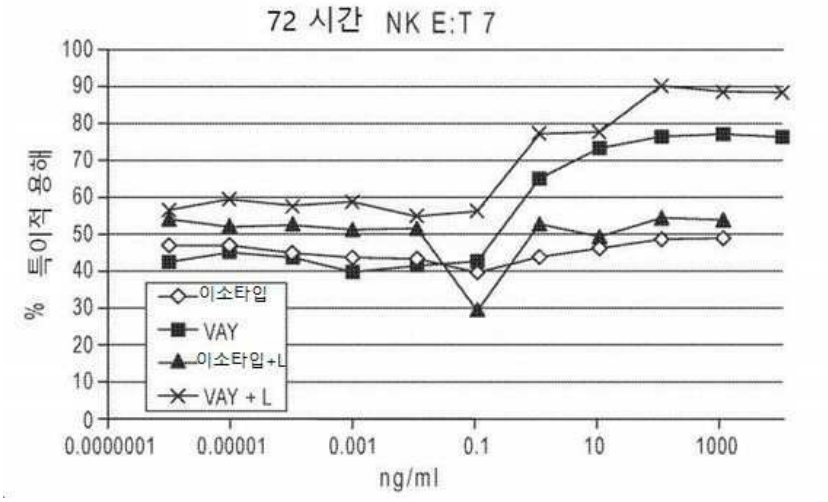
도면5a



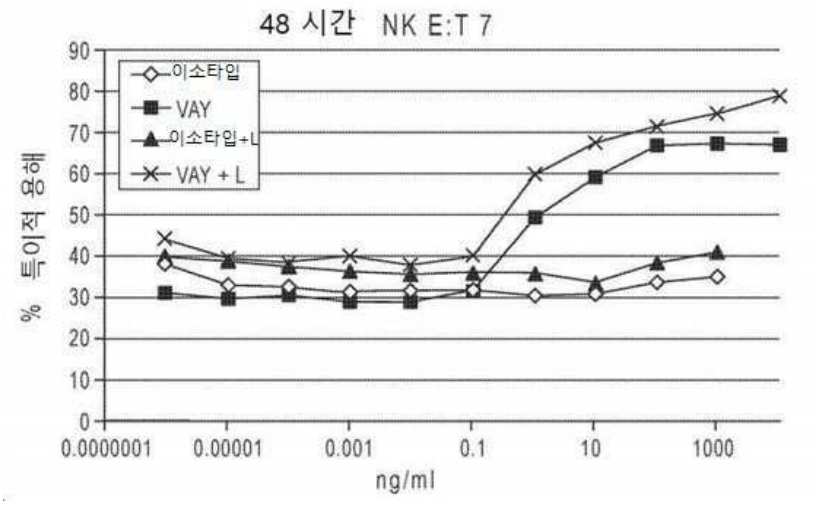
도면5b



도면5c

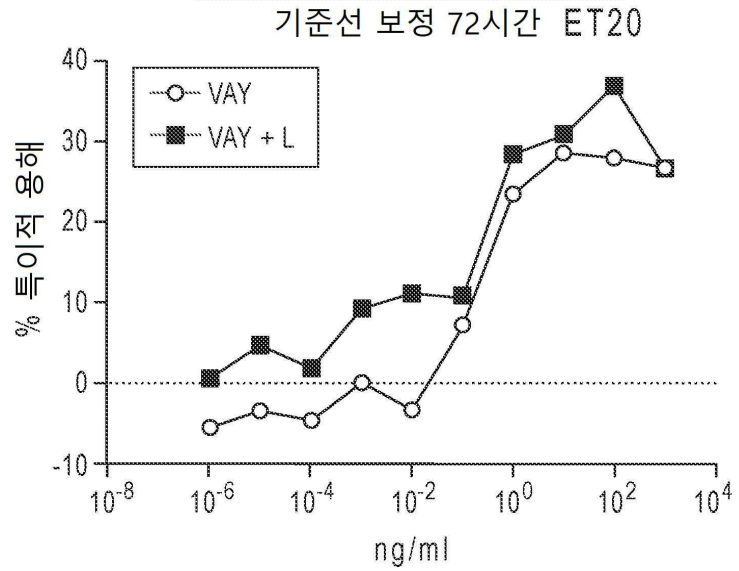


도면5d

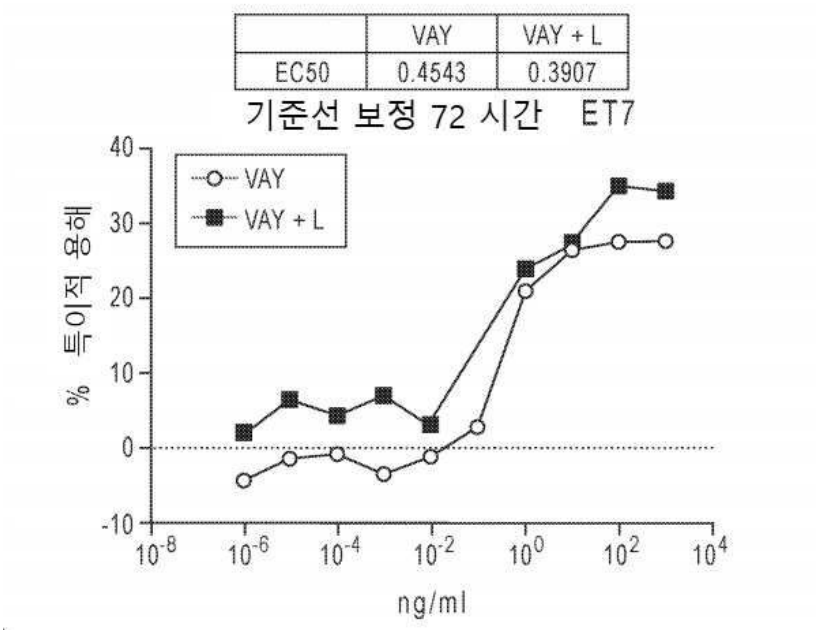


도면6a

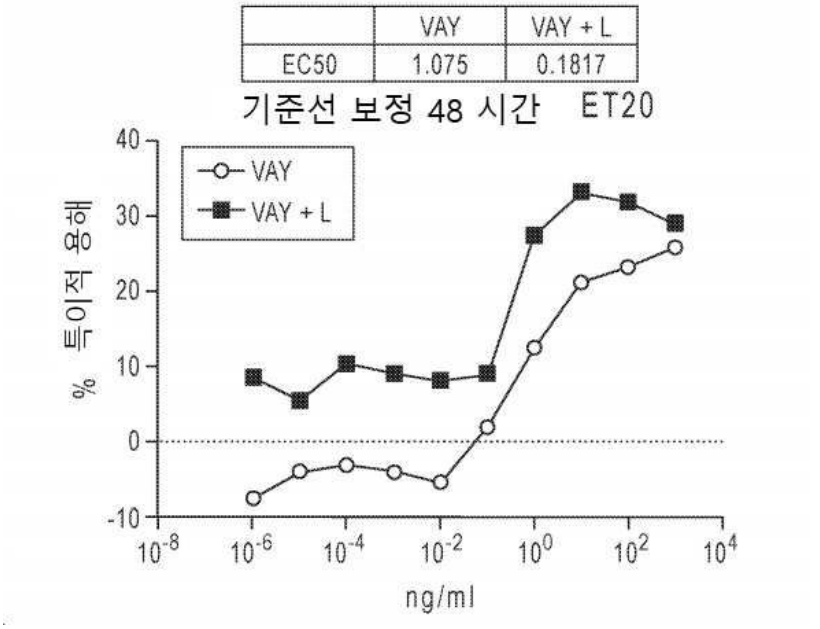
	VAY	VAY + L
EC50	0.2722	0.1333



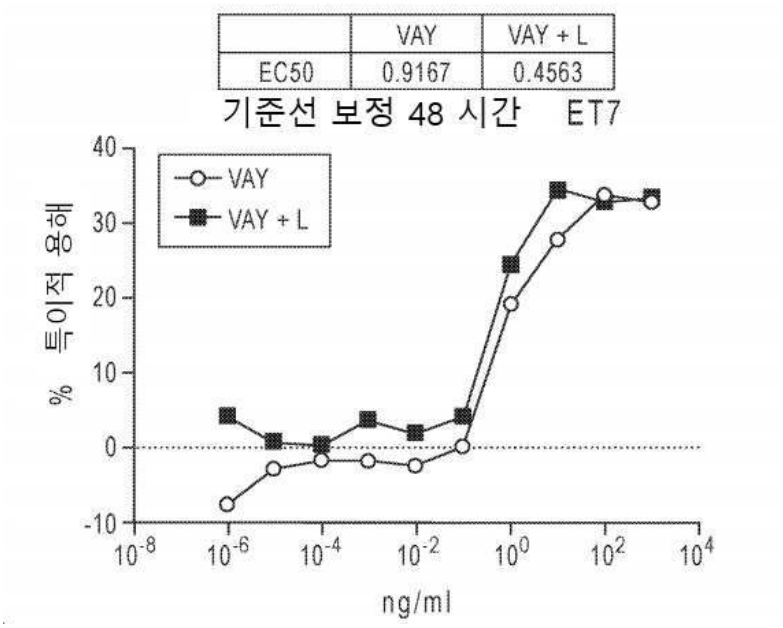
도면6b


VAY
VAY + L
EC50
0.4543
0.3907
기준선 보정 72 시간 ET7
% 특이적 용해
ng/ml

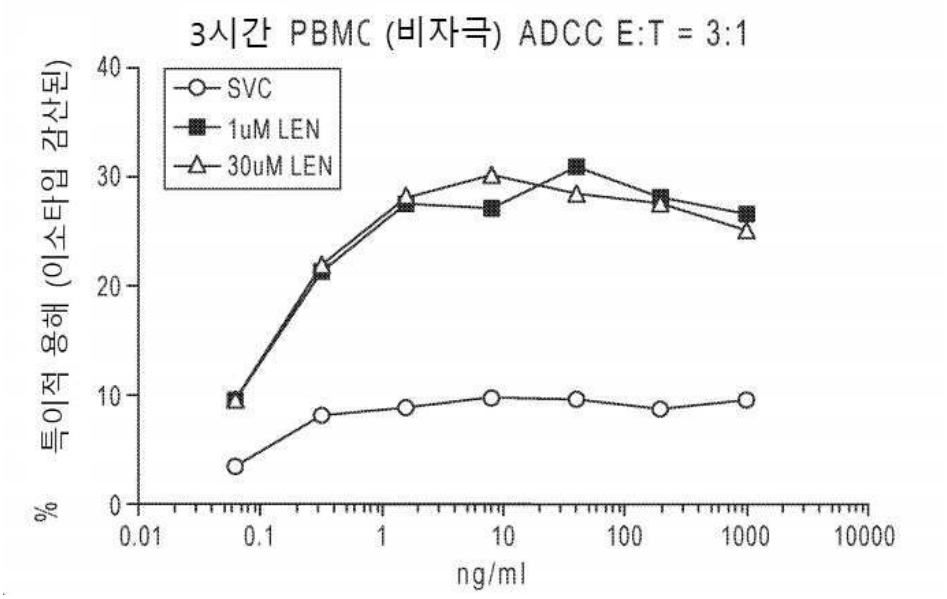
도면6c


VAY
VAY + L
EC50
1.075
0.1817
기준선 보정 48 시간 ET20
% 특이적 용해
ng/ml

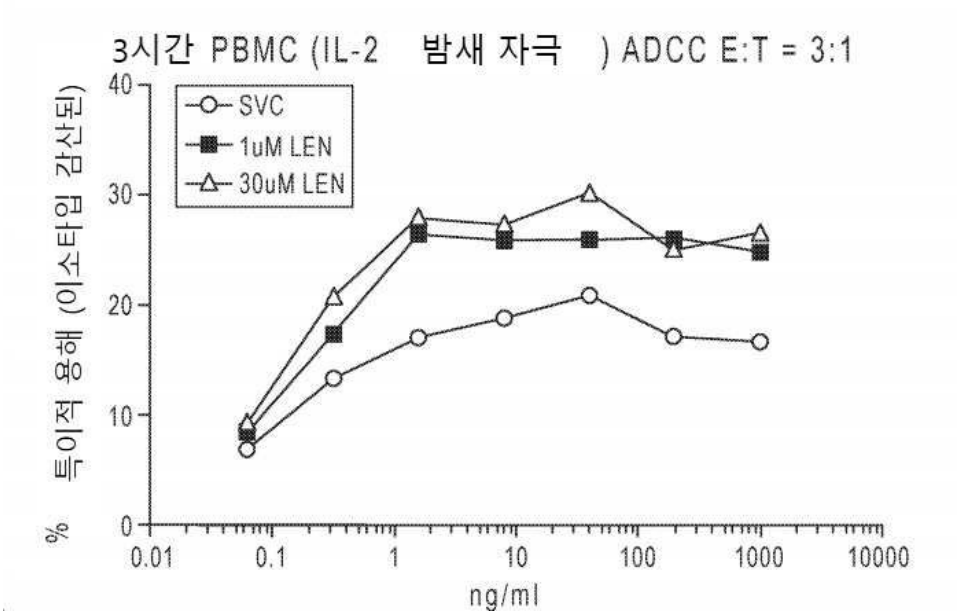
도면6d


VAY
VAY + L
EC50
0.9167
0.4563
기준선 보정 48 시간 ET7
% 특이적 용해
ng/ml

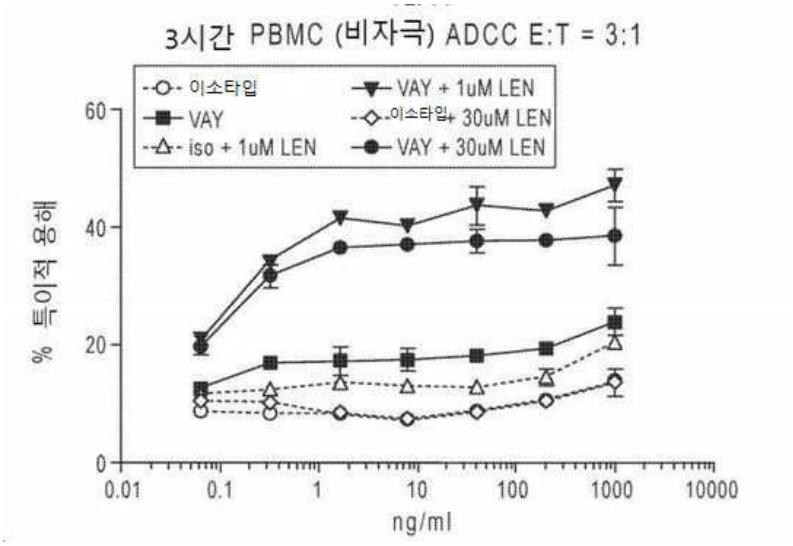
도면7a


3시간 PBMC (비자극) ADCC E:T = 3:1
SVC
1uM LEN
30uM LEN
% 특이적 용해 (이소타입 감산된)
ng/ml

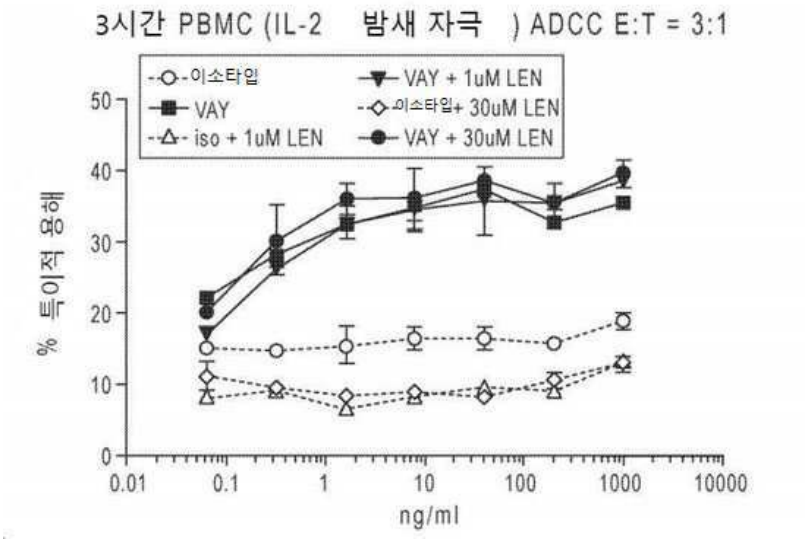
도면7b


3시간 PBMC (IL-2 밤새 자극) ADCC E:T = 3:1
% 특이적 용해 (이소타입 감산된)
SVC
1uM LEN
30uM LEN
0
10
20
30
40
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
ng/ml

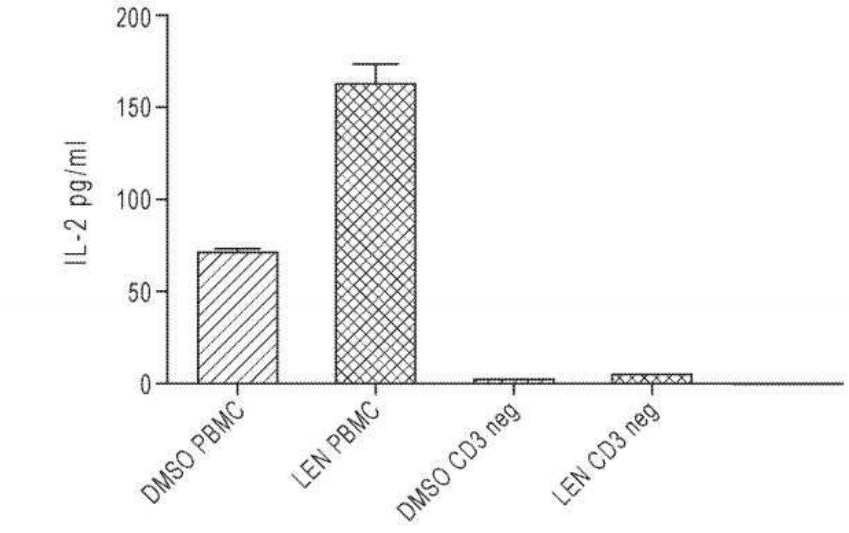
도면7c


3시간 PBMC (비자극) ADCC E:T = 3:1
% 특이적 용해
이소타입
VAY
iso + 1uM LEN
VAY + 1uM LEN
이소타입+ 30uM LEN
VAY + 30uM LEN
0
20
40
60
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
ng/ml

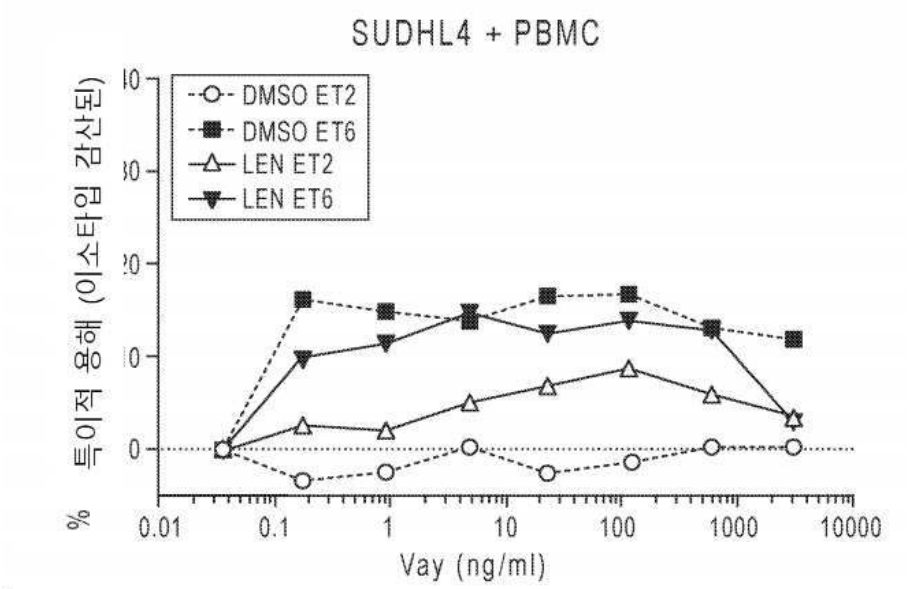
도면7d


3시간 PBMC (IL-2 밤새 자극) ADCC E:T = 3:1
이소타입
VAY
iso + 1uM LEN
VAY + 1uM LEN
이소타입+ 30uM LEN
VAY + 30uM LEN
% 특이적 용해
50
40
30
20
10
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
ng/ml

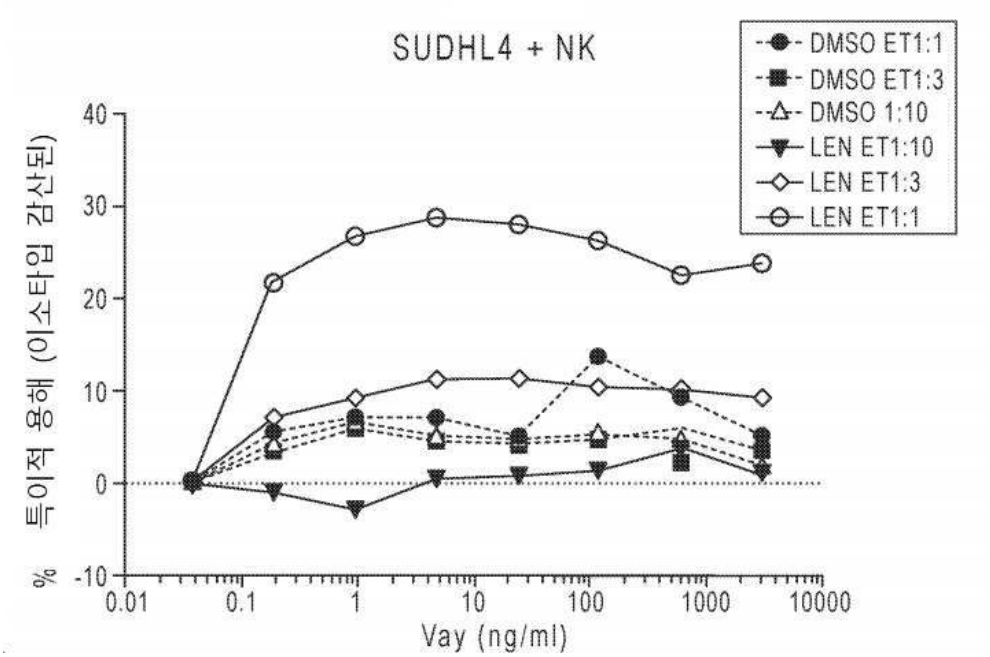
도면8


IL-2 pg/ml
200
150
100
50
0
DMSO PBMC
LEN PBMC
DMSO CD3 neg
LEN CD3 neg

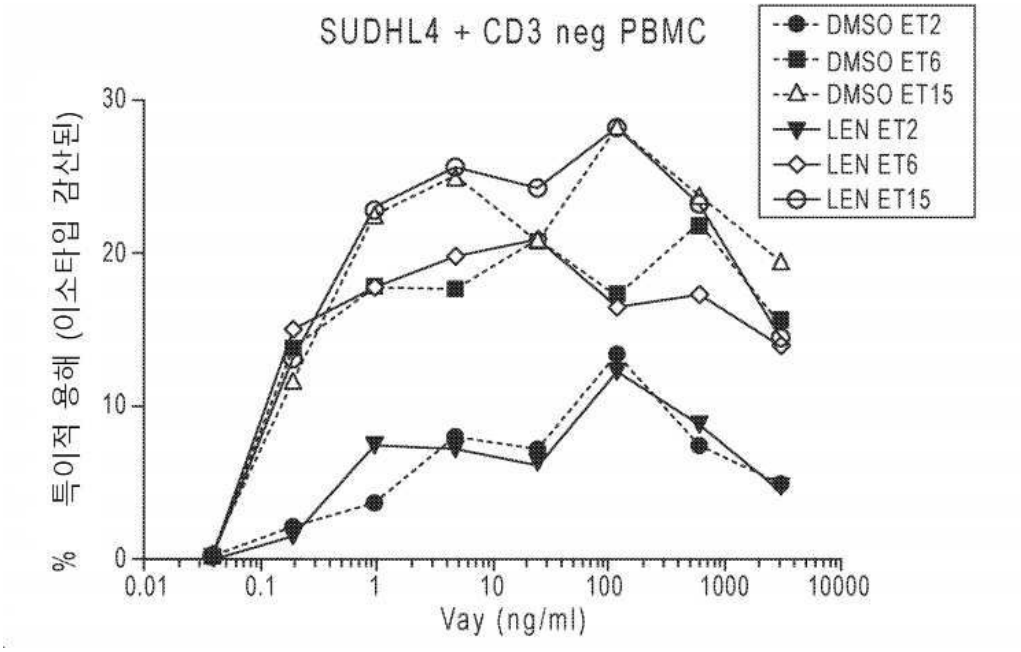
도면9a


SUDHL4 + PBMC
DMSO ET2
DMSO ET6
LEN ET2
LEN ET6
% 특이적 용해 (이소타입 감산된)
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
Vay (ng/ml)

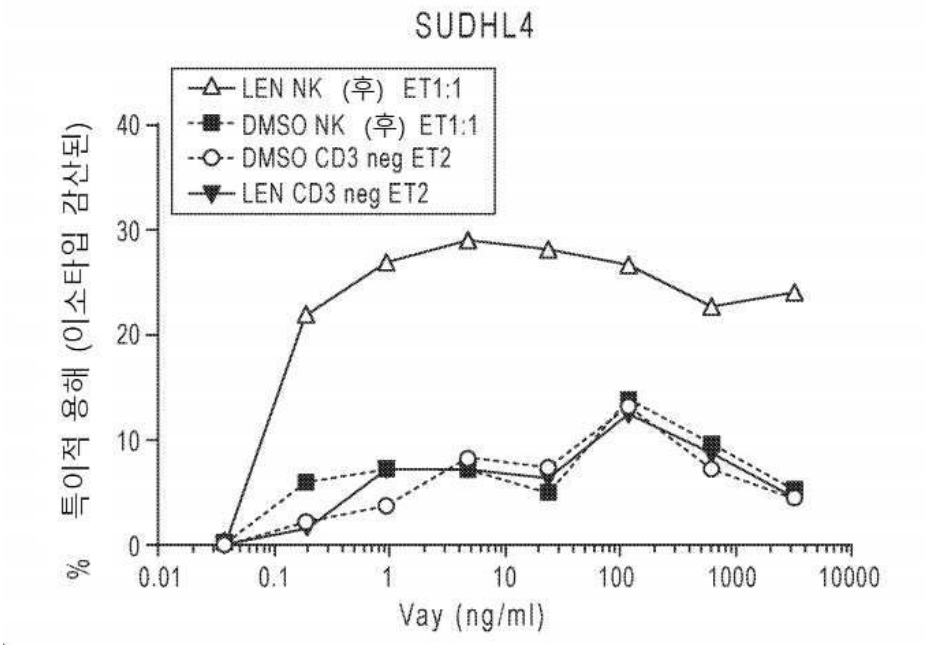
도면9b


SUDHL4 + NK
DMSO ET1:1
DMSO ET1:3
DMSO 1:10
LEN ET1:10
LEN ET1:3
LEN ET1:1
% 특이적 용해 (이소타입 감산된)
40
30
20
10
0
-10
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
Vay (ng/ml)

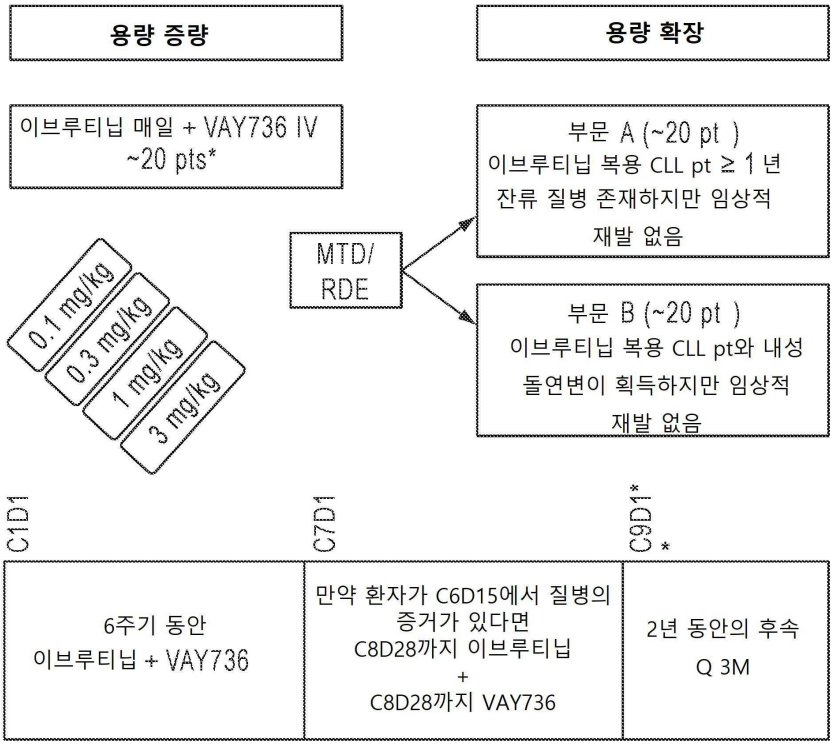
도면9c


SUDHL4 + CD3 neg PBMC
DMSO ET2
DMSO ET6
DMSO ET15
LEN ET2
LEN ET6
LEN ET15
% 특이적 용해 (이소타입 감산된)
30
20
10
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
Vay (ng/ml)

도면9d


SUDHL4
LEN NK (후) ET1:1
DMSO NK (후) ET1:1
DMSO CD3 neg ET2
LEN CD3 neg ET2
% 특이적 용해 (이소타입 감산된)
40
30
20
10
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
Vay (ng/ml)

도면10

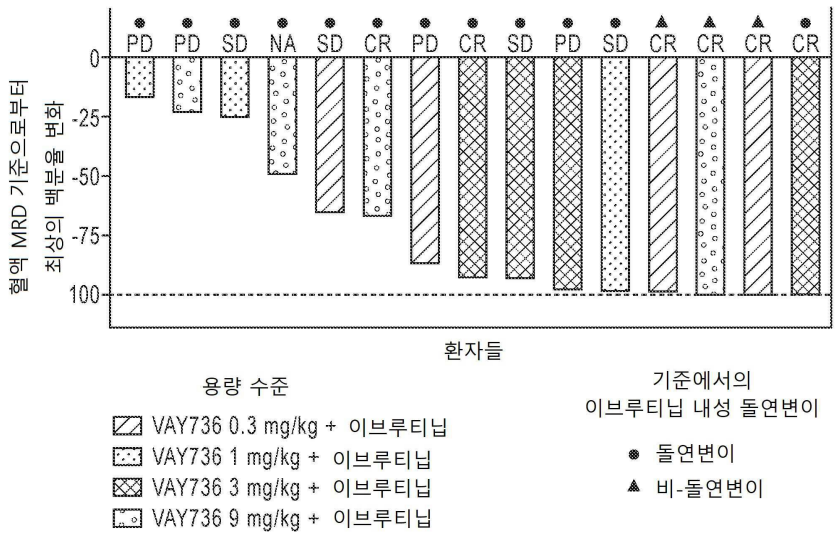


*6주기 또는 8주기 동안 조합 투여, C8D28R까지 이브루티닙 계속 투여.

1차 평가변수(C9D1)에서 CR을 달성하는 환자들에게는, 조사관은 이브루티닙 투여 중단을 고려할 수 있음.

** 환자는 IWCLL 지침에 따라 C9D1(±7일)에 최종 질병 평가를 받을 것임.

도면11



NA, 평가되지 않음(pt는 평가 주기에 도달하지 않았고 치료는 계속되고 있음)

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

<120> TREATMENT OF B CELL MALIGNANCIES

<130> PAT059003-WO-PCT

<160> 14

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 1

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> sYNTHETIC POLYPEPTIDE

<400> 2

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 3

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly

1 5 10

<210> 4

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> sYNTHETIC POLYPEPTIDE

<400> 4

Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Ser

<210> 5

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 5

Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> sYNTHETIC POLYPEPTIDE

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 7

Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> sYNTHETIC POLYPEPTIDE

<400> 8

Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro Met Thr

1 5

<210> 9

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 9

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp

100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

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

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

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

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 10

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> sYNTHETIC POLYPEPTIDE

<400> 10

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro
85 90 95

Met Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

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

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

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 11

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 11

caggtgcagc tgcagcagag cggcccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtcactg 60

acctgcgcca tttcaggcga cagcgtgagc agcaacagcg ccgcctgggg ctggatcagg 120

cagagccccg gtaggggcct ggaatggctg ggcaggatct actacaggtc caagtggtac 180

aacagctacg ccgtgagcgt gaagagcagg atcaccatca accctgacac cagcaagaac 240

cagttctcac tgcagctcaa cagcgtgacc cccgaggaca ccgccgtgta ctactgcgcc 300

agatacgact gggtgcccaa gatcggcgtg ttcgacagct ggggccaggg caccctggtg 360

accgtgtcaa gc 372

<210> 12

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> sYNTHETIC POLYNUCLEOTIDE

<400> 12

gatatcgtgc tgacacagag ccccgccacc ctgagcctga gcccaggcga gagggccacc 60

ctgtcctgca gggccagcca gtttatcagc agcagctacc tgtcctggta tcagcagaag 120

cccggccagg cccctagact gctgatctac ggcagctcct ctcgggccac cggcgtgccc 180

gccaggttca gcggcagcgg ctccggcacc gacttcaccc tgacaatcag cagcctggag 240

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagctgtaca gctcacccat gaccttcggc 300

cagggcacca aggtggagat caag 324

<210> 13

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 13

atggcctggg tgtggaccct gcccttcctg atggccgctg cccagtcagt gcaggcccag 60

gtgcagctgc agcagagcgg cccaggcctg gtcaagccct ctcagaccct gtcactgacc 120

tgcgccattt caggcgacag cgtgagcagc aacagcgccg cctggggctg gatcaggcag 180

agccccggta ggggcctgga atggctgggc aggatctact acaggtccaa gtggtacaac 240

agctacgccg tgagcgtgaa gagcaggatc accatcaacc ctgacaccag caagaaccag 300

ttctcactgc agctcaacag cgtgaccccc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaga 360

tacgactggg tgcccaagat cggcgtgttc gacagctggg gccagggcac cctggtgacc 420

gtgtcaagcg ccagcaccaa gggccccagc gtgttccccc tggcccccag cagcaagagc 480

accagcggcg gcacagccgc cctgggctgc ctggtgaagg actacttccc cgagcccgtg 540

accgtgtcct ggaacagcgg agccctgacc tccggcgtgc acaccttccc cgccgtgctg 600

cagagcagcg gcctgtacag cctgtccagc gtggtgacag tgcccagcag cagcctgggc 660

acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 720

gtggagccca agagctgcga caagacccac acctgccccc cctgcccagc cccagagctg 780

ctgggcggac cctccgtgtt cctgttcccc cccaagccca aggacaccct gatgatcagc 840

aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaggaccc agaggtgaag 900

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggag 960

cagtacaaca gcacctacag ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 1020

aacggcaagg aatacaagtg caaggtctcc aacaaggccc tgccagcccc catcgaaaag 1080

accatcagca aggccaaggg ccagccacgg gagccccagg tgtacaccct gccccctcc 1140

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tggtgaaggg cttctacccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1260

cccccagtgc tggacagcga cggcagcttc ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 1320

tccaggtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1380

cactacaccc agaagagcct gagcctgtcc cccggcaag 1419

<210> 14

<211> 705

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> sYNTHETIC POLYNUCLEOTIDE

<400> 14

atgagcgtgc tgacccaggt gctggctctg ctgctgctgt ggctgaccgg caccagatgc 60

gatatcgtgc tgacacagag ccccgccacc ctgagcctga gcccaggcga gagggccacc 120

ctgtcctgca gggccagcca gtttatcagc agcagctacc tgtcctggta tcagcagaag 180

cccggccagg cccctagact gctgatctac ggcagctcct ctcgggccac cggcgtgccc 240

gccaggttca gcggcagcgg ctccggcacc gacttcaccc tgacaatcag cagcctggag 300

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagctgtaca gctcacccat gaccttcggc 360

cagggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggccgctc ccagcgtgtt catcttcccc 420

cccagcgacg agcagctgaa gagcggcacc gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccgggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagagcg tcaccgagca ggacagcaag gactccacct acagcctgag cagcaccctg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcat aaggtgtacg cctgcgaggt gacccaccag 660

ggcctgtcca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgc 705