

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0024729

(43) 공개일자 2022년03월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)

A61K 47/22 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/2878 (2013.01)

A61K 47/22 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7001880

(22) 출원일자(국제) 2020년06월22일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년01월19일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/055872

(87) 국제공개번호 WO 2020/261093

국제공개일자 2020년12월30일

(30) 우선권주장

62/865,381 2019년06월24일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

아르달렌, 김벌리

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애

비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼

리서치, 인크. 내

아부조우브, 아이다

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애

비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼

리서치, 인크. 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이상영

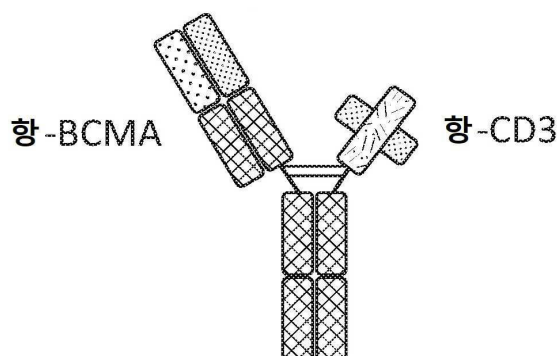
전체 청구항 수 : 총 228 항

(54) 발명의 명칭 B-세포 성숙 항원을 표적으로 하는 다중특이성 항체에 대한 투여 요법 및 병용 요법

(57) 요약

본 개시내용은 B 세포 성숙 항원(BCMA) 및 T-세포 결합 암에 대해 적어도 결합 특이성을 갖는 다중특이성 항체를 포함하는 투여 요법, 제형, 및 조합물; 및 암과 같은 질병의 치료 또는 예방에 이러한 다중특이성 항체를 사용하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/26 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
C07K 16/2809 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)

(72) 발명자

블랭켄십, 존

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치, 인크. 내

코너, 아누라다

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치, 인크. 내

도스탈레크, 미레크

스위스 4002 바젤 포스트파흐

플레밍, 토니

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치, 인크. 내

홀름버그, 브라이언

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치, 인크. 내

홍, 코니

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치, 인크. 내

후앙, 루

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치, 인크. 내

루, 하이후이

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치, 인크. 내

바나스, 케이. 게리 제이.

미국 02481 매사추세츠주 웰즐리 글렌 로드 51

(30) 우선권주장

62/940,589	2019년11월26일	미국(US)
62/967,401	2020년01월29일	미국(US)
63/034,106	2020년06월03일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 BCMA 및 인간 CD3에 결합하고 하기를 포함하는 이중특이성 항체의 1회 이상의 치료 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법:

- (a) 아미노산 서열이 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드;
- (b) 아미노산 서열이 SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드; 및
- (c) 아미노산 서열이 SEQ ID NO:3의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩타이드.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 대상체는 측정가능한 질병을 갖는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 대상체는 1 g/dL 이상의 혈청 M-단백질 수준을 갖는, 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

상기 대상체는 200 mg/24시간 이상의 소변 M-단백질 수준을 생성하는, 방법.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 관련 FLC의 적어도 100 mg/L의 무혈청 경쇄(sFLC) 수준을 갖는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다발성 골수종이 재발되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다발성 골수종이 불응성인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이중특이성 항체가 대상체에게 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 이중특이성 항체가 대상체에게 주입으로서 투여되는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,
상기 주입이 1.5-3시간에 걸쳐 이루어지는, 방법.

청구항 11

제9항에 있어서,
상기 주입이 2시간에 걸쳐 이루어지는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 치료 용량이 매주 투여되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체가 적어도 3회의 치료 용량을 받는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,
상기 3회의 치료 용량이 1개월 미만의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,
상기 3회의 치료 용량이 14 또는 15일의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체가 적어도 4회의 치료 용량을 받는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,
상기 4회의 치료 용량이 1개월 미만의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서,
상기 4회의 치료 용량이 21, 22 또는 23일의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 치료 용량 또는 각각의 치료 용량이:
(a) 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 1200 $\mu\text{g/kg}$; 또는
(b) 약 50 μg 내지 약 96 mg인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 각각의 치료 용량이:

(a) 약 3 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 600 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 150 μg 내지 약 48 mg인, 방법.

청구항 21

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 각각의 치료 용량이:

(a) 약 5 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 100 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 150 μg 내지 약 8 mg인, 방법.

청구항 22

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 각각의 치료 용량이:

(a) 약 10 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 200 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 500 μg 내지 약 16 mg인, 방법.

청구항 23

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 각각의 치료 용량이:

(a) 약 50 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 400 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 2.5 mg 내지 약 32 mg인, 방법.

청구항 24

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 각각의 치료 용량이:

(a) 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 600 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 5 mg 내지 약 96 mg인, 방법.

청구항 25

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 제1 치료 용량이:

(a) 약 1 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 50 μg 내지 약 80 μg 인, 방법.

청구항 26

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 제1 치료 용량이:

(a) 약 3 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 150 μg 내지 약 240 μg 인, 방법.

청구항 27

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 제1 치료 용량이:

(a) 약 6 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 300 μg 내지 약 480 μg 인, 방법.

청구항 28

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 제1 치료 용량이:

(a) 약 12 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 600 μg 내지 약 960 μg 인, 방법.

청구항 29

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 제1 치료 용량이:

(a) 약 24 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 1.2 mg 내지 약 1.92 mg인, 방법.

청구항 30

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 제1 치료 용량이:

(a) 약 48 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 2.4 mg 내지 약 3.84 mg인, 방법.

청구항 31

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 제1 치료 용량이:

(a) 약 96 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 4.8 mg 내지 약 7.68 mg인, 방법.

청구항 32

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 제1 치료 용량이:

(a) 약 192 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 9.6 mg 내지 약 15.36 mg인, 방법.

청구항 33

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 제1 치료 용량이:

(a) 약 384 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 19.2 mg 내지 약 30.72 mg인, 방법.

청구항 34

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료 용량 또는 제1 치료 용량이:

(a) 약 600 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 30 mg 내지 약 48 mg인, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이성 항체의 치료 용량을 투여하는 단계가:

(a) 제1 치료 용량을 투여하는 단계; 및

(b) 치료 용량을 최종 치료 용량으로 증량하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서,

치료 용량을 증량하기 전에 제1 치료 용량과 동일한 제2 치료 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서,

상기 단계 (b)가 치료 용량을 1회 넘게 증량하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 38

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 용량 증량은 이전 용량의 2배를 넘지 않게 하는, 방법.

청구항 39

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 치료 용량이:

(a) 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 6 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 50 μg 내지 약 480 μg 인, 방법.

청구항 40

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 치료 용량이:

(a) 약 1 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 50 μg 내지 약 80 μg 인, 방법.

청구항 41

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 치료 용량이:

(a) 약 3 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 150 μg 내지 약 240 μg 인, 방법.

청구항 42

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 치료 용량이:

(a) 약 6 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 300 μg 내지 약 480 μg 인, 방법.

청구항 43

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 최종 치료 용량이:

(a) 약 5 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 600 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 150 μg 내지 약 48 mg인, 방법.

청구항 44

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 최종 치료 용량이:

(a) 약 10 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 200 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 500 μg 내지 약 16 mg인, 방법.

청구항 45

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 최종 치료 용량이:

(a) 약 50 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 400 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 2.5 mg 내지 약 32 mg인, 방법.

청구항 46

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 최종 치료 용량이:

(a) 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 600 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 5 mg 내지 약 96 mg인, 방법.

청구항 47

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 최종 치료 용량이:

(a) 약 6 $\mu\text{g/kg}$; 또는

(b) 약 300 μg 내지 약 480 μg 인, 방법.

청구항 48

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 최종 치료 용량이:

- (a) 약 12 $\mu\text{g/kg}$; 또는
- (b) 약 600 μg 내지 약 960 μg 인, 방법.

청구항 49

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 최종 치료 용량이:

- (a) 약 24 $\mu\text{g/kg}$; 또는
- (b) 약 1.2 mg 내지 약 1.92 mg인, 방법.

청구항 50

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 최종 치료 용량이:

- (a) 약 48 $\mu\text{g/kg}$; 또는
- (b) 약 2.4 mg 내지 약 3.84 mg인, 방법.

청구항 51

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 최종 치료 용량이:

- (a) 약 96 $\mu\text{g/kg}$; 또는
- (b) 약 4.8 mg 내지 약 7.68 mg인, 방법.

청구항 52

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 최종 치료 용량이:

- (a) 약 192 $\mu\text{g/kg}$; 또는
- (b) 약 9.6 mg 내지 약 15.36 mg인, 방법.

청구항 53

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 최종 치료 용량이:

- (a) 약 384 $\mu\text{g/kg}$; 또는
- (b) 약 19.2 mg 내지 약 30.72 mg인, 방법.

청구항 54

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 최종 치료 용량이:

- (a) 약 600 $\mu\text{g/kg}$; 또는
- (b) 약 30 mg 내지 약 48 mg인, 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이성 항체의 제1 치료 용량을 투여하기 전에, 이중특이성 항체의 프라이밍 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서,
상기 프라이밍 용량이 제1 치료 용량 미만인, 방법.

청구항 57

제55항에 있어서,
상기 프라이밍 용량이 제1 치료 용량과 동일한, 방법.

청구항 58

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 프라이밍 용량의 투여가 제1 치료 용량을 투여하기 1주일 전에 개시되는, 방법.

청구항 59

제55항 또는 제58항에 있어서,
상기 프라이밍 용량이 분할되는, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서,
상기 프라이밍 용량이 2일의 기간에 걸쳐 투여되는, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서,
상기 프라이밍 용량의 절반 미만이 첫째 날에 투여되고, 나머지 프라이밍 용량이 둘째 날에 투여되는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서,
상기 프라이밍 용량의 약 1/3이 첫째 날에 투여되고, 프라이밍 용량의 약 2/3가 둘째 날에 투여되는, 방법.

청구항 63

제55항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 프라이밍 용량이:
(a) 약 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 6 $\mu\text{g/kg}$; 또는
(b) 약 25 μg 내지 약 480 μg 인, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서,
상기 프라이밍 용량이:
(a) 약 1 $\mu\text{g/kg}$; 또는
(b) 약 50 μg 내지 약 80 μg 인, 방법.

청구항 65

제63항에 있어서,

상기 프라이밍 용량이:

(a) 약 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 또는

(b) 약 100 μg 내지 약 160 μg 인, 방법.

청구항 66

제63항에 있어서,

상기 프라이밍 용량이:

(a) 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 또는

(b) 약 150 μg 내지 약 240 μg 인, 방법.

청구항 67

제63항에 있어서,

상기 프라이밍 용량이:

(a) 약 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 또는

(b) 약 200 μg 내지 약 320 μg 인, 방법.

청구항 68

제63항에 있어서,

상기 프라이밍 용량이:

(a) 약 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 또는

(b) 약 250 μg 내지 약 400 μg 인, 방법.

청구항 69

제63항에 있어서,

상기 프라이밍 용량이:

(a) 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 또는

(b) 약 300 μg 내지 약 480 μg 인, 방법.

청구항 70

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 치료 1일째에 대상체에게 이중특이성 항체의 프라이밍 용량의 1/3을 투여하는 단계;

(b) 치료 2일째에 대상체에게 이중특이성 항체의 프라이밍 용량의 2/3를 투여하는 단계;

(c) 치료 5~11일 중 어느 한 날에 대상체에게 제1 치료 용량을 투여하는 단계;

(d) 치료 12~18일 중 어느 한 날에 대상체에게 제2 치료 용량을 투여하는 단계; 및

(e) 치료 19~25일 중 어느 한 날에 대상체에게 제3 치료 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 71

제70항에 있어서,

(a) 치료 1일째에 대상체에게 이중특이성 항체의 프라이밍 용량의 1/3을 투여하는 단계;

- (b) 치료 2일째에 대상체에게 이중특이성 항체의 프라이밍 용량의 2/3를 투여하는 단계;
- (c) 치료 6~10일 중 어느 한 날에 대상체에게 제1 치료 용량을 투여하는 단계;
- (d) 치료 13~17일 중 어느 한 날에 대상체에게 제2 치료 용량을 투여하는 단계; 및
- (e) 치료 20~24일 중 어느 한 날에 대상체에게 제3 치료 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 72

제70항에 있어서,

- (a) 치료 1일째에 대상체에게 이중특이성 항체의 프라이밍 용량의 1/3을 투여하는 단계;
- (b) 치료 2일째에 대상체에게 이중특이성 항체의 프라이밍 용량의 2/3를 투여하는 단계;
- (c) 치료 7~9일 중 어느 한 날에 대상체에게 제1 치료 용량을 투여하는 단계;
- (d) 치료 14~16일 중 어느 한 날에 대상체에게 제2 치료 용량을 투여하는 단계; 및
- (e) 치료 21~23일 중 어느 한 날에 대상체에게 제3 치료 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 73

제70항에 있어서,

- (a) 치료 1일째에 대상체에게 이중특이성 항체의 프라이밍 용량의 1/3을 투여하는 단계;
- (b) 치료 2일째에 대상체에게 이중특이성 항체의 프라이밍 용량의 2/3를 투여하는 단계;
- (c) 치료 8일째에 대상체에게 제1 치료 용량을 투여하는 단계;
- (d) 치료 15일째에 대상체에게 제2 치료 용량을 투여하는 단계;
- (e) 치료 22일째에 대상체에게 제3 치료 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 74

제70항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프라이밍 용량이 제1 치료 용량과 동일한, 방법.

청구항 75

제70항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 치료 용량이 프라이밍 용량의 2 내지 8배인, 방법.

청구항 76

제70항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 치료 용량이 프라이밍 용량의 2배인, 방법.

청구항 77

제70항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 치료 용량이 프라이밍 용량의 4배인, 방법.

청구항 78

제70항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 치료 용량이 프라이밍 용량의 8배인, 방법.

청구항 79

제70항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 제2 치료 용량이 제1 치료 용량과 동일한, 방법.

청구항 80

제70항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 제3 치료 용량이 제1 치료 용량과 동일한, 방법.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,
이중특이성 항체의 부작용을 감소시키는 하나 이상의 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 82

제81항에 있어서,
상기 제제가 이중특이성 항체, 또는 이들의 임의의 조합으로 치료를 개시하기 전에, 그와 동시에, 또는 치료를 개시한 후에 투여되는, 방법.

청구항 83

제81항 또는 제82항에 있어서,
상기 부작용이 사이토카인 방출 증후군(CRS)인, 방법.

청구항 84

제83항에 있어서,
하나 이상의 제제가 CRS의 발병 또는 중증도를 감소시키는, 방법.

청구항 85

제81항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 제제가 글루코코르티코이드를 포함하는, 방법.

청구항 86

제85항에 있어서,
상기 글루코코르티코이드가 메틸프레드니솔론인, 방법.

청구항 87

제86항에 있어서,
상기 메틸프레드니솔론이 적어도 2 mg/kg의 용량으로 제공되는, 방법.

청구항 88

제81항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 제제가 파라세타몰, 아세트아미노펜, 항히스타민제, 스테로이드, 항-T 세포 유도 요법, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 89

제88항에 있어서,
하나 이상의 제제가 토실리주맵, 카나키누맵, 또는 이들의 임의의 조합인 항-T 세포 유도 요법을 포함하는, 방

법.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서,
제2 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 91

제90항에 있어서,
상기 이중특이성 항체 및 제2 치료제는 동시에, 개별적으로, 또는 일정 기간 동안 투여되는, 방법.

청구항 92

제90항 또는 제91항에 있어서,
상기 제2 치료제가 감마 세크레타제 억제제(GSI)인, 방법.

청구항 93

제92항에 있어서,
상기 GSI는 LY-450139, PF-5212362, BMS-708163, MK-0752, ELN-318463, BMS-299897, LY-411575, DAPT, AL-101 (BMS-906024), AL-102 (BMS-986115), PF-3084014, R04929097, 또는 LY3039478인, 방법.

청구항 94

제93항에 있어서,
상기 GSI가 AL-102인, 방법.

청구항 95

제92항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 GSI가 경구로 투여되는, 방법.

청구항 96

제92항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 GSI가 이중특이성 항체의 투여 이전에 투여되는, 방법.

청구항 97

제90항 또는 제91항에 있어서,
상기 제2 치료제가 면역조절제인, 방법.

청구항 98

제90항 또는 제91항에 있어서,
상기 제2 치료제가 면역 체크포인트 억제제인, 방법.

청구항 99

제90항 또는 제91항에 있어서,
상기 제2 치료제가 TIM-3 억제제인, 방법.

청구항 100

제99항에 있어서,

상기 TIM-3 억제제가 MBG453인, 방법.

청구항 101

제90항 또는 제91항에 있어서,

상기 제2 치료제가 LAG-3 억제제인, 방법.

청구항 102

제101항에 있어서,

상기 LAG-3 억제제가 LAG525인, 방법.

청구항 103

제90항 또는 제91항에 있어서,

상기 제2 치료제가 PD-1 억제제인, 방법.

청구항 104

제103항에 있어서,

상기 PD-1 억제제가 PDR001, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591, BGB-A317, BGB-108, INCSHR1210, 또는 AMP-224인, 방법.

청구항 105

제103항 또는 제104항에 있어서,

상기 PD-1 억제제가 PDR001인, 방법.

청구항 106

제104항 또는 제105항에 있어서,

상기 PD-1 억제제가 4주마다 1회 약 100 mg, 또는 4주마다 1회 약 200 mg, 또는 4주마다 1회 약 300 mg, 또는 4주마다 1회 약 400 mg, 또는 4주마다 1회 약 500 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 107

제106항에 있어서,

상기 PD-1 억제제가 4주마다 1회 약 400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 108

제90항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제2 치료제가 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 109

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 이전에 적어도 2개의 이전 치료 요법으로 치료를 받은 적이 있는, 방법.

청구항 110

제109항에 있어서,

상기 이전 치료 요법은 다중특이성 항체, 예를 들어 이중특이성 항체를 포함하지 않는, 방법.

청구항 111

제109항 또는 제110항에 있어서,

상기 이전 치료 요법은 면역조절 약물(IMiD), 프로테아좀 억제제, 항-CD38 억제제, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 112

제109항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이전 치료 요법은 레날리도마이드, 포말리도마이드 또는 둘 다인 IMiD를 포함하는, 방법.

청구항 113

제109항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이전 치료 요법은 보르테오미, 카르필로미 또는 둘 다인 프로테아좀 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 114

제109항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이전 치료 요법은 항-CD38 항체인 항-CD38 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 115

제114항에 있어서,

상기 항-CD38 항체가 다라투무맙인, 방법.

청구항 116

제109항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이전 치료 요법은 자가 골수 이식, BCMA CAR-T, BCMA 항체-약물 접합체, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 117

제1항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체는:

- (a) BSBM3에 대한 심각한 과민 반응의 병력이 없고;
- (b) 이전 BCMA 표적화 제제에 대한 독성 이력이 없고;
- (c) 치료 및/또는 예방 중인 암 이외의 임의의 다른 악성 질환이 없고;
- (d) 임의의 활성, 알려진 또는 의심되는 자가면역 질환이 없고;
- (e) 현재, 이 방법을 시작하기 최소 1주일 전에 중단할 수 없는 금지 약물로 치료를 받고 있고;
- (f) 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 활동성 B형 간염 바이러스(HBV) 또는 C형 간염 바이러스(HCV)에 감염되지 않았고;
- (g) 하기 중 임의의 것을 포함한, 심장 기능의 손상 또는 임상적으로 유의한 심장 질환이 없고:
 - (i) (NYHA 등급 2 이상의) 치료를 요하는, 울혈성 심부전과 같은 임상적으로 유의하고/하거나 조절되지 않는 심장 질환, 조절되지 않는 고혈압 또는 임상적으로 유의한 부정맥;
 - (ii) 스크리닝 ECG 또는 선천적 긴 QT 증후군에서 QTcF > 470 msec; 또는
 - (iii) 연구 시작 전 3개월 내의 급성 심근경색증 또는 불안정형 협심증;
- (h) 용해성 골 병변 또는 세포종에 대한 국소 방사선 요법을 제외하고 첫 번째 투여 전 14일 이내에 방사선 요법을 받지 않았고;

- (i) 첫 번째 투여 전 2주 이내에 대수술을 받지 않았고;
- (j) 첫 번째 투여 후 7일 이내에 전신 만성 스테로이드 요법(10 mg/일 이상의 프레드니손 또는 등가물) 또는 임의의 면역억제 요법을 사용하지 않았고;
- (k) 임의의 면역억제제로 전신 치료를 받지 않고;
- (l) 등급 ≥ 2 신경병증 또는 등급 ≤ 1 또는 기준선으로 해결되지 않은 이전 요법으로부터의 잔류 독성 효과를 갖지 않고;
- (m) 형질 세포 백혈병, 및 다발성 골수종 이외의 다른 형질세포양 장애가 없고;
- (n) 하기 임상 실험실 결과 중 임의의 것을 갖지 않고:
 - (i) 치료 시작 전 7일 이내에 성장 인자 지원 없이 절대 호중구 수(ANC) $< 1,000/\text{mm}^3$;
 - (ii) 치료 시작 전 7일 이내에 수혈 지원 없이 혈소판 수 $< 75,000 \text{ mm}^3$;
 - (iii) 빌리루빈 $>$ 정상 범위의 상한치(ULN)의 1.5배;
 - (iv) 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) $>$ ULN의 3배; 또는
 - (v) Cockcroft-Gault 식에 따른 크레아티닌 청소율 $< 30 \text{ ml/분}$;
- (o) 첫 번째 투여 전 2주 이내에 전신 요법을 필요로 하는 활성 감염 또는 기타 중증 감염이 없고;
- (p) POEMS 증후군(다발신경병증, 기관비대증, 내분비병증, 단일클론성 단백질, 피부 변화를 동반한 형질 세포 이상)이 없고;
- (q) 과거 어느 시점에도 동종이계 SCT를 받은 적이 없고; 또는
- (r) 첫 번째 투여 후 4주 이내에 전염병(예를 들어, 인플루엔자, 수두, 폐렴구균)에 대한 임의의 생백신을 사용하지 않고;
- (s) 첫 번째 투여 이전에 14일 또는 5 반감기 중 더 짧은 기간 내에 세포독성 또는 소분자 표적 항종양제, 또는 임의의 실험 요법으로 치료되지 않았고;
- (t) 치료 시작 전 2주 이내에 조혈 콜로니-자극 성장 인자(예를 들어, G-CSF, M-CSF), 트롬보포이에틴 모방제 또는 적혈구 자극제의 시작이 없었고;
- (u) 치료 전 지난 28일 이내에 감염 예방을 위해 정맥내 IG 주입을 받은 적이 없고;
- (v) 악성종양 또는 증상이 있는 CNS 전이의 존재, 또는 국소 CNS-유도 요법(예컨대 방사선 요법 또는 수술)이 필요한 CNS 전이의 존재, 또는 치료 시작 전 2주 이내에 코르티코스테로이드의 용량 증가에 의한 활성 중추 신경계(CNS) 침범이 없었고;
- (w) 치료를 방해할 수 있는 심각한 의학적 또는 정신과적 질병이 없고;
- (x) 여성인 경우, 임신 또는 양육 중(수유 중)이 아니고;
- (y) 가임기 여성(생리학적으로 임신할 수 있는 여성으로 정의됨)인 경우, 연구 약물의 투여 중 및 마지막 투여 후 6개월 동안 2개의 효과적인 피임 방법을 사용중이고, 여기서 효과적인 피임 방법들 중 적어도 하나는 매우 효과적인 피임 방법(예를 들어, i) 완전한 금욕, ii) 여성 불임, iii) 남성 불임, 또는 (iv) 경구, 주사 또는 이식된 호르몬 피임법 또는 자궁내 장치(IUD) 또는 자궁내 시스템(IUS) 배치, 또는 유사한 효능(실패율 $< 1\%$)을 갖는 다른 형태의 호르몬 피임법, 예를 들어 호르몬 질 고리 또는 경피 호르몬 피임법의 사용)이고; 또는
- (z) 이들의 조합인, 방법.

청구항 118

제1항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이성 항체의 투여는 대상체가 독성을 경험하고, IMWG에 의한 질병 진행의 임상 증거를 갖고/갖거나 치료 의사의 재량에 따라 치료가 중단될 때까지 계속되는, 방법.

청구항 119

제1항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이중특이성 항체가 하기를 포함하는 약제학적 조성물의 형태로 투여되는, 방법:

- (a) 이중특이성 항체;
- (b) 히스티딘;
- (c) 수크로스; 및
- (d) PS20.

청구항 120

제119항에 있어서,

상기 약제학적 조성물이 액체 형태인, 방법.

청구항 121

제119항 또는 제120항에 있어서,

상기 약제학적 조성물 중 히스티딘 농도가 약 20 mM인, 방법.

청구항 122

제119항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제학적 조성물 중 수크로스 농도가 약 240 mM인, 방법.

청구항 123

제119항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제학적 조성물 중 PS20 농도가 약 0.04%인, 방법.

청구항 124

제119항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제학적 조성물의 pH가 약 5.5 ± 0.3 인, 방법.

청구항 125

바이알(vial)로서,

- (a) 인간 BCMA 및 인간 CD3에 결합하고 하기를 포함하는 이중특이성 항체 10 mg/mL:
 - (i) 아미노산 서열이 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드;
 - (ii) 아미노산 서열이 SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드; 및
 - (iii) 아미노산 서열이 SEQ ID NO:3의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩타이드;
- (b) 20 mM 히스티딘;
- (c) 240 mM 수크로스;
- (d) 0.04% PS20; 및
- (e) 약 5.5 ± 0.3 의 pH를 포함하는 바이알.

청구항 126

암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 적어도 B 세포 성숙 항원(BCMA) 및 T-세포 결합 암에 대해 결합 특이성을

갖는 다중특이성 항체의 하나 이상의 치료 용량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 선택적으로 BSBM3인 다중특이성 항체는 하기의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법:

- (a) 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 1000 $\mu\text{g/kg}$;
- (b) 약 0.25 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 1200 $\mu\text{g/kg}$;
- (c) 약 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 900 $\mu\text{g/kg}$; 또는
- (d) 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 600 $\mu\text{g/kg}$.

청구항 127

제126항에 있어서,

상기 T-세포 결합 암이 CD-3에 결합하는, 방법.

청구항 128

제126항 또는 제127항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 900 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 129

제126항 또는 제127항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 600 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 130

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 131

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 3 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 132

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 6 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 133

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 10 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 134

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 12 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 135

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 20 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 40 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 136

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 24 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 137

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 30 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 138

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 40 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 80 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 139

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 48 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 140

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 80 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 120 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 141

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 96 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 142

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 143

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 150 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 250 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 144

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 200 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 145

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 300 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 500 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 146

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 400 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 147

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 500 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 700 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 148

제127항 또는 제129항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 약 600 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 149

제126항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 대상체에게 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 150

제126항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 2시간에 걸쳐 투여되는, 방법.

청구항 151

제126항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 4주 동안 주 1회 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 152

제126항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 제1 치료 용량을 투여하기 전에 프라이밍 용량을 투여받는, 방법.

청구항 153

제152항에 있어서,

상기 프라이밍 용량의 투여가 분할되는, 방법.

청구항 154

제152항 또는 제153항에 있어서,

상기 프라이밍 용량이 2일에 걸쳐 대상체에게 제공되는, 방법.

청구항 155

제154항에 있어서,

상기 프라이밍 용량의 1/3이 첫째 날에 제공되고, 프라이밍 용량의 2/3가 둘째 날에 제공되는, 방법.

청구항 156

제154항 또는 제155항에 있어서,

상기 2일이 연속적인, 방법.

청구항 157

제152항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프라이밍 용량이 치료 용량보다 낮은 용량인, 방법.

청구항 158

제127항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체가 부작용 감소제를 투여받는, 방법.

청구항 159

제158항에 있어서,
상기 부작용 감소제가 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 발병 또는 중증도를 감소시키는, 방법.

청구항 160

제158항 또는 제159항에 있어서,
상기 부작용 감소제가 글루코코르티코이드인, 방법.

청구항 161

제160항에 있어서,
상기 글루코코르티코이드가 메틸프레드니솔론인, 방법.

청구항 162

제161항에 있어서,
상기 메틸프레드니솔론이 적어도 2 mg/kg으로 제공되는, 방법.

청구항 163

제158항 또는 제159항에 있어서,
상기 부작용 감소제가 파라세타몰, 아세트아미노펜, 항히스타민제, 스테로이드, 항-T 세포 유도 요법, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 164

제163항에 있어서,
상기 부작용 감소제가 토실리주맙, 카나키누맙, 또는 이들의 임의의 조합인 항-T 세포 유도 요법인, 방법.

청구항 165

제126항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체가 제2 치료제를 투여받는, 방법.

청구항 166

제165항에 있어서,
상기 다중특이성 항체 및 제2 치료제가 동시에, 개별적으로, 또는 일정 기간 동안 투여되는, 방법.

청구항 167

제165항 또는 제166항에 있어서,
상기 제2 치료제가 감마 세크레타제 억제제(GSI)인, 방법.

청구항 168

제167항에 있어서,
상기 GSI는 LY-450139, PF-5212362, BMS-708163, MK-0752, ELN-318463, BMS-299897, LY-411575, DAPT, AL-101 (BMS-906024), AL-102 (BMS-986115), PF-3084014, R04929097, 또는 LY3039478인, 방법.

청구항 169

제168항에 있어서,
상기 GSI가 AL-102인, 방법.

청구항 170

제167항 내지 제169항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 GSI가 경구로 투여되는, 방법.

청구항 171

제167항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 GSI가 다중특이성 항체의 투여 이전에 투여되는, 방법.

청구항 172

제165항 또는 제166항에 있어서,
상기 제2 치료제가 면역조절제인, 방법.

청구항 173

제165항 또는 제166항에 있어서,
상기 제2 치료제가 면역 체크포인트 억제제인, 방법.

청구항 174

제165항 또는 제166항에 있어서,
상기 제2 치료제가 TIM-3 억제제인, 방법.

청구항 175

제174항에 있어서,
상기 TIM-3 억제제가 MBG453인, 방법.

청구항 176

제165항 또는 제166항에 있어서,
상기 제2 치료제가 LAG-3 억제제인, 방법.

청구항 177

제176항에 있어서,
상기 LAG-3 억제제가 LAG525인, 방법.

청구항 178

제165항 또는 제166항에 있어서,
상기 제2 치료제가 PD-1 억제제인, 방법.

청구항 179

제178항에 있어서,
상기 PD-1 억제제가 PDR001, 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 피딜리주맵, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591, BGB-A317, BGB-108, INCSHR1210, 또는 AMP-224인, 방법.

청구항 180

제178항 또는 제179항에 있어서,
상기 PD-1 억제제가 PDR001인, 방법.

청구항 181

제179항 또는 제180항에 있어서,
상기 PD-1 억제제가 4주마다 1회 약 100 mg, 또는 4주마다 1회 약 200 mg, 또는 4주마다 1회 약 300 mg, 또는 4주마다 1회 약 400 mg, 또는 4주마다 1회 약 500 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 182

제181항에 있어서,
상기 PD-1 억제제가 4주마다 1회 약 400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 183

제165항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 제2 치료제가 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 184

제126항 내지 제183항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 암이 혈액암인, 방법.

청구항 185

제184항에 있어서,
상기 혈액암이 다발성 골수종인, 방법.

청구항 186

제184항 또는 제185항에 있어서,
상기 대상체는 재발성 및/또는 불응성 다발성 골수종을 갖는, 방법.

청구항 187

제126항 내지 제186항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 이전에 적어도 2개의 이전 치료 요법으로 치료를 받은 적이 있는, 방법.

청구항 188

제187항에 있어서,
상기 이전 치료 요법은 다중특이성 항체를 포함하지 않는, 방법.

청구항 189

제187항 또는 제188항에 있어서,
상기 이전 치료 요법은 면역조절 약물(IMiD), 프로테아좀 억제제, 항-CD38 억제제, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 190

제187항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이전 치료 요법은 레날리도마이드, 포말리도마이드 또는 둘 다인 IMiD를 포함하는, 방법.

청구항 191

제187항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이전 치료 요법은 보르테조미, 카르필조미 또는 둘 다인 프로테아좀 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 192

제187항 내지 제191항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이전 치료 요법은 항-CD38 항체인 항-CD38 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 193

제192항에 있어서,

상기 항-CD38 항체가 다라투무맙인, 방법.

청구항 194

제187항 내지 제193항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이전 치료 요법은 자가 골수 이식, BCMA CAR-T, BCMA 항체-약물 접합체, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 195

제126항 내지 제194항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는:

- (a) 1.0 g/dL 이상의 혈청 M-단백질;
- (b) 200 mg/24시간 이상의 소변 M-단백질;
- (c) 관련 FLC의 100 mg/L를 초과하는 무혈청 경쇄(sFLC); 또는
- (d) 이들의 임의의 조합을 갖는, 방법.

청구항 196

제126항 내지 제195항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는:

- (a) 다중특이성 항체에 대한 심각한 과민 반응의 병력이 없고;
- (b) 이전 BCMA 표적화 제제에 대한 독성 이력이 없고;
- (c) 치료 및/또는 예방 중인 암 이외의 임의의 다른 악성 질환이 없고;
- (d) 임의의 활성, 알려진 또는 의심되는 자가면역 질환이 없고;
- (e) 현재, 이 방법을 시작하기 최소 1주일 전에 중단할 수 없는 금지 약물로 치료를 받고 있고;
- (f) 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 활동성 B형 간염 바이러스(HBV) 또는 C형 간염 바이러스(HCV)에 감염되지 않았고;
- (g) 하기 중 임의의 것을 포함한, 심장 기능의 손상 또는 임상적으로 유의한 심장 질환이 없고:
 - (i) (NYHA 등급 2 이상의) 치료를 요하는, 울혈성 심부전과 같은 임상적으로 유의하고/하거나 조절되지 않는 심장 질환, 조절되지 않는 고혈압 또는 임상적으로 유의한 부정맥;
 - (ii) 스크리닝 ECG 또는 선천적 긴 QT 증후군에서 QTcF > 470 msec; 또는

- (iii) 연구 시작 전 3개월 이내의 급성 심근경색증 또는 불안정형 협심증;
- (h) 용해성 골 병변 또는 세포종에 대한 국소 방사선 요법을 제외하고 첫 번째 투여 전 14일 이내에 방사선 요법을 받지 않았고;
- (i) 첫 번째 투여 전 2주 이내에 대수술을 받지 않았고;
- (j) 첫 번째 투여 후 7일 이내에 전신 만성 스테로이드 요법(10 mg/일 이상의 프레드니손 또는 등가물) 또는 임의의 면역억제 요법을 사용하지 않았고;
- (k) 임의의 면역억제제로 전신 치료를 받지 않고;
- (l) 등급 ≥ 3 신경병증 또는 이전 요법으로부터 등급 ≥ 2 의 잔류 독성 효과를 갖지 않고;
- (m) 형질 세포 백혈병 및 다발성 골수종 이외의 다른 형질세포양 장애가 없고;
- (n) 하기 임상 실험실 결과 중 임의의 것을 갖지 않고:
 - (i) 치료 시작 전 7일 이내에 성장 인자 지원 없이 절대 호중구 수(ANC) $< 1,000/\text{mm}^3$;
 - (ii) 치료 시작 전 7일 이내에 수혈 지원 없이 혈소판 수 $< 75,000/\text{mm}^3$;
 - (iii) 빌리루빈 $>$ 정상 범위의 상한치(ULN)의 1.5배;
 - (iv) 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) $>$ ULN의 3배; 또는
 - (v) Cockcroft-Gault 식에 따른 크레아티닌 청소율 $< 30 \text{ ml/분}$;
- (o) 첫 번째 투여 전 2주 이내에 전신 요법을 필요로 하는 활성 감염 또는 기타 중증 감염이 없고;
- (p) POEMS 증후군(다발신경병증, 기관비대증, 내분비병증, 단일클론성 단백질, 피부 변화를 동반한 형질 세포 이상)이 없고;
- (q) 과거 어느 시점에도 동종이계 SCT를 받은 적이 없고; 또는
- (r) 첫 번째 투여 후 4주 이내에 전염병(예를 들어, 인플루엔자, 수두, 폐렴구균)에 대한 임의의 생백신을 사용하지 않고;
- (s) 첫 번째 투여 이전에 14일 또는 5 반감기 중 더 짧은 기간 내에 세포독성 또는 소분자 표적 항종양제, 또는 임의의 실험 요법으로 치료되지 않았고;
- (t) 치료 시작 전 2주 이내에 조혈 콜로니-자극 성장 인자(예를 들어, G-CSF, M-CSF), 트롬보포이에틴 모방체 또는 적혈구 자극제의 시작이 없었고;
- (u) 치료 전 지난 28일 이내에 감염 예방을 위해 정맥내 IG 주입을 받은 적이 없고;
- (v) 악성종양 또는 증상이 있는 CNS 전이의 존재, 또는 국소 CNS-유도 요법(예컨대 방사선 요법 또는 수술)이 필요한 CNS 전이의 존재, 또는 치료 시작 전 2주 이내에 코르티코스테로이드의 용량 증가에 의한 활성 중추 신경계(CNS) 침범이 없었고;
- (w) 치료를 방해할 수 있는 심각한 의학적 또는 정신과적 질병이 없고;
- (x) 임신 또는 양육 중인(수유 중인) 여성이 아니고;
- (y) 연구 약물의 투여 중 및 마지막 투여 후 90일 동안 매우 효과적인 피임 방법을 사용하지 않는 한, 가임기 여성(생리학적으로 임신할 수 있는 모든 여성으로 정의됨)이고, 여기서 매우 효과적인 피임 방법들은 i) 완전한 금욕, ii) 여성 불임, iii) 남성 불임, 또는 (iv) 경구, 주사 또는 이식된 호르몬 피임법 또는 자궁내 장치(IUD) 또는 자궁내 시스템(IUS) 배치, 또는 유사한 효능(실패율 $< 1\%$)을 갖는 다른 형태의 호르몬 피임법, 예를 들어 호르몬 질 고리 또는 경피 호르몬 피임법의 사용이고; 또는
- (z) 이들의 조합인, 방법.

청구항 197

제126항 내지 제196항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다중특이성 항체가 이중특이성 항체인, 방법.

청구항 198

제197항에 있어서,

상기 이중특이성 항체가 인간 BCMA에 특이적으로 결합하고, 아미노산 서열이 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드; 아미노산 서열이 SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드; 및 아미노산 서열이 SEQ ID NO:3의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 199

제126항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다중특이성 항체의 투여는 대상체가 독성을 경험하고, IMWG에 의한 질병 진행의 임상 증거를 갖고/갖거나 치료 의사의 재량에 따라 치료가 중단될 때까지 계속되는, 방법.

청구항 200

적어도 B 세포 성숙 항원(BCMA) 및 T-세포 결합 암에 대한 결합 특이성을 갖는 다중특이성 항체 및 제2 치료제를 포함하는 병용 요법.

청구항 201

제200항에 있어서,

상기 제2 치료제가 감마 세크레타제 억제제(GSI)인, 병용 요법.

청구항 202

제201항에 있어서,

상기 GSI는 LY-450139, PF-5212362, BMS-708163, MK-0752, ELN-318463, BMS-299897, LY-411575, DAPT, AL-101 (BMS-906024), AL-102 (BMS-986115), PF-3084014, R04929097, 또는 LY3039478인, 병용 요법.

청구항 203

제202항에 있어서,

상기 GSI가 AL-102인, 병용 요법.

청구항 204

제200항에 있어서,

상기 제2 치료제가 면역조절제인, 병용 요법.

청구항 205

제200항에 있어서,

상기 제2 치료제가 면역 체크포인트 억제제인, 병용 요법.

청구항 206

제200항에 있어서,

상기 제2 치료제가 TIM-3 억제제인, 병용 요법.

청구항 207

제206항에 있어서,

상기 TIM-3 억제제가 MBG453인, 병용 요법.

청구항 208

제200항에 있어서,
상기 제2 치료제가 LAG-3 억제제인, 병용 요법.

청구항 209

제208항에 있어서,
상기 LAG-3 억제제가 LAG525인, 병용 요법.

청구항 210

제200항에 있어서,
상기 제2 치료제가 PD-1 억제제인, 병용 요법.

청구항 211

제210항에 있어서,
상기 PD-1 억제제가 PDR001, 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 피딜리주맵, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591, BGB-A317, BGB-108, INC521, 또는 AMP-224인, 병용 요법.

청구항 212

제200항 내지 제211항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 조합물은 약 100 mg, 또는 약 200 mg, 또는 약 300 mg, 또는 약 400 mg, 또는 약 500 mg의 제2 치료제를 포함하는, 병용 요법.

청구항 213

제200항 내지 제211항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 조합물은 약 2 mg, 또는 약 10 mg, 또는 약 20 mg, 또는 약 40 mg, 또는 약 80 mg, 또는 약 160 mg, 또는 약 320 mg의 상기 화합물, 및 약 100 mg, 또는 약 200 mg, 또는 약 300 mg, 또는 약 400 mg, 또는 약 500 mg의 제2 치료제를 포함하는, 병용 요법.

청구항 214

암의 치료에 사용하기 위한, 제200항 내지 제213항 중 어느 한 항의 병용 요법.

청구항 215

암의 예방에 사용하기 위한, 제200항 내지 제214항 중 어느 한 항의 병용 요법.

청구항 216

제214항 또는 제215항에 있어서,
제90항 내지 제124항 또는 제165항 내지 제197항 중 어느 한 항의 방법에 따라 투여하기 위한, 병용 요법.

청구항 217

암을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한, 제200항 내지 제216항 중 어느 한 항의 병용 요법의 용도.

청구항 218

암의 치료를 위한, 제200항 내지 제216항 중 어느 한 항의 병용 요법의 용도.

청구항 219

암의 예방을 위한, 제200항 내지 제216항 중 어느 한 항의 병용 요법의 용도.

청구항 220

제200항 내지 제216항 또는 제217항 내지 제219항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 암은 혈액암인, 병용 요법 또는 용도.

청구항 221

제220항에 있어서,
상기 혈액암이 다발성 골수종인, 병용 요법 또는 용도.

청구항 222

하기를 포함하는 약제학적 조성물:

- (a) 적어도 B 세포 성숙 항원(BCMA) 및 T-세포 결합 암에 대한 결합 특이성을 갖는 다중특이성 항체;
- (b) 히스티딘;
- (c) 수크로스; 및
- (d) PS20.

청구항 223

제222항에 있어서,
상기 조성물이 액체인, 약제학적 조성물.

청구항 224

제222항 또는 제223항에 있어서,
상기 히스티딘 농도가 20 mM인, 약제학적 조성물.

청구항 225

제222항 내지 제224항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 수크로스 농도가 240 mM인, 약제학적 조성물.

청구항 226

제222항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 PS20 농도가 0.04%인, 약제학적 조성물.

청구항 227

제222항 내지 제226항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 pH가 약 5.5 ± 0.3 인, 약제학적 조성물.

청구항 228

하기를 포함하는 바이알(vial):

- (a) 적어도 B 세포 성숙 항원(BCMA) 및 T-세포 결합 암에 대한 결합 특이성을 갖는 다중특이성 항체 10 mg/mL;
- (b) 20 mM 히스티딘;
- (c) 240 mM 수크로스;
- (d) 0.04% PS20; 및

(e) 약 5.5 ± 0.3 의 pH.

발명의 설명

기술 분야

1. 서열 목록

본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되고, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 서열 목록을 함유한다. 2020년 5월 14일자로 생성된 ASCII 복사본은 NOV-011USP4_SL.txt로 명명되고 크기는 15,390 바이트이다.

2. 참조로서의 포함

본 출원에 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 다른 문헌은 각각의 개개 간행물, 특허, 특허 출원 또는 다른 문헌이 모든 목적을 위해 개별적으로 참고로 포함되는 것으로 나타내는 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 본원에 포함된 참고문헌 중 하나 이상의 교시내용과 본 발명 사이에 임의의 불일치가 있는 경우에, 본 명세서의 교시내용이 의도된다.

배경 기술

3. 배경기술

BCMA는 B 세포 계통의 세포에서 발현된 종양 괴사 패밀리 수용체(TNFR: tumor necrosis family receptor) 구성원이다. BCMA 발현은 혈장 세포, 형질아세포 및 활성화된 B 세포 및 기억 B 세포의 소집단을 포함하는, 장기간 생존한 혈장 세포 운명을 갖는 말단 분화된 B 세포에 대해 가장 높다. BCMA는 장기 체액성 면역을 유지시키기 위해 형질 세포의 생존을 매개하는 데에 관여한다. BCMA의 발현은 다수의 암, 자가면역 장애 및 감염성 질환과 연결된다. BCMA 발현이 증가된 암은 일부 혈액암, 예컨대 다발성 골수종, 호지킨 및 비-호지킨 림프종, 다양한 백혈병 및 교아세포종을 포함한다.

BCMA 항체-약물 접합체, 예컨대 GSK2857916(GlaxoSmithkline) 및 BMCA 및 CD3을 표적화하는 이중특이성 BCMA 결합 분자, 예컨대 PF06863135(Pfizer), EM 901(EngMab), JNJ-64007957(Janssen) 및 AMG 420(Amgen)을 포함하는 다양한 BCMA 결합 분자는 임상 개발 중에 있다. 문헌[Cho et al., 2018, Front Immunol. 9:1821]; WO 2016/0166629호를 참조한다.

CD3 이중특이성 분자를 포함하는 임의의 항체 기반 약물의 1차 안전성 우려 중 하나는 사이토카인 방출 증후군("CRS")과 같은 삶을 위협하는 부작용을 유도하는 이의 가능성이다. 문헌[Shimabukuro-Vornhagen et al., 2018, J. Immunother Cancer. 6:56]을 참조한다.

따라서, BCMA에 결합하고, 높은 효율을 여전히 보유하면서 개선된 안전성 프로필(예를 들어, 사이토카인 방출의 감소)을 갖는 폴리클로날, 예를 들어 항체 및 다중특이성 결합 분자에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 있다.

또한, CRS를 비롯한 원치 않는 부작용을 일으킬 가능성을 줄이기 위해 BCMA에 결합하는 항체 및 다중특이성 결합 분자의 적절한 투여에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

4. 개요

특히, B 세포 성숙 항원(BCMA) 결합 분자(예를 들어, 본원에 기재된 면역글로불린계 다중특이성 결합 분자(MB M)일 수 있는 다중특이성 항체), 보다 구체적으로는 (예를 들어, CD3 결합 암을 가짐으로써) BCMA 발현 세포를 표적화하는 능력 및 또한 T-세포에 관여하는 능력을 갖는 BCMA 결합 분자를 사용하는 방법, 및 이를 포함하는 제형, 조합물 및 조성물이 본원에 개시되어 있다. 방법, 제형, 조합물 및 조성물은 본원에서 BSBM3으로 지칭되

는 BCMA 결합 분자에 의해 예시된다. 따라서, "BCMA 결합 분자"에 대한 언급은 BSBM3에도 적용된다.

- [0013] BCMA 결합 분자를 약 0.25 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 1200 $\mu\text{g/kg}$ (예를 들어, 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 1000 $\mu\text{g/kg}$)의 용량으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료 또는 예방하는 (예를 들어, 암의 재발 또는 재발병을 예방하는) 방법이 본원에 개시된다.
- [0014] BCMA 결합 분자는 다양한 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 20 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 내지 10 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 10 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 5 $\mu\text{g/kg}$ 내지 10 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 3 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 6 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 10 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 10 $\mu\text{g/kg}$ 내지 20 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 10 $\mu\text{g/kg}$ 내지 15 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 12 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 20 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 40 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 20 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 30 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 24 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 30 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 40 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 80 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 40 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 60 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 48 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 80 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 120 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 80 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 96 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 200 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 150 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 200 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 192 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 150 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 250 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 200 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 300 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 500 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 384 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 400 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 500 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 700 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 약 600 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0015] BCMA 결합 분자는 임의의 효과적인 방식으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 대상체에게 정맥내로 투여된다.
- [0016] BCMA 결합 분자가 대상체에게 정맥내로 투여될 수 있는 경우, BCMA 결합 분자는 특정 기간에 걸쳐 투여된다. 예를 들어, 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 2시간에 걸쳐 투여될 수 있다.
- [0017] BCMA 결합 분자는 또한 시간 경과에 걸쳐서 1회 이상 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 4주 동안 주 1회 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0018] BCMA 결합 분자는 또한 프라이밍 용량으로 투여될 수 있다. 이 프라이밍 용량은 치료 용량(예를 들어, 치료적으로 효과적인 치료 용량)으로 치료를 시작하기 전에 투여될 수 있다. 프라이밍 용량은 후속적으로 투여되는 치료 용량과 같거나 더 적은 용량일 수 있다. 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 제1 치료 용량보다 더 낮은 용량으로 프라이밍 용량으로서 투여된다. 프라이밍 용량은 단일 투여로 투여되거나, 2회 이상의 투여로 분할 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 프라이밍 용량은 연속 2일에 주어진 2회 투여로 분할된다. 일부 실시형태에서, 프라이밍 용량의 1/3은 하루에 대상체에게 투여되고, 프라이밍 용량의 2/3은 다음날 대상체에게 투여된다.
- [0019] BCMA 결합 분자는 또한 부작용 감소제(예를 들어, 아세트아미노펜 및/또는 디펜하이드라민)와 함께 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 부작용 감소제는 BCMA 결합 분자와 동시에 제공될 수 있다. 일 실시형태에서, 부작용 감소제는 BCMA 결합 분자 이전에 제공될 수 있다. 일 실시형태에서, 부작용 감소제는 BCMA 결합 분자 이후에 제

공될 수 있다.

- [0020] 부작용 감소제는 일부 경우에 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 발병 또는 중증도를 감소시킬 수 있다. 일 실시형태에서, 부작용 감소제는 글루코코르티코이드이다. 일 실시형태에서, 글루코코르티코이드는 메틸프레드니솔론이다. 일 실시형태에서, 메틸프레드니솔론은 적어도 2 mg/kg의 용량으로 대상체에게 제공된다. 일 실시형태에서, 부작용 감소제는 파라세타몰, 아세트아미노펜, 항히스타민제, 스테로이드, 항-T 세포 유도 요법, 또는 이들의 임의의 조합이다. 또 다른 실시형태에서, 부작용 감소제는 토실리주맙, 카나키누맙, 또는 이들의 임의의 조합인 항-T 세포 유도 요법이다.
- [0021] BCMA 결합 분자를 받았거나 받을 대상체는 또한 제2 치료제를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제2 치료제 중 하나 이상을 받을 수 있다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자 및 제2 치료제는 동시에, 별도로, 또는 일정 기간에 걸쳐 투여된다.
- [0022] 일 실시형태에서, 제2 치료제는 감마 세크레타제 억제제(GSI)이다. 일 실시형태에서, GSI는 LY-450139, PF-5212362, BMS-708163, MK-0752, ELN-318463, BMS-299897, LY-411575, DAPT, AL-101(BMS-906024), AL-102(BMS-986115), PF-3084014, RO4929097, 또는 LY3039478이다. 일 실시형태에서, GSI는 경구 투여된다. 일 실시형태에서, GSI는 BCMA 결합 분자의 투여 전에 투여된다.
- [0023] 일부 실시형태에, 제2 치료제는 면역조절제이다. 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 면역 체크포인트 억제제이다. 일 실시형태에서, 제2 치료제는 TIM-3 억제제이다. 일 실시형태에서, TIM-3 억제제는 MBG453이다. 일 실시형태에서, 제2 치료제는 LAG-3 억제제이다. 일 실시형태에서, LAG-3 억제제는 LAG525이다. 일 실시형태에서, 제2 치료제는 PD-1 억제제이다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 PDR001, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591, BGB-A317, BGB-108, INCSHR1210, 또는 AMP-224이다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 PDR001이다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 4주마다 1회 약 100 mg, 또는 4주마다 1회 약 200 mg, 또는 4주마다 1회 약 300 mg, 또는 4주마다 1회 약 400 mg, 또는 4주마다 1회 약 500 mg의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 4주마다 1회 약 400 mg의 용량으로 투여된다.
- [0024] 제2 치료제는 임의의 효과적인 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제2 치료제는 경구로 투여될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 제2 치료제는 정맥내로 투여될 수 있다.
- [0025] BCMA 결합 분자 및/또는 하나 이상의 제2 치료제는 암을 예방하거나 치료할 수 있다. 일 실시형태에서, 암은 혈액 암이다. 일 실시형태에서, 혈액 암은 다발성 골수종이다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 암 치료를 받은 적이 있다. 일 실시형태에서, 대상체는 재발성 및/또는 불응성 다발성 골수종을 갖는다. 일 실시형태에서, 대상체는 이전에 적어도 2개의 이전 치료 요법으로 치료를 받은 적이 있다. 일 실시형태에서, 이전 치료 요법은 다중특이성 항체를 포함하지 않았다. 일 실시형태에서, 이전 치료 요법은 면역조절 약물(IMiD), 프로테아좀 억제제, 항-CD38 억제제, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하였다. 일 실시형태에서, 이전 치료 요법은 레날리도마이드, 포말리도마이드 또는 둘 다인 IMiD를 포함하였다. 일 실시형태에서, 이전 치료 요법은 보르테오미드, 카르필조미드 또는 둘 다인 프로테아좀 억제제를 포함하였다. 일 실시형태에서, 이전 치료 요법은 항-CD38 항체인 항-CD38 억제제를 포함하였다. 일 실시형태에서, 항-CD38 항체는 다라투무맙이었다. 일 실시형태에서, 이전 치료 요법은 자가 골수 이식, BCMA CAR-T, BCMA 항체-약물 접합체, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하였다.
- [0027] BCMA 결합 분자로 치료되는 대상체는 (a) 1.0 g/dL 이상의 혈청 M-단백질; (b) 200 mg/24시간 이상의 소변 M-단백질; (c) 관련 FLC의 100 mg/L를 초과하는 무혈청 경쇄(sFLC); 또는 (d) 이들의 임의의 조합을 가질 수 있다.
- [0028] 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자로 치료되는 대상체는 임상적 이점을 제공하는 것으로 알려진 다른 항암 요법을 사용한 치료에 적합하지 않다.
- [0029] BCMA 결합 분자로 치료되는 대상체는 (a) BCMA 결합 분자에 대한 심각한 과민 반응의 병력이 없고; (b) 이전 BCMA 표적화 제제에 대한 독성 이력이 없고; (c) 치료 및/또는 예방 중인 암 이외의 임의의 다른 악성 질환이 없고; (d) 임의의 활성, 알려진 또는 의심되는 자가면역 질환이 없고; (e) 현재, BCMA 결합 분자로 치료를 시작하기 최소 1주일 전에 중단할 수 없는 금지 약물로 치료를 받고 있지 않고; (f) 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 활동성 B형 간염 바이러스(HBV) 또는 C형 간염 바이러스(HCV)에 감염되지 않았고; (g) 하기 중 임의의 것을 포함한, 심장 기능의 손상 또는 임상적으로 유의한 심장 질환이 없고; (i) 치료가 필요한 울혈성 심부전(NYHA 등급 ≥ 2), 조절되지 않는 고혈압 또는 임상적으로 유의한 부정맥과 같은 임상적으로 유의한 및/또는 제어되지

않는 심장 질환; (ii) 스크리닝 ECG 또는 선천적 긴 QT 증후군에서 QTcF > 470 msec; 또는 (iii) BCMA 결합 분자를 사용한 치료 시작 전 3개월 미만의 급성 심근경색증 또는 불안정형 협심증; (h) 용해성 골 병변 또는 세포 종에 대한 국소 방사선 요법을 제외하고 BCMA 결합 분자의 첫 번째 투여 전 14일 이내에 방사선 요법을 받지 않았고; (i) BCMA 결합 분자의 첫 번째 투여 전 2주 이내에 대수술을 받지 않았고; (j) BCMA 결합 분자의 첫 번째 투여 후 7일 이내에 전신 만성 스테로이드 요법(10 mg/일 이상의 프레드니손 또는 등가물) 또는 임의의 면역억제 요법을 사용하지 않았고; (k) 임의의 면역억제제로 전신 치료를 받지 않았고; (l) 등급 ≥ 2 신경병증 또는 등급 ≤ 1 또는 기준선으로 해결되지 않은 이전 요법으로부터의 잔류 독성 효과를 갖지 않았고; (m) 형질 세포 백혈병 또는 다발성 골수종 이외의 다른 형질세포양 장애가 없고; (n) 하기 임상 실험실 결과 중 임의의 것을 갖지 않았고: (i) 치료 시작 전 7일 이내에 성장 인자 지원 없이 절대 호중구 수(ANC) < 1,000/mm³; (ii) 치료 시작 전 7일 이내에 수혈 지원 없이 혈소판 수 < 75,000/mm³; (iii) 빌리루빈 > 정상 범위의 상한치(ULN)의 1.5배; (iv) 아스파라테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) > ULN의 3배; 또는 (v) Cockcroft-Gault 식에 따른 크레아티닌 청소율 < 30 ml/분; (o) BCMA 결합 분자의 첫 번째 투여 전 2주 이내에 전신 요법을 필요로 하는 활성 감염 또는 기타 중증 감염이 없고; (p) POEMS 증후군(다발신경병증, 기관비대증, 내분비병증, 단일클론성 단백질, 피부 변화를 동반한 형질 세포 이상)이 없고; (q) 과거 어느 시점에도 동종이계 SCT를 받은 적이 없고; (r) BCMA 결합 분자의 첫 번째 투여 후 4주 이내에 전염병(예를 들어, 인플루엔자, 수두, 폐렴구균)에 대한 임의의 생백신을 사용하지 않았고; (s) BCMA 결합 분자의 첫 번째 용량 이전에 14일 또는 5 반감기 중 더 짧은 기간 내에 세포독성 또는 소분자 표적 항종양제, 또는 임의의 실험 요법으로 치료되지 않았고; (t) 치료 시작 전 2주 이내에 조혈 콜로니-자극 성장 인자(예를 들어, G-CSF, M-CSF), 트롬보포이에틴 모방체 또는 적혈구 자극제의 시작이 없었고; (u) 치료 전 지난 28일 이내에 감염 예방을 위해 정맥내 IG 주입을 받은 적이 없고; (v) 악성종양 또는 증상이 있는 CNS 전이의 존재, 또는 국소 CNS-유도 요법(예컨대 방사선 요법 또는 수술)이 필요한 CNS 전이의 존재, 또는 치료 시작 전 2주 이내에 코르티코스테로이드의 용량 증가에 의한 활성 중추 신경계(CNS) 침범이 없었고; (w) 치료를 방해할 수 있는 심각한 의학적 또는 정신과적 질병이 없고; (x) 임신 또는 양육 중인(수유 중인) 여성이 아니고; (y) BCMA 결합 분자의 투여 중 및 마지막 투여 후 6개월 동안 적어도 하나의 매우 효과적인 방법을 포함한, 효과적인 피임 방법(예를 들어, 두 가지)을 사용하지 않는 한, 가임기 여성(생리학적으로 임신할 수 있는 여성으로 정의됨)이 아니고, 여기서 매우 효과적인 피임 방법에는 i) 완전한 금욕, ii) 여성 불임, iii) 남성 불임, 및 (iv) 경구, 주사 또는 이식된 호르몬 피임법 또는 자궁내 장치(IUD) 또는 자궁내 시스템(IUS) 배치, 또는 유사한 효능(실패율 <1%)을 갖는 다른 형태의 호르몬 피임법, 예를 들어 호르몬 질 고리 또는 경피 호르몬 피임법으로서; 다른 효과적인 피임 방법에는 살정제(예를 들어, 거품, 젤, 필름, 크림 또는 질 좌약)가 있는 콘돔 또는 폐쇄 캡(격막 또는 자궁경부/볼트 캡)과 같은 차단 피임 방법이 포함되는, 방법을 사용하고; 또는 (z) 이들의 임의의 조합인, 대상체를 포함할 수 있다.

- [0030] 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자의 투여는 대상체가 독성을 경험하고, IMWG에 의한 질병 진행의 임상 증거를 갖고/갖거나 치료 의사의 재량에 따라 치료가 중단될 때까지 계속된다.
- [0031] BCMA 결합 분자 및 제2 치료제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시형태에서, 병용 요법은 2종 이상의 제2 치료제를 포함할 수 있다.
- [0032] 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 감마 세크레타제 억제제(GSI)이다. 일부 실시형태에서, GSI는 LY-450139, PF-5212362, BMS-708163, MK-0752, ELN-318463, BMS-299897, LY-411575, DAPT, AL-101(BMS-906024), AL-102(BMS-986115), PF-3084014, R04929097, 또는 LY3039478이다.
- [0033] 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 면역조절제이다. 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 TIM-3 억제제이다. 일부 실시형태에서, TIM-3 억제제는 MBG453이다. 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 LAG-3 억제제이다. 일부 실시형태에서, LAG-3 억제제는 LAG525이다. 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 PD-1 억제제이다. 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 PDR001, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591, BGB-A317, BGB-108, INC506R1210, 또는 AMP-224이다.
- [0034] 일부 실시형태에서, 조합물은 약 100 mg, 또는 약 200 mg, 또는 약 300 mg, 또는 약 400 mg, 또는 약 500 mg의 제2 치료제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조합물은 약 2 mg, 또는 약 10 mg, 또는 약 20 mg, 또는 약 40 mg, 또는 약 80 mg, 또는 약 160 mg, 또는 약 320 mg의 상기 화합물, 및 약 100 mg, 또는 약 200 mg, 또는 약 300 mg, 또는 약 400 mg, 또는 약 500 mg의 제2 치료제를 포함한다.
- [0035] 또한 암 치료에 사용하기 위해 개시된 바와 같은 병용 요법이 본원에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 병용 요법은 암 예방에 사용하기 위한 것이다.

- [0036] 일부 실시형태에서, 암을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한, 기재된 바와 같은 병용 요법의 용도가 본원에 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 용도는 암의 치료를 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 용도는 암의 예방을 위한 것이다.
- [0037] 일부 실시형태에서, 암은 혈액암이다. 일부 실시형태에서, 혈액암은 다발성 골수종이다.
- [0038] (a) BCMA 결합 분자; (b) 히스티딘; (c) 수크로스; 및 (d) PS20을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 추가로 기재된다.
- [0039] 일부 실시형태에서, 조성물은 액체이다. 일부 실시형태에서, 히스티딘 농도는 20 mM이다. 일부 실시형태에서, 수크로스 농도는 240 mM이다. 일부 실시형태에서, PS20 농도는 0.04%이다. 일부 실시형태에서, pH는 약 5.5±0.3이다.
- [0040] 또한, (a) 10 mg/mL의 BCMA 결합 분자; (b) 20 mM 히스티딘; (c) 240 mM 수크로스; (d) 0.04% PS20; 및 (e) 약 5.5±0.3의 pH를 포함하는 바이알이 본원에 기재된다.

도면의 간단한 설명

[0041] 5. 도면의 간단한 설명

도 1: BSBM3으로 명명된 BCMA 결합 분자의 포맷.

도 2a~2c는 BSBM3 매개 T 세포 증식, 사이토카인 생산 및 RTCC를 통한 KMS11 골수종 세포의 특이적 용해를 보여준다. 건강한 공여자 T 세포는 표시된 농도의 BSBM3 또는 비표적화(NT) 대조군 항체의 존재 하에 1:1 비율로 루시페라제를 과발현하는 KMS11 세포와 공동 배양되었다. 도 2a는 24시간에 수집된 세포 배양 상청액을 사용한 MSD 검정에 의해 측정된 IFN γ 및 TNF α 의 수준을 나타낸다. 도 2b는 유세포 분석을 사용하여 CD3⁺ 이벤트 카운트에 의해 결정되고 공배양에서 4일 후 비드 대조군을 카운팅하기 위해 정규화된 T 세포 카운트를 보여준다. 도 2c는 KMS11 세포 단독과 비교하여 루시페라제 활성의 감소에 의해 72시간에 결정된 %RTCC(KMS11 세포의 용해%)를 나타낸다. 평균값 $\pm$ SEM은 각각 3개의 독립적인 실험(총 9개의 생물학적 복제)이 있는 3개의 개별 건강한 공여자 T 세포에서 표시된다.

도 3은 RTCC 검정이 가장 민감한 시험관내 기능 검정을 나타낸다는 것을 보여준다. BSBM3에 대한 EC30 값은 3가지 상이한 유형의 시험관내 기능 검정, RTCC, T 세포 증식 및 사이토카인 생산에 대해 플롯팅되었다(도 2에 도시됨). 각 데이터 포인트는 9개의 생물학적 복제 중 하나를 나타낸다(3명의 건강한 공여자로부터의 T 세포는 각각 3개의 독립적인 실험에서 개별적으로 테스트되었다).

도 4는 가용성 BCMA가 RTCC 검정에서 BSBM3의 활성을 감소시킨다는 것을 보여준다. 표시된 대로 가용성 BCMA가 첨가된 RTCC 검정에서 BSBM3에 대한 EC30 값이 표시된다. 각 데이터 포인트는 9개의 생물학적 복제 중 하나를 나타낸다(3명의 건강한 공여자 T 세포로부터의 T 세포는 각각 3개의 독립적인 실험에서 개별적으로 테스트되었다).

도 5는 인간 PBMC 입양 전달 마우스 모델에서 KMS11 이종이식편에 대한 BSBM3의 항종양 활성을 나타낸다. NSG 마우스에 0일(D0)에 꼬리 정맥 주사를 통해 KMS11 세포를 접종하고, D7에 PBMC로 입양 전달하고, D15에 0.03 mg/kg(삼각형), 0.3 mg/kg(원) 또는 3.0 mg/kg(다이아몬드) 용량의 BSBM3으로 처리했다. 대조군의 경우: 인간 PBMC가 없는 종양 보유 마우스(원 증가), 인간 PBMC가 있지만 Ab 처리가 없는 종양-보유 마우스(사각형). 하나의 대표적인 실험으로부터의 결과는 3개의 생물학적 복제에서 표시된다. *p < 0.05, Dunnett의 다중 비교 시험. 데이터는 그룹당 5마리 마우스의 기하 평균 $\pm$ SEM으로 표시된다.

도 6은 BSBM3에 대한 임상 시험 연구 스키마를 보여준다.

도 7은 BSBM3 임상 시험을 위한 국제적 병기결정 시스템을 보여준다.

도 8은 KMS11 세포에서 BCMA 배출 및 막 BCMA 발현 수준에 대한 AL-102의 효과를 보여준다. AL-102의 연속 희석액으로 20시간 동안 처리된 KMS11 세포의 배양 상청액으로부터의 가용성 BCMA 수준(ng/mL)이 왼쪽 Y-축에 표시된다. 이들 AL-102 처리된 KMS11 세포의 표면에 대한 항-BCMA 항체(클론 19F2)의 항체 결합능(ABC)은 오른쪽 Y-축에 표시된다.

도 9는 8-포인트에 걸쳐 5배 연속 희석된 AL-102: 1000 nM의 농도가 증가하는 BSBM3 EC50(평균 $\pm$ SEM)을 보여

준다. T-세포 공여자 n=3. AL-102는 용량 의존적 방식으로 BSBM3의 RTCC 효능을 향상시켰다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

6. 발명의 상세한 설명

일부 실시형태가 전체적으로 도시되고 설명될 것이지만, 그러한 실시형태는 단지 예로서 제공된다. 수많은 변형, 변경 및 대체가 이제 본 발명을 벗어나지 않으면서 당업자에게 발생할 것이다. 본원에 기술된 본 발명의 실시형태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 이용될 것임을 이해해야 한다.

본 개시내용은 BCMA 결합 분자, 특히 BSBM3으로 명명된 BCMA 결합 분자를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 질환(예를 들어, 암)의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 상기 방법은 하나 이상의 치료제, 예를 들어, 하나 이상의 항종양제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 본 개시는 제형, 투여, 투여 요법 및 일정, 바이오마커, 약제학적 조합물, 및 기타 관련 임상 특징을 추가로 제공한다.

본 개시내용에 따르면, BSBM3과 같은 BCMA 결합 분자와 병용하여 사용될 수 있는 추가 치료제는 억제 분자의 억제제(예를 들어, 체크포인트 억제제), 공동자극 분자의 활성제, 화학요법제, 표적화된 항암 요법, 종양용해 약물, 세포독성제, 또는 본원에 개시된 치료제 중 임의의 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 치료제는 암에 걸린 환자/대상체를 치료 및/또는 예방하기 위한, PD-1 억제제, LAG-3 억제제, 사이토카인, A2A 길항제, G1TR 효능제, TIM-3 억제제, STING 효능제, 및 TLR7 효능제일 수 있다.

본 발명의 세부 사항은 아래 첨부된 설명에 기재되어 있다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 재료를 이하 기술한다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 장점은 이하 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수형은 문맥에서 달리 명시하지 않는 한, 복수형도 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

6.1. 정의

본원에 사용되는 바와 같이, 다음의 용어는 다음의 의미를 갖는 것으로 의도된다:

ADCC: 본원에서 사용된 바와 같이 "ADCC" 또는 "항체 의존적 세포 매개 세포독성"은, Fc γ R을 발현하는 비특이적 세포독성 세포가 표적 세포 상의 결합된 항체를 인식하고 후속하여 표적 세포의 용해를 야기하는, 세포 매개 반응을 의미한다. ADCC는 Fc γ RIIIa에 대한 결합과 상관되며, Fc γ RIIIa에 대한 결합 증가는 ADCC 활성 증가를 일으킨다.

ADCP: 본원에서 사용된 바와 같이 "ADCP" 또는 항체 의존적 세포 매개 식세포작용은, Fc γ R을 발현하는 비특이적 식세포가 표적 세포 상의 결합된 항체를 인식하고 후속하여 표적 세포의 식세포작용을 야기하는, 세포 매개 반응을 의미한다.

추가제: 편리함을 위해, 본 발명의 항원 결합 분자와 병용하여 사용되는 제제는 본원에서 "추가제" 제제로서 지칭된다.

항체: 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "항체"는 비공유적으로, 가역적으로 그리고 특이적으로 항원에 결합할 수 있는 면역글로불린 패밀리의 폴리펩타이드(또는 폴리펩타이드의 세트)를 지칭한다. 예를 들어, IgG 유형의 천연 유래 "항체"는 디설파이드 결합에 의해 상호 연결된 적어도 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄를 포함하는 사합체이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인 CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 설명에서 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인(본원에서 CL로 약칭됨)으로 구성된다. VH 및 VL 영역은 상보성 결정 영역(complementarity determining region: CDR)으로 칭해지는 추가변성의 영역들로 더 세분될 수 있으며, 이들 사이에 프레임워크 영역(framework region: FR)으로 칭해지는 더 보존된 영역들이 배치된다. 각각의 VH 및 VL은 다음 순서로 아미노 말단으로부터 카복시 말단으로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예컨대 효과기 세포) 및 고전적 보체 시스템의 첫 번째 성분(C1q)을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다. "항체"라는 용어는 단일클론성 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 낙타화된 항체, 키메라 항체, 이중특이성 또는 다중특이성

항체 및 항이디오타입(항-Id) 항체(예를 들어, 본 발명의 항체에 대한 항-Id 항체를 포함)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 항체는 임의의 아이소타입/부류(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY) 또는 하위부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2)를 가질 수 있다.

[0053] 경쇄 및 중쇄 둘 다는 구조적 상동성 및 기능적 상동성의 영역으로 나뉜다. 용어 "불변" 및 "가변"은 기능적으로 사용된다. 이와 관련하여, 경쇄(VL) 및 중쇄(VH) 부분 둘 다의 가변 도메인이 항원 인식 및 특이성을 결정한다는 점이 인정될 것이다. 역으로, 경쇄의 불변 도메인(CL) 및 중쇄의 불변 도메인(CH1, CH2, 또는 CH3)은 분비, 태반 통과 이동성, Fc 수용체 결합, 보체 결합 등과 같은 중요한 생물학적 성질을 부여한다. 관례상, 불변 영역 도메인의 넘버링은 불변 영역 도메인이 항체의 항원 결합 부위 또는 아미노 말단으로부터 멀어지면서 증가한다. 야생형 항체에서, N 말단은 가변 영역이고, C 말단은 불변 영역이며; CH3 및 CL 도메인은 실제로 각각 중쇄 및 경쇄의 카복시 말단을 포함한다.

[0054] **항체 단편:** 본원에서 사용된 바와 같이 용어 항체의 "항체 단편"은 항체의 하나 이상의 부분을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 이들 부분은 항체의 접촉 도메인(들)의 부분이다. 일부 다른 실시형태에서, 이들 부분(들)은 비공유적으로, 가역적으로 그리고 특이적으로 항원에 결합하는 능력을 보유하는 항원 결합 단편이며, 때때로 본원에서 "항원 결합 단편", "이의 항원 결합 단편", "항원 결합 부분" 등으로서 지칭된다. 결합 단편의 예는 VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 구성된 1가 단편인 단일 사슬 Fv(scFv), Fab 단편; 힌지 영역에서 디설파이드 브리지를 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab)2 단편; VH 및 CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편; 항체의 단일 아암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편; VH 도메인으로 구성된 dAb 단편(문헌[Ward *et al.*, 1989, Nature 341:544-546]); 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 따라서, 용어 "항체 단편"은 항체의 단백질 분해 단편(예를 들어, Fab 및 F(ab)2 단편)과 항체의 하나 이상의 부분(예를 들어, scFv)을 포함하는 조작된 단백질을 둘 다를 포함한다.

[0055] 항체 단편은 또한 단일 도메인 항체, 맥시바디(maxibody), 미니바디(minibody), 인트라바디, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetrabody), v-NAR 및 비스-scFv에 혼입될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hollinger and Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23: 1126-1136] 참조) 항체 단편은 폴리펩타이드, 예컨대 피브로넥틴 III형(Fn3)을 기반으로 한 스캐폴드 내로 그래프트될 수 있다(피브로넥틴 폴리펩타이드 모노바디를 기술한 미국 특허 번호 제6,703,199호 참조).

[0056] 항체 단편은 상보성 경쇄 폴리펩타이드(예를 들어, VL-VC-VL-VC)와 함께, 항원 결합 영역의 쌍을 형성하는 탠덤(tandem) Fv 분절(예를 들어, VH-CH1-VH-CH1)의 쌍을 포함하는 단일 사슬 분자에 혼입될 수 있다(문헌[Zapata *et al.*, 1995, Protein Eng. 8:1057-1062]; 및 미국 특허 제5,641,870호).

[0057] **항체 넘버링 시스템:** 본 명세서에서, 항체 도메인에서 넘버링된 아미노산 잔기에 대한 언급은 달리 기술되지 않는 한, EU 넘버링 시스템에 기반한다. 이 시스템은 본래 문헌[Edelman *et al.*, 1969, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 63:78-85]에 의해 고안되었고, 문헌[Kabat *et al.*, 1991, in Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services, NIH, USA]에 자세히 기재되어 있다.

[0058] **항원-결합 도메인:** 용어 "항원 결합 도메인" 또는 "ABD"는 비공유적으로, 가역적으로 그리고 특이적으로 항원에 결합하는 능력을 갖는 항원 결합 분자의 부분을 지칭한다. 예시적인 ABD는 비공유적으로, 가역적으로 그리고 특이적으로 항원에 결합하는 능력을 보유하는 면역글로불린 기반 스캐폴드와 면역글로불린 비기반 스캐폴드 둘 다의 항원 결합 단편 및 일부를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "항원-결합 도메인"은 비공유적으로, 가역적으로 그리고 특이적으로 항원에 결합하는 능력을 보유하는 항체 단편을 포함한다.

[0059] **항원-결합 도메인 사슬 또는 ABD 사슬:** 개별 ABD는 (예를 들어, scFv의 경우에) 하나의 폴리펩타이드 사슬로서 존재하거나 (예를 들어, Fab의 경우에) 하나 초과 폴리펩타이드 사슬의 회합을 통해 형성될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "ABD 사슬"은 단일 폴리펩타이드 사슬 상에 존재하는 ABD의 모두 또는 일부를 지칭한다. 용어 "ABM 사슬"의 사용은 단지 편리함 및 설명적 목적을 위한 것으로 의도되며, 특정 입체형태 또는 제조 방법을 함축하지 않는다.

[0060] **항원-결합 단편:** 용어 항체의 "항원-결합 단편"은 비공유적으로, 가역적으로 그리고 특이적으로 항원에 결합하는 능력을 보유하는 항체의 부분을 지칭한다.

[0061] **항원-결합 분자:** 용어 "항원-결합 분자"는 하나 이상의 항원 결합 도메인, 예를 들어 항체를 포함하는 분자를 지칭한다. 항원-결합 분자는 하나 이상의 폴리펩타이드 사슬, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 이상의 폴리펩타이드 사슬을 포함할 수 있다. 항원 결합 분자에서의 폴리펩타이드 사슬은 직접적으로 또는 간접적으로 서로 회합

될 수 있다(예를 들어 제1 폴리펩타이드 사슬은 제2 폴리펩타이드 사슬과 회합될 수 있고, 결국 제3 폴리펩타이드 사슬과 회합될 수 있어서 항원 결합 분자를 형성할 수 있고, 여기서 제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬은 서로 직접적으로 회합되고, 제2 폴리펩타이드 사슬 및 제3 폴리펩타이드 사슬은 서로 직접적으로 회합되고, 제1 폴리펩타이드 사슬 및 제3 폴리펩타이드 사슬은 제2 폴리펩타이드 사슬을 통해 서로 간접적으로 회합된다).

[0062] **회합된:** 항원 결합 분자 내의 도메인 또는 영역의 맥락 내의 용어 "회합된"은 2개 이상의 폴리펩타이드 사슬 및/또는 단일 폴리펩타이드 사슬의 2개 이상의 부분 사이의 기능적 관계를 지칭한다. 특히, 용어 "회합된"은 기능성 항원 결합 도메인을 생성하기 위해 둘 이상의 폴리펩타이드(또는 단일 폴리펩타이드의 부분)가 예를 들어 분자 상호작용을 통해 비공유적으로 및/또는 하나 이상의 디설파이드 브리지 또는 화학적 가교결합을 통해 공유적으로 서로 회합되는 것을 의미한다. 항원 결합 분자에 존재할 수 있는 회합의 예는 Fc 도메인에서 Fc 영역 사이의 회합, Fab 또는 Fv에서 VH와 VL 영역 사이의 회합 및 Fab에서 CH1과 CL 사이의 회합을 포함한다(그러나, 이들로 제한되지는 않는다).

[0063] **B 세포:** 본원에 사용된 바와 같이 용어 "B 세포"는 림프구 하위유형의 백혈구의 유형인 B 세포 계통의 세포를 지칭한다. B 세포의 예는 형질아세포, 형질세포, 림프형질세포양 세포, 기억 B 세포, 소포성 B 세포, 변연부 B 세포, B-1 세포, B-2 세포 및 조절 B 세포를 포함한다.

[0064] **B 세포 악성종양:** 본원에 사용된 바와 같이, B 세포 악성종양은 B 세포의 제어되지 않은 증식을 지칭한다. B 세포 악성종양의 예는 비호지킨 림프종(NHL), 호지킨 림프종, 백혈병 및 골수종을 포함한다. 예를 들어, B 세포 악성종양은 다발성 골수종, 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL), 소포성 림프종, 외투 세포 림프종(MCL), 미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL), 변연부 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(발텐스트롬 마크로글로불린혈증), 모발 세포 백혈병, 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종, 원발성 가슴세로칸 대형 B 세포 림프종, 종격동 회색 부위 림프종(MGZL), 비장 변연부 B 세포 림프종, MALT의 림프절의 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종 및 원발성 삼출성 림프종 및 형질세포성 수지상 세포 신생물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0065] **BCMA:** 본원에서 사용된 용어 "BCMA"는 B-세포 성숙 항원을 지칭한다. (TNFRSF17, BCM 또는 CD269로도 알려져 있는) BCMA는 종양 괴사 수용체(TNFR) 패밀리의 구성원이고, 말기 분화 B 세포, 예를 들어 기억 B 세포 및 형질 세포 상에서 우세하게 발현된다. 이의 리간드는 B 세포 활성화 인자(BAFF: B-cell activating factor) 및 증식 유도 리간드(APRIL: proliferation-inducing ligand)를 포함한다. 단백질 BCMA는 유전자 TNFRSF17에 의해 암호화된다. 예시적인 BCMA 서열은 수탁 번호 Q02223 하에 유니프록 데이터베이스에서 이용 가능하다.

[0066] **BCMA 결합 분자:** 용어 "BCMA 결합 분자"는 BCMA, 특히 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 분자를 지칭한다. BCMA에 결합하는 적어도 하나의 ABD를 포함하는 다중특이성 결합 분자, 예를 들어, 다중특이성 항체, 이중특이성 항체 및 기타 이중특이성 결합 분자를 포함하는 BCMA 결합 분자의 예. 본 개시내용의 특정 BCMA 결합 분자는 본원에서 BSBM3으로 지칭된다.

[0067] **이중특이성 결합 분자:** 용어 "이중특이성 결합 분자" 또는 "BBM"은 2개의 항원에 특이적으로 결합하고, 2개 이상의 ABD를 포함하는 분자를 지칭한다. 본 발명의 BBM은 BCMA에 특이적인 적어도 하나의 항원 결합 도메인 및 상이한 항원에 특이적인 적어도 하나의 항원 결합 도메인, 예를 들어 TCR 복합체의 성분을 포함한다. 대표적인 BBM은 도 1B 내지 도 1AG에 예시되어 있다. BBM은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 심지어 더 많은 폴리펩타이드 사슬을 포함할 수 있다.

[0068] **2가:** 항원 결합 분자와 관련하여 본원에 사용된 바와 같은 용어 "2가"는 2개의 ABD를 갖는 항원-결합 분자를 지칭한다. 도메인은 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 2가 항원-결합 분자는 단일특이성 또는 이중특이성일 수 있다. 2가 BBM은 BCMA에 특이적으로 결합하는 ABD 및 다른 항원에 결합하는 다른 ABD, 예를 들어 TCR 복합체의 성분을 포함한다.

[0069] **BSBM3:** BSBM3은 (a) 아미노산 서열이 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드; (b) 아미노산 서열이 SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드; 및 (c) 아미노산 서열이 SEQ ID NO:3의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩타이드를 포함하는 BCMA 결합 분자를 지칭한다. 동시발현되는 경우, 제1, 제2 및 제3 폴리펩타이드는 회합하여 도 1에 도시된 구성을 갖는 결합 분자를 형성한다.

[0070] **암:** 용어 "암"은 비정상 세포의 제어되지 않은(및 종종 급속한) 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국소적으로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 다양한 암의 예는 본원에

기재되어 있고, 백혈병, 다발성 골수종, 무증상성 골수종, 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종, 예를 들어 임의의 상기 유형의 임의의 BCMA-양성 암을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 용어 "암성 B 세포"는 제어되지 않은 증식을 겪거나 겪은 B 세포를 지칭한다.

[0071] **CD3:** 용어 "CD3" 또는 "분화 클러스터 3"은 T 세포 수용체의 분화 클러스터 3 공동 수용체를 지칭한다. CD3은 세포독성 T 세포(예를 들어, CD8+ 나이브 T 세포) 및 T 헬퍼 세포(예를 들어, CD4+ 나이브 T 세포) 둘 다의 활성화를 돕고, 4개의 구별되는 사슬로 이루어진다: 하나의 CD3 γ 사슬(예를 들어, Genbank 수탁 번호 NM_000073 및 MP_000064(인간)), 하나의 CD3 δ 사슬(예를 들어, Genbank 수탁 번호 NM_000732, NM_001040651, NP_00732 및 NP_001035741(인간)) 및 2개의 CD3 ϵ 사슬(예를 들어, Genbank 수탁 번호 NM_000733 및 NP_00724(인간)). CD3의쇄는 단일 세포의 면역글로불린 도메인을 함유하는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 고도로 관련된 세포-표면 단백질이다. CD3 분자는 T 세포 수용체(TCR) 및 ζ -사슬과 회합하여 T 세포 수용체(TCR) 복합체를 형성하는데, 이는 T 림프구에서 활성화 신호를 생성하는 작용을 한다. 명확히 달리 표시되지 않는 한, 본 출원에서의 CD3의 언급은 CD3 공동 수용체, CD3 공동 수용체 복합체, 또는 CD3 공동 수용체 복합체의 임의의 폴리펩타이드 사슬을 지칭할 수 있다.

[0072] **키메라 항체:** 용어 "키메라 항체"(또는 이의 항원 결합 단편)는 (a) 항원 결합 부위(가변 영역)가 상이한 또는 변경된 부류, 효과기 기능 및/또는 종의 불변 영역, 또는 키메라 항체에 새로운 특성을 부여하는 전적으로 상이한 분자, 예를 들어 효소, 독소, 호르몬, 성장 인자, 약물 등에 연결되도록 불변 영역 또는 이의 일부가 변경되거나 대체되거나 또는 교환되거나; (b) 가변 영역 또는 이의 일부가 상이한 또는 변경된 항원 특이성을 갖는 가변 영역으로 변경되거나 대체되거나 또는 교환된, 항체 분자(또는 이의 항원 결합 단편)이다. 예를 들어, 마우스 항체는 이의 불변 영역을 인간 면역글로불린으로부터의 불변 영역으로 대체함으로써 변형될 수 있다. 인간 불변 영역으로 대체됨으로써, 키메라 항체는 본래의 마우스 항체에 비해 인간에서 감소된 항원성을 가지면서도 항원을 인식하는 데에 있어서 이의 특이성을 보유했을 수 있다.

[0073] **상보성 결정 영역:** 본원에서 사용된 용어 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화성을 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 예를 들어, 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR(예를 들어 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3)이 존재하고 각각의 경쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR(CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3)이 존재한다. 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌[Kabat *et al.*, 1991, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD]("Kabat" 넘버링 체계), 문헌[Al-Lazikani *et al.*, 1997, JMB 273,927-948]("Chothia" 넘버링 체계) 또는 이의 조합, 및 ImMunoGenTics(IGT) 넘버링(문헌[Lefranc, 1999, The Immunologist 7:132-136; Lefranc *et al.*, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27:55-77]("IGT" 넘버링 체계)에 기재된 것들을 포함한, 다수의 주지된 체계 중 임의의 하나를 이용하여 결정될 수 있다. 주어진 CDR 영역(예를 들어, HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 또는 LC CDR3)에 대한 조합된 Kabat 및 Chothia 넘버링 체계에 있어서, 일부 실시 형태에서, CDR은 Chothia CDR의 일부로서 정의된 아미노산 잔기와 함께, Kabat CDR의 일부로서 정의된 아미노산 잔기에 상응한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "Chothia" 번호 체계에 따라 정의된 CDR은 때로는 "초가변 루프"로 지칭되기도 한다.

[0074] 예를 들어, Kabat 하에, 중쇄 가변 도메인(VH)에서의 CDR 아미노산 잔기는 31-35번(CDR-H1)(예를 들어, 35번 위치 후의 인트론(들)), 50-65번(CDR-H2) 및 95-102번(CDR-H3)으로 넘버링되고; 경쇄 가변 도메인(VL)에서의 CDR 아미노산 잔기는 24-34번(CDR-L1)(예를 들어, 27번 위치 후의 인트론(들)), 50-56번(CDR-L2) 및 89-97번(CDR-L3)으로 넘버링된다. 다른 예로서, Chothia 하에, VH에서의 CDR 아미노산은 26-32번(CDR-H1)(예를 들어, 31번 위치 후의 삽입(들)), 52-56번(CDR-H2) 및 95-102번(CDR-H3)로 넘버링되고; VL에서의 아미노산 잔기는 26-32번(CDR-L1)(예를 들어, 30번 위치 후의 삽입(들)), 50-52번(CDR-L2) 및 91-96번(CDR-L3)으로 넘버링된다. Kabat과 Chothia 둘 다의 CDR 정의를 조합함으로써, CDR은 예를 들어 인간 VH에서의 아미노산 잔기 26-35번(CDR-H1), 50-65번(CDR-H2) 및 95-102번(CDR-H3) 및 인간 VL에서의 아미노산 잔기 24-34번(CDR-L1), 50-56번(CDR-L2) 및 89-97번(CDR-L3)을 포함하거나 이들로 이루어진다. IGT 하에서, VH 내의 CDR 아미노산 잔기는 대략 26-35(CDR1), 51-57(CDR2), 및 93-102(CDR3)로 넘버링되고, VL 내의 CDR 아미노산 잔기는 대략 27-32(CDR1), 50-52(CDR2), 및 89-97(CDR3)로 넘버링된다("Kabat"에 따른 넘버링). IGT 하에서, 항체의 CDR 영역은 IGT/DomainGap Align 프로그램을 사용하여 결정될 수 있다. 일반적으로, 특별히 명시하지 않는 한, 항체 분자는 하나 이상의 Kabat CDR 및/또는 Chothia CDR의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0075] **병행하여:** 용어 "병행하여"는 정확히 동일한 시간의 치료제(예를 들어, 예방학적 또는 치료학적 제제)의 투여로 제한되지 않으며, 오히려 항원 결합 분자를 포함하는 약제학적 조성물이, 이 분자가 다르게 투여되는 경우보다

증가된 이점을 제공하도록 추가의 치료(들)와 함께 작용할 수 있게 연속적으로 그리고 시간 간격 내에 대상체에 게 투여된다는 것을 의미한다.

[0076] **보존적 서열 변형:** 용어 "보존적 서열 변형"은 BCMA 결합 분자 또는 이의 성분(예를 들어, ABD 또는 Fc 영역)의 결합 특징에 유의미하게 영향을 미치지 않거나 변경시키지 않는 아미노산 변형을 지칭한다. 이러한 보존적 변형에는 아미노산 치환, 부가 및 결실이 포함된다. 변형은 표준 기법, 예컨대 부위 지정 돌연변이유발 및 PCR 매개 돌연변이유발에 의해 BBM으로 도입될 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 당해 분야에 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타 분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, BBM 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있고, 변경된 BBM은 예를 들어 표적 분자에 대한 결합 및/또는 효과적인 이중 이합체화 및/또는 효과기 기능에 대해 시험될 수 있다.

[0077] **에피토프:** 에피토프 또는 항원 결정부위는 본원에 기재된 바와 같이 항체 또는 항원 결합 모이어티에 의해 인식되는 항원의 부분이다. 에피토프는 선형 또는 입체형태적일 수 있다.

[0078] **효과기 기능:** 용어 "효과기 기능"은 보통 효과기 분자의 결합에 의해 매개되는, 항원 결합 도메인 이외의 항체 도메인을 통해 결합에 의해 매개되는 항체 분자의 활성을 지칭한다. 효과기 기능은 예를 들어 항체에 대한 보체의 C1 성분의 결합에 의해 매개되는 보체 매개 효과기 기능을 포함한다. 보체의 활성화는 옵소닌 작용(opsonization) 및 세포 병원균의 용해에서 중요하다. 보체의 활성화는 또한 염증 반응을 자극하며, 또한 자가 면역 과민증에 연루될 수 있다. 효과기 기능은 또한 Fc 수용체(FcR)에 대한 항체의 불변 도메인의 결합 시 촉발될 수 있는 Fc 수용체(FcR) 매개 효과기 기능을 포함한다. 세포 표면 상에서 Fc 수용체에 대한 항체의 결합은 항체-코팅 입자의 탐식(engulfment) 및 파괴, 면역 복합체, ADCC, ADCP의 클리어런스(clearance), 염증 매개체의 방출, 대만 전달 및 면역글로불린 생성의 제어를 포함하는 다수의 중요하고 다양한 생물학적 반응을 촉발시킨다. 항체의 효과기 기능은 효과기 분자, 예컨대 Fc 수용체 또는 보체 성분에 대한 항체의 친화도를 변경, 예를 들어 향상 또는 감소시킴으로써 변경될 수 있다. 결합 친화도는 일반적으로 효과기 분자 결합 부위를 변형시킴으로써 변할 것이고, 이 경우에 관심 부위의 위치를 파악하고, 적합한 방법으로 그 부위의 적어도 일부를 변형시키는 데 적절하다. 또한 효과기 분자에 대한 항체 상의 결합 부위의 변경이 전반적인 결합 친화도를 유의하게 변경시킬 필요는 없지만, 비생산적 결합에서와 같이 비효과적인 효과기 메커니즘을 제공하는 상호작용의 기하학적 구조를 변경시킬 수도 있다는 것이 생각된다. 추가로 효과기 기능은 또한 효과기 분자 결합에 직접 연루되지는 않지만, 효과기 기능의 성능에 달리 연루되는 부위를 변형시킴으로써 변경될 수 있을 것으로 예상된다.

[0079] **Fab:** 본원에 사용된 바와 같이 "Fab" 또는 "Fab 영역"은 VH, CH1, VL, 및 CL 면역글로불린 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 영역을 의미한다. 이 용어는 단리된 이 영역, 또는 항원 결합 분자의 맥락에서 이 영역을 지칭할 수 있다.

[0080] Fab 도메인은 VL 도메인에 부착된 CL 도메인과 VH 도메인에 부착된 CH1 도메인의 회합에 의해 형성된다. Fv 영역을 구성하도록 VH 도메인은 VL 도메인과 쌍을 이루고, 추가로 결합 모듈을 안정화시키도록 CH1 도메인은 CL 도메인과 쌍을 이룬다. 2개의 불변 도메인 사이의 디설파이드 결합은 Fab 도메인을 추가로 안정화시킬 수 있다.

[0081] Fab 영역은 면역글로불린 분자의 단백질 분해 절단에 의해(예를 들어, 효소, 예컨대 파파인을 이용하여) 또는 재조합 발현을 통해 생성될 수 있다. 자연적 면역글로불린 분자에서, Fab는 2개의 상이한 폴리펩타이드 사슬의 회합에 의해 형성된다(예를 들어, 하나의 사슬에서의 VH-CH1은 다른 사슬에서의 VL-CL과 회합한다). 단일 사슬 Fab가 또한 본원에서 고려되지만, Fab 영역은 전형적으로 2개의 폴리펩타이드 사슬 상에 전형적으로 재조합으로 발현된다.

[0082] **Fc 영역:** 본원에 사용된 바와 같이 용어 "Fc 영역" 또는 "Fc 사슬"은 IgG 분자의 CH2-CH3 도메인을 포함하고, 일부 경우에 힌지를 포함하는 폴리펩타이드를 의미한다. 인간 IgG1에 대한 EU 넘버링에서, CH2-CH3 도메인은 231번 내지 447번 아미노산을 포함하고, 힌지는 216번 내지 230번이다. 따라서, "Fc 영역"의 정의는 231번 내지 447번 아미노산(CH2-CH3) 또는 216번 내지 447번 아미노산(힌지-CH2-CH3) 둘 다, 또는 이의 단편을 포함한다. 이 맥락에서 "Fc 단편"은 N 말단 및 C 말단 중 어느 하나 또는 둘 다로부터 더 적은 아미노산을 함유할 수 있지만, 일반적으로 크기(예를 들어, 비변성 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피)에 기초하여 표준 방법을

이용하여 검출될 수 있는 것처럼 다른 Fc 영역과 이합체를 형성하는 능력을 여전히 보유한다. 인간 IgG Fc 영역은 본 발명에 특히 사용되고, 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4로부터의 Fc 영역일 수 있다.

- [0083] **Fc 도메인:** 용어 "Fc 도메인"은 한 쌍의 회합된 Fc 영역을 지칭한다. 2개의 Fc 영역은 이합체화되어 Fc 도메인을 생성한다. Fc 도메인 내의 2개의 Fc 영역은 서로 동일하거나(이러한 Fc 도메인은 본원에서 "Fc 동종이합체"라 칭함), 상이(이러한 Fc 도메인은 본원에서 "Fc 이종이합체"라 칭함)할 수 있다.
- [0084] **Fv:** 용어 "Fv", "Fv 단편" 또는 "Fv 영역"은 단단한 비공유 회합의 항체 단편의 VL 및 VH 도메인을 포함하는 영역(VH-VL 이합체)을 지칭한다. 이런 입체형태에서 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR이 상호작용하여 표적 결합 부위를 한정한다. 종종, 6개의 CDR은 항원 결합 분자에 대한 표적 결합 특이성을 부여한다. 그러나, 일부 예에서, 심지어 단일 가변 도메인(또는 표적에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)은 표적을 인식하거나 결합하는 능력을 가질 수 있다. 자연적 면역글로불린 분자에서, Fv의 VH 및 VL은 별개의 폴리펩타이드 사슬에 있지만, 단일 사슬 Fv(scFv)로서 조작될 수 있다. 상기 용어는 또한 추가의 안정성을 위해 디설파이드 결합의 도입에 의해 조작된 Fv를 포함한다.
- [0085] 본원에서의 VH-VL 이합체에 대한 언급은 임의의 특정 입체형태를 부여하는 것으로 의도되지 않는다. 예를 들어, scFv에서, VH는 VL에 N 말단 또는 C 말단일 수 있다(VH 및 VL은 전형적으로 본원에 기술된 바와 같이 링커에 의해 연결됨).
- [0086] **절반 항체:** 용어 "절반 항체"는 적어도 하나의 ABD 또는 ABD 사슬을 포함하고, 예를 들어 디설파이드 브리지는 분자 상호작용(예를 들어, Fc 이종이합체 사이의 노브-인-홀(knob-in-hole) 상호작용)을 통해 ABD 또는 ABD 사슬을 포함하는 다른 분자와 회합할 수 있는 분자를 지칭한다. 절반 항체는 하나의 폴리펩타이드 사슬 또는 하나 초과 폴리펩타이드 사슬(예를 들어, Fab의 2개의 폴리펩타이드 사슬)로 구성될 수 있다. 일 실시형태에서, 절반 항체는 Fc 영역을 포함한다.
- [0087] 절반 항체의 예는 항체의 중쇄 및 경쇄(예를 들어, IgG 항체)를 포함하는 분자이다. 절반 항체의 다른 예는 VL 도메인 및 CL 도메인을 포함하는 제1 폴리펩타이드, 및 VH 도메인, CH1 도메인, 힌지 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는 분자이고, 여기서 VL 및 VH 도메인은 ABD를 형성한다. 절반 항체의 또 다른 예는 scFv 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는 폴리펩타이드이다.
- [0088] 절반 항체는 하나 초과 ABD를 포함, 예를 들어, (N 말단에서 C 말단의 순서로) scFv 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 다른 scFv 도메인을 포함하는 절반-항체일 수 있다.
- [0089] 절반 항체는 또한 다른 절반 항체에서 다른 ABD 사슬과 결합할 때 완전한 ABD를 형성하는 ABD 사슬을 포함할 수 있다.
- [0090] 따라서, BBM은 하나, 보다 전형적으로는 둘, 또는 심지어 둘 초과 절반 항체를 포함할 수 있고, 절반 항체는 하나 이상의 ABD 또는 ABD 사슬을 포함할 수 있다.
- [0091] 일부 BBM에서, 제1 절반 항체는 제2 절반 항체와 결합, 예를 들어 이종이합체화될 것이다. 다른 BBM에서, 제1 절반 항체는 예를 들어 디설파이드 브리지를 또는 화학 가교결합을 통해 제2 절반 항체에 공유결합될 것이다. 또 다른 BBM에서, 제1 절반 항체는 공유 부착과 비공유 상호작용 둘 다, 예를 들어 디설파이드 브리지를 및 노브-인-홀 상호작용을 통해 제2 절반 항체와 회합할 것이다.
- [0092] 용어 "절반 항체"는 단지 설명적 목적을 위한 것으로 의도되며, 특정 입체형태 또는 제조 방법을 함축하지 않는다. "제1" 절반 항체, "제2" 절반 항체, "좌측" 절반 항체, "우측" 절반 항체 등으로서 절반 항체의 설명은 단지 편리함 및 설명적 목적을 위한 것이다.
- [0093] **홀:** 노브-인투-홀의 맥락에서, "홀"은 제1 Fc 사슬의 계면으로부터 오목하고 이에 따라 제2 Fc 사슬의 인접한 상호작용 표면에서 대상 "노브"에 배치 가능한 적어도 하나의 아미노산 측쇄로서, 이를 통해 Fc 이종이합체를 안정화시키고 예를 들어 이로써 Fc 동종이합체 형성에 비해 Fc 이종이합체 형성이 촉진되도록 하는 적어도 하나의 아미노산 측쇄를 지칭한다.
- [0094] **숙주 세포 또는 재조합 숙주 세포:** 용어 "숙주 세포" 또는 "재조합 숙주 세포"는 예를 들어 이중성 핵산의 도입을 통해 유전자 조작된 세포를 지칭한다. 이러한 용어는 특정 해당 세포뿐만 아니라 이러한 세포의 자손까지 지칭하고자 하는 것으로 이해되어야 한다. 다음 세대에서 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 소정의 변형이 발생할 수 있기 때문에, 이러한 자손이 사실상 모체 세포와 동일하지 않을 수 있지만, 본원에 사용된 바와 같은 "숙주 세포"라는 용어의 범위 내에 여전히 포함된다. 숙주 세포는 이중성 핵산을 예를 들어 염색체의 이중성

발현 벡터 상에서 일시적으로 또는 예를 들어 숙주 세포 계층 내로 이중성 핵산의 통합을 통해 안정하게 운반할 수 있다. 항원 결합 분자를 발현시키는 목적을 위해, 숙주 세포는 포유류 유래 또는 포유류 유사 특징의 세포주, 예컨대 원숭이 신장 세포(COS, 예를 들어, COS-1, COS-7), HEK293, 새끼 햄스터 신장(BHK, 예를 들어, BHK21), 중국 햄스터 난소(CHO), NSO, PerC6, BSC-1, 인간 간세포 암종 세포(예를 들어, Hep G2), SP2/0, HeLa, 마딘-다비(Madin-Darby) 소 신장 (MDBK), 골수종 및 림프종 세포, 또는 이의 유도체 및/또는 조작된 변이체일 수 있다. 조작된 변이체는 예를 들어 글리칸 프로파일 변형된 및/또는 부위 특이적 통합 부위 유도체를 포함한다.

[0095] 인간화된: 비인간(예를 들어, 무린) 항체의 "인간화된" 형태라는 용어는 비인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 대부분, 인간화된 항체는 인간 면역글로불린(수용자 항체)으로, 수용자의 추가변 영역으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 비인간 중(공여자 항체), 예를 들어 마우스, 래트, 토끼 또는 비인간 영장류의 추가변 영역으로부터의 잔기로 교체된 것이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 프레임워크 영역(FR) 잔기는 대응하는 비인간 잔기로 대체된다. 게다가, 인간화된 항체는 수용자 항체에서 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능을 더욱 개선하기 위해 만들어진다. 일반적으로, 인간화된 항체는 적어도 하나, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인의 실질적으로 전체를 포함할 것이고, 여기서 추가변 루프의 모두 또는 실질적으로 모두는 비인간 면역글로불린의 추가변 루프에 대응하고, FR의 모두 또는 실질적으로 모두는 인간 면역글로불린 서열의 추가변 루프이다. 인간화된 항체는 선택적으로 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc), 전형적으로는 인간 면역글로불린의 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 인간화된 항체는 전형적으로 비인간된 항체에 비해 인간에게 덜 면역원성이고, 이에 따라 소정의 상황에서 치료 이익을 제공한다. 인간화된 항체는 알려진 방법을 이용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Hwang *et al.*, 2005, Methods 36:35]; 문헌[Queen *et al.*, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:10029-10033]; 문헌[Jones *et al.*, 1986, Nature 321:522-25, 1986]; 문헌[Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-27]; 문헌[Verhoeyen *et al.*, 1988, Science 239:1534-36]; 문헌[Orlandi *et al.*, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:3833-3837]; 미국 특허 제5,225,539호; 미국 특허 제5,530,101호; 미국 특허 제5,585,089호; 미국 특허 제5,693,761호; 미국 특허 제5,693,762호; 및 미국 특허 제6,180,370호; 및 WO 90/07861을 참조한다. 또한, 다음의 검토 논문 및 이들 내에 인용된 참고문헌을 참조한다: 문헌[Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596]; 문헌[Vaswani and Hamilton, 1998, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115]; 문헌[Harris, 1995, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038]; 문헌[Hurle and Gross, 1994, Curr. Op. Biotech. 5:428-433].

[0096] 인간 항체: 본원에 사용된 바와 같은 "인간 항체"라는 용어는 프레임워크 영역과 CDR 영역이 둘 다 인간 유래의 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 포함한다. 게다가, 항체가 불변 영역을 함유하면, 불변 영역 또한, 이러한 인간 서열, 예를 들어 인간 생식선 서열 또는 인간 생식선 서열의 돌연변이된 형태 또는 예를 들어 문헌[Knappik *et al.*, 2000, J Mol Biol 296, 57-86]에 기재된 바와 같은 인간 프레임워크 서열 분석으로부터 유래된 공통 프레임워크 서열을 함유하는 항체로부터 유래된다. 면역글로불린 가변 도메인, 예를 들어 CDR의 구조 및 위치는 잘 알려진 넘버링 체계, 예를 들어 Kabat 넘버링 체계, Chothia 넘버링 체계, 또는 Kabat와 Chothia의 임의의 조합을 이용하여 정의될 수 있다(예를 들어, 문헌[Lazikani *et al.*, 1997, J. Mol. Bio. 273:927-948]; 문헌[Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th edit., NIH Publication no. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services]; 문헌[Chothia *et al.*, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917]; 문헌[Chothia *et al.*, 1989, Nature 342:877-883] 참조).

[0097] 인간 항체는 인간 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위 특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이, 또는 안정성 또는 제조의 촉진을 위한 보존적 치환)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 마우스와 같은 다른 포유류 종의 생식세포 계열로부터 유래되는 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체는 포함하지 않고자 한다.

[0098] 병용하여: 본원에서 사용된 바와 같이 "병용하여" 투여된다는 것은 장애가 있는 대상체가 고통을 겪는 동안 두 가지의(또는 그 이상의) 상이한 치료가 대상체에게 전달되는 것, 예를 들어 대상체가 장애가 있는 것으로 진단된 후 및 장애가 치유되거나 제거되거나 다른 이유로 치료가 중단되기 전에 두 가지 이상의 치료가 전달됨을 의미한다.

[0099] 노브: 노브-인투-홀의 맥락에서, "노브"는 제1 Fc 사슬의 계면으로부터 돌출하고 이에 따라 제2 Fc 사슬과 계면에서 대상 "홀"에 배치 가능한 적어도 하나의 아미노산 측쇄로서, 이를 통해 Fc 이중이합체를 안정화시키고 예

를 들어 이로써 Fc 동종이합체 형성에 비해 Fc 이종이합체 형성이 촉진되도록 하는 적어도 하나의 아미노산 측쇄를 지칭한다.

- [0100] **노브 및 홀(또는 노브-인트루-홀):** Fc 이종이합체화에 대한 하나의 메커니즘은 일반적으로 "노브 및 홀" 또는 "노브-인트루-홀" 또는 "노브-인트루-홀"로 당해 분야에서 지칭된다. 이들 용어는 예를 들어 문헌[Ridgway *et al.*, 1996, Protein Engineering 9(7):617]; 문헌[Atwell *et al.*, 1997, J. Mol. Biol. 270:26]; 및 미국 특허 제 8,216,805호에 기재된 바대로 Fc 동종이합체에 비해 Fc 이종이합체의 형성을 선호하도록 입체 영향을 생성하는 아미노산 돌연변이를 지칭한다. 노브-인트루-홀 돌연변이는 이종이합체화를 개선하도록 다른 전략과 병용될 수 있다.
- [0101] **단일클론 항체:** 본원에 사용된 바와 같이 용어 "단일클론 항체"는 동일한 유전자 공급원으로부터 유래된 항체, 항체 단편, 분자(BBM을 포함) 등을 포함하는 폴리펩타이드를 지칭한다.
- [0102] **1가:** 항원 결합 분자와 관련하여 본원에 사용된 바와 같이 용어 "1가"는 단일 항원 결합 도메인을 갖는 항원 결합 분자를 지칭한다.
- [0103] **다중특이성 결합 분자:** 용어 "다중특이성 결합 분자" 또는 "MBM"은 적어도 2개의 항원에 특이적으로 결합하고, 2개 이상의 ABD를 포함하는 항원 결합 분자를 지칭한다. ABD는 각각 독립적으로 항체 단편(예를 들어, scFv, Fab, 나노바디), 리간드 또는 비항체 유래 결합제(예를 들어, 피브로넥틴, 파이노머(Fynomer), DARP인)일 수 있다.
- [0104] **돌연변이 또는 변형:** 폴리펩타이드의 1차 아미노산 서열의 맥락에서, 용어 "변형" 및 "돌연변이"는 기준 폴리펩타이드에 대한 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실을 지칭한다. 추가적으로, 용어 "변형"은 예를 들어 (예를 들어, 약물 또는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의) 화학 접합 또는 번역 후 변형(예를 들어, 글리코실화)에 의한 아미노산 잔기의 변경을 추가로 포함한다.
- [0105] **핵산:** 용어 "핵산"은 본원에서 용어 "폴리뉴클레오타이드"와 상호호환적으로 사용되고, 단일 가닥 또는 이중 가닥 형태의 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 및 이의 중합체를 지칭한다. 이러한 용어는 합성, 자연 발생적, 및 비자연 발생적이고, 기준 핵산과 결합 성질이 유사하며, 기준 뉴클레오타이드와 유사한 방식으로 대사되는, 공지된 뉴클레오타이드 유사체 또는 변형된 골격 잔기 또는 연결을 함유하는 핵산을 포괄한다. 이러한 유사체의 예는 제한 없이 포스포로티오에이트, 포스포라미데이트, 메틸 포스포네이트, 키랄-메틸 포스포네이트, 2-O-메틸 리보뉴클레오타이드 및 펩타이드-핵산(PNA)을 포함한다.
- [0106] 달리 표시하지 않는 한, 특정 핵산 서열은 또한 이의 보존적으로 변형된 변이체(예컨대 축퇴 코돈 치환) 및 상보적 서열뿐만 아니라 명백하게 표시된 서열을 함축적으로 포함한다. 구체적으로는, 아래에서 상술되는 바와 같이, 축퇴성 코돈 치환은 1개 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(문헌[Batzer *et al.*, 1991, Nucleic Acid Res. 19:5081]; 문헌[Ohtsuka *et al.*, (1985) J. Biol. Chem. 260:2605-2608]; 및 문헌[Rossolini *et al.*, (1994) Mol. Cell. Probes 8:91-98]).
- [0107] **작동 가능하게 연결된:** 용어 "작동 가능하게 연결된"은 2개 이상의 펩타이드 또는 폴리펩타이드 도메인 또는 핵산(예를 들어, DNA) 분절 사이의 기능적 관계를 지칭한다. 융합 단백질 또는 다른 폴리펩타이드와 관련하여, 용어 "작동 가능하게 연결된"은 기능성 폴리펩타이드를 생성하기 위해 2개 이상의 아미노산 분절이 연결되는 것을 의미한다. 예를 들어, 항원 결합 분자와 관련하여, 별개의 ABM(또는 ABM의 사슬)은 펩타이드 링커 서열을 통해 작동 가능하게 연결될 수 있다. 융합 단백질을 암호화하는 핵산, 예컨대 항원 결합 분자의 폴리펩타이드 사슬과 관련하여, "작동 가능하게 연결된"은 두 핵산에 의해 암호화된 아미노산 서열이 틀 내에 남아있도록 두 핵산이 결합되는 것을 의미한다. 전사 조절과 관련하여, 상기 용어는 전사된 서열에 대한 전사 조절 서열의 기능적 관계를 지칭한다. 예를 들어, 프로모터 또는 인핸서 서열이 적절한 숙주 세포 또는 기타 발현 시스템에서의 암호화 서열의 전사를 자극하거나 조절할 경우, 이 서열이 암호화 서열에 작동 가능하게 연결된다.
- [0108] **폴리펩타이드 및 단백질:** 용어 "폴리펩타이드" 및 "단백질"은 본원에서 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 상호호환적으로 사용된다. 이 용어는 자연 발생 아미노산 중합체 및 자연 비발생 아미노산 중합체뿐만 아니라 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공적인 화학적 모방체인 아미노산 중합체를 포함한다. 추가로, 상기 용어는 예를 들어 하나 이상의 측쇄 또는 말단의 합성 유도체화, 당화, 폐길화(PEGylation), 원순열(circular permutation), 고리화, 다른 분자에 대한 링커, 단백질 또는 단백질 도메인에 대한 융합, 및 펩타이드 태그 또는 표지의 첨가에 의해 유도체화된 아미노산 중합체를 포함한다.

- [0109] **인식하다:** 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "인식하다"는 에피토프를 발견하고 이와 상호작용하는(예를 들어, 결합하는) ABD를 지칭한다.
- [0110] **단일 사슬 Fab 또는 scFab:** 용어 "단일 사슬 Fab" 및 "scFab"는 VH 및 VL이 서로 회합되고, CH1 및 CL이 서로 회합되도록 항체 중쇄 가변 도메인(VH), 항체 불변 도메인 1(CH1), 항체 경쇄 가변 도메인(VL), 항체 경쇄 불변 도메인(CL) 및 링커를 포함하는 폴리펩타이드를 의미한다. 일부 실시형태에서, 항체 도메인 및 링커는 N 말단에서 C 말단 방향 하에서 하기 순서 중 하나를 갖는다: a) VH-CH1-링커-VL-CL, b) VL-CL-링커-VH-CH1, c) VH-CL-링커-VL-CH1 또는 d) VL-CH1-링커-VH-CL. 링커는 적어도 30개의 아미노산, 예를 들어 32개 내지 50개의 아미노산의 폴리펩타이드일 수 있다. 단일 사슬 Fab는 CL 도메인과 CH1 도메인 사이의 자연 디설파이드 결합을 통해 안정화된다.
- [0111] **동시 또는 병행 전달:** 일부 실시형태에서, 한 가지의 치료의 전달은 두 번째의 전달이 시작될 때 여전히 일어나고 있는 중이어서, 투여 기간이 중복된다. 이것은 때때로 본원에서 "동시" 또는 "병행 전달"로 지칭된다. 어느 하나의 경우의 일부 실시형태에서, 치료는 병용 투여로 인해 더욱 효과적이다. 예를 들어, 제2 치료가 더욱 효과적이거나(예를 들어, 더 적은 제2 치료로 동등한 효과가 나타나거나), 제2 치료는 제2 치료가 제1 치료의 부재 하에 투여된 경우에 확인되는 것보다 더 큰 정도로 증상을 감소시키거나, 비슷한 상황이 제1 치료로 확인된다. 일부 실시형태에서, 전달은 증상의 감소, 또는 장애와 관련된 다른 매개변수가 다른 것의 부재 하에 전달된 하나의 치료에 의해 관찰되는 것보다 더 크도록 하는 것이다. 상기 2가지의 치료의 효과는 부분적으로 상가적이거나, 완전히 상가적이거나, 상가적인 것보다 클 수 있다. 전달은 전달된 제1 치료의 효과가 제2 치료가 전달될 때 여전히 검출 가능하도록 하는 것일 수 있다.
- [0112] **단일 사슬 Fv 또는 scFv:** 본원에서 "단일 사슬 Fv" 또는 "scFv"는, scFv 또는 scFv 도메인을 형성하기 위해 본원에 기재된 바대로 일반적으로 ABD 링커를 사용하여 가변 경쇄 도메인에 공유 부착된 가변 중쇄 도메인을 의미한다. scFv 도메인은 N 말단에서 C 말단의 배향 중 어느 하나(VH-링커-VL 또는 VL-링커-VH)에 있을 수 있다. scFv의 검토를 위해, 문헌[Plückthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (1994) Springer-Verlag, New York, pp. 269-315] 참조.
- [0113] **특이적으로 (또는 선택적으로) 결합한다:** 항원 또는 에피토프에 "특이적으로(또는 선택적으로) 결합한다"라는 용어는 단백질 및 다른 생물학의 이질적 집단에서 동족 항원 또는 에피토프의 존재를 결정하는 결합 반응을 지칭한다. 본 발명의 ABD의 항원 결합 분자는 전형적으로 해리 속도 상수(KD)(koff/kon)가 5×10^{-2} M 미만, 10^{-2} M 미만, 5×10^{-3} M 미만, 10^{-3} M 미만, 5×10^{-4} M 미만, 10^{-4} M 미만, 5×10^{-5} M 미만, 10^{-5} M 미만, 5×10^{-6} M 미만, 10^{-6} M 미만, 5×10^{-7} M 미만, 10^{-7} M 미만, 5×10^{-8} M 미만, 10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 또는 10^{-9} M 미만이고, 비특이적 항원(예를 들어, HSA)에 대한 결합에 대한 친화도보다 적어도 2배(및 보다 일반적으로 적어도 20배, 적어도 50배 또는 적어도 100배) 큰 친화도로 표적 항원에 결합한다. 결합 친화도는 Biacore, SPR 또는 BLI 검정을 이용하여 측정될 수 있다.
- [0114] "특이적으로 결합한다"라는 용어는 중간 반응성을 제외하지 않는다. 예를 들어, 하나의 종으로부터의 항원에 "특이적으로 결합하는" 항원 결합 모듈(예를 들어, 항체의 항원 결합 단편)은 또한 하나 이상의 다른 종에서 해당 항원에 "특이적으로 결합할 수 있다". 따라서, 이러한 중간 반응성은 그 자체가 "특이적" 결합체로서 항원 결합 모듈의 부류를 변경시키지 않는다. 소정의 실시형태에서, 인간 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인은 하나 이상의 비인간 포유류 종, 예를 들어, 영장류 종(마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*), 마카카 무라타(*Macaca mulatta*) 및 마카카 네메스트리나(*Macaca nemestrina*) 중 하나 이상을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음) 또는 설치류 종, 예를 들어, 무스 무스쿨러스(*Mus musculus*)와의 중간 반응성을 가진다. 다른 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 중간 반응성을 갖지 않는다.
- [0115] **대상체:** 용어 "대상체"는 인간 및 비인간 동물을 포함한다. 비인간 동물은 모든 척추동물, 예를 들어 포유동물 및 비포유동물, 예컨대 비 인간 영장류, 양, 개, 소, 닭, 양서류 및 파충류를 포함한다. 언급된 경우를 제외하고, 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본원에서 상호호환적으로 사용된다.
- [0116] **VH 도메인의 탠덤:** 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "VH 도메인(또는 VH)의 탠덤"은 항체의 다수의 동일한 VH 도메인으로 이루어진 VH 도메인의 스트링(string)을 지칭한다. 탠덤 말단에서 마지막을 제외하고 VH 도메인 각각은 링커에 의해 또는 링커 없이 다른 VH 도메인의 N 말단에 연결된 이의 C 말단을 가진다. 탠덤은 적어도 2개의 VH 도메인을 가지고, 일부 실시형태에서 BBM은 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 VH 도메인을

가진다. VH의 탠덤은 단일 폴리펩타이드 사슬로서 만들어질 수 있게 하는 링커로 또는 링커 없이 재조합 방법을 이용하여 목적하는 순서로 각각의 VH 도메인의 암호화 핵산을 결합함으로써 생성될 수 있다. 탠덤에서 제1 VH 도메인의 N 말단은 탠덤의 N 말단으로서 정해지는 한편, 탠덤에서 마지막 VH 도메인의 C 말단은 탠덤의 C 말단으로서 정해진다.

[0117] **VL 도메인의 탠덤:** 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "VL 도메인(또는 VL)의 탠덤"은 항체의 다수의 동일한 VL 도메인으로 이루어진 VL 도메인의 스트링을 지칭한다. 탠덤 말단에서 마지막 하나를 제외하고 VL 도메인 각각은 링커에 의해 또는 링커 없이 다른 VL의 N 말단에 연결된 이의 C 말단을 가진다. 탠덤은 적어도 2개의 VL 도메인을 가지고, 일부 실시형태에서 BBM은 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 VL 도메인을 가진다. VL의 탠덤은 단일 폴리펩타이드 사슬로서 만들어질 수 있게 하는 링커로 또는 링커 없이 재조합 방법을 이용하여 목적하는 순서로 각각의 VL 도메인의 암호화 핵산을 결합함으로써 생성될 수 있다. 탠덤에서 제1 VL 도메인의 N 말단은 탠덤의 N 말단으로서 정해지는 한편, 탠덤에서 마지막 VL 도메인의 C 말단은 탠덤의 C 말단으로서 정해진다.

[0118] **표적 항원:** 본원에 사용되는 바와 같이 "표적 항원"은 항원 결합 도메인에 의해 비공유로, 가역적으로 그리고 특이적으로 결합한 분자를 지칭한다.

[0119] **치료적 유효량:** "치료적 유효량"은 요망되는 치료 결과를 달성하는 데, 필요한 투여량에서 그리고 필요한 기간 동안, 효과적인 양을 지칭한다.

[0120] **치료하다, 치료, 치료하는:** 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 증식성 장애의 진행, 중증도 및/또는 지속 기간의 감소 또는 개선, 또는 하나 이상의 항원 결합 분자의 투여로부터 초래된 증식성 장애의 하나 이상의 증상(예를 들어, 하나 이상의 식별가능한 증상)의 개선을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 환자가 반드시 식별할 수 있는 것은 아닌 증식성 장애, 예컨대 종양의 성장의 적어도 하나의 측정가능한 물리적 매개변수의 개선을 지칭한다. 다른 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 예를 들어, 식별 가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로, 예를 들어 물리적 파라미터의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 둘 다에 의해, 증식성 장애의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 다른 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암 세포 수의 감소 또는 안정화를 지칭한다.

[0121] **종양:** 용어 "종양"은 본원에서 용어 "암"과 상호 호환적으로 사용되며, 예를 들어 용어 둘 다는 고체 및 액체, 예를 들어, 미만성 또는 순환성 종양을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암" 또는 "종양"은 악성뿐만 아니라 전암성 암 및 종양을 포함한다.

[0122] **가변 영역:** 본원에 사용되는 바와 같이 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 각각 카파, 람다, 및 중쇄 면역글로불린 유전자좌를 구성하는 V_K , V_L , 및/또는 VH 유전자 중 임의의 것에 의해 실질적으로 암호화되는 하나 이상의 Ig 도메인을 포함하고, 항원 특이성을 부여하는 CDR을 함유하는 면역글로불린의 영역을 의미한다. "가변 중쇄 도메인"은 "가변 경쇄 도메인"과 쌍을 지어 항원 결합 도메인("ABD")을 형성할 수 있다. 또한, 각각의 가변 도메인은 3개의 초가변 영역("상보성 결정 영역", "CDR")(가변 중쇄 도메인에 대해 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 및 가변 경쇄 도메인에 대해 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3) 및 아미노 말단에서 카복시 말단으로 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4의 순서로 배열된 4개의 프레임워크(FR) 영역을 포함한다.

[0123] **벡터:** 용어 "벡터"는 폴리뉴클레오타이드 분자가 연결된 다른 폴리뉴클레오타이드를 수송할 수 있는 폴리뉴클레오타이드 분자를 지칭하고자 한다. 하나의 유형의 벡터가 "플라스미드"이며, 이는 추가의 DNA 분절이 결합될 수 있는 원형의 이중 가닥 DNA 루프를 지칭한다. 다른 유형의 벡터는 바이러스 벡터이며, 여기서 추가의 DNA 분절은 바이러스 게놈에 결합될 수 있다. 소정의 벡터는 이들 벡터(예를 들어, 박테리아 복제 기원을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜(episomal) 포유류 벡터)가 도입된 숙주 세포 내에서 자율 복제할 수 있다. 다른 벡터(예를 들어, 비에피솜 포유류 벡터)는 숙주 세포 내에 도입 시 숙주 세포의 게놈 내로 통합될 수 있고, 이로써 숙주 게놈과 함께 복제된다. 게다가, 소정의 벡터는 이들 벡터가 작동 가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "재조합 발현 벡터"(또는 간단히, "발현 벡터")로 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기법에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드 형태로 존재한다. 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "벡터"는, 플라스미드가 가장 보편적으로 사용되는 형태의 벡터이므로, 상호호환적으로 사용될 수 있다. 그러나, 본 발명은 동등한 기능의 역할을 하는 이러한 다른 형태의 발현 벡터, 예컨대 바이러스 벡터(예컨대, 복제 결합성 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노 연관 바이러스)를 포함하고자 한다.

- [0124] **VH**: 용어 "VH"는 Fv, scFv, dsFv 또는 Fab의 중쇄를 포함하는 항체의 면역글로불린 중쇄의 가변 영역을 지칭한다.
- [0125] **VL**: 용어 "VL"은 Fv, scFv, dsFv 또는 Fab의 경쇄를 포함하는 면역글로불린 경쇄의 가변 영역을 지칭한다.
- [0126] **VH-VL 또는 VH-VL 쌍**: VH-VL 쌍에 대해, 동일한 폴리펩타이드 사슬 상에서 또는 상이한 폴리펩타이드 사슬 상에서, 용어 "VH-VL" 및 "VH-VL 쌍"은 편리함을 위해 사용되며, 문맥에서 달리 표시되지 않는 한, 임의의 특정 배향을 전하는 것으로 본다. 따라서, "VH-VL" 또는 "VH-VL 쌍"을 포함하는 scFv는 임의의 배향에서 VH 및 VL 도메인, 예를 들어 VL에 대해 N 말단에 VH 또는 VH에 대해 N 말단에 VL을 가질 수 있다.
- [0127] **6.2. BCMA 결합 분자**
- [0128] 본 개시내용은 BCMA 결합 분자의 치료 요법 및 제형을 제공한다. 바람직한 BCMA 결합 분자는 BCMA 및 CD3에 결합하는 다중특이성 결합 분자, 예를 들어 다중특이성 항체, 보다 구체적으로 이중특이성 결합 분자, 예를 들어 이중특이성 항체이다.
- [0129] 특히 바람직한 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 본원에서 BSBM3으로 지칭되는 분자이다. BSBM3은 BCMA를 표적으로 하는 Fab 도메인과 CD3를 표적으로 하는 단일쇄 Fv(scFv) 도메인을 가지고 있다. BSBM3은 동일한 세포에서 발현될 때 도 1에 도시된 바와 같이 2개의 절반 항체를 형성하는 3개의 폴리펩타이드로 구성된다. SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 폴리펩타이드와 회합된 SEQ ID NO:1의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 폴리펩타이드로 구성된 제1 절반 항체는 CD19에 결합하는 Fab 도메인을 함유한다. SEQ ID NO:3의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 폴리펩타이드로 구성된 제2 절반 항체는 CD3에 결합하는 scFv 도메인을 함유한다. BSBM3의 Fc 도메인은 FcR(Fc 수용체)-매개 가교를 통한 비선택적 T 세포 활성화의 위험을 줄이기 위해 인간 Fc γ 수용체에 대한 결합을 제거하는 치환을 포함한다. 이론에 구애됨이 없이, Fc 도메인은 변형되지 않은 FcRn(신생아 Fc 수용체) 친화성으로 인해 IgG-유사 생체내 지속성을 부여하는 것으로 여겨진다. 또한, 이론에 구애됨이 없이, 다발성 골수종(MM) 세포의 BCMA 및 T 세포의 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 CD3 소단위체와 동시에 BSBM3의 다중 분자의 결합이 TCR 가교 및 세포용해성 면역 시냅스의 형성을 유도하여 T 세포의 활성화와 MM 세포의 특이적인 용해를 초래하는 것으로 여겨진다.
- [0130] **6.3. 약제학적 조성물**
- [0131] 본 개시내용의 BCMA 결합 분자는 BCMA 결합 분자를 포함하고, 예를 들어 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 본 발명의 BCMA 결합 분자를 포함하는 약제학적 또는 멸균 조성물을 제조하기 위해, BCMA 결합 분자 제제는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 조합될 수 있다.
- [0132] 예를 들어, BCMA 결합 분자의 제형은 BCMA 결합 분자를 생리적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제와, 예를 들어 동결건조된 분말, 슬러리, 수용액, 로션 또는 현탁액 형태로 혼합하여 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hardman *et al.*, 2001, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.]; 문헌[Avis *et al.* (eds.), 1993, Pharmaceutical Dosage Forms: General Medications, Marcel Dekker, NY]; 문헌[Lieberman *et al.* (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY]; 문헌[Lieberman *et al.* (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie, 2000, Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.] 참조).
- [0133] 정맥내 제형의 경우, BCMA 결합 분자는 하나 이상의 부형제와 함께 제형화될 수 있다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 아미노산과 함께 제형화된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 당과 함께 제형화된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 계면활성제와 함께 제형화된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 물과 함께 제형화된다. 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 아미노산, 당 또는 계면활성제 중 하나 이상과 함께 제형화될 수 있다.
- [0134] 일부 실시형태에서, 아미노산은 히스티딘일 수 있다. 일부 실시형태에서, 당은 수크로스일 수 있다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 Tween 20으로도 공지된 폴리소르베이트 20("PS20")과 같은 폴리소르베이트일 수 있다.
- [0135] 따라서, 본 개시내용은 BCMA 결합 분자 및 (a) 아미노산, 예컨대 히스티딘; (b) 당, 예컨대 수크로스; (c) 계면활성제, 예컨대 PS20; 또는 (d) 상기 중 임의의 둘 또는 모두의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

비경구, 예를 들어 정맥내 투여의 경우, 약제학적 조성물은 액체 약제학적 조성물일 수 있다.

[0136] 히스티딘의 적합한 농도는 10 mM 내지 50 mM 범위이다. 실시형태에서, 히스티딘의 농도는 20 mM이다.

[0137] 수크로스의 적합한 농도는 150 mM 내지 300 mM 범위이다. 실시형태에서, 수크로스의 농도는 240 mM이다.

[0138] PS20의 적합한 농도는 0.02% 내지 0.06% 범위이다. 실시형태에서, PS20의 농도는 0.04%이다.

[0139] 약제학적 조성물은 동결건조되고 적절한 부피의 액체에서 재구성되어 히스티딘, 수크로스 및 PS20 중 하나 이상을 예를 들어, 상기 기재된 농도로 함유하는 투여용 용액을 얻을 수 있다.

[0140] 일부 실시형태에서, 제형의 pH는 산성일 수 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 제형의 pH는 약 5.0 내지 약 6.5일 수 있다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 5.0 내지 약 6.0일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제형의 pH는 약 5.5일 수 있다.

[0141] 비경구, 예를 들어, 정맥내 투여를 위한 BCMA 결합 분자를 포함하는 액체 약제학적 조성물에 대한 적합한 pH 범위는 산성, 예를 들어 약 5.0 내지 약 6.5이다. 특정 양태에서, pH는 약 5.0 내지 약 6.0이고, 일부 실시형태에서, pH는 약 5.5이다.

[0142] BCMA 결합 분자에 대한 적합한 농도 범위는 5 mg/mL 내지 20 mg/mL이고, 일 실시형태에서 10 mg/mL이다.

[0143] 따라서, 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 (a) 10 mg/mL의 BSBM3; (b) 20 mM 히스티딘; (c) 240 mM 수크로스; (d) 0.04% PS20; 및 (e) 약 5.5 ± 0.3 의 pH를 포함하는 바이알을 제공한다.

[0144] 7. 투여

[0145] 7.1. BCMA 결합 분자 양

[0146] BCMA 결합 분자는 암의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다.

[0147] 일부 실시형태에서, 대상체는 약 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 10 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 30 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 50 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 75 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 200 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 300 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 400 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 500 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 600 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 700 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 800 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 900 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 1000 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다.

[0148] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상체는 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 20 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 20 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 40 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 80 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 120 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 150 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 250 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 300 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 500 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 500 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 700 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 600 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 900 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다.

[0149] 일부 실시형태에서, 대상체는 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 1000 $\mu\text{g/kg}$ 의 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 10 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 900 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 20 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 800 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 30 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 700 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 50 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 600 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 75 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 500 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다.

수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 400 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 150 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 300 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 200 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 250 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 BCMA 결합 분자를 제공받을 수 있다.

[0150] 추가로, 본 개시내용 전반에 걸쳐 개시된 임의의 투여량은 예를 들어, 제1 또는 후속 치료 투여량으로서 BCMA 결합 분자를 투여하는 데 사용될 수 있다.

[0151] 일 실시형태에서, 치료 용량은 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 1200 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 50 μg 내지 약 96 mg일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 3 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 600 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 150 μg 내지 약 48 mg일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 5 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 150 μg 내지 약 8 mg일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 10 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 200 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 500 μg 내지 약 16 mg일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 50 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 400 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 2.5 mg 내지 약 32 mg일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 600 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 5 mg 내지 약 96 mg일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 50 μg 내지 약 80 μg 일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 3 $\mu\text{g/kg}$ 일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 150 μg 내지 약 240 μg 일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 6 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 300 μg 내지 약 480 μg 일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 12 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 600 μg 내지 약 960 μg 일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 24 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 1.2 mg 내지 약 1.92 mg일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 48 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 2.4 mg 내지 약 3.84 mg일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 96 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 4.8 mg 내지 약 7.68 mg일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 192 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 9.6 mg 내지 약 15.36 mg일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 384 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 19.2 mg 내지 약 30.72 mg일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료 용량은 약 600 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 30 mg 내지 약 48 mg일 수 있다.

[0152] 어떤 경우에는, 프라이밍 용량이 필요하거나 사용된다. 프라이밍 용량은 본원에 기재된 임의의 용량일 수 있고, 일부 실시형태에서 제1 치료 용량보다 더 낮다. 예를 들어, BCMA 결합 분자의 제1 치료 투여량이 30 $\mu\text{g/kg}$ 인 경우, 프라이밍 용량은 30 $\mu\text{g/kg}$ 미만의 임의의 용량으로 제공받을 수 있다. 이러한 특정 경우에, 프라이밍 용량은 30 $\mu\text{g/kg}$ 미만, 예를 들어 29 $\mu\text{g/kg}$ 미만, 예를 들어, 10 $\mu\text{g/kg}$ 또는 1 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량으로 제공받을 수 있다. 다른 실시형태에서, 프라이밍 용량은 제1 치료 용량과 동일하다. 프라이밍 용량은 단일 투여로 투여되거나, 대안적으로 다중 투여(예를 들어, 2회)에 걸쳐 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 프라이밍 용량의 1/3은 첫째 날에 투여되고, 프라이밍 용량의 2/3는 둘째 날, 예를 들어 첫째 날 다음 날에 투여된다.

[0153] 일 실시형태에서, 프라이밍 용량은 약 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 6 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 25 μg 내지 약 480 μg 의 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 프라이밍 용량은 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 50 μg 내지 약 80 μg 이다. 또 다른 실시형태에서, 프라이밍 용량은 약 2 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 100 μg 내지 약 160 μg 이다. 또 다른 실시형태에서, 프라이밍 용량은 약 3 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 150 μg 내지 약 240 μg 이다. 또 다른 실시형태에서, 프라이밍 용량은 약 4 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 200 μg 내지 약 320 μg 이다. 또 다른 실시형태에서, 프라이밍 용량은 약 5 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 250 μg 내지 약 400 μg 이다. 또 다른 실시형태에서, 프라이밍 용량은 약 6 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 300 μg 내지 약 480 μg 이다.

[0154] 7.2. 투여 시간

[0155] 투여는 여러 시간에 걸쳐 수행될 수 있다. 예를 들어, BCMA 결합 분자의 투여가 정맥내로 수행되는 경우, 주입을 통해 수행될 수 있다. 주입은 약 30분에서 약 6시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 30분에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 1시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 1.5시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 2시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 2.5시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 3시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 3.5시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 4시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 4.5시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 5시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 5.5시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 6시간에 걸쳐 발생할 수 있다.

[0156] 일부 실시형태에서, 주입은 약 30분 내지 약 1시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 1시간 내지 약 2시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 2시간 내지 약 3시간에 걸쳐 발생할 수 있다.

수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 3시간 내지 약 4시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 4시간 내지 약 5시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 5시간 내지 약 6시간에 걸쳐 발생할 수 있다.

[0157] 일부 실시형태에서, 주입은 약 30분 내지 약 6시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 1시간 내지 약 5시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 1.5시간 내지 약 4시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입은 약 2시간 내지 약 3시간에 걸쳐 발생할 수 있다.

[0158] 추가로, 전체에 걸쳐 개시된 임의의 투여 시간은 BCMA 결합 분자 및/또는 전체에 걸쳐 개시된 임의의 다른 치료제를 투여하는 데 사용될 수 있다.

[0159] 7.3. 투여 일정

[0160] 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 주 1회 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 주 2회 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 2주마다 1회 투여될 수 있다.

[0161] 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 1회 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, BCMA 분자는 주 2회 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 3회 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 4회 투여될 수 있다.

[0162] 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 1주 동안 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 2주 동안 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 3주 동안 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 4주 동안 투여될 수 있다.

[0163] 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 관해(암과 관련하여)까지, 예를 들어 반응이 관찰될 때까지 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 부분 관해까지, 예를 들어 부분 반응이 관찰될 때까지 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 완전한 관해까지, 예를 들어 완전한 반응이 관찰될 때까지 투여될 수 있다.

[0164] 제공된 임의의 프라이밍 용량과 관련하여, 프라이밍 용량은 치료 용량이 제공되기 전의 임의의 시점에서 제1 치료 용량 이전에 제공될 수 있다. 예를 들어, 프라이밍 용량은 첫 번째 치료 용량이 제공되기 전에 주 1회 제공될 수 있다. 또 다른 예에서, 프라이밍 용량은 제1 치료 용량이 제공되기 전 1주일 이내에 2회 제공될 수 있다.

[0165] 일부 실시형태에서, 프라이밍 용량의 1/3은 치료 과정의 1일째에 대상체에게 투여되고, 나머지 프라이밍 용량은 치료 2일째에 투여된다. 일부 실시형태에서, 제1 치료 용량은 치료의 5~11일 중 하나(예를 들어, 6~10일 중 하나, 7~9일 중 하나 또는 8일)에 대상체에게 후속적으로 투여되고, 제2 치료 용량은 치료의 12~18일 중 하나(예를 들어, 13~17일 중 하나, 14~16일 중 하나, 또는 15일)에 대상체에게 후속적으로 투여되고, 이어서 제3 치료 용량은 치료의 19~25일 중 하나(예를 들어, 20~24일 중 하나, 21~23일 중 하나, 또는 22일)에 대상체에게 후속적으로 투여된다.

[0166] 7.4. 부작용 감소제

[0167] 부작용 감소제와 관련하여, 본 개시내용 전반에 걸쳐 기재된 바와 같은 제제 및 용량은 본 개시내용 전반에 걸쳐 기재된 바와 같은 방식으로 사용될 수 있다. 또한, 이러한 부작용 감소제는 안전하고 효과적인 것으로 알려진 바에 따라 사용될 수 있다.

[0168] 8. 병용

[0169] 본 발명의 BCMA 결합 분자는 다른 알려진 제제 및 치료와 병용하여 사용될 수 있다. 예를 들어, BCMA 결합 분자는 수술, 화학요법, 항체, 방사선, 펩타이드 백신, 스테로이드, 사이토카인, 프로테아솜 억제제, 면역조절 약물(예를 들어, IMiD), BH3 모방체, 사이토카인 치료제, 줄기 세포 이식 또는 임의의 이들의 조합과 병용하여 치료요법에서 사용될 수 있다.

[0170] 편리함을 위해, BCMA 결합 분자와 병용하여 사용되는 제제는 본원에서 "추가" 제제로 지칭된다.

[0171] 본원에서 사용된 바와 같이 "병용하여" 투여된다는 것은 장애가 있는 대상체가 고통을 겪는 동안 두 가지(또는 그 이상)의 상이한 치료가 대상체에게 전달되는 것, 예를 들어 대상체가 장애가 있는 것으로 진단된 후 및 장애가 치유되거나 제거되거나 다른 이유로 치료가 중단되기 전에 두 가지 이상의 치료가 전달됨을 의미한다. 일부 실시형태에서, 하나의 치료의 전달은 제2 전달이 시작될 때 여전히 일어나고 있는 중이어서, 투여 면에서 중첩

이 존재한다. 이것은 때때로 본원에서 "동시" 또는 "병행 전달"로 지칭된다. 용어 "병행하여"는 정확히 동일한 시간의 치료(예를 들어, BCMA 결합 분자 및 추가의 제제)의 투여로 제한되지는 않으며, 오히려 BCMA 결합 분자를 포함하는 약제학적 조성물이 연속적으로, 그리고 BCMA 결합 분자가 다르게 투여되는 경우보다 증가된 이점을 제공하도록 추가의 치료(들)와 함께 작용할 수 있는 시간 간격 내에 투여된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 각각의 치료는 동시에 또는 상이한 시점에 임의의 순서로 순차적으로 대상체에 투여될 수 있지만; 동시에 투여되지 않는 경우, 이들은 원하는 치료 효과를 제공하도록 충분히 가까운 시간 내에 투여되어야 한다.

[0172] BCMA 결합 분자 및 1종 이상의 추가의 제제는 동시에, 동일한 또는 별개의 조성물로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여의 경우, BCMA 결합 분자가 먼저 투여될 수 있고 추가 작용제가 두 번째로 투여될 수 있거나, 또는 투여의 순서가 바뀔 수 있다.

[0173] BCMA 결합 분자 및 추가의 제제(들)는 임의의 적절한 형태로 그리고 임의의 적합한 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여 경로는 동일하다. 다른 실시형태에서, 투여 경로는 상이하다.

[0174] 다른 실시형태에서, 하나의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 이전에 종료된다.

[0175] 어느 하나의 경우의 일부 실시형태에서, 치료는 병용 투여로 인해 더욱 효과적이다. 예를 들어, 제2 치료가 더욱 효과적이거나(예를 들어, 더 적은 제2 치료로 동등한 효과가 나타나거나), 제2 치료는 제2 치료가 제1 치료의 부재 하에 투여된 경우에 확인되는 것보다 더 큰 정도로 증상을 감소시키거나, 비슷한 상황이 제1 치료로 확인된다. 일부 실시형태에서, 전달은 증상의 감소, 또는 장애와 관련된 다른 매개변수가 다른 것의 부재 하에 전달된 하나의 치료에 의해 관찰되는 것보다 더 크도록 하는 것이다. 상기 2가지의 치료의 효과는 부분적으로 상가적이거나, 완전히 상가적이거나, 상가적인 것보다 클 수 있다. 전달은 전달된 제1 치료의 효과가 제2 치료가 전달될 때 여전히 검출 가능하도록 하는 것일 수 있다.

[0176] BCMA 결합 분자 및/또는 추가의 제제는 활성 장애의 기간 동안, 또는 관해 또는 덜 활성인 질환의 기간 동안에 투여될 수 있다. BCMA 결합 분자는 추가의 제제(들)에 의한 치료 전에, 추가의 제제(들)에 의한 치료와 병행하여, 추가의 제제(들)에 의한 치료 후에, 또는 장애의 관해 동안 투여될 수 있다.

[0177] 병용 투여될 때, BCMA 결합 분자 및/또는 추가의 제제(들)는 개개로, 예를 들어, 단일요법으로서 사용되는 각각의 제제의 양 또는 투여량보다 더 높거나, 더 낮거나 또는 동일한 양 또는 용량으로 투여될 수 있다.

[0178] 본 발명의 병용 치료의 추가의 제제(들)는 대상체에게 동시에 투여될 수 있다. 용어 "병행하여"는 정확히 동일한 시간의 치료(예를 들어, 예방학적 또는 치료학적 제제)의 투여로 제한되지 않으며, 오히려 BCMA 결합 분자를 포함하는 약제학적 조성물이 연속적으로, 그리고 본 발명의 분자가 다르게 투여되는 경우보다 증가된 이점을 제공하도록 추가의 치료(들)와 함께 작용할 수 있는 시간 간격 내에 투여된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 각각의 치료는 동시에 또는 상이한 시점에 임의의 순서로 순차적으로 대상체에 투여될 수 있지만; 동시에 투여되지 않는 경우, 이들은 원하는 치료 효과 또는 예방 효과를 제공하도록 충분히 가까운 시간 내에 투여되어야 한다. 각각의 치료제는 대상체에게 임의의 적절한 형태로 및 임의의 적합한 경로에 의해 개별적으로 투여될 수 있다.

[0179] BCMA 결합 분자 및 추가의 제제(들)는 동일 또는 상이한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0180] BCMA 결합 분자 및 추가의 제제(들)는 주기적으로 투여될 수 있다. 주기적 치료는 일정 기간 동안 제1 치료(예를 들어, 제1 예방제 또는 치료제)의 투여, 다음에 일정 기간 동안 제2 치료(예를 들어, 제2 예방제 또는 치료제)의 투여, 선택적으로, 이어서, 일정 기간 동안 제3 치료(예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 투여 등, 및 치료 중 하나에 대한 내성 발생을 감소시키기 위한, 치료 중 하나의 부작용을 피하거나 감소시키기 위한 그리고/또는 치료의 효능을 개선시키기 위한, 이 순차적 투여의 반복을 수반한다.

[0181] 소정의 예에서, 하나 이상의 추가의 제제는 다른 항암제, 항알레르기제, 메스꺼움-억제제(또는 제토제), 진통제, 동결보존제 및 이들의 조합이다.

[0182] BCMA 결합 분자는 감마 세크레타제 억제제("GSI")와 병용하여 사용될 수 있다.

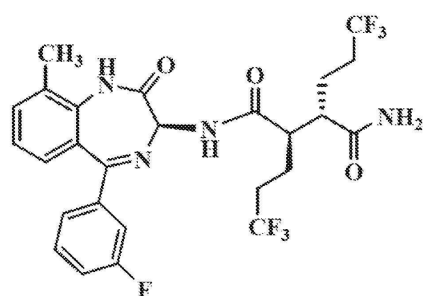
[0183] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 BCMA의 발현과 연관된 질환을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 (i) BCMA 결합 분자, 및 (ii) 감마 세크레타제 억제제("GSI")를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0184] 또 다른 양태 양태에서, 본 개시내용은 BCMA의 발현과 연관된 질환에 대한 치료를 받은 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 (i) BCMA 결합 분자, 및 (ii) GSI를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0185] 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자 및 GSI는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자는 GSI의 투여 전에 투여된다. 일 실시형태에서, GSI는 BCMA 결합 분자의 투여 전에 투여된다. 일 실시형태에서, BCMA 결합 분자 및 GSI는 동시에 투여된다.

[0186] 일 실시형태에서, GSI는 BCMA 결합 분자의 투여 전 투여되고(예를 들어, GSI는 BCMA 결합 분자의 투여 1일에, 2일에, 3일에, 4일에 또는 5일 전에 투여됨), 선택적으로 여기서 GSI의 투여 후 그리고 BCMA 결합 분자의 투여 전, 대상체는 세포 표면 BCMA 발현 수준의 증가 및/또는 가용성 BCMA 수준의 감소를 나타낸다.

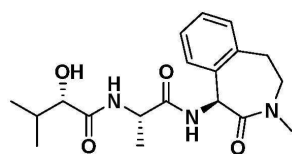
[0187] 일부 실시형태에서, GSI는 감마 세크레타아제, 예를 들어 본원에 개시된 소분자 GSI의 발현 및/또는 기능을 감소시키는 소분자이다. 일 실시형태에서, GSI는 LY-450139, PF-5212362, BMS-708163, MK-0752, ELN-318463, BMS-299897, LY-411575, DAPT, AL-101(BMS-906024로도 공지됨), AL-102(BMS-986115로도 공지됨), PF-3084014, R04929097 및 LY3039478로부터 선택된다. 일 실시형태에서, GSI는 PF-5212362, ELN-318463, BMS-906024 및 LY3039478로부터 선택된다. 예시적인 GSI는 문헌[Takebe *et al.*, Pharmacol Ther. 2014 Feb;141(2):140-9]; 및 문헌[Ran *et al.*, EMBO Mol Med. 2017 Jul;9(7):950-966]에 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, GSI는 AL-101이다. 일부 실시형태에서, GSI는 AL-102이다. AL-102의 구조는 하기에 예시된다:



[0188]

[0189] 일부 실시형태에서, MK-0752는 도세탁셀과 병용하여 투여된다. 일부 실시형태에서, MK-0752는 켄시타빈과 병용하여 투여된다. 일부 실시형태에서, BMS-906024는 화학요법제와 병용하여 투여된다.

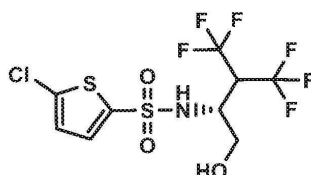
[0190] 추가의 실시형태에서, GSI는 미국 특허 제7,468,365호에 기재된 화합물이다. 일 실시형태에서, GSI는 LY-450139, 즉 세마가세스타트, (S)-2-하이드록시-3-메틸-N-((S)-1-((S)-3-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀-1-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)부탄아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 일 실시형태에서, GSI는



[0191]

[0192] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

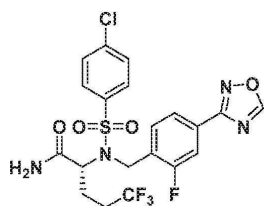
[0193] 추가의 실시형태에서, GSI는 미국 특허 제7,687,666호에 기재된 화합물이다. 일 실시형태에서, GSI는 PF-5212362, 즉 베가세스타트, GSI-953 또는 (R)-5-클로로-N-(4,4,4-트리플루오로-1-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)부탄-2-일)티오펜-2-설포나미드, 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 일 실시형태에서, GSI는



[0194]

[0195] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0196] 추가의 실시형태에서, GSI는 미국 특허 제8,084,477호에 기재된 화합물이다. 일 실시형태에서, GSI는 BMS-708163, 즉 아바가세스타트 또는 (R)-2-((4-클로로-N-(2-플루오로-4-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤질)페닐)설포나미도)-5,5,5-트리플루오로부탄아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일 실시형태에서, GSI는



[0197]

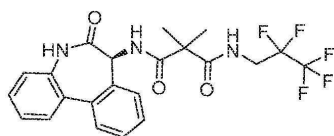
[0198]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0199]

일부 실시형태에서, GSI는 미국 특허 제7,160,875호에 기재된 화합물이다. 일 실시형태에서, GSI는 R04929097, 즉

(S)-2,2-디메틸-N1-(6-옥소-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)-N3-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)말론아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일 실시형태에서, GSI는



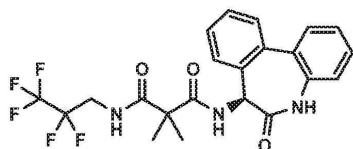
[0200]

[0201]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0202]

일부 실시형태에서, GSI는



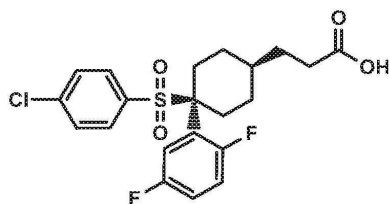
[0203]

[0204]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0205]

일부 실시형태에서, GSI는 미국 특허 제6,984,663호에 기재된 화합물이다. 일 실시형태에서, GSI는 MK-0752, 즉 3-((1S,4R)-4-((4-클로로페닐)설폰닐)-4-(2,5-디플루오로페닐)사이클로헥실)프로판산, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, GSI는



[0206]

[0207]

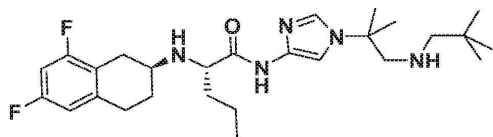
또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0208]

일부 실시형태에서, GSI는 미국 특허 제7,795,447호에 기재된 화합물이다. 일 실시형태에서, GSI는 PF-3084014, 즉 니로가세스타트 또는 (S)-2-(((S)-6,8-디플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)아미노)-N-(1-(2-메틸-1-(네오펜틸아미노)프로판-2-일)-1H-이미다졸-4-일)펜탄아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0209]

일부 실시형태에서, GSI는



[0210]

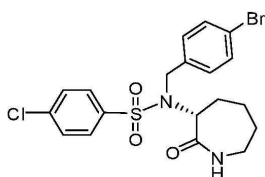
[0211]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0212]

일부 실시형태에서, GSI는 미국 특허 제7,939,657호에 기재된 화합물이다. 일 실시형태에서, GSI는 ELN-318463,

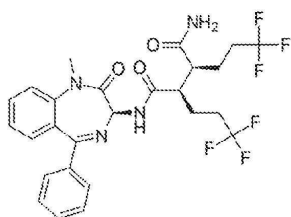
즉 HY-50882 또는 (R)-N-(4-브로모벤질)-4-클로로-N-(2-옥소아제판-3-일)벤젠설포나미드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, GSI는



[0213]

[0214] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

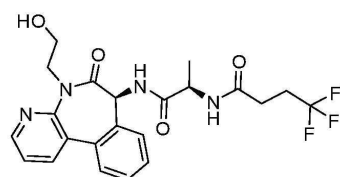
[0215] 일부 실시형태에서, GSI는 미국 특허 제8,629,136호에 기재된 화합물이다. 일 실시형태에서, GSI는 BMS-906024, 즉 (2R,3S)-N-[(3S)-1-메틸-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일]-2,3-비스(3,3,3-트리플루오로프로필)숙신아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일 실시형태에서, GSI는



[0216]

[0217] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

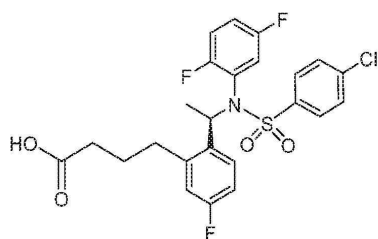
[0218] 일부 실시형태에서, GSI는 미국 특허 제8,629,136호에 기재된 화합물이다. 일 실시형태에서, GSI는 LY3039478, 즉 크레니가세스타트 또는 4,4,4-트리플루오로-N-((R)-1-(((S)-5-(2-하이드록시에틸)-6-옥소-6,7-디하이드로-5H-벤조[d]피리도[2,3-b]아제핀-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)부탄아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, GSI는



[0219]

[0220] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

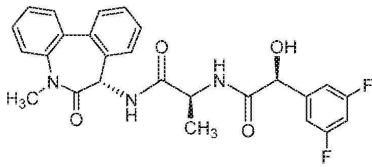
[0221] 일부 실시형태에서, GSI는 BMS-299897, 즉 2-[(1R)-1-[(4-클로로페닐)설포닐](2,5-디플루오로페닐)아미노]에틸-5-플루오로벤젠부탄산, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, GSI는



[0222]

[0223] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0224] 일부 실시형태에서, GSI는 LY-411575, 즉 LSN-411575, (S)-2-((S)-2-(3,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시아세트아미도)-N-((S)-5-메틸-6-옥소-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)프로판아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, GSI는



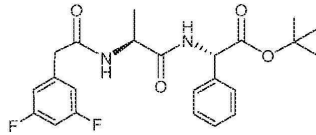
[0225]

[0226]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0227]

일부 실시형태에서, GSI는 DAPT, 즉 N-[(3,5-디플루오로페닐)아세틸]-L-알라닐-2-페닐]글리신-1,1-디메틸에틸 에스테르, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, GSI는



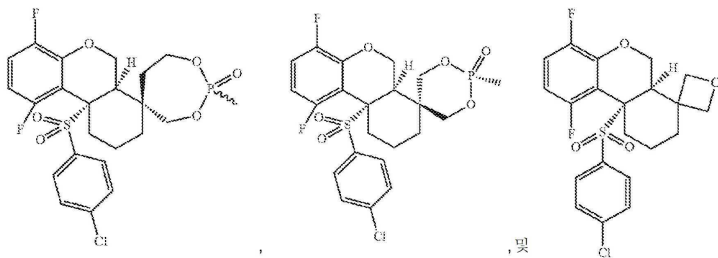
[0228]

[0229]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0230]

일부 실시형태에서, GSI는 미국 특허 US-2015-307533호에(예를 들어 페이지 13-16에서의 표에서) 기재된 화합물이다. 일부 실시형태에서, GSI는



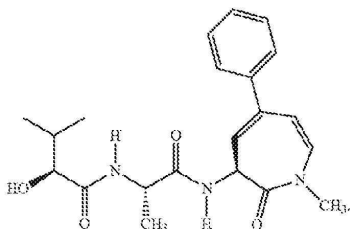
[0231]

[0232]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0233]

일부 실시형태에서, GSI는 미국 특허 제8,188,069호에서의 화합물이다. 일 실시형태에서, GSI는



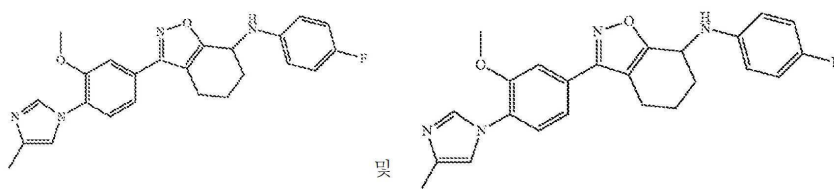
[0234]

[0235]

또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0236]

일부 실시형태에서, GSI는 미국 특허 제9,096,582호에(예를 들어, 페이지 13-17에서의 표에서) 기재된 화합물이다. 일부 실시형태에서, GSI는



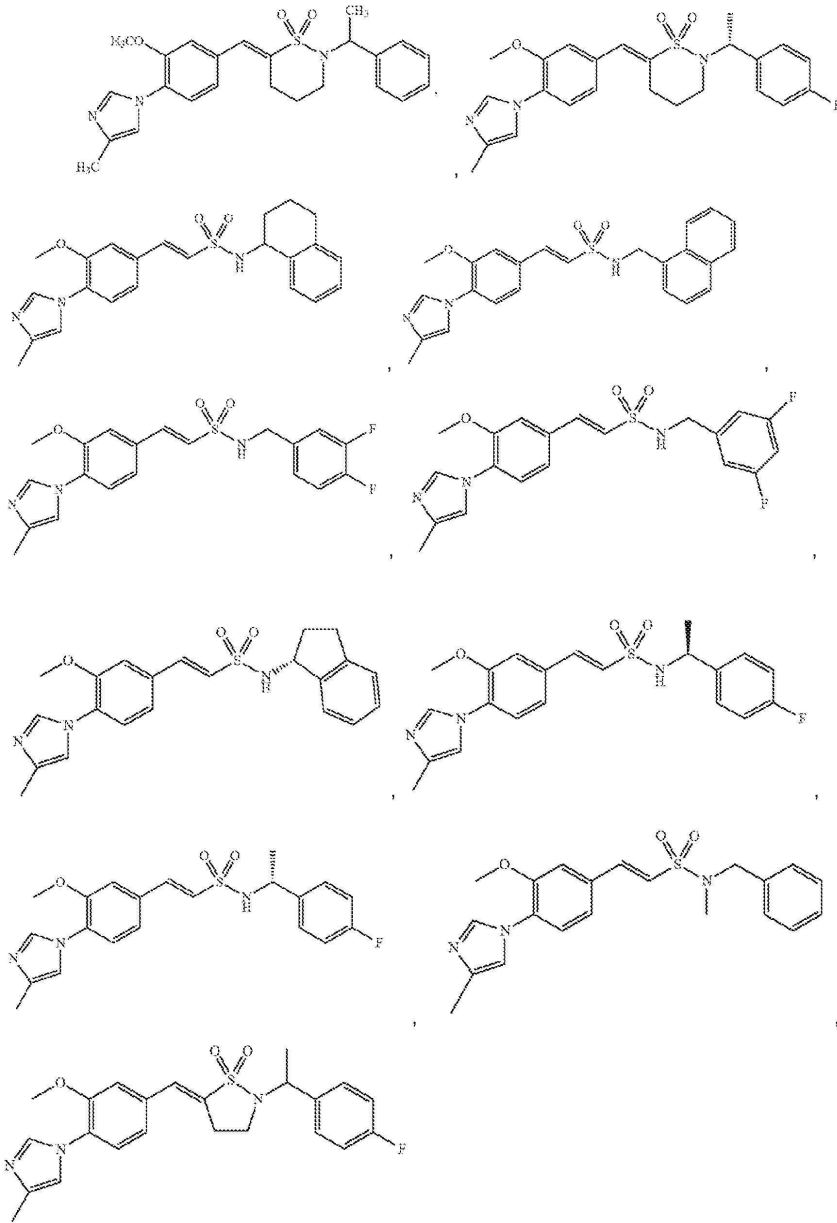
[0237]

[0238]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0239]

일부 실시형태에서, GSI는 미국 특허 US-2011-0257163호에(예를 들어, 단락 [0506] 내지 [0553]에서) 기재된 화합물이다. 일부 실시형태에서, GSI는



[0240]

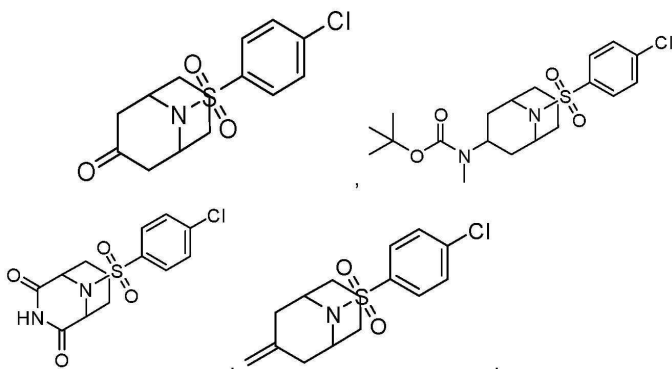
[0241]

[0242]

[0243]

및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

일부 실시형태에서, GSI는

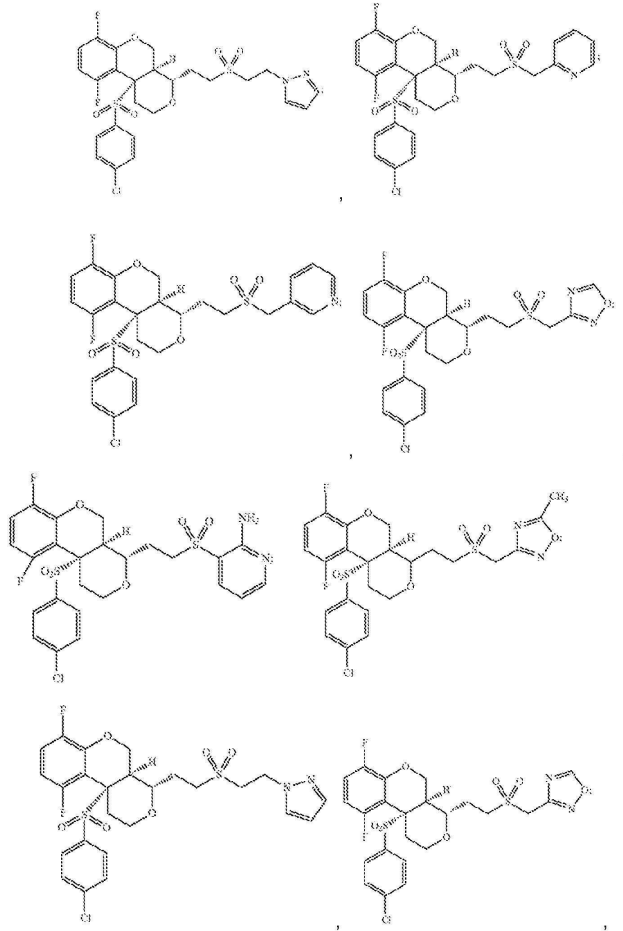


[0244]

[0245]

및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0246] 일부 실시형태에서, GSI는



[0247]

[0248] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0249] 일부 실시형태에서, GSI는 감마 세크레타아제의 발현 및/또는 기능을 감소시키는 항체 분자이다. 일부 실시형태에서, GSI는 감마 세크레타아제의 아단위를 표적화하는 항체 분자이다. 일부 실시형태에서, GSI는 항프레셀린 항체 분자, 항니카스트린 항체 분자, 항-APH-1 항체 분자 또는 항-PEN-2 항체 분자로부터 선택된다.

[0250] 감마 세크레타아제의 아단위를 표적화하는 예시적인 항체 분자(예를 들어, 예를 들어, 프레셀린, 니카스트린, APH-1 또는 PEN-2)는 미국 특허 제8,394,376호, 미국 특허 제8,637,274호 및 미국 특허 제5,942,400호에 기재되어 있다.

[0251] 일 양태에서, 본 개시내용은 B 세포 병태 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 (i) BCMA 결합 분자, 및 (ii) 감마 세크레타아제 조절제(예를 들어, GSI)를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. BCMA 결합 분자 및 감마 세크레타아제 조절제의 조합에 의해 치료될 수 있는 예시적인 B 세포 병태 또는 장애는 다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증, 만성 림프구성 백혈병, B 세포 비호지킨 림프종, 형질세포종, 호지킨 림프종, 소포성 림프종, 소형 비질단 세포 림프종, 풍토성 버킷 림프종, 산발성 버킷 림프종, 변연부 림프종, 림프절외 점막 연관 림프구 조직 림프종, 림프절 단구양 B 세포 림프종, 비장 림프종, 외투 세포 림프종, 대세포 림프종, 미만성 혼합 세포 림프종, 면역모세포 림프종, 원발성 종격동 B 세포 림프종, 폐 B 세포 혈관중심성 림프종, 소형 림프구성 림프종, 불확실한 악성 가능성의 B 세포 증식, 림프종모양 육아종증, 이식후 림프증식성 장애, 면역조절 장애, 류마티스성 관절염, 중증 근무력증, 특발성 혈소판감소성 자반병, 항 인지질 증후군, 샤가스병, 그레이브병, 베게너 육아종증, 결절성 다발동맥염, 쇼그렌 증후군, 심상성 천포창, 피부경화증, 다발성 경화증, 항인지질 증후군, ANCA 연관 혈관염, 굿패스처 질환, 가와사키 질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 급성 진행성 사구체신염, 중쇄병, 원발성 또는 면역세포 연관 아밀로이드증 및 의미불명의 단세포군 감마글로블린병증을 포함한다.

[0252] 일부 실시형태에서, 감마 세크레타아제 조절제는 WO 2017/019496호에 기재된 감마 세크레타아제 조절제이다. 일부 실시형태에서, 감마 세크레타아제 조절제는 γ -세크레타아제 억제제 I(GSI I) Z-Leu-Leu-노르류신; γ -세크

레타아제 억제제 II(GSI II); γ -세크레타아제 억제제 III(GSI III), N-벤질옥시카보닐-Leu-류시날, N-(2-나프토일)-Val-페닐알라니날; γ -세크레타아제 억제제 IV(GSI IV); γ -세크레타아제 억제제 V(GSI V), N-벤질옥시카보닐-Leu-페닐알라니날; γ -세크레타아제 억제제 VI(GSI VI), 1-(S)-엔도-N-(1,3,3)-트리메틸바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-4-플루오로페닐 설펜아미드; γ -세크레타아제 억제제 VII(GSI VII), 멘틸옥시카보닐-LL-CHO; γ -세크레타아제 억제제 IX(GSI IX), (DAPT), N-[N-(3,5-디플루오로펜아세틸-L-알라닐)]-S-페닐글리신 t-부틸 에스테르; γ -세크레타아제 억제제 X(GSI X), {1S-벤질-4R-[1-(1S-카바모일-2-펜에틸카바모일)-1S-3-메틸부틸카바모일]-2R-하이드록시-5-페닐펜틸}카바산 tert-부틸 에스테르; γ -세크레타아제 억제제 XI(GSI XI), 7-아미노-4-클로로-3-메톡시이소쿠마린; γ -세크레타아제 억제제 XII (GSI XII), Z-Ile-Leu-CHO; γ -세크레타아제 억제제 XIII(GSI XIII), Z-Tyr-Ile-Leu-CHO; γ -세크레타아제 억제제 XIV(GSI XIV), Z-Cys(t-Bu)-Ile-Leu-CHO; γ -세크레타아제 억제제 XVI(GSI XVI), N-[N-3,5-디플루오로펜아세틸]-L-알라닐-S-페닐글리신 메틸 에스테르; γ -세크레타아제 억제제 XVII(GSI XVII); γ -세크레타아제 억제제 XIX (GSI XIX), 벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-부티르아미드; γ -세크레타아제 억제제 XX(GSI XX), (S,S)-2-[2-(3,5-디플루오로페닐)아세틸아미노]-N-(5-메틸-6-옥소-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)프로피온아미드; γ -세크레타아제 억제제 XXI(GSI XXI), (S,S)-2-[2-(3,5-디플루오로페닐)-아세틸아미노]-N-(1-메틸-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-프로피온아미드; 감마40 세크레타아제 억제제 I, N-트랜스-3,5-디메톡시신나모일-Ile-류시날; 감마40 세크레타아제 억제제 II, N-tert-부틸옥시카보닐-Gly-Val-발리날; 이소발레틸-V V-Sta-A-Sta-OCH₃; MK-0752(Merck); MRK-003 (Merck); 세마가세스타트/LY450139(Eli Lilly); R04929097; PF-03084014; BMS-708163; MPC-7869(γ -세크레타아제 개질제), Y0-01027(디벤즈아제핀); LY411575(Eli Lilly and Co.); L-685458(Sigma-Aldrich); BMS-289948(4-클로로-N-(2,5-디플루오로페닐)-N-((1R)-{4-플루오로-2-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]페닐}에틸)벤젠설펜아미드 하이드로클로라이드); 또는 BMS-299897(4-[2-((1R)-1-[[4-클로로페닐]설포닐]-2,5-디플루오로아닐리노)에틸]-5-플루오로페닐부탄산)(Bristol Myers Squibb)이다.

[0253] **9. 치료학적 적응증**

[0254] 본 발명의 BCMA 결합 분자는 BCMA 발현과 연관된 임의의 질환의 치료에 사용될 수 있다. 일 양태에서, 본 발명은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 암이 대상체에서 치료되도록 BCMA 결합 분자를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. BCMA-표적화제에 의해 치료 가능한 암의 예는 BCMA의 발현과 연관된 암, 예컨대 다발성 골수종(MM으로도 공지됨)이다(문헌[Claudio *et al.*, 2002, Blood. 100(6):2175-86]; 및 문헌[Novak *et al.*, 2004, Blood. 103(2):689-94] 참조). 형질 세포 골수종 또는 칼리병으로도 공지된 다발성 골수종은 골수 내 비정상 또는 악성 형질 B-세포의 축적을 특징으로 하는 암이다. 빈번하게, 암 세포는 인접한 골에 침습하여, 골격 구조를 파괴하고 골통 및 골절을 야기한다. 대부분의 경우의 골수종은 또한 악성 형질 세포의 클론성 증식에 의해 과도하게 생성된 비정상 면역글로불린인 파라단백질(M 단백질 또는 골수종 단백질로도 공지됨)의 생성을 특징으로 한다. 30 g/L 초과와 혈액 혈청 파라단백질 수준은 국제 골수종 위킹 그룹(IMWG: International Myeloma Working Group)의 진단 기준에 따라 다발성 골수종으로 진단된다(문헌[Kyle *et al.*, 2009, Leukemia. 23:3-9] 참조). 다발성 골수종의 다른 증상 또는 징후는 감소된 신장 기능 또는 신부전, 골 병변, 빈혈, 고칼슘혈증 및 신경계 증상을 포함한다.

[0255] **10. 환자 모집단**

[0256] BCMA 결합 분자는 이를 필요로 하는 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있다. 대상체는 암, 예를 들어 다발성 골수종과 같은 혈액암으로 진단될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 하나 이상의 치료제로 치료된 적이 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료가 실패했을 수 있다.

[0257] 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 그의 질환에 대해 하나 이상의 사전 치료를 받은 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 그의 질환에 대해 하나의 사전 치료를 받은 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 그의 질환에 대해 하나의 사전 치료를 받은 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 그의 질환에 대해 하나의 사전 치료를 받은 적이 있다.

[0258] 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 IMiD, 프로테아좀 억제제, 항-CD38 항체, 또는 이들의 임의의 조합을 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 IMiD를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 프로테아좀 억제제를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 항-CD38 항체를 받았다.

[0259] **10.1. 포함 기준**

- [0260] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료받기 전에 사전 동의서에 서명한 대상체를 포함할 수 있다.
- [0261] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 18세 이상의 남성 또는 여성 대상체인 대상체를 포함할 수 있다.
- [0262] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 2 이하의 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태를 갖는 대상체를 포함할 수 있다. ECOG 수행 상태는 BCMA 결합 분자로 치료하기 전에 언제든지 결정될 수 있다.
- [0263] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 암 진단이 확인된 대상체를 포함할 수 있다. 예를 들어, BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 다발성 골수종의 진단이 확인된 대상체일 수 있다. 대상체는 또한 2개 이상의 표준 치료(SoC) 요법을 받았을 수 있다. SoC 요법에는 IMiD(예를 들어, 레날리도마이드 또는 포말리도마이드), 프로테아좀 억제제(예를 들어, 보르테조미, 카르필조미) 및/또는 항-CD38 제제(예를 들어, 다라투무맙)가 포함될 수 있다. 대상체는 또한 재발될 수 있고/있거나, 각 요법에 대해 불응성 또는 불내성일 수 있다. 대상체는 또한 이전 치료를 받은 후에도 질환 진행의 문서화된 증거(IMWG 기준)를 가질 수 있다. 대상체는 또한 사전 자가 골수 이식, BCMA CAR-T 또는 BCMA-ADC를 이전에 받은 적이 있을 수 있다.
- [0264] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 1.0 g/dL 이상의 혈청 M-단백질 수준으로 정의되는 측정 가능한 질환을 갖는 대상체를 포함할 수 있다. BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 200 mg/24시간 이상의 소변 M-단백질 수준으로 정의되는 측정 가능한 질환을 갖는 대상체를 포함할 수 있다. BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 100 mg/L 이상의 관련 FLC의 무혈청 경쇄(sFLC)로 정의되는 측정 가능한 질환을 갖는 대상체를 포함할 수 있다.
- [0265] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 연속 골수 흡인 및/또는 생검을 받을 의사가 있는 대상체를 포함할 수 있다. 연속 골수 흡인 및/또는 생검은 BCMA 결합 분자로 치료하기 전에 언제든지 발생할 수 있다. 연속 골수 흡인 및/또는 생검은 BCMA 결합 분자로 치료한 후 언제든지 발생할 수 있다. 질환 상태 및 바이오마커/약력학의 평가를 위해 연속 골수 흡인 및/또는 생검을 수행할 수 있다.
- [0266] **10.2. 배제 기준**
- [0267] 일부 실시형태에서, BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 이 섹션 10.2에 개시된 하기 배제 기준 중 하나 이상을 갖지 않을 또는 갖지 않았을 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서 대상체가 이 섹션 10.2에 개시된 하기 배제 기준 중 하나를 갖고 있는 또는 갖고 있었던 경우, BCMA 결합 분자로 치료해서는 안 된다. 또 다른 예로서, BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 이 섹션 10.2에 개시된 하기 배제 기준 중 2개 이상을 갖지 않을 또는 갖지 않았을 수 있다. 또 다른 예로서, BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 이 섹션 10.2에 개시된 하기 배제 기준 중 3개 이상을 갖지 않을 또는 갖지 않았을 수 있다. 또 다른 예로서, BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 이 섹션 10.2에 개시된 하기 배제 기준 중 4개 이상을 갖지 않을 또는 갖지 않았을 수 있다. 또 다른 예로서, BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 이 섹션 10.2에 개시된 하기 배제 기준 중 5개 이상을 갖지 않을 또는 갖지 않았을 수 있다.
- [0268] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 이전에 방사선 요법을 받지 않았을 수 있는 대상체를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 대상체는 이전에 방사선 요법을 받았을 수 있다. 일부 실시형태에서, 방사선 요법은 치료 시작 1개월 이내에 수행되지 않았다. 일부 실시형태에서, 방사선 요법은 치료 시작 3주 이내에 수행되지 않았다. 일부 실시형태에서, 방사선 요법은 치료 시작 2주 이내에 수행되지 않았다. 일부 실시형태에서, 방사선 요법은 치료 시작 1주 이내에 수행되지 않았다.
- [0269] 예를 들어 방사선 요법이 국소화된 경우, 이전 방사선 요법에 대한 몇 가지 예외가 있을 수 있다. 예를 들어, 국소 방사선 요법은 용해성 뼈 병변과 같은 뼈 병변에 대한 것일 수 있다. 또는 어떤 경우에는 국소 방사선 요법이 형질세포종에 대한 것일 수 있다. 이러한 상황에서, 대상체는 BCMA 결합 분자를 사용한 치료에 적격일 수 있다.
- [0270] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 최근에 대수술을 받지 않았을 수 있는 대상체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 최근의 주요 수술은 치료 시작 후 6개월 이내에 수행되지 않았다. 일부 실시형태에서, 최근의 주요 수술은 치료 시작 후 5개월 이내에 수행되지 않았다. 일부 실시형태에서, 최근의 주요 수술은 치료 시작 후 4개월 이내에 수행되지 않았다. 일부 실시형태에서, 최근의 주요 수술은 치료 시작 후 3개월 이내에 수행되지 않았다. 일부 실시형태에서, 최근의 주요 수술은 치료 시작 후 2개월 이내에 수행되지 않았다. 일부 실시형태에서, 최근의 주요 수술은 치료 시작 후 1개월 이내에 수행되지 않았다. 일부 실시형태에서, 최근의 주요 수

술은 치료 시작 후 3주 이내에 수행되지 않았다. 일부 실시형태에서, 최근의 주요 수술은 치료 시작 후 2주 이내에 수행되지 않았다. 일부 실시형태에서, 최근의 주요 수술은 치료 시작 후 1주 이내에 수행되지 않았다.

- [0271] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 스테로이드 요법을 사용하지 않을 수 있는 대상체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 스테로이드는 프레드니손, 텍사메타손, 코르티솔, 그의 등가물, 또는 인간 사용을 위한 임의의 다른 코르티코스테로이드일 수 있다. 일부 실시형태에서, 스테로이드 요법은 만성 스테로이드 요법이 아니어야 한다. 예를 들어, 10 mg 이상의 프레드니손 또는 이에 상응하는 것을 매일 사용하는 것은 만성 스테로이드 요법으로 간주될 수 있다.
- [0272] 스테로이드가 국소용, 흡입용, 비강용 또는 안과용인 경우 몇 가지 예외가 있을 수 있다. 이러한 상황에서, 대상체는 BCMA 결합 분자를 사용한 치료에 적격일 수 있다.
- [0273] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 임의의 면역억제 요법/의약을 사용 중이지 않을 수 있는 대상체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역억제 요법/의약은 BCMA 결합 분자로 치료한 지 1개월 이내에 제공되지 않았을 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역억제 요법/의약은 BCMA 결합 분자로 치료한 지 4주 이내에 제공되지 않았을 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역억제 요법/의약은 BCMA 결합 분자로 치료한 지 3주 이내에 제공되지 않았을 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역억제 요법/의약은 BCMA 결합 분자로 치료한 지 2주 이내에 제공되지 않았을 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역억제 요법/의약은 BCMA 결합 분자로 치료한 지 1주 이내에 제공되지 않았을 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역억제 의약은 전신 치료가 아니다.
- [0274] 스테로이드 요법 및/또는 면역억제 요법과 관련하여, 이러한 고려사항은 BCMA 결합 분자에 의한 임의의 치료 관련 부작용(예컨대, CRS)을 예방/개선하기 위해 면역 억제제를 사용한 잠재적인 사전 치료, 동시 치료 또는 사후 치료와는 무관하다. 즉, BCMA 결합 분자를 포함하는 치료 요법의 일부로서 면역억제 요법의 이전/진행중/이후인 사람은 여전히 BCMA 결합 분자를 사용한 치료에 적격일 수 있다.
- [0275] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 과거에 어떠한 BCMAxCD3 이중특이성 항체 요법도 사용하지 않았을 수 있는 대상체를 포함할 수 있다.
- [0276] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 BCMA 결합 분자를 함유하는 임의의 성분에 대해 과민 반응의 이력이 없을 또는 없었을 수 있는 대상체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 제형의 부형제에 대해 과민 반응을 나타내지 않을 또는 나타내지 않았을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 다른 단일클론 항체에 대해 과민 반응을 나타내지 않을 또는 나타내지 않았을 수 있다. 일부 실시형태에서, 과민 반응은 중증 과민 반응이다.
- [0277] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 이전에 치료된 BCMA 표적화 제제로 독성을 경험하지 않았을 수 있는 대상체를 포함할 수 있다.
- [0278] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료되는 질병을 제외하고 어떠한 악성 질병도 갖지 않는 대상체를 포함할 수 있다. 즉, 대상체는 둘 이상의 악성 질환을 갖지 않는 대상체를 포함할 수 있으며, 그 중 하나는 BCMA 결합 분자에 의해 치료되지 않는다.
- [0279] 악성 종양이 이전에 치료되었고 악성 종양의 완전한 반응/관해가 관찰된 경우 몇 가지 예외가 있을 수 있다. 즉, 악성 종양에 대한 이전 치료가 완치였다면. 일부 실시형태에서, 악성종양은 지난 5년 이내에 재발하지 않았다. 일부 실시형태에서, 악성종양은 지난 4년 이내에 재발하지 않았다. 일부 실시형태에서, 악성종양은 지난 3년 이내에 재발하지 않았다. 일부 실시형태에서, 악성종양은 지난 2년 이내에 재발하지 않았다. 일부 실시형태에서, 악성종양은 지난 1년 이내에 재발하지 않았다. 일부 실시형태에서, 악성종양은 지난 6개월 이내에 재발하지 않았다. 다른 예외는 기저 세포 및 편평 세포 피부암을 완전히 절제한 대상체를 포함할 수 있다. 추가 예외는 임의의 유형의 제자리에서 완전히 절제된 암종을 포함할 수 있다. 이러한 상황에서 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료를 받을 수 있다.
- [0280] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 활성 자가면역 질환이 없는 대상체를 포함할 수 있다. BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 자가면역 질환이 있는 것으로 알려지지 않은 대상체를 포함할 수 있다. BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 자가면역 질환이 있는 것으로 의심되지 않는 대상체를 포함할 수 있다.
- [0281] 자가면역 질환에 대한 일부 예외는 백반증, 갑상선 기능 저하증 또는 건선이 있는 대상체에 대해 해당될 수 있다. 대상체가 갑상선 기능 저하증을 가지고 있다면, 대상체는 잔여 갑상선 기능 저하증을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체가 잔여 갑상선 기능 저하증을 갖는 경우, BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 호르몬 대체만을 필요로 한다. 대상체에 건선이 있는 경우, BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 전신 치료

를 필요로 하지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체가 건선을 갖는 경우, 병태는 재발할 것으로 예상되지 않는다. 이러한 상황에서 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료를 받을 수 있다.

[0282] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 금지된 의약으로 치료되지 않은 대상체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 시작 최소 3개월 전에 중단할 수 없는 금지된 의약으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 시작 최소 2개월 전에 중단할 수 없는 금지된 의약으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 시작 최소 1개월 전에 중단할 수 없는 금지된 의약으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 시작 최소 4주 전에 중단할 수 없는 금지된 의약으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 시작 최소 3주 전에 중단할 수 없는 금지된 의약으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 시작 최소 2주 전에 중단할 수 없는 금지된 의약으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 시작 최소 1주 전에 중단할 수 없는 금지된 의약으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 시작 최소 6일 전에 중단할 수 없는 금지된 의약으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 시작 최소 5일 전에 중단할 수 없는 금지된 의약으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 시작 최소 4일 전에 중단할 수 없는 금지된 의약으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 시작 최소 3일 전에 중단할 수 없는 금지된 의약으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 시작 최소 2일 전에 중단할 수 없는 금지된 의약으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 시작 최소 1일 전에 중단할 수 없는 금지된 의약으로 치료받지 않았다.

[0283] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 2등급 이상의 신경병증을 갖지 않는 대상체를 포함할 수 있다.

[0284] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 임의의 이전 요법으로부터 1등급 이상의 잔류 독성 효과를 갖지 않는 대상체를 포함할 수 있다.

[0285] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 형질 세포 백혈병, 및 다발성 골수종 이외의 다른 형질세포양 장애가 없는 대상체를 포함할 수 있다.

[0286] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 성장 인자 지원 없이 1,000/mm³ 초과 절대 호중구 수(ANC)의 임상 실험실 결과를 갖지 않는 대상체를 포함할 수 있다. 이 ANC 수는 치료 시작 1개월 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, ANC 수는 치료 시작 4주 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, ANC 수는 치료 시작 3주 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, ANC 수는 치료 시작 2주 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, ANC 수는 치료 시작 1주 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, ANC 수는 치료 시작 6일 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, ANC 수는 치료 시작 5일 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, ANC 수는 치료 시작 4일 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, ANC 수는 치료 시작 3일 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, ANC 수는 치료 시작 2일 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, ANC 수는 치료 시작 1일 전에 측정할 수 있다.

[0287] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 수혈 지원 없이 75,000 mm³ 미만의 혈소판 수의 임상 실험실 결과를 갖지 않는 대상체를 포함할 수 있다. 이 혈소판 수는 치료 시작 1개월 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈소판 수는 치료 시작 4주 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈소판 수는 치료 시작 3주 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈소판 수는 치료 시작 2주 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈소판 수는 치료 시작 1주 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈소판 수는 치료 시작 6일 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈소판 수는 치료 시작 5일 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈소판 수는 치료 시작 4일 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈소판 수는 치료 시작 3일 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈소판 수는 치료 시작 2일 전에 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈소판 수는 치료 시작 1일 전에 측정할 수 있다.

[0288] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 정상 범위의 상한치(ULN)의 1.5배 초과인 빌리루빈 수준의 임상 실험실 결과를 갖지 않는 대상체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 빌리루빈 수준은 ULN의 1.1배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, 빌리루빈 수준은 ULN의 1.2배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, 빌리루빈 수준은 ULN의 1.3배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, 빌리루빈 수준은 ULN의 1.4배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, 빌리루빈 수준은 ULN의 1.6배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, 빌리루빈 수준은 ULN의 1.7배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, 빌리루빈 수준은 ULN의 1.8배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, 빌리루빈 수준은 ULN의 1.9배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, 빌리루빈 수준은 ULN의 2.0배 초과일 수 있다.

[0289] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 정상 범위의 상한치(ULN)의 3배 초과인 아스파르테이트 아미노트랜

스퍼라제(AST) 수준의 임상 실험실 결과를 갖지 않는 대상체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, AST 수준은 ULN의 1.5배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, AST 수준은 ULN의 2.0배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, AST 수준은 ULN의 2.5배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, AST 수준은 ULN의 3.5배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, AST 수준은 ULN의 4.0배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, AST 수준은 ULN의 4.5배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, AST 수준은 ULN의 5.0배 초과일 수 있다.

[0290] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 정상 범위의 상한치(ULN)의 3배 초과인 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 수준의 임상 실험실 결과를 갖지 않는 대상체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, ALT 수준은 ULN의 1.5배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, ALT 수준은 ULN의 2.0배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, ALT 수준은 ULN의 2.5배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, ALT 수준은 ULN의 3.5배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, ALT 수준은 ULN의 4.0배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, ALT 수준은 ULN의 4.5배 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, ALT 수준은 ULN의 5.0배 초과일 수 있다.

[0291] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 30 ml/분 미만의 계산된 크레아티닌 청소율의 임상 실험실 결과를 갖지 않는 대상체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 계산된 크레아티닌 청소율은 10 ml/분 미만이다. 일부 실시형태에서, 계산된 크레아티닌 청소율은 20 ml/분 미만이다. 일부 실시형태에서, 계산된 크레아티닌 청소율은 40 ml/분 미만이다. 일부 실시형태에서, 계산된 크레아티닌 청소율은 50 ml/분 미만이다. 계산된 크레아티닌 청소율은 임의의 알려진 방법으로 측정할 수 있다. 예를 들어, Cockcroft-Gault 식을 사용하여 크레아티닌 청소율을 계산할 수 있다.

[0292] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 심장 기능이 손상되지 않은 대상체를 포함할 수 있다. BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 임상적으로 유의한 심장 질환을 갖고 있지 않다. 예를 들어, 대상체는 (NYHA 등급 2 이상의) 치료를 요하는, 울혈성 심부전과 같은 임상적으로 유의하고/하거나 조절되지 않는 심장 질환, 조절되지 않는 고혈압 또는 임상적으로 유의한 부정맥을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 ECG 또는 선전성 긴 QT 증후군을 스크리닝할 때 470 msec가 넘는 QTcF를 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 전 3개월 이내에 급성 심근경색증 또는 불안정형 협심증을 갖지 않는다.

[0293] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 활성 감염이 없는 대상체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 전신 요법을 필요로 하는 활성 감염을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 전 1개월 이내에 어떠한 심각한 감염도 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 전 4주 이내에 어떠한 심각한 감염도 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 전 3주 이내에 어떠한 심각한 감염도 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 전 2주 이내에 어떠한 심각한 감염도 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 전 1주 이내에 어떠한 심각한 감염도 갖지 않는다.

[0294] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 POEMS 증후군(다발성 신경병증, 기관비대증, 내분비병증, 단일클론성 단백질, 피부 변화를 갖는 형질 세포 이상)을 갖지 않는 대상체를 포함할 수 있다.

[0295] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 임의의 이전의 동종이계 SCT가 없는 대상체를 포함할 수 있다.

[0296] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 인간 면역결핍 바이러스(HIV 감염)가 없는 대상체를 포함할 수 있다.

[0297] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 활성 B형 간염(HBV) 또는 C형 간염(HCV) 감염이 없는 대상체를 포함할 수 있다. HBV/HCV 요건에 대한 일부 예외는 질병이 항바이러스 요법으로 조절되는 경우 성립될 수 있다. 일부 경우에, 예를 들어 HBV 또는 HCV가 임상적으로 지시된 경우 또는 환자가 HBV 또는 HCV 감염의 병력이 있는 경우 HBV/HCV를 검사한다.

[0298] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 치료 기간 동안 감염성 질병에 대한 생백신을 사용하지 않을 대상체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 개시 2주 이내에 어떠한 생백신도 사용하지 않을 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 개시 3주 이내에 어떠한 생백신도 사용하지 않을 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 개시 4주 이내에 어떠한 생백신도 사용하지 않을 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 개시 1개월 이내에 어떠한 생백신도 사용하지 않을 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 개시 2개월 이내에 어떠한 생백신도 사용하지 않을 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 개시 3개월 이내에 어떠한 생백신도 사용하지 않을 것이다.

[0299] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 치료 전에 세포독성 또는 소분자 표적화된 항종양제 또는 임의의 실험 요법으로 치료되지 않은 대상체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료를

개시하기 전 1개월 이내에 세포독성 또는 소분자 표적화된 항종양제 또는 임의의 실험 요법으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료를 개시하기 전 4주 이내에 세포독성 또는 소분자 표적화된 항종양제 또는 임의의 실험 요법으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료를 개시하기 전 3주 이내에 세포독성 또는 소분자 표적화된 항종양제 또는 임의의 실험 요법으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료를 개시하기 전 2주 이내에 세포독성 또는 소분자 표적화된 항종양제 또는 임의의 실험 요법으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료를 개시하기 전 1주 이내에 세포독성 또는 소분자 표적화된 항종양제 또는 임의의 실험 요법으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료를 개시하기 전 10반감기 이내에 세포독성 또는 소분자 표적화된 항종양제 또는 임의의 실험 요법으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료를 개시하기 전 7반감기 이내에 세포독성 또는 소분자 표적화된 항종양제 또는 임의의 실험 요법으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료를 개시하기 전 5반감기 이내에 세포독성 또는 소분자 표적화된 항종양제 또는 임의의 실험 요법으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료를 개시하기 전 4반감기 이내에 세포독성 또는 소분자 표적화된 항종양제 또는 임의의 실험 요법으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료를 개시하기 전 3반감기 이내에 세포독성 또는 소분자 표적화된 항종양제 또는 임의의 실험 요법으로 치료받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 BCMA 결합 분자로 치료를 개시하기 전 2반감기 이내에 세포독성 또는 소분자 표적화된 항종양제 또는 임의의 실험 요법으로 치료받지 않았다.

- [0300] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 치료 시작 전 2주 이내 조혈 콜로니-자극 성장 인자(예를 들어, G-CSF, M-CSF), 트롬보포이에틴 모방체 또는 적혈구계 자극제의 개시를 갖지 않은 대상체를 포함할 수 있다. 어떤 경우에는, 개시가 치료 시작 전 1개월 내에 발생하지 않았다. 어떤 경우에는, 개시가 치료 시작 전 4주 내에 발생하지 않았다. 어떤 경우에는, 개시가 치료 시작 전 3주 내에 발생하지 않았다. 어떤 경우에는, 개시가 치료 시작 전 1주 내에 발생하지 않았다.
- [0301] 대상체가 BCMA 결합 분자의 치료전 2주 넘게 트롬보포이에틴 모방체를 투여받았고 대상체가 안정 용량에 있는 경우, 이들은 BCMA 결합 분자를 투여받을 수 있다.
- [0302] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 GM-CSF를 받지 않은 대상체를 포함할 수 있다.
- [0303] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 감염 예방을 위해 제공된 정맥내 IG 주입을 받지 않은 대상체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, IG 주입은 BCMA 결합 분자로 치료를 시작하기 3개월 전에 종료되어야 한다. 일부 실시형태에서, IG 주입은 BCMA 결합 분자로 치료를 시작하기 2개월 전에 종료되어야 한다. 일부 실시형태에서, IG 주입은 BCMA 결합 분자로 치료를 시작하기 1개월 전에 종료되어야 한다. 일부 실시형태에서, IG 주입은 BCMA 결합 분자로 치료를 시작하기 4주 전에 종료되어야 한다. 일부 실시형태에서, IG 주입은 BCMA 결합 분자로 치료를 시작하기 3주 전에 종료되어야 한다. 일부 실시형태에서, IG 주입은 BCMA 결합 분자로 치료를 시작하기 1주 전에 종료되어야 한다.
- [0304] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 악성 종양 또는 징후가 있는 CNS 전이, 또는 국소 CNS-유도 요법(예컨대, 방사선 요법 또는 수술), 또는 치료 시작 전 2주 이내에 코르티코스테로이드의 용량을 증량시키는 것을 필요로 하는 CNS 전이의 존재에 의해 활성 중추신경계(CNS) 관련이 있는 대상체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, CNS 문제는 치료 시작 3개월 전에 발생하지 않아야 한다. 일부 실시형태에서, CNS 문제는 치료 시작 2개월 전에 발생하지 않아야 한다. 일부 실시형태에서, CNS 문제는 치료 시작 1개월 전에 발생하지 않아야 한다. 일부 실시형태에서, CNS 문제는 치료 시작 4주 전에 발생하지 않아야 한다. 일부 실시형태에서, CNS 문제는 치료 시작 3주 전에 발생하지 않아야 한다. 일부 실시형태에서, CNS 문제는 치료 시작 1주 전에 발생하지 않아야 한다.
- [0305] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 BCMA 결합 분자를 사용한 치료를 방해할 가능성이 있는 임의의 심각한 의학적 또는 정신병적 질병을 갖고 있는 대상체를 포함할 수 있다.
- [0306] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 임신 또는 양육 중(수유 중)이 아닌 대상체를 포함할 수 있다. 임신은 수정 후 및 임신 종결까지의 여성의 상태로 규정될 수 있으며, 양성 hCG 실험실 시험에 의해 확인된다.
- [0307] BCMA 결합 분자로 치료될 수 있는 대상체는 연구 약물의 투여 중 및 마지막 투여 후 6개월 동안 한 가지 매우 효과적인 방법을 포함한 효과적인 피임 방법(예를 들어, 2개)을 사용하지 않는 한, 일부 실시형태에서, 가임 여

성이 아니다. 가임 여성은 생리학적으로 임신할 수 있는 모든 여성으로 정의할 수 있다. 여성은 적절한 임상 프로파일(예컨대, 적절한 연령, 혈관운동 증상의 이력)을 나타내는 12개월의 자연스러운(자발적인) 무월경을 나타냈거나 적어도 6주 전에 (자궁적출술과 함께 혹은 단독으로) 외과적 양측 난소절제술, 전체 자궁적출술 또는 난관 결찰술을 받은 경우, 폐경이며 가임이 아닌 것으로 간주될 수 있다. 난소절제술 단독의 경우, 여성의 생식 상태가 추적조사 호르몬 수준 평가를 통해 확인한 경우에만 가임이 아닌 것으로 간주된다.

[0308] 매우 효과적인 피임 방법에는 완전한 금욕, 여성 불임, 남성 불임, 및 경구, 주사 또는 이식 호르몬 피임 방법의 사용 또는 자궁내 장치(IUD) 또는 자궁내 시스템(IUS) 배치, 및 유사한 효능(1% 미만의 실패율)을 갖는 다른 형태의 호르몬 피임법(예를 들어, 호르몬 질 고리 또는 경피 호르몬 피임법)의 사용이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 다른 효과적인 피임 방법에는 살정제가 포함된 콘돔 또는 폐쇄 캡(격막 또는 자궁경부/볼트 캡)과 같은 차단 피임법이 있다. (예를 들어, 거품, 젤, 필름, 크림 또는 질 좌약).

[0309] 금욕과 관련하여, 주기적 금욕(예를 들어, 달력법, 배란법, 증상체온법, 배란후법) 및 제외사정은 허용되는 피임법이 아니다.

[0310] 여성 불임 수술과 관련하여, 예로는 연구 치료를 받기 최소 6주 전에 (자궁적출술을 포함하거나 포함하지 않는) 외과적 양측 난소절제술, 전자궁적출술 또는 난관 결찰술이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 난소절제술 단독의 경우, 추적조사 호르몬 수준 평가를 통해 여성의 생식 상태를 확인한 경우에 한한다.

[0311] 남성 불임수술의 경우, 선별검사를 받기 최소 6개월 전에 이루어져야 한다. 여성 대상체의 경우, 정관절제술을 받은 남성 파트너가 해당 대상체의 유일한 파트너여야 한다.

[0312] 경구 피임법의 사용과 관련하여, 일부 실시형태에서, 여성은 BCMA 결합 분자로 치료를 시작하기 전에 최소 3개월 동안 동일한 알약에 대해 안정적이어야 한다.

[0313] 11. 실시예

[0314] 11.1. 실시예 1: BSBM3의 확인

[0315] BCMA는 혈장 세포, 및 다른 B 세포 악성종양, 특히 다발성 골수종에서 발현된 세포 표면 수용체이다. 효과적인 의약품 개발을 위해, 비임상적인 약물동태학적 및 독성학적 연구의 목적을 위해 모델 비인간 영장류 중, 예컨대 시아노몰거스 마카크에서 인간 항원 및 상응하는 항원 둘 다와 상호-반응성인 항체를 갖는 것이 고도로 바람직하다.

[0316] 인간 및 시아노몰거스 BCMA 둘 다와 교차-반응성인 항체를 확인하기 위해, 인간 항체 단편을 포함하는 나이트 파지 라이브러리를 재조합 인간 및 시아노몰거스 BCMA 항원에 대해 4회 패닝했다. 대략 400개의 단일 파지 콜로니를 4회차의 패닝으로부터 선별하고, 9개의 고유한 클론을 선택하여 파지 ELISA용 파지로 증폭하고 구제했다. 클론은 인간 및 시아노 BCMA에 대한 친화도에 대해 분석되었다.

[0317] 클론 중 하나는 효모 표면 scFv의 형태로 친화 성숙을 거쳤다. 여러 라운드의 친화도 스크리닝 후, 성숙된 항-BCMA 폴을 이중이량체 이중특이성 항체 형식(도 1)으로 클로닝하고, HEK 293 세포에서 발현시키고, 종양 세포에서 BCMA에 결합하는 능력 및 Jurkat NFAT 루시퍼라제(JNL) 리포터 검정을 이용하여 표적-의존적 방식으로 T-세포를 활성화하는 능력에 대해 시험하였다.

[0318] 이들 검정으로부터 본원에서 BSBM3으로 지칭되는 이중특이성 결합 분자가 확인되었다. BSBM3의 서열은 하기 표 1에 나타내었다.

[0319] [표 1]

BSBM3 서열		
설명	SEQ ID NO	서열
HC BCMA 아암	1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYG MHWVRQAPGKGLEWVAVISYTGSKNYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSG YALHDDYYGLDVWGQGLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVK HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCD VSGFYPDSIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWEQGVDFSCVMHEALHNH YTKQSLSLSPGK
DNA HC	4	CAAGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGAGGGGGAGT CGTGACGCTGGACGCTCCCTGAGACTGTCTCT GTGCGGCTTCGGGATCACTGTGTCCAGCTAC GGCATGCATTGGGTCCGCCAAGCACCAGGAAA AGGCCTGGAGTGGGTGGCGGTATCTCCTACA CCGGCTCAACAAGTACTACGCCGACAGCGTG AAGGGCCGGTTCACCATTTCAAGGGACAACCTCC AAGAATACCTGTATCTGCAAAATGAACCTCGTG CGGGCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGG TGGCTCCGGTTACGCCCTGCACGATGACTACTA CGGGCTCGATGTCTGGGGACAGGGGACGCTCG TGAAGTGTCTCGGCTAGCACCAGGGGCCCG TCAGTGTTCCTCTGGCCCCAAGCTCCAAGTCC ACCTCCGGTGGTACAGCCGCGTTGGGATGCTT GGTCAAGGACTACTTTCCGAACCCGTGACCGT GTCCTGGAACCTCGGCCGCCCTGACTAGCGGAG

[0320]

BSBM3 서열		
설명	SEQ ID NO	서열
		TGCACACCTTCCCGCTGTGCTGCAGTCTAGCG GGCTGTATTCCTCTCGTCCGTGGTCACCGTGC CGTCTCATCCCTGGGAACCCAGACCTACATTT GCAACGTGAACCAACCAAGCCGTACAGACCAAG GTGGACAAAGAGGTGGAGCCGAAGTCTGCGA CAAGACCCATACTTGTCTCTTGGCCCGCTCC ACCTGTGGCGGGACCTTCCGTGTTCTTTTCC GCCGAAGCCGAAGGACACTCTGATGATCTCGC GGACTCCCAGAGTCACTTGCCTGGTGGTGAC GTCAAACACGAAGATCCCGAGGTCAAGTTCAAT TGGTACGTGGACGGGGTGAAGTCCACAACGC CAAGACTAAGCCGCGCGAGGAAGAGTACAATT CCACTTACCGGGTCTGTCTGGTGTGACTGTG CTGCATCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAGTA CAAGTGCAAAGTGTGCAACAAGGCCCTGCCTG CACCATCGAAAAAGACCATTAAGCAAGGCAAGG GCCAGCCGAGAGAAACCCCAAGTCTACACTCTG CCACCATCCCGCGAAGAAATGACCAAGAACCA GTGTCGCTGACGTGCGACGTGTCTGGGATTCTA CCCGTCCGATATTGCCGTGGAATGGGAGAGCG ACGGCCAAACCCGAGAACAACTACAAGACTACCC CCCCGTCTTGGATTCCGATGTTCTCTTCTCC TGTAAGCAAGCTGACCGTGGATAAGTCCCGAT GGGAGCAGGGCGATGTGTTCTGCTGCTCCGTG ATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTATACCCAG AAGTCACTGTCTGCTGAGCCCTGGGAAG
LC BCMA 아암	2	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNY VSWYQQHPGKAPKLMYDVSNNLRGVSNRFSGS KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALYVF GSGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSQCQVTHEG STVEKTVAPTECS
DNA LC	5	CAGTCGGCGCTGACTCAGCCCGCATCCGTGAG CGGTTACCGGGGACAGAGCATACCATTTCTCTG CACCAGAACCTCAAGCGACGTGGCGGCTACA ACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCAGGGA AAGGCCCCAAAGCTCATGATCTACGACGTGTCC AATAGACTGCGGGGAGTGTCCAACCGTTCTC GGGAAGCAAAATCCGGCAACACTGCTTCCCTGA CCATCAGCGGACTCCAGGCCAAGATGAGGCC GACTACTACTGCTCATCTACACGTCTCTTCCG GCGCTTTACGTGTTCCGGTCCGGGACCAAGGT CACCCTCTGGGCCAACCTAAGGCGGCGCCCT CAGTGACCTGTTCCTCCGTCTGCTGAAGAAC TCCAGGCCAACAGGCCACCCCTCGTGTGCTG ATTTCGGACTTCTACCCGGGAGCCGCTCACTGTG

[0321]

BSBM3 서열		
설명	SEQ ID NO	서열
		GCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCAGTGAAGGC CGGCGTGGAACCTACACCCCGTCCAAGCAGT CCAACAATAAGTACGCAGCCAGCTCCTACCTGT CCCTGACCCCGAACAATGGAAGTCACACAGAT CCTACTCCTGTCAAGTACCCACGAGGGCAGC ACTGTCGAAAAGACCGTGGCACCAGTGAAGT CTCG
CD3 아암	3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSV KGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR HGNFGDSYVSWFAYWGQGLVTVSSGKPGSGK PGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSTLTVSPGGTVTL TCGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGT NKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD YYCALWYSNHWVFGGGTKLTLEPKSSDKTHTC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCV VVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALP APIETKISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMKNQV KLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
DNA CD3	6	GAAAGTCAGCTTGTGGAGTCCGGGGGAGGATT GGTCCAACCCGGTGGCTCGCTGAGGCTGAGTT GCGCCGCTTCGGGGTTACCTTCAGCACCTAC GCTATGAACTGGGTGACAGCGCCCTGGAAA GGGTTTGGAGTGGGTGCGGACGCATCCGGTCCA AGGCCAACAACTACGCGACTTACTATGCCGACT CGGTCAAGGGACGGTTACCATCTCCCGGGAC GACAGCAAGAACACCCCTGTACCTCCAAATGAAC TCCCTTCGGGCCGAAGATACCGCCGTGTACTAC TGCGTGAGACACGGCAACTTCGGCGACTCCTA CGTGTCTGTGTTGCCTACTGGGGCCAGGGTA CTCTCGTGACCGTGTATCAGGAAAGCCAGGCT CGGGGAAAGCCTGGCTCCGGAAGCCTGGGAG CGGAAAGCCGGGATCGCAGGCTGTGGTCACCC AGGAACCTCCCTGACTGTGTCCCGGGAGGA ACCGTGACACTGACTTGTGGCAGCTCCACCGG AGCCGTGACCACTCCAACTACGCCAACTGGG TGACGAAAAAGCCAGGAAAGTCCCTAGGGGG CTGATCGGTGGCACGAACAGCGGGCACCTGG AGTGCCCTGCCGATTCTCGGGTAGCCTGCTGG GGGGAAAAGCCGCCCTGACCAATTCGGGCGCT CAGCCAGAGGACGAAGCCGACTATTACTGCGC ACTCTGGTACTCCAACCACTGGGTGTTCTGGTGG AGGCACCAAGCTGACCGTGTGGAGCCAAAGT CAAGCGACAAACTACACTTGCCTCCCTGTTTC CGGCTCCTCCTGTGGCTGGTCCCTCCGTTTC CTCTTCCCGCCGAAGCCGAAGGACACCTCAT

[0322]

BSBM3 서열		
설명	SEQ ID NO	서열
		GATTTCCCGACGCCCGAAGTCACTTGTGTGGT GGTCGATGTGAAGCATGAGGACCCCGAAGTGA AGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTC CACAACGCCAAGACCAAGCCGCGCAAGAACA GTACAACAGCACCTACCGCGTGTGAGCGTGC TCACCGTGTCCACCAAGATTGGCTGAACGGAA AGGAGTACAAGTGCAAAAGTGTCCAACAAGGCC CTTCCTGCACCTATTGAAAGACTATTAGCAAG GCCAAGGGACAGCCCGCGAACCTCAAGTGA CACTCTGCCGCCGTCCAGAGAGCAGATGACCA AAAACCAAGTCAAGCTCACTTGTCTCGTGAAGG GCTTCTACCCGTCCGATATCGCGTCAAGTGG GAGTCAAAAGCGCCAGCCGAGAACAACTACAA GACTACCCACCGGTGCTTGAAGTCCGACGGTT CGTTCTTTCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACA AGTCCCGGTGGCAGCAAGGGAATGTGTTCAAG TGCTCCGTGATGCACGAAGCCCTGCATAACCAC TACACCCAGAAGTCGCTCAGCCTGTCCCTGGA AAA

[0323]

[0324]

BSBM3의 활성을 다발성 골수종의 치료를 위한 개발에서의 BCMA-CD3 이중특이성 항체인, ch2B4_C29의 활성과 비교하였다(WO2016/0166629 참조). KMS11 및 PBMC/T 세포 동시배양 연구로부터의 2가 BSBM3 및 h2B4_C29에 의한 예비 데이터는 2가 BSBM3이 h2B4_C29보다 더 낮은 수준의 사이토카인 유도를 매개한다는 것을 나타내고(데이터는 표시되지 않음), 이는 BSBM3으로 치료된 환자가 h2B4_C29로 치료된 환자와 비교하여 사이토카인 방출 증후군의 위험이 감소할 수 있다는 것을 제시한다. 예비 데이터는 또한 KMS11 세포의 존재 하에 h2B4_C29에 의해 활성화된 T 세포가 2가 BSBM3에 의해 활성화된 T 세포보다 더 많은 TCR 하향조절을 매개한다는 것을 나타내고(데이터는 표시되지 않음), 이는 BSBM3이 h2B4_C29보다 더 지속적인 항암 활성을 나타낼 수 있다는 것을 제시한다. 또한, KMS11 이중이식 모델에서, 일부 예비 데이터는 BSBM3(및 h2B4_C29)이 EngMab 및 Janssen으로부터의

BCMA-CD3 이중특이성 분자와 비교하여 더 높은 항종양 활성을 갖는다는 것을 제시한다.

11.2. 실시예 2: BSBM3의 특성

BSBM3은 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포에서 생산되었으며, IgG1 이소타입 서브클래스에 속한다. 도 1에 도시된 바와 같이, BSBM3은 BCMA를 표적으로 하는 Fab 도메인, CD3을 표적화하는 단일쇄 Fv(scFv) 도메인을 가지며, Fc 도메인은 변형되지 않은 FcRn(신생아 Fc 수용체) 친화도로 인해 IgG-유사 생체내 지속성을 부여한다. BSBM3의 Fc 도메인은 인간 Fc γ 수용체에 대한 결합을 제거하고 FcR(Fc 수용체)-매개 가교를 통한 비선택적 T 세포 활성화의 위험을 줄이는 치환을 포함한다. BCMA 및 CD3에 대한 친화도는 표 2에 요약되어 있다. 다발성 골수종(MM) 세포의 BCMA 및 T 세포의 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 CD3 소단위체와 동시에 BSBM3의 다중 분자의 결합이 TCR 가교 및 세포융해성 면역 시냅스의 형성을 유도하여 T 세포의 활성화와 MM 세포의 특이적인 용해를 초래한다.

[표 2]

항원	평균 KD (M)	표준 편차 (M)
인간 BCMA-Fc	2.01E-10	2.40E-11
시아노 BCMA-Fc	1.29E-09	1.79E-10
마우스 BCMA-Fc	1.15E-09	8.00E-11
인간 CD3-비오틴	8.78E-09	3.83E-09

데이터는 3개의 생물학적 복제에서의 평균 및 SD로 표시된다.

11.3. 실시예 3: 비-임상 약리학(시험관내)

BSBM3의 활성은 BCMA+ 골수종 세포주 KMS11 및 건강한 공여자 T 세포와의 시험관내 공동배양 시스템에서 특성화되었다. BSBM3은 1 nM 이상의 농도에서 T 세포 증식 및 사이토카인 분비를 유도했다(도 2). 일관되게, BSBM3은 농도-의존적 방식으로 KMS11에 대한 강력한 재지향된 T 세포 세포독성(RTCC)을 매개하였다(도 2). 대조적으로, 비-표적화 대조군 항체 NT-CD3(동일한 항-CD3 scFv를 갖지만 항-BCMA Fab 대신 비-표적화 Fab를 가짐)은 T 세포 증식 또는 KMS11 세포의 상당한 사멸을 유도하지 않았으며, 이는 종양 세포의 BCMA에 대한 특이적 결합이 T 세포 활성화 및 세포독성에 필요함을 가리킨다. 이러한 데이터는 BSBM3이 BCMA+ 세포의 존재 하에 T 세포를 강력하고 특이적으로 활성화하여, 표적 세포의 특이적 사멸을 초래할 수 있음을 시사한다.

BSBM3의 활성에 대한 가장 민감한 관독값으로 시험관내 분석을 확인하기 위해, EC30 값은 각각 9개의 생물학적 복제로 수행된 다양한 분석에서 계산되었다. (3명의 건강한 공여자로부터의 T-세포는 개별적으로 3개의 독립적인 실험으로 반복하여 시험하였다; 도 3). MM 세포의 특이적인 용해를 검출하는 재지향된 T-세포 세포독성(RTCC) 검정은 가장 민감하고 재현 가능한 EC30 값을 보여주었다. 따라서, 시작 용량을 알려주는 최소 예상 생물학적 효과 수준(MABEL)은 RTCC 분석으로부터의 EC30 값을 기반으로 계산되었다.

BCMA는 γ -세크레타제에 의해 그의 막관통 도메인 내에서 프로테아제 절단을 겪는 것으로 나타났으며, 이는 리간드 APRIL을 중화시키는 미끼 역할을 하는 가용성 인자(여기에서 가용성 BCMA로 지칭됨)로서 그의 세포의 도메인의 배출을 유도한다(Laurent 2015). 가용성 BCMA의 평균 혈청 수준은 건강한 대상체에서 39 ng/mL, 무증상 골수종 대상체에서 89 ng/mL, 새로 진단된 MM 대상체에서 506 ng/mL로 보고되었다(문헌[Ghermezi *et al.*, 2017, Haematologica. 102(4): 785-795]). 대상체의 혈액 및 골수에 있는 가용성 BCMA는 BSBM3에 결합하고 그의 활성을 방해할 가능성이 있다. 예상대로, 30, 100 또는 300 ng/mL 가용성 BCMA의 존재 하에, BSBM3에 대한 EC30은 각각 6, 15 및 41배 증가했다(도 4). 활성 및 치료되지 않은 MM이 있는 대상체의 93%가 그의 혈청에서 107.6 ng/mL 초과 배출 BCMA를 가지고 있기 때문에(문헌[Ghermezi *et al.*, 2017, Haematologica 102(4):785-795]), 100 ng/mL 가용성 BCMA를 포함하는 RTCC 분석은 대상체에서 BSBM3의 활성을 더 잘 나타낸다. 따라서, MABEL 접근법을 사용하여 시작 용량을 계산할 때 0.753 ng/mL(100 ng/mL 가용성 BCMA 포함)의 EC30을 고려했다. 이는 CD3-유도된 이중-특이성 항체에 대하여 문헌[Saber *et al.*, 2017, Regul Toxicol Pharmacol; 90:144-152]에 설명된 접근 방식과 일치한다.

11.4. 실시예 4: 비-임상 약리학(생체내)

건강한 공여자로부터 인간 PBMC로 입양 전달된 면역저하된 NSG 마우스에서 KMS11 이중이식 모델을 사용하여 BSBM3의 생체내 활성을 평가하였다(도 5). 루시페라제를 과발현하도록 KMS11 세포를 조작하였으며, 이는 생물발

광 강도(BLI)에 의한 중양 부담 측정을 가능하게 했다. 0.3 mg/kg 이상의 용량으로 BSBM3으로 처리한 마우스는 2명의 다른 건강한 공여자로부터의 PBMC를 개별적으로 사용한 3개의 독립적인 실험에서 강력한 중양 거부 반응을 보였다(데이터).

[0336] KMS11 이종이식을 사용하여 입양 전달된 모델은 BSBM3에 대한 작용 기전에 대한 지원을 제공했다. 그러나, 분리 시 공여자 PBMC에서 T 세포에 비해 활성화 마커의 극적으로 더 높은 발현에 의해 나타난 바와 같이 입양 전달된 인간 T 세포가 과활성이기 때문에 항-MM 활성을 과도하게 예측할 가능성이 있다(표시된 데이터; 문헌[Ali *et al.*, 2012, PLoS ONE; 7(8): e44219]). 따라서, 이 모델에서 BSBM3의 항-MM 활성을 입증한 용량은 대상체에게 직접 번역할 수 없다.

[0337] 11.5. 실시예 5: 비임상 약동학 및 대사

[0338] 비결합 중에서 BSBM3의 약동학(PK)을 조사하기 위해, NSG 마우스 PK 연구를 인간 말초혈액 단핵 세포(PBMC)를 갖고 및 갖지 않고 수행했다. 농도-시간 플롯은 비결합 종의 단일클론 항체에 대해 예상되는 바와 같이 혈청 수준의 이중-지수 감소를 보여주었다. 인간 PBMC로 인간화된 NSG 마우스에서 AUClast에 의해 측정된 노출은 PBMC 미경험 마우스에서보다 낮았다. 마지막 시점에서, 비선형 제거는 예상되는 표적 매개 약물 배치(TMDD)를 나타내는 것이 분명해졌다.

[0339] BSBM3은 시아노몰거스 원숭이에서 두 표적(BCMA 및 CD3)에 결합하므로, BSBM3의 독성 동태 프로파일은 단일 용량 비-GLP 독성 연구(데이터는 표시되지 않음) 및 4주 GLP 독성 연구(데이터는 표시되지 않음)에서 조사되었다. 단일-용량 연구에서, AUClast에 의해 측정된 BSBM3에 대한 노출은 0.3, 1 및 3 mg/kg의 테스트 용량에 걸쳐 용량 비례 방식으로 증가하는 것으로 결정되었다. 투여된 5마리 동물 중 1마리(0.3 mg/kg 투여량)가 항-약물 항체(ADA)를 갖는 것으로 확인되었다.

[0340] 4주 시아노몰거스 원숭이 GLP 독성 연구에서, 동물은 매주 5회 1, 3 및 10 mg/kg의 BSBM3을 정맥내(i.v.) 주사 받았다. 정맥내 주사 후, BSBM3에 대한 최대 노출은 투여 후 0.667 내지 4.17시간, 즉 투여 후 첫 번째 시점에서 관찰되었다. Cmax 및 AUC0-tau(tau=7일)로 측정한 BSBM3에 대한 노출은 1~10 mg/kg의 용량 범위에서 대략 용량-비례 방식으로 증가했으며, 두 성별 모두에서 유사했다. 축적은 모든 용량 수준에서 4주 정맥내 투여 후 대략 1.5 내지 1.9배(AUC0-tau 기준)였다. 유의미한 성별 차이는 관찰되지 않았다. ADA는 연구의 주요 부분에서 28일째에 검출되었다(24마리의 처리된 동물 중 1마리, 1 mg/kg 용량). 연구의 6주 회복 부분 동안, ADA는 57일(6마리의 처리된 동물 중 1마리, 3 mg/kg 용량) 및 71일(6마리의 처리된 동물 중 2마리, 대조군)에 검출되었다. 데이터는 TK에 대한 ADA의 유의미한 영향이 없었을 가능성이 있음을 시사한다. ADA는 대조군 동물에서 검출되지 않았다.

[0341] 11.6. 실시예 6: 비-임상 독성학

[0342] BSBM3의 안전성은 시험관내 및 생체내 연구에서 조사되었다. 생체 내 연구는 BSBM3에 대해 약리학적으로 관련된 종으로 확인된 시아노몰거스 원숭이에서 수행되었다.

[0343] 안전성 약리학 연구 결과에 따르면 중추신경계(CNS), 호흡기 및 심혈관계의 바이탈 기능에 대한 BSBM3의 위험은 낮다. 일반적으로, 생체 내 연구 결과는 말초혈액, 골수 및 조직 B 세포 및 형질 세포 감소의 BSBM3-관련 예상 약리학 및 특정 혈청 사이토카인의 투여 후 급성 증가 및 보다 지속적인 혈액 및 조직 T-세포 활성화와 일치했다. 장-관련 림프 조직(GALT), 림프절 및 비장(B 세포 영역)에서 림프구의 고갈은 GLP 연구의 모든 BSBM3 용량 수준에서 관찰되었다. 회복 단계에서 이들 기관의 림프구 증식은 재생 과정과 일치했다. 또한, 혼합 세포 면역-염증성 병변이 다양한 기관(즉, 위장관(GIT), 간, 비장, 심장, 신장, 폐)에서 관찰되었으며, 때때로 감염원과 연관되었다.

[0344] GLP 연구에서 가장 높은 비심각 독성 용량(HNSTD)은 1 mg/kg으로 확인되었다.

[0345] 11.7. 실시예 7: 임상 연구

[0346] 도 6에 도시된 스키마에 따른 임상 시험은 IMiD(예를 들어, 레날리도마이드 또는 포말리도마이드), 프로테아좀 억제제(예를 들어, 보르테오미드, 카르필조미드), 및 항-CD38 제제(예를 들어, 다라투무맙)를 포함한 2개 이상의 표준 치료(SoC) 라인을 받은 다발성 골수종 대상체에서 BSBM3의 안전성 및 효능을 결정하기 위해 수행되었으며, 각 요법에 대해 재발성 및/또는 불응성이다.

[0347] 이 연구는 용량 증량 부분 및 뒤따르는 확장 부분으로 구성된다.

[0348] 이것은 IMiD(예를 들어, 레날리도마이드 또는 포말리도마이드), 프로테아좀 억제제(예를 들어, 보르테오미드, 카르필조미드), 및 항-CD38 제제(예를 들어, 다라투무맙)를 포함한 2개 이상의 표준 치료(SoC) 라인을 받고 국제 골수종 연구 그룹(IMWG) 기준에 따라 질병 진행에 대한 문서화된 증거를 갖고 각 요법에 대해 재발성 및/또는 불응성이거나, 불내성이고, 임상적 이점을 제공하는 것으로 알려진 다른 요법으로 치료할 자격이 없는 다발성 골수종 대상체에서 BSBM3(본 개시내용 전체에 기술된 바와 같이 BCMA 및 CD3에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체)의 안전성 및 효능을 결정하기 위한 FIH, I상, 다기관, 공개-라벨 연구이다.

[0349] 11.7.1. 포함 기준

[0350] 시험에 포함된 대상체는 다발성 골수종 진단을 받았고, 가능하다면, IMiD(예를 들어, 레날리도마이드 또는 포말리도마이드), 프로테아좀 억제제(예를 들어, 보르테오미드, 카르필조미드) 및 항-CD38 제제(예를 들어, 다라투무맙)를 포함한 2개 이상의 표준 치료(SoC) 요법을 받았으며, 질병 진행의 문서화된 증거(IMWG 기준)와 함께 각 요법에 대해 재발성 및/또는 불응성이거나, 불내성이며, 조사자에 의해 결정된 바와 같이 (이전에 자가 골수 이식, BCMA CAR-T 또는 BCMA-ADC 요법을 받았고 그렇지 않으면 포함 기준을 충족하는 대상체가 이 연구에 적합함) 임상적 이점을 제공하는 것으로 알려진 다른 요법으로 치료할 자격이 없어야 하며; 스크리닝 시 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태가 2 이하이고; 다음 3가지 측정치 중 적어도 하나에 의해 정의된 측정 가능한 질병을 갖는다: (i) 혈청 M-단백질 ≥ 1.0 g/dL; (ii) 소변 M-단백질 ≥ 200 mg/24시간; 또는 (iii) 무혈청 경쇄(sFLC) > 100 mg/L의 관련 FLC.

[0351] 11.7.2. 배제 기준

[0352] 다음 기준 중 임의의 것을 충족하는 대상체는 이 연구에 포함될 자격이 없다: 용해성 골 병변 또는 형질세포종에 대한 국소 방사선 요법을 제외한 연구 약물의 첫 번째 투여 전 14일 이내의 방사선 요법; 연구 약물의 첫 번째 투여 전 2주 이내에 대수술; 전신 만성 스테로이드 요법(10 mg/일 이상의 프레드니손 또는 등가물)의 사용 또는 연구 치료제의 첫 번째 투여 후 7일 이내에 임의의 면역억제 요법(국소, 흡입, 비강 또는 안과용 스테로이드는 허용됨); BCMAxCD3 이중특이성 요법의 이전 사용; 임의의 면역억제제(상기 기재된 바와 같은 스테로이드 제외)로 전신 치료를 받고 있는 대상체; 연구 약물(들) 및 기타 mAb 및/또는 이의 부형제의 임의의 성분에 대한 중증 과민 반응의 이력; 이전 BCMA 표적 제제에 대한 독성이 있는 대상체; 이 연구에서 치료되는 것 이외의 악성 질환. (이 배제에 대한 예외는 다음을 포함한다: 치유적 치료를 받았고 연구 치료 전 2년 이내에 재발하지 않은 악성 종양; 완전히 절제된 기저 세포 및 편평 세포 피부암, 모든 유형의 완전 절제된 암종); 백반증, 호르몬 대체만 필요한 잔여 갑상선 기능 저하증, 전신 치료가 필요하지 않은 건선 또는 재발하지 않을 것으로 예상되는 병태가 있는 대상체 이외의 활성, 알려진 또는 의심되는 자가면역 질환; 치료 시작 최소 1주일 전에 중단할 수 없는 금지 약물로 현재 치료를 받고 있는 대상체; 등급 ≥ 2 신경병증 및 등급 ≤ 1 또는 기준선으로 해결되어야 하는 이전 요법으로부터의 잔류 독성 효과가 있는 대상체; MM 이외의 형질 세포 백혈병 및 기타 형질 세포양 장애가 있는 대상체; 다음 임상 실험실 결과 중 하나: (i) 치료 시작 전 7일 이내에 성장 인자 지원 없이 절대 호중구 수(ANC) $< 1,000/\text{mm}^3$; (ii) 치료 시작 전 7일 이내에 수혈 지원 없이 혈소판 수 $< 75,000/\text{mm}^3$; (iii) 빌리루빈 $>$ 정상 범위의 상한치(ULN)의 1.5배; (iv) 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) $>$ ULN의 2.5배; (v) Cockcroft-Gault 식에 따른 크레아티닌 청소율 < 30 ml/분; (vi) 손상된 심장 기능 또는 임상적으로 중요한 심장 질환; 연구 약물의 첫 번째 투여 전 2주 이내에 전신 요법을 필요로 하는 활동성 감염 또는 기타 중증 감염; POEMS 증후군(다발신경병증, 기관비대증, 내분비병증, 단일 클론성 단백질, 피부 변화를 동반한 형질세포 이상); 연구에 대한 사전 동의에 서명하기 전 임의의 시점의 사전 동종 SCT; 인간 면역결핍 바이러스(HIV 감염); 활동성 B형 간염(HBV) 또는 C형 간염(HCV) 감염; 연구 치료 개시 후 4주 이내에 감염성 질환(예를 들어, 인플루엔자, 수두, 폐렴구균)에 대한 생백신의 사용; 연구 치료제의 첫 번째 투여 전, 14일 또는 5 반감기 중 더 짧은 기간 내에 세포독성 또는 소분자 표적 항종양제 또는 임의의 실험 요법을 사용한 치료; 연구 치료 시작 전 2주 이내에 조절 콜로니-자극 성장 인자(예를 들어, G-CSF, M-CSF), 트롬보포이에틴 모방체 또는 적혈구 자극제의 시작; 악성종양 또는 증상이 있는 CNS 전이의 존재, 또는 국소 CNS-유도 요법(예컨대 방사선 요법 또는 수술)이 필요한 CNS 전이의 존재, 또는 치료 시작 전 2주 이내에 코르티코스테로이드의 용량 증가에 의한 활성 중추 신경계(CNS) 침범; 이 임상 연구 참여를 방해할 수 있는 심각한 의학적 또는 정신과적 질병; 임신 또는 양육 중인(수유 중인) 여성, 여기서 임신은 수태 후 및 임신 말기까지의 여성의 상태로 정의되며 양성 hCG 실험실 검사로 확인됨; 및 사전 동의 당시, 연구 약물의 마지막 용량 투여 중 및 투여 후 6개월 동안 최소한 하나의 매우 효과적인 피임법을 포함하여 두 가지 효과적인 피임 방법을 사용하지 않는 한 생리학적으로 임신할 수 있는 모든 여성으로 정의되는, 임신 가능성이 있는 여성.

[0353] 11.7.3. 약물 제품

[0354] 약물 제품은 바이알내 액체(Liquid in vial, LIVI)로 제형화되며, 10 mg/mL BSBM3, 20 mM 히스티딘, 240 mM 수크로스, PS20 0.04%, pH 5.5 ±0.3으로 구성된다.

[0355] 연구 동안 대상체에게 처방되고 투여된 모든 용량 및 모든 용량 변경은 용량 투여 기록 eCRF에 기록된다.

[0356] [표 3]

임상시험용 약물

임상시험용/ 대조 약물 (명칭 및 강도)	약제학적 투여 형태:	투여 경로	용량	빈도 및/또는 요법	공급 형태
BSBM3 50 mg/ 5 ml	바이알내 액체(LIVI)(주입 용 용액용 농축액)	정맥 사용	3~600 mcg / kg	주간(QW)*	공개 라벨 대량 공급; 바이알
*대체 투여 요법이 시행될 수 있다.					

[0357]

[0358] BSBM3의 대체 용량 및/또는 투약 요법에 대한 탐색은 RD에서 확장 파트를 개시 후에도 증량이 검토될 수 있다. 동시에 등록하는 경우 대상체는 본 글로벌 연구의 전체 사이트에 걸쳐 코호트에 교번하는 방식으로 배정될 것이다.

[0359] 11.7.4. 치료 과정

[0360] BSBM3은 초기에 매주(Q1W) 투여된다. 연구 약물 치료는 대상체가 수용할 수 없는 독성, IMWG에 따른 진행성 질환을 경험하거나 시험자 또는 환자 재량으로 치료가 중단될 때까지 계속 진행될 것이다. 연구 설계는 도 6에 요약되어 있다. 이 진행 중인 시험으로부터의 예비 PK, PD, 및 효능 결과를 포함하는 새로운 데이터에 의해 뒷받침되는 경우, 대체 투여 일정(예를 들어, Q2W, Q3W, TIW)이 연구 중에 적용될 수 있다. 용량 증량 동안 임상적으로 유의한 사이토카인 방출 증후군(CRS) 또는 관련 증상이 관찰되는 경우, 프라이밍 용량 옵션이 도입되고 후속 투여 일정이 수정될 수 있다.

[0361] 이 I 상 공개 라벨 연구의 설계는 이전에 최소 2가지 요법으로 치료를 받고 IMiD, 프로테아좀 억제제 및 항-CD38 항체(가능한 경우)를 투여받은 재발성 및/또는 불응성 다발성 골수종 대상체에서 BSBM3의 안전성과 내약성을 특성화하기 위해 선택되었으며, 향후 연구를 위한 권장 용량 및 요법을 결정한다. 필요한 경우, 용량 증량을 통해 BSBM3의 MTD를 설정할 수 있으며, 베이지안 로지스틱 회귀 모델(Basian Logistic Regression Model, BLRM)에 의해 가이드될 것이다.

[0362] BLRM은 암 대상체에서 MTD 추정을 위한 잘 확립된 방법이다. 적응 BLRM은 연구에 대한 향후 대상체에서 DLT의 위험을 제어하기 위해 과용량 제어 하의 증량(EWOC) 원리에 의해 가이드될 것이다. 소규모 데이터세트에 대한 베이지안 응답 적응 모델의 사용은 EMEA(2007년 2월 1일자 "소규모 집단에서의 임상 시험 지침")에 의해 승인되었으며 수많은 출판물에 의해 보증되었고(문헌[Babb *et al.*, 1998, Stat Med; 17(10):1103-20]); (문헌[Neuenschwander *et al.*, 2008, Stat Med; 27(13):2420-39]); (문헌[Neuenschwander *et al.*, 2010, Clin Trials; 7(1):5-18]); (문헌[Neuenschwander *et al.*, 2014, in A Bayesian Industry Approach to Phase I Combination Trials in Oncology. In Statistical Methods in Drug Combination Studies. Zhao W and Yang H (eds), Chapman & Hall/CRC, 2014]), 이의 개발 및 적절한 사용은 FDA의 핵심 경로 구상(Critical Path Initiative)의 한 측면이다.

[0363] 새로운 용량 수준에 대한 결정은 용량 증량 회의에서 이루어지고, PK, PD, 및 결정 시점에 가용한 예비 활성 정보와 함께 대상체 내약성 및 (BLRM 유래 DLT 위험 추정치를 포함하는)안전 정보 검토를 기반으로 할 것이다.

[0364] 11.7.5. 용량 증량

[0365] 용량 증량 동안, 재발성 및/또는 불응성 MM을 갖는 대상체는 MTD/RD가 도달될 때까지 BSB3으로 치료될 것이다. MTD/RD를 정의하기 위해서는 증량 동안 추정된 21명의 대상체가 필요하다.

[0366] 연구 치료의 안전성(용량-DLT 관계 포함) 및 내약성을 평가할 것이며, 이러한 데이터의 검토를 기반으로 확장 부분에서 사용하기 위한 요법(들) 및 용량(들)을 확인할 것이다. PK, PD 및 예비 항-종양 활성에 대해 이용 가

능한 정보에 의해 RD를 또한 가이드할 것이다. 용량 증량은 과량 제어 포함 증량(EWOC) 원칙에 따라 적응형 베이지안 로지스틱 회귀 모델(BLRM)에 의해 안내될 것이다.

[0367] 증량 파트에서 MTD(들)/RD(들)가 결정되면, 연구 약물의 PK, PD 및 안전성 프로필을 추가로 특성화하고 BSBM3의 예비 항종양 활성을 평가하기 위해 추가의 대상체가 확장 파트에 등록된다. Q1W 일정에서 하나 초과 용량 수준이 확장을 위한 RD로 탐색될 수 있다. 또한, 증량 부분에서 대체 투여 일정을 탐색할 수 있다. 새로운 일정의 RD가 선언될 수 있다.

[0368] 확장 부분에서, 재발성 및/또는 불응성 MM이 있는 대상체는 BSBM3으로 치료될 것이다. 확장 부분은 약 20명의 대상체를 등록할 것이다. 확장 코호트에서 진행 중인 데이터 검토에 따라 등록이 조기에 중단될 수 있다.

[0369] 11.7.5.1. 임시 투여

[0370] BSBM3의 용량은 시아노몰거스 원숭이 GLP 독성 연구에서 예측된 약동학, 작용 기전, 시험관 내 효능(MABEL 투여 접근법을 알리기 위해), 순환 BCMA의 영향 및 생체 내 안전성에 대한 통합 평가를 기반으로 제안된다. 대상체에 대한 BSBM3의 시작 용량은 2시간 정맥내 주입으로 투여되는 3 mcg/kg이다.

[0371] BSBM3 시작 용량과 이 시험 동안 평가할 수 있는 용량 수준은 표 4에 설명되어 있다. 이 시작 용량은 RTCC 분석(재조합 가용성 BCMA가 추가되지 않음)의 EC50 값(약 0.07 µg/mL)에 의해 뒷받침되며, 이는 약리학적 활성의 가장 임상적으로 적절한 측정을 나타내는 것으로 여겨지며, 시험관 내 BSBM3에 대한 가장 민감하고 재현 가능한 분석 판독값이다(데이터는 표시되지 않음).

[0372] 실제 용량 수준은 BLRM에 따라 가용한 독성, 약동학, 및 약력학 데이터를 기반으로 결정될 것이다. 용량 증량은 하나 이상의 MTD 또는 RD가 결정될 때까지 지속될 것이다.

[0373] [표 4]

잠정 용량 수준

용량 수준	제안된 용량*	이전 용량으로부터의 증분
-1**	1 mcg/kg	-150%
1	3 mcg/kg	(시작 용량)
2	6 mcg/kg	100%
3	12 mcg/kg	100%
4	24 mcg/kg	100%
5	48 mcg/kg	100%
6	96 mcg/kg	100%
7	192 mcg/kg	100%
8	384 mcg/kg	100%
9	600 mcg/kg	56.26%

* 연구 과정에서 추가의 및/또는 중간 용량 수준을 추가하는 것이 가능하다. 안전성, PK 또는 PD를 더 잘 이해하기 위해 MTD 아래의 임의의 용량 수준에서 코호트를 추가할 수 있다.

**용량 수준 -1은 시작 용량 수준으로부터의 용량 감소가 필요한 대상체를 위한 치료 용량을 나타냄. 이 연구에서는 용량 수준 -1 미만의 용량 감소가 허용되지 않음.

[0374]

[0375] 옵션으로서, 용량 증량 동안 2명의 환자가 등급 ≤1 또는 기준선 48시간 이내로 해결되지 않는 등급 ≥3 주입 관련 반응(IRR) 또는 사이토카인 방출 증후군(CRS) 이벤트를 경험하는 경우 프라이밍 용량이 사용될 것이다.

[0376] 프라이밍 용량은 안전한 것으로 결정된 용량 수준에서 선택된다(용량은 이전 코호트에서 테스트되고 EWOC 기준을 충족하는 최대 용량보다 적어도 하나의 용량 수준 더 낮을 것이다). 또한, 추가 안전 조치로서 프라이밍 용량의 3분의 1을 1일에, 용량의 2/3를 2일에 제공할 것이다. 프라이밍 용량 수준이 결정되면, 후속 코호트에서 평가될 수 있는 용량 수준은 프라이밍 용량과 관련하여 정의되고, 표 5에 열거되어 있다. 예를 들어, 프라이밍 용량이 100 mcg/kg으로 정의된 경우(즉, 표 5의 용량 수준 X), 1일차의 용량은 33.33 mcg/kg이고, 2일차의 용량은 66.66 mcg/kg일 것이다. 세 번째 및 후속 주입(8일, 15일 및 22일)은 200 mcg/kg(즉, 용량 수준 X+1, 여기서 X+1은 표 3에 열거된 X 다음의 잠정 용량 수준임)이 될 것이다. 실제 용량 수준은 가용한 독성, 약동학, 및 약력학 데이터를 기반으로 결정될 것이다. EWOC 기준에 따라 용량 증량을 안내하기 위해 별도의 BHLRM이 구성될 것이다. 용량 증량은 하나 이상의 MTD 또는 RD가 결정될 때까지 지속될 것이다.

[0377] [표 5]

프라이밍 용량에 따른 임시 용량 수준

코호트*	1 일 [†] (프라이밍 용량)	2 일 [‡] (프라이밍 용량)	8 일 [§]	15 일	D22
P-1**	X*1/3	X*2/3	X	X+1	X+1
P1	X*1/3	X*2/3	X+1	X+1	X+1
P2	X*1/3	X*2/3	X+2	X+2	X+2
P3	X*1/3	X*2/3	X+3	X+3	X+3

[†]프라이밍 용량은 2일로 분할될 것이다. 1 일째에 대상체는 총 프라이밍 용량 X 의 1/3 을 받고 2 일째에는 프라이밍 용량의 나머지 2/3 가 부여될 것이다.

[‡]“X +1/+2/+3” 용량 수준은 임시 용량 표에 따라 X 보다 1/2/3 높은 용량 수준을 나타낸다.

[§]연구 과정에서 추가의 및/또는 중간 용량 수준을 추가하는 것이 가능하다. 안전성, PK 또는 PD 를 더 잘 이해하기 위해 MTD 아래의 임의의 용량 수준에서 코호트를 추가할 수 있다.

**코호트 P-1 은 8 일째의 용량이 증가하지 않지만 총 프라이밍 용량과 동일하게 유지되는 프라이밍 용량 수준에서 용량 감소가 필요한 대상체에 대한 치료 용량을 나타낸다. 이 연구에서는 코호트 P-1 미만의 용량 감소가 허용되지 않는다.

[0378]

[0379] 시험 안전성 및 내약성 연구 결과의 추이에 따라, 필요한 경우 프라이밍 용량 수준을 조정할 수 있다.

[0380] 11.7.5.2. MTD/RD의 투여용량 증량 및 결정에 대한 가이드라인

[0381] 용량 증량은 확장 파트에서 사용할 BSBM3의 용량을 설정하기 위해 수행된다. 특히, 이것은 최대 허용 용량(MTD)을 고려한 안전성, 내약성, PK, 모든 가용한 효능, 및 PD 검토를 통해 평가함에 따라 가장 적절한 위험편익이 있는 것으로 여겨지는 하나 이상의 용량이다.

[0382] MTD는 치료 대상체의 33% 초과에서 DLT 평가 기간 동안 용량 제한 독성(DLT)을 유발할 위험이 25% 미만으로 추정되는 최고 용량이다. 확장 파트를 위해 선택된 용량은 MTD와 동일하거나 더 적은 임의의 용량일 수 있으며, MTD 확인 없이 확정될 수 있다.

[0383] 각 용량 증량 코호트는 새로 치료받은 1명 내지 6명의 대상체로 시작할 수 있다. 용량 증량 결정을 위해 평가 가능한 것으로 간주되려면 적절한 노출과 후속 조치가 있어야 한다.

[0384] DLT 평가 기간 동안 대상체가 DLT를 경험하는 경우, 최소 코호트 크기가 3으로 증가할 것이다.

[0385] 한 명 이상의 대상체가 중단되고 평가 기준을 충족하지 못하는 경우, 위험편익 평가를 지원하기 위해 대체 정책을 사용하여 동일한 코호트에 추가 대상체를 등록할 수 있다.

[0386] 치료 기간은 사이클 1의 1일차에 시작될 것이다. 일정 관리와 평가를 위해, 치료 사이클은 28일로 구성될 것이다. 주기 1, 1일째의 용량 수준이 이전에 테스트되고 안전한 것으로 나타난 용량보다 높은 각 코호트에 대해, 코호트의 처음 두 대상체에 대해 시차 접근 방식이 활용될 것이다. 첫 번째 대상체의 투여 후, 다음 대상체는 이전 대상체가 투여받은 후 최소 72시간 후에 투여받을 것이다. 첫 2명의 대상체에 대한 이러한 시차적 투여를 완료한 후, 후속 피험자는 시차없이 치료될 것이지만, 코호트 내에서 1명 이하의 환자가 주어진 날에 첫 번째 주입을 받을 것이다. 코호트의 모든 대상체가 DLT 평가 기간을 완료하거나 중단하면 용량 증량 결정이 내려질 것이다. 결정은 안전성 정보, 이용가능한 PK, 가용한 PD, 및 예비 효능을 포함하여, 진행중인 연구에서 평가된 모든 용량 수준에서 가용할 수 있는 모든 관련 데이터의 종합을 기반으로 할 것이다.

[0387] 임의의 용량 증량 결정은 베이지언 계층적 로지스틱 회귀 모델(BLRM)에 의해 EWOC 원칙을 충족하는 증량 수준을 초과하지 않을 것이다. 임의의 용량 수준에 대해, 후속 증량 코호트에 대한 용량은 선행 테스트된 안전 용량에서 100% 증가를 초과하지 않을 것이다. 시험자 및 스폰서는 가용한 모든 임상 데이터를 고려하여 더 적은 용량 증가를 권장할 수 있다.

[0388] BSBM3의 안전성, 내약성, PK, PD, 또는 항종양 활성을 보다 잘 이해하기 위해 추가 증량 진행 전 또는 진행 중에 1명 내지 6명의 대상체의 증량 코호트가 선행 테스트되고 안전한 것으로 나타난 최대 용량과 동일하거나 더 낮은 임의의 용량 수준으로 등록될 수 있다.

[0389] 대상체를 과도한 독성 용량에 노출시킬 위험을 줄이기 위해, 2명의 대상체가 새로운 코호트에서 DLT를 경험할 경우 BLRM은 현 코호트의 모든 대상체가 평가 기간을 완료하기를 기다리지 않고 모든 코호트의 최신 정보로 업

데이트된다.

[0390] - 두번의 DLT이 증량 코호트에서 발생할 경우 해당 코호트에 대한 등록이 중지되고 후속 코호트가 EWOC 기준을 충족하는 더 낮은 용량 수준에서 개시될 것이다.

[0391] - 두번의 DLT가 증량 코호트에서 발생하는 경우 모든 관련 데이터의 재평가 시, 용량이 여전히 EWOC 기준을 충족하는 경우에만 추가 대상체를 오픈 코호트에 등록할 수 있다. 대안으로써, 동일한 용량에 대한 모집을 계속할 수 없는 경우 새로운 대상체 코호트를 EWOC 기준을 충족하는 더 낮은 용량으로 모집할 수 있다. 추가로, 2명 이상의 환자가 투여 코호트에서 DLT를 경험하는 경우, 다음 용량-증량 수준은 이전 용량 수준보다 50% 더 높지 않을 것이다.

[0392] 11.7.6. CRS 관리

[0393] 환자당 최소 2회 용량의 토실리주맙을 BSBM3 주입 전에 현장에서 사용할 수 있다. 병원은 추가 용량의 토실리주맙에 적시에 접근해야 한다. CRS의 효과적인 관리를 위해 지지 요법, 토실리주맙 및 코르티코스테로이드가 사용되었다. 대부분의 대상체에서 토실리주맙에 대한 즉각적인 반응이 나타났다.

[0394] 사이토카인 방출 증후군(CRS)은 임상 증상에 기초하여 식별된다(표 6 참조). 발열, 저산소증 및 저혈압의 다른 원인을 평가하고 치료하며, BSBM3으로 치료한 후 최소 4주 동안 CRS의 징후 또는 증상에 대해 대상체를 모니터링한다. 대상체들은 CRS의 징후나 증상이 언제든지 발생할 경우 즉각적인 의료 조치를 취하도록 조언된다.

[0395] CRS의 첫 징후(표 6 참조)에서 즉시 환자의 입원 여부를 평가하고 지지 요법, 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드를 사용한 치료를 지시된 대로 시작한다.

[0396] CRS 관리를 위한 권장 치료 알고리즘은 하기 표 7 및 표 8에 나와 있다. CRS 관리 알고리즘은 지침이며, 연구자는 개별 대상체에 대해 필요에 따라 재량을 사용하거나 치료 접근 방식을 수정할 수 있다.

[0397] [표 6]

CRS와 관련된 임상 징후 및 증상(문헌[*Lee et al.*, 2014, *Blood* 124(2):188-95])

기관계	증상
체질	열 ± 경직, 권태감, 피로, 식욕부진, 근육통, 관절통, 구역, 구토, 두통
피부	발진
위장관	구역, 구토, 설사
호흡	곤란, 저산소혈증
심혈관성	빈맥, 느어진 맥압, 저혈압, 심박출량 증가(조기), 잠재적으로 감소된 심박출량(후기)
응고	상승된 D-이량체, 저섬유소원혈증 ± 출혈
신장	질소혈증
간	경변염, 고빌리루빈혈증
신경학적	두통, 정신 상태 변화, 혼동, 섬망, 단어 찾기 어려움 또는 프랭크 실어증(frank aphasia), 환각, 진전, 겨냥이상, 보행 변경, 발작

[0398]

[0399]

[표 7]

CRS 관리

CRS 중증도	증상 치료	토실리주맙	코르티코스테로이드
증상 치료만 필요한 경미한 증상. 예를 들어 미열, 피로, 식욕부진 등.	다른 원인(예를 들어, 감염)을 배제하고 특정 증상을 예를 들어 해열제, 진통제, 진통제 등으로 치료 호중구감소증인 경우 현지 지침에 따라 항생제 투여	해당 없음	해당 없음
중간 개입이 필요한 증상: - 고열 - 저산소증 - 경증 저혈압	해열제, 산소, 정맥 수액 및/또는 필요에 따라 저용량의 승압제.	대중 치료 후에도 개선되지 않으면, 토실리주맙을 1 시간에 걸쳐 정맥내 투여함: - 체중 ≥ 30 kg 인 경우 8 mg/kg (최대 800 mg) - 체중 <30 kg 인 경우 12 mg/kg	토실리주맙 투여 후 12-18 시간 이내에 개선되지 않으면, 승압제와 산소가 더 이상 필요하지 않을 때까지 메틸프레드니솔론(또는 등가물)을 2 mg/kg 의 1 일 용량을 정맥내 투여한 후, 점차 감소시킨다.*
적극적인 개입이 필요한 증상: - 고유량 산소 보충을 필요로 하는 저산소증, 또는 - 고용량 또는 다중 승압제를 필요로 하는 저혈압	고유량 산소 정맥 수액 및 고용량 승압제 현지 지침에 따라 기타 장기 독성 치료	개선되지 않으면, 8 시간마다 반복(최대 총 4 회 투여)*	
생명을 위협하는 증상: - 정맥내 체액 및 승압제에도 불구하고 혈액학적 불안정 - 호흡기 고통의 악화 - 신속한 임상 열화	기계적 환기 정맥 수액 및 고용량 승압제 현지 지침에 따라 기타 장기 독성 치료		

* 토실리주맙 및 스테로이드 치료 후에도 호전이 없으면, 다른 항-사이토카인 및 항-T-세포 요법을 고려한다. 이러한 요법에는 실룩시맙(1 시간 동안 11 mg/kg 정맥내), 고용량 스테로이드(예를 들어, 고용량 메틸프레드니솔론 또는 지역 ICU 진료에 따른 등가 스테로이드 용량) 사이클로포스파미드, 항흉선세포 글로불린(ATG) 또는 알렘투주맙이 포함될 수 있다.

[0400]

[0401]

[표 8]

고용량 승압제

승압제	3 시간 이상 동안 제공되는 용량
노르에피네프린 단독치료법	≥ 20 mcg/분
도파민 단독치료법	≥ 10 mcg/kg/분
페닐에프린 단독치료법	≥ 200 mcg/분
에피네프린 단독치료법	≥ 10 mcg/분
바소프레신 투여중인 경우	바소프레신 + 노르에피네프린 등가물(NE) ≥ 10 mcg/분*
조합 승압제(바소프레신 아님) 투여중인 경우	NE ≥ 20 mcg/분*

** 바소프레신 및 패혈성 쇼크 시험(VASST) 노르에피네프린 등가 식:

$$\text{NE 용량} = [\text{노르에피네프린 (mcg/분)}] + [\text{도파민 (mcg/kg/분)} \div 2] + [\text{에피네프린 (mcg/분)}] + [\text{페닐에프린 (mcg/분)} \div 10] \text{ (문헌 [Russell et al., 2008, N Engl J Med: 358 (9):877-87])}$$

[0402]

[0403]

대상체가 토실리주맙에 반응하지 않는 경우, 다른 항-사이토카인 요법도 이용가능 여부에 따라 고려될 수 있다. 대상체가 항-사이토카인 유도 요법의 투여에도 불구하고 진행 중인 CRS를 경험하는 경우, 시클로포스파미드, 항

-홍선세포 글로불린(ATG) 또는 알렘투주맵과 같은 항-T-세포 요법이 고려될 수 있다. 이러한 치료법은 적절한 CRF에 포착된다.

[0404] CRS의 관리는 표 7에 설명된 임상 매개변수에만 기초한다. 페리틴, CRP 및 혈청 사이토카인 수준은 임상 관리 결정에 사용되지 않는다. 심초음파(ECHO)로 평가한 일시적인 좌심실 기능장애 사례가 중증(4등급) CRS가 있는 일부 대상체에서 보고되었다. 따라서, 심각한 CRS 동안, 특히 장기간의 심각한 혈액학적 불안정, 고용량 승압제에 대한 지연된 반응 및/또는 심각한 체액 과부하가 있는 경우 ECHO로 심장 기능을 모니터링하는 것을 고려해야 한다.

[0405] 11.7.7. 1차 평가변수

[0406] 연구의 1차 평가변수는 표 9에 개시되어 있다.

[0407] [표 9]

1 차 평가변수

목적	1 차 평가변수
안전성	실험실 값, 활력 징후, ECG 및 CRS/면역-매개 반응의 변화를 포함한 AE 및 SAE의 발생률 및 중증도
내약성	용량의 중단, 감소, 및 용량 강도
권장 복용량 확인	사이클 1의 용량 제한 독성(DLT) 발생률

용량 제한 독성(DLT)은 연구 치료제의 최초 투여 후 28일 이내에 발생하는 임상적으로 관련성이 있는 것으로 평가된 이상사례 또는 비정상적인 실험실 값으로 정의된다.

[0408]

[0409] 11.7.8. 결과

[0410] BSBM3은 안전하고 내약성이 좋으며, 항종양 활성이 있는 것으로 밝혀졌다.

[0411] 11.8. 실시예 8 BCMA 발산 억제제를 위한 AL-102의 유효 용량 범위

[0412] 11.8.1. 개관

[0413] 감마 세크레타제 억제제(GSI), AL-102는 시험관 내 KMS11 세포에서 B 세포 성숙 항원(BCMA) 발산에 대한 그의 효과에 대해 평가되었다.

[0414] 11.8.2. 재료 및 방법

[0415] 11.8.2.1. KMS11 세포의 GSI 치료

[0416] KMS11-Luc 세포는 20% FBS(Seradigm 1500-500호) 및 L-글루타민(Thermo Fisher 25030-081호)이 보충된 RPMI1640(Gibco 11875-085호)에서 AL-102의 12점, 5배 연속 희석을 포함한 200 μ L의 최종 부피에서 웰당 1.5×10^5 개의 세포로 96웰 둥근 바닥 플레이트(Corning 3799호)에서 배양되었다. AL-102의 최고 시작 농도는 1 μ M이었다. 세포는 37°C/5% CO₂에서 20시간 동안 항온처리되었다. 세포는 펠렛화되고, 발산된 BCMA 수준의 측정을 위해 상청액을 수집하고, BCMA 막 발현 수준의 평가를 위해 세포 펠렛을 염색하였다.

[0417] 11.8.2.2. ELISA에 의한 분비된 BCMA 수준의 측정

[0418] 상청액의 가용성 BCMA 수준은 판매자 공급된 프로토콜(R&D Systems DY193호)에 따라 ELISA에서 결정되었다. 간단히, 재조합 인간 BCMA-Fc 단백질은 키트에 포함되고, 표준 곡선을 생성하도록 사용되었다. 수집된 샘플은 평가되고, sBCMA 농도는 표준 곡선으로부터 외삽되었다. 표준 곡선으로서 키트에 사용된 BCMA-Fc 융합 단백질(32,554.6 Da)과 내인성으로 분비된 BCMA 세포의 도메인의 질량(5,899.3 Da) 사이의 분자 물 차이에 대해 보정하도록 키트에 의해 결정된 것처럼 정량화된 값을 5.5로 나눴다. 결과는 SoftMax Pro v5.4.1을 사용하여 분석되었으며, GraphPad Prism에 그래프로 표시되었다.

[0419] 11.8.2.3. 유세포분석법에 의한 BCMA 막 발현의 분석

[0420] 세포를 원심분리에 의해 펠렛화하고, 상청액을 새로운 플레이트로 옮기고, 이것은 ELISA에 의해 차후 sBCMA 분석을 위해 -80°C에서 동결되었다. 막 BCMA 분석을 위해 세포 펠렛을 BSA(BD554657호)가 함유된 100 μ L BD 염색 완충액에 재현탁하고, 4°C에서 30분 동안 항-BCMA-PE(Biolegend, 클론 19F2 1.25 μ l/시험) 및 고정성 생존가능

염료(Fixable Viability Dye) eFluor506(Thermo Scientific, 1:800 희석)로 염색하였다. 샘플은 BD LSR Fortessa 기기에서 유세포 분석에 의해 분석하였다. FlowJo v10 소프트웨어가 분석에 사용되었다. KMS11 세포에 대한 항-BCMA 항체 결합 능력(ABC)은 판매자 공급된 프로토콜에 따라서 Quantum Simply Cellular 비드(Bangs Laboratories)를 사용하여 결정되었다. ABC는 세포마다 수용체의 분량의 추정치이다. 이 결과는 AL-102의 농도에 대해 Graphpad Prism에서 작도되었다.

11.8.3. 결과

AL-102는 용량-의존적 방식으로 KMS11 세포로부터 BCMA의 발산을 효과적으로 억제하여, 동일한 유효 용량 범위에 걸쳐 세포 표면에서 BCMA 발현을 증가시켰다(도 8). 처리되지 않은 KMS11 세포는 약 14,000의 BCMA 항체-결합 능력(ABC)을 가진다. 1 μ M AL-102 처리에 의한 평균 ABC는 약 285,000이었고, AL-102 처리로 세포 표면 BCMA 발현이 20배 증가했다.

11.9. 실시예 9: BSBM3 효능에 대한 AL-102의 영향

11.9.1. 개관

BSBM3의 활성을 향상시키는 AL-102의 능력을 평가하기 위해, 10x8 매트릭스 방식으로 BSBM3 및 AL-102의 용량 범위 조합으로 처리된 BCMA-발현 다발성 골수종 세포주 및 인간 T 세포를 사용하여 전용된 T 세포 세포독성(RTCC) 분석을 수행하였다.

11.9.2. 재료 및 방법

11.9.2.1. 건강한 인간 T 세포 분리

3명의 건강한 인간 공여자의 말초 혈액으로부터 인간 T 세포가 농축되었다. 처음에, 류코셉(Leucosep) 튜브(Greiner 227290호)에서 Ficoll-Paque PLUS 밀도 구배(GE Healthcare 17-1440-02호)를 이용하여 공여자 혈액으로부터 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)가 분별화되고, 액체 질소에서 생존 가능한 동결 분취액으로 저장했다. PBMC를 해동하고 제조사의 추천 프로토콜(Miltenyi 130-096-535호)에 따라 음성 선택하여 Pan T 세포를 분리하였다. T 세포가 농축된, 표지되지 않은 세포 분획을 LS 컬럼(Miltenyi 130-042-401호)에서 수동 자기 분리에 의해 수집했다. T 세포를 RPMI-1640(Gibco 11875-085호), 10%FBS(Seradigm 1500-500호), 1% Pen/Strep(Life Technologies 15070063호), 1% L-글루타민(Thermo Scientific 25030-081호), 1% 비-필수 아미노산(NEAA)(Life Technologies 11140-050호), 피루브산 나트륨(NaPy)(Life Technologies 11360-070호), HEPES(Life technologies, Cat 15630080호), 0.1% 2-베타머캅토에탄올(2-BME)(Life Technologies, Cat 21985-023호)로 구성된 T 세포 배지(TCM)에서 제조하였다.

11.9.2.2. KMS11 다발성 골수종 세포주

KMS11 다발성 골수종 세포주는 20% FBS(Gibco 11875-085호, Seradigm 1500-500호)가 보충된 RPMI1640에서 배양되었다.

11.9.2.3. 전용된 T 세포의 세포독성(RTCC) 분석

표적 MM 세포주 KMS11은 루시페라제(KMS11-Luc)를 항시적으로 발현하도록 형질도입되고, 이 루시페라제는 세포 생존능력/생존을 측정하도록 사용되었다. KMS11-Luc 세포는 펠릿화되고, 존재할 수 있는 발산된 BCMA의 임의의 기본 수준을 제거하도록 플레이팅 바로 전에 새로운 배지에 재현탁되었다. 10 μ L의 TCM 중의 7,500 KMS11-Luc 표적 세포는 384-웰 플레이트(Corning 3765호)의 웰에 첨가하였다. 10 nM 농도의 BSBM3 10 μ L를 5배 연속 희석하고, 1000 nM 농도의 AL-102 10 μ L를 5배 연속 희석하여, 분석 플레이트의 해당 웰에 분배하였다. 15,000개의 T 세포는 2:1의 E:T에 대해 10 μ L의 TCM 중에 검정 플레이트의 상응하는 웰에첨가되었다. 검정은 37°C/5% CO2에서 48시간 동안 항온처리된 후, 제조사의 프로토콜에 따라서 표적 세포 생존능력(BrightGlo, Promega E2650호)을 나타내도록 루시페라제 활성이 측정되었다. Envision 플레이트 판독기에서 플레이트를 판독했다. T 세포 또는 항체가 없는 오로지 표적 세포(KMS11-Luc)는 대조군으로서 사용되었으며, 100% 루시페라제 활성(100% 생존능력)을 나타낸다. 데이터는 GraphPad Prism을 이용하여 작도되고, 분석하였다. EC50 값은 S자형, 4-매개변수 비선형 회귀 곡선 적합화를 사용하여 계산되었다.

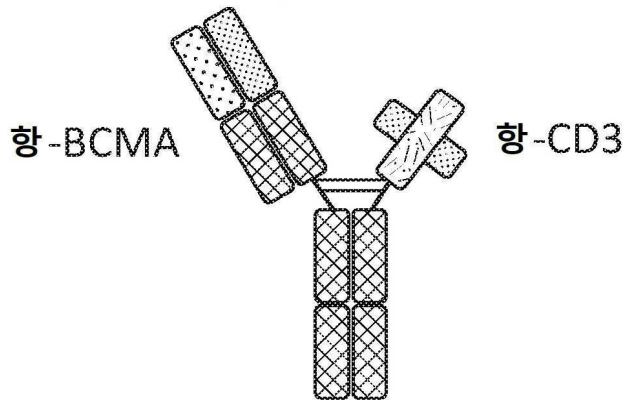
11.9.3. 결과

RTCC 분석은 BSBM3 단독 또는 AL-102와 조합된 것의 용량 반응 곡선의 존재 하에 KMS11-Luc 세포와 함께 배양된 3명의 개별 T 세포 공여자로 설정되었다. BSBM3은 1 nM의 EC50 값으로 KMS11-Luc 세포 사멸에 대한 용량 의존적

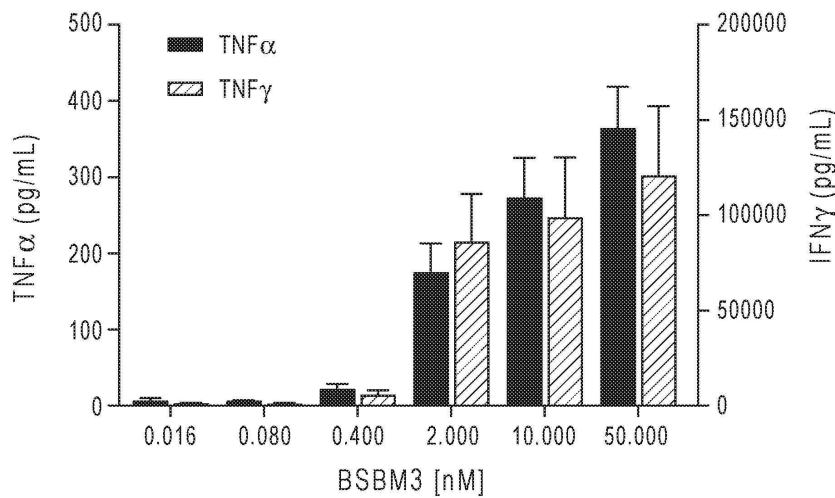
효과를 나타냈다. BSBM3과 AL-102의 조합은 BSBM3 사멸 능력을 증가시켰다(도 9). AL-102는 BSBM3 EC50 값을 1 nM에서 0.02 nM까지 낮게 감소시켰으며, 이는 AL-102의 존재하에 BSBM3의 RTCC 활성이 향상되었음을 나타낸다. 이것은 BSBM3 효능의 50배 증가를 나타낸다. 0.32 nM 이하의 AL-102는 BSBM3 효능에 최소한의 영향을 미쳤고, 1.6 nM에서는 중간 정도의 효과를 나타내었고, 8 nM 이상의 농도에서는 BSBM3 효능의 최대 향상을 나타내었다. 이러한 결과는 AL-102와 BSBM3의 조합이 BSBM3의 RTCC 효능을 상승적으로 향상시켰음을 입증했다.

도면

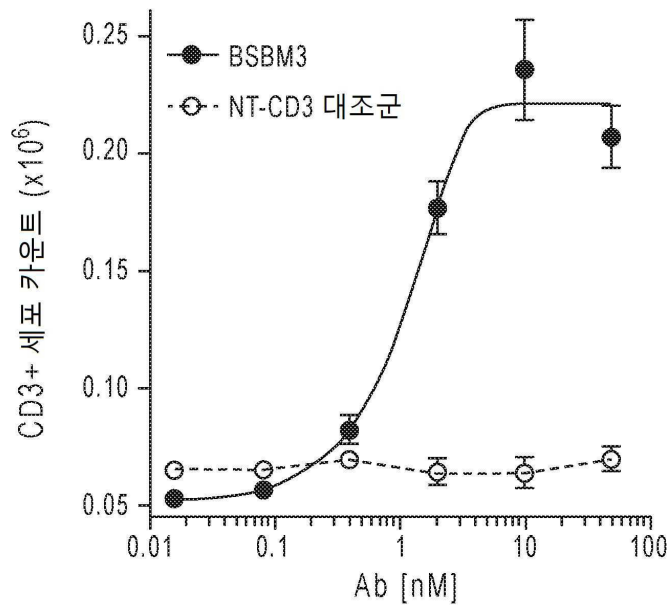
도면1



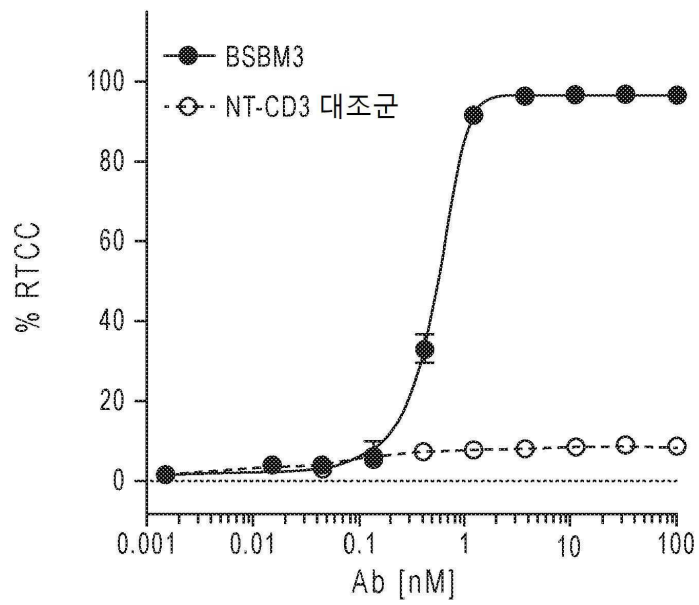
도면2a



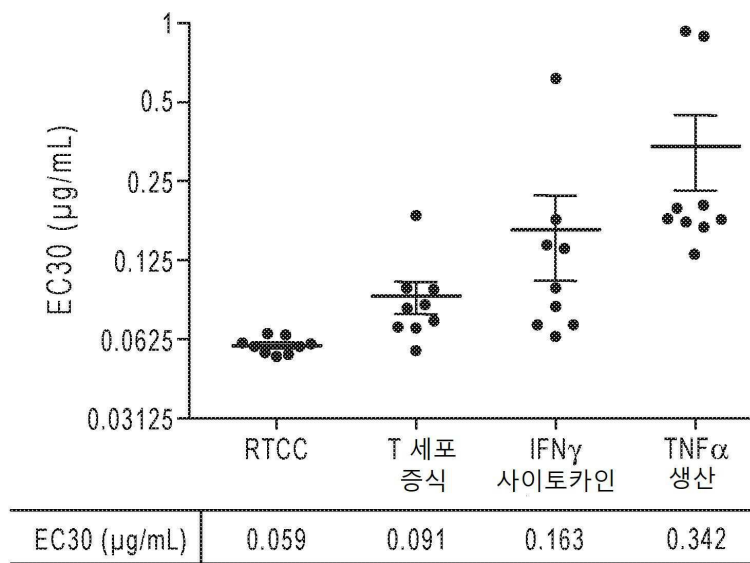
도면2b



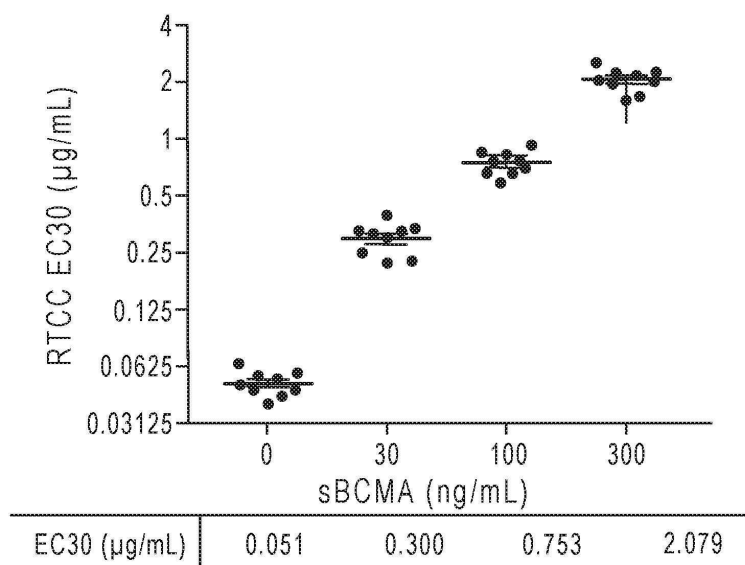
도면2c



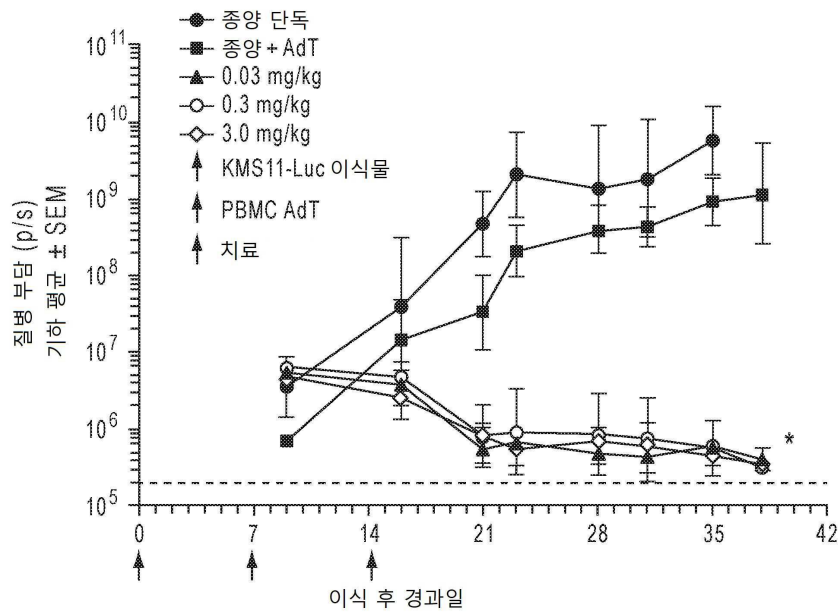
도면3



도면4

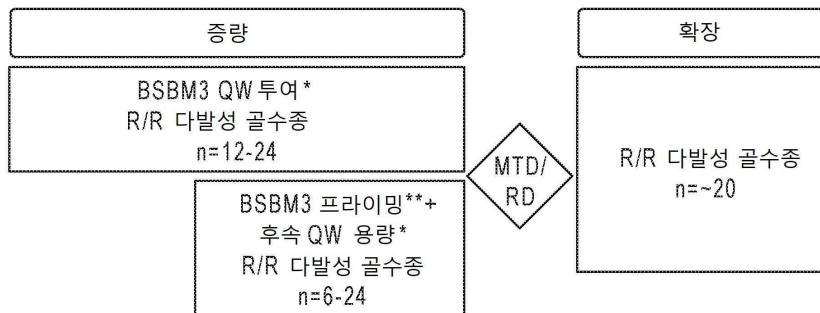


도면5



도면6

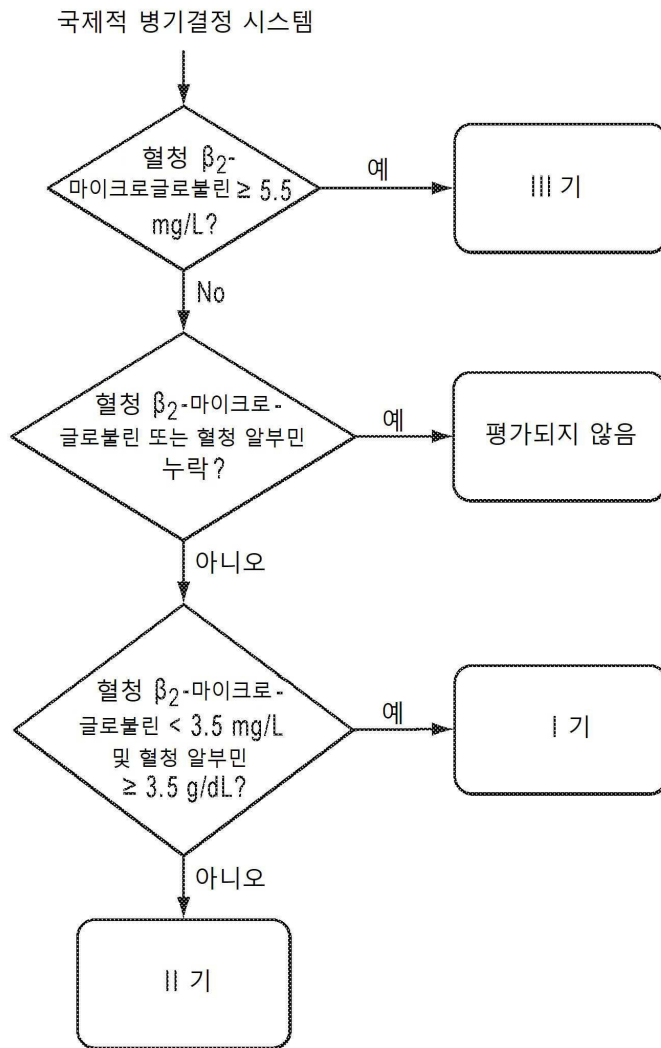
임상 시험 연구 스키마



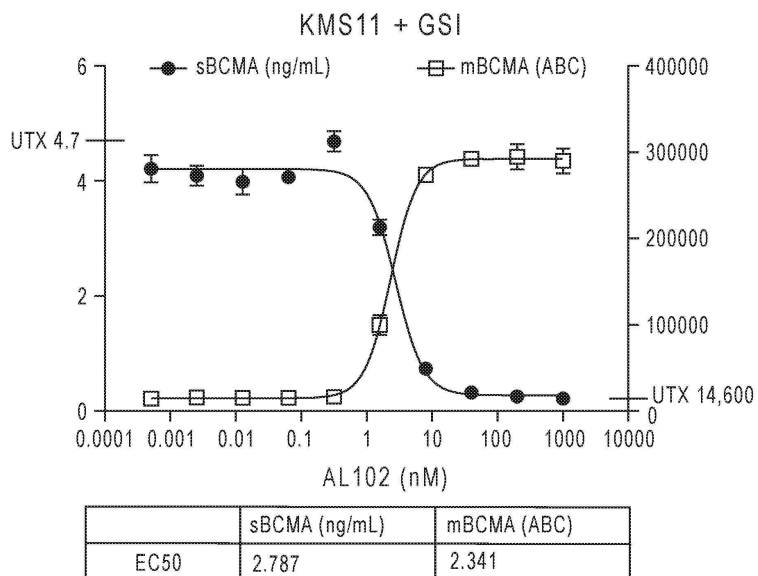
* 대체 투여 일정이 사용될 수 있음

** 선택적

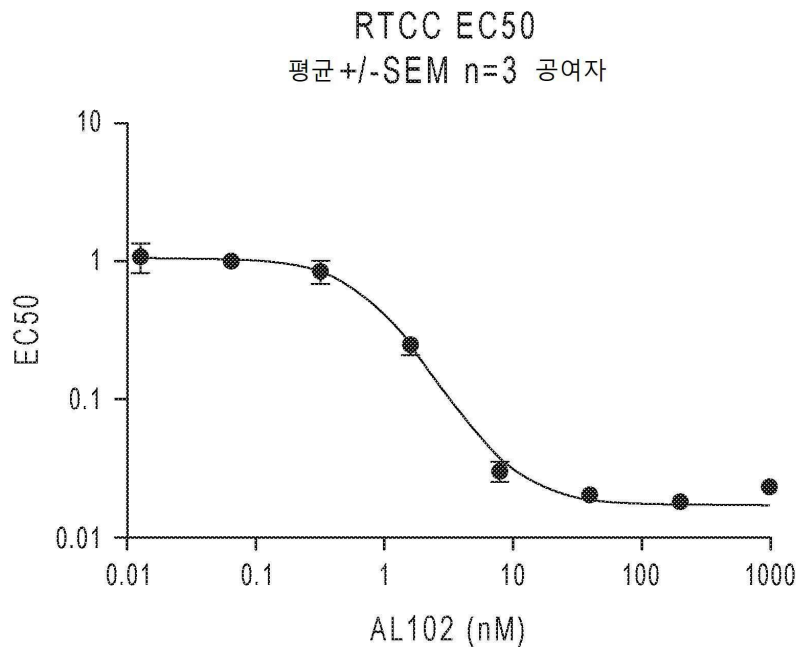
도면7



도면8



도면9



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

<120> DOSING REGIMEN AND COMBINATION THERAPIES FOR MULTISPECIFIC
ANTIBODIES TARGETING B-CELL MATURATION ANTIGEN

<130> NOV-011USP4

<160> 6

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 1

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr

20

25

30

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

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

 85 90 95
 Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Leu His Asp Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 225 230 235 240
 Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

 275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

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

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 2

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 2

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Leu Arg Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95
 Ser Ala Leu Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 145 150 155 160
 Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 165 170 175
 Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 180 185 190
 His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 195 200 205
 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215
 <210> 3
 <211> 485
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 3
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Glu Pro
245 250 255

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

260 265 270
Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
275 280 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
290 295 300
Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
305 310 315 320
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
325 330 335
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
355 360 365
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
370 375 380
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
385 390 395 400
Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
405 410 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
420 425 430
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
435 440 445
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
450 455 460
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 4

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 4

caagtgcagc tcgtggagtc tggaggggga gtcgtgcagc ctggacgctc cctgagactg	60
tcctgtgctg cttcgggatt cactgtgtcc agctacggca tgcattgggt ccgccaagca	120
ccgggaaaag gcctggagtg ggtggccgtg atctcctaca ccggctcaaa caagtactac	180
gccgacagcg tgaaggccg gttcaccatt tcaagggaca actccaagaa taccctgtat	240
ctgcaaatga actcgtcgcg ggcagaggac accgccgtgt actactgcgg tggctccggt	300
tacgccctgc acgatgacta ctacgggctc gatgtctggg gacaggggac gctcgtgact	360
gtgtcctcgg ctagcaccaa gggcccgctc gtgtttcttc tggccccaag ctccaagtcc	420
acctccggtg gtacagccgc gttgggatgc ttgggtcaagg actactttcc ggaaccggtg	480
accgtgtcct ggaactccgg cgccctgact agcggagtgc acacattccc cgctgtgctg	540
cagtctagcg ggctgtattc cctctcgtcc gtgggtcaccg tgccgtcctc atccctggga	600
accagacct acatttgcaa cgtgaaccac aagccgtcag acaccaaggt ggacaagaag	660
gtggagccga agtcctgcga caagacccat acttgtcttc cttgccccgc tccacctgtg	720
gcgggacctt ccgtgttctt ttcccgccg aagccgaagg acactctgat gatctcgagg	780
actcccgaag tcaattgctg ggtggtggac gtcaaacacg aagatccga ggtcaagttc	840
aattggtacg tggacggggt ggaagtccac aacccaaga ctaagccgcg cgaggaagag	900
tacaattcca cttaccgggt cgtgtcgggt ctgactgtgc tgcacagga ctggctgaac	960
ggaaaggagt acaagtgcaa agtgtcgaac aaggccctgc ctgcaccaat cgaaaagacc	1020
attagcaaag ccaagggccg gccgagagaa cccaagtct acactctgcc accatccgcg	1080
gaagaaatga ccaagaacca agtgtcgtcg acgtgcgacg tgtcgggatt ctaccgtcc	1140
gatattgccg tggaatggga gagcgacggc caaccgaga acaactacaa gactaccccc	1200
cccgtcttgg attccgatgg ttctttcttc ctgtactcca agctgaccgt ggataagtec	1260
cgatgggagc agggcgatgt gttctcgtgc tccgtgatgc atgaagccct gcacaaccac	1320
tatacccaga agtcactgtc gctgagccct gggaag	1356

<210> 5

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 5

cagtcggcgc tgactcagcc cgcattccgtg agcgggttcac cgggacagag catcaccatt	60
tcctgcaccg gaacctcaag cgacgtgggc ggctacaact acgtgtcctg gtatcagcag	120
cacccgggaa aggccccaaa gctcatgata tacgacgtgt ccaatagact gcggggagtg	180
tccaaccggt tctcgggaag caaatccggc aacactgctt ccctgacat cagcggactc	240
caggccgaag atgaggccga ctactactgc tcatectaca cgtcctcttc ggcgctttac	300
gtgttcgggt cggggaccaa ggtcacctgc ctgggccaac ctaaggcggc gccctcagt	360
acctgttcc ctccgtcgtc tgaagaactc caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg	420
atttcggact tctacccggg agccgtcact gtggcctgga aggccgacag cagcccagt	480
aaggccggcg tggaaactac caccctgtcc aagcagcca acaataagta cgcagccagc	540
tcctacctgt ccctgacccc cgaacaatgg aagtcacaca gatcctactc ctgtcaagtc	600
accacagagg gcagcactgt cgaaaagacc gtggcaccga ctgagtgtc g	651

<210> 6

<211> 1455

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 6

gaagtgcagc ttgtggagtc cgggggagga ttgtccaac ccgtggctc gctgaggctg	60
agttgcgcgc cttcggggtt taccttcagc acctacgcta tgaactgggt cagacaggcg	120
cctggaaagg gtttggagtg ggtcggacgc atccggtcca agccaacaa ctacgcgact	180
tactatgccg actccgtcaa gggacgggtc accatctccc gggacgacag caagaacacc	240
ctgtacctcc aaatgaactc ctttcgggcc gaagataccg ccgtgtacta ctgcgtgaga	300
cacggcaact tcggcgactc ctacgtgtcc tggtttgctt actggggcca gggactctc	360
gtgaccgtgt catcaggaaa gccaggctcg gggaagcctg gctccgaaa gcctgggagc	420
ggaaagccgg gatcgcaggc tgtggtcacc caggaaccct ccctgactgt gtccccggga	480
ggaacctgta cactgacttg tggcagctcc accggagccg tgaccacctc caactacgcc	540
aactgggtgc agcaaaagcc aggaagctc cctagggggc tgatcggtgg cacgaacaag	600
cgggcacctg gagtgcctgc ccgattctcg ggtagcctgc tggggggaaa agccgcctg	660
accatttcgg gcgtcagcc agaggacgaa gccgactatt actgcgact ctggtactcc	720
aaccactggg tgttcgggtg aggcaccaag ctgaccgtgc tggagccaaa gtcaagcgac	780

aaaactcaca cttgccctcc ttgtccggt cctcctgtgg ctggtcctc cgtgttcctc	840
ttcccgcga agccgaagga caccctcatg atttcccga cgcgcgaagt cacttgtgtg	900
gtggtcgatg tgaagcatga ggaccccgaa gtgaagtca attggtacgt ggatggcgtg	960
gaggtccaca acgccaagac caagccgcgc gaagaacagt acaacagcac ctaccgcgtc	1020
gtgagcgtgc tcaccgtgct ccaccaagat tggctgaacg gaaaggagta caagtgcaaa	1080
gtgtccaaca aggcccttcc tgcacctatt gaaaagacta ttagcaaggc caagggacag	1140
ccccgcgaac ctcaagtgt cactctgccg ccgtccagag agcagatgac caaaaaccag	1200
gtcaagctca cttgtctcgt gaagggttc tacccgtccg atatcgcggt cgaatgggag	1260
tcaaacggcc agcccgagaa caactacaag actaccacac cggtgcttga ctccgacggt	1320
tcgttctttc tgtactcaa gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcagca agggaatgtg	1380
ttcagctgct ccgtgatgca cgaagccctg cataaccact acaccagaa gtcgctcagc	1440
ctgtccctg gaaaa	1455