



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0159948
(43) 공개일자 2022년12월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01)
A61K 38/08 (2019.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2896 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7023019
(22) 출원일자(국제) 2022년12월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년07월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/063468
(87) 국제공개번호 WO 2021/113754
국제공개일자 2021년06월10일
(30) 우선권주장
62/944,809 2019년12월06일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
사노피-아벤티스 유.에스. 엘엘씨
미국 뉴저지주 08807 브릿지워터 코퍼레이트 드라이브 55
(72) 발명자
리세, 마리-로르
프랑스 75008 파리 튀 라 보에티에 54 사노피 내
아세, 가엘르
프랑스 75008 파리 튀 라 보에티에 54 사노피 내
(74) 대리인
양영준, 이윤기

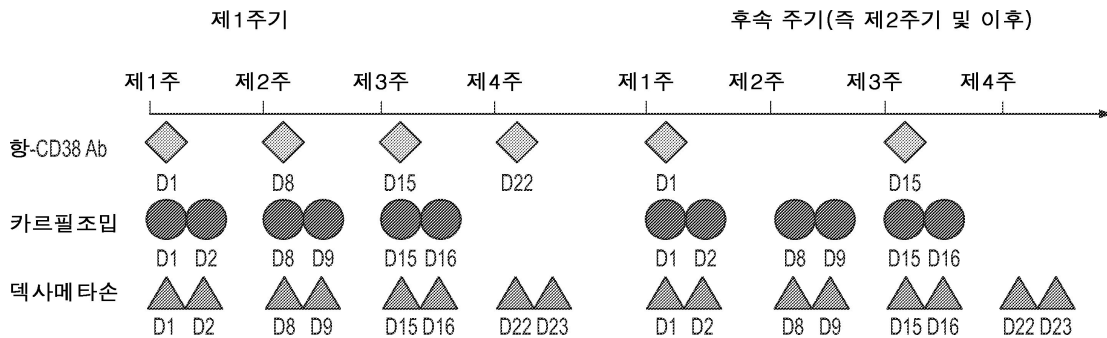
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 재발된 및/또는 불응성 다발 골수종의 치료를 위한 이사톡시맙의 용도

(57) 요약

본 개시는 다발 골수종에 대해 1개 내지 3개의 사전 치료법(또는 사전 치료법 라인)을 수여받은 개체에서 다발 골수종(예컨대 불응성 다발 골수종 또는 재발된 불응성 다발 골수종)을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 개체에 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 38/08 (2021.08)
A61K 39/39541 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(30) 우선권주장

20315186.5 2020년04월17일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 63/023,198 2020년05월11일 미국(US)
 63/037,353 2020년06월10일 미국(US)
 63/094,833 2020년10월21일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

개체에 항-CD38 항체, 카르필조립 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서의 다발 골수종을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDDGTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASYRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체로서,

항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 20 mg/m² 또는 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고,

개체는 다발 골수종에 대한 적어도 하나의 사전 치료법을 수여받았고, 치료는 개체의 무진행 생존(PFS) 및/또는 전반적 생존(OS)을 연장하는, 항체.

청구항 2

개체에 항-CD38 항체, 카르필조립 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서의 다발 골수종을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDDGTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASYRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체로서,

항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 20 mg/m² 또는 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고,

개체는 다발 골수종에 대한 적어도 하나의 사전 치료법을 수여받았고,

개체는 치료 후 10^{-5} 이하의 역치에서 최소 잔여 질환 음성인, 항체.

청구항 3

개체에 항-CD38 항체, 카르필조립 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서의 다발 골수종을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDDGTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASYRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체로서,

항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 20 mg/m² 또는 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고,

개체는 다발 골수종에 대한 적어도 하나의 사전 치료법을 수여받았고,

개체는 치료 시작 시 신장 손상을 갖는, 항체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 다발 골수종에 대해 1개 내지 3개의 사전 치료법을 수여받았고, 치료는 개체의 무진행 생존(PFS) 및/또는 전반적 생존(OS)을 연장하는, 항-CD38 항체.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 다발 골수종에 대해 1개 내지 3개의 사전 치료법을 수여받은, 항-CD38 항체.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 다발 골수종에 대해 3개 초과와 사전 치료법을 수여받은, 항-CD38 항체.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 프로테아좀 억제제를 이용한 사전 치료법을 수여받은, 항-CD38 항체.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 면역조절제를 이용한 사전 치료법을 수여받은, 항-CD38 항체.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 치료 시작 시 다발 골수종에 대한 개정 국제 단계평가 시스템(R-ISS)에 따라 단계 I 또는 단계 II로 분류되는, 항-CD38 항체.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 치료 시작 시 R-ISS에 따라 단계 III으로 분류되는, 항-CD38 항체.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 치료 시작 시 R-ISS에 따라 분류되지 않는, 항-CD38 항체.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 del(17p), t(4;14), 및 t(14;16)로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 세포유전학적 비정상성을 갖는, 항-CD38 항체.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 개체는 치료 시작 시 신장 손상을 갖는, 항-CD38 항체.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 치료 시작 시 65세 내지 75세 미만인, 항-CD38 항체.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 치료 시작 시 75세 이상인, 항-CD38 항체.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(V_H) 및 SEQ ID NO: 7 또는 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(V_L)을 포함하는, 항-CD38 항체.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체는 이사특시맙인, 항-CD38 항체.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손은 첫 번째 28-일 주기에 투여되며,

항-CD38 항체는 첫 번째 28-일 주기의 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일에 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 첫 번째 28-일 주기의 제1일 및 제2일에 20 mg/m²의 용량으로 및 제8일, 제9일, 제15일, 및 제16일에 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 첫 번째 28-일 주기의 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일, 및 제23일에 20 mg의 용량으로 투여되는, 항-CD38 항체.

청구항 19

제18항에 있어서, 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손은 첫 번째 28-일 주기 후 하나 이상의 28-일 주기에 추가로 투여되며,

항-CD38 항체는 첫 번째 28-일 주기 후 하나 이상의 28-일 주기의 제1일 및 제15일에 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 첫 번째 28-일 주기 후 하나 이상의 하나 이상의 28-일 주기의 각각의 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 및 제16일에 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 첫 번째 28-일 주기 후 하나 이상의 하나 이상의 28-일 주기의 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일, 및 제23일에 20 mg의 용량으로 투여되는, 항-CD38 항체.

청구항 20

제1항 또는 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 치료 후 10^{-5} 이하의 역치에서 MRD 음성인, 항-CD38 항체.

청구항 21

다발 골수종을 갖는 인간 개체를 치료하는 방법으로서, 개체에 (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDGDTGYAQQFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASYRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하며,

항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 20 mg/m² 또는 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고,

개체는 다발 골수종에 대한 적어도 하나의 사전 치료법을 수여받았고,

치료는 개체의 무진행 생존(PFS)을 연장하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 치료는 개체의 전반적 생존(OS)을 연장하는, 방법.

청구항 23

다발 골수종을 갖는 인간 개체를 치료하는 방법으로서, 개체에 (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDGDTGYAQQFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASYRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하며,

항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 20 mg/m² 또는 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고,

개체는 다발 골수종에 대한 적어도 하나의 사전 치료법을 수여받았고,

치료는 개체의 전반적 생존(OS)을 연장하는, 방법.

청구항 24

다발 골수종을 갖는 인간 개체를 치료하는 방법으로서, 개체에 (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDGDTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASYRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하며,

항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 20 mg/m² 또는 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고,

개체는 다발 골수종에 대한 적어도 하나의 사전 치료법을 수여받았고,

개체는 치료 후 10⁻⁵ 이하의 역치에서 최소 잔여 질환 음성인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 12월 6일에 출원된 미국 가출원 제62/944,809호; 2020년 4월 17일에 출원된 유럽 특허 출원 제20315186.5호; 2020년 5월 11일에 출원된 미국 가출원 제63/023,198호; 2020년 6월 10일에 출원된 미국 가출원 제63/037,353호; 및 2020년 10월 21일에 출원된 미국 가출원 제63/094,833호에 대한 우선권 이익을 주장하며, 각각의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] ASCII 텍스트 파일 상에서 서열 목록의 제출

[0004] ASCII 텍스트 파일 상의 하기 제출 내용물은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다: 컴퓨터로 읽을 수 있는 형태(CRF)의 서열 목록(파일명: 183952033040SEQLIST.txt, 기록일: 2020년 12월 4일, 크기: 10 KB).

[0005] 분야

[0006] 본 개시는 카르필조립 및 텍사메타손과의 조합으로 항-CD38 항체를 투여함으로써 다발 골수종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 다발 골수종(MM)은 골수(BM)에서 형질 세포의 클론성 증식 및 과량의 모노클로날 면역글로불린(보통 IgG 또는 IgA 유형 또는 자유 소변 경쇄, 즉 과라단백질, M-단백질 또는 M-구성성분임)의 생성을 특징으로 하는 악성 형질 세포 질환이다. MM을 갖는 환자는 뼈 통증, 뼈 골절, 피로, 빈혈, 감염, 고칼슘혈증, 및 신장 문제를 경험할 수 있다(Rollig *et al.* (2015) *Lancet*. 385(9983):2197-208). 환자의 98% 초과가 CD38에 대해 양성이므로 상기 단백질의 발현은 특히 MM에서 현저하다(Goldmacher *et al.* (1994) *Blood*. 84(9):3017-25; Lin *et al.* (2004) *Am J Clin Pathol*. 121(4):482-8). 악성 클론성 MM 세포 상에서 CD38의 강력하고 균일한 발현은 정상 세포 상의 제한된 발현 패턴과 대조되어 상기 항원이 종양 세포의 특이적 표적화에 유용할 수 있음을 제시한다.

[0008] MM 치료법의 현재 목표는 질환을 최대한 효과적으로 제어하고, 삶의 질을 최대화하고 생존을 연장하는 것이다. 질환 궤도는 각각의 환자에 있어서 다르지만, 재발은 필연적이며, 재발 후 각각의 치료에 대한 반응의 심도 및 지속기간이 일반적으로 감소된다. 일반적으로, MM 환자는 단독으로 또는 조합으로 이러한 제제, 예컨대 프로테아좀 억제제(예컨대, 보르테조미, 이사조미, 및 카르필조미) 및 면역 조절제 또는 "IMiD®"(예컨대, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 및 탈미도마이드), 모노클로날 항체(예컨대, 엘로투주맙), 히스톤 탈아세틸라제(HDAC) 억제제(예컨대, 파노비노스타트)가 포함되는 치료 요법을 이들의 수명 동안 수여받을 것이다. 그러나, 환자가 이들 제제에 대해 불응성이 되면, 생존이 제한되며, 이들은 줄기 세포 이식(SCT), 화학치료법, 프로테아좀 억제제, 및 면역조절 약물(IMiD®)이 실패한 후 이들 환자를 치료하기 위해 더 새로운 치료 옵션이 요구된다. 더 새로운 치료법을 이용한 환자 결과에서의 극적인 개선에도 불구하고, MM은 근치 불가능한 질환으로 남아있다. 따

라서, 다발 골수종에 대해 1개 내지 3개의 사전 치료법 라인을 수여받은 환자의 치료는 의학적 요구가 충족되지 않은 채 남아있다.

[0009] 특허 출원, 특허 공보, 및 UniProtKB/Swiss-Prot 접근 번호가 포함되는, 본원에서 인용된 모든 참고문헌은 각각의 개별 참고문헌이 참조로 포함됨을 구체적이고 개별적으로 나타낸 것과 같이, 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

발명의 내용

[0010] 개체에 (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDGDTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하는, 다발 골수종을 갖는 인간 개체를 치료하는 방법이 제공되며, 항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 20 mg/m² 또는 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고, 개체는 다발 골수종에 대해 적어도 하나의 사전 치료법(예컨대, 1개 내지 3개의 사전 치료법)을 수여받았고, 치료는 개체의 무진행 생존(PFS)을 연장한다. 일부 구현예에서, 치료는 개체의 전반적 생존(OS)을 연장한다. 개체에 (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDGDTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하는, 다발 골수종을 갖는 인간 개체를 치료하는 방법이 제공되며, 항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 20 mg/m² 또는 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고, 개체는 다발 골수종에 대해 3개 초과와 사전 치료법을 수여받았고, 치료는 개체의 무진행 생존(PFS)을 연장한다. 일부 구현예에서, 치료는 개체의 전반적 생존(OS)을 연장한다.

[0011] 또한, 개체에 (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDGDTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하는, 다발 골수종을 갖는 인간 개체를 치료하는 방법이 제공되며, 항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 20 mg/m² 또는 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고, 개체는 다발 골수종에 대한 적어도 하나의 사전 치료법(예컨대, 1개 내지 3개의 사전 치료법)을 수여받았고, 치료는 개체의 전반적 생존(OS)을 연장한다.

[0012] 또한, 개체에 (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDGDTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하는, 다발 골수종을 갖는 인간 개체를 치료하는 방법이 제공되며, 항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 20 mg/m² 또는 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고, 개체는 다발 골수종에 대해 3개 초과와 사전 치료법을 수여받았고, 치료는 개체의 전반적 생존(OS)을 연장한다.

[0013] 일부 구현예에서, 개체에 (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDGDTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는

CDR-L1, 아미노산 서열 SASYRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체, 카르필조밍, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하는, 다발 골수종을 갖는 인간 개체를 치료하는 방법이 제공되며, 항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조밍은 20 mg/ m^2 또는 56 mg/ m^2 의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고, 개체는 다발 골수종에 대한 적어도 하나의 사전 치료법(예컨대, 1개 내지 3개의 사전 치료법)을 수여받았고, 개체는 치료 후 10^{-5} 이하의 역치에서 최소 잔여 질환 음성이다.

[0014] 일부 구현예에서, 개체에 (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDDGTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASYRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체, 카르필조밍, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하는, 다발 골수종을 갖는 인간 개체를 치료하는 방법이 제공되며, 항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조밍은 20 mg/ m^2 또는 56 mg/ m^2 의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고, 개체는 다발 골수종에 대한 적어도 하나의 사전 치료법(예컨대, 1개 내지 3개의 사전 치료법)을 수여받았고, 개체는 치료 시작 시 신장 손상을 갖는다.

[0015] 일부 구현예에서, 개체는 다발 골수종에 대해 하나의 사전 치료법을 수여받았다. 일부 구현예에서, 개체는 다발 골수종에 대해 하나 초과(예컨대, 2개의 사전 치료법 또는 3개의 사전 치료법)를 수여받았다. 일부 구현예에서, 개체는 다발 골수종에 대해 3개 초과(예컨대, 4개의 사전 치료법)를 수여받았다. 일부 구현예에서, 개체는 프로테아좀 억제제를 이용한 사전 치료법을 수여받았다. 일부 구현예에서, 개체는 면역조절 약물(예컨대, 탈미도마이드, 레날리도마이드, 및/또는 포말리도마이드)을 이용한 사전 치료법을 수여받았다. 일부 구현예에서, 개체는 프로테아좀 억제제 및 면역조절 약물을 이용한 사전 치료법을 수여받았다. 일부 구현예에서, 개체는 치료 시작 시 다발 골수종에 대한 개정 국제 단계평가 시스템(R-ISS)에 따른 단계 I 또는 단계 II로 분류된다. 일부 구현예에서, 개체는 치료 시작 시 R-ISS에 따른 단계 III으로 분류된다. 일부 구현예에서, 개체는 치료 시작 시 R-ISS에 따라 분류되지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 del(17p), t(4;14), 및 t(14;16)로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 세포유전학적 비정상성을 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 치료 시작 시 신장 손상을 갖는다. 일부 구현예에서 개체는 치료 시작 시 65세 내지 75세 미만이다. 일부 구현예에서 개체는 치료 시작 시 75세 이상이다.

[0016] 일부 구현예에서, 항-CD38 항체는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(V_H) 및 SEQ ID NO: 7 또는 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(V_L)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체는 이사특시맵이다.

[0017] 일부 구현예에서, 항-CD38 항체, 카르필조밍, 및 텍사메타손은 첫 번째 28-일 주기에 투여되며, 항-CD38 항체는 첫 번째 28-일 주기의 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일에 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조밍은 첫 번째 28-일 주기의 제1일 및 제2일에 20 mg/ m^2 의 용량으로 및 제8일, 제9일, 제15일, 및 제16일에 56 mg/ m^2 의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 첫 번째 28-일 주기의 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일, 및 제23일에 20 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체, 카르필조밍, 및 텍사메타손은 첫 번째 28-일 주기 후 하나 이상의 28-일 주기에 추가로 투여되며, 항-CD38 항체는 첫 번째 28-일 주기 후 하나 이상의 28-일 주기의 제1일 및 제15일에 20 mg/ m^2 의 용량으로 투여되고, 카르필조밍은 첫 번째 28-일 주기 후 하나 이상의 하나 이상의 28-일 주기의 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 및 제16일에 각각 56 mg/ m^2 의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 첫 번째 28-일 주기 후 하나 이상의 하나 이상의 28-일 주기의 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일, 및 제23일에 20 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 텍사메타손은 항-CD38 항체 전에 투여되며, 항-CD38 항체는 첫 번째 28일 주기의 제1일, 제8일, 및 제15일에 카르필조밍 전에 투여되고; 텍사메타손은 첫 번째 28-일 주기의 제22일에 항-CD38 항체 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 텍사메타손은 항-CD38 항체 전에 투여되며, 항-CD38 항체는 첫 번째 28일 주기 후 28일 주기마다 제1일 및 제15일에 카르필조밍 전에 투여되고; 텍사메타손은 첫 번째 28일 주기 후 28일 주기마다 제8일에 카르필조밍 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체는 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 카르필조밍은 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 텍사메타손은 경구 투여된다.

- [0018] 일부 구현예에서, 개체는 치료 후 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} 이하의 역치에서 MRD 음성이다.
- [0019] 또한 본원의 임의의 하나의 방법에 따라 개체 다발 골수종을 치료하기 위해 카르필조립 및 텍사메타손과의 조합으로 사용하기 위한 항-CD38 항체를 포함하는 키트가 본원에서 제공된다.
- [0020] 또한, 개체에 항-CD38 항체, 카르필조립 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서의 다발 골수종을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDDGTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASYRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체가 제공되며, 항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 20 mg/m² 또는 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고, 개체는 다발 골수종에 대한 적어도 하나의 사전 치료법(예컨대, 1개 내지 3개의 사전 치료법)을 수여받았고, 치료는 개체의 무진행 생존(PFS) 및/또는 전반적 생존(OS)을 연장한다.
- [0021] 또한 개체에 항-CD38 항체, 카르필조립 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서의 다발 골수종을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDDGTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASYRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체가 제공되며, 항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 20 mg/m² 또는 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고, 개체는 다발 골수종에 대해 3개 초과와 사전 치료법을 수여받았고, 치료는 개체의 무진행 생존(PFS) 및/또는 전반적 생존(OS)을 연장한다.
- [0022] 일부 구현예에서, 개체에 항-CD38 항체, 카르필조립 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서의 다발 골수종을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDDGTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASYRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체가 제공되며, 항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 20 mg/m² 또는 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고, 개체는 다발 골수종에 대한 적어도 하나의 사전 치료법을 수여받았고, 개체는 치료 후 10^{-5} 이하의 역치에서 최소 잔여 질환 음성이다.
- [0023] 일부 구현예에서, 개체에 항-CD38 항체, 카르필조립 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서의 다발 골수종을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDDGTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASYRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체가 제공되며, 항-CD38 항체는 10 mg/kg의 용량으로 투여되고, 카르필조립은 20 mg/m² 또는 56 mg/m²의 용량으로 투여되고, 텍사메타손은 20 mg의 용량으로 투여되고, 개체는 다발 골수종에 대한 적어도 하나의 사전 치료법을 수여받았고, 개체는 치료 시작 시 신장 손상을 갖는다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 도 1은 실시예에 기재된 임상 시험의 연구 설계 모식도를 제공한다.
- 도 2는 항-CD38 항체(예컨대 이사특시맵), 카르필조립, 및 텍사메타손에 대한 예시적 투여 일정을 제공한다.
- 도 3은 이사특시맵 + 카르필조립 + 텍사메타손을 수여받는 환자(IKd) 대 카르필조립 + 텍사메타손을 수여받는

환자(Kd)에 대한 무진행 생존(PFS)의 카플란-마이어 곡선을 나타낸다.

도 4는 무진행 생존에 대한 하위군 분석의 포레스트 그래프를 나타낸다. 원은 위험 비를 나타내며 수평 막대는 위험 비 추정치의 95% 신뢰도 구간의 하한부터 상한까지 연장된다.

도 5는 이사특시맵 + 카르필조밍 + 텍사메타손을 수여받는 환자(IKd) 대 카르필조밍 + 텍사메타손을 수여받는 환자(Kd)에 대한 다음 치료까지의 시간(TNT)의 카플란-마이어 곡선을 나타낸다.

도 6은 이사특시맵 + 카르필조밍 + 텍사메타손을 수여받는 환자(IKd) 대 카르필조밍 + 텍사메타손을 수여받는 환자(Kd)에 대한 최소 잔여 질환(MRD) 상태 별 무진행 생존의 카플란-마이어 곡선을 나타낸다.

도 7은 무진행 생존에 대한 하위군 분석의 또 다른 포레스트 그래프를 나타낸다. 원은 위험 비를 나타내며 수평 막대는 위험 비 추정치의 95% 신뢰도 구간의 하한부터 상한까지 연장된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태("a", "an", 및 "the")에는 맥락 상 달리 명확히 지정하지 않는 한 복수의 언급대상이 포함된다. 따라서, 예를 들어, "하나의 분자"에 대한 언급에는 임의로 2개 이상의 이러한 분자의 조합 등이 포함된다.

"지속 반응"은 치료 종료 후 질환(예컨대, 다발 골수종)의 진행 방지 또는 지연 및/또는 하나 이상의 반응 기준의 개선에 대한 지속 효과를 나타낸다. 예를 들어, 다발 골수종에 있어서 치료에 대한 반응은 문헌[Kumar et al. (2016) "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma." *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346) 및 Durie et al. (2006) "International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 20: 1467-1473]에서의 기준에 따라 측정될 수 있다(또한 본원에서 아래의 표 A 및 표 B 참고). 일부 구현예에서, 지속 반응은 치료 지속기간과 적어도 동일한, 치료 지속기간의 적어도 1.5X, 2.0X, 2.5X, 또는 3.0X 길이의 지속기간을 갖는다.

[표 A]

표준 국제 골수종 작업 그룹(IMWG) 반응 기준

반응	IMWG 기준
전체 반응 (CR)	•혈청 및 소변에 대한 음성 면역고정 및 •임의의 연조직 형질세포종의 소실 및 •골수 흡입물 중 5% 미만 형질 세포. 2회 연속 평가가 요구된다. 방사선촬영 연구가 수행된 경우 진행성 질환 또는 새로운 뼈 병소의 알려진 증거 없음.
엄격한 전체 반응(sCR)	상기 내용에 더하여 하기와 같이 정의된 CR: •정상 유리 경쇄 비(0.26 내지 1.65) 및 •면역조직화학에 의한 골수 중 클론성 세포의 부재(100개 이상의 형질 세포 계수 후, κ 및 λ 환자에 있어서 κ/λ 비 $\leq 4:1$ 또는 각각 $\geq 1:2$). 실험실 파라미터의 2회 연속 평가가 요구된다. 방사선촬영 연구가 수행된 경우 진행성 질환 또는 새로운 뼈 병소의 알려진 증거 없음

매우 우수한 부분 반응 (VGPR)	•면역고정에 의해 검출 가능하지만 전기영동 상에서는 검출 불가능한 혈청 및 소변 M 단백질 또는 •혈청 M 단백질의 90% 이상 감소 + 소변 M 단백질 수준 100 mg/24시간 미만. •연조직 형질세포종에서 기준선 대비 최대 수직 지름 곱의 합(SPD)의 90% 이상 감소. 2회 연속 평가가 요구된다. 방사선촬영 연구가 수행된 경우 진행성 질환 또는 새로운 뼈 병소의 알려진 증거 없음.
부분 반응 (PR)	•혈청 M 단백질의 50% 이상 감소 및 24시간 소변 M 단백질의 90% 이상 또는 200 mg/24시간 미만으로의 감소 •상기 기재된 기준에 더하여, 기준선에서 존재하는 경우, 연조직 형질세포종 크기(최대 수직 지름 곱의 합 또는 "SPD")의 50% 이상 감소가 또한 요구된다.. 2회 연속 평가가 요구된다. 방사선촬영 연구가 수행된 경우 진행성 질환 또는 새로운 뼈 병소의 알려진 증거 없음.
최소 반응 (MR)	혈청 M 단백질의 25% 이상 그러나 49% 이하 감소 및 여전히 200 mg/24시간을 초과하는, 50% 내지 89%만큼의 24 h 소변 M 단백질의 감소. 상기 기재된 기준에 더하여, 기준선에서 존재하는 경우, 연조직 형질세포종 크기(SPD)의 50% 이상 감소가 또한 요구된다. 2회 연속 평가가 요구된다. 방사선촬영 연구가 수행된 경우 진행성 질환 또는 새로운 뼈 병소의 알려진 증거 없음.
안정한 질환(SD)	•CR, VGPR, PR, MR 또는 진행성 질환에 대한 기준을 충족하지 않음. 방사선촬영 연구가 수행된 경우 진행성 질환 또는 새로운 뼈 병소의 알려진 증거 없음.
진행성 질환 (PD)	하기 기준 중 임의의 1개 이상: 하기 기준 중 임의의 1개에서 최저 확인 값으로부터의 25% 이상 증가: •혈청 M 단백질(절대 증가가 0.5 g/dl 이상이어야 함). •최소 M 구성성분이 5 g/dl 이상인 경우, 혈청 M 단백질 증가 1 g/dl 이상. •소변 M-구성성분(절대 증가가 200 mg/24시간 이상이어야 함). 새로운 병소(들)의 출현, 1개 초과 병소의 SPD에서 최저점으로부터의 50% 이상 증가, 또는 단축이 1 cm 초과인 이전 병소의 최장 지름의 50% 이상 증가. M 단백질에 있어서 PD에 대한 2회 연속 평가가 요구된다.

[0030] †SPD, 측정된 병소의 최대 수직 지름 곱의 합

[0031] 용어 "약학 제형물"은 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이도록 하는 형태이고, 제형물이 투여될 대상체에 허용 불가능하게 독성인 추가 구성성분을 함유하지 않는 제조물을 나타낸다. 이러한 제형물은 멸균이다. "약학적으로 허용 가능한" 부형제(비히클, 첨가제)는 이용될 활성 성분의 유효 용량을 제공하기 위해 대상체 포유류에 합리적으로 투여될 수 있는 것들이다.

[0032] 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 임상 병리 과정 동안 치료받는 질환 또는 세포(예컨대, 암 세포)의 자연 경과를 변경하도록 설계된 임상적 개입을 나타낸다. 요망되는 치료 효과에는 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 완화 또는 경감, 또는 진정 또는 개선된 예후가 포함된다. 예를 들어, 개체는 비제한적으로 암성 세포의 증식 감소(또는 파괴), 질환으로 초래되는 증상 감소, 질환을 앓는 환자의 삶의 질 증가, 질환을 치료하기 위해 요구되는 다른 투약의 용량 감소, 및/또는 개체의 생존 연장이 포함되는, 암과 연관된 하나 이상의 증상이 줄거나 제거되는 경우 성공적으로 치료된다.

[0033] 본원에서 사용된 바와 같은, "질환의 진행 지연"은 질환(예컨대 암)의 연기, 방해, 지연, 늦춤, 안정화 및/또는 발생 연기를 의미한다. 상기 지연은 치료받는 질환 및/또는 개체의 이력에 따라, 다양한 시간 길이를 가질 수 있다. 당업자에게 자명한 바와 같이, 충분하거나 유의미한 지연은, 사실상, 개체에서 질환이 발생하지 않는 것인 방지를 포괄할 수 있다. 예를 들어, 후기 단계 암, 예컨대 전이의 발생이 지연될 수 있다.

[0034] "유효량"은 적어도 특정 장애의 측정 가능한 개선 또는 방지를 일으키는 데 필요한 최소량이다. 본원에서 유효량은 요인들, 예컨대 개체/환자의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 요망되는 반응을 유발하는 항체의 능력에 따라 변할 수 있다. 유효량은 또한 치료적으로 유의한 효과가 치료의 임의의 독성 또는 유해 효과를

능가하는 것이다. 예방 용도를 위해, 유익하거나 요망되는 결과에는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 거동적 증상, 그 합병증 및 질환의 발생 동안 나타나는 중간적인 병리적 표현형이 포함되는, 질환의 위험 제거 또는 감소, 중증도 경감, 또는 발병 지연과 같은 결과가 포함된다. 치료 용도를 위해, 유익하거나 요망되는 결과에는 임상 결과, 예컨대 질환으로 초래되는 하나 이상의 증상 감소, 질환을 앓는 환자의 삶의 질 증가, 질환을 치료하기 위해 요구되는 다른 투약의 용량 감소, 예컨대 표적화를 통한, 또 다른 투약의 효과 증강, 질환의 진행 지연, 및/또는 생존 연장이 포함된다. 암 또는 종양의 경우, 약물의 유효량은 암 세포수 감소; 종양 크기 감소; 말초 기관 내로의 암 세포 침윤 억제(즉, 어느 정도까지의 둔화 또는 바람직하게는 정지); 종양 전이 억제(즉, 어느 정도까지의 둔화 또는 바람직하게는 정지); 어느 정도까지의 종양 성장 억제; 및/또는 장애와 연관된 하나 이상의 증상의 어느 정도까지의 경감에 효과를 가질 수 있다. 유효량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 약물, 화합물, 또는 약학 조성물의 유효량은 직접적으로 또는 간접적으로 예방적 또는 치료적 처치를 달성하기 충분한 양이다. 임상적 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물, 또는 약학 조성물의 유효량은 또 다른 약물, 화합물, 또는 약학 조성물과 함께 달성될 수도 있고 달성되지 않을 수도 있다. 따라서, "유효량"은 하나 이상의 치료제 투여의 맥락에서 고려될 수 있으며, 단일 제제는 하나 이상의 다른 제제와 함께, 요망되는 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우, 유효량으로 주어진 것으로 고려될 수 있다.

[0035] 본원에서 사용된 바와 같은, "~와 함께"는 또 다른 치료 방식에 더한 하나의 치료 방식의 투여를 나타낸다. 이와 같이, "~와 함께"는 개체에 대한 다른 치료 방식의 투여 전, 동안, 또는 후 하나의 치료 방식의 투여를 나타낸다.

[0036] 치료 목적을 위한 "대상체" 또는 "개체"는 인간, 가축 및 농장 동물, 및 동물원, 스포츠, 또는 애완 동물, 예컨대 개, 말, 고양이, 소 등이 포함되는 포유류로 분류된 임의의 동물을 나타낸다. 바람직하게는, 포유류는 인간이다.

[0037] 본원에서 용어 "항체"는 가장 광의의 개념으로 사용되며 이들이 요망되는 생물학적 활성을 나타내는 한, 모노클로날 항체(전장 모노클로날 항체 포함), 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체(예컨대, 이중특이적 항체), 및 항체 단편을 구체적으로 포함한다.

[0038] 인간 경쇄는 전형적으로 카파 및 람다 경쇄로 분류되며, 인간 중쇄는 전형적으로 뮤, 델타, 감마, 알파, 또는 엡실론으로 분류되며, 항체의 이소형을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA, 및 IgE로 정의한다. IgG는 비제한적으로 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4가 포함되는 몇몇 서브클래스를 갖는다. IgM은 비제한적으로 IgM1 및 IgM2가 포함되는 서브클래스를 갖는다. IgA는 비제한적으로 IgA1 및 IgA2가 포함되는 서브클래스로 유사하게 세분된다. 전장 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 도메인은 전형적으로 약 12개 이상 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되며, 중쇄에는 또한 약 10개 이상 아미노산의 "D" 영역이 포함된다. 또한, 그 전문이 모든 목적을 위해 참조로 포함되는 문헌[Fundamental Immunology (Paul, W., ed., Raven Press, 2nd ed., 1989)]을 참고한다. 각각의 경쇄/중쇄 페어의 가변 영역은 전형적으로 항원 결합 부위를 형성한다. 항체의 가변 도메인은 전형적으로 상보성 결정 영역 또는 CDR로도 불리는 3개의 고가변 영역에 의해 연결된 상대적으로 보존된 프레임워크 영역(FR)의 동일한 일반 구조를 나타낸다. 각각의 페어의 2개 사슬로부터의 CDR은 전형적으로 프레임워크 영역에 의해 정렬되며, 이는 특정 에피토프로의 결합을 가능하게 할 수 있다. 아미노-말단부터 카복실-말단으로, 경쇄 및 중쇄 가변 도메인은 둘 다 전형적으로 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4를 순서대로 포함한다.

[0039] 용어 "CDR 세트"는 항원에 결합할 수 있는 단일 가변 영역에서 생기는 3개의 CDR 그룹을 나타낸다. 이들 CDR의 정확한 경계는 상이한 시스템에 따라 상이하게 정의되었다. Kabat에 의해 기재된 시스템(Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991))은 항체의 임의의 가변 영역에 적용 가능한 모호하지 않은 잔기 넘버링 시스템을 제공할 뿐만 아니라 3개의 CDR을 정의하는 정확한 잔기 경계를 제공한다. 이들 CDR은 Kabat CDR로 나타낼 수 있다.

[0040] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "Fc"는 단량체 형태인 다량체 형태인, 항체의 소화로 초래되거나 다른 수단에 의해 생성될 것이고 힌지 영역을 포함할 수 있는, 비-항원-결합 단편의 서열을 나타낸다. 천연 Fc의 원래 면역글로불린 원천은 바람직하게는 인간 기원이며 임의의 면역글로불린일 수 있다. Fc 분자는 공유(즉, 디설피드 결합) 및 비-공유 연합에 의해 이량체 또는 다량체 형태로 결합될 수 있는 단량체 폴리펩티드로 제조된다. 천연 Fc 분자의 단량체 서브유닛 간의 분자간 디설피드 결합의 수는 클래스(예컨대, IgG, IgA, 및 IgE) 또는 서브클래스(예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, IgA2, 및 IgG4)에 따라 1개 내지 4개의 범위이다. Fc의 하나의 예는 IgG의 파파인 소화로 초래되는 디설피드-결합 이량체이다. 본원에서 사용되는 용어 "천연 Fc"는 단량체, 이량체, 및 다량체 형태에 대해 일반적이다.

[0041] 본원에서 사용되는 용어 "전반적 반응률" 또는 "ORR"은 문헌[Kumar et al. (2016) "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma." *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346 및 Durie et al. (2006) "International uniform response criteria for multiple myeloma." *Leukemia*. 20: 1467-1473]에 기재된 IMWG 반응 기준을 사용하여 IRC에 의해 평가된 바와 같은, 엄격한 전체 반응(sCR), 전체 반응(CR), 매우 우수한 부분 반응(VGPR), 및 부분 반응(PR)을 갖는 개체/환자의 비율을 나타낸다. 또한 본원의 **표 A** 및 **표 B**를 참고한다.

[0042] **개요**

[0043] 다발 골수종에 대해 1개, 2개, 3개, 또는 3개 초과와 사전 치료법을 수여받은 개체에서 다발 골수종을 치료하는 방법 또는 그 진행을 지연하는 방법이 본원에서 제공된다. 방법은 개체에 유효량의 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵), 카르필조밋, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 개체의 무진행 생존(PFS) 및/또는 전반적 생존(OS)을 연장한다. 일부 구현예에서, 치료는 치료를 수여받고 있는 많은 개체에 비해, 개체의 무진행 생존(PFS) 및/또는 전반적 생존(OS)을 연장한다. 일부 구현예에서, 치료는 카르필조밋 및 텍사메타손을 이용한 치료를 수여받고 있는, 그러나 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 수여받지 않은 개체에 비해, 개체의 무진행 생존(PFS) 및/또는 전반적 생존(OS)을 연장한다. 일부 구현예에서, 개체는 치료 후 최소 잔여 질환(MRD)에 대해(예컨대, 10^{-4} 이하, 10^{-5} 이하, 또는 10^{-6} 이하의 역치에서) 음성이다.

[0044] **항-CD38 항체**

[0045] 일부 구현예에서, 항-CD38 항체는 인간 CD38에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체는 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체이다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체는 (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDGDTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체는 SEQ ID NO: 7과 적어도 90% 동일한(예컨대, 이들 값 사이의 임의의 범위가 포함되는, 적어도 91%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나인) 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H)을 포함한다. 추가적으로 또는 대안적으로, 일부 구현예에서, 항-CD38 항체는 SEQ ID NO: 8 또는 SEQ ID NO: 9와 적어도 90% 동일한(예컨대, 이들 값 사이의 임의의 범위가 포함되는, 적어도 91%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 중 어느 하나인) 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체는 SEQ ID NO: 7을 포함하는 V_H 및 SEQ ID NO: 8 또는 SEQ ID NO: 9를 포함하는 V_L 을 포함한다.

QVQLVQSGAE VAKPGTSVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT IYPGDGDTGY
AQKFQKGKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD YYGSNSLDYW GQGTSVTVSS
(SEQ ID NO: 7)

DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS ASYRYIGVPD
RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO: 8)

DIVMAQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS ASYRYIGVPD
RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO: 9)

[0046]

[0047] 일부 구현예에서, 항-CD38 항체는 이사특시맵(CAS 등록 번호: 1461640-62-9)이다. hu38SB19 및 SAR650984로도 알려진 이사특시맵은 그 둘의 내용의 전문이 본원에 참조로 포함되는, WO 2008/047242 및 미국 특허 제 8,153,765호에 기재된 항-CD38 항체이다.

[0048] 이사특시맵의 중쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하며:

```
QVQLVQSGAE VAKPGTSVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT IYPGDGDTGY
AQKFQGGKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD YYGSNSLDYW GQGTSTVTSS
ASTKGPSVFPP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTHTCP PCPAPELLGG
PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
```

[0049] QQGNVFCSSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 10)

[0050]

[0051] 이사특시맵의 경쇄는 하기 아미노산 서열을 포함한다:

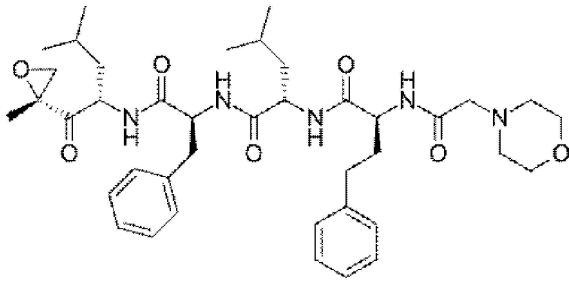
```
DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS ASYRYIGVPD
RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP
SDEQLKSGTA SVVCLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT
LSKADYEKKH VYACEVTHQG LSSPVTKEFN RGEC (SEQ ID NO: 11)
```

[0052]

[0053] 항-CD38 항체는 재조합 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 항-항원 항체의 재조합 생성을 위해, 항체를 인코딩하는 핵산이 단리되고 추가 클로닝(DNA의 증폭)을 위해 또는 발현을 위해 복제 가능한 벡터 내로 삽입된다. 항체를 인코딩하는 DNA는 통상적 절차를 사용하여(예컨대, 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 탐침을 사용함으로써) 쉽게 단리되고 서열분석될 수 있다. 여러 벡터가 이용 가능하다. 벡터 구성성분에는 일반적으로, 그러나 비제한적으로 하기: 신호 서열, 복제 기원, 하나 이상의 마커 유전자, 인핸서 요소, 프로모터, 및 전사 종결 서열 중 하나 이상이 포함된다. 벡터는 전형적으로 핵산의 발현에 적합한 숙주 세포 내로 형질전환된다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 진핵 세포 또는 원핵 세포이다. 일부 구현예에서, 원핵 숙주 세포는 포유류 세포이다. 유용한 포유류 숙주 세포주의 예는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주(COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 세포주(293 또는 현탁 배양에서 성장을 위해 서브클로닝된 293 세포, Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)); 베이비 햄스터 신장 세포(BHK, ATCC CCL 10); 마우스 세르톨리 세포(TM4, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); 원숭이 신장 세포(CV1 ATCC CCL 70); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(VERO-76, ATCC CRL-1587); 인간 경부 암종 세포(HELA, ATCC CCL 2); 개 신장 세포(MDCK, ATCC CCL 34); 버팔로 래트 간 세포(BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐 세포(W138, ATCC CCL 75); 인간 간 세포(Hep G2, HB 8065); 마우스 유방 종양(MMT 060562, ATCC CCL51); TRI 세포(Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)); MRC 5 세포; FS4 세포; 및 인간 간암종 세포주(Hep G2)이다. 다른 유용한 포유류 숙주 세포주에는 DHFR- CHO 세포가 포함되는 차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포(Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주, 예컨대 NS0 및 Sp2/0이 포함된다. 항체 생성에 적합한 소경 포유류 숙주 세포주의 검토를 위해, 예를 들어, 문헌[Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pp. 255-268]을 참고한다. 세포로부터 제조된 항-CD38 항체는, 예를 들어, 하이드록시아파타이트 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 및 친화도 크로마토그래피를 사용하여 정제될 수 있고, 친화도 크로마토그래피가 전형적으로 바람직한 정제 단계 중 하나이다. 일반적으로, 연구, 시험, 및 임상 적용에서 사용하기 위한 항체를 제조하기 위한 다양한 방법론이 당분야에 잘 확립되어 있고, 상술된 방법론과 일치하고/하거나 당업자에 의해 적절한 것으로 간주된다.

[0054] **카르필조립**

[0055] 카르필조립은 아미드 결합을 통해 (2S)-2-아미노-4-메틸-1-[(2R)-2-메틸옥시란-2-일]-1-옥소펜탄-1-온의 아미노기에 연결된 C-말단과 순서대로 결합된 모르폴린-4-아세틸, L-2-아미노-4-페닐부타노일, L-류실 및 L-페닐알라닌 잔기로 구성되는 합성 테트라펩티드이다. 카르필조립의 화학적 구조를 아래에 나타낸다:



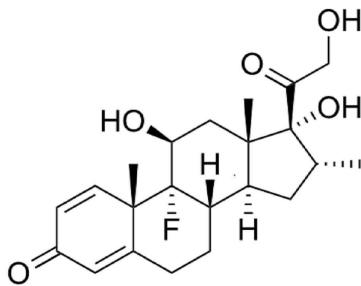
[0056]

[0057] 카르필조립은 $C_{40}H_{57}N_5O_7$ 의 분자식 및 719.91 g/mol의 분자량을 갖는다. 카르필조립에 대한 CAS 등록 번호는 868540-17-4이다. 카르필조립은 정맥내 투여를 위해 제형화된 프로테아좀 억제제이다. 카르필조립은 상표명 KYPROLIS® 하에 판매된다.

[0058]

텍사메타손

[0059] 텍사메타손에 대한 화학명은 1-데하이드로-16알파-메틸-9알파-플루오로하이드로코르티손이며, 텍사메타손은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0060]

[0061] 텍사메타손은 분자식 $C_{22}H_{29}FO_5$ 및 392.461 g/mol의 분자량을 갖는다. 텍사메타손은 경구 및 정맥내 투여를 위한 제형으로서 상업적으로 이용 가능하다. 텍사메타손에 대한 예시적 상표명에는, 예컨대, 데카드론(DECADRON), 맥시텍스(MAXIDEX), 헥사드롤(HEXADROL), 텍사코르트(DEXACORT), 텍사손(DEXASONE), 오라텍손(ORADEXON), 슈퍼프레드놀(SUPERPREDNOL), 텍살로나(DEXALONA) 등이 포함된다.

[0062]

약학 조성물 및 제형물

[0063] 또한, 항-CD38 항체(예컨대 이사특시맵), 카르필조립, 또는 텍사메타손을 포함하는, 예를 들어 다발 골수종(예컨대 불응성 다발 골수종 또는 재발된 불응성 다발 골수종)의 치료를 위한, 약학 조성물 및 제형물이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 각각의 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵), 카르필조립, 및 텍사메타손은 별도 약학 조성물로 제공된다. 일부 구현예에서, 약학 조성물 및 제형물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함한다.

[0064]

일부 구현예에서, 본원에서 기재된 항-CD38 항체(예컨대 이사특시맵)는 약 20 mg/ml(500 mg/25 ml) 항체, 약 20 mM 히스티딘, 약 10%(w/v) 수크로스, 약 0.02%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 6.0을 포함하는 제형물 중에 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 항-CD38 항체(예컨대 이사특시맵)는 약 20 mg/ml 항체, 약 100 mg/ml 수크로스, 2.22 mg/ml 히스티딘 하이드로클로라이드 1수화물, 약 1.46 mg/ml 히스티딘, 및 약 0.2 mg/ml 폴리소르베이트 80을 포함하는 제형물 중에 있다. 일부 구현예에서, 제형물은 주사용수(WFI), 예컨대 멸균 주사용수(SWFI)를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형물은 멸균이다. 일부 구현예에서, 단회 사용 제형물은 5 ml의 제형물(즉, 100 mg 항-CD38 항체)을 포함한다. 일부 구현예에서, 단회 사용 5 ml 제형물은, 예를 들어, 엘라스토머 마개가 피팅된 유형 16 ml 무색 투명 유리 바이알에 제공된다. 일부 구현예에서, 바이알의 충전 부피는 5 ml의 제거를 보장하도록 확립되었다. 일부 구현예에서, 충전 부피는 5.4 ml이다. 일부 구현예에서, 단회 사용 제형물은 25 ml의 제형물(즉, 500 mg 항-CD38 항체)을 포함한다. 일부 구현예에서, 단회 사용 25 ml 제형물은, 예를 들어 엘라스토머 마개가 피팅된 30 ml 무색 투명 유리 바이알에 제공된다. 일부 구현예에서, 바이알의 충전 부피는 25 ml의 제거를 보장하도록 확립되었다. 일부 구현예에서, 제형물은 약 2°C 내지 약 8°C의 온도에서 빛으로부터 보호되어, 이들 값 사이의 임의의 범위를 포함하여, 적어도 약 6개월, 12개월, 18개월, 24개월, 30개월, 또는 36개월 동안 안정하다. 일부 구현예에서, 제형물은 0.9% 나트륨 클로라이드 또는 5% 텍스트로스 중에 주입을 위해 희석

된다. 일부 구현예에서, 희석된 주입 용액은 약 2℃ 내지 약 8℃에서, 이들 값 사이의 임의의 범위를 포함하여, 최대 약 6시간, 12시간, 18시간, 24시간, 30시간, 36시간, 42시간, 또는 48시간 동안 안정하다. 일부 구현예에서, 주입용 희석 용액은 실온에서 추가 8시간(주입 시간 포함) 동안 약 2℃ 내지 약 8℃에서 보관 후 안정하다. 일부 구현예에서, 주입용 희석 용액은 빛의 존재 하에 안정하다. 일부 구현예에서 주입용 희석 용액이 보관되는 백은 폴리에틸렌(PE), 폴리에틸렌(PE), 폴리프로필렌(PP), 폴리비닐 클로라이드(PVC)와 디(에틸헥실)프탈레이트(DEHP) 또는 에틸 비닐 아세테이트(EVA)로 제작된다. 일부 구현예에서, 주입을 위해 사용되는 관은 인-라인 필터(폴리에테르설폰(PES), 폴리설폰 또는 나일론)와 함께, PE, PVC(DEHP를 포함하거나 포함하지 않음), 폴리부틸 디엔(PBD), 또는 폴리우레탄(PU)으로 제작된다.

[0065] 카르필조립 및 텍사메타손의 약학 제형물은 상업적으로 이용 가능하다. 예를 들어, 카르필조립은 상표명 KYPROLIS® 하에 알려져 있다. 텍사메타손은 데카드론(DECADRON), 맥시텍스(MAXIDEX), 및 헥사드롤(HEXADROL)이 포함되는 다양한 상표명(본원에서 다른 곳에 기재됨) 하에 알려져 있다. 일부 구현예에서, 카르필조립 및/또는 텍사메타손은 별도의 용기에 제공된다. 일부 구현예에서, 카르필조립 및/또는 텍사메타손은 상업적으로 이용 가능한 제품과 함께 이용 가능한 처방 정보에 기재된 바와 같이 개체에 대한 투여를 위해 각각 사용되고/되거나 제조된다.

[0066] 치료 방법

[0067] 개체에 유효량의 항-CD38 항체(예컨대, (a) 아미노산 서열 DYWMQ(SEQ ID NO: 1)를 포함하는 CDR-H1, 아미노산 서열 TIYPGDDGTGYAQKFQG(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 CDR-H2, 및 아미노산 서열 GDYYGSNSLDY(SEQ ID NO: 3)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H), 및 (b) 아미노산 서열 KASQDVSTVVA(SEQ ID NO: 4)를 포함하는 CDR-L1, 아미노산 서열 SASRYI(SEQ ID NO: 5)를 포함하는 CDR-L2, 및 아미노산 서열 QQHYSPPYT(SEQ ID NO: 6)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 항-CD38 항체), 카르필조립, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하는, 개체(예컨대, 인간 개체)에서 다발 골수종(예컨대 재발된 다발 골수종 또는 재발된 불응성 다발 골수종)을 치료하거나 그 진행을 지연하는 방법이 본원에서 제공되며, 개체는 다발 골수종에 대해 1개, 2개, 3개 또는 3개 초과(또는 치료법 라인)를 수여받았다. 일부 구현예에서, 개체는 3개 이하의 사전 치료법(또는 치료법 라인)을 수여받았다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 바와 같은 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 이용한 치료는 개체의 무진행 생존(PFS)을 연장한다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 바와 같은 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 이용한 치료는 개체의 전반적 생존(OS)을 연장한다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 바와 같은 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 이용한 치료는, 예를 들어 카르필조립 및 텍사메타손을 이용한 및 항-CD38 항체를 포함하지 않는 치료에 비해, 더 낮은 최소 잔여 질환(MRD)을 초래한다. 일부 구현예에서 개체는 본원에서 기재된 바와 같은 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 이용한 치료 후 MRD 음성이다. 일부 구현예에서, 개체는 치료 후 10^{-4} 이하(예컨대, " 10^{-4} "은 치료 시작 후 개체로부터 수득된 골수 샘플 중, 10^4 골수 세포 당 1개 미만의 종양 세포가 존재함을 의미함), 치료 후 10^{-5} 이하(예컨대, " 10^{-5} "은 치료 시작 후 개체로부터 수득된 골수 샘플 중, 10^5 골수 세포 당 1개 미만의 종양 세포가 존재함을 의미함), 또는 치료 후 10^{-6} 이하(예컨대, " 10^{-6} "은 치료 시작 후 개체로부터 수득된 골수 샘플 중, 10^6 골수 세포 당 1개 미만의 종양 세포가 존재함을 의미함)의 역치에서 최소 잔여 질환(MRD) 음성이다. 일부 구현예에서, MRD는 차세대 서열분석(NGS)을 통해 평가된다. 일부 구현예에서, MRD는 차세대 유세포 측정(NGF)을 통해 평가된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 일부 구현예에서, MRD는 양전자 방출 단층촬영-전산화 단층촬영(PET-CT) 스캔을 통해 평가된다. 일부 구현예에서, 개체는 본원에서 기재된 바와 같은 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 이용한 치료 전(예컨대, 치료 시작 시) 신장 손상을 실증한다. 일부 구현예에서, 개체가 60 ml/분/1.72 m²(MDRD, 또는 "신장 질환에서의 식이 변형") 미만의 크레아티닌 제거율을 갖는 경우, 개체는 신장 손상을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 바와 같은 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 이용한 치료는 개체에서 신장 기능을 개선한다.

[0068] 일부 구현예에서, 치료는 하기 3개 조건 중 어느 하나가 충족되는 경우, 새로운 치료법 라인으로 간주된다:

[0069] 1. 이전 라인의 중단 후 새로운 치료 라인의 시작. 치료 요법이 임의의 이유로 중단되고 상이한 요법이 시작되는 경우, 이는 새로운 치료법 라인으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 주어진 요법에서의 모든 약물이 중단된 경우, 요법은 중단된 것으로 간주된다. 예를 들어 요법의 전체가 아닌 일부 약물이 중단된 경우, 요법은 중단된 것으로 간주되지 않는다. 일부 구현예에서, 중단, 추가, 치환, 또는 줄기 세포 이식(SCT)에 대한 이유는 라인이

어떻게 계수되는지에 영향을 주지 않는다. 변화에 대한 이유에는, 예를 들어, 계획된 치료법의 종료, 독성, 진행, 반응의 부재, 부적절한 반응이 포함될 수 있다.

[0070] 2. 기존 요법에서 1개 이상의 약물의 계획되지 않은 추가 또는 치환. 임의의 이유로 인한 새로운 약물의 계획되지 않은 추가 또는 상이한 약물(또는 약물 조합)로의 교체는 새로운 치료법 라인으로 간주될 수 있다.

[0071] 3. 줄기 세포 이식(SCT). 사전정의된 간격(예컨대 3개월)으로 계획된 일련 SCT의 경우를 제외하고, 1회 초과 SCT를 거치고 있는 개체에서, 각각의 SCT(자가 또는 동종이형)는 사용되는 컨디셔닝 요법이 동일하지 상이한지와 무관하게, 새로운 치료법 라인으로 간주될 수 있다. 일부 구현예에서, 계획된 일련 SCT는 1개 라인으로 간주된다. 일부 구현예에서, 임의의 SCT(최전선, 재발, 자가 또는 동종이형)로의 계획된 유도 및/또는 강화, 유지는 일반적으로 1개의 치료법 라인으로 간주된다.

[0072] 일부 구현예에서, 다발 골수종은 치료하기 어렵다. 일부 구현예에서, 개체는 불량한 예후를 갖는다.

[0073] 일부 구현예에서, 개체는 다발 골수종, 예를 들어, 재발된 및/또는 불응성 다발 골수종을 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 하기 기준: 혈청 단백질 면역전기영동을 사용하여 측정되는 혈청 M 단백질 0.5/dL 이상 및/또는 소변 단백질 면역전기영동을 사용하여 측정되는 소변 M 단백질 200 mg/24시간 이상 중 하나 이상에 따라 측정 가능 질환을 갖는다. 하나의 구현예에서, 다발 골수종, 예를 들어, 재발된 및/또는 불응성 다발 골수종(을 갖는 개체는 다발 골수종에 대해 적어도 하나의, 적어도 2개의, 적어도 3개의, 또는 3개 이하의 사전 치료법(또는 치료법 라인)을 수여받았다. 일부 구현예에서, 개체는 프로테아좀 억제제를 이용한 사전 치료법을 수여받았다. 일부 구현예에서, 개체는 면역조절 약물(예컨대, 탈미도마이드, 레날리도마이드 및/또는 포말리도마이드)을 이용한 사전 치료법을 수여받았다. 일부 구현예에서, 개체는 프로테아좀 억제제 및 면역조절 약물을 이용한 사전 치료법을 수여받았다.

[0074] 일부 구현예에서, 개체는 원발 불응성 다발 골수종을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 원발 불응성 다발 골수종을 갖는 개체는 질환 경과 동안 임의의 치료법(또는 치료법 라인)으로 적어도 최소 반응(MR)을 달성한 바 없는 개체이다. 일부 구현예에서, 개체는 유리 경제(FLC) 측정 가능 질환만을 갖는 것은 아니다. 일부 구현예에서, 개체는 항-CD38 항체를 이용한 사전 치료를 수여받지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 이사특시맙을 이용한 사전 치료법(또는 사전 치료법 라인)을 수여받지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 항-CD38 항체를 이용한 사전 치료법(또는 사전 치료법 라인) 동안 진행성 질환(PD)을 실증하지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 항-CD38 항체를 이용한 치료법(또는 치료법 라인) 종료 후 60일 내에 진행을 실증하지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 항-CD38 항체를 포함하는 치료법(또는 치료법 라인)에 적어도 최소 반응을 달성하지 못했다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체를 포함하는 사전 치료법(또는 치료법 라인)을 수여받은 개체는 항-CD38 항체에 대해 불응성이 아니었다. 일부 구현예에서, 개체는 카르필조밋을 이용한 사전 치료를 수여받지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 CAPTISOL®(카르필조밋을 가용화하기 위해 사용되는 사이클로텍스트린 유도체)에 대해 알려지성이 아니다(또는 이에 대해 알려진 알려지를 갖지 않는다). 일부 구현예에서, 개체는 스테로이드, 또는 H2 차단제를 이용한 예비 투약에 적합하지 않은 수크로스, 히스티딘(염기 및 하이드로클로라이드 염으로), 폴리소르베이트 80, 또는 항-CD38 항체, 카르필조밋, 및 텍사메타손의 임의의 구성성분(활성 성분 또는 부형제)에 대해 과민성이 아니거나 이에 대한 과민성을 실증하지 않았으며, 이는 이들 제제를 이용한 추가 치료를 금지할 것이다. 일부 구현예에서, 개체는 텍사메타손이 금기되지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 활성 이식편 대 숙주병(치료 시작 전 2개월 내의 임의의 등급 및/또는 면역억제 치료 하에 있었음)을 갖는 사전 동종이형 조혈 줄기 세포 이식을 거치지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 알려진 아밀로이드증 또는 동시적 형질 세포 백혈병을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 흉간천자를 필요로 하는 흉강 삼출물 또는 천자 또는 임의의 대시술, 예를 들어, 혈장 분리교환술, 근치적 방사선치료법, 대수술(추체성형술은 포함되지 않음)을 필요로 하는 복수를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 2 초과 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태(PS)를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 50% 미만의 골수(BM) 유핵 세포가 형질 세포인 경우 50,000 세포/ μ L 미만 혈소판을 및 50% 이상의 BM 유핵 세포가 형질 세포인 경우 30,000 세포/ μ L 미만 혈소판을 갖지 않는다. 하나의 구현예에서, 개체는 1000 μ /L (1×10^9 /L) 미만의 절대 호중구수(ANC)를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 15 mL/분/1.73/ m^2 (신장 질환의 식이 변형(MDRD) 공식) 미만의 크레아티닌 제거율을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 알려진 길버트 증후군에 대한 것을 제외하고, 1.5 x 정상 상한(ULN) 초과 총 빌리루빈을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 14 mg/dL 초과(3.5 mmol/L 초과)의 교정 혈청 칼슘을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 3 x ULN 초과 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 및/또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 등급 1 초과(국립 암 연구소 유해 사례에 대한 일반 독성 기준[NCI-CTCAE] v4.03)의 임의의 사전 항-골수종 치료법으로부터의 진행 중인 독성을 갖지 않는다(탈모증 및 위 단락에 기재된 것을 제외). 일부

구현예에서, 개체는 사전 악성물을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 근치 치료법 후 적절히 치료받은 기저 세포 또는 편평 상피 세포 피부 또는 표재(pTis, pTa, 및 pT1) 방광암 또는 저위험 전립샘암 또는 임의의 원 위치 악성물뿐만 아니라 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 이용한 치료 시작 전에 5년 이상 치료법이 종료되었고 개체가 5년 이상 그 질환이 없었던 임의의 다른 암은 사전 악성물로 간주되지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 심근경색, 중증/불안정 협심증, 관상/말초 동맥 우회 그래프트, 뉴욕 심장 협회 클래스 III 또는 IV 울혈성 심부전(CHF), 등급 3 이상의 부정맥, 뇌졸중, 또는 일과성 허혈 발작을 갖지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 이용한 치료 시작 전 6개월 내에 심근경색, 중증/불안정 협심증, 관상/말초 동맥 우회 그래프트, 뉴욕 심장 협회 클래스 III 또는 IV 울혈성 심부전(CHF), 등급 3 이상의 부정맥, 뇌졸중, 또는 일과성 허혈 발작을 갖지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 40% 미만의 좌심실 박출률(LVEF)을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 항레트로바이러스 치료를 필요로 하는 후천성 면역결핍 증후군(AIDS) 관련 병 또는 HIV 질환, 또는 활성 A형, B형 간염(알려진 양성 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 결과로 정의됨), 또는 C형 간염(검정의 검출 하한 초과와 알려진 정량적 C형 간염(HCV) 리보핵산(RNA) 결과 또는 양성 HCV 항원으로 정의됨) 감염을 갖지 않거나 이를 가짐이 알려져 있지 않다. 일부 구현예에서, 개체는 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 이용한 치료 시작 전 3개월 내에 하기: 치료 내성 위 궤양 질환, 미란성 식도염 또는 위염, 감염성 또는 염증성 대장 질환, 게실염, 폐 색전증, 또는 다른 제어되지 않는 혈전색전증 사례 중 어느 것을 갖지 않는다.

[0075] 일부 구현예에서, 치료는 28-일 주기(예컨대, 하나 이상의 28-일 주기)에 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함한다.

[0076] 일부 구현예에서, 치료는 첫 번째 28-일 주기(즉, 제1주기)에 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하며, 항-CD38 항체(예컨대, 이사툽시맙)는 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일에 투여되고; 카르필조립은 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일 및 제16일에 투여되고; 텍사메타손은 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일, 및 제23일에 투여된다. 예를 들어, 도 2를 참고한다. 일부 구현예에서, 치료는 첫 번째 28-일 주기 후 하나 이상의 추가 28-일 주기(예컨대, 제2주기 및 이후)에 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하며, 항-CD38 항체(예컨대, 이사툽시맙)는 제1일 및 제15일에 투여되고; 카르필조립은 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일 및 제16일에 투여되고; 텍사메타손은 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일, 및 제23일에 투여된다. 예를 들어, 도 2를 참고한다.

[0077] 일부 구현예에서, 치료는 첫 번째 28-일 주기(즉, 제1주기)에 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하며, 항-CD38 항체(예컨대, 이사툽시맙)는 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일에 10 mg/kg의 용량으로 투여되고; 카르필조립은 제1일 및 제2일에 20 mg/m²의 용량으로 및 제8일, 제9일, 제15일 및 제16일에 56 mg/m²의 용량으로 투여되고; 텍사메타손은 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일, 및 제23일에 20 mg의 용량으로 투여된다. 예를 들어, 본원에서의 표 D를 참고한다. 일부 구현예에서, 치료는 첫 번째 28-일 주기 후 하나 이상의 추가 28-일 주기(예컨대, 제2주기 및 이후)에 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함하며, 항-CD38 항체(예컨대, 이사툽시맙)는 제1일 및 제15일에 10 mg/kg의 용량으로 투여되고; 카르필조립은 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일 및 제16일에 56 mg/m²의 용량으로 투여되고; 텍사메타손은 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일, 및 제23일에 20 mg의 용량으로 투여된다. 예를 들어, 본원에서 표 D를 참고한다.

[0078] 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사툽시맙), 카르필조립, 및 텍사메타손은 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사툽시맙), 카르필조립, 및 텍사메타손은 수반되어 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사툽시맙), 카르필조립, 및 텍사메타손은 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사툽시맙), 카르필조립, 및 텍사메타손은 순차적으로 투여되며, 텍사메타손은 항-CD38 항체 전에 투여되고, 항-CD38 항체는 모든 3개의 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손이 투여되는 각각의 28-일 주기의 날들에서 카르필조립 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사툽시맙), 카르필조립, 및 텍사메타손은 순차적으로 투여되며, 텍사메타손은 항-CD38 투여가 존재하지 않는 각각의 28-일 주기의 날들에 카르필조립 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대 이사툽시맙)는 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 카르필조립은 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 텍사메타손은 정맥내 또는 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 텍사메타손은 각각의 28-일 주기의 날들에 정맥내 투여된다.

[0079] 일부 구현예에서, 개체의 PFS는 치료 시작부터 진행성 질환(PD)의 첫 번째 발생까지의 시기로 측정된다. 일부 구현예에서, PD는 문헌(Kumar et al. (2016) "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma." *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346)

및 Durie *et al.* (2006) "International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 20: 1467-1473]에서의 기준에 따라 평가된다(또한 **표 A** 및 **표 B** 참고). 일부 구현예에서, PFS는 치료 시작부터 사망 시까지의 시간으로 측정된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 방법 및 용도는 항-CD38 항체가 없이 카르필조립 및 텍사메타손을 포함하는 치료를 수여받은 다발 골수종(예컨대 불응성 다발 골수종 또는 재발된 불응성 다발 골수종)을 갖는 개체에 비해, 개체의 개선된(예컨대, 연장된) 무진행 생존(PFS)을 초래한다. 일부 구현예에서, 치료는 개체의 PFS를 증가시킨다.

[0080] 일부 구현예에서, 전반적 생존(OS)은 치료 시작부터 사망까지의 시기로 측정된다. 일부 구현예에서, 치료는 항-CD38 항체가 없이 카르필조립 및 텍사메타손을 포함하는 치료를 수여받은 다발 골수종(예컨대 불응성 다발 골수종 또는 재발된 불응성 다발 골수종)을 갖는 개체에 비해, 개체의 OS를 증가시킨다.

[0081] 일부 구현예에서, 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 이용한 치료를 수여받는 개체에서의 첫 번째 반응까지의 시간은 카르필조립 및 텍사메타손을 이용한 치료를 수여받는 개체에서의 첫 번째 반응까지의 시간보다 짧다. 일부 구현예에서, "첫 번째 반응까지의 시간"은 첫 번째 용량의 일자와 첫 번째 반응 징후의 일자 간 시간의 지속기간을 나타낸다(예를 들어, **표 A** 참고). 일부 구현예에서, 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 이용한 치료를 수여받는 개체의 반응 지속기간(DOR)은 카르필조립 및 텍사메타손을 이용한 치료를 수여받는 개체의 DOR보다 길다. 일부 구현예에서, DOR은 부분 반응(PR) 이상을 달성하는 개체(또는 개체들)의 반응일부터 첫 번째 보고된 진행성 질환(PD) 또는 사망 일자 중 빠른 때까지의 시간을 나타낸다.

[0082] 일부 구현예에서, 개체는 항-CD38 항체, 카르필조립, 및 텍사메타손을 이용한 치료 후 최소 잔여 질환(MRD)에 대해 음성 또는 "MRD-음성"이다. 일부 구현예에서, MRD 상태는 차세대 유세포 측정(NGF)에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, NGF에 의해 측정되는 MRD-음성(또는 "흐름 MRD-음성")은, 예를 들어 10^4 유핵 세포 중 1개(또는 " 10^{-4} "), 10^5 유핵 세포 중 1개(또는 " 10^{-5} "), 10^6 유핵 세포 중 1개(또는 " 10^{-6} "), 또는 10^7 유핵 세포 중 1개(또는 " 10^{-7} ")의 최소 민감도로, 골수 흡입물 중 표현형 이상 클론성 형질 세포(예컨대 다발 골수종 세포)의 부재(예를 들어 다발 골수종에서 MRD 검출을 위한 EUROFLOW™ 고처리량 유세포 측정 표준 작업 절차(Flores-Montero *et al.* (2017) *Leukemia*. 31: 2094-2103 참고) 또는 동등 방법을 사용함)를 나타낸다. 일부 구현예에서, MRD 상태는 차세대 서열분석(NGS)에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, NGS에 의해 측정되는 MRD-음성(또는 "서열분석 MRD 음성")은 골수 흡입물 중 클론성 형질 세포(예컨대, 다발 골수종 세포)의 부재를 나타낸다; 클론의 존재는, 예를 들어, 10^4 유핵 세포 중 1개(또는 " 10^{-4} "), 10^5 유핵 세포 중 1개(또는 " 10^{-5} "), 10^6 유핵 세포 중 1개(또는 " 10^{-6} ") 이상의 최소 민감도로, 골수 흡입물의 DNA 서열분석 후 수득된(예를 들어 LYMPHOSIGHT® 고처리량 서열분석 플랫폼 또는 동등 방법을 사용함) 적어도 2개의 동일한 서열분석 판독으로 정의된다. 일부 구현예에서, 최소 민감도는 10^6 유핵 세포 중 1개 세포(" 10^{-6} ")이다. 일부 구현예에서, 개체는 조영 및 MRD 둘 다에 의해 음성(또는 "조영 + MRD 음성")이다. 일부 구현예에서, 조영 + MRD 음성은 (a) NGF에 의해 검출되는 MRD-음성 또는 NGS에 의해 검출되는 MRD-음성이고 (b) 기준선 또는 이전 양전자 방출 단층촬영(PET)/전산화 단층촬영(CT)에서 확인된 모든 증가된 추적인자 흡수 영역의 소실 또는 종격 혈액 풀 최대 표준화 흡수 값 미만으로의 감소 또는 주변 정상 조직의 값 미만으로의 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 개체는 "지속 MRD-음성"이다. 일부 구현예에서, 지속 MRD 음성은 치료 시작 후 2개 시점에서 조영 + MRD-음성으로 확인된 개체를 나타내며, 해당 시점들은 1년 이상 떨어져 있다. 일부 구현예에서, 최소 잔여 질환(MRD)은 본원에서 기재된 바와 같이, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵), 카르필조립, 및 텍사메타손을 이용한 치료를 수여받은 개체로부터 수집된 골수 샘플을 사용하여 NGF 또는 NGS를 통해 평가된다. 일부 구현예에서, MRD에 대해 평가되는 개체는 본원에서 기재된 바와 같은 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵), 카르필조립, 및 텍사메타손을 이용한 치료 동안 또는 후 전체 반응 이상(즉, $\geq$ CR)을 달성했거나 매우 우수한 부분 반응 이상(즉, $\geq$ VGPR)을 달성하였다. 일부 구현예에서, MRD-음성 상태를 달성하는 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵), 카르필조립, 및 텍사메타손으로 치료받는 개체는 치료 시작 시, 치료 동안, 또는 치료 후, 신장 손상, 예를 들어 60 ml/분/1.73 m² 미만의 eGFR을 갖는다. 일부 구현예에서, MRD-음성 상태를 달성하는 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵), 카르필조립, 및 텍사메타손으로 치료받는 개체는 진단 시 ISS 단계 III으로 분류된다. 일부 구현예에서, MRD-음성 상태를 달성하는 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵), 카르필조립, 및 텍사메타손으로 치료받는 개체는 t(4;14) 및 획득(1q21)으로부터 선택되는 하나 이상의 세포유전학적 비정상성을 갖는다. 일부 구현예에서, MRD-음성 상태를 달성하는 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵), 카르필조립, 및 텍사메타손으로 치료받는 개체는 상당히 많이 사전치료받았다, 예를 들어, 다발 골수종에 대해 3개 이상의 사전 치료법 라인을 수여받았다. 일부 구현예에서, MRD-음성 상태를 달성하는

항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵), 카르필조립, 및 텍사메타손으로 치료받는 개체는 이의 마지막 요법(예컨대, 다발 골수종에 대한 마지막 치료 요법)에서 레날리도마이드에 대해 불응성이었다.

[0083] 본원에서 기재된 용도를 위한 항-CD38 항체의 임의의 방법의 일부 구현예에서, 개체는 65세 미만이다. 일부 구현예에서, 개체는 65세 내지 75세 미만이다. 일부 구현예에서, 개체는 75세 이상이다. 일부 구현예에서, 개체는 여성(예컨대 임신 가능 연령의 가임 여성)이다. 일부 구현예에서, 개체가 여성이고 임신할 수 있는 경우, 개체는 항-CD38 항체를 이용한 치료 동안 그리고 마지막 용량의 항-CD38 항체 후 5개월 동안 효과적인 피임 방법을 사용할 수 있다.

[0084] 일부 구현예에서, 개체는 다발 골수종에 대해 하나의 사전 치료법(또는 사전 치료법 라인)을 거쳤다. 일부 구현예에서, 개체는 다발 골수종에 대해 하나를 초과하는(예컨대, 2개, 3개, 또는 3개 초과) 사전 치료법(또는 사전 치료법 라인)을 거쳤다. 일부 구현예에서, 개체는 다발 골수종에 대해 1개 초과, 그러나 3개 이하의 사전 치료법(또는 사전 치료법 라인)을 거쳤다. 일부 구현예에서, 개체는 다발 골수종에 대해 3개 초과, 그러나 3개 이하의 사전 치료법(또는 사전 치료법 라인)을 거쳤다. 일부 구현예에서, 개체는 다발 골수종 개정 국제 단계평가 시스템(R-ISS)에 따른 단계 I 또는 단계 II이다. 일부 구현예에서, 다발 골수종 R-ISS에 따른 단계 I은 (a) 3.5 mg/l 미만의 혈청 베타-2 마이크로글로불린 수준, (b) 3.5 g/dl 이상의 혈청 알부민, (c) 간기 형광 원 위치 혼성화(iFISH)에 의해 검출되는 표준 위험 염색체/세포유전학적 비정상성 및 (d) 정상 혈청 락테이트 탈수소효소(LDH) 수준으로 정의된다. 일부 구현예에서, 다발 골수종 R-ISS에 따른 단계 II는 R-ISS 단계 I 또는 단계 III으로 정의되지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 다발 골수종 개정 국제 단계평가 시스템(R-ISS)에 따른 단계 III이다. 일부 구현예에서, 다발 골수종 R-ISS에 따른 단계 III은 (a) 약 5.5 mg/l 초과, 그러나 5.5 mg/l 이하의 혈청 베타-2 마이크로글로불린 수준 및 (b) 간기 형광 원 위치 혼성화(iFISH)에 의해 검출되는 고위험 세포유전학적 비정상성 또는 (c) 정상의 상한 초과인 혈청 락테이트 탈수소효소(LDH) 수준으로 정의된다. 일부 구현예에서, 개체는 고위험 세포유전학적 비정상성(CA)을 갖는다. 일부 구현예에서, 고위험 세포유전학적 비정상성은 del(17p), t(4:14), 및/또는 t(14:16) 중 하나 이상이다. 일부 구현예에서, 개체는 R-ISS에 따라 분류되지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 결정적이지 않은 iFISH로 인해 R-ISS에 따라 분류되지 않는다.

[0085] 일부 구현예에서, 개체는 del(17p), t(4:14), 및 t(14:16)로부터 선택되는 하나 이상의 고위험 세포유전학적 비정상성을 갖는다. 추가적으로 또는 대안적으로, 일부 구현예에서, 개체는 del(1p), 획득(1q), 또는 del(1p) 및 획득(1q) 둘 다의 세포유전학적 비정상성을 갖는다.

[0086] 항-CD38 항체의 정맥내 투여

[0087] 일부 구현예에서, 항-CD38 항체는 정맥내 주입을 통해 투여되며, 각각의 주입은 250 ml의 부피(예컨대, 고정 부피)로부터이다. 일부 구현예에서, 개체는 250 ml 부피로부터의 정맥내 주입을 통한 항-CD38 항체의 투여 동안 또는 후 주입 반응(IR)을 경험하지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 250 ml 부피로부터의 정맥내 주입을 통한 항-CD38 항체의 투여 동안 또는 후 정도 IR만을 경험한다.

[0088] 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 첫 번째 28-일 주기에 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 첫 번째 28-일 주기의 각각의 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일에 250 ml의 부피로부터 10 mg/kg의 용량으로 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 첫 시간 동안 25 ml/시간의 주입 속도로 첫 번째 28일 주기의 제1일에 정맥내 주입을 통해 개체에 투여되며, 주입 속도는 첫 시간 후 250 ml의 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)가 주입될 때까지 150 ml/시간까지의 최대 주입 속도로 30분마다 25 ml/시간씩 증가된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 첫 번째 30분 동안 12.5 ml/시간의 주입 속도로 첫 번째 28일 주기의 제1일에 정맥내 주입을 통해 개체에 투여되며, 주입 속도는 첫 번째 30분 후 250 ml의 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)가 주입될 때까지 30분마다 25 ml/시간씩 증가된다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제1일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵) 주입의 지속기간은 이틀 값 사이의 임의의 범위를 포함하여, 약 2.0시간, 2.1시간, 2.2시간, 2.3시간, 2.4시간, 2.5시간, 2.6시간, 2.7시간, 2.8시간, 2.9시간, 3.0시간, 3.1시간, 3.2시간, 3.3시간, 3.4시간, 3.5시간, 3.6시간, 3.7시간, 3.8시간, 3.9시간, 4.0시간, 4.1시간, 4.2시간, 4.3시간, 4.4시간, 4.5시간, 4.6시간, 4.7시간, 4.8시간, 4.9시간, 5.0시간, 5.1시간, 5.2시간, 5.3시간, 5.4시간, 5.5시간, 5.6시간, 5.7시간, 5.8시간, 5.9시간, 6.0시간, 6.2시간, 6.3시간, 6.4시간, 또는 6.5시간 중 어느 하나 이하이다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제1일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵) 주입의 지속기간은 상기 범위 내의 임의의 값을 포함하여, 약 3.3시간 내지 약 6.1시간이다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제1일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵) 주입의 지속기간은 약 3.2시간 내지 5.5시간, 예컨대 약 3.36시간 내지 약 5.32시간이다. 일부 구현예

에서, 첫 번째 28-일 주기의 제1일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵) 주입의 지속기간은 약 3.8시간 내지 4.2시간, 예컨대 약 3.94시간이다. 일부 구현예에서, 주입 지속기간에는 주입의 종료 전 일시적인 단속이 포함된다.

[0089] 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 첫 번째 30분 동안 50 ml/시간, 두 번째 30분 동안 100 ml/시간, 세 번째 30분 동안 200 ml, 및 세 번째 30분 후 250 ml의 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)가 주입될 때까지 300 ml/시간의 주입 속도로 첫 번째 28일 주기의 제8일에 정맥내 주입을 통해 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 첫 번째 30분 동안 25 ml/시간의 주입 속도로 첫 번째 28일 주기의 제8일에 정맥내 주입을 통해 개체에 투여되고, 주입 속도는 첫 번째 30분 후 250 ml의 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)가 주입될 때까지 30분마다 50 ml/시간씩 증가된다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제1일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵) 주입의 지속기간은 이들 값 사이의 임의의 범위를 포함하여, 약 0.5시간, 0.6시간, 0.7시간, 0.8시간, 0.9시간, 1.0시간, 1.1시간, 1.2시간, 1.3시간, 1.4시간, 1.5시간, 1.6시간, 1.7시간, 1.8시간, 1.9시간, 2.0시간, 2.1시간, 2.2시간, 2.3시간, 2.4시간, 2.5시간, 2.6시간, 2.7시간, 2.8시간, 2.9시간, 3.0시간, 3.1시간, 3.2시간, 3.3시간, 3.4시간, 3.5시간, 3.6시간, 3.7시간, 3.8시간, 3.9시간, 또는 4.0시간 중 어느 하나 이하이다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제8일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 상기 범위 내의 임의의 값을 포함하여, 약 1.5시간 내지 약 3.5시간이다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제8일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 약 1.4시간 내지 2.7시간, 예컨대 약 1.52시간 내지 약 2.6시간이다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제8일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 약 1.5시간 내지 2.0시간, 예컨대 약 1.88시간이다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간에는 주입 완료 전 일시적인 단속이 포함된다.

[0090] 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 250 ml의 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)가 주입될 때까지 200 ml/시간의 주입 속도로 첫 번째 28-일 주기의 제15일에 정맥내 주입을 통해 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 첫 번째 30분 동안 100 ml/시간의 주입 속도로 첫 번째 28-일 주기의 제15일에 정맥내 주입을 통해 개체에 투여되며, 주입 속도는 첫 번째 30분 후 250 ml의 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)가 주입될 때까지 30분마다 50 ml/시간씩 증가된다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제15일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 이들 값 사이의 임의의 범위를 포함하여, 약 0.5시간, 0.6시간, 0.7시간, 0.8시간, 0.9시간, 1.0시간, 1.1시간, 1.2시간, 1.3시간, 1.4시간, 1.5시간, 1.6시간, 1.7시간, 1.8시간, 1.9시간, 2.0시간, 2.1시간, 2.2시간, 2.3시간, 2.4시간, 2.5시간, 2.6시간, 2.7시간, 2.8시간, 2.9시간, 3.0시간, 3.1시간, 3.2시간, 3.3시간, 3.4시간, 3.5시간, 3.6시간, 3.7시간, 3.8시간, 3.9시간, 또는 4.0시간 중 어느 하나 이하이다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제1일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵) 주입의 지속기간은 상기 범위 내의 임의의 값을 포함하여, 약 1.2시간 내지 약 3.4시간이다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제15일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 약 1시간 내지 2시간, 예컨대 약 1.03시간 내지 약 1.87시간이다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제15일에 주입 지속기간은 약 1시간 내지 1.5시간, 예컨대 약 1.27시간이다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간에는 주입의 종료 전 일시적인 단속이 포함된다.

[0091] 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 250 ml의 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)가 주입될 때까지 200 ml/시간의 주입 속도로 첫 번째 28-일 주기의 제22일에 정맥내 주입을 통해 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 첫 번째 30분 동안 100 ml/시간의 주입 속도로 첫 번째 28-일 주기의 제22일에 정맥내 주입을 통해 개체에 투여되며, 주입 속도는 첫 번째 30분 후 250 ml의 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)가 주입될 때까지 30분마다 50 ml/시간씩 증가된다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제22일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 이들 값 사이의 임의의 범위를 포함하여, 약 0.5시간, 0.6시간, 0.7시간, 0.8시간, 0.9시간, 1.0시간, 1.1시간, 1.2시간, 1.3시간, 1.4시간, 1.5시간, 1.6시간, 1.7시간, 1.8시간, 1.9시간, 2.0시간, 2.1시간, 2.2시간, 2.3시간, 2.4시간, 2.5시간, 2.6시간, 2.7시간, 2.8시간, 2.9시간, 3.0시간, 3.1시간, 3.2시간, 3.3시간, 3.4시간, 3.5시간, 3.6시간, 3.7시간, 3.8시간, 3.9시간, 또는 4.0시간 중 어느 하나 이하이다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제22일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 상기 범위 내의 임의의 값을 포함하여, 약 1.1시간 내지 약 2시간이다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제22일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 약 1시간 내지 2시간, 예컨대 약 1.18시간 내지 약 1.52시간이다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28-일 주기의 제22일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 약 1시간 내지 1.5시간, 예컨대 약 1.27시간이다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간에는 주입의 종료 전 일시적인 단속이

포함된다.

[0092]

일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 각각의 후속 28-일 주기의 각각의 제1일 및 제15일에 250 ml의 부피로부터 10 mg/kg의 용량으로 하나 이상의 후속 28-일 주기에(예컨대, 첫 번째 28-일 주기 후) 추가 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 250 ml의 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)가 주입될 때까지 200 ml/시간의 주입 속도로 각각의 후속 28-일 주기(예컨대, 첫 번째 28-일 주기 후)의 제1일에 정맥내 주입을 통해 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 첫 번째 30분 동안 100 ml/시간의 주입 속도로 각각의 후속 28-일 주기(예컨대, 첫 번째 28-일 주기 후)의 제1일에 정맥내 주입을 통해 개체에 투여되며, 주입 속도는 첫 번째 30분 후 250 ml의 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)가 주입될 때까지 30분마다 50 ml/시간씩 증가된다. 일부 구현예에서, 각각의 후속 28-일 주기(예컨대, 첫 번째 28-일 주기 후)의 제1일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 이들 값 사이의 임의의 범위를 포함하여, 약 0.5시간, 0.6시간, 0.7시간, 0.8시간, 0.9시간, 1.0시간, 1.1시간, 1.2시간, 1.3시간, 1.4시간, 1.5시간, 1.6시간, 1.7시간, 1.8시간, 1.9시간, 2.0시간, 2.1시간, 2.2시간, 2.3시간, 2.4시간, 2.5시간, 2.6시간, 2.7시간, 2.8시간, 2.9시간, 3.0시간, 3.1시간, 3.2시간, 3.3시간, 3.4시간, 3.5시간, 3.6시간, 3.7시간, 3.8시간, 3.9시간, 또는 4.0시간 중 어느 하나 이하이다. 일부 구현예에서, 각각의 후속 28-일 주기(예컨대, 첫 번째 28-일 주기 후)의 제1일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 상기 범위 내의 임의의 값을 포함하여, 약 1.1시간 내지 약 1.6시간이다. 일부 구현예에서, 각각의 후속 28-일 주기(예컨대, 첫 번째 28-일 주기 후)의 제1일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 약 1시간 내지 2시간, 예컨대 약 1.19시간 내지 약 1.41시간이다. 일부 구현예에서, 각각의 후속 28-일 주기(예컨대, 첫 번째 28-일 주기 후)의 제1일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 약 1시간 내지 1.5시간, 예컨대 약 1.27시간이다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간에는 주입의 종료 전 일시적인 단속이 포함된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 250 ml의 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)가 주입될 때까지 200 ml/시간의 주입 속도로 각각의 후속 28-일 주기(예컨대, 첫 번째 28-일 주기 후)의 제15일에 정맥내 주입을 통해 개체에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)는 첫 번째 30분 동안 100 ml/시간의 주입 속도로 각각의 후속 28-일 주기(예컨대, 첫 번째 28-일 주기 후)의 제15일에 정맥내 주입을 통해 개체에 투여되며, 주입 속도는 첫 번째 30분 후 250 ml의 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)가 주입될 때까지 30분마다 50 ml/시간씩 증가된다. 일부 구현예에서, 각각의 후속 28-일 주기(예컨대, 첫 번째 28-일 주기 후)의 제15일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 이들 값 사이의 임의의 범위를 포함하여, 약 0.5시간, 0.6시간, 0.7시간, 0.8시간, 0.9시간, 1.0시간, 1.1시간, 1.2시간, 1.3시간, 1.4시간, 1.5시간, 1.6시간, 1.7시간, 1.8시간, 1.9시간, 2.0시간, 2.1시간, 2.2시간, 2.3시간, 2.4시간, 2.5시간, 2.6시간, 2.7시간, 2.8시간, 2.9시간, 3.0시간, 3.1시간, 3.2시간, 3.3시간, 3.4시간, 3.5시간, 3.6시간, 3.7시간, 3.8시간, 3.9시간, 또는 4.0시간 중 어느 하나 이하이다. 일부 구현예에서, 각각의 후속 28-일 주기(예컨대, 첫 번째 28-일 주기 후)의 제1일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 상기 범위 내의 임의의 값을 포함하여, 약 1.2시간 내지 약 1.6시간이다. 일부 구현예에서, 각각의 후속 28-일 주기(예컨대, 첫 번째 28-일 주기 후)의 제1일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 약 1시간 내지 2시간, 예컨대 약 1.2시간 내지 약 1.46시간이다. 일부 구현예에서, 각각의 후속 28-일 주기(예컨대, 첫 번째 28-일 주기 후)의 제1일에 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 약 1시간 내지 1.5시간, 예컨대 약 1.27시간이다. 일부 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간에는 주입의 종료 전 일시적인 단속이 포함된다.

[0093]

일부 구현예에서, 첫 번째 28일 주기의 제15일 또는 그 후(예컨대, 첫 번째 28일 주기의 제22일 및 각각의 후속 28-일 주기의 제1일 및 제15일이 포함됨) 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 각각의 주입 지속기간은 이들 값 사이의 임의의 범위를 포함하여, 약 0.5시간, 0.6시간, 0.7시간, 0.8시간, 0.9시간, 1.0시간, 1.1시간, 1.2시간, 1.3시간, 1.4시간, 1.5시간, 1.6시간, 1.7시간, 1.8시간, 1.9시간, 2.0시간, 2.1시간, 2.2시간, 2.3시간, 2.4시간, 2.5시간, 2.6시간, 2.7시간, 2.8시간, 2.9시간, 3.0시간, 3.1시간, 3.2시간, 3.3시간, 3.4시간, 3.5시간, 3.6시간, 3.7시간, 3.8시간, 3.9시간, 또는 4.0시간 중 어느 하나 이하이다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28일 주기의 제15일 또는 그 후(예컨대, 첫 번째 28일 주기의 제22일 및 각각의 후속 28-일 주기의 제1일 및 제15일이 포함됨) 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 각각의 주입 지속기간은 상기 범위 내의 임의의 값을 포함하여, 약 0.7시간 내지 약 3.4시간이다. 일부 구현예에서, 첫 번째 28일 주기의 제15일 또는 그 후(예컨대, 첫 번째 28일 주기의 제22일 및 각각의 후속 28-일 주기의 제1일 및 제15일이 포함됨) 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 각각의 주입 지속기간은 약 1시간 내지 2시간, 예컨대 약 1.13시간 내지 약 1.53시간이다. 일부 구현예에서, 각각의 후속 28-일 주기(예컨대, 첫 번째 28-일 주기 후)의 제1일에 항-CD38

항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 지속기간은 약 1시간 내지 1.5시간, 예컨대 약 1.25시간이다.

[0094]

일부 구현예에서, 개체는 250 ml 부피로부터 10 mg/kg의 용량으로 항-CD38 항체(예컨대 이사특시맵)의 투여(예컨대, 정맥내 주입) 동안 또는 후 주입 반응(IR)을 경험하지 않는다. 일부 구현예에서, 250 ml 부피로부터 10 mg/kg의 용량으로 항-CD38 항체의 투여(예컨대, 정맥내 주입을 통해)는 투여 동안 또는 후 개체가 IR을 경험하도록 유도하지 않는다. IR은 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 정맥내 주입에 대한 유해 반응을 특징으로 하는 장애를 나타낸다. IR은 주입 동안 또는 주입의 24시간(예컨대 주입이 시작된 시간으로부터 24시간) 내에 일어날 수 있다. IR의 징후 또는 증상에는 하기: 감각이상, 홍통, 기침, 비강 출혈, 재채기, 목 자극, 소양증, 실신, 홍조, 오한, 열, 두드러기, 혈관부종, 발진, 피부 반응, 가려움, 반구진 발진, 빈맥, 저혈압, 호흡곤란, 오심, 구토, 두통, 등 통증, 흉부 불편 또는 비-심장 홍통, 복통, 복부 경련, 기관지경련, 성문연축, 천명, 호흡기 출혈, 과도한 발한, 및 홍반 중 하나 이상이 포함된다(추가 상세사항에 대해서는, 예를 들어, Doessegger *et al.* (2015) *Clin & Trans Immunol.* 4(7): e39 참고). 따라서, 일부 구현예에서, 개체는 이들 징후 또는 증상 중 임의의 하나 이상을 경험하지 않는다.

[0095]

일부 구현예에서, 개체는 사전투약, 즉 IR을 방지하거나 최소화하는 목적을 위해 항-CD38 항체(예컨대 이사특시맵)의 주입 전에 투여되는 투약을 수여받지(예컨대 필요로 하지) 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 주입 종료 후 IR을 방지하거나 최소화하기 위한 투약(예컨대, 예방 투약)을 수여받지(예컨대 필요로 하지) 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 250 ml 부피로부터 10 mg/kg의 용량으로 항-CD38 항체(예컨대 이사특시맵)의 투여(예컨대, 정맥내 주입) 후 지연된 주입 반응을 경험하지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 250 ml 부피로부터 10 mg/kg의 용량으로 항-CD38 항체(예컨대 이사특시맵)의 주입 후 투여되는 투약을 수여받지(예컨대 필요로 하지) 않는다. 일부 구현예에서, 개체는, 예를 들어 IR을 방지하거나 최소화하기 위해, 250 ml 부피로부터 10 mg/kg의 용량으로 항-CD38 항체(예컨대 이사특시맵)의 주입 후 적어도 약 0.5시간, 1.0시간, 1.5시간, 2.0시간, 2.5시간, 또는 3.0시간 중 어느 하나 내에 지연된 주입 반응을 경험하지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 사후-투약, 즉 IR을 방지하거나 최소화하는 목적을 위해 250 ml 부피로부터 10 mg/kg의 용량으로 항-CD38 항체(예컨대 이사특시맵)의 주입 후 투여되는 투약을 수여받지(예컨대 필요로 하지) 않는다. 일부 구현예에서, 개체는, 예를 들어 IR을 방지하거나 최소화하기 위해, 250 ml 부피로부터 10 mg/kg의 용량으로 항-CD38 항체(예컨대 이사특시맵)의 주입 전에 IR을 방지하거나 최소화하는 목적을 위해, 하기: 진통제(예컨대, 아세트아미노펜 또는 파라세타몰), H2 길항제 또는 제산제(예컨대 라니티딘, 시메티딘, 오메프라졸, 또는 에소메프라졸), 소염제(예컨대 코르티코스테로이드 또는 비스테로이드성 소염 약물), 및/또는 항히스타민(예컨대 디펜하이드라민, 세티리진, 프로메타진, 텍스클로르페니라민) 중 어느 하나 이상을 이용한 사전투약 또는 사후-투약을 수여받지 않는다.

[0096]

일부 구현예에서, 개체는 항-CD38 항체(예컨대 이사특시맵)의 투여 후 정도 IR을 경험한다. 일부 구현예에서, 정도 IR은 국립 암 연구소 유해 사례에 대한 일반 용어 기준, 버전 4.03(NCI-CTCAE v. 4.03)에 정의된 바와 같이, 등급 1 또는 등급 2 이하 IR이다. NCI-CTCAE v. 4.03은 [evs\(dot\)nci\(dot\)nih\(dot\)gov/ftp1/CTCAE/About\(dot\)html](https://evs(dot)nci(dot)nih(dot)gov/ftp1/CTCAE/About(dot)html)에서 온라인으로 공개 이용 가능하다. 일부 구현예에서, IR은 개체가 정도 일시적 반응(예컨대, 주입 시작의 24시간 내에, 예컨대 본원에서 기재된 하나 이상의 징후/증상)을 경험하는 경우 등급 1 IR이며, 주입의 단속은 시사되지 않고/않거나 개입은 시사되지 않는다. 일부 구현예에서, IR은 개체가 반응(예컨대, 주입 시작의 24시간 내에, 예컨대 본원에서 기재된 하나 이상의 징후/증상)을 경험하는 경우 등급 2 IR이며, 주입은 단속되고/되거나 개입이 시사되고, 개체는 치료(즉, IR의 하나 이상의 징후 또는 증상, 예컨대 본원에 기재된 것들의 치료)에 즉시, 예컨대 IR에 대한 치료의 약 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 14시간, 16시간, 18시간, 20시간, 또는 14시간(이들 값 사이의 임의의 범위가 포함됨) 중 어느 하나 내에 반응한다. 일부 구현예에서, IR에 대한 치료는 하기: 주입의 단기 단속, 산소 투여, 기관지확장제 투여, 코르티코스테로이드 투여, 히스타민 차단제 투여, 및 더 느린 속도로의 주입 재시작 중 하나 이상을 포함한다.

[0097]

일부 구현예에서, 개체는, 예를 들어, 첫 번째 28-일 주기의 제1일에 주입 동안, 250 ml 고정 부피로부터 10 mg/kg의 항-CD38 항체(예컨대 이사특시맵)의 첫 번째 정맥내 주입 동안 또는 후 정도 IR(예컨대, 등급 1 또는 등급 2 IR)을 경험한다. 일부 구현예에서, 개체는 250 ml 고정 부피로부터 항-CD38 항체(예컨대, 이사특시맵)의 두 번째 또는 후속 주입 동안 IR(또는 추가 IR)을 경험하지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 개체는 첫 번째 28-일 주기의 제8일, 제15일 및 제22일 중 임의의 날에 및 임의의 후속 28-일 주기의 제1일 및 제15일 중 임의의 날에 250 ml 고정 부피로부터 10 mg/kg의 항-CD38 항체(예컨대 이사특시맵)의 주입 동안 IR(또는 추가 IR)을 경험하지 않는다.

- [0098] 일부 구현예에서, 개체는, 예를 들어 본원에서 기재된 방법에 따라, 250 ml 부피로부터 항-CD38 항체의 주입 후 중등도 또는 중증 IR을 경험하지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 국립 암 연구소 유해 사례에 대한 일반 용어 기준, 버전 4.03(NCI-CTCAE v. 4.03)에 정의된 바와 같은, 등급 3, 4 또는 5의 IR을 경험하지 않는다. 일부 구현예에서, IR은 개체가 IR의 연장된 징후/증상(예컨대 본원에 기재됨)을 경험하고 IR에 대한 투약 및/또는 주입의 단속에 신속히 반응하지 않는 경우 등급 3 IR이다. 일부 구현예에서, IR은 개체가 최초 개선 후 IR의 징후/증상(예컨대 본원에 기재됨)의 재발을 경험하는 경우 등급 3 IR이다. 일부 구현예에서, IR은 개체가 IR의 징후/증상(예컨대 본원에 기재됨)에 대해 입원을 필요로 하는 경우 등급 3 IR이다. 일부 구현예에서, IR은 징후/증상(예컨대 본원에 기재됨)이 생명을 위협하고/하거나 긴급한 개입을 필요로 하는 경우 등급 4 IR이다. 일부 구현예에서, IR은 IR의 징후/증상이 사망을 초래하는 경우 등급 5 IR이다.
- [0099] 일부 구현예에서, 250 ml 부피로부터 투여되는 항-CD38 항체(예컨대 이사투시맵)의 용량은, 예를 들어, 개체가 IR을 경험하진 경험하지 않건, 치료 동안 감소되지 않는다.
- [0100] **제조 물품 또는 키트**
- [0101] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 항-CD38 항체(예컨대 이사투시맵)를 포함하는 제조 물품 또는 키트가 제공된다. 일부 구현예에서, 제조 물품 또는 키트는 카르필조밍, 및/또는 텍사메타손을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 제조 물품 또는 키트는 다발 골수종에 대해 1개 내지 3개의 사전 치료법(또는 사전 치료법 라인)을 수여받은 개체에서 다발 골수종(예컨대, 불응성 다발 골수종 또는 재발된 불응성 다발 골수종)을 치료하거나 그 진행을 지연하기 위해 카르필조밍 및 텍사메타손과 함께 항-CD38 항체(예컨대, 이사투시맵)를 사용하는 지침을 포함하는 패키지 삽입물을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 이사투시맵, 카르필조밍, 및 텍사메타손을 포함한다.
- [0102] 본 명세서는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있도록 하기 충분한 것으로 고려된다. 본원에 나타내고 기재된 것들에 더하여 본 발명의 다양한 변형이 상기 기재로부터 당업자에게 자명해질 것이며 첨부된 청구범위의 범위 내에 속할 것이다. 본원에서 인용된 모든 공보, 특허, 및 특허 출원은 이의 전문이 모든 목적을 위해 참조로 본원에 포함된다.
- [0103] 실시예
- [0104] 본 개시는 하기 실시예를 참조로 보다 충분히 이해될 것이다. 그러나 이들이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 본원에서 기재된 실시예 및 구현예는 단지 예시적 목적을 위한 것이며 이의 견지에서 다양한 변형 및 변화가 당업자에게 제시될 것이고 본 출원의 정신 및 관점 그리고 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함될 것임이 이해된다.
- [0105] **실시예 1A: 불응성 또는 재발된 불응성 다발 골수종을 갖는 환자에서 카르필조밍 및 저용량 텍사메타손과 조합된 이사투시맵(SAR650984) 대 카르필조밍 및 저용량 텍사메타손을 비교하는 III상, 무작위화, 공개-표지, 다기관 연구**
- [0106] 본 실시예는 1개 내지 3개의 사전 라인으로 이전에 치료받은 재발된 및/또는 불응성 다발 골수종을 갖는 환자에서, 1주 2회 카르필조밍 및 텍사메타손과 조합된 이사투시맵("IKd" 아암) 대 카르필조밍 및 텍사메타손("Kd"아암)의 임상적 이익을 평가하는 III상, 다기관, 다국가, 무작위화, 공개-표지, 병렬군, 2-아암 연구를 기재한다.
- [0107] I. 연구 목적
- [0108] A. 일차 목적
- [0109] 본 연구의 일차 목적(즉, 일차 종결점)은 1개 내지 3개의 치료법 라인으로 이전에 치료받은 재발된 및/또는 불응성 MM을 갖는 환자에서, IMWG 기준을 사용하여 PFS의 연장에서 카르필조밍 및 텍사메타손(Kd) 대비 카르필조밍 및 텍사메타손과 조합된 이사투시맵(IKd)의 이익을 실증하는 것이다.
- [0110] 무진행 생존은 무작위화일로부터 진행성 질환의 첫 번째 보고일 또는 임의의 원인으로부터의 사망일 중 빠른 때까지의 시간으로 정의된다. 반응 및 진행은 IMWG 기준에 따라 결정한다(Kumar et al. (2016) "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma." *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346) 및 Durie et al. (2006) "International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 20: 1467-1473 참고). 파라다임에 기반한 진행은 2회 연속 평가에 기반하여 확인한다.

- [0111] 하기 질환 평가 절차를 스크리닝 시(적격성에 대해), 연구 치료 투여 전 제1주기 제1일(반응 평가를 위한 기준선), 진행까지 치료 동안 매 주기의 제1일, 치료 종료(EOT) 시, 그리고 PD 없이 연구 치료를 중단하는 환자에 대해, PD까지의 추적 동안 매월(PD 없이 추가 항-골수종 치료법을 개시할 환자도) 수행한다:
- [0112] · M 단백질 정량(혈청 및 24-시간 소변, 단백질 면역전기영동, 및 면역고정). 제1주기 제1일 후, M 단백질(혈청 및 소변)이 검출 불가능한 경우, 면역고정을 수행한다.
- [0113] · 혈청 유리 경쇄 정량.
- [0114] · 정량적 면역글로불린.
- [0115] · 기준선에서(골수 질환 관여, FISH, 및 MRD), 및 이어서 VGPR 이상인 경우, 골수 흡입물(또는 임상적으로 시사된 바에 따라 생검).
- [0116] · 뼈 질환 평가:
- [0117] - 기준선에서, 이어서 1년에 한 번, 그리고 임상적으로 시사되는 경우 연구 동안 언제든지, 골격 조사 또는 저선량 전신 전산화 단층촬영(CT) 스캔.
- [0118] · 수질의 질환(형질세포종) 평가(뼈 형질세포종 포함):
- [0119] - 기준선에서 수질의 질환이 알려져 있는 경우, 기준선에서 CT 스캔 또는 자기 공명 조영(MRI)을 수행하고, PD 시까지 12주(± 1 주)마다(PD 없이 추가 항-골수종 치료법을 개시할 환자도) 그리고 임상적으로 시사되는 경우 반복한다.
- [0120] - 기준선에서 수질의 질환(형질세포종)이 의심되는 경우, 기준선에서 CT 스캔 또는 MRI를 수행하고, 형질세포종이 확인되는 경우, PD 시까지 12주(± 1 주)마다(PD 없이 추가 항-골수종 치료법을 개시할 환자도) 그리고 임상적으로 시사되는 경우 CT 스캔 또는 MRI를 반복한다.
- [0121] - 기존 형질세포종의 진행이 의심되는 경우 또는 수질의 질환에 대해 이전에 양성 조영을 갖지 않는 환자에서 임상적으로 시사되는 경우, 연구 치료 동안 언제든지.
- [0122] 뼈 병소 평가 및 수질의 질환에 있어서, 각각의 개별 환자에 대해 연구에 걸쳐 동일한 방식(골격 조사 또는 저선량 전신 CT 스캔; CT 스캔 또는 MRI)을 사용하게 된다.
- [0123] 진행성 질환(IMWG 기준)은 측정 가능한 혈청 및/또는 소변 M 단백질을 갖는 환자에 대해 하기 중 어느 하나로 정의된다(2회 연속 평가에서의 생물학적 기준):
- [0124] · 최저점으로부터 혈청 M-구성성분의 25% 이상 증가(절대 증가는 0.5 g/dl 이상이어야 함); 시작 M 구성성분이 5 g/dl 이상인 경우, 2회 연속 평가에서 1 g/dl 이상의 혈청 M 구성성분 증가는 재발을 정의하는 데 충분하다; 및/또는
- [0125] · 최저점으로부터 소변 M-구성성분의 25% 이상 증가(절대 증가는 200 mg/24 시간 이상이어야 함); 및/또는
- [0126] · 새로운 뼈 병소 또는 연조직 수질의 질환의 확정적 발생 또는 1개 초과 병소 또는 단축이 1 cm 초과인 이전 연조직 수질의 질환 병소의 최장 지름의 50% 이상 증가의 경우 기존 연조직 수질의 질환 병소의 교차 지름합에서 최저점으로부터의 50% 이상 증가.
- [0127] 독립 검토 위원회에서 보고된 임상 데이터를 임상적 진행을 뒷받침하는 것으로 간주하는 경우, 임상적 악화는 PFS의 일차 분석에서 진행으로 간주한다. 고칼슘혈증의 경우, 골수종 진행의 임의의 측정 가능한 파라미터를 확인하기 위해 전체 질환 평가(예컨대, 혈청 및 소변 M 단백질, 용해성 병소 평가 및 형질세포종 평가)를 수행하고 고칼슘혈증의 잠재적인 대안적 원인을 배제해야 한다. 진행은 FLC 진행만으로는 진단하지 않는다. FLC 측정 가능 질환만을 갖는 환자는 프로토콜에서 허용되지 않는다. 혈청 및 소변 M 단백질이 둘 다 제1주기 제1일에 실험실에서 수행한 유효성에 대한 적격성 수준 미만이 되는 경우, 진행 및 전반적 반응은 아래의 **표 A** 및 **B**에서의 기준에 따라 평가한다.

[0128] [표 A]

표준 국제 골수종 작업 그룹(IMWG) 반응 기준

반응	IMWG 기준
전체 반응 (CR)	• 혈청 및 소변에 대한 음성 면역고정 및 • 임의의 연조직 형질세포종의 소실 및 • BMA 중 5% 미만 형질 세포. 2회 연속 평가가 요구된다. 방사선촬영 연구가 수행된 경우 진행성 질환 또는 새로운 뼈 병소의 알려진 증거 없음.
엄격한 전체 반응(sCR)	상기 내용에 더하여 하기와 같이 정의된 CR: • 정상 FLC 비(0.26 내지 1.65) 및 • 면역조직화학에 의한 BM 중 클론성 세포의 부재(100개 이상의 형질 세포 계수 후, κ 및 λ 환자에 있어서 κ/λ 비 $\leq 4:1$ 또는 각각 $\geq 1:2$). 실험실 파라미터의 2회 연속 평가가 요구된다. 방사선촬영 연구가 수행된 경우 진행성 질환 또는 새로운 뼈 병소의 알려진 증거 없음
매우 우수한 부분 반응 (VGPR)	• 면역고정에 의해 검출 가능하지만 전기영동 상에서는 검출 불가능한 혈청 및 소변 M 단백질 또는 • 혈청 M 단백질의 90% 이상 감소 + 소변 M 단백질 수준 100 mg/24시간 미만. • 연조직 형질세포종에서 기준선 대비 최대 수직 지름 곱의 합의 90% 이상 감소. 2회 연속 평가가 요구된다. 방사선촬영 연구가 수행된 경우 진행성 질환 또는 새로운 뼈 병소의 알려진 증거 없음.
부분 반응 (PR)	• 혈청 M 단백질의 50% 이상 감소 및 24시간 소변 M 단백질의 90% 이상 또는 200 mg/24시간 미만으로의 감소 • 상기 기재된 기준에 더하여, 기준선에서 존재하는 경우, 연조직 형질세포종 크기(최대 수직 지름 곱의 합의)의 50% 이상 감소가 또한 요구된다.

[0129]

	2회 연속 평가가 요구된다. 방사선촬영 연구가 수행된 경우 진행성 질환 또는 새로운 뼈 병소의 알려진 증거 없음.
최소 반응 (MR)	혈청 M 단백질의 25% 이상 그러나 49% 이하 감소 및 여전히 200 mg/24시간을 초과하는, 50% 내지 89%만큼의 24 h 소변 M 단백질의 감소. 상기 기재된 기준에 더하여, 기준선에서 존재하는 경우, 연조직 형질세포종 크기(SPD)의 50% 이상 감소가 또한 요구된다. 2회 연속 평가가 요구된다. 방사선촬영 연구가 수행된 경우 진행성 질환 또는 새로운 뼈 병소의 알려진 증거 없음.
안정한 질환(SD)	• CR, VGPR, PR, MR 또는 진행성 질환에 대한 기준을 충족하지 않음. 방사선촬영 연구가 수행된 경우 진행성 질환 또는 새로운 뼈 병소의 알려진 증거 없음.
진행성 질환 (PD)	하기 기준 중 임의의 1개 이상: 하기 기준 중 임의의 1개에서 최저 확인 값으로부터의 25% 이상 증가: • 혈청 M 단백질(절대 증가가 0.5 g/dl 이상이어야 함). • 최소 M 구성성분이 5 g/dl 이상인 경우, 혈청 M 단백질 증가 1 g/dl 이상. • 소변 M-구성성분(절대 증가가 200 mg/24시간 이상이어야 함). 새로운 병소(들)의 출현, 1개 초과 병소의 SPD에서 최저점으로부터의 50% 이상 증가, 또는 단축이 1 cm 초과인 이전 병소의 최장 지름의 50% 이상 증가. M 단백질에 있어서 PD에 대한 2회 연속 평가가 요구된다.

[0130]

[0131] [표 B]

IMWG 최소 잔여 질환 기준(표 A에서 정의된 CR을 필요로 함)

반응	IMWG 기준
지속 MRD-음성	골수에서의(NGF 또는 NGS, 또는 둘 다) 및 최소 1년 간격으로 확인된, 아래 정의된 바와 같은 조영에 의한 MRD 음성. 후속 평가는 음성의 지속기간을 추가 특정하기 위해 사용할 수 있다(예컨대, 제5년에서의 MRD-음성).
흐름 MRD-음성	10 ⁵ 유핵 세포 중 1개 이상의 최소 민감성으로 다발 골수종에서의 MRD 검출을 위한 EuroFlow 표준 작업 절차(또는 검증된 동등 방법)를 사용하는 BMA 상에서 NGF에 의한 표현형적으로 이상한 클론성 형질 세포의 부재
서열분석 MRD-음성	클론의 존재가 10 ⁵ 유핵 세포 중 1개 이상의 최소 민감성으로 LymphoSIGHT 플랫폼(또는 검증된 동등 방법)을 사용하는 BMA의 DNA 서열분석 후 수득된 2개 미만의 동일한 서열분석 판독으로 정의되는, BMA 상에서 NGS에 의한 클론성 형질 세포의 부재
조영-양성 MRD-음성	NGF 또는 NGS에 의해 정의되는 MRD 음성 + 기준선 또는 이전 PET/CT에서 확인된 모든 증가된 추적인자 흡수 영역의 소실 또는 종격 혈액 풀 SUV 미만으로의 감소 또는 주변 정상 조직 미만으로의 감소

표 A 및 B에 대한 약어: CR = 전체 반응, FLC = 유리 경쇄, IMWG = 국제 골수종 작업 그룹, M = 모노클로날, MRD = 최소 잔여 질환, NGF = 차세대 흐름, NGS = 차세대 서열분석, PD = 진행성 질환, PET = 양전자 방출 단층촬영, MR = 최소 반응, PR = 부분 반응, sCR = 엄격한 전체 반응, SD = 안정한 질환, SPD = 측정된 병소의 최대 수직 지름 곱의 합, SUV = 최대 표준화 흡수 값, VGPR = 매우 우수한 부분 반응.

[0132]

[0133]

B. 핵심 이차 유효성 종결점

[0134]

핵심 이차 유효성 종결점은 하기와 같다:

[0135]

· **ORR:** IMWG 반응 기준을 사용하여 평가된 바와 같은 최고 전반적 반응으로 엄격한 전체 반응(sCR), CR, VGPR, 및 PR을 갖는 환자의 비율로 정의되는 ORR을 결정하기 위해, 환자 별 최고 전반적 반응을 평가한다(표 A 참고). 연구자 결정에 따라 sCR 평가를 위해 골수 생검을 수행한다.

[0136]

· **VGPR 이상인 비율:** sCR, CR, 및 VGPR을 갖는 환자의 비율로 정의됨.

[0137]

· **MRD 음성과 함께 VGPR 이상인 비율:** 서열분석에 의해 평가된 MRD가 첫 번째 용량의 연구 치료 후 임의의 시점에 음성인 환자의 비율로 정의됨. 분자 수준에서의 반응의 심도를 결정하기 위해, VGPR 이상을 달성하는 환자로부터의 골수(BM) 샘플에서 차세대 서열분석에 의해 최소 잔여 질환을 평가한다. 음성에 대한 역치는 적어도 10⁻⁵이다. 골수 흡입물(BMA)을 스크리닝 시 및 VGPR 이상의 확인 시 수집한다. 환자가 VGPR 이상을 나타내지만 MRD 양성으로 결정되는 경우, 후기 음성을 확인하기 위해 또 다른 BM 샘플을 3개월(3 주기) 후 수집한다. 환자가 MRD 양성으로 유지되고 여전히 치료받고 있는 중인 경우, 세 번째 샘플을 또 다른 3개월 후 수집한다. VGPR 동안 수행된 세 번째 BM 샘플 MRD 양성 후 환자가 CR을 달성하지 않는 한, 3회 이하의 치료-상 골수 샘플을 수득한다. CR을 달성하는 경우 3회 이하의 추가 BM 샘플을 수집한다. 따라서, 환자 별로 최대 6회 BMA를 수행한다(반응 분류 별 3회 이하). 그러나, BMA는 침습적 절차이므로, BMA의 횟수를 최대한 많이 제한하는 목적으로 하기 지침이 제공된다.

[0138]

- **VGPR의 이전 보고가 없는 CR을 갖는 환자에 있어서:** MRD 평가를 위한 첫 번째 골수를 CR 확인 시(즉, CR을 나타내는 두 번째 시점에) 수집한다. 환자가 MRD 양성으로 결정되는 경우, 후기 음성을 확인하기 위해 또 다른 BM 샘플을 3개월(3 주기) 후 수집한다. 환자가 MRD 양성으로 유지되고 여전히 치료받고 있는 중인 경우, 세 번째 샘플을 또 다른 3개월 후 수집한다.

[0139]

- **VGPR을 갖는 환자에 있어서:** VGPR이 M 단백질 감소 역학에 기반하여 연구자 판단에 따라 두 번째 시점 또는 이후 시점에 확인되는 경우 및/또는 편평기에 도달하는 경우(편평부는 12주에 걸쳐 20% 미만 변동성으로 정의됨) 첫 번째 골수를 수집한다. 첫 번째 BMA 상에서 MRD가 양성인 경우, 두 번째 BMA를 3개월(3주기) 후 수집하여 후기 음성을 확인한다. 환자가 VGPR에 있으면서 수행된 두 번째 BMA 상에서 MRD가 여전히 양성인 경우, 세 번째 BMA를 수행하는 시점을 CR 달성 시까지 연기할 수 있다. 환자가 CR이 되고 환자가 VGPR 동안 수행된 마지막 BMA 상에서 MRD 양성인 경우, CR 확인 시 MRD 평가를 위해 BMA를 수행할 수 있다. CR 동안 첫 번째 BMA를 수행하고 환자가 상기 BMA 상에서 MRD 양성인 경우, 프로토콜에 의해 계획된 추가 BMA를 환자와 논의할 수

있다.

[0140] · **CR 비율:** sCR 및 CR을 갖는 환자의 비율로 정의됨. 이사특시맵 간섭을 실증한 환자는 항체-포획 간섭 검정이 이용 가능할 경우, 간섭 없이 수득된 M 단백질 평가에 대응하여 BOR 분류에서 고려할 것이다.

[0141] · **OS:** 무작위화일부터 임의의 원인으로부터의 사망까지의 시간으로 정의됨.

[0142] C. 다른 이차 유효성 종결점

[0143] 다른 이차 유효성 종결점을 하기와 같이 평가한다:

[0144] · **반응 지속기간(DOR):** PR 이상을 달성하는 환자에 있어서 첫 번째 IRC 결정 반응일로부터 첫번째 보고된 진행성 질환(PD) 또는 사망 중 먼저 일어나는 날까지의 시간으로 정의됨.

[0145] · **진행까지의 시간(TTP):** 무작위화부터 첫 번째 PD 보고일까지의 시간으로 정의됨.

[0146] · **PFS2:** 무작위화일로부터 추가 항-골수종 치료의 개시 후 첫 번째 PD 보고 또는 임의의 원인으로부터의 사망 중 먼저 일어나는 날까지의 시간으로 정의됨.

[0147] · **첫 번째 반응까지의 시간:** 무작위화부터 이후 확인되는 첫 번째 반응(PR 이상)일까지의 시간으로 정의됨.

[0148] · **최고 반응까지의 시간:** 무작위화부터 이후 확인되는 첫 번째 최고 전반적 반응(PR 이상) 발생일까지의 시간으로 정의됨.

[0149] D. 안전성 종결점

[0150] 치료 유발 유해 사례(TEAE), 유해 사례(AE), 심각한 유해 사례(SAE), 주입 연관 반응(IAR), 동부 협력 종양학 그룹 수행 상태(ECOG PS, Oken *et al.* Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-55 참고), 실험실 파라미터, 활력 징후, 및 신체 검사로부터의 발견의 관점에서의 안전성을 연구를 통해 평가하고 보고한다.

[0151] 유해 사례 데이터를 연구에 걸쳐 수집한다. 치료-유발 AE는 치료 기간 동안 발생하거나, 악화되거나, 심각해지는 AE로 정의된다. 치료 기간은 첫 번째 용량의 연구 치료로부터 마지막 용량의 연구 치료 후 최대 30일까지의 시간으로 정의된다. 유해 사례 및 실험실 파라미터는 NCI-CTCAE v4.03(예를 들어, [https://www\(dot\)eortc\(dot\)be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf](https://www(dot)eortc(dot)be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) 참고)을 사용하여 등급평가될 것이다.

[0152] E. 환자-보고 결과

[0153] 환자-보고 결과 측정치에는 암 연구 및 치료를 위한 유럽 기구(EORTC) 30개 질문을 포함하는 삶의 질 설문(QLQ C30), 20개 항목을 포함하는 EORTC 골수종 모듈(QLQ-MY20), 그리고 5 차원 및 차원별 5개 수준을 포함하는 유럽 삶의 질 그룹 측정치(EQ-5D-5L)가 포함된다(예를 들어, [https://qol\(dot\)eortc\(dot\)org/questionnaires/](https://qol(dot)eortc(dot)org/questionnaires/) 및 [https://euroqol\(dot\)org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/](https://euroqol(dot)org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/) 참고).

[0154] 모든 3개 설문은 자가-작성하도록 설계된다. 모든 환자-보고 결과는 환자가 현장에서 작성한다. 임의의 편향을 최소화하기 위해, 질문에 대해 응답하기 전에 환자의 인지 및 기분에 영향을 미칠 수 있는 의사 평가 및 이의 임상 질병, 치료 계획, AE, 그리고 임의의 다른 관련 주제의 논의 전에 환자가 ePRO를 기입한다.

[0155] F. 약동학

[0156] IKd 아암의 모든 환자에서 이사특시맵에 대한 약동학(PK) 평가를 수행한다. 집단 PK 접근을 사용하여 이사특시맵의 PK 프로파일을 평가하기 위해 희소 샘플수집 전략을 사용하여 제10주기까지 이사특시맵으로 치료받은 모든 환자로부터 혈액 샘플을 수집한다. IKd 아암으로부터의 대략 12 환자의 하위세트에서, 카르필조밍 PK 평가를 위해 제1주기 제15일에 선택된 시점에 혈액 샘플을 수집한다. 측정되는 PK 파라미터에는 비제한적으로 아래에서 표 C에 기재된 것들이 포함된다.

[0157] [표 C]

예시적 약동학 파라미터

파라미터	정의
C_{eoi}	IV 주입 종료 시 관찰된 농도
C_{max}	첫 번째 주입 후 관찰된 최대 농도
t_{max}	C_{max} 에 도달하기까지의 시간
C_{last}	정량 하한 위에서 관찰된 마지막 농도
t_{last}	C_{last} 의 시간
C_{trough}	반복 투약 동안 치료 투여 직전에 관찰된 혈장 농도
AUC_{last}	시간 0부터 t_{last} 까지 사다리꼴 계산법(trapezoidal method)을 사용하여 계산된 시간 곡선 대비 혈장 농도 하 면적
AUC	하기 공식: $AUC = AUC_{\text{last}} + C_{\text{last}}/k_{\text{el}}$ 에 따라 무한대까지 외삽된 시간 곡선 대비 혈장 농도 하 면적

[0158]

[0159] F. 면역원성

[0160] 이사특시맵에 대한 인간 항-약물 항체(ADA)를 제1주기부터 제10주기까지 이사특시맵 투여 전 제1일에만 IKd 환자에 대해 평가할 것이다.

[0161] G. 탐색 종결점

[0162] 혈액 샘플을 제1주기 제1일에 수집한다. 백혈구 DNA를 추출하고 면역 유전 결정인자(예컨대 Fcγ 수용체 다형성)에 대해 분석하고 임상 반응 파라미터와 상관화한다.

[0163] IKd 아암에서만, 추가 혈액 샘플을 모든 시점에 수집하여 제30주기까지 M 단백질 평가에서 이사특시맵의 잠재적 간섭을 평가한다. 상기 샘플을 제30주기 후 및 상기 주기에 적어도 VGPR에 도달하는 환자에 대해서만 질환 진행 시까지 수집한다. 진행 전에 이사특시맵을 중단하는 경우, 샘플 간섭 검정을 최대 3개월 또는 PD 중 먼저 일어나는 때까지 수집한다. 제1주기 제1일 후, M 단백질이 모든 환자에서 0 g/dL인 경우 면역고정된 샘플을 분석한다. 또한, 잠재적 이사특시맵 간섭을 갖는 환자를 확인하기 위해, 면역고정된 샘플을 혈청 M 단백질이 0.2 g/dL 이하인 환자에서 또한 분석한다.

[0164] 계층화 인자인 R-ISS 단계를 결정하기 위해 기준선에서 형광 원 위치 혼성화(FISH)에 의해 평가된 3개의 세포유전학적 비정상성(del(17p), t(4:14) 및 t(14:16))에 부가하여, 다른 세포유전학적 비정상성, 예컨대 그러나 비제한적으로 del(1p) 및 획득(1q) 결실을 평가하고 임상 반응 파라미터와 상관화한다.

[0165] 상술된 각각의 평가를 본 연구에서 사용하기 위해 선택하고 혈액-종양학 설정에서 잘 확립되고 관련된 것으로 간주한다.

[0166] II. 연구 설계

[0167] 적격성 기준(아래에서 추가로 상세히 기재됨)의 확인 후, 환자를 대화형 반응 기술(IRT) 시스템을 사용하여 아래의 표 D에 나타난 2개의 아암 중 하나에 3:2 비(실험 아암:대조군 아암)로 무작위 할당한다. 총 예상 환자수는 300명이다(IKd 아암에 180명 환자, 및 Kd 아암에 120명 환자). 연구 설계의 모식도를 또한 도 1에 제공한다.

[0168] [표 D]

연구 치료 아암

치료 아암	제 1 주기 (28 일 주기)	제 2 주기 이상 (28 일 주기)
IKd (실험) 이사독시맙 + 카르필조맙 + 덱사메타손	이사독시맙: 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일에 10 mg/kg 카르필조맙: 제1일~제2일에 20 mg/m ² , 이어서 제8일 내지 제9일 및 제15일 내지 제16일에 56 mg/m ² 덱사메타손: 제1일 내지 제2일, 제8일 내지 제9일, 제15일 내지 제16일, 및 제22일 내지 제23일에 20 mg	이사독시맙: 제1일 및 제15일에 10 mg/kg 카르필조맙: 제1일 내지 제2일, 제8일 내지 제9일 및 제15일 내지 제16일에 56 mg/m ² 덱사메타손: 제1일 내지 제2일, 제8일 내지 제9일, 제15일 내지 제16일, 및 제22일 내지 제23일에 20 mg
Kd (대조군) 카르필조맙 + 덱사메타손	카르필조맙: 제1일 내지 제2일에 20 mg/m ² , 이어서 제8일 내지 제9일 및 제15일 내지 제16일에 56 mg/m ² 덱사메타손: 제1일 내지 제2일, 제8일 내지 제9일, 제15일 내지 제16일, 및 제22일 내지 제23일에 20 mg	카르필조맙: 제1일 내지 제2일, 제8일 내지 제9일 및 제15일 내지 제16일에 56 mg/m ² 덱사메타손: 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일에 40 mg

[0169]

[0170] 무작위화는 이전 치료법 라인수(1 대 1 초과) 및 R-ISS 단계(I 또는 II 대 III 대 분류되지 않음) 별로 계층화 하였다. 또한 문헌[Palumbo A, *et al.* Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):3863-9]을 참고한다. 환자는 질환 진행, 허용 불가능한 유해 사례(예컨대, 허용 불가능한 독성), 또는 환자 희망 중 먼저 일어나는 때까지 치료한다.

[0171] A. 각각의 환자에 대한 연구 참가 지속기간

[0172] 각각의 환자는 사전 서면 동의서 서명부터 사망, 동의 철회 또는 전반적 생존 분석 컷오프일 중 먼저 일어나는 때까지 연구에서 고려된다.

[0173] 환자에 대한 연구 지속기간에는 최대 3주의 스크리닝 기간이 포함된다. 각각의 치료 주기의 지속기간은 28일이 었다. 환자는 질환 진행, 허용 불가능한 AE, 환자 희망, 또는 임의의 다른 이유 시까지 연구 치료를 계속한다. 사전 서면 동의서 서명 후 일어나는 모든 AE는 마지막 연구 치료 투여 후 30일까지 보고한다.

[0174] 연구 치료 중단 후, 환자는 치료 종료를 위한 마지막 용량의 연구 치료 30일 후 또는 추가 항 골수종 치료법 개 시 전 중 먼저 일어나는 때, 치료 종료(EOT) 평가 및 HRQL 설문을 위한 마지막 용량의 연구 치료 90일 후 연구 현장으로 복귀한다.

[0175] 연구 치료 중단 시 진행 중인 연구 치료와의 관계와 무관하게 관련된 AE 및 모든 SAE를 해소 또는 안정화 시까 지 추적 기간 동안 추적한다. 추적 기간 동안, 연구 치료에 관련된 모든(심각한 또는 심각하지 않은) 새로운 AE 및 임의의 두 번째 원발 악성물을 수집하고 해소 또는 안정화 시까지 추적한다.

[0176] 진행성 질환(PD)으로 인해 연구 치료를 중단하는 환자는 첫 번째 FU 방문(마지막 연구 치료 90일 후) HRQL, 추 가 항-골수종 치료법, 두 번째 원발 악성물, PFS2, 및 생존에 대해 사망 또는 최종 PFS 분석 컷오프일 중 먼저 일어나는 때까지 3개월(12주)마다 추적한다. PD의 보고 전에 연구 치료를 중단하는 환자는 질환 진행 시까지(PD 없이 추가 항-골수종 치료법을 개시할 환자에서도) 4주마다, 마지막 연구 치료 90일 후 HRQL, 그리고 이어서 질 환 진행의 확인 후, 추가 항-골수종 치료법, 두 번째 원발 악성물, PFS2, 및 생존에 대해, 사망 또는 최종 PFS 분석 컷오프일 중 먼저 일어나는 때까지 3개월(12주)마다 추적한다.

[0177] 최종 PFS 분석 컷오프일에 살아있는 모든 환자에 대해, 최종 PFS 분석 컷오프일의 대략 1년 후, 및 이후 최종 PFS 분석 컷오프일의 3년 후까지 매년 기준으로 생존 상태를 수집한다.

[0178] 최종 PFS 분석 컷오프일 또는 OS 분석 컷오프일 시점에 여전히 치료 상에 있고, 연구 치료로부터 이익을 얻고 있는 환자는 질환 진행, 허용 불가능한 AE, 추가 연구 치료를 중단하려는 환자 희망, 또는 임의의 다른 이유 시 까지 연구 치료를 계속한다. 컷오프일 후 투여되는 주기에 있어서, 상기 컷오프일에 모든 진행 중인 SAE(관련된

또는 관련되지 않은) 및 모든 진행 중인 관련된 심각하지 않은 AE, 모든 새로운 관련된 AE(심각한 또는 심각하지 않은), IP 투여, 및 EOT 이유를 계속 수집한다. 환자가 최종 PFS 분석 컷오프일에 10 주기 미만을 수여받은 경우, 항-약물 항체(ADA)/PK 샘플을 중단한다. 마지막 ADA가 양성이거나 결정적이지 않은 경우, 추가 ADA를 3개월 후 샘플링한다. 상기 3-개월 샘플이 양성인 경우라도, 추가 ADA는 샘플링하지 않는다.

[0179] B. 임상 시험의 종료 결정(모든 환자)

[0180] PFS 분석(일차 종결점 분석)은 사례 기반이며, 최종 PFS 분석 컷오프일은 159건의 PFS 사례(진행 또는 사망 중 먼저 일어나는 때)가 일어났을 때의 날짜이다(첫 번째 환자의 무작위화로부터 약 36개월 후). OS 분석 컷오프일은 일차 PFS 분석 컷오프일의 대략 3년 후이다. PFS의 일차 분석은 양성 중간 분석 또는 최종 PFS 분석에 해당한다.

[0181] III. 환자의 선택

[0182] A. 포함 기준

[0183] 적격 환자는 이들이 모든 하기 기준을 충족하는 경우 포함에 대해 고려한다:

- [0184]** · 다발 골수종.
- [0185]** · 측정 가능 질환: 혈청 단백질 면역전기영동을 사용하여 측정되는 0.5 g/dL 이상의 혈청 M 단백질 및/또는 소변 단백질 면역전기영동을 사용하여 측정되는 200 mg/24 시간 이상의 소변 M 단백질.
- [0186]** · IMiD® 및 프로테아좀 억제제를 포함하여, 적어도 1개의 사전 라인 및 3개 이하의 사전 라인을 갖는 재발된 및/또는 불응성 MM을 갖는 환자.
- [0187]** · 환자가 정상 의료 케어의 일환이 아닌 임의의 연구 관련 절차의 수행 전에 자발적인 사전 서면 동의서를 제공하였다.

[0188] 치료법 라인은 단일 제제의 1회 이상의 전체 주기, 몇몇 약물의 조합으로 구성되는 요법, 또는 다양한 요법의 계획된 순차적 치료법으로 구성된다. 치료는 하기 3개 조건 중 어느 하나가 충족되는 경우, 새로운 치료법 라인으로 간주된다(예를 들어, Rajkumar et al. Guidelines for the determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. Blood 2015;127(7):921-2 참고).

[0189] i. 이전 라인의 중단 후 새로운 치료 라인의 시작.

[0190] 치료 요법이 임의의 이유로 중단되고 상이한 요법이 시작되는 경우, 이는 새로운 치료법 라인으로 간주해야 한다. 주어진 요법에서의 모든 약물이 중단된 경우 요법이 중단된 것으로 간주한다. 요법의 전체가 아닌 일부 약물이 중단된 경우, 요법은 중단된 것으로 간주하지 않는다. 중단, 추가, 치환, 또는 줄기 세포 이식(SCT) 이유는 라인이 계수되는 방식에 영향을 미치지 않는다. 변화 이유에는 계획된 치료법의 종료, 독성, 진행, 반응의 부재, 부적절한 반응이 포함될 수 있음이 인식된다.

[0191] ii. 기존 요법에서 1개 이상의 약물의 계획되지 않은 추가 또는 치환.

[0192] 임의의 이유로 인한 새로운 약물의 계획되지 않은 추가 또는 상이한 약물(또는 약물 조합)로의 교체는 새로운 치료법 라인으로 간주한다.

[0193] 줄기 세포 이식(SCT): 사전 정의된 간격(예컨대 3개월)으로의, 계획된 일련 SCT의 경우를 제외하고, 1회 초과 SCT를 거치고 있는 환자에서, 각각의 SCT(자가 또는 동종이형)는 사용되는 컨디셔닝 요법이 동일한지 또는 상이한지와 무관하게, 새로운 치료법 라인으로 간주해야 한다. SCT 유형에 대한 데이터를 또한 포착할 것이 권고된다. 계획된 일련 SCT는 1개 라인으로 간주한다. 임의의 SCT(최전선, 재발, 자가 또는 동종이형)로의 계획된 유도 및/또는 강화, 유지는 1개 라인으로 간주한다.

[0194] iii. 단속 및 용량 변형

[0195] 요법을 임의의 이유로 단속하거나 중단하고 동일한 약물 또는 조합을 임의의 다른 개재 요법 없이 재시작하는 경우, 이는 하나의 라인으로 계수해야 한다. 그러나, 요법을 임의의 이유로 단속하거나 중단한 후, 이후 시점에 재시작했지만 1개 이상의 다른 요법을 그 사이에 투여한 경우, 또는 1개 이상의 제제의 추가를 통해 요법을 변형한 경우, 이는 2개 라인으로 계수해야 한다. 동일한 요법의 투약 변형은 새로운 치료법 라인으로 간주해서는 안 된다.

- [0196] B. 제외 기준
- [0197] 상기 모든 포함 기준을 충족하는 환자를 하기 제외 기준에 대해 스크리닝한다:
- [0198] · 18세(또는 법적 연령이 18세 초과인 경우, 국가의 법적 성년) 미만.
- [0199] · 질환 경과 동안 임의의 치료로 적어도 MR을 달성한 바 없는 환자로 정의되는, 원발 불응성 MM.
- [0200] · 혈청 유리 경쇄(FLC) 측정 가능 질환만을 갖는 환자.
- [0201] · 항-CD38 mAb 치료 종료 후로부터 60일에 또는 60일 내에 진행 또는 치료에 대한 적어도 MR 달성 실패(즉, 항-CD38에 대한 불응성)를 갖는 사전 항-CD38 mAb 치료를 갖는 환자.
- [0202] · 텍사메타손을 포함하는, 무작위화 전 14일 내에 임의의 항-골수종 약물 치료.
- [0203] · 무작위화 전 28일 내에 임의의 다른 연구 약물 또는 본 연구에 대해 금기된 치료법을 수여받은 환자.
- [0204] · 카르필조밋을 이용한 사전 치료.
- [0205] · 스테로이드, 또는 H2 차단제를 이용한 추가 치료를 금지할, 이들 제제와의 사전투약에 적합하지 않은, CAPTISOL®(카르필조밋을 가용화하기 위해 사용되는 사이클로텍스트린 유도체)에 대해 알려진 알러지, 수크로스, 히스티딘(염기 및 하이드로클로라이드 염으로), 폴리소르베이트 80, 또는 연구 치료의 임의의 구성성분(활성 성분 또는 부형제)에 대한 사전 과민성 이력.
- [0206] · 텍사메타손에 대한 금기를 갖는 환자.
- [0207] · 활성 이식편 대 숙주병을 갖는 사전 동종이형 조혈 줄기 세포 이식(임의의 등급 및/또는 무작위화 전 2개월 내에 면역억제 치료 하에 있었음).
- [0208] · 알려진 아밀로이드증 또는 동시적 형질 세포 백혈병.
- [0209] · 무작위화 전 14일 내에 흉간천자를 필요로 하는 흉강 삼출물 또는 천자 또는 임의의 대시술; 예를 들어, 혈장분리교환술, 근치적 방사선치료법, 대수술(주체성형술은 대시술로 간주하지 않음)을 필요로 하는 복수.
- [0210] · 2 초과의 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태(PS).
- [0211] · 50% 미만의 BM 유핵 세포가 형질 세포인 경우 50,000 세포/ μ l 미만 혈소판 및 50% 이상의 BM 유핵 세포가 형질 세포인 경우 30,000 세포/ μ l 미만 혈소판. 스크리닝 혈액 시험 전 3일 내에는 혈소판 수혈이 허용되지 않는다.
- [0212] · 1000 μ /l (1 x 10⁹/l) 미만의 절대 호중구수(ANC). 상기 수준에 도달하기 위한 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF)의 사용은 허용되지 않는다.
- [0213] · 15 ml/분/1.73/m²(신장 질환의 식이 변형[MDRD] 공식: 사구체 여과율(ml/분/1.73 m²) = 175 x (Scr) - 1.154 x (나이) - 0.203 x (여성인 경우 0.742) x (아프리카계 미국인인 경우 1.212); Scr은 mg/dl로 표현되는 혈청 크레아티닌이며; 나이는 연령으로 표현됨) 미만의 크레아티닌 제거율.
- [0214] · 알려진 길버트 증후군에 대한 경우를 제외하고, 1.5 x 정상 상한(ULN) 초과의 총 빌리루빈.
- [0215] · 14 mg/dl 초과(3.5 mmol/l 초과)의 교정 혈청 칼슘.
- [0216] · 3 x ULN 초과의 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 및/또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT).
- [0217] · 등급 1 초과(국립 암 연구소 유해 사례에 대한 일반 용어집[NCI-CTCAE] v4.03)의 임의의 사전 항-골수종 치료법으로부터의 진행 중인 독성(탈모증 및 적격성 기준에 기재된 것들 제외)
- [0218] · 사전 악성물. 근치 치료법 후 적절히 치료받은 기저 세포 또는 편평 상피 세포 피부 또는 표재(pTis, pTa, 및 pT1) 방광암 또는 저위험 전립샘암 또는 임의의 원 위치 악성물뿐만 아니라 무작위화 전에 5년 이상 치료법이 종료되었고 환자가 5년 이상 그 질환이 없었던 임의의 다른 암은 허용된다.
- [0219] · 무작위화 전 6개월 내에 하기 중 어느 것: 심근경색, 중증/불안정 협심증, 관상/말초 동맥 우회 그래프트, 뉴욕 심장 협회 클래스 III 또는 IV 울혈성 심부전(CHF), 등급 3 이상의 부정맥, 뇌졸중, 또는 일과성 허혈 발작.

- [0220] · 40% 미만의 좌심실 박출률(LVEF).
- [0221] · 항레트로바이러스 치료를 필요로 하는 알려진 후천성 AIDS 관련 병 또는 HIV 질환, 또는 활성 A형, B형 간염 (알려진 양성 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 결과로 정의됨), 또는 C형 간염(검정의 검출 하한 초과로 알려진 정량적 HCV RNA 결과 또는 양성 HCV 항원으로 정의됨) 감염을 가짐.
- [0222] · 무작위화 전 3개월 내에 하기 중 어느 것: 치료 내성 위 궤양 질환, 미란성 식도염 또는 위염, 감염성 또는 염증성 대장 질환, 게실염, 폐 색전증, 또는 다른 제어되지 않는 혈전색전증 사례.
- [0223] · 연구에 참가하는 환자의 능력을 손상시킬 수 있거나 연구 결과의 해석을 방해할 수 있는 임의의 중증 급성 또는 만성 의학적 질병(예컨대, 항-감염 치료법이 이용되지 않는 한 전신 감염), 또는 연구 절차를 순응할 수 없는 환자.
- [0224] · 임신 중이거나 수유 중인 여성 환자.
- [0225] · 고도로 효과적인 피임 방법에 의해 보호되지 않는/않거나 임신에 대해 시험받고자 하지 않는 또는 시험받을 수 없는 가임 여성(WOCBP).
- [0226] · 고도로 효과적인 피임 방법에 의해 보호되지 않는 가임 여성 파트너를 갖는 남성 참가자.
- [0227] IV. 연구 치료
- [0228] A. 연구 의약품(IMP)
- [0229] i. 이사특시맵(IV 투여)
- [0230] 이사특시맵을 20 mM 히스티딘, 10%(w/v) 수크로스, 0.02%(w/v) 폴리소르베이트 80, pH 6.0 완충액 중 20 mg/ml (500 mg/25 ml) 이사특시맵을 함유하는 바이알에 주입용 농축 용액으로 제형화한다. 이사특시맵은 백색 내지 미 백색 미립자를 함유할 수 있는, 멸균, 비발열성, 주사 가능, 무색, 주입용 용액을 위한 20 mg/ml 농축물로서 비 경구 투여를 위해 공급되며 엘라스토머 마개가 피팅된 30 ml 유리 바이알에 패키징하였다. 각각의 바이알은 명목 함량 500 mg의 이사특시맵을 함유한다. 25 ml의 제거를 보장하도록 하는 충전 부피를 확립한다. 환자에 대한 투여를 위해, 적절한 부피의 이사특시맵을 0.9% 나트륨 클로라이드 용액의 주입 백에서 희석하였다. 이사특시맵의 용량에 대응하는 최종 주입 부피를 투여되는 용량에 따라 일정 시기 동안 투여하며 시간 당 주어지는 단백질 양에 기반하였다.
- [0231] 이사특시맵은 첫 번째 28-일 주기 동안 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일에, 이어서 각각의 후속 28일 주기 동안 제1일 및 제15일에 정맥내 주입을 통해 IKd 아암의 환자에 10 mg/kg의 용량으로 투여한다(모든 주기는 28일 지속기간이었음). 독성 사례 시 용량 변형(아래에서 추가로 상세히 기재됨)을 적용하였다.
- [0232] ii. 카르필조밍(IV 투여)
- [0233] 이용 가능한 상업적 공급처로부터의 카르필조밍(Kyprolis®)을 해당되는 경우 본 연구를 위해 사용한다; 다른 경우, 공급품을 연구 현장에 제공하기 전에, 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정(GMP) 가이드라인에 따라 후원사가 이를 재-표지한다. 카르필조밍에 대한 제형, 보관, 및 취급 절차에 관한 상세사항은 상업적 패키지 삽입물에 제공된다. 동결건조된 제품을 주사용수를 사용하여 투여 전 2 mg/ml의 최종 카르필조밍 농도로 재구성한다.
- [0234] iii. 텍사메타손(경구 또는 IV 투여)
- [0235] 이용 가능한 상업적 공급처로부터의 텍사메타손을 해당되는 경우 본 연구를 위해 사용한다; 다른 경우, 공급품을 연구 현장에 제공하기 전에, 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정(GMP) 가이드라인에 따라 후원사가 이를 재-표지한다. 텍사메타손에 대한 제형, 보관, 및 취급 절차에 관한 상세사항은 상업적 패키지 삽입물에 제공된다.
- [0236] B. 비-연구 의약품(NIMP) - 주입 반응(IR)의 방지를 위한 사전투약
- [0237] IKd 아암에 할당된 모든 환자는 모노클로날 항체의 투여와 함께 일반적으로 관찰되는 IAR의 위험 및 중증도를 감소시키기 위해 이사특시맵 주입 전에 사전투약을 수여받는다. 권고되는 사전투약 제제는 하기와 같다: 이사특시맵 주입 15분 내지 30분(그러나 60분 이하) 전, 디펜하이드라민 25 mg 내지 50 mg IV(또는 동등물; 예를 들어, 현지 승인 및 이용 가능성에 따라, 세티리진, 프로메타진, 텍스클로르페니라민. 적어도 처음 4회 주입 동

안 정맥내 경로가 바람직함), os / IV에 따른 텍사메타손(아래에 제공된 용량), 라니티딘 50 mg IV(또는 동등물: 다른 승인된 H2 길항제(예컨대, 시메티딘), 경구 프로톤 펌프 억제제(예컨대, 오메프라졸, 에소메프라졸) 및 아세트아미노펜 650 mg 내지 1000 mg, 경구(per os). 사전투약 요법이 완료되면, 이사특시맵 주입을 바로 시작한다.

[0238] 이사특시맵 주입일에, 하기 NIMP를 하기 순서로 투여한다:

[0239] · 아세트아미노펜(파라세타몰) 650 mg 내지 1000 mg 경구; 이어서

[0240] · 라니티딘 50 mg IV(또는 동등물); 이어서

[0241] · 디펜하이드라민 25 mg 내지 50 mg IV(또는 동등물); 이어서

[0242] · 텍사메타손 20 mg IV(또한 연구 치료의 일환임).

[0243] 텍사메타손을 정맥내 투여했으면, 사전투약을 하기 순서로 투여하였다:

[0244] · 아세트아미노펜 650 mg 내지 1000 mg 경구; 이어서

[0245] · 라니티딘 50 mg IV(또는 동등물); 이어서

[0246] · 디펜하이드라민 25 mg 내지 50 mg IV(또는 동등물); 이어서

[0247] · 텍사메타손 40 mg IV(또는 75세 이상인 환자에 대해 20 mg IV).

[0248] 디펜하이드라민 또는 동등물의 IV 제형물이 없는 지역에서는, 첫 번째 이사특시맵 주입부터 경구 제형물이 허용된다. 이러한 경우, 이사특시맵 주입 시작 1시간 내지 2시간 전에 복용한다.

[0249] 카르필조밋을 이사특시맵 없이 투여하는 경우(Kd 아암에 할당된 환자 및 IKd 아암에 할당된 환자에 있어서 제2일, 제8일 및 제16일에), 텍사메타손을 카르필조밋 주입의 적어도 30분 전에 투여한다.

[0250] 텍사메타손을 조기 중단하였고 다른 연구 치료를 계속하고 있는 경우, 연구자 판단에 따라 이사특시맵 및/또는 카르필조밋에 대한 IAR 사전투약이 여전히 필요한 경우, 메틸프레드니솔론 100 mg IV를 이용한 스테로이드 사전투약을 고려할 수 있다.

[0251] 이사특시맵의 4회 연속 투여 시 IAR을 경험하지 않은 환자에 대해, 연구자는 IAR에 대한 특정 이사특시맵 사전투약의 필요성을 재고할 수 있다.

[0252] V. 투여량 및 일정

[0253] 주요 독성, 질환 진행, 또는 임의의 다른 중단 기준의 부재 하에 투여되는 주기의 수에는 제한이 없다. 치료 중단 전 2회 연속 측정에 의해 실험실 기준으로 수행된 PD 진단을 확인한다. PD 확인 시까지 치료를 계속한다.

[0254] 개별 환자 내약성에 기반하여 후속 치료 주기에 대해 용량 조정(용량 지연, 용량 생략, 및 카르필조밋 및 텍사메타손에 있어서 용량 감소)이 허용된다. 용량 조정에 관한 추가 상세사항을 아래에 제공한다. 이사특시맵 주입에 대해서는 용량 감소가 허용되지 않는다.

[0255] A. 연구 치료(IMP)

[0256] 연구 치료는 IKd 실험 아암의 이사특시맵/카르필조밋/텍사메타손 및 Kd 대조군 아암의 카르필조밋/텍사메타손으로 정의된다.

[0257] 이사특시맵 및 카르필조밋은 둘 다 IAR을 유도할 수 있고, 이의 투여 전 사전투약이 요구된다.

[0258] IKd 아암에 할당된 환자는 일상적으로 사전투약을 수여받으며, 여기에는 또한 mAb 및 카르필조밋으로 일반적으로 관찰되는 IAR의 위험 및 중증도를 감소시키기 위해 이사특시맵 주입 전, 텍사메타손이 포함된다. Kd 아암에 할당된 환자에 있어서 카르필조밋 전 텍사메타손을 투여한다. IKd 아암에 할당된 환자에 있어서, 이사특시맵 주입이 없는 경우(예컨대 제1주기의 제2일, 제9일 및 제16일 및 추가 주기의 제2일, 제8일, 제9일, 및 제16일에) 카르필조밋 전 텍사메타손을 투여한다.

[0259] 처음 두 카르필조밋 투여(제1주기의 제1일 및 제2일) 전에 수분공급이 요구된다. 수분공급은 제1주기 제1일의 적어도 48 h 전에 경구로 시작해야 한다. 제1주기 및 추가 주기 내에서 추가 주입에 대한 수분공급은 연구자의 판단에 맡긴다(수분공급에 대한 상세사항을 아래에 제공한다). 체표면적(BSA)이 2.2 m² 초과인 환자는 카르필조

미프 용량의 결정을 위해 2.2 ml를 사용할 것이다.

[0260] i. IKd 아암(심혈 아암)

[0261] 이사특시맵, 카르필조밍, 및 텍사메타손 조합으로 치료받는 환자에 대한 약물 투여(후술된 바와 같은 사전투약 후)는 하기와 같다:

[0262] 이사특시맵 15분 내지 30분(그러나 60분 이하) 전 또는 이사특시맵 투여가 없는 날들에 카르필조밍의 적어도 30분 전, 28일 주기의 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일, 및 제23일에 텍사메타손 20 mg. 텍사메타손은 이사특시맵 및/또는 카르필조밍 투여일에 IV로 및 다른 날에 PO로 투여한다. 텍사메타손을 이용한 주입 후 예방은 요구되지 않는다.

[0263] 이사특시맵은 첫 달(예컨대 28일 주기) 동안 매주 10 mg/kg 용량으로, 이어서 이후 각각의 28일 주기 동안 Q2W로 IV 투여한다. 이사특시맵에 대한 주입 속도는 175 mg/시간으로 개시한다. 첫 번째 주입: 주입은 175 mg/시간으로 개시한다. 주입 1시간 후 IAR의 부재 하에, 주입 속도를 최대 400 mg/시간까지, 30분마다 50 mg/시간 증분씩 증가시킨다. 후속 주입: 주입은 175 mg/시간으로 개시한다. 주입 1시간 후 IAR의 부재 하에, 주입 속도를 최대 400 mg/시간까지, 30분마다 100 mg/시간 증분씩 증가시킨다.

[0264] 카르필조밍(적절한 수분공급 후)은 제1주기 제1일 및 제2일에 20 mg/m², 제8일, 제9일, 제15일, 및 제16일에 56 mg/m², 이어서 모든 추가 주기의 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 및 제16일에 56 mg/m²의 용량으로 30분에 걸쳐 IV 투여한다. 카르필조밍 주입은 이사특시맵 주입에 뒤따르며 이사특시맵 주입 종료 후 바로 시작한다. 환자가 등급 2 초과와 임의의 독성(비합병 혈액 독성(연구 치료에 관련됨을 의미하는 독성) 또는 회복된 중앙용해 증후군(TLS) 제외)을 경험하지 않은 경우, 제8일에 및 추가 투여를 위해 용량을 56 mg/m²로 증량한다.

[0265] ii. Kd 아암(대조군 아암)

[0266] 카르필조밍 및 텍사메타손 조합으로 치료받는 환자에 대한 약물 투여는 하기와 같이 수행한다:

[0267] 카르필조밍 투여일에 카르필조밍의 적어도 30분 전에, 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일, 및 제23일에 텍사메타손 20 mg. 텍사메타손은 카르필조밍 투여일에 IV로 및 다른 날에는 PO로 투여한다.

[0268] 카르필조밍(적절한 수분공급 후)은 제1주기 제1일 및 제2일에 20 mg/m², 제8일, 제9일, 제15일, 및 제16일에 56 mg/m², 이어서 모든 추가 주기의 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 및 제16일에 56 mg/m²의 용량으로 30분에 걸쳐 IV 투여한다. 환자가 등급 2 초과와 임의의 독성(비합병 혈액 독성(연구 치료에 관련됨을 의미하는 독성) 또는 회복된 TLS 제외)을 경험하지 않은 경우, 제8일에 및 추가 투여를 위해 용량이 56 mg/m²로 증량될 것이다.

[0269] B. 카르필조밍 수분공급

[0270] 제1주기 제1일의 적어도 48시간 전에, 경구 수분공급을 하기와 같이 제공한다: 치료 시까지 계속 30 ml/kg/일(대략 1일 6컵 내지 8컵의 액체). 치료 개시 전 환자 순응도를 평가하고, 경구 수분공급이 적절하지 않은 경우 치료를 지연해야 한다. 경구 수분공급을 제1주기 및 제2주기에 그리고 연구자 판단에 따라 그 이후에 주입을 위해 계속한다. 사전 연구 치료 투여 후 중앙용해 증후군(TLS)이 발생한 경우, 연구자 판단으로 필요한 바에 따라 후속 주입을 위한 수분공급을 수행한다.

[0271] 심장 질환(예컨대 CHF 및 심근병증) 또는 폐 부종 이력을 갖는 환자는 체액 과부하 징후에 대해 면밀히 모니터링한다. 병력에 고혈압이 있는 환자는 치료 개시 전에 혈압을 제어했다.

[0272] 정맥내 수분공급을 제1주기 동안 D1 및 D2에, 그리고 제1주기 후 연구자 판단 시 카르필조밍 직전에 제공한다. 정맥내 수분공급은 30분 내지 60분에 걸쳐 카르필조밍 주입 전 500 ml 일반 식염수 또는 다른 적절한 IV 유체로 구성된다. 수분공급 프로그램의 목표는 강력한 소변 배출(예를 들어, 2 l/일 이상)을 유지하는 것이다. 체액 과부하 증거에 대해 환자를 이 기간 동안 주기적으로 모니터링한다.

[0273] 이사특시맵 및 카르필조밍을 둘 다 투여하는 날에는, 카르필조밍 주입 전에 요구되는 수분공급에서 이사특시맵 주입 부피를 고려한다. 이사특시맵 주입 부피가 적어도 500 ml에 도달하지 않은 경우, 적어도 500 ml에 도달하도록 추가 수분공급을 투여한다. 이 경우, 이사특시맵 주입 시작 전에 추가 부피를 투여한다. 총 수분공급 부피는 500 ml 미만(250 ml 이상)일 수 있거나 500 ml로 유지할 수 있다. 경계성 좌심실 박출률(LVEF)을 갖는 환자 및/또는 연구자 판단에 따라 심장 보상실패 위험이 존재하는 환자에 있어서는 더 긴 시간 동안 수분공급을 투여한다. 이사특시맵 주입이 완료된 후 카르필조밍 주입을 시작한다.

[0274] C. 용량 변형

[0275] 개별 환자 내약성에 기반하여 후속 치료 주기에 대한 용량 조정(용량 지연, 용량 생략, 및 용량 감소(카르필조립 및 텍사메타손에 대해서만))이 허용된다. 독성이 일어나고 환자가 계획된 주입일/투여일 후 3일 내에 회복되지 않은 경우, 환자는 주기 내에서 용량 생략(이사특시맙 및/또는 카르필조립 및/또는 텍사메타손)을 가질 수 있다. 적절한 용량 변형에도 불구하고 지속되는 AE 또는 연구자 의견으로, 중단을 정당화하는 임의의 다른 AE의 경우, 연구 치료(이사특시맙 및/또는 카르필조립 및/또는 텍사메타손)의 투여를 중단한다. 연구 치료 투여에 대한 모든 변화를 기록한다. 환자는 연구자에 의해 평가되는 기준에 기반하여, 독성의 회복 후 다음 연구 치료 주기를 수여받는다.

[0276] 카르필조립 및 텍사메타손에 대한 용량 감소 단계를 아래의 표 E1 및 E2에 각각 나타낸다.

[0277] [표 E1]

카르필조립 용량 감소를 위한 용량 수준

시작 용량(IV)	용량 수준 -1	용량 수준 -2	용량 수준 -3
20 mg/m ²	15 mg/m ²	11 mg/m ²	-
56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ²

[0278]

[0279] [표 E2]

텍사메타손 용량 감소를 위한 용량 수준

시작 용량 (PO/IV)	용량 수준 -1	용량 수준 -2	용량 수준 -3
20 mg	12 mg	8 mg	4 mg

[0280]

[0281] 이사특시맙 주입에 대해서는 용량 감소가 허용되지 않는다.

[0282] V. 질환 평가

[0283] 대상체가 치료를 계속하는 것을 허용할지 여부에 관해 연구자에 의해 수행된 결정은 유효성 데이터(현지 및/또는 중앙 실험실로부터 수득됨), 방사선학적 평가, 및 연구를 통해 수행된 골수 평가 또는 IMWG 기준에 따라 시사되는지 여부에 기반하였다. 치료 반응을 평가하기 위한 참고 값은 치료 전에, 제1주기 제1일에 각각의 환자로 부터 취한 샘플에서 측정된 값이었다(상기 섹션 I. A. 일차 목적 참고). 평가 및 일정의 요약은 아래에서 표 F에 제공한다. M-단백질 서브타입, 골수 및 수질의 질환의 정도, 세포유전학(중앙 실험실에 의해 평가됨), 및 R-ISS가 포함되는 질환 특징을 또한 기준선에서 기록할 것이다.

[0284] [표 F]

평가 및 일정

	시점	평가
환자 특징 및 질환 이력	기준선	인구통계 골수종 이력 및 사전 항-골수종 치료 R-ISS 단계를 결정하기 위한 FISH(del[17p], t[4:14], t[14:16])
유효성 평가*	기준선	혈청 M-단백질

[0285]

	모든 주기의 제1일 EOT [‡] 추적(PD 없이 연구 치료를 중단한 환자에 대해)	소변 M-단백질 혈청 유리 경쇄 정량적 면역글로불린
	기준선 전반적 반응 보고가 시사되는 경우	골수 질환 관여 (형질 세포 침윤)
	기준선 및 이후 매년	뼈 용해성 질환 평가
	12주마다 (기준선에서 존재하는 경우)	연구자 선택에 따라 수질외 질환 평가, IMWG 반응/실패 기준이 적용됨
안전성	연구 기간에 걸쳐 계속	유해 사례 활력 징후 신체 검사 혈액학 혈액 화학 항-약물 항체 심전도
이사특시맵 PK	제1주기의 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일 제10주기까지 후속 주기의 제1일	ELISA에 의한 이사특시맵 PK 파라미터 집단 PK 모델링
환자-보고 결과	모든 주기의 제1일 EOT [‡] 마지막 투여 90일 후	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-MY20 EQ-5D-5L

[†]전반적 반응 및 질환 진행은 국제 골수종 작업 그룹 기준(Kumar et al 2016)에 의해 평가될 것임.

[‡]EOT 방문은 마지막 연구 치료 투여 30일 후 또는 추가 항-골수종 치료법 개시 전 중 빠른 때일 것임.

ELISA: 효소 결합 면역흡착 검정; **EORTC:** 암 연구 및 치료를 위한 유럽 기구; **EOT:** 치료 종료; **EQ-5D-5L:** 1개 차원 당 5개 반응 수준을 갖는 EuroQoL 5-차원 설문; **FISH:** 형광 원 위치 혼성화; **PD:** 진행성 질환; **PK:** 약동학; **QLQ-C30:** 삶의 질 설문 코어 모듈; **QLQ-MY20:** 삶의 질 설문 골수종 모듈; **R-ISS:** 개정 국제 단계평가 스코어.

2016 IMWG 기준(예를 들어, Kumar S, Paiva B, Anderson KC *et al.* International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet. Oncology*, 17(8), e328-e346(2016) 참고)을 적용하여 반응 및 질환 진행을 평가한다. 평가는 모든 주기의 첫 번째 날에 그리고 치료가 중단되면 수행한다. PFS(무작위화로부터 진행성 질환의 첫 번째 보고된 발생 또는 임의의 원인으로부터의 환자 사망 중 먼저 일어나는 때까지의 시간으로 정의됨)는 일차 유효성 종결점이다. 질환 진행 전에 치료법을 중단하는 환자에서는 추적 동안 그리고 질환 진행 시까지 반응을 평가한다. PFS의(예컨대, 세포유전학적 위험 상태, 사전 치료 라인 수 별) 하위군 분석을 또한 수행한다. 차세대 서열 분석(NGS)을 사용하여 MRD를 평가한다.

안전성 평가에는 활력 징후, 혈액학 및 생화학 평가, 신체 검사, 심전도, 및 AE가 포함된다: 이들을 연구에 걸쳐 추적한다. AE는 국립 암 연구소 AE에 대한 일반 용어 기준 v4.03에 따라 등급평가한다. 면역원성은 연구 치료 동안 평가한다. 기준선에서 그리고 이사특시맵 + 카르필조립/텍사메타손 아암에서만 치료 개시 후 간접적 콕스(Coombs) 시험을 수행한다.

PRO/HRQoL 및 건강 유틸리티 기구(암 연구 및 치료를 위한 유럽 기구 삶의 질 설문 C30 및 MY20[EORTC QLQ-C30 및 QLQMY20] 그리고 EuroQoL 설문 EQ-5D-5L)를 사용하여 모든 주기의 제1일, 치료 종료 시, 및 연구 치료 투여 90일 후 환자-보고 결과(PRO) 평가를 측정한다.

실시예 1B: 실시예 1A에 기재된 III상 연구로부터의 최초 결과

302명의 환자를 하기와 같이 무작위화하였다: 179명의 환자를 이사특시맵 + 카르필조립 + 텍사메타손(Isa + car

+ dex) 아암에 할당하였고, 123명의 환자를 카르필조립 + 텍사메타손(car+ dex) 아암에 할당하였다. 환자 특징은 두 아암에 걸쳐 잘 균형잡혔다. 나이 중앙값은 64세(범위: 33 내지 90)였다. 환자의 25.8%는 R-ISS 단계 I이었고, 환자의 59.6%는 R-ISS 단계 II였고, 환자의 7.9%는 R-ISS 단계 III이었다. 환자의 44%는 다발 골수종에 대해 1개의 사전 치료법 라인을 수여받았고, 33%는 2개의 사전 라인을 수여받았고, 23%는 3개 이상의 라인을 수여받았다. 환자의 90%는 프로테아좀 억제제를 이용한 사전 치료법을 수여받았고, 환자의 78%는 면역조절 약물(즉, IMiD®)을 이용한 사전 치료법을 수여받았다. 사전 라인 수 중앙값은 2개였다. 환자의 24%는 고위험 세포유전학(즉, 하기 염색체/세포유전학적 비정상성: del(17p), t(4;14), 및 t(14;16) 중 하나 이상)을 가졌다.

[0292] 실시예 1A에서 논의된 바와 같이, 실험 아암의 환자는 4주 동안 매주 1회, 이어서 20/56 mg/m² 용량의 1주 2회 카르필조립 및 치료 지속기간 동안 표준 용량의 텍사메타손과의 조합으로 28일 주기 동안 2주마다 10 mg/kg 용량의 정맥내 주입을 통해 이사특시맙을 수여받는다. 대조군 아암의 환자는 20/56 mg/m² 용량의 1주 2회 카르필조립 및 치료 지속기간 동안 표준 용량의 텍사메타손을 수여받는다. 본 연구의 일차 종결점은 무진행 생존이었다. 이차 종결점에는 전반적 반응률(ORR), 매우 우수한 부분 반응 이상 비율($\geq$ VGPR), 최소 잔여 질환(MRD), 전체 반응 비율(CR), 전반적 생존(OS), 및 안전성이 포함되었다.

[0293] 20.7개월의 추적 중앙값에서 및 IRC(독립 검토 위원회)에 따른 103명의 무진행 생존(PFS)으로, isa + car + dex 아암에서는 PFS 중앙값에 도달하지 않았다. car + dex 아암에서의 PFS 중앙값은 19.15개월(HR 0.531(99% CI 0.318 내지 0.889), 1-측 p=0.0007)이었다. 따라서, 사전-특정된 유효성 경계(p=0.005)를 넘었다. 하위군에 걸쳐 PFS 이익은 일관되었다. 전반적 반응률(ORR)(즉, 부분 반응(PR) 이상을 달성하는 환자%)은 car + dex 아암에서 82.9% 대비 isa + car + dex 아암에서 86.6%였다(1-측 p=0.1930). car + dex 아암에서 환자의 56.1%에 비해 isa + car + dex 아암에서 환자의 72.6%가 VGPR(매우 우수한 부분 반응) 이상을 달성하였다(p=0.0011). car + dex 아암에서 환자의 27.6% 대비 isa + car + dex 아암에서 환자의 39.7%가 완전 반응(CR)을 달성하였다. 치료-의도 집단에서의 MRD 음성률(10^{-5})은 car + dex 아암에서 13.0%(16명/123명) 대비 isa + car + dex 아암에서 29.6%(53명/179명)였다.

[0294] car + dex 아암에서 환자의 30.9% 대비 isa + car + dex 아암에서의 환자의 52.0%가 치료에 남아있었다. 치료 중단에 대한 주요 이유는 질환 진행(car + dex 아암에서 39.8% 대비 isa + car + dex 아암에서 29.1%) 및 유해 사례(car + dex 아암에서 13.8% 대비 isa + car + dex 아암에서 8.4%)였다. 등급 3 이상 치료-유발 유해 효과(TEAE)가 car + dex 아암에서 환자의 67.2% 대비 isa + car + dex 아암에서 환자의 76.8%에서 관찰되었다. 치료-유발 심각한 유해 사례(TE-SAE) 및 치명적 TEAE는 두 아암에서 유사하였다: car + dex 아암에서 환자의 57.4% 대비 isa + car + dex 아암에서 환자의 59.3%가 TE-SAE를 경험하였고; car + dex 아암에서 환자의 3.3% 대비 isa + car + dex 아암에서 환자의 3.4%가 치명적 TEAE를 경험하였다. isa + car + dex 아암에서 환자의 45.8%(0.6% 등급 3 내지 4) 및 car + dex 아암에서 환자의 3.3%(0% 등급 3 내지 4)에서 주입 반응이 보고되었다. car + dex 아암에서 환자의 23.8% 대비 isa + car + dex 아암에서 환자의 32.2%에서 등급 3 이상 호흡기 감염(그룹)이 나타났다. car + dex 아암에서 환자의 4.1% 대비 isa + car + dex 아암에서 환자의 4.0%에서 등급 3 이상 심부전(그룹)이 보고되었다. 실험실 결과에 따르면, car + dex 아암에서 환자의 23.8% 대비 isa + car + dex 아암에서 환자의 29.9%에서 등급 3 내지 4 혈소판감소증이 보고되었으며; car + dex 아암에서 환자의 7.4% 대비 isa + car + dex 아암에서 환자의 19.2%에서 호중구감소증이 보고되었다.

[0295] 카르필조립 + 텍사메타손에 대한 이사특시맙의 추가는, 재발된 다발 골수종을 갖는 환자에서 표준-케어 카르필조립 + 텍사메타손(즉, 이사특시맙 비포함)에 비해 반응 심도의 임상적으로 유의미한 개선(즉, MRD)을 가지며 PFS에서 더 우수한, 통계적으로 유의미한 개선을 제공하였다. 카르필조립 + 텍사메타손에 대한 이사특시맙의 추가는 표준-케어 카르필조립 + 텍사메타손(즉, 이사특시맙 비포함)에 비해 질환 진행 또는 사망의 위험을 유의미하게 감소시켰다. 이사특시맙 + 카르필조립 + 텍사메타손 조합은 관리 가능한 안전성 및 바람직한 이익-위험 프로파일을 가지며 잘 내약되었다. 본 연구에서 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았다.

[0296] **실시예 1C: 실시예 1A에 기재된 III상 연구로부터의 추가 결과**

[0297] **실시예 1A**에 기재된 III상 임상 시험에 관한 추가 상세사항 및 시험으로부터의 중간 결과를 본 실시예에 제공한다.

[0298] 실시예 1A에 기재된 포함 및 제외 기준을 충족한 재발된 다발 골수종을 갖는 환자를 하기와 같이 연구의 2개 아암으로 무작위화하였다: IKd 아암(이사특시맙 + 카르필조립 + 텍사메타손)으로 무작위화되는 환자 3명마다, 2명이 Kd 아암(카르필조립 + 텍사메타손)으로 무작위화되었다. 상기 **표 D**를 참고한다. 모든 환자는 다발 골수종에 대해 1개 내지 3개의 사전 치료 라인을 거쳤다. 어느 환자도 카르필조립을 이용한 사전 치료법을 수여받지 않았

다. 어느 환자도 사전 항-CD38 치료법에 대해 불응성이 아니었다. 환자를 사전 치료법 라인(즉, 1개의 사전 라인 대 1개 초과) 및 R-ISS 스코어(즉, I 또는 II 대 III 대 분류되지 않음)에 따라 계층화하여 각각의 아암에 대한 참가자 하위군의 동일한 할당을 확실히 하였다(R-ISS에 관한 추가 상세사항은 문헌[Palumbo A, *et al.* Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):3863-9]에 기재됨).

[0299] 핵심 환자 인구통계 및 기준선 특징을 아래의 표 G에 나타낸다. 환자 특징은 두 아암에서 균형잡혀 있었다. 세 포유전학 분석을 위해, del17p는 50% 컷오프를 사용하여 정의하였고, t(4;14) 및 4(14;16)는 30% 컷오프를 사용하여 정의하였다. IKd 아암의 3명의 환자(1.7%) 및 Kd 아암의 2명의 환자(1.6%)는 다발 골수종에 대해 3개 초과 의 사전 치료법 라인을 수여받았다.

[0300] [표 G]

환자 인구통계 및 기준선 특징

ITT 집단	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
연령, 중앙값 (범위)	65.0 (37 내지 86)	63.0 (33 내지 90)
연령, 분류 별, n (%)		
<65	88 (49.2)	66 (53.7)
65 - <75	74 (41.3)	47 (38.2)
≥ 75	17 (9.5)	10 (8.1)
CrCl <60 mL/분/1.73 m ² (MDRD)*, n (%)	43 (26.1)	18 (16.2)
기준선에서의 ISS 단계, n (%)		
단계 I	89 (48.7)	71 (57.7)
단계 II	63 (35.2)	31 (25.2)

[0301]

단계 III	26 (14.5)	20 (16.3)
기준선에서의 세포유전학적 위험*, %		
높음	42 (23.5)	31 (25.2)
표준	114 (63.7)	78 (63.4)
소실	23 (12.8)	14 (11.4)
사전 치료법 라인, 중앙값 (범위)*	2 (1 내지 4)	2 (1 내지 4)
1, n (%)	79 (44.1)	55 (44.7)
2, n (%)	64 (35.8)	36 (29.3)
3, n (%)	33 (18.4)	30 (24.4)
사전 프로테아좀 억제제	166 (92.7)	105 (85.4)
사전 IMiD	136 (76.0)	100 (81.3)
다음에 대해 불응성인 환자, n (%)		
IMiD	78 (43.6)	58 (47.2)
레날리도마이드	57 (31.8)	42 (34.1)
PI	56 (31.3)	44 (35.8)
마지막 요법	89 (49.7)	73 (59.3)

[0302]

CrCl, 크레아티닌 제거율; d, 덱사메타손; IMiD, 면역조절 약물; Isa, 이사록시말; ITT, 치료 의도; K, 카르필조말, MDRD, 신장 질환에서의 식이 변형; ISS, 국제 단계평가 시스템; PI, 프로테아좀 억제제.

[0303] 환자가 진행성 질환(PD)을 실증하거나, 허용 불가능한 독성을 경험하거나, 연구를 떠나기로 선택할 때까지 치료를 계속하였다.

[0304] 연구의 일차 종결점에는 독립 검토 위원회(IRC)에 의해 평가되는 무진행 생존(PFS)이 포함되었다. 연구의 이차 종결점에는 전반적 반응률(ORR), 매우 우수한 부분 반응(VGPR) 이상, 최소 잔여 질환(MRD) 음성; 전체 반응(CR) 비율, 및 전반적 생존(OS)이 포함되었다.

[0305]

결과

[0306]

20.7-개월 추적 시, 환자 성향은 하기와 같았다: IKd 아암의 179명의 환자 중, 177명을 치료하였다. IKd 아암의 84명(46.9%) 환자가 치료를 중단하였다. 52명(29.1%)은 진행성 질환(PD)으로 인해 중단하였고; 15명(8.4%)은 유해 사례(AE)로 인해 중단하였고, 6명(3.4%)은 다른 이유로 중단하였다. IKd 아암의 93명(52%) 환자가 치료에 남아있었다. Kd 아암의 123명의 환자 중, 122명을 치료하였다. Kd 아암의 84명(68.3%) 환자가 치료를 중단하였다. 49명(39.8%)은 진행성 질환(PD)으로 인해 중단하였고; 17명(13.8%)은 유해 사례(AE)로 인해 중단하였고, 4명(3.3%)은 다른 이유로 중단하였다. Kd 아암의 38명(30.9%) 환자가 치료에 남아있었다. Kd 아암에 비해 IKd 아암에서 더 높은 백분율의 환자가 치료에 남아있었다(즉, Kd 아암의 약 54%에 비해, IKd 아암의 약 37% 환자가 PD 또는 AE로 인해 치료를 중단하였음).

[0307]

독립 검토 위원회(IRC)에 의한 중간 PFS 분석은 IKd 아암에서는 아직 PFS 중앙값(mPFS)에 도달하지 않은 반면, Kd 아암에서의 mPFS는 19.15개월임을 시사하였다(95% CI: 15.770 - NE). HR 0.531(99% CI: 0.318 내지 0.889), $p = 0.0007$. IKd를 수여받는 환자는 PFS에서 개선을 나타내었으며, Kd 아암에서의 환자에 비해, 질환 진행 또는 사망 위험의 47% 감소를 가졌다. 도 3을 참고한다. PFS에 대해 하위군 분석을 수행하였다. 도 4에 나타난 바와 같이, 모든 하위군은 Kd에 비해 IKd를 선호하였다. 분석된 모든 하위군(예컨대, 연령, 기준선 신장 기능(eGFR), 사전 치료법 라인 수, 마지막 라인에서의 사전 프로테아좀 억제제 치료, 마지막 라인에서의 사전 면역조절 약물 치료, 고위험 세포유전학적 상태, 연구 진입 시 ISS 단계평가, 및 레날리도마이드에 대한 불응성)에 걸쳐 IKd에 대한 일관된 치료 효과가 나타났다.

[0308]

PFS 개선과 일치하게, Kd로 치료받은 환자 대비 IKd로 치료받은 환자에서 더 심도 깊은 반응이 나타났다. IKd 아암에서 환자의 전반적 반응률(ORR)은 86%였던 반면, Kd 아암에서 환자의 ORR은 82%였다($p=0.19$, 계층화된 코크란-만텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel) 시험; 1-측 유의성 수준은 0.025임). Kd 아암에서 환자의 56.1%에 비해, IKd 아암에서 환자의 72.6%가 VGPR 이상을 달성하였다($p = 0.0011$). Kd 아암에서 환자의 27.6%에 비해, IKd 아암에서 환자의 39.7%가 CR을 달성하였다. 또한, Kd 아암에서보다, IKd 아암에서 더 많은 환자가 MRD-음성(즉, 차세대 서열분석(NGS)에 의해 평가되는, 10^{-5} 의 역치에서 "최소 잔여 질환 음성")이었다. 치료 의도 환자 중에서, Kd 아암에서 16명/123명(13%)에 비해, IKd 아암에서 53명/179명(29.6%)이 MRD-음성이었다. VGPR 이상을 달성한 연구에서의 환자 중, Kd 아암에서 16명/70명(22.9%)에 비해, IKd 아암에서 53명/128명(41.4%)이 MRD-음성이었다.

[0309]

PFS 개선과 일치하게, Kd를 이용한 치료에 비해 IKd를 이용한 치료는 다음 치료까지의 시간에서 주지할 만한 지연을 초래하였다. 도 5 및 표 H를 참고한다.

[0310] [표 H]

다음 치료까지의 시간

ITT 집단	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
TNT의 카플란-마이어 추정치, 개월		
중앙값 (95% CI)	NR	NR
추가 항-골수종 치료를 갖는 환자, n (%)	47 (26.3)	53 (43.1)
주요 치료, n (%)		
알킬화제	26 (55.3)	21 (39.6)
프로테아좀 억제제	16 (34.0)	11 (20.8)
보르테조미	11 (23.4)	9 (17.0)
카르필조미	2 (4.3)	1 (1.9)
익사조미	6 (12.8)	1 (1.9)
면역조절제	39 (83.0)	42 (79.2)
레날리도마이드	19 (40.4)	23 (43.4)
포말리도마이드	24 (51.1)	21 (39.6)
탈리도마이드	5 (10.6)	4 (7.5)
모노클로날 항체	11 (23.4)	29 (54.7)
다라투무맙	10 (21.3)	25 (47.2)
추가 이식	6 (12.8)	5 (9.4)

[0311]

[0312] 20.73-개월 추적에서는, 전반적 생존(OS) 데이터는 분석 시 성숙하지 않았다.

[0313] 각각의 치료 아암에서 연구 치료에 대한 노출을 표 I에 나타낸다. IKd 아암에서 이사특시맙 및 카르필조미 둘 다의 높은 상대 용량 세기는 조합의 타당성을 실증한다.

[0314] [표 I]

연구 치료에 대한 노출

안전성 집단	Isa-Kd (n=177)	Kd (n=122)
치료 지속기간 중앙값, 주 (범위)	80 (1 내지 111)	61.4 (1 내지 114)
상대 용량 세기, 중앙값 (범위)		
이사특시맙	94.27 (66.7 내지 108.2)	-
카르필조미	91.18 (18.2 내지 108.7)	91.35 (41.8 내지 108.6)
텍사메타손	84.78 (24.5 내지 101.1)	88.37 (27.4 내지 101.6)
총 주기 수	2813	1663
지연된 주기, n (%)	304 (10.8)	160 (9.6)
4일 내지 7일	176 (6.3)	96 (5.8)
7일 초과	128 (4.6)	64 (3.8)

[0315]

[0316] Kd 아암에 비해 IKd에서 더 많은 환자(76.8% IKd 대 67.2% Kd)가 등급 3 이상 치료-유발 유해 사례(TEAE)를 경

험하였다. 카르필조립 + 텍사메타손에 대한 카르필조립에 대한 이사특시맵의 추가는 사망률, 심각한 TEAE, 또는 치료 중단을 야기하는 사례를 증가시키지 않았다. IKd는 새로운 안전성 신호 없이 관리 가능한 안전성 프로파일을 갖는다. 주입 반응(IR)은 주로 첫 번째 주입 동안 일어났으며 대부분 등급 1 또는 2이었다.

결론

Kd에 대한 이사특시맵의 추가는 진행 또는 사망 위험의 47% 감소에 대응하는, 0.531의 HR을 가지며 PFS의 통계적으로 유의미한 개선을 초래하였다. IKd는 충족되지 못한 높은 의학적 요구를 갖는 치료하기 어려운 환자(고령, 고위험 세포유전학, 신장 손상)가 포함되는, 여러 하위군에 걸쳐 일관된 이익을 나타내었다. IKd는 Kd에 비해 현저한 반응 심도를 나타내었으며, ITT 집단에서 30% 대 13%의 MRD 음성 비율을 가졌다. IKd는 재발된 MM을 갖는 환자에서 관리 가능한 안전성 프로파일 및 바람직한 위험/이익을 실증하였다.

실시예 1D: 재발된 다발 골수종에서 이사특시맵 + 카르필조립 및 텍사메타손의 반응 심도 및 반응 역학

소개

다발 골수종(MM)에서 최소 잔여 질환 음성(MRD-) 상태의 달성은 개선된 무진행 생존(PFS) 및 전반적 생존(OS)과 연관된다. 이사특시맵(Isa)은 승인받은 항-CD38 IgG 카파 모노클로날 항체이다. 실시예 1A에 기재된 연구에서 MRD-, 장기 결과, 및 중양 반응의 역학이 포함되는 반응의 심도를 분석하였다. 표준 면역고정 검정에서 Isa와의 간섭을 극복하기 위해 혈청 M-단백질의 질량 분광측정에 의한 측정을 또한 수행하였다.

방법

실시예 1A는 1개 내지 3개의 치료법 라인을 수여받은 재발된 MM을 갖는 환자에서 Isa + 카르필조립 및 텍사메타손(Isa-Kd) 대 Kd를 연구한 무작위화, 공개-표지, 다기관 3상 연구를 기재한다. 일차 종결점 PFS 및 이차 종결점 전반적 반응률(ORR), 매우 우수한 부분 반응 이상($\geq$ VGPR) 및 전체 반응(CR) 비율을 국제 골수종 작업 그룹(IMWG) 기준(예를 들어, Kumar et al. (2016) "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma." *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346) 및 Durie et al. (2006) "International uniform response criteria for multiple myeloma." *Leukemia*. 20: 1467-1473 참고)에 따라 M-단백질에 대한 중앙 데이터, 중앙 조영 검토 및 형질 세포 침윤에 대한 국소 골수에 기반하여 독립 반응 위원회(IRC)에서 결정하였다. MRD(즉, 최소 잔여 질환)를 10^{-5} 민감도 수준으로 차세대 서열 분석에 의해 VGPR 이상을 달성한 환자로부터의 골수 흡입물에서 평가하였다. Isa 간섭 없이 혈청 M-단백질을 측정하기 위해 질량 분광측정 분석을 수행하였다. 위험 비 및 대응하는 신뢰도 구간을 콕스(Cox) 비례 위험 모델을 사용하여 추정하였다. 이차 종결점을 코크란 만텔 헨젤 시험을 사용하여 치료 아암 간에 비교하였다. MRD-에 도달하지 않은 또는 MRD 평가를 갖지 않는 모든 무작위화 환자는 MRD+로 분석하였다.

결과

실시예 1A에서 논의된 바와 같이, 302명의 환자(179명 Isa-Kd, 123명 Kd)를 무작위화하였다. 20.7개월의 추적 중앙값으로, Kd를 수여받은 환자에서보다 Isa-Kd를 수여받는 환자에서 더 심도 깊은 반응이 관찰되었다. Kd 아암에서 환자의 56.1% 대비 Isa-Kd 아암에서 환자의 72.6%가 VGPR 이상을 달성하였다(명목 $p=0.011$). Kd 아암에서 환자의 27.6% 대비 Isa-Kd 아암에서 환자의 39.7%가 CR 이상을 달성하였다. Kd 아암에서 16명/123명(13%) 환자 대비 Isa-Kd 아암에서 53명/179명(30%) 환자에서 MRD-가 일어났다(명목 $p=0.0004$)(또한, 예를 들어 실시예 1B 및 1C 참고). Kd 아암에서 환자의 10.6%(13명/123명) 대비 Isa-Kd 아암에서 환자의 20.1%(36명/179명)가 CR 및 MRD-를 둘 다 달성하였다. 두 치료 아암에서(즉, Isa-Kd 대 Kd) MRD 상태 별 무진행 생존(PFS)을 도 6에 나타낸다. MRD- 환자(HR 0.578, 95% CI: 0.052 내지 6.405) 및 MRD+ 환자(HR 0.670, 95% CI: 0.452 내지 0.993) 모두에서, 위험 비(HR)는 Kd보다 Isa-Kd를 선호한다. MRD- 환자는 MRD+ 환자보다 긴 PFS를 가졌다. Isa-Kd 아암 내에서, MRD-음성 상태는 신장 손상을 갖는, 즉 eGFR가 60ml/분/1.73 m² 미만인(26.5% MRD- 대 25.9% MRD+); 진단 시 ISS 단계 III을 갖는(32.1% MRD- 대 27.8% MRD+); t(4;14)를 갖는[13.2% MRD- 대 11.9% MRD+], 획득(1q21)을 갖는[45.3% MRD- 대 40.5% MRD+]; 3회 이상의 사전 라인으로 상당히 많이 사전치료받은(22.6% MRD- 대 19.0% MRD+) 또는 마지막 요법에서 레날리도마이드에 대해 불응성인(18.9% MRD- 대 20.6% MRD+) 환자에서 수득할 수 있었다. Isa-Kd 아암 내에서, 프로테아좀 억제제(PI)에 대해 불응성인[18.9% MRD- 대 36.5% MRD+] 또는 del(17p)을 갖는[3.8% MRD- 대 12.7% MRD+] 환자에서는 MRD-음성 상태에 덜 빈번하게 도달하였다.

M 단백질로의 이사특시맵 간섭을 탐색하였다: Isa-Kd 아암에서 거의-CR(혈청 면역고정(IF) 양성 IgG 카파만) 또는 잠재적 CR(IF 양성 IgG 카파와 함께 혈청 잔여 M-단백질 ≤ 0.5 g/dl)을 갖는 27명의 환자로부터의 샘플을 질

량 분광측정에 의해 시험하였다. 이들 중, 11명의 거의 CR 또는 잠재적 CR pt는 골수에서 5% 미만 형질 세포를 보고하였고 질량 분광측정 음성이었다(중양 실험실 면역고정의 정량 하한(LOG) 미만인 잔여 골수중 M-단백질 수준). 또한, 11명의 거의 CR 또는 잠재적 CR 환자 중, 7명이 또한 MRD-였다. 이들 결과는 현재의 CR 비율 및 MRD- CR 비율이 둘 다 하향추정됨을 뒷받침한다(잠재적 조정 CR 비율 45.8%; 잠재적 조정 MRD- CR 비율 24%).

[0327] 치료에 대한 반응은 두 아암에서 모두 빠르게 일어났다. 반응체에서 첫 번째 반응까지의 시간 중앙값은 Kd 아암에서의 33.0(27 내지 251)일 대비 Isa-Kd 아암에서 32.0(28 내지 259)일이었다. 반응체에서 최고 반응까지의 시간 중앙값은 Kd 아암에서의 104.5(29 내지 507)일 대비 Isa-Kd 아암에서 120.0(29 내지 568)일이었다. 반응체에서 첫 번째 CR까지의 시간 중앙값은 Kd 아암에서의 229.5(58 내지 507)일 대비 Isa-Kd 아암에서 184.0(30 내지 568)일이었다. 반응체에서 첫 번째 VGPR 이상까지의 시간 중앙값은 Kd 아암에서의 90.0(29 내지 491)일 대비 Isa-Kd 아암에서 88.0(28 내지 432)일이었다. 증가된 반응 심도에 부가하여, 서술적 분석에 따라 Isa-Kd로 치료 받은 환자에서 암 연구 및 치료를 위한 유럽 기구(EORTC) 삶의 질 설문-C30 전반적 건강 상태 스코어에 의해 측정되는 삶의 질이 유지되었다.

[0328] **결론**

[0329] Kd로 치료받은 환자 대비 Isa-Kd로 치료받은 환자에서의 임상적으로 유의미한 반응 심도 개선이 존재하였다. 간섭으로 인해 하향추정된 연구의 Isa-Kd 아암에서 39.7%의 CR 비율. 질량 분광측정은 Isa-Kd로 치료받은 1개 내지 3개의 사전 라인을 갖는 환자의 대략 절반에 있어서 CR에 도달할 수 있었음을 제시한다. Isa-Kd 아암에서 Kd 아암에서보다 더 많은 환자가 MRD 음성(30% 대 13%)에 도달하였고, Isa Kd 아암에서 Kd 아암에서보다 적어도 2 배의 환자가 CR MRD-에 도달하였다(20.1% 대 10.6%; 각각 조정 24% 대 10.6%). MRD 음성으로의 도달은 두 아암에서 모두 더 긴 PFS와 연관되었다.

[0330] **실시예 1E: 실시예 1A에 기재된 III상 연구로부터의 추가 결과**

[0331] 적격 환자는 1개 내지 3개의 사전 치료법 라인 및 측정 가능한 질환 증거(혈청 M-단백질 0.5 g/dl 이상 및/또는 소변 M-단백질 200 mg/24시간 이상)를 포함하는 재발된 및/또는 불응성 다발 골수종을 가졌다. 환자는 국제 골수종 작업 그룹(IMWG) 반응 기준(예를 들어, Kumar et al. (2016) "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma." *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346) 및 Durie et al. (2006) "International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 20: 1467-1473 참고)에 따른 원발 불응성 다발 골수종, 혈청-유리 경쇄 측정 가능 질환만 갖거나, 또는 동부 협력 종양학 그룹 수행 상태가 2 초과인 경우 제외하였다. 환자는 무작위화의 14일 내에 항-골수종 치료, 카르필조피를 이용한 사전 치료를 수여받거나, 항-CD38 항체 치료법에 대해 불응성이거나, 텍사메타손에 대한 금기를 가진 경우 제외하였다. 신장 질환에서의 식이 변형 공식에 따른 추정 사구체 여과율(eGFR) 15 ml/분/1.73 m² 미만 또는 좌심실 박출률이 40% 미만인 환자도 제외하였다. 만성 폐색성 폐 질환이 포함되는, 사전 폐 공동이환을 갖는 환자는 등록시켰다. 환자는 상기 논의된 바와 같이 무작위화하고, 무작위화는 상기 논의된 바와 같이 계층화하였다. 각각의 아암의 환자를 표 D에 개략된 바와 같이 치료하였다.

[0332] **유효성 종결점 및 평가**

[0333] 일차 유효성 종결점은 맹검처리된 독립 반응 위원회(IRC)에 따른 무진행 생존이었다. IRC가 반응 및 진행에 대한 질환 평가를 검토하였다(중양에서의 방사선학적 평가, 중양 실험실로부터의 M-단백질 정량 및 필요한 경우, 형질 세포 침윤에 대한 국소 골수 흡입물). 핵심 이차 유효성 종결점에는 IMWG 반응 기준에 따른 전반적 반응률, 매우 우수한 부분 반응(VGPR) 이상 비율, 최소 잔여 질환(MRD) 음성 비율, 전체 반응(CR) 비율, 및 전반적 생존이 포함되었다.

[0334] MRD는 VGPR 이상에 도달하는 환자에서 10⁵ 유핵 세포 중 1개의 최소 민감도로 차세대 서열분석에 의해 평가하였다. 중양 연구소에 의한 스크리닝 동안 형광 원 위치 혼성화(FISH)에 의해 del(17p)에 대해 50% 및 t(4;14), t(14;16) 및 획득(1q21)에 대해 30%의 컷오프로, 세포유전학을 평가하였다. 고위험 세포유전학적 상태는 del(17p), t(4;14) 또는 t(14;16)의 존재로 정의하였다.

[0335] 유효성 평가는 모든 주기의 제1일 및 치료 중단 시 완료하였다. 안전성 평가에는 유해 사례, 실험실 파라미터(둘 다 국립 암 정보 센터-일반 용어 기준(NCIC-CTC) version 4.03에 따라 등급평가됨), 활력 징후, 심전도, 및 동부 협력 종양학 그룹 수행 상태의 기록이 포함되었다. 유효성 분석을 치료-의도 집단 상에서 수행하고 무작위화된 치료 별로 요약하였다. 안전성 분석 및 연구 치료 정도를 평가하고 안전성 집단 내에서 수여받은 실제 치

료 별로 요약하였다.

환자 및 치료

인구통계 및 임상적 특징은 기준선에서 잘 균형잡혔다(표 J). 연령 중앙값은 64세(범위, 33 내지 90)였다. 사전 라인 수 중앙값은 2개(범위, 1 내지 4)였고 각각 1개, 2개, 및 3개 이상의 사전 라인을 수여받은 44%, 33%, 및 23%로, 아암 간에 유사하였다. 1명의 환자(이사특시맵 아암) 및 2명의 환자(대조군 아암)는 4개의 사전 라인을 수여받았다. 전체적으로, 32.8% 레날리도마이드-불응성을 포함하여, 환자의 45%가 면역조절 약물에 불응성이었다. 대조군 아암에서와 유사하게(25.2%), 이사특시맵 아암에서, 환자의 23.5%가 고위험 세포유전학을 가졌다. 기준선에서, 대조군 아암에서의 16.2% 대비 이사특시맵 아암에서 환자의 26.1%가 신장 손상되었다($\text{eGFR} < 60 \text{ mL} / \text{분} / 1.73 \text{ m}^2$).

[표 J]

무작위화 집단에서의 인구통계, 기준선 질환 및 임상적 특징

	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
연령(세)		
중앙값 (범위)	65.0 (37 내지 86)	63.0 (33 내지 90)
연령군(세) [n (%)]		
<65	88 (49.2)	66 (53.7)
≥65 내지 <75	74 (41.3)	47 (38.2)
≥75	17 (9.5)	10 (8.1)

	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
성별 [n (%)]		
여성	78 (43.6)	55 (44.7)
남성	101 (56.4)	68 (55.3)
인종 [n (%)]		
백인	131 (73.2)	83 (67.5)
흑인 또는 아프리카계 미국인	5 (2.8)	4 (3.3)
아시아인	26 (14.5)	24 (19.5)
기타/보고되지 않음	17 (9.5)	12 (9.8)
eGFR(MDRD)*, [n (%)]		
<60 ml/분/1.73 m ²	43 (26.1)	18 (16.2)
≥60 ml/분/1.73 m ²	122 (73.9)	93 (83.8)
동부 협력 종양학 그룹 수행 상태 [n (%)]		
0	95 (53.1)	73 (59.3)
1	73 (40.8)	45 (36.6)
2	10 (5.6)	5 (4.1)
3	1 (0.6)	0
연구 진입 시 다발 골수종 서브타입 [n (%)]		
수	179	123
면역글로불린 G	126 (70.4)	85 (69.1)
면역글로불린 A	38 (21.2)	30 (24.4)
면역글로불린 D	4 (2.2)	1 (0.8)
카파 경쇄만(소변)	5 (2.8)	4 (3.3)
람다 경쇄만(소변)	6 (3.4)	3 (2.4)
베타 2-마이크로글로불린(mg/L), [n (%)]		
<3.5	103 (57.5)	79 (64.2)
≥3.5 내지 <5.5	50 (27.9)	24 (19.5)
≥5.5	26 (14.5)	20 (16.3)
혈청 LDH(IU/L) [n (%)]		
≤ULN	132 (75.0)	105 (86.1)
>ULN	44 (25.0)	17 (13.9)
MM의 최초 진단부터 무작위화까지의 시간(년)		

[0340]

	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
중양값 (범위)	3.23 (0.4 내지 17.9)	3.33 (0.2 내지 21.3)
연구 진입 시 국제 단계평가 시스템 단계 [n (%)]		
단계 I	89 (49.7)	71 (57.7)
단계 II	63 (35.2)	31 (25.2)
단계 III	26 (14.5)	20 (16.3)
알려지지 않음	1 (0.6)	1 (0.8)
개정 국제 단계평가 시스템에 정의된 바와 같은 세포유전학적 위험		
고위험 CA†	42 (23.5)	31 (25.2)
표준 위험 CA	114 (63.7)	78 (63.4)
알려지지 않았거나 소실됨	23 (12.8)	14 (11.4)
사전 라인 수		
중양값 (범위)	2 (1 내지 4)	2 (1 내지 4)
자가 이식 [n (%)]	116 (64.8)	69 (56.1)
클래스 및 제제 별 주요 항-골수종 치료법 [n (%)]		
알킬화제	169 (94.4)	101 (82.1)
프로테아좀 억제제	166 (92.7)	105 (85.4)
면역조절제	136 (76.0)	100 (81.3)
레날리도마이드	72 (40.2)	59 (48.0)
코르티코스테로이드	179 (100)	123 (100)
모노클로날 항체	5 (2.8)	1 (0.8)
다라투무맙	1 (0.6)	0
IMiD에 대해 불응성 [n (%)]	78 (43.6)	58 (47.2)
레날리도마이드에 대해 불응성	57 (31.8)	42 (34.1)
PI에 대해 불응성 [n (%)]	56 (31.3)	44 (35.8)
IMiD 및 PI에 대해 불응성 [n (%)]	35 (19.6)	27 (22.0)
마지막 요법에 대해 불응성 [n (%)]	89 (49.7)	73 (59.3)

eGFR, 추정 사구체 여과율; IMiD, 면역조절 이미드 약물; Isa-Kd, 이사특시맙-카르필조밍-덱사메타손; Kd, 카르필조밍-덱사메타손; LDH, 락테이트 탈수소효소; MDRD, 신장 질환에서의 식이 변형; PI, 프로테아좀 억제제; ULN, 정상치의 상한

*발생률은 사례 보고 양식에 보고된 인종으로 환자 상에서 계산하였음: Isa-Kd 아암에서 165명 환자, Kd 아암에서 111명 환자;

†고위험 세포유전학적 상태는 del(17p) 및/또는 전위 t(4;14) 및/또는 전위 t(14;16)의 존재로 정의됨. 역치가 적어도 50%인 del(17p)을 제외하고, 분석된 형질 세포의 적어도 30%에 존재하는 경우 염색체 비정상성(CA)이 양성으로 간주되었음.

분석 시, 치료 지속기간 중양값은 이사특시맙 아암에서 80.0주(범위, 1 내지 111)였고 대조군 아암에서는 61.4 주(범위 1 내지 114)였다. 카르필조밍 및 덱사메타손의 상대 용량 세기 중양값은 두 아암에서 유사하였다(각각 이사특시맙 아암에서 91.2% 및 84.8% 대 대조군 아암에서 91.4% 및 88.4%). 이사특시맙에 대한 상대 용량 세기 중양값은 94.3%였다. 이사특시맙 아암에서 대조군 아암 대비 더 적은 환자(46.9% 대 68.3%)가 치료를 중단하였다.

유효성

추적 중양값 20.7개월에서, 카르필조밍-덱사메타손에 대한 이사특시맙의 추가는 진행 또는 사망 위험의 46.9% 감소에 대응하는, 0.531의 위험 비(99% CI, 0.318 내지 0.889, 1-측 P 값=0.0007)를 가지며 무진행 생존에서 통계적으로 유의미한 개선을 실증하였다. Kd에서 19.15개월(95% CI, 15.770 - 도달하지 않음)의 무진행 생존 중양값은 19개월의 프로토콜 가정과 일치하였다. IKd 아암에서는 PFS 중양값에 도달하지 않았다. 2년째에, 무진행 생존 확률은 68.9%(IKd 아암) 대 45.7%(Kd 아암)였다.

[0346] 치료 의도 집단에서, 전반적 반응률은 86.6%(IKd 아암) 대 82.9%(Kd 아암), 1-측 P 값=0.1930이었다. 아암 간 차이는 통계적으로 유의미하지 않았으며, 이에 따라 후속 핵심 이차 종결점의 P 값은 서술적 목적으로만 제공된다. VGPR 이상 비율은 72.6%(IKd 아암) 대 56.1%(Kd 아암)(P=0.0011)였다. CR 비율은 39.7%(IKd 아암) 대 27.6%(Kd 아암)였다. MRD 음성 비율은 카르필조립-텍사메타손에 대한 이사특시맵의 추가에 의해 치료 의도 집단에서 2배 초과로 배가되었다: 29.6%(IKd 아암) 대 13.0%(Kd 아암)(P=0.0004)(표 K). CR 및 MRD-음성 반응을 모두 달성하는 환자 비율은 20.1%(IKd 아암) 및 10.6%(Kd 아암)였다. 중간 분석에서는 전반적 생존이 성숙하지 않았지만, 이사특시맵 및 대조군 아암에서 각각 환자의 17.3% 및 20.3%가 사망하였다.

[0347] [표 K]

치료-의도(ITT) 집단에서의 반응 요약

	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
최고 전반적 반응 [n (%)]		
엄격한 전체 반응	0	0
전체 반응	71 (39.7)	34 (27.6)
매우 우수한 부분 반응	59 (33.0)	35 (28.5)
생화학적 전체 반응, 그러나 소실된 골수†	6 (3.4)	7 (5.7)

[0348]

거의-전체 반응‡	36 (20.1)	13 (10.6)
부분 반응	25 (14.0)	33 (26.8)
최소 반응	4 (2.2)	5 (4.1)
안정한 질환	13 (7.3)	6 (4.9)
비-진행성 질환	1 (0.6)	1 (0.8)
진행성 질환	2 (1.1)	3 (2.4)
확인되지 않은 진행성 질환	0	1 (0.8)
평가 불가능함/평가되지 않음	4 (2.2)	5 (4.1)
전반적 반응		
반응체(엄격한 전체 반응, 전체 반응, 매우 우수한 부분 반응, 또는 부분 반응)	155 (86.6)	102 (82.9)
95% 신뢰도 구간§	0.8071 내지 0.9122	0.7509 내지 0.8911
계층화된 코크란-만텔-헨젤 시험 P 값¶		
Kd 대비	0.1930	
매우 우수한 부분 반응 이상	130 (72.6)	69 (56.1)
95% 신뢰도 구간	0.6547 내지 0.7901	0.4687 내지 0.6503
계층화된 코크란-만텔-헨젤 시험 P 값		
Kd 대비	0.0011	
최소 잔여 질환 음성 비율¶¶	53 (29.6)	16 (13.0)
95% 신뢰도 구간	0.2303 내지 0.3688	0.0762 내지 0.2026
계층화된 코크란-만텔-헨젤 시험 P 값		
Kd 대비	0.0004	
전체 반응 비율(엄격한 전체 반응 또는 전체 반응)	71 (39.7)	34 (27.6)
95% 신뢰도 구간	0.3244 내지 0.4723	0.1996 내지 0.3643
최소 잔여 질환 음성 및 전체 반응 (엄격한 전체 반응 또는 전체 반응)	36 (20.1)	13 (10.6)
95% 신뢰도 구간	0.1450 내지 0.2674	0.0575 내지 0.1740

Isa-Kd: 이사특시맵-카르필조밍-텍사메타손; Kd: 카르필조밍-텍사메타손.

‡2회 연속 음성 M-단백질 및 음성 면역고정과 소실된 골수

‡면역고정이 양성으로 유지된 것을 제외하고, 전체 반응에 대한 모든 기준을 충족하였음

§클로퍼-피어슨 방법을 사용하여 추정함.

||대화형 반응 기술에 따라 무작위화 요인 상에서 계층화됨. 1-측 유의성 수준은 0.025임.

최고 전반적 반응으로 매우 우수한 부분 반응이 확인된 환자에 대해서만 생화학적 전체 반응 및 거의-전체 반응을 평가함. 거의-전체 반응 하위분류에는 확인 기준을 적용하지 않음.

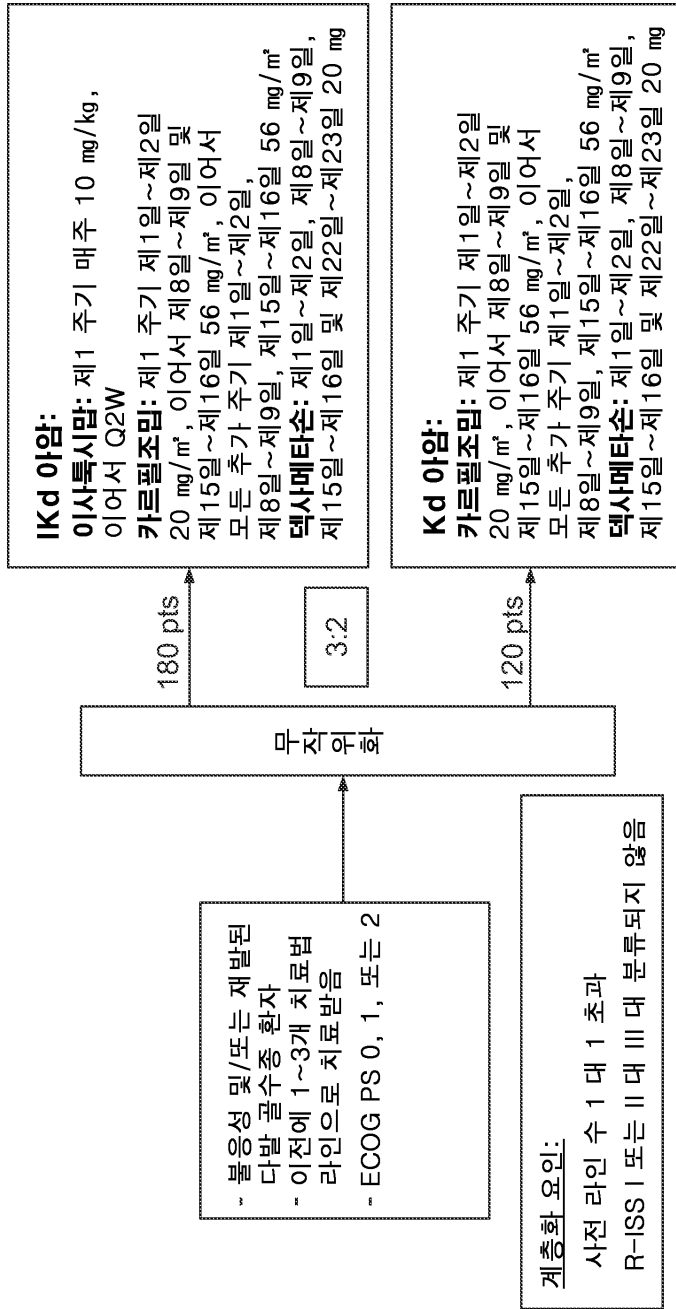
¶분석 목적을 위해, 치료-의도 집단이, 그러나 최소 잔여 질환 평가가 없는 대상체는 양성 최소 잔여 질환을 갖는 것으로 간주할 것임.

사전-특정된 하위군 분석에서, 거의 모든 군에 걸쳐 카르필조밍-텍사메타손과 이사특시맵을 선호하는 임상적 이익이 발생하였다(도 7). 신장 손상된 환자에서의 무진행 생존 중양값은 0.273의 위험 비[95% CI, 0.113 내지 0.660]를 갖는 Kd 아암에서의 13.41개월 대비 IKd 아암에서는 도달하지 않았다(95% CI, 4.830 - 도달하지 않음). 전체 신장 반응(기준선에서 50 mL/분/1.73 m² 미만 eGFR의 60 mL/분/1.73 m² 이상으로의 개선)은 52%(IKd 아암) 대 30.8%(Kd 아암)에서 일어났고 각각 32.0%(IKd 아암) 대 7.7%(Kd 아암)의 환자에서 지속적이었다. 75세 이상 연령의 환자에 있어서 0.244의 위험 비(95% CI, 0.060 내지 1.000)를 포함하여, 고령 환자(65세 이상)에서 카르필조밍-텍사메타손과 이사특시맵을 선호하는 무진행 생존 이익이 관찰되었다.

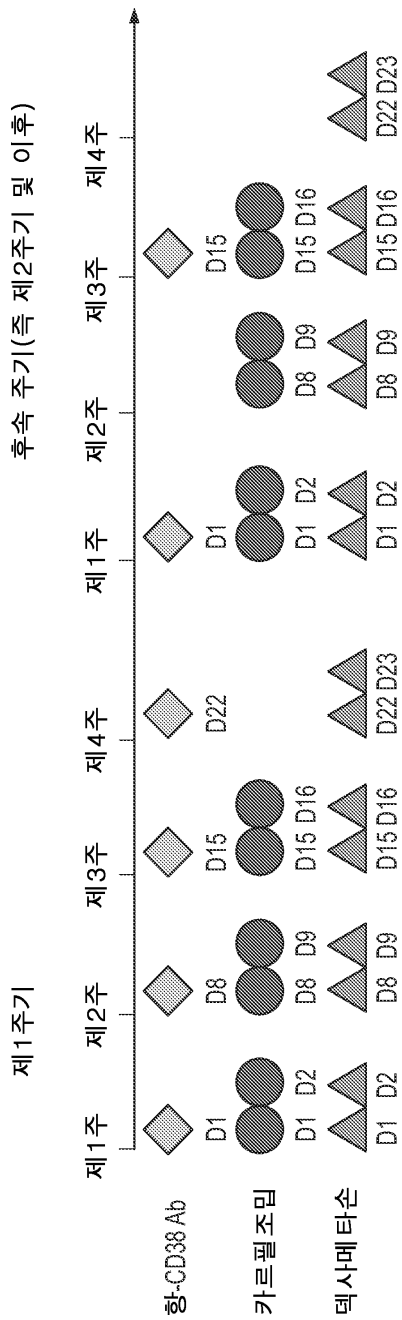
- [0352] 반응체에서 첫 번째 반응까지의 시간 중앙값은 두 아암에서 유사하였다: 32일(IKd 아암) 및 33일(Kd 아암); 반응 지속기간은 0.425의 위험비(95% CI, 0.269 내지 0.672)를 가지며 IKd 아암에서 더 길었다. 이사특시맵 + 카르필조밍-텍사메타손은 다음 치료까지의 시간을 지연시켰다(위험 비, 0.566; 95% CI, 0.380 내지 0.841). 환자의 26.3%(IKd 아암)가 43.1%(Kd 아암) 대비 적어도 하나의 추가 항-골수종 치료법을 수여받았고, 후속 치료를 수여받은 환자 중, 21.3% 및 47.2%가 각각 다라투무맵을 수여받았다. QLQ-C30 전반적 건강 상태 스코어에 의해 측정되는, 건강-관련 삶의 질이 이사특시맵 + 카르필조밍-텍사메타손으로 유지되었다.
- [0353] **논의**
- [0354] 상기 무작위화, 3상 연구 결과는 카르필조밍-텍사메타손에 대한 이사특시맵의 추가가 카르필조밍-텍사메타손만에 비해 재발된 다발 골수종을 갖는 환자에서의 무진행 생존에서 유의미한 이익과 연관됨을 나타내었다. 질환 진행 또는 사망 위험은 이사특시맵 아암에서 47% 더 낮았으며, 이는 매우 낮은 위험 비(0.531[99% CI, 0.318 내지 0.889])에 의해 시사된다. 대조군 아암에서 19.15개월의 무진행 생존 중앙값은 프로토콜 가정(19개월) 및 1개 내지 3개의 사전 라인 후 재발된/불응성 다발 골수종을 갖는 환자에서 보르테조밍 + 텍사메타손 대비 카르필조밍 + 텍사메타손의 유효성을 평가한 선행 3상 시험과 일치하였다. 본 발명의 결과는 IKd 아암의 우수성이 대조군 아암(즉, Kd 아암)의 불량한 수행에 관련되지 않았음을 시사한다.
- [0355] 고위험 세포유전학, 연구 진입 시 국제 단계평가 시스템 단계 III, 고령 환자, 신장 손상을 갖는 환자, 1개 이상의 사전 치료법 라인을 갖는 환자, 면역조절 약물에 대한 사전 노출, 프로테아좀 억제제에 대한 사전 노출, 그리고 면역조절 약물 및 프로테아좀 억제제 둘 다에 대한 사전 노출이 포함되는, IKd 아암에서의 거의 모든 하위군에서 무진행 생존에서의 이익이 나타났다. 중요하게는, FISH 양성에 대해 국제적으로 허용되는 컷오프를 사용하여 모든 환자에 대해 중앙에서 세포유전학적 위험을 평가하였고 전체 환자의 88%에 대해 결정적이었다.
- [0356] 반응의 심도 및 질은 Kd 아암 대비 IKd 아암에서 더 우수하여, 더 높은 비율의 VGPR, MRD 음성, 및 MRD 음성인 CR을 가졌다. 구체적으로, IKd 아암에서 MRD 음성 및 MRD 음성인 CR의 비율은 이들 환자가 2개의 사전 라인 중앙값을 가졌다는 것을 고려하면 매우 높았다. 추가적으로, MRD 음성인 CR의 비율은 간접 검정의 사용 없이 CR을 평가했으므로 하향추정되었을 수 있다(예를 들어, 실시예 1D 참고).
- [0357] 재발된 다발 골수종을 갖는 환자에서 수행된 본 연구에서, 카르필조밍-텍사메타손에 대한 이사특시맵의 추가는 카르필조밍-텍사메타손만에 비해 유의미하게 더 긴 무진행 생존을 초래하였다. 더 우수한 무진행 생존 및 전반적 생존에 대한 예후 인자인, MRD 음성인 CR의 높은 비율을 포함하여, 반응의 심도 및 질이 이사특시맵 아암에서 더 우수하였다. 심혈관 사례의 증가 없이, 안전성 프로파일은 관리 가능하였고 예상되었다. 종합하면, 이들 결과는 이사특시맵 + 카르필조밍-텍사메타손이 재발된 다발 골수종을 갖는 환자에 대해 잠재적인 새로운 표준 케어를 나타냄을 실증한다.
- [0358] 본원에 기재된 각각의 구현예는 반대로 명확히 시사되지 않는 한, 임의의 다른 구현예 또는 구현예들과 조합될 수 있다. 특히, 바람직하거나 유리한 것으로 시사된 임의의 특징 또는 구현예는 명확히 반대로 시사되지 않는 한, 바람직하거나 유리한 것으로 시사된 임의의 다른 특징 또는 특징들 또는 구현예 또는 구현예들과 조합될 수 있다.
- [0359] 본 출원에서 인용된 모든 참고문헌은 명시적으로 본원에 참조로 포함된다.

도면

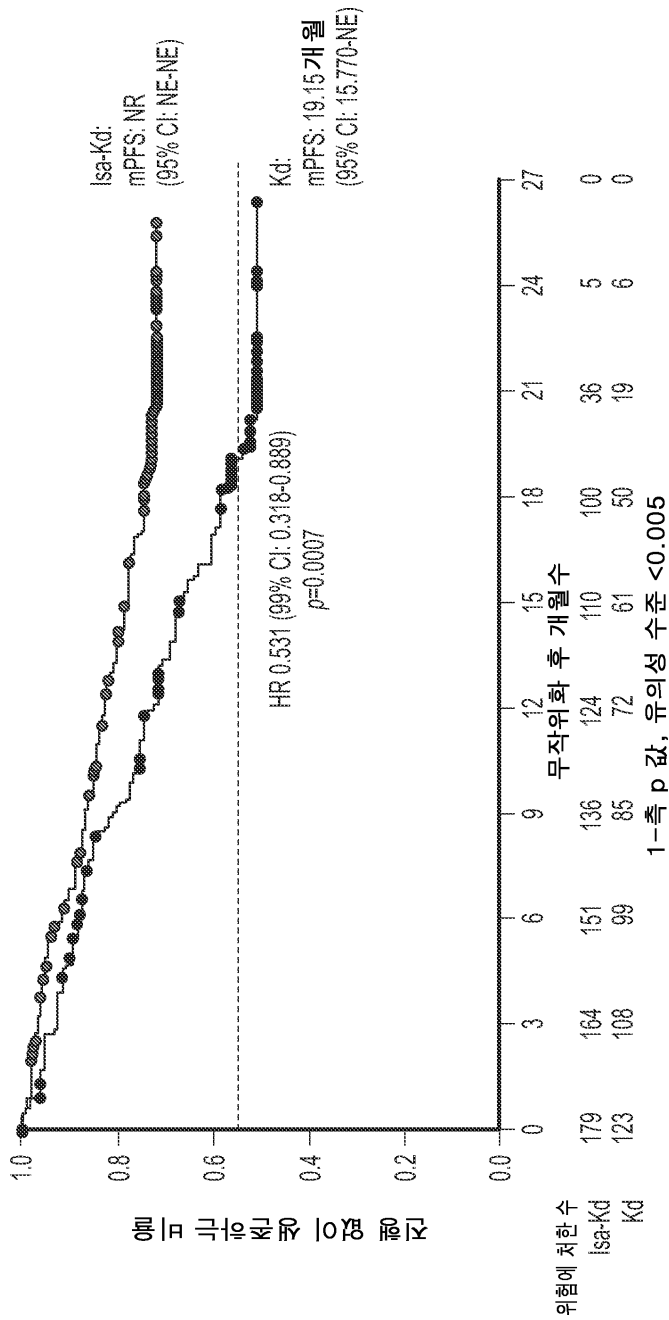
도면1



도면2

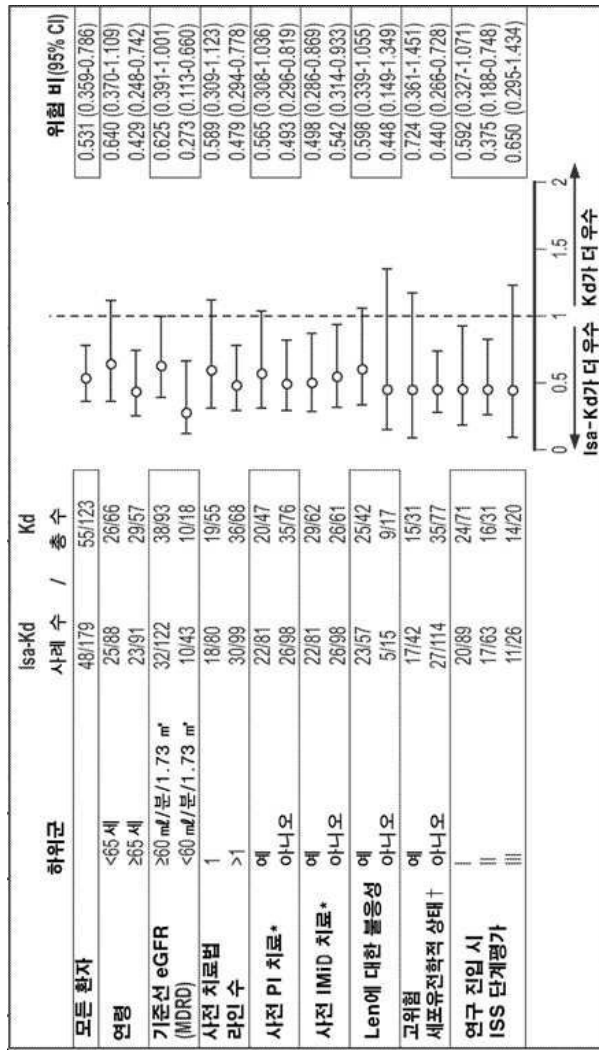


도면3



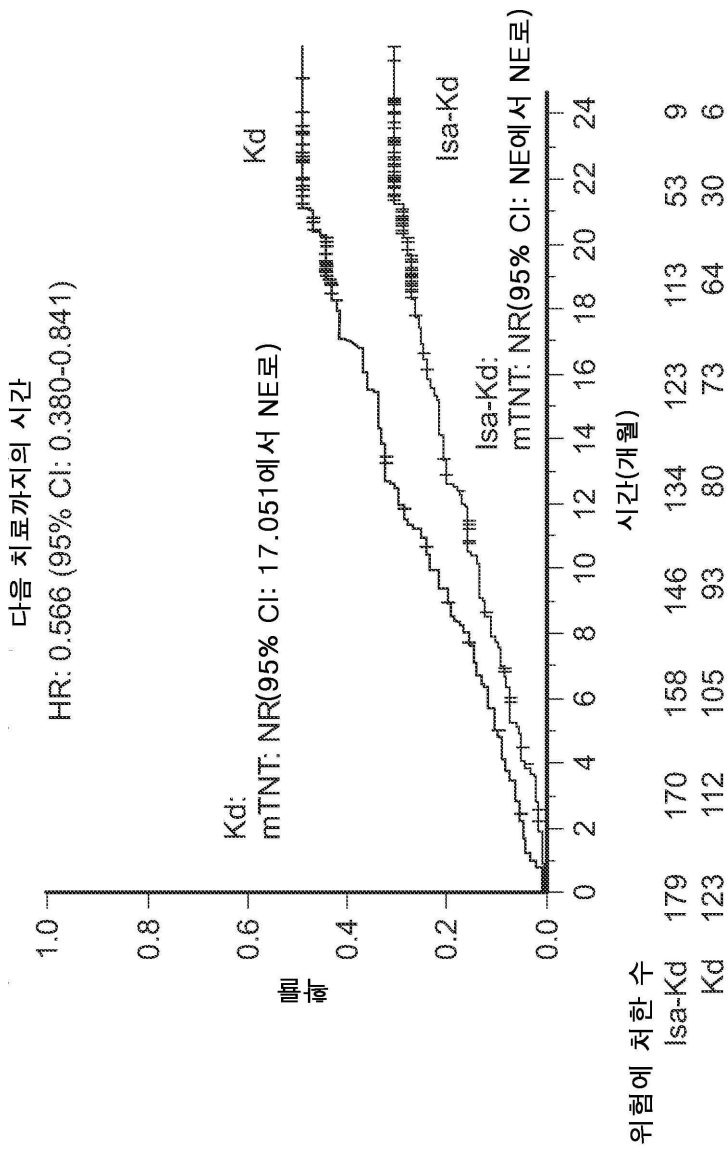
CI, 신뢰도 구간; d, 덱사메타손; HR, 위험 비; IRC, 독립 검토 위원회;
Isa, 이사록시맙; ITT, 치료 의도; K, 카르필조밂; m, 중앙값; NE, 추정 불가능함; NR, 도달하지 않음; PFS, 무진행 생존

도면4



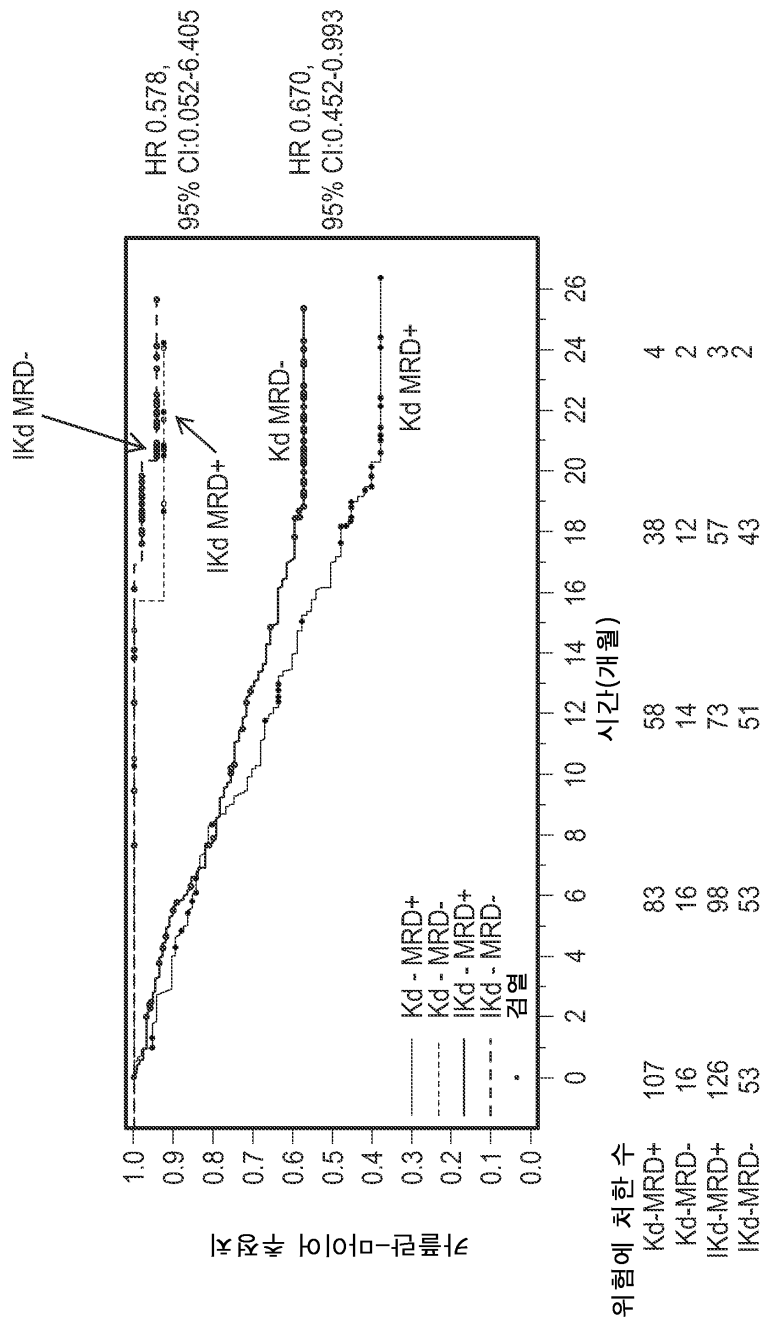
*마지막 라인에서의 사전 치료
CI, 신뢰도 구간; d, 데사메타손; eGFR, 추정 사구체 여과율; IMiD, 면역조절 약물; Isa, 이사툽시맙; K, 키르핀조민;
Len, 레날리도마이드; MDRD, 신장 질환에서의 식이 변형; PFS, 무진행 생존; PI, 프로테아좀 억제제; ISS, 국제 단계평가

도면5



CI, 신뢰도 구간; d, 덱사메타손; HR, 위험 비; I_{sa} , 이사록시맙; ITT, 치료 의도; K, 카르필조밋; NE, 추정 불가능함; NR, 도달하지 않음; TNT, 다음 치료까지의 시간

도면6



CI, 신뢰도 구간; d, 덱사메타손; HR, 위험 비; I, 이사록시말; K, 카르필조립; MRD, 최소 잔여 질환; PFS, 무진행 생존.

도면7



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Sanofi

Sanofi-Aventis U.S. LLC

<120> USE OF ISATUXIMAB FOR THE TREATMENT OF
RELAPSED AND/OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

<130> 18395-20330.40

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> US 62/944,809

<151> 2019-12-06

<150> EP 20315186.5

<151> 2020-04-17

<150> US 63/023,198

<151> 2020-05-11

<150> US 63/037,353

<151> 2020-06-10

<150> US 63/094,833

<151> 2020-10-21

<160> 11

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 1

Asp Tyr Trp Met Gln

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 2

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

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 3

Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 4

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 5

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 6

Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr

1 5

<210> 7

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 8

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

100 105

<210> 9

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 9

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

100 105

<210> 10

<211

> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435

440

445

Gly

<210> 11

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 11

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val

20 25 30

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

35

40

45

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

50 55 60

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100

105

110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165

170

175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180

185

190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195

200

205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210