



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0028950  
(43) 공개일자 2020년03월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/68 (2017.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/6803 (2017.08)  
A61K 45/06 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7001219

(22) 출원일자(국제) 2018년06월14일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년01월14일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/065862

(87) 국제공개번호 WO 2018/229218

국제공개일자 2018년12월20일

(30) 우선권주장

1709439.2 2017년06월14일 영국(GB)  
(뒷면에 계속)

(71) 출원인

에이디씨 테라퓨틱스 에스에이

스위스, 1066 에팔랑쥐, 루트 드 라 코르니쉬 3비

메드임문 리미티드

영국 씨비 21 6 지에이치 케임브리지 그랜타파크  
밀스테인 빌딩

(72) 발명자

파인폴드, 제이 마셜

미국, 뉴저지 07974 머레이 힐 4층 아메리카스  
430 마운틴 에이브이이. 씨/오 에이디씨 테라퓨틱스

뷔스너, 젠스

스위스, 1066 에팔랑쥐, 루트 드 라 코르니쉬 3  
비, 에이디씨 테라퓨틱스 에스에이 내

(74) 대리인

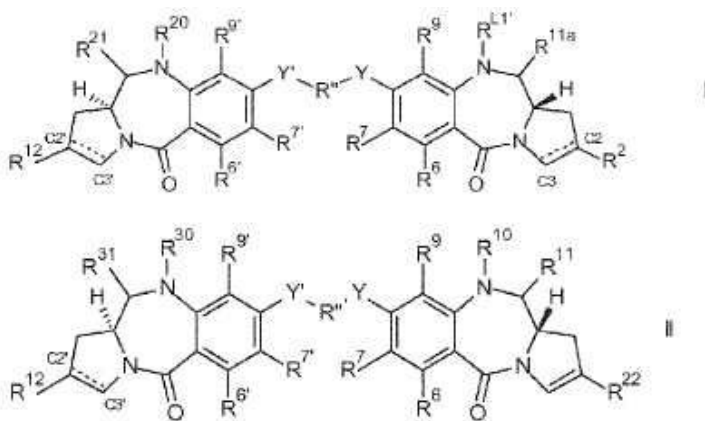
이처영, 장제환

전체 청구항 수 : 총 71 항

(54) 발명의 명칭 항-CD25 ADC의 투여를 위한 투약량 체제

(57) 요약

본 개시내용은 항체 약물 콘주게이트 (ADC)로 병리 상태, 예컨대 암의 치료에 대한 신규한 투약량 체제에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 CD25에 결합하는 ADC (CD25-ADC)의 투여에 대한 신규한 투약량 체제에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

*A61K 47/6849* (2017.08)  
*A61K 47/6867* (2017.08)  
*A61P 25/00* (2018.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*A61K 2039/505* (2013.01)

(30) 우선권주장

1709441.8	2017년06월14일	영국(GB)
1710496.9	2017년06월30일	영국(GB)
1710493.6	2017년06월30일	영국(GB)
1720541.0	2017년12월08일	영국(GB)
1720544.4	2017년12월08일	영국(GB)
1803298.7	2018년02월28일	영국(GB)

---

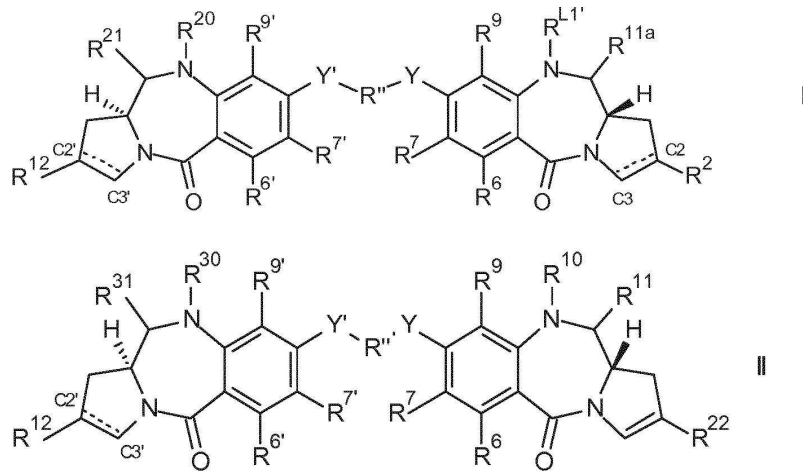
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에게 CD25-ADC를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 CD25-ADC는 상기 대상체에게 테이퍼링된 그리고/또는 연장된 투약량 체제에서 투여되며;

상기 CD25-ADC는 식 L - (D<sup>L</sup>)<sub>p</sub>의 콘주게이트를 포함하며, 여기서 D<sup>L</sup>은 식 I 또는 II의 것인, 방법:



식 중:

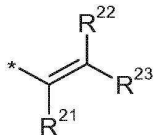
L은 CD25에 결합하는 항체인 항체 (Ab)이고;

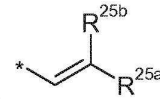
C2'과 C3' 사이에 이중 결합이 존재하는 경우, R<sup>12</sup>는 하기로 구성된 군으로부터 선택되며:


(ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르, C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>3-7</sub> 헤테로사이클릴 및 비스-옥시-C<sub>1-3</sub> 알킬렌을 포함하는 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, C<sub>5-10</sub> 아릴 기;

(ib) C<sub>1-5</sub> 포화된 지방족 알킬;

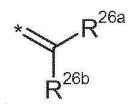
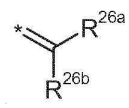
(ic) C<sub>3-6</sub> 포화된 사이클로알킬;

(id) , 식 중 각각의 R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> 및 R<sup>23</sup>은 H, C<sub>1-3</sub> 포화된 알킬, C<sub>2-3</sub> 알케닐, C<sub>2-3</sub> 알키닐 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R<sup>12</sup> 기 내의 탄소 원자의 총수는 5 이하이고;

(ie) , 식 중 R<sup>25a</sup> 및 R<sup>25b</sup> 중 하나는 H이고 다른 것은 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

(if) , 여기서 R<sup>24</sup>은 H; C<sub>1-3</sub> 포화된 알킬; C<sub>2-3</sub> 알케닐; C<sub>2-3</sub> 알키닐; 사이클로프로필; 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되며;

C2'과 C3' 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,

  
 $R^{12}$ 는 이고, 여기서  $R^{26a}$  및  $R^{26b}$ 은 H, F, C<sub>1-4</sub> 포화된 알킬, C<sub>2-3</sub> 알케닐로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬 및 알케닐 기는 C<sub>1-4</sub> 알킬 아미도 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 에스테르로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는,  $R^{26a}$  및  $R^{26b}$  중 하나가 H일 때, 다른 것은 니트릴 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 에스테르로부터 선택되며;

$R^6$  및  $R^9$ 는 H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR', 니트로, Me<sub>3</sub>Sn 및 할로로부터 독립적으로 선택되며;

여기서 R 및 R'는 선택적으로 치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬, C<sub>3-20</sub> 헤테로사이클릴 및 C<sub>5-20</sub> 아릴 기로부터 독립적으로 선택되며;

$R^7$ 은 H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NHRR', 니트로, Me<sub>3</sub>Sn 및 할로로부터 선택되며;

R"는 C<sub>3-12</sub> 알킬렌 기이며, 사슬은 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 O, S, NR<sup>N2</sup> (여기서 R<sup>N2</sup>은 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬임), 및/또는 방향족 고리, 예를 들어 벤젠 또는 피리딘에 의해 차단될 수 있으며;

Y 및 Y'는 O, S, 또는 NH로부터 선택되며;

$R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^{9'}$ 는 각각  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^9$ 와 동일한 기로부터 선택되며;

[식 I]

$R^{L1'}$ 는 항체 (Ab)에 대해 연결을 위한 링커이며;

$R^{11a}$ 는 OH, 또는 OR<sup>A</sup>로부터 선택되며, 여기서 R<sup>A</sup>는 C<sub>1-4</sub> 알킬, 및 SO<sub>2</sub>M이고, 여기서 z는 2 또는 3이고 M은 1가의 약제학적으로 허용가능한 양이온이며;

$R^{20}$  및  $R^{21}$ 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

$R^{20}$ 은 H 및 R<sup>C</sup>로부터 선택되고, 여기서 R<sup>C</sup>는 캡핑 기이고;

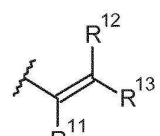
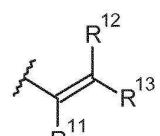
$R^{21}$ 은 OH, 또는 OR<sup>A</sup> 및 SO<sub>2</sub>M으로부터 선택되고;

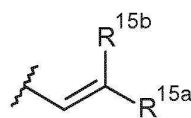
C2와 C3 사이에 단일 결합이 존재하는 경우, R<sup>2</sup>은 하기로 구성된 군으로부터 선택되며;

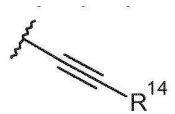
(ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르, C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>3-7</sub> 헤테로사이클릴 및 비스-옥시-C<sub>1-3</sub> 알킬렌을 포함하는 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, C<sub>5-10</sub> 아릴 기;

(ib) C<sub>1-5</sub> 포화된 지방족 알킬;

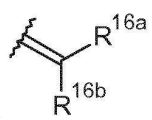
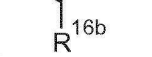
(ic) C<sub>3-6</sub> 포화된 사이클로알킬;

  
 (id) , 식 중 각각의 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>은 H, C<sub>1-3</sub> 포화된 알킬, C<sub>2-3</sub> 알케닐, C<sub>2-3</sub> 알키닐 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R<sup>2</sup> 기 내의 탄소 원자의 총수는 5 이하이고;

(ie) , 식 중  $R^{15a}$  및  $R^{15b}$  중 하나는 H이고 다른 것은 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

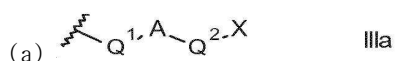
(if) , 여기서  $R^{14}$ 는 H,  $C_{1-3}$  포화된 알킬;  $C_{2-3}$  알케닐;  $C_{2-3}$  알키닐; 사이클로프로필; 페닐로부터 선택되며; 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되며;

C2와 C3 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,

  
 $R^{16}$ 는  이고, 여기서  $R^{16a}$  및  $R^{16b}$ 은 H, F,  $C_{1-4}$  포화된 알킬,  $C_{2-3}$  알케닐로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬 및 알케닐 기는  $C_{1-4}$  알킬 아미도 및  $C_{1-4}$  알킬 에스테르로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는,  $R^{16a}$  및  $R^{16b}$  중 하나가 H일 때, 다른 것은 니트릴 및  $C_{1-4}$  알킬 에스테르로부터 선택되며;

[식 II]

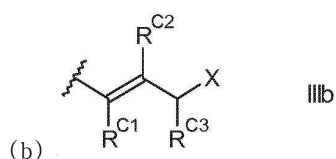
$R^{22}$ 는 식 IIIa, 식 IIIb 또는 식 IIIc의 것이고:



여기서 A는  $C_{5-7}$  아릴 기, 및 하기 중 어느 하나이고:

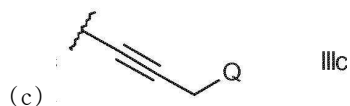
(i)  $Q^1$ 은 단일 결합이고,  $Q^2$ 는 단일 결합 및  $-Z-(CH_2)_n-$ 로부터 선택되며, 여기서 Z는 단일 결합, O, S 및 NH로부터 선택되고, n은 1 내지 3이거나; 또는

(ii)  $Q^1$ 은  $-CH=CH-$ 이고, 그리고  $Q^2$ 는 단일 결합이며;



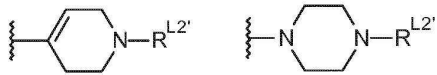
여기서;

$R^{C1}$ ,  $R^{C2}$  및  $R^{C3}$ 은 H 및 비치환된  $C_{1-2}$  알킬로부터 독립적으로 선택되며;



여기서 Q는  $O-R^{L2'}$ ,  $S-R^{L2'}$  및  $NR^N-R^{L2'}$ 로부터 선택되고  $R^N$ 는 H, 메틸 및 에틸로부터 선택되며;

X는  $O-R^{L2'}$ ,  $S-R^{L2'}$ ,  $CO_2-R^{L2'}$ ,  $CO-R^{L2'}$ ,  $NH-C(=O)-R^{L2'}$ ,  $NHNH-R^{L2'}$ ,  $CONHNH-R^{L2'}$ ,



,  $NR^N R^{L2'}$ 를 포함하는 기로부터 선택되며, 여기서  $R^N$ 는 H 및  $C_{1-4}$  알킬을 포함하는 기로부터 선택되며;

$R^{L2'}$ 는 항체 (Ab)에 대해 연결을 위한 링커이며;

$R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

$R^{10}$ 은 H이고  $R^{11}$ 은 OH, 또는  $OR^A$  및  $SO_2M$ 로부터 선택되거나;

$R^{30}$  및  $R^{31}$ 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

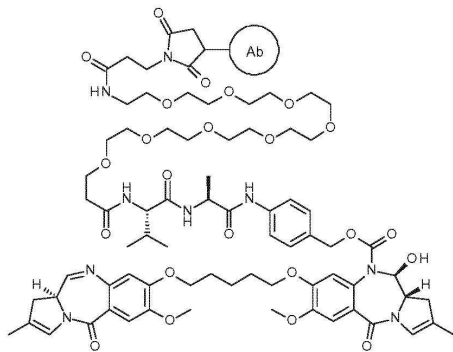
$R^{30}$ 은 H이고  $R^{31}$ 은 OH, 또는  $OR^A$  및  $SO_2M$ 로부터 선택됨.

## 청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 증식성 질환은 림프종인, 방법.

## 청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 CD25-ADC는 하기 화학 구조를 갖는, 방법:



, 여기서 Ab는 CD25 항체이고, DAR은 1 내지 8임.

## 청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, Ab는 하기를 포함하는 방법:

서열 번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열 번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2, 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 도메인; 및 선택적으로,

서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 도메인.

## 청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, Ab는 서열 번호 1의 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열 번호 2의 서열을 갖는 VL 도메인을 포함하는 방법.

## 청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD25-ADC는 ADCx25인 방법.

## 청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD25-ADC의 개시 용량은 투약량 체제 동안 1 회 이하 감소되는 방법.

#### 청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용량은 제1 치료 주기 후에 감소되는 방법.

#### 청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용량은 제2 치료 주기 후에 감소되는 방법.

#### 청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용량은 제3 치료 주기 후에 감소되는 방법.

#### 청구항 11

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개시 용량은 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 12

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개시 용량은 1 내지 10  $\mu\text{g/kg}$ , 11 내지 20  $\mu\text{g/kg}$ , 21 내지 30  $\mu\text{g/kg}$ , 31 내지 40  $\mu\text{g/kg}$ , 41 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ , 51 내지 60  $\mu\text{g/kg}$ , 61 내지 70  $\mu\text{g/kg}$ , 71 내지 80  $\mu\text{g/kg}$ , 81 내지 90  $\mu\text{g/kg}$ , 91 내지 100  $\mu\text{g/kg}$ , 또는 101 내지 120  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 13

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개시 용량은 40 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 개시 용량은 약 45  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 15

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개시 용량은 55 내지 65  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 개시 용량은 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 17

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개시 용량은 75 내지 85  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 개시 용량은 약 80  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 19

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감소된 용량은 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 또는 80  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 20

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감소된 용량은 15 내지 35  $\mu\text{g/kg}$ , 예를 들어 약 20  $\mu\text{g/kg}$  또는 약 30  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 21

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감소된 용량은 25 내지 35  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 22

청구항 21에 있어서, 상기 감소된 용량은 약 30  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 23

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감소된 용량은 35 내지 45  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 감소된 용량은 약 40  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 25

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감소된 용량은 45 내지 55  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 감소된 용량은 약 50  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 27

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감소된 용량은 55 내지 65  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 감소된 용량은 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 29

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감소된 용량은 약 70 내지 80  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 감소된 용량은 약 75  $\mu\text{g/kg}$ 인 방법.

#### 청구항 31

청구항 1 내지 30 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 치료 주기는 동일한 길이인 방법.

#### 청구항 32

청구항 31에 있어서, 각각의 치료 주기는 3 주인 방법.

#### 청구항 33

청구항 32에 있어서, 상기 CD25-ADC 중 약 40 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ 는 3번, 3-주 치료 주기 동안 투여되고, 이어서 주기 3 투여 후 3 주에 시작하는 후속적인 3-주 주기에 25 내지 35  $\mu\text{g/kg}$ 이 투여되는 방법.

#### 청구항 34

청구항 33에 있어서, 상기 CD25-ADC 중 약 45  $\mu\text{g/kg}$ 는 3번, 3-주 치료 주기 동안 투여되고, 이어서 주기 3 투여 후 3 주에 시작하는 후속적인 3-주 주기에 30  $\mu\text{g/kg}$ 이 투여되는 방법.

#### 청구항 35

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD25-ADC는 단일 용량으로 투여되는 방법.

#### 청구항 36

청구항 1 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD25-ADC의 용량은 치료 주기의 1 일째에 투여되는 방법.

#### 청구항 37

청구항 1 내지 36 중 어느 한 항에 있어서, 상기 증식성 질환은 CD25+ve 세포를 포함하는 신생물의 존재를 특징

으로 하는 방법.

#### 청구항 38

청구항 1 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 CD25-ADC로 치료를 시작 이전에 증식성 질환이 있는 것으로 진단된 방법.

#### 청구항 39

청구항 1 내지 38 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 CD25의 발현에 치료를 위한 대상체를 선택하는 단계를 포함하고,

선택적으로, 대상체는 적어도 5%의 신생물 세포가 CD25를 발현하는 경우 선택되는 방법.

#### 청구항 40

청구항 1 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 증식성 질환은 림프종인 방법.

#### 청구항 41

청구항 40에 있어서, 상기 증식성 질환은 호지킨 림프종인 방법.

#### 청구항 42

청구항 40에 있어서, 상기 림프종은 비-호지킨 림프종인 방법.

#### 청구항 43

청구항 42에 있어서, 상기 비-호지킨 림프종은 다음 중 어느 하나인 방법:

- (a) 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프성 림프종 (CLL), 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)과 같은 B-세포 계통 림프종; 또는
- (b) 림프절외 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 (세자리 증후군 및 균상식육종), 역형성 큰 세포 림프종, 급성 T 세포 림프모구성 림프종 (ATLL)을 포함하는 T 세포 림프모구성 림프종, 및 혈관 면역아세포 T 세포 림프종과 같은 T 세포 계통.

#### 청구항 44

청구항 42에 있어서, 상기 비-호지킨 림프종은 급성 T-세포 림프모구성 림프종인 방법.

#### 청구항 45

청구항 42에 있어서, 상기 비-호지킨 림프종은 T-세포 계통 림프종인 방법.

#### 청구항 46

청구항 1 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 증식성 질환은 T-세포 계통 백혈병, 예를 들어 큰 과립성 림프구성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병 또는 T-세포 전림프구 백혈병인 방법.

#### 청구항 47

청구항 1 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, 상기 증식성 질환은 저항성, 재발성 또는 불응성인 방법.

#### 청구항 48

청구항 1 내지 47 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인 방법.

#### 청구항 49

청구항 1 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, CD25-ADC를 조합하여 화학치료제를 투여하는 단계를 더 포함하고; 선택적으로, 상기 화학치료제는 이노투주맙 오조가미신, 이노투주맙 SGN-CD33A, 또는 관문 억제제, 예를 들어 이브루티닙 및 두르발루맙인, 방법.

#### 청구항 50

청구항 49에 있어서, 상기 화학치료제는 CD25-ADC 전, 동시에 또는 후에 대상체에게 투여되는 방법.

#### 청구항 51

청구항 1 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD25-ADC는 스테로이드와 조합하여 투여되는 방법.

#### 청구항 52

청구항 51에 있어서, 상기 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC 적어도 2 시간 전에 투여되는 방법.

#### 청구항 53

청구항 52에 있어서, 상기 스테로이드의 두 번째 용량은 ADC 다음날에 투여되는 방법.

#### 청구항 54

청구항 51 내지 53 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스테로이드 또는 스테로이드 용량은 단지 각각의 치료 주기에서 ADC의 제1 투여와 공조하여 투여되는, 방법.

#### 청구항 55

청구항 51 내지 54 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스테로이드의 각 용량은 8mg 또는 16mg인, 방법.

#### 청구항 56

청구항 51 내지 55 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스테로이드는 텍사메타손인, 방법.

#### 청구항 57

청구항 51에 있어서, 4mg 또는 8mg의 텍사메타손은 (i) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여 전날, (ii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여의 날, 및 (iii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여 다음날에 매일 2회 경구로 투여되는, 방법.

#### 청구항 58

청구항 51에 있어서, 4mg 또는 8mg 텍사메타손은 (i) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여의 날, 및 (ii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여 다음날에 매일 2회 경구로 투여되는, 방법.

#### 청구항 59

청구항 57 또는 58에 있어서, ADC와 같은 날에 투여된 텍사메타손은 ADC 적어도 2개의 시간 전에 투여되는, 방법.

#### 청구항 60

청구항 57 내지 59 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텍사메타손은 단지 각각의 치료 주기에서 ADC의 제1 투여와 공조하여 투여되는, 방법.

#### 청구항 61

청구항 1 내지 60중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 ADC로 치료 이전에 신경적 검사를 받는, 방법.

#### 청구항 62

청구항 1 내지 61중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 ADC의 투여 후 신경적 검사를 받고, 선택적으로, 대상체는 ADC의 각각의 투여 후 신경적 검사를 받는 방법.

#### 청구항 63

청구항 1 내지 62중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 ADC의 투여에 따른 신경 독성을 경험하는 경우 신경적

검사를 받는, 방법.

#### 청구항 64

청구항 61 내지 63 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경적 검사는 강도, 감각, 및/또는 심부 반사의 시험을 포함하는, 방법.

#### 청구항 65

청구항 1 내지 64 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 1 급 또는 2 급 신경 독성을 경험하는 경우 ADC로의 치료가 감소 또는 중단되는, 방법.

#### 청구항 66

청구항 1 내지 65 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 치료하기 위한 대상을 선택하는 방법으로서, 상기 대상체가 신경 장애가 있거나 또는 최근에 있었는지를 결정하는 것을 포함하고, 여기서 상기 대상체가 신경 장애가 있거나 또는 최근에 있었던 경우 ADC로의 치료에 적합하지 않은 것으로 결정되는, 방법.

#### 청구항 67

청구항 1 내지 65 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 치료하기 위한 대상을 선택하는 방법으로서, 상기 대상체가 신경 및/또는 면역-관련된 질환과 연관될 수 있는 병원체에 의해 야기된 감염이 있거나 또는 최근에 있었는지를 결정하는 것을 포함하고, 여기서 상기 대상체가 이러한 감염 및/또는 면역-관련된 질환이 있거나 또는 최근에 있었던 경우 ADC로의 치료에 적합하지 않은 것으로 결정되는, 방법.

#### 청구항 68

청구항 65 내지 67 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경 장애 또는 신경적 독성은 다발성신경근병, 급성 염증성 탈수초 (AIDP), 길랑-바레 증후군 (GBS), 중증 근무력증, 또는 다발신경근염, GBS, 또는 중증 근무력증에 연결되거나 또는 이들의 초기 지표인 신경 장애, 예를 들어 상승하는 감각 손실 및/또는 운동 약화인, 방법.

#### 청구항 69

청구항 1 내지 68 중 어느 한 항의 방법에 사용하기 위한 청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 CD25-ADC.

#### 청구항 70

청구항 1 내지 68 중 어느 한 항의 방법에 사용하기 위한, 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합하여, 청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 CD25-ADC를 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 71

청구항 1 내지 68 중 어느 한 항의 방법에 사용하기 위한 약제의 제조에 청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 CD25-ADC의 사용.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 개시내용은 항체 약물 콘주게이트 (ADC)로 병리 상태, 예컨대 암의 치료에 대한 신규한 투약량 체제에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 CD25에 결합하는 ADC (CD25-ADC)의 투여에 대한 신규한 투약량 체제에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 항체 요법

[0003] 항체 요법은 면역학적 및 혈관신생 장애인, 암이 있는 대상체의 표적화된 치료에 대해 확립되었다 (Carter, P.(2006) Nature Reviews Immunology 6:343-357). 세포독성 또는 세포증식억제제, 즉 암의 치료에서 중앙 세포

를 죽이거나 억제하기 위한 약물의 국소 전달을 위한 항체-약물 콘주게이트 (ADC), 즉 면역접합체의 사용은 종양에 약물 모이어티의 전달, 및 그 안에 세포내 축적을 표적화하고, 반면에 이들 비접합된 약물 제제의 전신 투여는 정상 세포에 대해 허용될 수 없는 수준의 독성을 초래할 수 있다 (Xie et al (2006) Expert Opin. Biol. Ther. 6(3):281-291; Kovtun et al (2006) Cancer Res. 66(6):3214-3121; Law et al (2006) Cancer Res. 66(4):2328-2337; Wu et al (2005) Nature Biotech. 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) Current Opin. in Pharmacol. 5:543-549; Hamann P. (2005) Expert Opin. Ther. Patents 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) Cancer Cell 3:207-212; Trail et al (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) Anticancer Research 19:605-614).

[0004]

CD25

[0005]

I 형 막관통 단백질 CD25는 활성화된 T- 및 B-세포, 일부 흥선 세포, 골수성 전구체 및 회돌기교세포에 존재한다. 활성화된 T-세포에서, 베타- 및 감마 서브 유닛 (CD122 및 CD132)으로 이중이량체를 형성하여, IL-2에 대한 고친화성 수용체를 포함한다. 이 리간드는 IL-2의 제거가 이들 세포의 즉각적인 사멸을 초래하기 때문에, 활성화된 T-세포의 생존 인자를 나타낸다.

[0006]

B-세포의 경우, CD25는 후기 프로-B 및 프리-B 세포의 초기 발달 단계에서 생리적으로 발현된다. B-세포 분화의 이러한 단계에서 발생하는 악성 종양은 또한 CD25를 발현할 수 있다. 비만 세포 병변은 또한 CD25에 대해 양성이며, 따라서 전신 비만 세포증의 결정을 위한 주요 진단 기준으로 간주된다. 호지킨 림프종에서 CD25는 결절성 림프구 우세 호지킨 림프종 (NLPHL)의 호지킨-/리드-스텐버그 세포에서 발현되지 않는 것으로 보고된 반면, 동일한 세포 유형은 혼합된 세포성 유형의 고진 호지킨 림프종에서 CD25를 다양한 수준으로 발현한다. 일반적인 발현 수준은 중앙 침윤 림프구 (TIL)에서보다 낮으며, 이 경우 CD25 종양 세포를 입증하는데 문제가 발생할 수 있다 (Levi et al., Merz et al, 1995).

[0007]

표적 항원의 발현은 비-호지킨 림프종의 여러 B- 및 T-세포 유래 아형, 즉 B-세포 만성 림프성 백혈병, 모발 세포 백혈병, 소세포 림프성 림프종/만성 림프구 백혈병뿐만 아니라 성인 T-세포 백혈병/림프종 및 역형성 대세포 림프종에 대해 또한 보고되었다.

[0008]

CD25는 세포질에서 일부의 발현으로 막에 국한될 수 있다. 가용성 CD25는 또한 혈청과 같은 세포 외부에서 관찰될 수 있다.

[0009]

항-CD25 ADC의 치료 용도

[0010]

예를 들어, 암의 치료에서 항-CD25 항체 (항-CD25-ADC)를 포함하는 항체 약물 콘주게이트의 효능은 개시되어 있다 - 예를 들어, WO2014/057119, WO2016/083468, 및 WO2016/166341을 참고한다.

[0011]

연구는 항-CD25 ADC의 효능, 내성, 및 임상 유용성을 더욱 개선하기 위해 지속한다. 이를 위해, 본 발명자들은 항-CD25 ADC의 투여에 대한 임상적으로 유리한 투약량 체제를 확인하였다.

## 발명의 내용

[0012]

요약

[0013]

CD25-ADC로 대상체의 치료를 통해, 본 발명자들은 CD25-ADC 치료의 개선된 효능, 효율, 및/또는 내성을 허용하는 투약량 체제를 개발하였다. 흥미롭게, 최적의 치료 효능, 효율, 및/또는 내성을 위해 필요한 파라미터는 조짐 서브셋 사이에서 상이하였다는 것이 밝혀졌다.

[0014]

백혈병

[0015]

3 주 치료 주기마다 단일 용량의 CD25-ADC를 사용하여 재발성 또는 불응성 CD25+ 급성 골수성 백혈병 (AML)을 갖는 인간 대상체의 코호트를 치료하는 동안, 본 발명자들은 일시적으로 말초 및 골수 골수아세포 수에 현저한 감소에 이어서 예정된 후속 용량 전에 골수아세포 수의 증가가 있는 대상체 그룹을 주목하였다. 이러한 관찰은 투여된 CD25-ADC가 대상체의 순환에서 신속하게 제거되었음을 나타내는 약동학 (PK) 분석과 결부되었다.

[0016]

따라서, 본 발명자들은 CD25-ADC 치료의 효능을 개선하기 위해 변경된 투약량 체제를 찾았다. CD25+ 증식성 질환의 다수의 상이한 마우스 이중이식 모델로부터 수집된 데이터는 치료 주기의 1 일째에 단일 용량으로서 CD25-ADC의 투여가 효과적인 치료로 이어졌으며, 동일한 총용량의 AD25-ADC를 일련의 더 작은 부분적인 용량으로의 투여는 더 높은 사망률 수준을 초래하였음을 나타냈다 (도 2 및 3 참조).

- [0017] 그럼에도 불구하고, 본 발명자들은 CD25-ADC의 용량을 분별하고 치료 주기 전체에 걸쳐 더 규칙적인 간격으로 투여하면 치료 주기 전체에 걸쳐 약물 노출의 효능이 개선될 것이라고 추론했다. 또한, 분별된 투약량 체제를 사용함으로써, 투여 간격에 걸쳐 더욱 일관된 노출 및 감소된 피크 수준이 피크 노출 수준과 관련된 독성을 감소시킬 것으로 예상된다.
- [0018] 이론에 구애됨이 없이, 이러한 분별된 투약량 체제의 사용은 순환성 골수아세포의 빠른 생산이 CD25-ADC에 대한 항원성 싱크로서 작용하는 급성 백혈병과 같은 질병에서 잠재적으로 특히 유리하다. 또한, 정상적인 T-reg 세포는 CD25를 발현하므로 ADC의 신속한 청소능에 기여하는 항원성 싱크로서 작용할 수도 있다. 또한, 주로 전신성 순환에서 백혈병성 골수모세포의 존재에 의해 제공되는 작용 부위에 대한 CD25-ADC의 직접적인 접근은 분별 투약을 통해 작용 부위에서 효과적인 약물 농도의 준비된 유지를 허용한다. 이는 백혈병 환자의 일부 다른 치료에서 분별된 투약량 체제의 탐색 또는 채택과 일치한다 (Frey F, et al. Abstract 7002. Presented at: ASCO Annual Meeting; June 3-7, 2016; Chicago; Aue G, et al. Haematologica February 2010 95: 329-332; Taksin A, et al. Leukemia (2007) 21, 66-71. 2006년 10월 19일 온라인에서 발행됨).
- [0019] 따라서, 본 개시내용의 주제의 일부는 질환, 예를 들어 증식성 질환을 치료하기 위한 분별된 투약량 체제에서의 CD25-ADC의 용도에 관한 것이다. 이러한 분별된 체제는 개선된 효능, 감소된 독성 및 부작용, 및 공지된 투약량 체제의 더 큰 부작용에 견딜 수 없는 대상체를 포함하도록 치료될 수 있는 집단의 결과적인 확장을 포함하는, 광범위한 임상적 이점과 관련될 것으로 예상된다.
- [0020] -----
- [0021] 제1 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상체에 CD25-ADC를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 CD25-ADC는 분별된 투약량 체제로 대상체에게 투여된다.
- [0022] CD25-ADC는 본원에 기재된 바와 같은 ADCX25일 수 있다.
- [0023] 용어 "분별된 투약량 체제"는 치료 주기 동안 투여된 CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 일련의 2 개 이상의 부분적인 용량으로 투여되는 투약량 체제를 설명하기 위해 본원에서 사용된다. 용어 '부분적인 용량'은 본원에서 치료 주기에서 투여될 ADC의 총용량의 일부인 ADC의 용량을 나타내는 것으로 사용된다. 치료 주기에서 전달된 모든 부분적인 용량의 합은 총용량과 같다. 분별된 투약량 체제는 치료 주기에 투여된 CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 시작시 단일 용량으로 투여되는 '단일 투약량' 투약 체제와 대조된다.
- [0024] 바람직하게는, CD25-ADC의 총용량은 치료 주기 내내 규칙적으로 이격된 동일한 크기의 부분적인 용량으로 투여된다. 일주일에 한 번 대상체에게 투여하는 것이 특히 바람직하다. 일부 경우에, CD25-ADC의 총용량은 3 주 치료 주기에 걸쳐 3 개의 동일한 부분적인 용량으로 투여되며, 부분적인 용량은 주 1 회 투여된다. 예를 들어, 3 주 치료 주기의 1 일, 8 일 및 15 일에 부분적인 용량을 투여. 분별된 투약량 체제의 추가 특징은 본원에서 논의된다.
- [0025] 대상체는 인간일 수 있다. 대상체는 암에 걸렸거나, 암에 걸린 것으로 결정되었을 수 있다. 대상체는 CD25+ 암 또는 CD25+ 침윤성 T-세포와 같은, CD25+ 종양 관련 비종양 세포를 갖도록 결정될 수 있거나 되었을 수 있다.
- [0026] 바람직하게는, 본원에 기술된 분별된 투약량 체제는 대상체가 백혈병을 앓고 있거나 의심되거나 진단된 경우에 사용된다. 예를 들어, 대상체는 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v) 및 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph+ ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성 ALL (Ph-ALL)과 같은 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 갖거나, 의심되거나, 가질 수 있거나 또는 진단되었을 수 있다.
- [0027] 증식성 질환은 CD25+ AML일 수 있다.
- [0028] 증식성 질환은 CD25+ ALL일 수 있다.
- [0029] 다른, 덜 바람직한 양태에서, 대상체는 림프종을 앓고 있거나, 의심되거나 가질 수 있거나, 진단될 수 있다. 예를 들어, 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프성 림프종 (CLL) 및 변연부 B 세포 림프종 (MZBL)과 같은 비호지킨 림프종.
- [0030] 증식성 질환은 저항성, 재발성 또는 불응성일 수 있다.
- [0031] 일부 경우에, 대상체는 CD25-ADC로 치료를 시작하기 전에 증식성 질환을 갖는 것으로 진단되었다.

- [0032] 일부 경우에, 본 방법은 CD25-ADC와 함께 제 2 항암 화합물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0033] 일부 경우에, 분별된 투약량 체제는 치료 주기 체제 당 단일 용량과 비교하여 치료 독성 또는 부작용을 감소시킨다.
- [0034] 일부 경우에, 분별된 투약량 체제는 치료 주기 체제 당 단일 용량과 비교하여 치료 효능을 증가시킨다.
- [0035] 일부 경우에, CD25-ADC는 정맥 내 투여된다.
- [0036] -----
- [0037] 제2 측면에서, 본 개시내용은 CD25-ADC를 대상체에게 투여하는 것과 관련된 독성 및/또는 부작용을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD25-ADC를 본원에 정의된 바와 같은 분별된 투약량 체제로 투여하는 것을 포함한다.
- [0038] -----
- [0039] 제3 측면에서, 본 개시내용은 CD25-ADC를 대상체에게 투여하는 것과 관련된 치료 효능을 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD25-ADC를 본원에 정의된 바와 같은 분별된 투약량 체제로 투여하는 것을 포함한다.
- [0040] -----
- [0041] 제4 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 바와 같은 분별된 투약량 체제에 의해 치료 대상체를 선택하는 방법을 제공하며, 이 선택 방법은 관심 조직에서 CD25를 발현하는 치료 대상체를 선택하는 것을 포함한다.
- [0042] -----
- [0043] 제5 측면에서, 본 개시내용은 CD25-ADC가 분별된 투약량 체제로 투여되어야 한다고 조언하는 표지 또는 삽입물과 함께 본원에 기술된 바와 같은 CD25-ADC를 포함하는 포장된 제약 제품을 제공한다.
- [0044] 본 개시내용은 또한 다음을 포함하는 키트를 제공한다:
- [0045] CD25-ADC를 포함하는 제1 약제; 그리고 선택적으로,
- [0046] 본원에 기술된 바와 같은 분별된 투약량 체제로 CD25-ADC를 투여하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물 또는 표지.
- [0047] -----
- [0048] 제6 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 바와 같은 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 CD25-ADC를 제공한다.
- [0049] -----
- [0050] 제7 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 바와 같은 치료 방법에 사용하기 위한 의약의 제조에서 본원에 정의된 바와 같은 CD25-ADC의 용도를 제공한다.
- [0051] 림프종
- [0052] 3-주 치료 주기당 ADC의 단일 용량을 사용한 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종'을 갖는 대상체 집단의 치료 동안, 본 발명자들은 매 3주마다 반복적인 투약은 잘 용인되지 않았거나 또는 120  $\mu\text{g/kg}$  및 더 높은 용량을 필요했다:
- [0053] - 120  $\mu\text{g/kg}$ 으로 치료된 6명의 반응한 환자 중 (4명 완전한 차도, 2명 부분적인 차도), 4명은 유해 사례에 기인하여 치료 동안 (3 내지 7 치료 주기) 적어도 1회 용량 지연을 요구하였고 2명은 치료가 중단되었다.
- [0054] - 150  $\mu\text{g/kg}$ 으로 치료된 3명의 환자 중 부작용이 용량 지연을 필요로 하기 전에 ADC의 2 내지 3 치료 주기를 받았다. 독성은 느리게 해결되었기 때문에 지연은 결국 연구로부터 배제를 초래했다.
- [0055] - 200  $\mu\text{g/kg}$ 으로 치료된 6명의 환자 중, 5명은 완전한 반응을 획득하였고 다른 하나는 부분적인 반응을 획득하였다. 그러나, 모든 환자는 제2 또는 제3 치료 주기의 중단에서 독성의 일부 증거가 있었다.
- [0056] 또한, 약동학적 연구는 ADC가 각각의 3-주 치료 주기의 중단에서 상대적으로 높은 수준으로, 또는 더욱이 각각의 치료 주기로 서서히 증가하는 최저치를 가져 혈류로부터 빠르게 제거되지 않는다는 것을 나타낸다.

- [0057] 따라서, 본 발명자들은 ADC의 용량을 테이퍼링하는 것 및/또는 각각의 치료 주기의 길이를 증가시키는 것은 ADC 축적을 감소시키는 것을 통해 장기간 내성을 최대화하면서 효능을 제공하도록 ADC에 대한 합리적인 노출을 제공함에 의해 림프종을 갖는 대상체의 더 효과적인 장기간 치료를 허용할 것이라는 것을 추론했다.
- [0058] 따라서, 본 개시내용의 주제의 일부는 증식성 질환 특히 림프종을 치료하기 위한 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제에서의 ADC의 사용에 관한 것이다. 이들 테이퍼링되고/되거나 연장된 체제는 감소된 독성 및 부작용, 그리고 알려진 투약량 체제의 부작용에 불내성인 대상체를 포함하도록 치료될 수 있는 모집단의 결과적인 팽창을 포함하여 광범위한 임상 이득과 연관되는 것으로 기대된다.
- [0059] 바람직하게는, 본원에 기술된 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제는 대상체가 림프종을 앓고 있거나, 의심되는 경우, 또는 진단된 경우에 사용된다. 예를 들어, 대상체는 호지킨 림프종, 또는 비-호지킨 림프종 (NHL)을 가지고 있거나, 의심되거나, 또는 진단되었을 수 있다. NHL은 다음 두 림프종을 모두 포함한다:
- [0060] (1) 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프성 림프종 (CLL), 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)과 같은 B-세포 계통; 및
- [0061] (2) 림프절의 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 (세자리 증후군 및 균상식육종), 역형성 큰 세포 림프종, 급성 T 세포 림프모구성 림프종 (ATLL)을 포함하는 T 세포 림프모구성 림프종, 및 혈관 면역아세포 T 세포 림프종과 같은 T 세포 계통.
- [0062] -----
- [0063] 제8 양태에서 본 개시내용은 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 대상체에게 CD25-ADC를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 CD25-ADC는 상기 대상체에게 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제로 투여된다.
- [0064] CD25-ADC는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 ADCx25일 수 있다.
- [0065] -----
- [0066] 용어 "테이퍼링된 투약량 체제"는 제1 치료 주기에서 투여된 CD25-ADC의 총용량 (여기서 이후 일명 "개시 용량")이 하나 이상의 후속적인 치료 주기에서 투여된 CD25-ADC의 총용량보다 큰 투약량 체제를 기술하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 테이퍼링된 투약량 체제는 개시 용량이 각각의 후속적인 치료 주기에서 투여된 총용량과 동일한 일정한 투약 체제와 대비된다 (하기 표 1에서 '일정한' 참고).
- [0067] 일부 경우에, 투여된 용량은 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득할 경우 (즉 SD 또는 더 나은 반응, 예컨대 PR 또는 CR)에만 감소된다.
- [0068] 바람직하게는 개시 용량은 대상체의 치료 동안 1회 이하 감소된다. 이들 경우에 용량 감소 후 총용량은 여기서 이후 일명 "감소된 용량"으로 된다.
- [0069] 일부 경우에 용량은 제1 치료 주기 후 감소된다. 즉, 개시 용량은 제1 치료 주기에서 투여되고 감소된 용량은 제2 및 후속적인 치료 주기에서 투여된다. 표 1에서 투약 체제 '테이퍼 6'은 이러한 투약 체제의 예이다.
- [0070] 일부 경우에 용량은 제2 치료 주기 후 감소된다. 즉, 개시 용량은 각각의 제1 및 제2 치료 주기에서 투여되고 감소된 용량은 각각의 제3 및 후속적인 치료 주기에서 투여된다. 표 1의 투약 체제 '테이퍼 3', '테이퍼 4', '테이퍼 5', 및 '테이퍼 10'은 이러한 투약 체제의 예이다.
- [0071] 일부 경우에, 용량은 제3 치료 주기 후에 감소된다. 즉, 개시 용량은 제1, 제2 및 제3 치료 주기 각각에 투여되고, 감소된 용량은 제4 및 후속 치료 주기 각각에 투여된다. 투약량 체제 '테이퍼 8' 및 '테이퍼 9'는 이러한 투약량 체제의 예이다.
- [0072] 일부 경우에 개시 용량이 120  $\mu\text{g/kg}$  이상이다. 일부 경우에 출발 용량은 150  $\mu\text{g/kg}$  이상, 예를 들어 200  $\mu\text{g/kg}$  이상이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 45, 60, 80, 120, 150 또는 200  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 약 30, 40 또는 60  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 200  $\mu\text{g/kg}$ 이고 감소된 용량은 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 45  $\mu\text{g/kg}$ 이고 감소된 용량은 약 30  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 이고 감소된 용량은 약 30  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 80  $\mu\text{g/kg}$ 이고 감소된 용량은 약 40  $\mu\text{g/kg}$ 이다.
- [0073] 일부 경우에 각각의 치료 주기의 길이는 3 주이다.

- [0074] 일부 경우에 각각의 치료 주기의 길이는 6 주이다.
- [0075] -----
- [0076] 용어 "연장된 투약량 체제"는 제1 치료 주기의 길이 (여기서 이후 일명 "개시 길이")가 하나 이상의 후속적인 치료 주기의 길이 보다 더 짧은 투약량 체제를 기술하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 연장된 투약량 체제는 개시 길이가 각각의 후속적인 치료 주기의 길이와 동일한 일정한 투약 체제와 대비된다 (하기 표 2에서 '일정한' 참고).
- [0077] 일부 경우에, 치료 주기 길이는 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득한 경우에만 증가된다.
- [0078] 바람직하게는 치료 주기 길이는 대상체의 치료 동안 1회 이하 증가된다. 이들 경우에 길이 증가 후 치료 주기 길이는 여기서 이후 일명 "증가된 길이"로 된다.
- [0079] 일부 경우에 주기 길이는 제1 치료 주기 후 증가된다. 즉, 제1 치료 주기는 개시 길이이고 각각의 제2 및 후속적인 치료 주기는 증가된 길이이다. 표 2에서 투약 체제 '긴(long) 4'는 이러한 투약 체제의 예이다.
- [0080] 일부 경우에 주기 길이는 제2 치료 주기 후 증가된다. 즉, 각각의 제1 및 제2 치료 주기는 개시 길이이고, 각각의 제3 및 후속적인 치료 주기는 증가된 길이이다. 표 2에서 투약 체제 '긴 3'은 이러한 투약 체제의 예이다.
- [0081] 일부 경우에 개시 길이는 3 주이다. 일부 경우에 증가된 길이는 6 주이다.
- [0082] -----
- [0083] 바람직하게는, 테이퍼링된 및 연장된 투약량 체제에서 대상체의 치료 동안 개시 용량은 1회 이하 감소되고 치료 주기 길이는 1회 이하 증가된다.
- [0084] 일부 경우에, 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득한 경우에만 투여된 용량은 감소되고/되거나 주기 길이는 증가된다.
- [0085] 일부 경우에 용량 감소 및 길이 증가는 제2 치료 주기 후에 이루어 진다. 즉, 각각의 제1 및 제2 치료 주기는 개시 용량 및 개시 길이를 가지고, 그리고 각각의 제3 및 후속적인 치료 주기는 감소된 용량 및 증가된 길이를 가진다.
- [0086] 일부 경우에 개시 용량은 적어도 120  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 적어도 150  $\mu\text{g/kg}$ , 예컨대 적어도 200  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 120, 150, 또는 200  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 길이는 3 주이고 증가된 길이는 6 주이다. 일부 경우에 개시 용량 및 개시 길이는 각각 약 120  $\mu\text{g/kg}$  및 3 주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 60  $\mu\text{g/kg}$  및 6 주이다. 일부 경우에 개시 용량 및 개시 길이는 각각 약 150  $\mu\text{g/kg}$  및 3 주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 60  $\mu\text{g/kg}$  및 6 주이다.
- [0087] -----
- [0088] 상기 대상체는 인간일 수 있다. 상기 대상체는 암을 가질 수 있거나, 또는 암이 있는 것으로 결정되었을 수 있다. 상기 대상체는 CD25+ 암 또는 CD25+ 종양-연관된 비-종양 세포, 예컨대 CD25+ 침윤하는 세포를 가질 수 있거나, 또는 가지는 것으로 결정되었을 수 있다.
- [0089] 바람직하게는, 본원에 기재된 테이퍼링되거나/되고 연장된 투약량 체제는 대상체가 림프종을 앓고 있거나 의심되거나 또는 진단되었을 때 사용된다. 예를 들어, 상기 대상체는 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종(NHL)이 있거나 의심되거나 또는 진단되었을 수 있다. NHL에는 다음과 같은 둘다를 갖는 림프종을 포함한다:
- [0090] (1) B-세포 계통 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 변연부 B-세포 림프종 (MZBL); 및
- [0091] (2) T 세포 계통 예컨대 림프절의 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 (세자리 증후군 및 균상식육종), 역형성 큰 세포 림프종, 급성 T 세포 림프모구성 림프종 (ATLL)을 포함하는 T 세포 림프모구성 림프종, 및 혈관 면역아 세포 T 세포 림프종.
- [0092] 상기 대상체는 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종을 가질 수 있거나, 또는 가지는 것으로 결정되었을 수 있다.

- [0093] 일부 경우에 상기 대상체는 CD25-ADC로 치료 시작 이전에 증식성 질환을 갖는 것으로 진단되었다.
- [0094] 일부 경우에 본 방법은 추가로 CD25-ADC와 조합하여 제2 항암 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0095] 일부 경우에 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에 비교될 때 치료 독성 또는 부작용을 감소시킨다.
- [0096] 일부 경우에 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에 비교될 때 치료 효능을 증가시킨다.
- [0097] 일부 경우에 CD25-ADC는 정맥내로 투여된다.
- [0098] -----
- [0099] 제9 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 CD25-ADC의 투여와 연관된 독성 및/또는 부작용을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 테이퍼되고/되거나 연장된 투약량 체제로 CD25-ADC를 투여하는 것을 포함한다.
- [0100] -----
- [0101] 제10 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 CD25-ADC의 투여와 연관된 치료 효능을 증가시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 테이퍼되고/되거나 연장된 투약량 체제로 CD25-ADC를 투여하는 것을 포함한다.
- [0102] -----
- [0103] 제11 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 테이퍼되고/되거나 연장된 투약량 체제에 의한 치료를 위한 대상체를 선택하는 방법을 제공하고, 이 선택 방법은 관심 있는 조직에서 CD25를 발현하는 치료 대상체에 대해 선택하는 것을 포함한다.
- [0104] -----
- [0105] 제12 양태에서, 본 개시내용은 CD25-ADC가 테이퍼되고/되거나 연장된 투약량 체제로 투여되어야 한다는 것을 알리는 표지 또는 삽입물과 조합하여 본 명세서에서 기재된 바와 같이 CD25-ADC를 포함하는 포장된 의약품을 제공한다.
- [0106] 개시내용은 또한 하기를 포함하는 키트를 제공한다:
- [0107] CD25-ADC를 포함하는 제1 약제; 및, 선택적으로,
- [0108] 본 명세서에서 기재된 바와 같이 테이퍼되고/되거나 연장된 투약량 체제로 CD25-ADC의 투여에 대한 지침을 포함하는 포장 삽입물 또는 표지.
- [0109] -----
- [0110] 제13 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 치료 방법에 사용하기 위한 본 명세서에서 정의된 바와 같은 CD25-ADC를 제공한다.
- [0111] -----
- [0112] 제14 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 치료 방법에 사용하기 위한 약제의 제조에 본 명세서에서 정의된 바와 같은 CD25-ADC의 사용을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0113] 개시내용의 원리를 예시하는 구현예 및 실험은 하기의 수반되는 도면과 관련하여 이제 논의될 것이다:

도 1.

서열

도 2.

피하 카르파스-e007 모델 - 쥐와 이종이식

도 3.

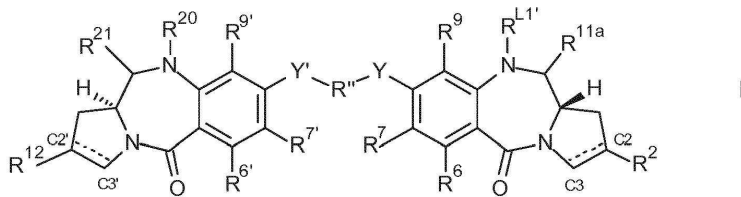
전신 카르파스299-e008 모델 - 컷과 이중이식

도 4.

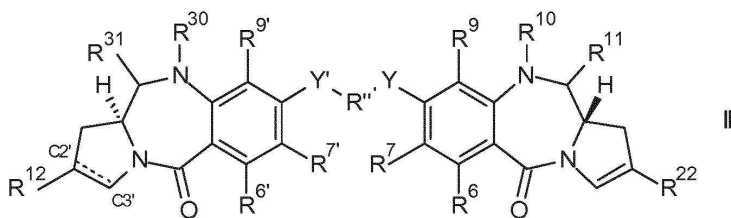
q3w 투여 후 ADCx25 노출 대 시간 (n=19) (A) 주기 1; (B) 주기 2

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0114] 하기에 보다 상세하게 기술된 바와 같이, 본 발명자들은 분별된 투약량 체제로 투여될 때, 본원에 정의된 CD25-ADC가 동등한 양의 ADC가 단일 용량으로 투여될 때 관찰되는 것과 비교하여 백혈병 치료에 대해 개선된 효능 및/또는 감소된 독성을 가졌다고 추론하였다.
- [0115] 따라서, 제1 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 CD25-ADC를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 CD25-ADC는 분별된 투약량 체제로 대상체에게 투여된다.
- [0116] 또한, 본 발명자들은 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제로 투여될 때, 본원에 정의된 바와 같은 CD25-ADC는 ADC가 일정한 투약량 크기 및 처리 주기 길이로 체제에서 투여될 때 관찰되는 것과 비교하여 림프종 치료에 대해 개선된 효능 및/또는 감소된 독성을 가졌다고 추론하였다.
- [0117] 따라서, 제8 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 CD25-ADC를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 CD25-ADC는 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제로 대상체에게 투여된다.
- [0118] 이들 발견은 이러한 CD25-ADC에 대한 추가의 유용성을 제공하며, 예를 들어 CD25-ADC 독성에 대한 고조된 민감도가 있는 환자 그룹과 관련되거나, 효과적인 치료를 위해 더 많은 용량의 CD25-ADC를 필요로 하는 환자 그룹과 관련하여 사용하기 위한 새로운 치료상의 맥락을 암시한다.
- [0119] 항-CD25 ADC
- [0120] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "CD25-ADC"는 항체 성분이 항-CD25 항체인 ADC를 지칭한다. 용어 "PBD-ADC"는 약물 성분이 피롤로벤조디아제핀 (PBD) 탄두인 ADC를 지칭한다. 용어 "항-CD25-ADC"는 항체 성분이 항-CD25 항체이고, 약물 성분이 PBD 탄두인 ADC를 지칭한다.
- [0121] CD25-ADC는 식 I - ( $D^L$ )<sub>p</sub>의 콘주게이트를 포함할 수 있고, 여기서  $D^L$ 는 식 I 또는 II의 것이다:



[0122]



[0123]

식 중:

[0124]

L은 CD25에 결합하는 항체인 항체 (Ab)이고;

[0125]

C2'과 C3' 사이에 이중 결합이 존재하는 경우, R<sup>12</sup>는 하기로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0126]

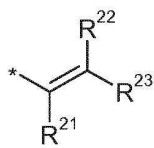
(ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르, C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>3-7</sub> 헤테로사이클릴 및 비스-옥시-C<sub>1-3</sub> 알킬

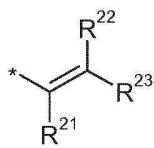
[0127]

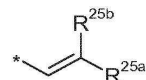
렌을 포함하는 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, C<sub>5-10</sub> 아릴 기;

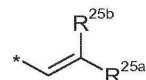
[0128] (ib) C<sub>1-5</sub> 포화된 지방족 알킬;

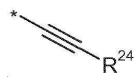
[0129] (ic) C<sub>3-6</sub> 포화된 사이클로알킬;

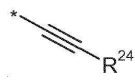


[0130] (id) , 식 중 각각의 R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> 및 R<sup>23</sup>은 H, C<sub>1-3</sub> 포화된 알킬, C<sub>2-3</sub> 알케닐, C<sub>2-3</sub> 알키닐 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R<sup>12</sup> 기 내의 탄소 원자의 총수는 5 이하이고;

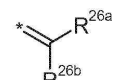


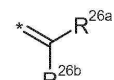
[0131] (ie) , 식 중 R<sup>25a</sup> 및 R<sup>25b</sup> 중 하나는 H이고 다른 것은 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고



[0132] (if) , 여기서 R<sup>24</sup>은 H; C<sub>1-3</sub> 포화된 알킬; C<sub>2-3</sub> 알케닐; C<sub>2-3</sub> 알키닐; 사이클로프로필; 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고;

[0133] C2'과 C3' 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,



[0134] R<sup>12</sup>는  이고, 여기서 R<sup>26a</sup> 및 R<sup>26b</sup>은 H, F, C<sub>1-4</sub> 포화된 알킬, C<sub>2-3</sub> 알케닐로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬 및 알케닐 기는 C<sub>1-4</sub> 알킬 아미도 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 에스테르로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는, R<sup>26a</sup> 및 R<sup>26b</sup> 중 하나가 H일 때, 다른 것은 니트릴 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 에스테르로부터 선택되며;

[0135] R<sup>6</sup> 및 R<sup>9</sup>은 H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR', 니트로, Me<sub>3</sub>Sn 및 할로로부터 독립적으로 선택되며;

[0136] 여기서 R 및 R'는 선택적으로 치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬, C<sub>3-20</sub> 헤테로사이클릴 및 C<sub>5-20</sub> 아릴 기로부터 독립적으로 선택되며;

[0137] R<sup>7</sup>은 H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NHRR', 니트로, Me<sub>3</sub>Sn 및 할로로부터 선택되며;

[0138] R''는 C<sub>3-12</sub> 알킬렌 기이며, 사슬은 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 O, S, NR<sup>N2</sup> (여기서 R<sup>N2</sup>은 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬임), 및/또는 방향족 고리, 예를 들어 벤젠 또는 피리딘에 의해 차단될 수 있으며;

[0139] Y 및 Y'는 O, S, 또는 NH로부터 선택되고;

[0140] R<sup>6'</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>9'</sup>은 각각 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>9</sup>와 동일한 기로부터 선택되고;

[0141] [식 I]

[0142] R<sup>L1'</sup>는 항체 (Ab)에 대해 연결을 위한 링커이고;

[0143] R<sup>11a</sup>는 OH, 또는 OR<sup>A</sup>로부터 선택되고, 여기서 R<sup>A</sup>는 C<sub>1-4</sub> 알킬, 및 SO<sub>2</sub>M이고, 여기서 z는 2 또는 3이고 M은 1가의 약제학적으로 허용가능한 양이온이고;

[0144] R<sup>20</sup> 및 R<sup>21</sup>은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

[0145] R<sup>20</sup>은 H 및 R<sup>C</sup>로부터 선택되고, 여기서 R<sup>C</sup>는 캡핑 기이고;

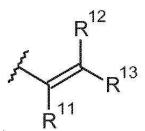
[0146]  $R^{21}$ 은 OH, 또는  $OR^A$  및  $SO_2M$ 으로부터 선택되고;

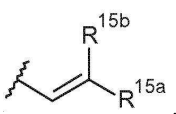
[0147] C2와 C3 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,  $R^2$ 은 하기로 구성된 군으로부터 선택되고:


[0148] (ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르,  $C_{1-7}$  알킬,  $C_{3-7}$  헤테로사이클릴 및 비스-옥시- $C_{1-3}$  알킬렌을 포함하는 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된,  $C_{5-10}$  아릴 기;

[0149] (ib)  $C_{1-5}$  포화된 지방족 알킬;

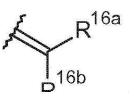
[0150] (ic)  $C_{3-6}$  포화된 사이클로알킬;

[0151] (id) , 식 중 각각의  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 H,  $C_{1-3}$  포화된 알킬,  $C_{2-3}$  알케닐,  $C_{2-3}$  알키닐 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^2$  기 내의 탄소 원자의 총수는 5 이하이고;

[0152] (ie) , 식 중  $R^{15a}$  및  $R^{15b}$  중 하나는 H이고 페닐로부터 선택되며, 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고; 및

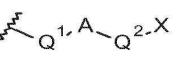
[0153] (if) , 여기서  $R^{14}$ 은 H;  $C_{1-3}$  포화된 알킬;  $C_{2-3}$  알케닐;  $C_{2-3}$  알키닐; 사이클로프로필; 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고;

[0154] C2와 C3 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,

[0155]  $R^2$ 은 이며, 여기서  $R^{16a}$  및  $R^{16b}$ 은 H, F,  $C_{1-4}$  포화된 알킬,  $C_{2-3}$  알케닐로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬 및 알케닐 기는  $C_{1-4}$  알킬 아미도 및  $C_{1-4}$  알킬 에스테르로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는,  $R^{16a}$  및  $R^{16b}$  중 하나가 H일 때, 다른 것은 니트릴 및  $C_{1-4}$  알킬 에스테르로부터 선택되며;

[0156] [식 II]

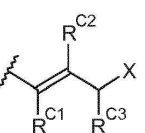
[0157]  $R^{22}$ 은 식 IIIa, 식 IIIb 또는 식 IIIc의 것이며:

[0158] (a)  IIIa ,

[0159] 여기서 A는  $C_{5-7}$  아릴 기, 및 하기 중 어느 하나임:

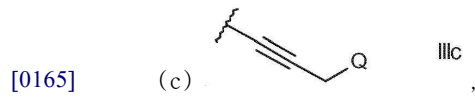
[0160] (i)  $Q^1$ 은 단일 결합이고,  $Q^2$ 은 단일 결합 및  $-Z-(CH_2)_n-$ 로부터 선택되며, 여기서 Z는 단일 결합, O, S 및 NH로부터 선택되고, n은 1 내지 3이거나; 또는

[0161] (ii)  $Q^1$ 은  $-CH=CH-$ 이고, 그리고  $Q^2$ 은 단일 결합이고;

[0162] (b)  IIIb

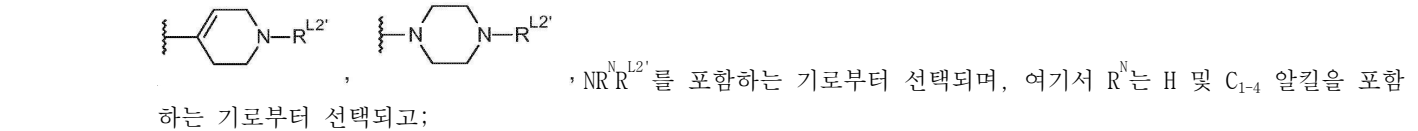
[0163] 여기서;

[0164]  $R^{C1}$ ,  $R^{C2}$  및  $R^{C3}$ 은 H 및 비치환된  $C_{1-2}$  알킬로부터 독립적으로 선택되고;



[0166] 여기서 Q는  $O-R^{L2'}$ ,  $S-R^{L2'}$  및  $NR^N-R^{L2'}$ 로부터 선택되고,  $R^N$ 는 H, 메틸 및 에틸로부터 선택되며,

[0167] X는  $O-R^{L2'}$ ,  $S-R^{L2'}$ ,  $CO_2-R^{L2'}$ ,  $CO-R^{L2'}$ ,  $NH-C(=O)-R^{L2'}$ ,  $NHNH-R^{L2'}$ ,  $CONHNH-R^{L2'}$ ,



[0168]  $R^{L2'}$ 는 항체 (Ab)에 대해 연결을 위한 링커이고;

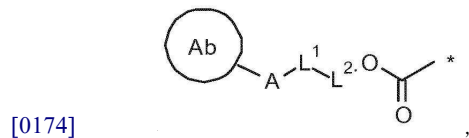
[0169]  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

[0170]  $R^{10}$ 은 H이고  $R^{11}$ 은 OH,  $OR^A$  및  $SO_2M$ 로부터 선택됨;

[0171]  $R^{30}$  및  $R^{31}$ 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

[0172]  $R^{30}$ 은 H이고  $R^{31}$ 은 OH,  $OR^A$  및  $SO_2M$ 로부터 선택된다.

[0173] 일부 구현예에서  $L-R^{L1'}$  또는  $L-R^{L2'}$ 은 하기 기이다:

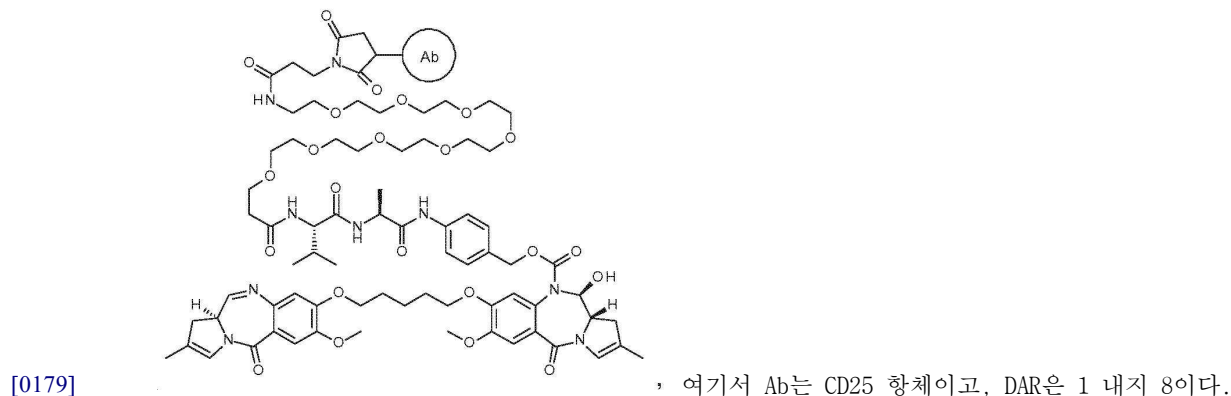


[0175] 여기서 별표는 PBD에 대한 부착점을 나타내고, Ab는 항체이고,  $L^1$ 은 절단가능 링커이고, A는 항체에  $L^1$ 을 연결하는 연결기이고,  $L^2$ 는 공유결합이거나 또는  $-OC(=O)-$ 과 함께 자기-희생 링커를 형성한다.

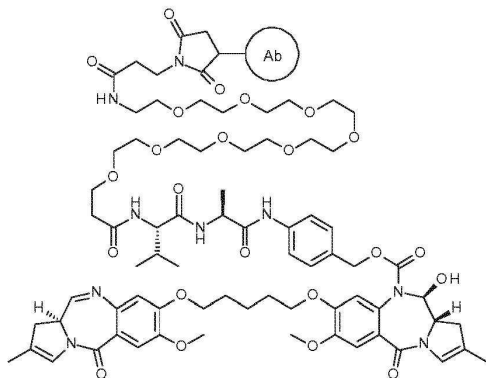
[0176] 이들 구현예들 중 일부에서,  $L^1$ 은 효소 절단가능하다.

[0177] 이러한 ADC가 CD25 발현 암의 치료에 유용하다는 것이 이전에 밝혀졌다 (하기 참고; 예를 들어, 본 명세서에서 전체적으로 참고로 편입된, W02014/057119).

[0178] 용어 항-CD25-ADC는 W02014/057119에 기재된 임의의 구현예를 포함할 수 있다. 특히, 바람직한 구현예에서 ADC는 하기 화학 구조를 가질 수 있다:



- [0180] 항체는 서열 번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열 번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2, 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 도메인을 포함할 수 있다.
- [0181] 일부 측면에서, 항-CD25-ADC의 항체 성분은 하기를 포함하는 항체이다: 서열 번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열 번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2, 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 도메인. 일부 양태에서, 항체는 서열 번호 1에 따른 서열을 갖는 VH 도메인을 포함한다.
- [0182] 항체는 하기를 추가로 포함할 수 있다: 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 도메인. 일부 양태에서, 항체는 서열 번호 2에 따른 서열을 갖는 VL 도메인을 추가로 포함한다.
- [0183] 일부 양태에서, 항체는 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하고, VH 및 VL 도메인은 서열 번호 2와 쌍을 이루는 서열 번호 1의 서열을 갖는다.
- [0184] VH 및 VL 도메인(들)은 CD25에 결합하는 항체 항원 결합 부위를 형성하도록 쌍을 이룰 수 있다.
- [0185] 바람직한 양태에서, 항체는 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 온전한 항체이며, VH 및 VL 도메인은 서열 번호 1 및 서열 번호 2의 서열을 갖는다.
- [0186] 일부 구현예에서 본 항체는 완전 인간 단클론성 IgG1 항체, 바람직하게는 IgG1,  $\kappa$  이다.
- [0187] 일부 구현예에서 본 항체는 2004/045512 (Genmab A/S)에 기재된 AB12 항체이다.
- [0188] 일 양태에서 본 항체는 아래에 기재된 바와 같이 변형된 (또는 추가로 변형된) 본 명세서에서 기재된 바와 같은 항체이다. 일부 구현예에서 본 항체는 본 명세서에 개시된 항체의 인간화된, 탈면역화된 또는 재표면화된 버전이다.
- [0189] 본 개시내용의 양태로 사용하기 위한 바람직한 항-CD25-ADC는 아래 본 명세서에서 기재된 바와 같은 ADCx25이다.
- [0190] ADCx25
- [0191] ADCx25는 절단가능 링커를 통해 피롤로벤조디아제핀 (PBD) 탄두에 부착된 인간 CD25에 대한 인간 항체로 구성된 항체 약물 콘주게이트이다. ADCx25의 작용 기전은 CD25 결합에 좌우된다. CD25 특이적 항체는 항체 약물 콘주게이트 (ADC)가 CD25를 발현하는 세포를 표적화하게 한다. 결합에 의해, ADC는 내재화되어 리소솜으로 수송되고, 여기서 프로테아제 감수성 링커는 절단되고 유리 PBD 이량체가 표적 세포 내부로 방출된다. 방출된 PBD 이량체는 RNA 중합효소의 직접적인 억제 또는 연관된 전사 인자의 상호작용의 억제 중 어느 하나에 기인한 서열-선택적 방식으로 전사를 억제한다. PBD 이량체는 DNA 이중 나선을 뒤틀리지 않게 하고 뉴클레오타이드 절개 치료 인자에 의해 인식되지 않는 공유 가교결합을 생성하여, 더 긴 효과적인 기간을 허용한다 (Hartley 2011). 이들 DNA 가교결합은 DNA 복제 포크가 이들에 도달할 때 가닥 절단을 야기하여, 세포자멸사 유도를 초래한다.
- [0192] 이것은 하기 화학 구조를 갖는다:



- [0193]
- [0194] Ab는 항체 AB12를 나타낸다 (각각 VH 및 VL 서열 서열번호 1 및 서열번호 2를 갖는 완전 인간 모노클로날 IgG1, K 항체, HuMax-TAC라고도 함). 이것은 W02014/057119 (Conj AB12-E)에서 기재된 바와 같이 합성되고 전형적으로 2.0 +/- 0.3의 DAR (약물 대 항체 비)를 갖는다.

- [0195] CD25 결합
- [0196] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "CD25에 결합한다"는 것은 항체가 비-특이적 파트너 예컨대 소과 혈청 알부민보다 더 높은 친화도로 CD25에 결합하는 것을 의미하기 위해 사용된다 (BSA, 유전자은행 수탁 번호 CAA76847, 버전 번호 CAA76847.1 GI:3336842, 기록 업데이트 일자: 2011년 1월 7일, 오후 02:30). 일부 구현예에서 본 항체는 생리적 병태에서 측정될 때 BSA에 대한 항체의 결합 상수보다 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000,  $10_4$ ,  $10^5$  또는  $10^6$ -배 더 높은 결합 상수 ( $K_a$ )로 CD25에 결합한다. 본 개시내용의 항체는 고친화도로 CD25에 결합할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서 항체는 약  $10^{-6}$  M 이하, 예컨대  $1 \times 10^{-6}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-11}$ ,  $10^{-12}$ ,  $10^{-13}$  또는  $10^{-14}$  중 하나 이하의  $K_D$ 로 CD25에 결합할 수 있다.
- [0197] 일부 구현예에서, CD25 폴리펩타이드는 하기의 것에 상응한다: 유전자은행 수탁 번호 NP\_000408, 버전 번호 NP\_000408.1 GI:4557667, 기록 업데이트 일자: 2012년 9월 9일 오후 04:59. 일 구현예에서, CD25 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산은 하기의 것에 상응한다: 유전자은행 수탁 번호 NM\_000417, 버전 번호 NM\_000417.2 GI:269973860, 기록 업데이트 일자: 2012년 9월 9일 오후 04:59. 일부 구현예에서, CD25 폴리펩타이드는 Uniprot/Swiss-Prot 수탁 번호 P01589에 상응한다.
- [0198] **분별된 투약량 체제**
- [0199] 용어 "분별된 투약량 체제"는 치료 주기 동안 투여된 CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 일련의 2 개 이상의 부분적인 용량으로 투여되는 투약량 체제를 기술하기 위해 본원에서 사용된다. 용어 '부분적인 용량'은 본원에서 치료 주기에서 투여되는 ADC의 총용량의 분획인 ADC의 용량을 나타내기 위해 사용된다. 치료 주기에서 전달된 모든 부분적인 용량의 합은 총용량과 동등하다. 분별된 투약량 체제는 치료 주기에서 투여된 CD25-ADC의 총용량이 치료 주기의 개시에서 단일 용량으로 투여된 '단일 용량' 투약 체제와 대비된다.
- [0200] 예를 들어, CD25-ADC에 대한 실시예 단일 용량 투약 체제에서, 치료 주기 동안 투여된 CD25-ADC의 총용량의 100%는 3 주 치료 주기의 1 일째에 투여된다. 상기 대상체는 그 다음 치료 주기가 반복, 중단, 또는 수정되어야 하는지를 결정하기 위해 주기 전반에 걸쳐 사용된 대상체의 반응 수준이 모니터링되었다. 대조적으로 그에 반해서, 분별된 투약량 체제는 3 주 치료 주기의 1 일째에 치료 주기 동안 투여된 ADC의 총용량 중 단지 33%를, 8 일째에 투여된 추가의 33%와 15 일째에 투여된 최종 33%와 함께 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0201] 투여된 총용량은 대상체의 임상 요건에 따라 결정되는 수로, 임의의 별개의 용량의 수로 분별될 수 있다. 예를 들어, 투여된 총용량은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 10 초과와 용량으로 분별될 수 있다.
- [0202] 각각의 부분적인 용량에서 투여된 CD25-ADC의 양은 동일 또는 상이할 수 있다. 그래서, 예를 들어, 3 개 부분적인 용량에서 전달된 ADC의 100 단위의 총용량은 ( $1 \times 50$  단위,  $1 \times 30$  단위, 및  $1 \times 20$  단위) 또는 ( $3 \times 33 \frac{1}{3}$  단위)로 전달될 수 있다. 바람직하게는 모든 부분적인 용량은 동일한 양의 CD25-ADC를 함유하고, 즉 모든 부분적인 용량은 동등한 크기의 것이다.
- [0203] 하나의 부분적인 용량과 다음 부분적인 용량 사이의 시간 간격은 하나의 부분적인 용량과 이전 부분적인 용량 사이의 시간 간격과 동일, 또는 상이할 수 있다. 바람직하게는, 하나의 부분적인 용량과 다음 부분적인 용량 사이의 시간 간격은 하나의 부분적인 용량과 이전 부분적인 용량 사이의 시간 간격과 동일하다. 즉, 바람직하게는 부분적인 용량의 투여는 치료 주기 전반에 걸쳐 규칙적으로 이격된다. 이러한 규칙적 투여의 예는 3 주 (즉, 21 일) 치료 주기의 1, 8, 및 15 일째에 3 개 부분적인 용량의 투여이다.
- [0204] 치료 주기의 길이는 CD25-ADC의 약동학 (PK) 및 대상체의 임상 요건에 따라 다양할 수 있다. 치료 주기는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 또는 9 주일 수 있다. 바람직하게는 치료 주기는 3 주 또는 6 주이며, 3 주가 특히 바람직하다.
- [0205] 치료 주기 동안 투여된 CD25-ADC의 총용량은 대상의 임상 요건에 따라 다양할 수 있다. 예를 들어, 총용량은 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250 또는 300  $\mu\text{g/kg}$ 일 수 있다. 일부 경우에 총용량은 1 내지 10  $\mu\text{g/kg}$ , 11 내지 20  $\mu\text{g/kg}$ , 21 내지 30  $\mu\text{g/kg}$ , 31 내지 40  $\mu\text{g/kg}$ , 41 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ , 51 내지 60  $\mu\text{g/kg}$ , 61 내지 70  $\mu\text{g/kg}$ , 71 내지 80  $\mu\text{g/kg}$ , 81 내지 90  $\mu\text{g/kg}$ , 91 내지 100  $\mu\text{g/kg}$ , 101 내지 120  $\mu\text{g/kg}$ , 121 내지 140  $\mu\text{g/kg}$ , 141 내지 160  $\mu\text{g/kg}$ , 161 내지 180  $\mu\text{g/kg}$ , 181 내지 200  $\mu\text{g/kg}$ , 201 내지 220  $\mu\text{g/kg}$ , 221 내지 240  $\mu\text{g/kg}$ , 241 내지 260  $\mu\text{g/kg}$ , 261 내지 280  $\mu\text{g/kg}$ , 또는 281 내지 300  $\mu\text{g/kg}$ 이다.

[0206] 부분적인 용량의 크기는 치료 주기 동안 투여된 CD25-ADC의 총용량, 및 총용량이 분할되는 부분적인 용량의 수 및 부분적인 용량의 상대적 크기에 따라 달라질 것이다. 일부 경우에 각각의 부분적인 용량은 동등한 크기의 것이다. 일부 경우에 부분적인 용량은 약 3, 10, 20, 30, 37.5, 40, 42.5, 45, 47.5, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부에서 부분적인 용량은 1 내지 10  $\mu\text{g/kg}$ , 11 내지 20  $\mu\text{g/kg}$ , 21 내지 30  $\mu\text{g/kg}$ , 31 내지 40  $\mu\text{g/kg}$ , 41 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ , 51 내지 60  $\mu\text{g/kg}$ , 61 내지 70  $\mu\text{g/kg}$ , 71 내지 80  $\mu\text{g/kg}$ , 81 내지 90  $\mu\text{g/kg}$ , 또는 91 내지 100  $\mu\text{g/kg}$ 이다.

[0207] 바람직하게는 CD25-ADC의 총용량은 치료 주기 전반에 걸쳐 규칙적으로 이격된 동등한 크기의 부분적인 용량으로 투여된다. 대상체에 대한 주당 1회 투여가 특히 바람직하다. 각각의 부분적인 용량은 37.5, 40, 42.5, 45, 47.5 또는 50  $\mu\text{g/kg}$ 일 수 있다. 바람직하게는, 각각의 부분적인 용량은 약 40 내지 60  $\mu\text{g/kg}$ , 예를 들어 약 45 내지 55  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 가장 바람직하게는, 각각의 부분적인 용량은 약 50  $\mu\text{g/kg}$ 이다.

[0208] 일부 경우에, CD25-ADC의 총용량은 1주 1회 투여된 부분적인 용량으로, 3개의 동등한 부분적인 용량에서 3주 치료 주기에 걸쳐 투여된다. 예를 들어, 3주 치료 주기의 1일, 8일, 및 15일에 부분적인 용량의 투여로 된다..

#### [0209] 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제

[0210] 용어 "테이퍼링된 투약량 체제"는 제1 치료 주기에서 투여된 CD25-ADC의 총용량 (여기서 이후 일명 "개시 용량")이 하나 이상의 후속적인 치료 주기에서 투여된 CD25-ADC의 총용량보다 큰 투약량 체제를 기술하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 테이퍼링된 투약량 체제는 개시 용량이 각각의 후속적인 치료 주기에서 투여된 총용량과 동일한 일정한 투약 체제와 대비된다 (하기 표 1에서 '일정한' 참고).

[0211] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 '총 용량'은 단일 치료 주기 동안 투여된 ADC의 총량을 의미하기 위해 사용된다.

[0212] 대상체의 테이퍼링된 투약량 체제는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 그 초과 치료 주기로 구성될 수 있다. 일부 경우에, 투약량 체제는 일단 대상체가 CR을 획득하면 종료된다. 일부 경우에, 투약량 체제는 대상체가 DLT를 경험하는 경우 종료된다. 일부 경우에, 투약량 체제는 이전의 치료 주기의 길이를 초과하는 용량 지연이 요구되는 경우 종료된 것으로 간주된다.

[0213] 테이퍼링된 투약량 체제에서, 개시 용량은 투약량 체제 동안 1회 이하, 2회 이하, 또는 3회 이하로 감소될 수 있다. 개시 용량에 대해 2 또는 그 초과 감소가 있는 사례에서, 각각의 감소는 동일 또는 상이한 양에 의해 될 수 있다. 총용량은 감소되기 전에 1, 2, 3, 또는 3 초과 치료 주기 동안 일정하게 유지될 수 있다 (예를 들어, 하기 표 1 참고).

투약 체제	용량 ( $\mu\text{g/kg}$ )						
	주기 1	주기 2	주기 3	주기 4	주기 5	주기 6	주기 7
일정한	100	100	100	100	100	100	100
테이퍼 1	100	90	80	70	60	50	40
테이퍼 2	100	90	70	65	60	40	40
테이퍼 3	120	120	60	60	60	60	60
테이퍼 4	150	150	60	60	60	60	60
테이퍼 5	200	200	60	60	60	60	60
테이퍼 6	200	60	60	60	60	60	60
테이퍼 7	150	150	75	75	75	75	75
테이퍼 8	45	45	45	30	30	30	30
테이퍼 9	80	80	80	40	40	40	40
테이퍼 10	60	60	60	40	40	40	40

[0214]

[0215] 표 1

[0216] 일부 경우에, 투여된 용량은 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득한 경우에만 감소된다.

- [0217] 일부 경우에 개시 용량은 적어도 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 적어도 120  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 적어도 150  $\mu\text{g/kg}$ , 예컨대 적어도 200  $\mu\text{g/kg}$ 이다.
- [0218] 일부 경우에 개시 용량은 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 또는 600  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 1 내지 10  $\mu\text{g/kg}$ , 11 내지 20  $\mu\text{g/kg}$ , 21 내지 30  $\mu\text{g/kg}$ , 31 내지 40  $\mu\text{g/kg}$ , 41 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ , 51 내지 60  $\mu\text{g/kg}$ , 61 내지 70  $\mu\text{g/kg}$ , 71 내지 80  $\mu\text{g/kg}$ , 81 내지 90  $\mu\text{g/kg}$ , 91 내지 100  $\mu\text{g/kg}$ , 101 내지 120  $\mu\text{g/kg}$ , 121 내지 140  $\mu\text{g/kg}$ , 141 내지 160  $\mu\text{g/kg}$ , 161 내지 180  $\mu\text{g/kg}$ , 181 내지 200  $\mu\text{g/kg}$ , 201 내지 220  $\mu\text{g/kg}$ , 221 내지 240  $\mu\text{g/kg}$ , 241 내지 260  $\mu\text{g/kg}$ , 261 내지 280  $\mu\text{g/kg}$ , 281 내지 300  $\mu\text{g/kg}$ , 301 내지 320  $\mu\text{g/kg}$ , 321 내지 340  $\mu\text{g/kg}$ , 341 내지 360  $\mu\text{g/kg}$ , 361 내지 380  $\mu\text{g/kg}$ , 381 내지 400  $\mu\text{g/kg}$ , 401 내지 420  $\mu\text{g/kg}$ , 421 내지 440  $\mu\text{g/kg}$ , 441 내지 460  $\mu\text{g/kg}$ , 461 내지 480  $\mu\text{g/kg}$ , 481 내지 500  $\mu\text{g/kg}$ , 501 내지 520  $\mu\text{g/kg}$ , 521 내지 540  $\mu\text{g/kg}$ , 541 내지 560  $\mu\text{g/kg}$ , 561 내지 580  $\mu\text{g/kg}$ , 또는 581 내지 600  $\mu\text{g/kg}$ 이다.
- [0219] 일부 경우에 개시 용량은 약 45, 60, 80, 120, 150, 또는 200  $\mu\text{g/kg}$ 이다.
- [0220] 일부 경우에, 개시 용량은 약 40 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 시작 용량이 약 45  $\mu\text{g/kg}$ 입니다. 이러한 경우 중 일부에서 치료된 증식성 질환은 호지킨 림프종이다.
- [0221] 일부 경우에, 개시 용량은 약 55 내지 65  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 시작 용량이 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 입니다. 이들 경우 중 일부에서, 치료된 증식성 질환은 T- 세포 림프종이다.
- [0222] 일부 경우에, 개시 용량은 약 75 내지 85  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 시작 용량이 약 80  $\mu\text{g/kg}$ 입니다. 이들 경우 중 일부에서, 치료된 증식성 질환은 급성 T-세포 림프모구성 림프종 (ATLL)이다.
- [0223] 일부 경우에 개시 용량은 약 140 내지 160  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 150  $\mu\text{g/kg}$ 이다.
- [0224] 일부 경우에, 각각의 용량 감소는 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 적어도 95%까지 투여된 용량을 감소시킨다. 일부 경우에, 각각의 용량 감소는 약 50%까지 투여된 용량을 감소시킨다.
- [0225] 바람직하게는 개시 용량은 대상체의 치료 동안 1회 이하 감소된다. 이들 경우에 용량 감소 후 총용량은 여기서 이후 일명 "감소된 용량"으로 된다.
- [0226] 일부 경우에 용량은 제1 치료 주기 후 감소된다. 즉, 개시 용량은 제1 치료 주기에서 투여되고 감소된 용량은 제2 및 후속적인 치료 주기에서 투여된다. 표 1에서 투약 체제 '테이퍼 6'은 이러한 투약 체제의 예이다.
- [0227] 일부 경우에 용량은 제2 치료 주기 후 감소된다. 즉, 개시 용량은 각각의 제1 및 제2 치료 주기에서 투여되고 감소된 용량은 각각의 제3 및 후속적인 치료 주기에서 투여된다. 표 1의 투약 체제 '테이퍼 3', '테이퍼 4', '테이퍼 5', 및 '테이퍼 10'은 이러한 투약 체제의 예이다.
- [0228] 일부 경우에, 용량은 제3 치료 주기 후에 감소된다. 즉, 개시 용량은 제1, 제2 및 제3 치료 주기 각각에 투여되고, 감소된 용량은 제4 및 후속 치료 주기 각각에 투여된다. 투약 체제 '테이퍼 8'과 '테이퍼 9'는 이러한 투약 체제의 예이다.
- [0229] 일부 경우에 감소된 용량은 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250, 또는 300  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 1 내지 10  $\mu\text{g/kg}$ , 11 내지 20  $\mu\text{g/kg}$ , 21 내지 30  $\mu\text{g/kg}$ , 31 내지 40  $\mu\text{g/kg}$ , 41 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ , 51 내지 60  $\mu\text{g/kg}$ , 61 내지 70  $\mu\text{g/kg}$ , 71 내지 80  $\mu\text{g/kg}$ , 81 내지 90  $\mu\text{g/kg}$ , 91 내지 100  $\mu\text{g/kg}$ , 101 내지 120  $\mu\text{g/kg}$ , 121 내지 140  $\mu\text{g/kg}$ , 141 내지 160  $\mu\text{g/kg}$ , 161 내지 180  $\mu\text{g/kg}$ , 181 내지 200  $\mu\text{g/kg}$ , 201 내지 220  $\mu\text{g/kg}$ , 221 내지 240  $\mu\text{g/kg}$ , 241 내지 260  $\mu\text{g/kg}$ , 261 내지 280  $\mu\text{g/kg}$ , 또는 281 내지 300  $\mu\text{g/kg}$ 이다.
- [0230] 일부 경우에 감소된 용량은 30  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 이러한 경우 중 일부에서 치료된 증식성 질환은 호지킨 림프종이다.
- [0231] 일부 경우에 감소된 용량은 60  $\mu\text{g/kg}$ 이다.
- [0232] 일부 경우에 감소된 용량은 70 내지 80  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 75  $\mu\text{g/kg}$ 이다.
- [0233] 일부 경우에 각각의 치료 주기의 길이는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 또는 9 주이다.

[0234] 일부 경우에 각각의 치료 주기의 길이는 3 주이다. 일부 경우에 각각의 치료 주기의 길이는 6 주이다.

[0235] -----

[0236] 용어 "연장된 투약량 체제"는 제1 치료 주기의 길이 (여기서 이후 일명 "개시 길이")가 하나 이상의 후속적인 치료 주기의 길이 보다 더 짧은 투약량 체제를 기술하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 연장된 투약량 체제는 개시 길이가 각각의 후속적인 치료 주기의 길이와 동일한 일정한 투약 체제와 대비된다 (하기 표 2에서 '일정한' 참고).

[0237] 대상체의 테이퍼링된 투약량 체제는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 치료 주기로 구성될 수 있다. 일부 경우에 본 투약량 체제는 일단 대상체가 CR을 획득하면 종료된다. 일부 경우에 본 투약량 체제는 대상체가 DLT를 경험하는 경우 종료된다. 일부 경우에 본 투약량 체제는 이전의 치료 주기의 길이를 초과하는 용량 지연이 요구되는 경우 종료된 것으로 간주된다.

[0238] 연장된 투약량 체제에서 치료 주기 길이는 투약량 체제 동안 1회 이하, 2회 이하, 또는 3회 이하로 증가될 수 있다. 길이에서 2 또는 그 초과 증가가 있는 사례에서, 각각의 증가는 동일 또는 상이한 양일 수 있다. 치료 주기의 길이는 증가되기 전에 1, 2, 3, 또는 3 초과 치료 주기 동안 일정하게 유지될 수 있다 (예를 들어, 하기 표 2 참고).

투약 체제	주기 길이 (주)						
	주기 1	주기 2	주기 3	주기 4	주기 5	주기 6	주기 7
일정한	3	3	3	3	3	3	3
긴 1	3	4	5	6	6	6	6
긴 2	3	3	4	5	5	5	5
긴 3	3	3	6	6	6	6	6
긴 4	3	6	6	6	6	6	6

[0239]

[0240] 표 2

[0241] 일부 경우에, 치료 주기 길이는 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득한 경우에만 증가된다.

[0242] 바람직하게는, 용량은 치료 주기의 1일째에 단일 용량으로 투여된다. 그래서, 예를 들어, '일정한' 투약 체제 이상을 개시하는 대상체는 본 체제가 종단될 때까지 1일, 22일, 43일째 등에서 용량을 투여받을 수 있다.

[0243] 이 패턴에 이어서, '긴 3' 투약 체제 이상을 개시하는 대상체는 본 체제가 종단될 때까지 1 일 -(+3 주) → 22 일 -(+3 주) → 43 일 -(+6 주) → 85 일 -(+6 주) → 127 일 등에서 용량을 투여 받을 수 있다. 그러나, 바람직하게는 증가된 길이의 제1 치료 주기의 '1 일'은 지연되어 최종 더 짧은 치료 주기의 '1 일'과 증가된 길이의 제1 치료 주기의 '1 일' 사이의 경과된 시간이 증가된 치료 주기에 대한 길이에서 동등하다. 따라서, '긴 3' 투약 체제의 바람직한 투여 패턴에서 대상체는 본 체제가 종단될 때까지 1 일 -(+3 주) → 22 일 -(+3 주) → -(+3 주 지연) → 64 일 -(+6 주) → 106 일 -(+6 주) → 148 일 등에서 용량을 투여 받는다.

[0244] 일부 경우에 개시 길이는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 또는 9 주이다.

[0245] 일부 경우에 개시 길이는 3 주이다.

[0246] 일부 경우에 각각의 길이 증가는 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 적어도 100% 까지 치료 주기 길이를 증가시킨다. 일부 경우에 각각의 길이 증가는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 또는 6 주 까지 치료 주기 길이를 증가시킨다.

[0247] 바람직하게는 치료 주기 길이는 대상체의 치료 동안 1회 이하 증가된다. 이들 경우에 길이 증가 후 치료 주기 길이는 여기서 이후 일명 "증가된 길이"로 된다.

[0248] 일부 경우에 주기 길이는 제1 치료 주기 후 증가된다. 즉, 제1 치료 주기는 개시 길이이고 각각의 제2 및 후속적인 치료 주기는 증가된 길이이다. 표 2에서 투약 체제 '긴 4'는 이러한 투약 체제의 예이다.

- [0249] 일부 경우에 주기 길이는 제2 치료 주기 후 증가된다. 즉, 각각의 제1 및 제2 치료 주기는 개시 길이이고, 각각의 제3 및 후속적인 치료 주기는 증가된 길이이다. 표 2에서 투약 체제 '긴 3'은 이러한 투약 체제의 예이다.
- [0250] 일부 경우에 증가된 길이는 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 11 주, 또는 12 주이다.
- [0251] 일부 경우에 개시 길이는 3 주이다. 일부 경우에 증가된 길이는 6 주이다. 일부 경우에 개시 길이는 3 주이고 증가된 길이는 6 주이다.
- [0252] -----
- [0253] 투약 체제는 테이퍼링, 연장될 수 있거나, 또는 테이퍼링 및 연장 둘 모두 될 수 있다.
- [0254] 테이퍼링된 및 연장된 투약 체제는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 이들 요소의 둘 모두를 합체한다.
- [0255] 일부 경우에, 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득한 경우에만 투여된 용량이 감소되고 및/또는 치료 주기 길이가 증가된다.
- [0256] 바람직하게는, 테이퍼링된 및 연장된 투약량 체제에서 대상체의 치료 동안 개시 용량은 1회 이하 감소되고 치료 주기 길이는 1회 이하 증가된다.
- [0257] 일부 경우에 용량 감소 및 길이 증가는 제1 치료 주기 후에 이루어 진다. 즉, 제1 치료 주기는 개시 용량 및 개시 길이를 가지고, 그리고 각각의 제2 및 후속적인 치료 주기는 감소된 용량 및 증가된 길이를 가진다.
- [0258] 일부 경우에 용량 감소 및 길이 증가는 제2 치료 주기 후에 이루어 진다. 즉, 각각의 제1 및 제2 치료 주기는 개시 용량 및 개시 길이를 가지고, 그리고 각각의 제3 및 후속적인 치료 주기는 감소된 용량 및 증가된 길이를 가진다.
- [0259] 일부 경우에, 용량 감소 및 길이 증가는 제3 치료 주기 후에 이루어진다. 즉, 제1, 제2 및 제3 치료 주기 각각은 개시 용량 및 개시 길이를 가지며, 제4 및 후속 치료 주기 각각은 감소된 용량 및 증가된 길이를 갖는다.
- [0260] 일부 경우에 개시 용량은 적어도 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 적어도 120  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 적어도 150  $\mu\text{g/kg}$ , 예컨대 적어도 200  $\mu\text{g/kg}$ 이다.
- [0261] 일부 경우에 개시 용량은 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 또는 600  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 1 내지 10  $\mu\text{g/kg}$ , 11 내지 20  $\mu\text{g/kg}$ , 21 내지 30  $\mu\text{g/kg}$ , 31 내지 40  $\mu\text{g/kg}$ , 41 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ , 51 내지 60  $\mu\text{g/kg}$ , 61 내지 70  $\mu\text{g/kg}$ , 71 내지 80  $\mu\text{g/kg}$ , 81 내지 90  $\mu\text{g/kg}$ , 91 내지 100  $\mu\text{g/kg}$ , 101 내지 120  $\mu\text{g/kg}$ , 121 내지 140  $\mu\text{g/kg}$ , 141 내지 160  $\mu\text{g/kg}$ , 161 내지 180  $\mu\text{g/kg}$ , 181 내지 200  $\mu\text{g/kg}$ , 201 내지 220  $\mu\text{g/kg}$ , 221 내지 240  $\mu\text{g/kg}$ , 241 내지 260  $\mu\text{g/kg}$ , 261 내지 280  $\mu\text{g/kg}$ , 281 내지 300  $\mu\text{g/kg}$ , 301 내지 320  $\mu\text{g/kg}$ , 321 내지 340  $\mu\text{g/kg}$ , 341 내지 360  $\mu\text{g/kg}$ , 361 내지 380  $\mu\text{g/kg}$ , 381 내지 400  $\mu\text{g/kg}$ , 401 내지 420  $\mu\text{g/kg}$ , 421 내지 440  $\mu\text{g/kg}$ , 441 내지 460  $\mu\text{g/kg}$ , 461 내지 480  $\mu\text{g/kg}$ , 481 내지 500  $\mu\text{g/kg}$ , 501 내지 520  $\mu\text{g/kg}$ , 521 내지 540  $\mu\text{g/kg}$ , 541 내지 560  $\mu\text{g/kg}$ , 561 내지 580  $\mu\text{g/kg}$ , 또는 581 내지 600  $\mu\text{g/kg}$ 이다.
- [0262] 일부 경우에 감소된 용량은 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250, 또는 300  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 1 내지 10  $\mu\text{g/kg}$ , 11 내지 20  $\mu\text{g/kg}$ , 21 내지 30  $\mu\text{g/kg}$ , 31 내지 40  $\mu\text{g/kg}$ , 41 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ , 51 내지 60  $\mu\text{g/kg}$ , 61 내지 70  $\mu\text{g/kg}$ , 71 내지 80  $\mu\text{g/kg}$ , 81 내지 90  $\mu\text{g/kg}$ , 91 내지 100  $\mu\text{g/kg}$ , 101 내지 120  $\mu\text{g/kg}$ , 121 내지 140  $\mu\text{g/kg}$ , 141 내지 160  $\mu\text{g/kg}$ , 161 내지 180  $\mu\text{g/kg}$ , 181 내지 200  $\mu\text{g/kg}$ , 201 내지 220  $\mu\text{g/kg}$ , 221 내지 240  $\mu\text{g/kg}$ , 241 내지 260  $\mu\text{g/kg}$ , 261 내지 280  $\mu\text{g/kg}$ , 또는 281 내지 300  $\mu\text{g/kg}$ 이다.
- [0263] 일부 경우에 개시 길이는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 또는 9 주이다.
- [0264] 일부 경우에 증가된 길이는 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 11 주, 또는 12 주이다.
- [0265] 일부 경우에 개시 용량이 약 45, 60, 80, 120, 150, 또는 200  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량이 약 45  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 이러한 경우 중 일부에서, 치료된 증식성 질환은 호지킨 림프종이다. 일부 경우에, 개시 용량은 약 55 내지 65  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량이 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 이들 경우 중 일부에서, 치료된 증식성 질환은 T-세포 림프종이다. 일부 경우에, 개시 용량은 약 75 내지 85  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량이

약 80  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 이들 경우 중 일부에서, 치료된 증식성 질환은 급성 T-세포 림프모구성 림프종 (ATLL)이다. 일부 경우에, 개시 용량은 약 140 내지 160  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량이 약 150  $\mu\text{g/kg}$ 이다.

[0266] 일부 경우에 감소된 용량은 30  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 이러한 경우 중 일부에서 치료된 증식성 질환은 호지킨 림프종입니다. 일부 경우에 감소된 용량이 60  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 70 내지 80  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 75  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 길이는 3 주이고 증가된 길이는 6 주이다. 일부 경우에 개시 용량 및 개시 길이는 각각 약 120  $\mu\text{g/kg}$  및 3 주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 60  $\mu\text{g/kg}$  및 6 주이다. 일부 경우에 개시 용량 및 개시 길이는 각각 약 150  $\mu\text{g/kg}$  및 3 주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 60  $\mu\text{g/kg}$  및 6 주이다.

[0267] 일부 특히 바람직한 사례에서 개시 용량 및 개시 길이는 각각 약 140 내지 160  $\mu\text{g/kg}$  및 3 주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 70 내지 80  $\mu\text{g/kg}$  및 3 주이다 (즉 본 체제는 테이퍼링되지만 연장되지 않음).

[0268] 일부 특히 바람직한 사례에서 개시 용량 및 개시 길이는 각각 약 150  $\mu\text{g/kg}$  및 3 주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 75  $\mu\text{g/kg}$  및 3 주이다 (즉 본 체제는 테이퍼링되지만 연장되지 않음).

[0269] 일부 특히 바람직한 사례에서, 본 개시내용의 투약 체제는 하기 표에서 나타난 바와 같고, [+21]은 감소된 75  $\mu\text{g/kg}$  용량이 ADC를 투여하는 의료 전문가에 의해 적절한 것으로 간주된 만큼의 많은 치료 주기 동안 매 3 주 간격으로 반복될 수 있음을 나타낸다.

레지멘 일	1	22	43	65	86	[+21]
ADC 용량	150 ug/kg	150 ug/kg	75 ug/kg	75 ug/kg	75 ug/kg	[75 ug/kg]

[0270]

[0271] 일부 특히 바람직한 사례에서, 개시 용량 및 시작 길이는 각각 약 40 내지 50  $\mu\text{g/kg}$  및 3 주이고, 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 25 내지 35  $\mu\text{g/kg}$  및 3 주이다 (즉, 본 체제는 테이퍼링되지만 연장되지 않음). 이러한 경우 중 일부에서 치료되는 장애는 호지킨 림프종이다.

[0272] 일부 특히 바람직한 사례에서, 개시 용량 및 시작 길이는 각각 약 45  $\mu\text{g/kg}$  및 3 주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 30  $\mu\text{g/kg}$  및 3 주이다 (즉, 체제는 테이퍼링되지만 연장되지 않음).

[0273] 일부 특히 바람직한 사례에서, 본 개시내용의 투약량 체제는 하기 표에 나타난 바와 같으며, [+21]은 감소된 30  $\mu\text{g/kg}$  용량이 ADC를 투여하는 의료 전문가에 의해 적절한 것으로 간주된 만큼의 많은 치료 주기 동안 3 주 간격으로 반복될 수 있음을 나타낸다.

레지멘 일	1	22	43	65	86	[+21]
ADC 용량	45 ug/kg	45 ug/kg	45 ug/kg	30 ug/kg	30 ug/kg	[30 ug/kg]

[0274]

[0275] 치료된 장애

[0276] 본 명세서에서 기재된 요법의 방법은 항암 활성화에 유용성이 있는 것들을 포함한다. 특히, 특정 양태에서 본 요법은 PBD 약물 모이어티, 즉 독소에 링커에 의해 접합된, 즉 공유결합된 항체를 포함한다. 약물이 항체에 접합되지 않을 때, PBD 약물은 세포독성 효과를 갖는다. PBD 약물 모이어티의 생물학적 활성화는 따라서 항체에 대한 콘주게이션에 의해 조절된다. 본 개시내용의 항체-약물 콘주게이트 (ADC)는 선택적으로 종양 조직에 유효량의 세포독성 약물을 전달하고 그것에 의하여 더 큰 선택성, 즉 보다 적은 표적외 독성 및 보다 우수한 치료 지수가 달성될 수 있다.

[0277] 치료되는 장애는 증식성 장애일 수 있다. 치료되는 장애는 비증식성 장애, 예컨대 CD25+가 병리에서 역할을 하는 장애일 수 있다.

[0278] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 요법에서 사용하기 위한 CD25에 결합하는 ADC를 투여하는 것을 포함하는 요법의 방법을 제공하고, 여기서 상기 방법은 CD25의 발현에 기초한 대상체를 선택하는 것을 포함한다.

[0279] 일 양태에서, 본 개시내용은 요법에서 사용하기 위한 포장된 ADC를 제공하고, 여기서 상기 포장된 ADC는 요법이 이러한 사용에 적합한 것으로 결정된 대상체에 사용하기에 적합하다는 것을 명시하는 표지와 함께 공급된다. 상기 표지는 본 요법이 CD25의 발현을 갖는 즉, CD25+인 대상체에서 사용하는데 적합하다는 것을 명시할 수 있다. 상기 표지는 ADC가 본원에 기술된 바와 같이 분별된 투약량 체제로 투여됨을 명시할 수 있다. 상기 표지는 대상체가 CD25+ 급성 골수성 백혈병 또는 CD25+ 급성 림프모구성 백혈병과 같은 백혈병과 같은 특정 유형의 암을 가

지고 있음을 명시할 수 있다. 분별된 투여량 체제에 의한 치료에 적합한 백혈병의 예는 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v) 및 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성 ALL (Ph-ALL)와 같은 급성 림프모구 백혈병 (ALL)을 포함한다. B-세포 계통 급성 림프모구 백혈병 (B-ALL).

[0280] 본 표지는 ADC가 본원에 기술된 바와 같이 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 투여됨을 명시할 수 있다. 표지는 대상체가 특정 유형의 암, 예를 들어 호지킨 림프종, 또는 비-호지킨 림프종 (NHL)과 같은 림프종을 가지고, 선택적으로 림프종이 재발성 또는 불응성임을 명시할 수 있다. NHL은 하기의 두 림프종을 포함한다:

[0281] (1) 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프성 림프종 (CLL), 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)과 같은 B-세포 계통; 및

[0282] (2) 림프절외 T 세포 림프종, 피부 T-세포 림프종 (세자리 증후군 및 균상식육종), 역형성 큰 세포 림프종, 급성 T 세포 림프모구성 림프종 (ATLL)을 포함하는 T 세포 림프모구성 림프종, 및 혈관 면역아세포 T 세포 림프종과 같은 T 세포 계통.

[0283] CD25-ADC로 치료할 수 있는 다른 증식성 질환에는 T-세포 계통 백혈병, 예를 들어 큰 과립성 림프구성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병 및 T-세포 전림프구 백혈병이 포함된다. 일부 양태에서, 이러한 질환은 테이퍼링되거나 연장되지 않은 Q3W 치료 요법에서 CD25-ADC로 치료된다. 치료 주기마다 투여되는 CD25-ADC (바람직하게는 ADCx25)의 투약량은 50 내지 70  $\mu\text{g/kg}$ , 예를 들어 55 내지 65  $\mu\text{g/kg}$ , 예를 들어 약 60  $\mu\text{g/kg}$  일 수 있다.

[0284] 증식성 질환은 CD25+ve 및 CD25-ve 세포 둘 다를 포함하는 신생물의 존재를 특징으로 할 수 있다. CD25+ve 및 CD25-ve 세포 둘 다는 신생물 세포일 수 있다. 이러한 질환을 앓고 있는 대상체에게 투여될 때, ADC는 신생물에서 CD25+ve 및 CD25-ve 세포 둘 다의 세포 사멸을 야기할 수 있다.

[0285] 본 명세서에서 개시된 방법에 의해 치료된 증식성 질환은 CD25+일 수 있다. 그러나 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 본 개시내용의 실시에서, 표적 위치에서 세포 (전형적으로 신생물)의 적어도 일부에서 항원은 부재할 수 있거나, 또는 무의미한 수준으로 세포 표면에 존재할 수 있다. 예를 들어 표적 신생물에서 단지 예를 들어 80, 70, 60, 50, 30, 20%, 10% 또는 5% 미만의 세포가 CD25 양성일 수 있다. 질환이 백혈병, 예컨대 AML인 일부 경우에, CD25+는 승인된 임상 실험실에서 평가될 때 골수 (흡인 또는 생검) 내에  $\geq 5\%$ 의 백혈병성 골수아세포에 의한 CD25 발현의 결정으로 정의된다.

[0286] 일부 경우에 CD25+ve 세포는 종양 침윤하는 림프구이다. 일부 경우에 신생물 또는 신생물성 세포는 혈액학적 암이거나, 또는 그 안에 존재한다. 일부 경우에 신생물 또는 신생물성 세포는 고형 종양이거나, 또는 그 안에 존재한다. 본 명세서에서 "고형 종양"은 아래에 더 상세히 논의된 고체 혈액학적 암 예컨대 림프종 (호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종)을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0287] 다른 고형 종양은 CD-25 양성 T-세포로 침윤된, 비-혈액학적 암을 포함한 신생물일 수 있다.

[0288] 일부 경우에 신생물 또는 신생물성 세포는 악성이다. 일부 경우에 신생물 또는 신생물성 세포는 전이성이다.

[0289] 본 명세서에서 기재된 요법은 증식성 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 용어 "증식성 질환"은 시험관내 또는 생체내에서 원하지 않는, 예컨대, 신생물성 또는 과형성 성장인 과도한 또는 비정상 세포의 원치않는 또는 조절되지 않는 세포 증식에 속한다.

[0290] 비제한적으로, 폐, 위장 (예를 들어 창자, 결장을 포함함), 유방 (유선), 난소, 전립선, 간(liver) (간, hepatic), 신장(kidney) (신장, renal), 방광, 췌장, 뇌, 및 피부를 포함한, 임의의 유형의 세포가 치료될 수 있다.

[0291] 본 개시내용의 요법은 예를 들어 종양 항원의 과발현을 특징으로 하는 다양한 질환 또는 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것이 고려된다. 예시적인 병태 또는 과증식성 장애는 양성 또는 악성 종양; 백혈병, 혈액학적, 및 림프양 악성종양을 포함한다. 다른 것은 뉴런, 신경교, 성상 세포, 시상하부, 선상, 대식세포, 상피, 간질, 자가면역 장애를 비롯한 소포성, 염증성, 혈관신생 및 면역적 장애 및 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)을 포함한다.

[0292] 일반적으로, 치료되는 질환 또는 장애는 과증식성 질환 예컨대 암이다. 본 명세서에서 치료되는 암의 예는, 비제한적으로, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병 또는 림프양 악성종양을 포함한다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 편평상피 세포 암 (예를 들어 상피성 편평상피 세포 암), 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평상피 암종을 포함한 폐암, 복막의 암, 간세포 암, 위장 암을 포함한 위 또는 위암, 췌장 암, 교모

세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁암종, 타액샘 암종, 신장 또는 신장암, 전립선암, 외음부 암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 흑색종, 연조직-육종, 골육종, 뿐만 아니라 두경부 암을 포함한다.

[0293] 조합된 요법이 치료에서 사용될 수 있는 자가면역 질환은 류마티스 장애 (예컨대, 예를 들어, 류마티스성 관절염, 쇼그렌 증후군, 경피증, 낭창 예컨대 SLE 및 낭창성 신염, 다발성근염/피부근염, 한성글로불린혈증, 항-인지질 항체 증후군, 및 건선성 관절염), 골관절염, 자가면역 위장 및 간 장애 (예컨대, 예를 들어, 염증성 장 질환 (예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 자가면역 위염 및 악성 빈혈, 자가면역 간염, 원발성 담도 간경변증, 원발성 경화 담관염, 및 소아지방변증), 혈관염 (예컨대, 예를 들어, ANCA-연관된 혈관염으로, 처그-스트라우스 혈관염, 베게너 육아종증, 및 다관절염을 포함함), 자가면역 신경적 장애 (예컨대, 예를 들어, 다발성 경화증, 안간대 간대성근경련 증후군, 중증 근무력증, 시신경척수염, 파킨슨병, 알츠하이머병, 및 자가면역 다발성신경병증), 신장 장애 (예컨대, 예를 들어, 사구체신염, 굿파스투어 증후군, 및 버거 질환), 자가면역 피부과 장애 (예컨대, 예를 들어, 건선, 두드러기, 두드러기, 심상성 천포창, 수포성 유천포창, 및 피부 홍반성 낭창), 혈액성 장애 (예컨대, 예를 들어, 혈소판감소성 자반병, 혈전성 혈소판감소성 자반병, 후-수혈 자반병, 및 자가면역 용혈성 빈혈), 죽상경화증, 포도막염, 자가면역 청력 질환 (예컨대, 예를 들어, 내이 질환 및 청력 상실), 베체트병, 레이노 증후군, 장기 이식, 이식편 대 숙주 질환 (GVHD), 및 자가면역 내분비 장애 (예컨대, 예를 들어, 당뇨병성-관련된 자가면역 질환 예컨대 인슐린-의존적 진성 당뇨병 (IDDM), 애디슨병, 및 자가면역 갑상선 질환 (예를 들어 그레이브스병 및 갑상선염))을 포함한다. 더 바람직한 이러한 질환은, 예를 들어, 류마티스성 관절염, 궤양성 대장염, ANCA-연관된 혈관염, 낭창, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 그레이브스병, IDDM, 악성 빈혈, 갑상선염, 및 사구체신염을 포함한다.

[0294] 일부 측면에서, 대상체는 혼합된 세포성 유형 (호지킨-/리드-스텐버그 세포: CD25+/-) 또는 비-호지킨 림프종을 갖는 (고전) 호지킨 림프종으로부터 선택된 증식성 장애를 갖는다. NHL은 하기의 두 림프종을 포함한다:

[0295] (1) 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프성 림프종 (CLL), 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)과 같은 B-세포 계통; 및

[0296] (2) 림프절외 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 (세자리 증후군 및 균상식육종), 역형성 큰 세포 림프종, 급성 T 세포 림프모구성 림프종 (ATLL)을 포함하는 T 세포 림프모구성 림프종, 및 혈관 면역아세포 T 세포 림프종과 같은 T 세포 계통.

[0297] 고전 호지킨 림프종은 결절성 경화, 림프구 우세, 림프구 고갈 및 혼합된 세포성 아형을 포함한다. 호지킨 림프종의 하위 유형은 정의되지 않을 수 있다. 특정 측면에서, 본원의 방법에 따라 시험된 대상체는 결절 경화성 및 혼합된 세포성 아형의 호지킨 림프종을 갖는다.

[0298] 특정 측면에서, 대상체는 역형성 큰 세포 림프종 및 혈관면역모세포 T 세포 림프종 아형을 포함하여 미만성 큰 B 세포 림프종 또는 주변 T 세포 림프종을 갖는다.

[0299] 질환은 저항성, 재발성 또는 불응성일 수 있다. 예를 들어, 질환은 재발성 또는 불응성 AML일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "재발성 또는 불응성 AML"은 AML의 세계 보건기구 (WHO) 분류에 따른 AML 및 rAML의 진단 및 분류를 지칭한다 (Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds) Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001. p. 75-107; Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood. 2002;100:2292-302).

[0300] 바람직하게는, 여기에 기재된 분별된 투약량 체제는 증식성 질환이 백혈병, 예컨대 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 및 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 예컨대 필라델피아 염색체-양성 ALL (Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL (Ph-ALL)인 경우 이용된다. 일부 경우에 증식성 질환은 재발성 또는 불응성 B-세포 계통 급성 림프아구성 백혈병 (B-ALL)이다. 일부 경우에, 증식성 질환은 재발성 또는 불응성 CD25+ 급성 골수성 백혈병이다.

[0301] 바람직하게는, 본원에 기술된 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제는 증식성 질환이 림프종일 때 사용된다. 예를 들어, 증식성 질환은 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종일 수 있다. NHL은 하기의 두 림프종을 포함한다:

[0302] (1) 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프성 림프종

(CLL), 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)과 같은 B-세포 계통; 및

(2) 림프절의 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 (세자리 증후군 및 균상식육종), 역형성 큰 세포 림프종, 급성 T 세포 림프모구성 림프종 (ATLL)을 포함하는 T 세포 림프모구성 림프종, 및 혈관 면역아세포 T 세포 림프종과 같은 T 세포 계통

#### 독성 감소 및 효능 개선

##### 분별된 투약량 체제

본 개시내용은 대상체에게 CD25-ADC의 투여와 연관된 독성 및/또는 부작용을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 CD25-ADC를 본원에 정의된 바와 같은 분별된 투약량 체제로 투여하는 단계를 포함한다.

일부 경우에, 독성의 감소는 동일한 총용량 및 치료 주기의 길이를 갖는 단일-용량 투약량 체제에 대비하여 측정된다. 이러한 단일 용량 체제에서, CD25-ADC의 총용량은 치료 주기 개시 단일 용량으로 투여된다.

일부 경우에, 독성 수준은 주어진 총용량의 CD25-ADC에서 한 번의 치료 주기 후에 발생하는 치료 발생 유해 사례 (TEAE)의 발생률로 측정된다. 치료-발생 AE (TEAE)는 CD25-ADC에 노출되기 전에 존재하지 않는 임의의 사건 또는 CD25-ADC에 노출된 후 강도 또는 빈도에서 악화되는 이미 존재한 임의의 사건으로 정의된다. 분별된 투약량 체제로 AE의 발생률은 상응하는 단일 용량 체제에서의 AE의 발생률의 95% 이하, 예를 들어 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하일 수 있다. 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.

예를 들어, 100 명의 대상체에서 단일 용량 체제의 단일 치료 주기가 10 AE 유발시키고 단일 치료 주기 상응하는 분별된 투약량 체제가 5 AE를 유발시키는 경우, 분별된 체제로 AE의 발생률은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서 AE의 발생률의 50%이다.

일부 경우에, 독성 수준은 주어진 총용량의 CD25-ADC에서 일 치료 주기 후에 발생하는 심각한 유해 사례 (SAE)의 발생률로서 측정된다. 심각한 유해 사례 (SAE)는 사망을 초래하거나, 즉시 생명을 위협하거나, 환자 입원 또는 현존하는 입원의 연장을 필요로 하거나, 지속적 또는 심각한 장애/능력상실을 초래하거나, 또는 선천성 기형/선천적 결손인 임의의 사건으로 정의된다. 선택 절차 또는 프로토콜 준수를 위한 입원은 SAE로 간주되지 않는다. 사망, 생명을 위협하거나 입원이 필요하지 않을 수 있는 중요한 의학적 사건은 적절한 의학적 판단에 따라 환자를 위태롭게 하거나 의학적 또는 외과적 개입이 필요할 때 SAE로 간주될 수 있다. 이러한 의료 사건의 예는 알러지성 기관지 경련으로 응급실 또는 가정에서 집중적인 치료를 요하는 것, 환자 입원을 초래하지 않는 혈액 질환 또는 경련, 또는 약물 의존성 또는 약물 남용의 전개를 포함한다. 분별된 투약량 체제로 SAE의 발생률은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서의 SAE의 발생률의 95% 이하, 예를 들어 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하일 수 있다. 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.

일부 경우에, 독성의 수준은 주어진 총용량의 CD25-ADC에서 일 치료 주기 후에 발생하는 용량 제한 독성 (DLT)의 발생률로서 측정된다. 분류된 투약량 체제로 DLT의 발생률은 상응하는 단일 용량체제에서 DLT의 발생률의 95% 이하, 예를 들어 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하일 수 있다.

예를 들어, 100 명의 대상체에서 단일 용량 체제의 단일 치료 주기가 10 DLT로 유발시키고 상응하는 분별된 투약량 체제가 5 DLT를 유발시키는 경우, 분별된 체제로 DLT의 발생률은 상응하는 단일 용량체제에서 DLT의 발생률의 50%이다.

본 명세서에서 사용된 바와 같은 DLT는 기저 질환 또는 이질적인 원인에 기인한 것으로 분명한 것들을 제외한 임의의 하기 사건으로 정의된다:

● 혈액성 DLT는 다음과 같이 정의된다.

○ 잔존 백혈병이 없는 경우 (즉, <5%의 골수아세포를 가짐), 주기 개시 후 6 주 또는 그 초과 동안 지속되는 저세포성 골수를 갖는 3 등급 이상의 호중구감소증 및/또는 혈소판감소증 또는 4 등급 빈혈. <5%의 골수아세포를 가진 정상 세포 골수의 경우, ≥등급 3의 범혈구감소증을 갖는 8 주가 DLT로 간주될 것이다.

● 비 혈액성 DLT는 다음과 같이 정의된다.

- [0317]     o 등급 4 종양 용해 증후군 (3 등급 TLS는 돌이킬 수 없는 최종 기관 손상을 초래하지 않는 한 DLT를 구성하지 않음).
- [0318]     o 등급 3 이상의 AE (메스꺼움, 구토, 설사, 및 최적의 요법에도 불구하고 48 시간보다 더 오래 지속하는 전해질 불균형을 포함함; 모든 등급의 탈모증 배제).
- [0319]     o 등급 3 이상의 과민 반응 (사전 치료와 무관함).
- [0320]     o 등급 3 이상의 피부 궤양화.
- [0321] 상기 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.
- [0322] -----
- [0323] 본 개시내용은 또한 대상체에게 CD25-ADC의 투여와 연관된 치료 효능을 증가시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 분별된 투약량 체제에서 CD25-ADC를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0324] 일부 경우에 효능에서의 증가는 투여된 동일한 총용량 및 치료 주기의 길이를 갖는 단일-용량 투약량 체제에 대비하여 측정된다. 이러한 단일 용량 체제에서, 총용량의 ADC는 치료 주기의 개시시에 단일 용량으로 투여된다.
- [0325] 일부 경우에 효능의 수준은 주어진 총용량의 ADC에서 일 치료 주기 후 적어도 부분적인 반응 [PR]을 달성하는 대상체의 비율 (즉, 부분적인 반응 [PR], 불완전한 혈구 수 회복을 갖는 완전한 반응 [CRi], 또는 완전한 반응 [CR] 중 하나를 달성하는 대상체의 비율로 측정된다. 적어도 PR을 달성하는 대상체의 비율은 상응하는 단일 용량 체제에서 적어도 부분적인 반응 [PR]을 달성하는 대상체의 비율의 적어도 110%, 예를 들어 적어도 120%, 적어도 130%, 적어도 140%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 또는 적어도 200%일 수 있다.
- [0326] 예를 들어, 100명 대상체에서 단일-용량 체제가 50명 대상체에서 적어도 PR을 유발시키고 상응하는 분별된 체제가 80명 대상체에서 적어도 PR을 유발시키는 경우, 분별된 체제로 적어도 PR을 달성하는 대상체의 비율은 상응하는 단일 용량 체제에서 적어도 부분적인 반응 [PR]을 달성하는 대상체의 비율의 160%이다.
- [0327] ADC로 치료에 대한 반응의 평가는 각각의 치료 주기의 끝날 무렵에 취한 골수 샘플 (흡인 또는 흡인이 달성 불가능한 경우 생검)에 기초할 수 있다. 예를 들어, 21-일 치료 주기에서  $19 \pm 3$  일째에 취함. ADC에 대한 대상체의 반응은 하기 기준에 따라 CR, CRi, PR, PD 또는 NR로 분류될 수 있다:
- [0328]     • 완전한 반응 (CR)은 각각의 하기를 달성하는 것으로 정의된다:
- [0329]     o  $\leq 5\%$  모세포를 나타내는 골수 차별화 및 아우어(Auer) 막대를 갖는 모세포의 부재.
- [0330]     o 절대적인 중성구 수  $\geq 1.0 \times 10^9/L$  및 혈소판 수  $\geq 100 \times 10^9/L$ .
- [0331]     o 수질의 질환의 부재.
- [0332]     o 환자는 적혈구 (RBC) 수혈과 무관함.
- [0333]     • 불완전한 혈구 수 회복을 갖는 완전한 반응 (CRi)은 모든 CR 기준을 달성하는 것으로 정의되지만, 단, ANC에 대한 값은  $< 1.0 \times 10^9/L$ 일 수 있고 및/또는 혈소판에 대한 값은  $< 100 \times 10^9/L$ 일 수 있다.
- [0334]     • 부분적인 반응 (PR)은 각각의 하기를 달성하는 것으로 정의된다:
- [0335]     o 절대적인 중성구 수  $\geq 1.0 \times 10^9/L$  및 혈소판 수  $\geq 100 \times 10^9/L$ .
- [0336]     o 수준  $> 5\%$  및  $\leq 25\%$ 에 대한 골수 모세포의 백분율에서 기준선으로부터  $\geq 50\%$  감소를 나타내는 골수 차별화, 또는  $< 5\%$  모세포 및 아우어 막대를 나타내는 골수 차별화.
- [0337]     • 무 반응 (NR)은 CR, CRi 또는 PR을 달성하지 않은 것으로 정의된다.
- [0338]     • 진행성 질환 (PD)은 다음과 같이 정의된다.
- [0339]     o CR 또는 CRi를 갖는 환자의 경우, 수준  $\geq 5\%$ 로 골수 및/또는 말초 혈액에서 모세포의 재출현의 제1 일, 또

는 골수와 질환의 전개.

[0340] o PR을 갖는 환자의 경우, 환자가 PR에 대한 기준을 지속하여 충족하지 않도록 골수 및/또는 말초 혈액에서 모세포에서의 증가의 제1 일.

[0341] -----

[0342] 테이퍼링된/연장된 투약량 체제

[0343] 본 개시내용은 대상체에게 CD25-ADC의 투여와 연관된 독성 및/또는 부작용을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제에서 CD25-ADC를 투여하는 단계를 포함한다.

[0344] 일부 경우에 독성에서의 감소는 일정한 투약량 수준 및 주기 길이를 갖는 투약량 체제에 대비하여 측정된다. 일정한 비교기의 투약량 수준 및 주기 길이는 테이퍼링되고/되거나 연장된 체제의 개시 용량 및 개시 길이와 동일할 수 있다.

[0345] 일부 경우에 독성의 수준은 주어진 총용량의 CD25-ADC에서 일 치료 주기 후 발생하는 치료 관련 유해 사례 (TEAE)의 발병률로 측정된다. 치료-발현 AE (TEAE)는 CD25-ADC에 노출되기 전에 존재하지 않는 임의의 사건 또는 CD25-ADC에 노출 후 강도 또는 빈도에서 악화되는 이미 존재한 임의의 사건으로 정의된다. 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제로 AE의 발병률은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서의 AE의 발병률의 95% 이하, 예컨대 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하일 수 있다. 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.

[0346] 예를 들어, 100명 대상체에서 단일-용량 체제의 단일 치료 주기가 10 AE를 유발시키고 단일 치료 주기 상응하는 테이퍼링되고/되거나 연장된 체제가 5 AE를 유발시키는 경우, 테이퍼링되고/되거나 연장된 체제로 AE의 발병률은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서 AE의 발병률의 50%이다.

[0347] 일부 경우에 독성의 수준은 주어진 총용량의 CD25-ADC에서 일 치료 주기 후 발생하는 심각한 유해 사례 (SAE)의 발병률로서 측정된다. 심각한 유해 사례 (SAE)는 사망을 초래하거나, 즉시 생명을 위협하거나, 환자 입원 또는 현존하는 입원의 연장을 필요로 하거나, 지속적 또는 심각한 장애/능력상실을 초래하거나, 또는 선천성 기형/선천적 기형인 임의의 사건으로 정의된다. 선택 절차 또는 프로토콜 준수를 위한 입원은 SAE로 간주되지 않는다. 사망을 초래하지 않고, 생명을 위협하지 않거나 입원이 필요하지 않을 수 있는 중요한 의료 사건은 적절한 의학 적 판단에 기초하여, 이들이 환자를 위태롭게 하거나 이 정의에 열거된 결과 중 1을 예방하기 위해 의료 또는 수술적 개입이 필요할 때 SAE로 간주될 수 있다. 이러한 의료 사건의 예는 알려지성 기관지경련으로 응급실 또는 가정에서 집중적인 치료를 요하는 것, 환자 입원을 초래하지 않는 혈액 질환 또는 경련, 또는 약물 의존성 또는 약물 남용의 전개를 포함한다. 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제로 SAE의 발병률은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서의 SAE의 발병률의 95% 이하, 예컨대 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하일 수 있다. 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.

[0348] 일부 경우에 독성의 수준은 주어진 총용량의 CD25-ADC에서 일 치료 주기 후 발생하는 용량 제한 독성 (DLT)의 발병률로 측정된다. 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제로 DLT의 발병률은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서의 DLT의 발병률의 95% 이하, 예컨대 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하일 수 있다.

[0349] 예를 들어, 100명 대상체에서 단일-용량 체제의 단일 치료 주기가 10 DLT를 유발시키고 상응하는 테이퍼링되고/되거나 연장된 체제의 단일 치료 주기가 5 DLT를 유발시키는 경우, 테이퍼링되고/되거나 연장된 체제로 DLT의 발병률은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서 DLT의 발병률의 50%이다.

[0350] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 DLT는 기저 질환 또는 이질적인 원인에 기인한 것으로 분명한 것들을 제외한 임의의 하기 사건으로 정의된다:

[0351] • 혈액성 DLT는 아래와 같이 정의된다:

[0352] o 등급 3 또는 4 열병 호중구감소증 또는 호중구감소성 감염.

[0353] o >7 일 지속하는 등급 4 호중구감소증.

- [0354]      o 등급 4 혈소판감소증.
- [0355]      o 임상적으로 상당한 출혈이 있는 등급 3 혈소판감소증, 또는 혈소판 수혈을 요하는 등급 3 혈소판감소증
- [0356]      o 등급 4 빈혈.
- [0357]      · 비-혈액성 DLT는 아래와 같이 정의된다:
- [0358]      o 등급 4 종양 용해 증후군 (등급 3 TLS는 비가역적 말단-장기 손상을 유발시키지 않는 한 DLT를 구성하지 않을 것이다).
- [0359]      o 등급 3 또는 더 높은 AE (메스꺼움, 구토, 설사, 및 최적의 요법에도 불구하고 48 시간보다 더 오래 지속하는 전해질 불균형을 포함함; 모든 등급의 탈모증 배제).
- [0360]      o 등급 3 또는 더 높은 과민증 반응 (사전약물치료와 무관함).
- [0361]      o 등급 2 또는 더 높은 피부 궤양화.
- [0362]      상기 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.
- [0363]      -----
- [0364]      본 개시내용은 또한 대상체에게 CD25-ADC의 투여와 연관된 치료 효능을 증가시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제에서 CD25-ADC를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0365]      일부 경우에 효능에서의 증가는 일정한 투약량 수준 및 주기 길이를 갖는 투약량 체제에 대비하여 측정된다. 일정한 비교기의 투약량 수준 및 주기 길이는 테이퍼링되고/되거나 연장된 체제의 개시 용량 및 개시 길이와 동일할 수 있다.
- [0366]      일부 경우에 효능의 수준은 주어진 총용량의 ADC에서 일 치료 주기 후 적어도 안정한 질환 [SD]을 달성하는 대상체의 비율 (즉, 안정한 질환 [SD], 부분적인 반응 [PR], 또는 완전한 반응 [CR] 중 하나를 달성하는 대상체의 비율로 측정된다. 적어도 SD를 달성하는 대상체의 비율은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 달성하는 대상체의 비율의 적어도 110%, 예컨대 적어도 120%, 적어도 130%, 적어도 140%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 또는 적어도 200%일 수 있다.
- [0367]      예를 들어, 100명 대상체에서 단일-용량 체제가 50명 대상체에서 적어도 SD를 유발시키고 상응하는 테이퍼링되고/되거나 연장된 체제가 80명 대상체에서 적어도 SD를 유발시키는 경우, 테이퍼링되고/되거나 연장된 체제로 적어도 SD를 달성하는 대상체의 비율은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서 적어도 부분적인 반응 [SD]을 달성하는 대상체의 비율의 160%이다.
- [0368]      ADC로 치료에 대한 반응의 평가는 각각의 치료 주기의 끝날 무렵에 취한 골수 샘플 (흡인 또는 흡인이 달성 불가능한 경우 생검)에 기초할 수 있다. 예를 들어, 21-일 치료 주기에서 19±3 일째에 취함. ADC에 대한 대상체의 반응은 2014년 Lugano 분류 기준 (신규한 "Cheson" 기준을 사용함)에 따라 CR, PR, SD, 또는 PD로 분류될 수 있고, 여기서:
- [0369]      · 완전한 반응 (CR)은 각각의 하기를 달성하는 것으로 정의된다:
- [0370]      o 결절 질환 LDi 내 <1.5 cm
- [0371]      o 결절외 질환: 부재
- [0372]      o 비장: 정상으로 회귀
- [0373]      o 신규한 병변 없음
- [0374]      o 골수: 형태에 의한 정상; 불확정인 경우, IHC 음성
- [0375]      · 부분적인 반응 (PR)은 각각의 하기를 달성하는 것으로 정의된다:
- [0376]      o 결절 질환 모든 표적 병변의 SPD에서 기준선으로부터 ≥50% 감소
- [0377]      o 비-표적에서 증가 없음

- [0378]      o 비장: 확장된 비장의 부분 (값 > 13 cm)에서 기준선으로부터 > 50% 감소
- [0379]      o 신규한 병변 없음
- [0380]      · 안정한 질환 (SD)은 각각의 하기를 달성하는 것으로 정의된다:
- [0381]      o 결절 질환 모든 표적 병변의 SPD에서 기준선으로부터 <50% 감소
- [0382]      o 결절 PD에 대한 기준은 충족되지 않음
- [0383]      o 비-표적에서 진행 없음
- [0384]      o 비장 확장에서 진행 없음
- [0385]      o 신규한 병변 없음
- [0386]      결절 PD 기준:
- [0387]      개체 노드/병변은 하기로 비정상이어야 함:
- [0388]      ·  $LDi > 1.5$  cm 및
- [0389]      · PPD 최하점 AND로부터  $\geq 50\%$ 까지 증가
- [0390]      · 최하점으로부터  $LDi$  또는  $SDi$ 에서의 증가
- [0391]      o  $\leq 2$  cm 병변 경우  $\geq 0.5$  cm
- [0392]      o  $> 2$  cm 병변 경우  $\geq 1.0$  cm
- [0393]      일부 양태에서, PET 반응은 치료 효능에 대한 평가 기준으로서 사용된다. 이들 양태에서, 완전한 반응 [CR]을 달성하는 것으로 분류되는 대상체는 van Heertum, RL et al., Drug Des Devel Ther. 2017; 11: 1719-1728에 기술된 변형된 5-점 척도에서 1 내지 3의 점수를 요구할 것이다.
- [0394]      **환자 선택**
- [0395]      특정 경우에, 대상체는 치료를 받기 전에 (a) 분별된 투약량 체제, 또는 (b) 테이퍼되고/되거나 연장된 투약량 체제 중 어느 하나로 치료에 적합한 것으로 선택된다.
- [0396]      바람직하게는, 대상체는 이들이 림프종을 가지거나, 가지는 것으로 의심되거나, 또는 진단된 경우 기재된 테이퍼되고/되거나 연장된 투약량 체제로의 치료에 대해 선택된다. 예를 들어, 림프종은 호지킨 림프종, 또는 비-호지킨 림프종일 수 있다. NHL은 다음 두 림프종을 모두 포함한다:
- [0397]      (1) B-세포 계통, 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 변연부 B-세포 림프종 (MZBL); 및
- [0398]      (2) T 세포 계통, 예컨대 림프절외 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 (세자리 증후군 및 균상식육종), 역형성 큰 세포 림프종, 급성 T 세포 림프모구성 림프종 (ATLL)을 포함하는 T 세포 림프모구성 림프종, 및 혈관 면역아세포 T 세포 림프종.
- [0399]      바람직하게는, 대상체는 이들이 백혈병을 가지거나, 가지는 것으로 의심되거나, 또는 진단된 경우 기재된 분별된 투약량 체제로의 치료에 대해 선택되고, 예를 들어, 백혈병은 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 및 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 예컨대 필라델피아 염색체-양성 ALL (Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL (Ph-ALL)일 수 있다.
- [0400]      본 명세서에서 사용된 바와 같이, 치료에 대해 적합한 것으로 간주된 대상체는 치료로부터 이점이 있는 것으로 기대되거나 치료에 반응하는 이들 대상체이다. 대상체는 암을 가질 수 있거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 가질 위험에 있을 수 있다. 대상체는 암의 진단을 받았을 수 있다. 특히, 대상체는 림프종을 가질 수 있거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 가질 위험에 있을 수 있다. 일부 경우에, 대상체는 CD25를 발현하는 종양 연관된 비-종양 세포, 예컨대 CD25를 발현하는 침윤하는 T-세포를 갖는 고형 암을 가질 수 있거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 가질 위험에 있을 수 있다.
- [0401]      일부 경우에, 대상체는 CD25의 발현의 양 또는 패턴에 기반하여 선택된다. 일부 경우에, 선택은 세포 표면에서 CD25의 발현에 기초한다.

- [0402] 일부 경우에, 관심 있는 특정 조직에서 CD25의 발현이 결정된다. 예를 들어, 림프양 조직 또는 종양 조직의 샘플 내. 일부 경우에, CD25의 전신 발현이 결정된다. 예를 들어, 순환하는 유체 예컨대 혈액, 혈장, 혈청 또는 림프의 샘플 내.
- [0403] 바람직한 구체 예에서, 가용성 CD25 (sCD25)의 수준은 혈액, 혈장, 혈청 또는 림프와 같은 순환액 샘플에서 측정된다. 가용성 CD25 측정 수준은 (1) CD25-ADC로 치료하기위한 대상의 적합성; (2) 대상체에게 투여될 최적 용량의 CD25-ADC; 및/또는 (3) CD25-ADC의 투여 후 치료 효능. 샘플에서 sCD25의 수준은 CD25 Quantikine® ELISA, 카탈로그 번호 DR2A00, SR2A00 및 PDR2A00과 같은 ELISA에 의해 정량될 수 있다.
- [0404] 일부 경우에, 상기 대상체는 샘플에서 CD25 발현의 존재에 기인하여 치료에 대해 적합한 것으로 선택된다. 이 경우에, CD25 발현이 없는 대상체는 치료에 적합하지 않은 것으로 간주될 수 있다.
- [0405] 다른 사례에서, CD25 발현의 수준은 치료에 적합한 대상체를 선택하기 위해 사용된다. 여기서 CD25의 발현 수준은 역치 수준 이상이고, 상기 대상체는 치료에 대해 적합한 것으로 결정된다.
- [0406] 일부 경우에, 샘플 내 세포에 CD25의 존재는 상기 대상체가 ADC를 포함하는 조합으로 치료에 대해 적합하다는 것을 나타낸다. 다른 사례에서, CD25 발현의 양은 상기 대상체가 치료에 대해 적합한 것을 나타내는 역치 수준 이상이어야 한다. 일부 경우에, CD25 국소화가 대조군에 비교할 때 샘플에서 변경된 관찰은 상기 대상체가 치료에 대해 적합하다는 것을 나타낸다.
- [0407] 일부 경우에, 대상체는 림프절 또는 추가의 결절 부위로부터 수득된 세포가 IHC에 의해 결정될 때 CD25에 대한 항체와 반응하는 경우 치료에 대해 적합한 것으로 나타난다.
- [0408] 일부 경우에, 환자는 샘플 내 모든 세포 중 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 그 초과가 CD25를 발현하는 경우 치료에 대해 적합한 것으로 결정된다. 본 명세서에 개시된 일부 경우에, 환자는 샘플 내 세포 중 적어도 5%가 CD25를 발현하는 경우 치료에 대해 적합한 것으로 결정된다.
- [0409] 일부 경우에, 환자는 이들이 ADC로 이전의 단일-용량 치료 주기에서 DLT를 갖는 경우 치료에 대해 적합한 것으로 결정된다.
- [0410] 일부 경우에, 환자는 이들이 ADC로 이전의 단일-용량 치료 주기에서 ADC-유도된 독성의 임의의 징후를 나타내는 경우 치료에 대해 적합한 것으로 결정된다.
- [0411] 일부 경우에, 환자는 이들이 ADC-유도된 독성에 대해 증가된 감수성을 갖는 경우 치료에 적합한 것으로 결정된다.
- [0412] 일부 경우에, 환자는 그것의 질환이 재발성 또는 불응성인 경우 치료에 대해 적합한 것으로 결정된다.
- [0413] -----
- [0414] 일부 경우에, 대상체는 ADC로 치료하기 전에 신경적 검사를 받는다. 바람직하게는 신경적 검사는 강도, 감각 및 심부 반사의 시험을 포함한다.
- [0415] 일부 경우에, 대상체는 이들이 신경 장애를 갖거나 최근에 있었던 경우 ADC로의 치료에 적합하지 않은 것으로 결정된다. 그러한 장애의 예는 회백수염 및 다발성 경화증을 포함한다 일반적으로, 대상체의 이전의 병력에 의해 설명되고 ADC로의 치료와 관련이 없거나 또는 위험 인자인 것으로 알려진 신경적 장애는 대상체를 ADC로의 치료에 부적합하게 하지 않는다. 이러한 장애의 예는 이전의 뇌 혈관 사고, 예컨대 뇌졸중의 결과인 것으로 알려진 좌측 약화이다.
- [0416] 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 신경 장애는 다발성신경근병 (급성 염증성 탈수초 다발성신경병증 (AIDP)을 포함함), 길랑-바레 증후군 (GBS), 중증 근무력증, 또는 다발신경근염, GBS, 또는 중증 근무력증에 연결되거나 또는 이들의 초기 지표인 신경 장애 (예를 들어 상승하는 (양측) 감각 손실 및/또는 운동 약화)일 수 있다.
- [0417] 일부 경우에, 대상체는 ADC의 투여 후 신경적 검사를 받는다. 일부 경우에 시험된 신경적 파라미터에서의 임의의 변화를 평가하기 위해 ADC의 투여 후 대상체의 신경적 검사 결과를 ADC의 투여 전의 결과와 비교한다. 일부 경우에, 대상체가 신경 독성을 경험하는 경우 ADC로 치료는 감소, 중지 또는 영구적으로 중단된다.
- [0418] 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 신경 독성은 다발성신경근병 (급성 염증성 탈수초 다발성신경병증 (AIDP)을 포함함), 길랑-바레 증후군 (GBS), 중증 근무력증, 또는 다발신경근염, GBS, 또는 중증 근무력증에 연결되거나

또는 이들의 초기 지표인 신경 장애 (예를 들어 상승하는 (양측) 감각 손실 및/또는 운동 약화)일 수 있다.

- [0419] 일부 경우에, 대상체는 각각의 ADC의 투여 후 신경적 검사를 받는다. 일부 경우에 시험된 신경적 파라미터에서의 임의의 변화를 평가하기 위해 각각의 ADC의 투여 후 대상체의 신경적 검사의 결과를 가장 최근 ADC의 투여 전의 결과와 비교한다. 일부 경우에 시험된 신경적 파라미터에서의 임의의 변화를 평가하기 위해 각각의 ADC의 투여 후 대상체의 신경적 검사의 결과를 ADC의 제1 투여 전의 결과와 비교한다.
- [0420] 일부 경우에, 대상체는 이들이 ADC의 투여에 따른 신경 독성을 경험하는지 신경적 검사를 받는다.
- [0421] 일부 경우에, 대상체가 신경적 장애를 갖거나 신경 독성을 경험하는 경우 ADC로 치료는 감소, 중지 또는 영구적으로 중단된다. 예를 들어, 만일 대상체가 등급  $\geq 1$  신경 독성, 예컨대 다발신경근염 (예를 들어 상승하는 (양측) 감각 손실 및/또는 운동 약화)에 연결되거나 또는 이들의 초기 지표인 등급 1 신경 독성을 경험하면 ADC로 치료는 감소, 또는 중지될 수 있다. 일부 경우에, 만일 대상체가 등급  $\geq 2$  신경 독성 (예를 들어 등급 2 다발신경근염 또는 GBS)을 경험하면 ADC로 치료는 영구적으로 중단될 수 있다.
- [0422] 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.
- [0423] 일부 경우에, ADC로의 치료는 각각의 후속적인 치료 주기에서 대상체에게 투여되는 ADC의 용량을 감소시킴에 의해 감소된다. 일부 경우에, ADC로의 치료는 각각의 후속적인 치료 주기의 길이를 예를 들어 3 주 주기에서 6 주 주기로 증가시킴에 의해 감소된다. 일부 경우에, ADC로의 치료는 각각의 후속적인 치료 주기에서 대상체에게 투여되는 ADC의 용량을 감소시키고 각각의 후속적인 치료의 길이를 증가시킴에 의해 감소된다.
- [0424] 일부 경우에, ADC로의 치료는 독성이 해결될 때까지 ADC로의 치료를 중지함에 의해 중단된다. 일부 경우에, ADC로의 치료는 기준선으로 독성의 해결 후 재개된다. 대상체는 신경 독성이 해결될 때까지 매주 모니터링될 수 있다. 일부 경우에 치료는 최대 3 주 (21 일) 동안 중단된다.
- [0425] 예를 들어, 일부 경우에 대상체는 이들이 등급  $\geq 1$  신경 독성, 예컨대 다발신경근염 (예를 들어 상승하는 (양측) 감각 손실 및/또는 운동 약화)에 연결되거나 또는 이들의 초기 지표인 등급 1 신경 독성을 경험하는지 신경적 검사를 받는다. 일부 경우에, 만일 대상체가 등급  $\geq 1$  신경 독성 (예를 들어 등급 1 다발신경근염 또는 GBS)을 경험하면, ADC로의 치료는 기준선으로 독성의 해결 후 재개된다. 대상체는 신경 독성이 해결될 때까지 매주 모니터링될 수 있다.
- [0426] 일부 경우에, 만일 대상체가 등급  $\geq 2$  신경 독성 (예를 들어 등급 2 다발신경근염 또는 GBS)을 경험하면, ADC로의 치료는 영구적으로 중단된다.
- [0427] -----
- [0428] 일부 경우에, 대상체는 신경 및/또는 면역-관련된 질환과 연관될 수 있는 병원체가 있든지, 최근에 가졌든지, 또는 병력적으로 가졌던 경우 ADC로 치료에 적합하지 않은 것으로 결정된다. 이러한 병원체의 예는 HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, 홍역, 인플루엔자 A, 지카 바이러스, 치쿤군야 바이러스, 마이코플라스마 폐렴, 캄필로박터 제주니, 또는 에테로바이러스 D68을 포함한다.
- [0429] 일부 경우에, 만일 대상체가 신경 및/또는 면역-관련된 질환과 연관될 수 있는 병원체에 의해 야기된 감염을 경험하였든지, 또는 획득한 경우 ADC로 치료는 감소, 중지 또는 영구적으로 중단된다. 이러한 병원체의 예는 HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, 홍역, 인플루엔자 A, 지카 바이러스, 치쿤군야 바이러스, 마이코플라스마 폐렴, 캄필로박터 제주니, 또는 에테로바이러스 D68을 포함한다. 일부 경우에, ADC로 치료는 감염의 증상이 해결된 후 적어도 4 주까지 중단된다.
- [0430] 면역-관련된 질환의 예는 류마티스성 관절염, 전신 진행성 경화증 [경피증], 전신 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군 (Sjögren's syndrome), 자가면역 혈관염 [예를 들어, 베게너 육아종증]을 포함한다.
- [0431] 일부 경우에, 대상체가 임의의 등급  $\geq 1$  자가면역 독성 (예를 들어 내분비병증,)을 경험한 경우 ADC로 치료는 감소, 중지 또는 영구적으로 중단된다.
- [0432] -----
- [0433] 샘플
- [0434] 샘플은 하기를 포함할 수 있거나 또는 이로부터 유래될 수 있다: 혈액의 양; 피브린 응고 및 혈구의 제거 후 수

득된 혈액의 유체 부분을 포함할 수 있는 대상체의 혈액으로부터 유래된 혈청의 양; 채장액; 조직 샘플 또는 생검; 또는 상기 대상체로부터 단리된 세포.

- [0435] 샘플은 임의의 조직 또는 체액으로부터 채취될 수 있다. 특정 경우에, 샘플은 상기 대상체로부터 조직 샘플, 생검, 절제 또는 단리된 세포를 포함할 수 있거나 이로부터 유래될 수 있다.
- [0436] 특정 경우에, 샘플은 조직 샘플이다. 샘플은 종양 조직, 예컨대 암성 종양 조직의 샘플일 수 있다. 샘플은 종양 생검에 의해 취득되었을 수 있다. 일부 경우에, 샘플은 림프양 조직 샘플, 예컨대 림프양 병변 샘플 또는 림프절 생검이다. 일부 경우에, 샘플은 피부 생검이다.
- [0437] 일부 경우에 샘플은 체액, 더 바람직하게는 신체를 통하여 순환하는 것으로부터 채취된다. 따라서, 샘플은 혈액 샘플 또는 림프 샘플일 수 있다. 일부 경우에, 샘플은 뇌척수액, 소변 샘플 또는 타액 샘플이다.
- [0438] 일부 경우에, 샘플은 혈액 샘플, 골수 흡인 또는 혈액-유래된 샘플이다. 혈액 유래된 샘플은 대상체의 혈액의 선택된 분획, 예를 들어 선택된 세포-함유 분획 또는 혈장 또는 혈청 분획일 수 있다.
- [0439] 선택된 세포-함유 분획은 백혈구 (WBC), 특히 말초 혈액 단핵 세포 (PBC) 및/또는 과립구, 및/또는 적혈구 (RBC)를 포함할 수 있는 관심 있는 세포 유형을 함유할 수 있다. 따라서, 본 개시내용에 따른 방법은 혈액에서, 백혈구, 말초 혈액 단핵 세포, 과립구 및/또는 적혈구에서 CD25 폴리펩타이드 또는 핵산의 검출을 포함할 수 있다.
- [0440] 샘플은 신선한 또는 보관된 것일 수 있다. 예를 들어, 보관된 조직은 대상체의 제1 진단, 또는 재발시의 생검으로부터의 것일 수 있다. 특정 경우에, 샘플은 신선한 생검이다.
- [0441] 대상체 상태
- [0442] 대상체는 동물, 포유동물, 태반 포유동물, 유대류 (예를 들어, 캥거루, 윌벳), 단공류 (예를 들어, 오리같은 부리를 가진 오리너구리), 설치류 (예를 들어, 기니아 피그, 햄스터, 랫트, 마우스), 쫓과 (예를 들어, 마우스), 토끼목 (예를 들어, 토끼), 조류 (예를 들어, 새), 갯과 (예를 들어, 개), 고양이과 (예를 들어, 고양이), 말과 (예를 들어, 말), 돼지과 (예를 들어, 돼지), 양과 (예를 들어, 양), 소과 (예를 들어, 소), 영장류, 유인원 (예를 들어, 원숭이 또는 유인원), 원숭이 (예를 들어, 마모셋, 개코원숭이), 유인원 (예를 들어, 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔원숭이), 또는 인간일 수 있다.
- [0443] 게다가, 대상체는 임의의 그것의 발달 형태, 예를 들어, 태아일 수 있다. 하나의 바람직한 구현예에서, 대상체는 인간이다. 용어들 "대상체", "환자" 및 "개체"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0444] 본 명세서에 개시된 일부 경우에, 대상체는 암이 있거나, 또는 있는 것으로 의심되거나, 또는 위험이 있는 것으로 확인되었다. 본 명세서에 개시된 일부 경우에, 대상체는 이미 암 진단을 받았다.
- [0445] 대상체는 (고전) 호지킨 림프종 (결절성 경화, 림프구 우세, 림프구 또는 혼합된 세포성 유형, 유형이 지정되지 않은 것을 포함)과 같은 림프종, 또는 NHL이 있거나, 있는 것으로 의심되거나, 그 위험이 있는 것으로 확인되었거나 또는 진단을 받았을 수 있다. NHL은 다음 두 림프종을 포함한다: (1) 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프성 림프종 (CLL), 변연부 B 세포 림프종(MZBL)과 같은 B-세포 계통; 및 (2) 림프절의 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 (세자리 증후군 및 균상식육종), 역형성 큰 세포 림프종, 급성 T 세포 림프모구성 림프종 (ATLL)을 포함하는 T 세포 림프모구성 림프종, 및 혈관 면역아세포 T 세포 림프종과 같은 T-세포 계통. 이러한 대상체는 바람직하게는 본원에 개시된 바와 같이 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 치료된다.
- [0446] 일부 경우에, 대상체는 피부 T-세포 림프종, 진균증 진균류, 세자리 증후군, 전신 비만세포증, B-세포 림프종, 비-조혈 종양, 말초 T 세포 림프종 및 조직구 증식의 진단을 받았다.
- [0447] 일부 경우에, 상기 대상체는 CD25+ 발현 침윤하는 T-세포를 함유하는 고형 암의 진단을 받았다.
- [0448] 대상체는 그 암에 대한 치료적 처치를 받고 있거나 받을 수 있다. 대상체는 이전에 ADCX25를 받았을 수도 있고 받지 않을 수도 있다. 일부 경우에 상기 암은 백혈병 또는 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종을 포함한 림프종이다.
- [0449] 대조군
- [0450] 일부 경우에, 대상체에서의 CD25 발현은 대조군에서의 표적 발현에 비교된다. 대조군은 염색의 유효성을 지지하

고 실험 인공물을 식별하는데 유용하다.

- [0451] 일부 경우에, 대조군은 기준 샘플 또는 기준 데이터세트일 수 있다. 기준은 공지된 정도의 적합성을 갖는 대상체로부터 이전에 취득된 샘플일 수 있다. 기준은 기준 샘플을 분석하여 취득된 데이터세트일 수 있다.
- [0452] 대조군은 표적 분자가 존재하거나 또는 높은 수준으로 발현되는 것으로 알려진 양성 대조군, 또는 표적 분자가 부재이거나 낮은 수준으로 발현되는 것으로 알려진 음성 대조군일 수 있다.
- [0453] 대조군은 치료로부터 이점이 있는 것으로 알려진 대상체로부터의 조직의 샘플일 수 있다. 조직은 시험되는 샘플과 동일한 유형일 수 있다. 예를 들어, 대상체로부터의 종양 조직의 샘플은 치료에 적합한 것으로 알려진 대상체, 예를 들어 이전에 치료에 반응한 대상체로부터의 종양 조직의 대조군 샘플과 비교될 수 있다.
- [0454] 일부 경우에 대조군은 시험 샘플과 동일한 대상체에서 얻은 것이지만 건강한 것으로 알려진 조직에서 얻은 샘플일 수 있다. 따라서, 대상체로부터 양성 조직의 샘플은 비-양성 조직 샘플과 비교될 수 있다.
- [0455] 일부 경우에, 대조군은 세포 배양 샘플이다.
- [0456] 일부 경우에, 시험 샘플을 항체와의 인큐베이션 이전에 분석하여 그 샘플에 고유한 배경 염색의 수준을 결정한다.
- [0457] 일부 경우에 아이소타입 대조군이 사용된다. 아이소타입 대조군은 표적 특이적 항체와 동일한 부류의 항체를 사용하지만, 샘플과 면역반응성이 아니다. 이러한 대조군은 표적 특이적 항체의 비-특이적 상호작용을 구별하는데 유용하다.
- [0458] 본 방법은 테스트 결과의 정확한 해석을 보장하기 위해 형태 및 면역조직화학의 혈액병리학자의 해석을 포함할 수 있다. 본 방법은 발현의 패턴이 기대된 패턴과 상관관계가 있다는 확인을 포함할 수 있다. 예를 들어, CD25 발현의 양이 분석되는 경우, 본 방법은 테스트 샘플에서 발현이 세포질 성분을 갖는 막 염색으로 관찰된다는 확인을 포함할 수 있다. 본 방법은 표적 신호 대 노이즈의 비가 역치 수준을 초과한다는 확인을 포함할 수 있고, 그것에 의해 특이적 및 비-특이적 배경 신호 사이의 명확한 식별이 가능하다.
- [0459] 치료 방법
- [0460] 병태를 치료하는 맥락에서 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "치료"는 일반적으로 인간이든 또는 동물 (예를 들어, 수의과 응용분야)이든, 일부 원하는 치료 효과가 달성된, 예를 들어 병태의 진행의 억제가 달성되고, 진행 속도의 감소, 진행률의 정지, 병태의 퇴행, 병태의 개선 및 병태의 치료를 포함하는, 치료 및 요법에 대한 것이다. 예방적 조치 (즉, 예방, 방지)로서의 치료도 또한 포함된다.
- [0461] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "치료적으로-유효량" 또는 "유효량"은 원하는 치료 레지멘에 따라 투여될 때, 합리적인 유익/유해 비율에 비례한 일부 원하는 치료적 효과를 생성하기에 효과적인 활성 화합물, 또는 활성 화합물을 포함하는 것으로부터의 물질, 조성물 또는 투약량의 그 양에 대한 것이다. 일반적으로, 치료 방법이 ADC의 사용을 기술할 때, ADC는 치료적으로-유효량으로 사용되는 것으로 의도된다.
- [0462] 투여된 실제 양, 및 투여의 속도 및 시간경과는 치료되는 대상의 특성 및 중증도에 의존할 것이다. 치료의 처방전, 예를 들어 투약량에 대한 결정은 일반적인 종사자 및 다른 의사의 책임범위 내이다. 대상체는 본 명세서에 개시된 방법에 따른 치료를 받을 그 적격성을 결정하기 위해 시험되었을 수 있다. 본 치료 방법은 본 명세서에 개시된 방법을 사용하여, 대상체가 치료에 대해 적합한지 여부를 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0463] 유사하게, 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "예방적으로-유효량"은 원하는 치료 레지멘에 따라 투여될 때, 합리적인 유익/유해 비율에 비례한 일부 원하는 예방적 효과를 생성하기에 효과적인 활성 화합물, 또는 활성 화합물을 포함하는 것으로부터의 물질, 조성물 또는 투약량의 그 양에 대한 것이다.
- [0464] 요법의 방법이 본 명세서에서 개시된다. 분별된 투약량 체계에서 치료적으로-유효량의 ADC를 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 또한 제공된다.
- [0465] ADC는 항-CD25 항체를 포함할 수 있다. 항-CD25 항체는 HuMax-TAC™일 수 있다. ADC는 PBD 이량체인 약물을 포함할 수 있다. ADC는 항-CD25-ADC, 및 특히, ADCX25일 수 있다. ADC는 W02014/057119에 개시된 ADC일 수 있다.
- [0466] 치료는 단독으로 또는 다른 치료와 조합하여, 치료될 병태에 의존하여 동시에 또는 순차적으로, ADC의 투여를 포함할 수 있다. 순차적인 투여에서, 일부 사례의 경우 ADC는 다른 치료 전에 투여된다; 다른 사례의 경우 ADC는 다른 치료 후에 투여된다. 치료 및 요법의 예는, 비제한적으로, 화학요법 (예를 들어 약물, 예컨대 화학치료

제를 포함한 활성제의 투여); 수술; 및 방사선 요법을 포함한다.

- [0467] "화학치료제"는 작용 기전에 무관하게 암의 치료에 유용한 화합물이다. 화학치료제의 부류는, 비제한적으로: 알킬화제, 항대사물질, 스펙트럼 독 식물성 알칼로이드, 세포독성/항종양 항생제, 토포이소머라제 억제제, 항체, 광감작제, 및 키나제 억제제를 포함한다. 화학치료제는 "표적 요법" 및 종래의 화학요법에 사용된 화합물을 포함한다.
- [0468] 화학치료제의 예는 하기를 포함한다: 레날리도마이드 (REVLIMID®, Celgene), 보리노스타트 (ZOLINZA®, Merck), 파노비노스타트 (FARYDAK®, Novartis), 모세티노스타트 (MGCD0103), 에버롤리무스 (ZORTRESS®, CERTICAN®, Novartis), 벤다무스틴 (TREAKISYM®, RIBOMUSTIN®, LEVACT®, TREANDA®, Mundipharma International), 에를로티닙 (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), 도세탁셀 (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (플루오로우라실, 5-플루오로우라실, CAS 번호 51-21-8), 겐시타빈 (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS 번호 391210-10-9, Pfizer), 시스플라틴 (시스-디아민, 디클로로백금(II), CAS 번호 15663-27-1), 카보플라틴 (CAS 번호 41575-94-4), 파클리탁셀 (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), 트라스투주맙 (HERCEPTIN®, Genentech), 테모졸로마이드 (4-메틸-5-옥소- 2,3,4,6,8-펜타자바이사이클로 [4.3.0] 노나-2,7,9-트리엔- 9-카복사미드, CAS 번호 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), 타목시펜 ((Z)-2-[4-(1,2-디페닐부트-1-에닐)페녹시]-N,N-디메틸에탄아민, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), 및 독소루비신 (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD, 및 라파마이신.
- [0469] 화학치료제의 보다 많은 예는 하기를 포함한다: 옥살리플라틴 (ELOXATIN®, Sanofi), 보르테조미드 (VELCADE®, Millennium Pharm.), 수텐트 (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), 레트로졸 (FEMARA®, Novartis), 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (Mek 억제제, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (Mek 억제제, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (PI3K 억제제, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (PI3K 억제제, Novartis), XL-147 (PI3K 억제제, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), 폴베스트란트 (FASLODEX®, AstraZeneca), 류코보린 (폴린산), 라파마이신 (시롤리무스, RAPAMUNE®, Wyeth), 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나파르닙 (SARASAR제, SCH 66336, Schering Plough), 소라페닙 (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), 게피티닙 (IRESSA®, AstraZeneca), 이리노테칸 (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), 티피파르닙 (ZARNESTRA제, Johnson & Johnson), 아브락산제 (크레모포어-프리), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), 반데타닙 (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), 클로람부실, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), 템시롤리무스 (TORISEL®, Wyeth), 파조파닙 (GlaxoSmithKline), 칸포스파마이드 (TELCYTA®, Telik), 티오테파 및 사이클로스포스파마이드 (CYTOXAN®, NEOSAR®); 알킬 설포네이트 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리에틸로멜라민을 포함한 에틸렌아민 및 메틸아멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸을 포함함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그것의 아도젤레신, 카르젤레신 및 바이젤레신 합성 유사체를 포함함); 크립토파이신 (특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 둘라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1을 포함함); 엘뤼테로빈; 판크라티스타틴; 사르코덕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로르암부실, 클로르나프진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님누스틴; 항생제 예컨대 엔딘 항생제 (예를 들어 칼리키아마이신, 칼리키아마이신 감마II, 칼리키아마이신 오메가I1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl.(1994) 33:183-186); 다이네마이신, 다이네마이신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오키노스타틴 발색단 및 관련된 색소단백질 엔딘 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 모폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피콜리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 네모루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물 예컨대 메토포렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체 예컨대 데노프테린, 메토포렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피리딘, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 디테옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모

스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-부신 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레벌린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소크산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK® 다당류 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, OR); 라족산; 라이족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아진산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토티렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드 (VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈 (NAVELBINE®); 노반트론; 테니포시드; 데다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페스타빈 (XELODA®, Roche); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티산; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체. 제제의 조합, 예컨대 CHP (독소루비신, 프레드니손, 사이클로포스파마이드), 또는 CHOP (독소루비신, 프레드니손, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴)가 사용될 수 있다.

[0470] 또한 "화학치료제"의 정의에는 하기의 것이 포함된다: (i) 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절물질 (SERM)과 같이, 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 억제하는 작용을 하는 항-호르몬제로, 예를 들어, 타목시펜 (NOLVADEX®; 타목시펜 시트레이트를 포함함), 칼록시펜, 드물록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케녹시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON® (토레미핀 시트레이트)을 포함함; (ii) 효소인 방향화효소를 억제하고, 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 방향화효소 억제제, 예컨대, 예를 들어, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE® (메게스트롤 아세테이트), AROMASIN® (엑세메스탄; Pfizer), 포르메스타니, 파드로졸, RIVISOR® (보로졸), FEMARA® (레트로졸; Novartis), 및 ARIMIDEX® (아나스트로졸; AstraZeneca); (iii) 항-안드로겐 예컨대 플루타미드, 닐루타마이드, 바이칼루타마이드, 류프롤라이드, 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오사이드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나제 억제제 예컨대 MEK 억제제 (WO 2007/044515); (v) 지질 키나제 억제제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 비정상적인 세포 증식에 연루된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것들, 예를 들어, PKC-알파, Raf 및 H-Ras, 예컨대 오블리메르센 (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) 리보자임 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예를 들어, ANGIOZYME®) 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들어, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, 및 VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제 예컨대 LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) 항-혈관신생제 예컨대 베바시주맙 (AVASTIN®, Genentech); 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0471] 또한 "화학치료제"의 정의에는 하기의 것이 포함된다: 치료적 항체 예컨대 알렘투주맙 (Campath), 베바시주맙 (AVASTIN®, Genentech); 세톡시맙 (ERBITUX®, Imclone); 파니투주맙 (VECTIBIX®, Amgen), 리톡시맙 (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), 오파투주맙 (ARZERRA®, GSK), 페르투주맙 (PERJETA™, OMNITARG™, 2C4, Genentech), 트라스투주맙 (HERCEPTIN®, Genentech), 토시투모맙 (백사르, 코릭시아), MDX-060 (Medarex) 및 항체 약물 콘주게이트, 챔투주맙 오조가마이신 (MYLOTARG®, Wyeth) 또는 관문 억제제, 예를 들어 챔브롤리주맙 (KEYTRUDA), 니볼루맙 (Opdivo), 아테졸리주맙 (TECENTRIQ), 두르발루맙 (IMFINZI) 및 이필리루맙 (YERVOY).

[0472] 특히 일부 경우에, ADC는 리톡시맙과 조합하여 대상체에게 투여된다.

[0473] 본 개시내용의 콘주게이트와 조합하여 화학치료제로서 치료 잠재력을 갖는 인간화된 단클론성 항체는 하기를 포함한다: 알렘투주맙, 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피뉴주맙, 베바시주맙, 비바투주맙 메르탄신, 칸투주맙 메르탄신, 세렐리주맙, 세르톨리주맙 페골, 시드푸시투주맙, 시드투주맙, 다클리주맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에를리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주맙, 챔투주맙 오조가마이신, 이노투주맙 오조가마이신, 이필리루맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리바주맙, 파스콜리주맙, 펙푸시투주맙, 펙투주맙, 페르투주맙, 펙셀리주맙, 랄리비주맙, 라니비주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주맙, 로렐리주맙, 루폴리주맙, 시브로투주맙, 시폴리주맙, 손투주맙, 타카투주맙 테트락세탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 테피바주맙, 토실리주맙, 토랄리주맙, 트라스투주맙, 투코투주맙 셀모류킨, 투쿠시투주맙, 우마비주맙, 우르독사주맙, 및 비

실리주맵.

[0474] 스테로이드와 조합

[0475] 본 명세서에 기재된 ADC 투약량 체제를 개발함에 있어서, 텍사메타손과 같은 스테로이드의 투여는 대상체에 의해 보고된 독성 증상의 빈도 및/또는 중증도를 감소시키는 것으로 관측되었다.

[0476] 따라서, 바람직한 구현예에서 ADC는 스테로이드, 예컨대 텍사메타손과 조합하여 투여된다.

[0477] 바람직하게는, 스테로이드는 텍사메타손이다. 다른 적합한 스테로이드는 코르티코스테로이드, 예컨대 글루코코르티코이드의 부류에서 발견된다. 글루코코르티코이드 예는 코르티솔 (하이드로코르티손), 코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 플루드로코르티손 아세테이트, 및 데옥시코르티코스테론 아세테이트이다.

[0478] 스테로이드는 ADC가 투여되기 전, 예를 들어 ADC가 투여되기 적어도 2 시간, 적어도 6 시간, 적어도 12 시간 전, 또는 전날에 투여될 수 있다.

[0479] 일부 구현예에서, 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC가 투여되기 전날에 투여된다. 스테로이드의 두 번째 용량은 그런 다음 ADC가 투여된 날, 바람직하게는 ADC가 투여되기 전날, 예컨대 ADC가 투여되기 적어도 2 시간 전에 투여될 수 있다. 스테로이드의 제3 용량은 그런 다음 ADC가 투여된 후 다음날 투여될 수 있다. 치료 주기당 ADC의 1 초과 투여를 포함하는 투약 체제 (예를 들어 분별된 투약량 체제)에서, 스테로이드는 바람직하게는 단지 각각의 치료 주기에서 ADC의 제1 투여와 공조하여서 투여된다.

[0480] 일부 구현예에서, 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC가 투여된 날, 바람직하게는 ADC가 투여되기 전, 예컨대 ADC가 투여되기 적어도 2 시간 전에 투여된다. 스테로이드의 두 번째 용량은 그런 다음 ADC가 투여된 후 다음날 투여될 수 있다. 치료 주기당 ADC의 1 초과 투여를 포함하는 투약 체제 (예를 들어 분별된 투약량 체제)에서, 스테로이드는 바람직하게는 단지 각각의 치료 주기에서 ADC의 제1 투여와 공조하여서 투여된다.

[0481] 스테로이드는 당해 분야에 알려진 임의의 방법, 예컨대 경구로, 비경구로 (예를 들어 주사 정맥내로, 근육내로, 또는 척추강내로), 흡입, 또는 국소적으로 투여될 수 있다. 바람직하게는 스테로이드는 경구로 투여된다.

[0482] 스테로이드는 투약량 체제의 범위내에서 투여될 수 있다. 예를 들어, 1일에 투여되는 스테로이드의 용량은 단일 용량, 2개 부분적인 용량, 3개 부분적인 용량, 또는 3개 초과 부분적인 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는 부분적인 용량은 동등한 크기의 것이다. 바람직하게는, 1일에 투여되는 스테로이드의 용량은 2개의 동등한 부분적인 용량으로 투여된다.

[0483] 스테로이드의 각각의 용량은 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 11mg, 12mg, 14mg, 16mg, 18mg, 20mg, 22mg, 24mg, 26mg, 28mg, 또는 30mg일 수 있다.

[0484] 스테로이드의 각각의 부분적인 용량은 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 11mg, 12mg, 13mg, 14mg, 또는 15mg일 수 있다.

[0485] 일부 구현예에서 텍사메타손은 매일 2회 4mg으로 경구로 투여된다: (i) ADC 투여 전날, (ii) ADC 투여의 날, 및 (iii) ADC 투여 다음날. 스테로이드는 ADC 치료 스케줄에 무관하게 단지 각각의 주기의 1주째, 1일째에 투여된 ADC 공조하여 투여된다.

[0486] 일부 구현예에서 텍사메타손은 매일 2회 4mg으로 경구로 투여된다: (i) ADC 투여의 날, ADC 적어도 2 시간 전, 및 (ii) ADC 투여 다음날. 스테로이드는 ADC 치료 스케줄에 무관하게 단지 각각의 주기의 1주째, 1일째에 투여된 ADC 공조하여 투여된다.

[0487] -----

[0488] 텍사메타손:

[0489] (i) CAS 번호 → 50-02-2

[0490] (<http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs> 참고)

[0491] (ii) 독특한 성분 식별자 (UNII) → 7S5I7G3JQL

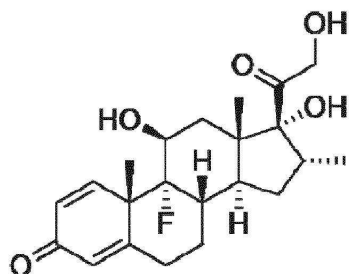
[0492] (<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem->

[UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm](https://www.eur-chem.org/UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm) 참고)

[0493] (iii) IUPAC 명칭 →

[0494] (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디하이드록시-17-(2-하이드록시아세틸)-10,13,16-트리메틸-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카하이드로-3H-사이클로펜타[a]펜안트렌-3-온

[0495] (iv) 구조 →



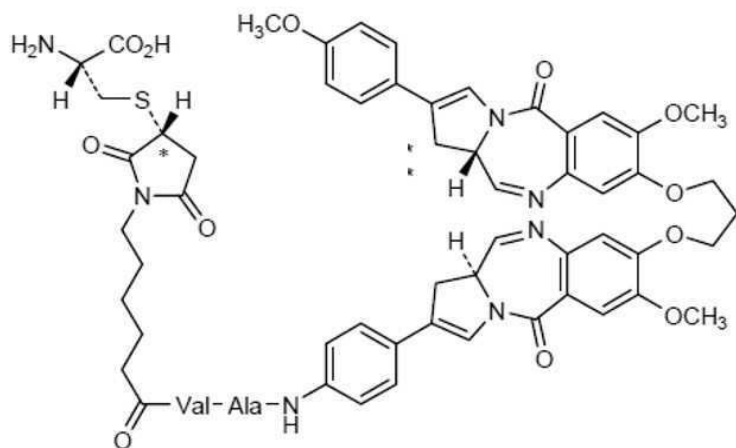
[0496]

[0497]

[0498] 본 개시내용에 따른 조성물은 바람직하게는 약제학적 조성물이다. 본 개시내용에 따라, 그리고 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물은 활성 성분, 즉 콘주게이트 화합물에 부가하여, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 완충액, 안정제 또는 당해 분야의 숙련가 잘 알려진 다른 물질을 포함할 수 있다. 이러한 물질은 무독성이어야 하고 활성 성분의 효능을 방해하지 않아야 한다. 담체 또는 다른 물질의 정확한 본성은 경구, 또는 주사로, 예를 들어 피부, 피하, 또는 정맥내일 수 있는 투여 경로에 따라 다를 것이다.

[0499] ADCx25는 SGN-CD33A 또는 이노투주맙 오조가미신과 조합하여 투여될 수 있다.

[0500] SGN-CD33A는 바다스톡시맙 탈리린으로도 알려진 항-CD33 ADC이다. CAS 번호는 1436390-64-5이다. 하기 구조를 가진다:



[0501]

[0502] 여기서 표시된 시스테인 아미노산은 다음 항체 서열의 중쇄에서 시스테인 잔기 239를 나타낸다:

[0503] [중쇄]

[0504] QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYDINWVRQA PGQGLEWIGW

[0505] IYPGDGSTKY NEKFKAKATL TADTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCASGY

[0506] EDAMDYWGQG TTVTSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF

[0507] PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTGPS SSLGTQTYIC

[0508] NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPC\*V FLFPPKPKDT

- [0509] LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
- [0510] RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
- [0511] LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
- [0512] DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK
- [0513] [경쇄]
- [0514] DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT INCKASQDIN SYLSWFQKPK GKAPKTLIYR 50
- [0515] ANRLVDGVPS RFGSGSGSQD YTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPLTFGG
- [0516] GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
- [0517] DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
- [0518] LSSPVTKSFN RGEK
- [0519] 이노투주맵 오조가미신은 항-CD22 ADC이다. CAS 번호는 635715-01-4이고 FDA 고유 성분 식별자는 P93RUU11P7이다.
- [0520] 경구 투여에 대한 약제학적 조성물은 정제, 캡슐, 분말 또는 액체 형태일 수 있다. 정제는 고체 담체 또는 아췌반트를 포함할 수 있다. 액체 약제학적 조성물은 일반적으로 액체 담체 예컨대 물, 석유, 동물 또는 식물성 오일, 팜유 또는 합성 오일을 포함한다. 생리적 염수 용액, 텍스트로스 또는 다른 당류 용액 또는 글리콜 예컨대 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 포함될 수 있다. 캡슐은 젤라틴 같은 고체 담체를 포함할 수 있다.
- [0521] 정맥내, 피부 또는 피하 주사, 또는 고통의 부위에서 주사의 경우, 활성 성분은 무발열원이고 적합한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는 비경구로 허용가능한 수용액의 형태일 것이다. 당업계에서 관련된 기술자는 예를 들어, 등장성 비히클 예컨대 염화나트륨 주사제, 링거 주사제, 락테이트화된 링거 주사제를 사용하여 적합한 용액을 제조할 수 있다. 보존제, 안정제, 완충액, 산화방지제 및/또는 다른 첨가제가 필요에 따라 포함될 수 있다.
- [0522] 투약량
- [0523] ADC 및 이들 활성 요소를 포함하는 조성물의 적절한 투약량은 대상체 별로 다양할 수 있음은 당해 분야의 숙련가에 의해 인정될 것이다. 최적의 투약량을 결정하는 것은 일반적으로 임의의 위험 또는 유해한 부작용에 대한 치료적 이점의 수준의 균형을 포함할 것이다. 선택된 투약량 수준은 비제한적으로, 특정한 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 화합물의 배출 속도, 치료의 기간, 조합으로 사용된 다른 약물, 화합물, 및/또는 물질, 병태의 중증도, 및 대상체의 종, 성별, 연령, 체중, 상태, 일반적인 건강, 및 이전 병력을 포함한 다양한 인자에 의존할 것이다. 일반적으로 투약량은 실질적인 해로운 또는 유해한 부작용을 야기함이 없이 원하는 효과를 달성하는 작용 부위에서의 국소 농도를 달성하도록 선택될 것이지만, 화합물의 양 및 투여 경로는 궁극적으로 의사, 수의사, 또는 임상학의 재량에 달려있다.
- [0524] 특정 양태에서, ADC 투약량은 대상체로부터 수득된 샘플에서 CD25의 발현에 의해 결정된다. 따라서, 샘플에서 CD25의 발현의 수준 또는 국소화는 더 높은 또는 더 낮은 용량의 ADC가 요구된다는 것을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 높은 발현 수준 CD25는 더 높은 용량의 ADC가 적합할 것이라는 것을 나타낼 수 있다. 일부 경우에, CD25의 높은 발현 수준은 ADC에 부가하여 또 다른 제제의 투여에 대한 필요성을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 화학치료제와 공조한 ADC의 투여. CD25의 높은 발현 수준은 보다 공격적인 요법을 나타낼 수 있다.
- [0525] 일반적으로, 각각의 활성 화합물의 적합한 용량은 1일당 대상체의 체중 킬로그램당 약 100 ng 내지 약 25 mg (더욱 전형적으로 약 1  $\mu$ g 내지 약 10 mg)의 범위이다. 여기서 활성 화합물은 염, 에스테르, 아마이드, 전구약물, 등이고, 투여된 양은 모 화합물을 기준으로 계산되고 따라서 사용되는 실제 중량은 비례적으로 증가된다.
- [0526] 일부 상황에서 신체 크기 파라미터 예컨대 체표면적 (BSA)에 기초한 투약량 정규화가 체중에 기초한 정규화보다 제거율과 같은 ADC 약동학에서의 대상체간 가변성을 더 잘 설명한다. 이들 상황에서, 신체 크기 파라미터를 사용한 투약량 수준의 계산은 보다 정확한 투약을 가능하게 한다.
- [0527] 따라서, 일부 양태에서 대상체에 투여된 ADC의 용량은 대상체 신체 크기 (즉 대상체의 체중이 아님)에 대해 정

규화된다. 일부 경우에, 대상체에 투여된 ADC의 용량은 대상체 체표면적 (BSA)에 대해 정규화된다. 바람직하게는, ADC 투약량은 DuBois 식을 사용하여 BSA에 대해 정규화된다 (예를 들어, Japanese Journal of Clinical Oncology, Volume 33, Issue 6, 1 June 2003, Pages 309-313, <https://doi.org/10.1093/jjco/hyg062>에서 개시된 바와 같음).

[0528] 항체

[0529] 본 명세서에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고 구체적으로, 이들이 원하는 생물학적 활성, 예를 들어, 제1 표적 단백질에 결합하는 능력을 나타내는 한, 단클론성 항체, 다클론성 항체, 이량체, 다량체, 다중 특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 온전한 항체 (또한 "전장" 항체로 기재됨) 및 항체 단편을 포함한다 (Miller et al (2003) Jour. of Immunology 170:4854-4861). 항체는 쥐, 인간, 인간화된, 키메라일 수 있거나, 또는 다른 종 예컨대 토끼, 염소, 양, 말 또는 낙타로부터 유래될 수 있다.

[0530] 항체는 특이적 항원을 인식하고 결합할 수 있는 면역계에 의해 생성된 단백질이다. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immuno Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New York). 표적 항원은 일반적으로 다중 항체 상에 상보성 결정 영역 (CDR)에 의해 인식된, 수많은 결합 부위, 또한 소위 에피토프를 갖는다. 상이한 에피토프에 특이적으로 결합하는 각각의 항체는 상이한 구조를 갖는다. 따라서, 하나의 항원은 1 초과의 상응하는 항체를 가질 수 있다. 항체는 전장 면역글로불린 분자 또는 전장 면역글로불린 분자의 면역학적으로 활성부, 즉, 관심 있는 표적의 항원 또는 그것의 일부에 면역특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 포함할 수 있고, 이러한 표적은 비제한적으로, 암 세포 또는 자가면역 질환과 연관된 자가면역 항체를 생성하는 세포를 포함한다. 면역글로불린은 면역글로불린 분자의 임의의 유형 (예를 들어 IgG, IgE, IgM, IgD, 및 IgA), 부류 (예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 서브클래스, 또는 동종이인자형 (예를 들어 인간 G1m1, G1m2, G1m3, non-G1m1 [즉, G1m1 이외의 임의의 동종이인자형], G1m17, G2m23, G3m21, G3m28, G3m11, G3m5, G3m13, G3m14, G3m10, G3m15, G3m16, G3m6, G3m24, G3m26, G3m27, A2m1, A2m2, Km1, Km2 및 Km3)일 수 있다. 면역글로불린은 인간, 쥐, 또는 토끼 기원을 포함한 임의의 종으로부터 유래될 수 있다.

[0531] "항체 단편"은 전장 항체의 부분, 일반적으로 이들의 항원 결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 및 scFv 단편; 디아바디; 선형 항체; Fab 발현 라이브러리에 의해 생산된 단편, 항-개체 특이형 (항-Id) 항체, CDR (상보적 결정 영역), 및 암 세포 항원, 바이러스 항원 또는 미생물 항원에 면역특이적으로 결합하는 임의의 상기의 에피토프-결합 단편, 단일-사슬 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이적 항체를 포함한다.

[0532] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 모집단으로부터 수득된 항체를 지칭하고, 즉 모집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고 동일하다. 단클론성 항체는 고도로 특이적으로, 단일 항원성 부위에 대해 지향된다. 게다가, 상이한 결정 인자 (에피토프)에 대해 지향된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 체제에 대조적으로, 각각의 단클론성 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 지향된다. 그것의 특이성에 부가하여, 단클론성 항체는 이들이 다른 항체로 오염되지 않고 합성될 수 있다는 점에서 유리하다. 변형형 "단클론성"은 실질적으로 균질한 항체의 모집단으로부터 수득된 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로 해석되지 않는다. 예를 들어, 본 개시내용에 따라 사용되는 단클론성 항체는 Kohler et al (1975) Nature 256:495에 의해 처음 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나 제조할 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다 (US 4816567 참고). 단클론성 항체는 또한 Clackson et al (1991) Nature, 352:624-628; Marks et al (1991) J. Mol. Biol., 222:581-597에 기재된 기술을 사용하여 파아지 항체 라이브러리로부터 또는 완전 인간 면역글로불린 시스템을 담지하는 형질전환 마우스로부터 단리될 수 있다 (Lonberg (2008) Curr. Opinion 20(4):450-459).

[0533] 본 명세서에서 단클론성 항체는 구체적으로 중쇄 및/또는 경쇄의 부분이 특정 종으로부터 유래된 또는 특정 항체 부류 또는 서브클래스에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 또는 상동성이고 반면에 나머지 사슬 (들)은 또 다른 종으로부터 유래된 또는 또 다른 항체 부류 또는 서브클래스에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 또는 상동성인 "키메라" 항체, 뿐만 아니라, 이들이 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한 그러한 항체의 단편을 포함한다 (US 4816567; 및 Morrison et al (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855). 키메라 항체는 비-인간 영장류 (예를 들어 구대륙 원숭이 또는 유인원) 및 인간 불변 영역 서열로부터 유래된 가변 도메인 항원-결합 서열을 포함하는 "프라이머화된" 항체를 포함한다.

[0534] 본 명세서에서 "온전한 항체"는 VL 및 VH 도메인뿐만 아니라 경쇄 불변 도메인 (CL) 및 중쇄 불변 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 것이다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인 (예를 들어 인간 천연 서열 불변 도메인)

또는 그것의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 온전한 항체는 항체의 Fc 영역 (천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 이들 생물학적 활성을 지칭하는 하나 이상의 "효과기 기능"을 가질 수 있다. 항체 효과기 기능의 예는 C1q 결합; 상보 의존적 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개된 세포독성 (ADCC); 식균작용; 및 세포 표면 수용체 예컨대 B 세포 수용체 및 BCR의 하향 조절을 포함한다.

[0535] 온전한 항체는, 그것의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 상이한 "부류"로 배정될 수 있다. 5가지 주요한 부류의 온전한 항체가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 그리고 이들 중 몇 개는 "서브클래스" (아이소타입), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, 및 IgA2로 추가로 분할될 수 있다. 상이한 부류의 항체에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ , 및  $\mu$ 로 지칭된다. 상이한 부류의 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 배치형태는 잘 알려져 있다.

[0536] 항-CD25 항체는 당 업계에 공지되어 있으며 본원에 개시된 방법에 유용하다. 이들은 항체 4C9 (Ventana Medical Systems, Inc.에서 입수 가능)를 포함한다. 다른 적합한 항체는 WO 2004/045512에 기재된 항체 AB12 (Genmab A/S), IL2R.1 (Life Technologies에서 입수 가능, 카탈로그 번호 MA5-12680) 및 RFT5 (US6383487에 기재됨)를 포함한다. 다른 적합한 항체는 B489 (143-13) (Life Technologies에서 입수 가능, 카탈로그 번호 MA1-91221), SP176 (Novus에서 입수 가능, 카탈로그 번호 NBP2-21755), 1B5D12 (Novus에서 입수 가능, 카탈로그 번호 NBP2-37349), 2R12 (Novus에서 입수 가능, 카탈로그 번호 NBP2-21755), 또는 BC96 (BioLegend에서 입수 가능, 카탈로그 번호 V T-072) 및 M-A251 (BioLegend에서 입수 가능, 카탈로그 번호 IV A053)을 포함한다. 다른 적합한 항-CD25 항체는 다클리주맵 (Zenapax<sup>TM</sup>) 및 바실릭시맵 (Simulect<sup>TM</sup>)이며, 이들 모두 임상적 사용이 승인되었다.

[0537] 본 개시내용은 그러한 조합이 분명히 허용되지 않거나 명시적으로 회피되는 경우를 제외하고 기재된 사례 및 바람직한 특징의 조합을 포함한다.

[0538] 본 명세서에서 사용된 섹션 제목은 단지 조직상의 목적을 위한 것이며 기재된 요지를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0539] 본 개시내용의 사례 및 구현예는 이제 수반되는 도면과 관련하여 예로써 설명될 것이다. 추가의 사례 및 구현예는 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 이 텍스트에 언급된 모든 문서는 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0540] 이어지는 청구항들을 포함하여, 본 명세서 전체에서, 문맥 상 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함한다" 및 변형태 예컨대 "포함하다" 및 "포함하는"은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹의 포함을 의미하지 만 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹의 배제를 의미하지 않는 것으로 이해될 것이다.

[0541] 명세서 및 첨부된 청구항들에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥에서 달리 명확히 명시되지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다는 점에 유의해야 한다. 범위는 본 명세서에서 "약" 하나의 특정 값 내지, 및/또는 "약" 또 다른 특정 값으로 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현될 때, 또 다른 구현예는 하나의 특정 값 내지 및/또는 다른 특정 값을 포함한다. 유사하게, 선행된 "약"의 사용에 의해 값이 근사치로 표현될 때, 특정한 값이 또 다른 구현예를 형성하는 것이 이해될 것이다.

[0542] **일부 구현예**

[0543] **분별된 투약량 체제**

[0544] 부분적인 용량이 주당 1회 대상체에게 투여되는 분별된 투약량 체제가 구체적으로 고려된다. 예를 들어, 21 일 (3-주) 치료 주기의 1, 8, 및 15일째.

[0545] 바람직하게는 각각의 부분적인 용량은 동등한 크기의 것이고, 즉, 각각의 부분적인 용량은 대상체에게 동일한 양의 CD25-ADC를 전달한다.

[0546] 각각의 부분적인 용량은 37.5, 40, 42.5, 45, 47.5 또는 50  $\mu\text{g/kg}$ 일 수 있다. 바람직하게는, 각각의 부분적인 용량은 약 40 내지 60  $\mu\text{g/kg}$ , 예를 들어 약 45 내지 55  $\mu\text{g/kg}$ 이다. 가장 바람직하게는, 각각의 부분적인 용량은 약 50  $\mu\text{g/kg}$ 이다.

[0547] 바람직하게는 CD25-ADC는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 ADCx25이다.

[0548] 바람직하게는 대상체는 인간이다.

[0549] AML 및 ALL과 같은 혈액암을 치료하기 위한 이러한 유형의 분별된 투약량 체제의 사용은 특히 중요한 구현예이

다. 바람직하게는 AML 및 ALL은 CD25+이고, 재발성 또는 불응성 유형일 수 있다.

- [0550] AML의 치료를 위해 SGN-CD33A와 조합된 ADCx25의 투여가 예상된다. ALL의 치료를 위해 이노투주맙 오조가미신과 조합된 ADCx25의 투여가 예상된다.
- [0551] 바람직하게는 CD25-ADC는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 텍사메타손과 조합하여 투여된다.
- [0552] **테이퍼링된/연장된 투약량 체제**
- [0553] 본 개시내용은 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 대상체에게 CD25-ADC를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 CD25-ADC는 상기 대상체에게 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제에서 투여된다.
- [0554] 일부 경우에 투약량 체제는 2 주기 동안 매 3 주마다 약 120  $\mu\text{g/kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 6 주에서 시작하는, 매 6 주마다 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함한다. 바람직하게는 제2 주기 후 적어도 SD를 획득한 대상체만 감소된 용량 및 증가된 주기 길이로 지속할 것이다.
- [0555] 일부 경우에 투약량 체제는 2 주기 동안 매 3 주마다 약 150  $\mu\text{g/kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 6 주에서 시작하는, 매 6 주마다 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함한다. 바람직하게는 제2 주기 후 적어도 SD를 획득한 대상체만 감소된 용량 및 증가된 주기 길이로 지속할 것이다.
- [0556] 일부 특히 바람직한 사례에서 투약량 체제는 2 주기 동안 매 3 주마다 약 150  $\mu\text{g/kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 3 주에서 시작하는, 매 3 주마다 약 75  $\mu\text{g/kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함한다. 바람직하게는 제2 주기 후 적어도 SD를 획득한 대상체만 감소된 용량으로 지속할 것이다.
- [0557] 일부 경우에 투약량 체제는 2 주기 동안 매 6 주마다 약 200  $\mu\text{g/kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 6 주에서 시작하는, 매 6 주마다 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함한다. 바람직하게는 제2 주기 후 적어도 SD를 획득한 대상체만 감소된 용량으로 지속할 것이다.
- [0558] 일부 경우에 투약량 체제는 1 주기 동안 매 6 주마다 약 200  $\mu\text{g/kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 1 투여 후 6 주에서 시작하는, 매 6 주마다 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 의 감소된 용량으로 제2 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함한다. 바람직하게는 제1 주기 후 적어도 SD를 획득한 대상체만 감소된 용량으로 지속할 것이다.
- [0559] 일부 경우에 투약량 체제는 최대 4 치료 주기 동안 매 3 주마다 약 45  $\mu\text{g/kg}$ 을 투약하고, 그 다음 약 30  $\mu\text{g/kg}$  또는 약 20  $\mu\text{g/kg}$  (예컨대 20 내지 30  $\mu\text{g/kg}$ )의 감소된 용량으로 매 3 주마다 치료를 지속하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 45  $\mu\text{g/kg}$ 의 개시 용량은 용량이 감소되기 전 단지 1 치료 주기 동안에 투여된다. 일부 경우에, 45  $\mu\text{g/kg}$ 의 개시 용량은 용량이 감소되기 전 단지 2 치료 주기 동안에 투여된다. 일부 경우에, 45  $\mu\text{g/kg}$ 의 개시 용량은 용량이 감소되기 전 단지 3 치료 주기 동안에 투여된다. 일부 경우에, 45  $\mu\text{g/kg}$ 의 개시 용량은 용량이 감소되기 전 4 치료 주기 동안에 투여된다.
- [0560] 바람직하게는 CD25-ADC는 달리 구체화되지 않는 한 각각의 주기의 1일째에 단일 용량으로 투여된다.
- [0561] 바람직하게는 CD25-ADC는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 ADCx25이다.
- [0562] 바람직하게는 증식성 질환은 림프종, 예컨대 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종이다. 질환은 재발성 또는 불응성일 수 있다.
- [0563] AML의 치료를 위해 SGN-CD33A와 조합된 ADCx25의 투여가 예상된다. ALL의 치료를 위해 이노투주맙 오조가미신과 조합된 ADCx25의 투여가 예상된다.
- [0564] 바람직하게는 대상체는 인간이다.
- [0565] 바람직하게는 CD25-ADC는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 텍사메타손과 조합하여 투여된다.
- [0566] 호지킨 림프종을 앓고 있거나, 의심되거나, 또는 진단된 대상체에 대한 바람직한 투약량 체제는 다음과 같다:
- [0567] - 3 회 치료 주기 동안 약 40 - 50  $\mu\text{g/kg}$  (바람직하게는 45  $\mu\text{g/kg}$ )의 CD25-ADC Q3W (매 3 주마다)에 이어
- [0568] - 치료가 중단될 때까지 약 25 - 35  $\mu\text{g/kg}$  (바람직하게는 30  $\mu\text{g/kg}$ )의 CD25-ADC Q3W (매 3 주마다).

[0569] 급성 T-세포 림프모구성 림프종 (ATLL)을 앓고 있거나, 의심되거나, 또는 진단된 대상체에 대한 바람직한 투약량 체제는 다음과 같다:

[0570] - 치료가 중단될 때까지 약 75 - 85  $\mu\text{g/kg}$  (바람직하게는 80  $\mu\text{g/kg}$ )의 CD25-ADC Q3W (매 3 주마다), 여기서 선택적으로

[0571] - 첫 번째 2 또는 3 치료 주기 후 용량은, 예를 들어 40 - 60  $\mu\text{g/kg}$ 으로 감소됨.

[0572] T-세포 림프종을 앓고 있거나, 의심되거나, 또는 진단된 대상체에 대한 바람직한 투약량 체제는 다음과 같다:

[0573] - 치료가 중단될 때까지 약 55 - 65  $\mu\text{g/kg}$  (바람직하게는 60  $\mu\text{g/kg}$ )의 CD25-ADC Q3W (매 3 주마다), 여기서 선택적으로

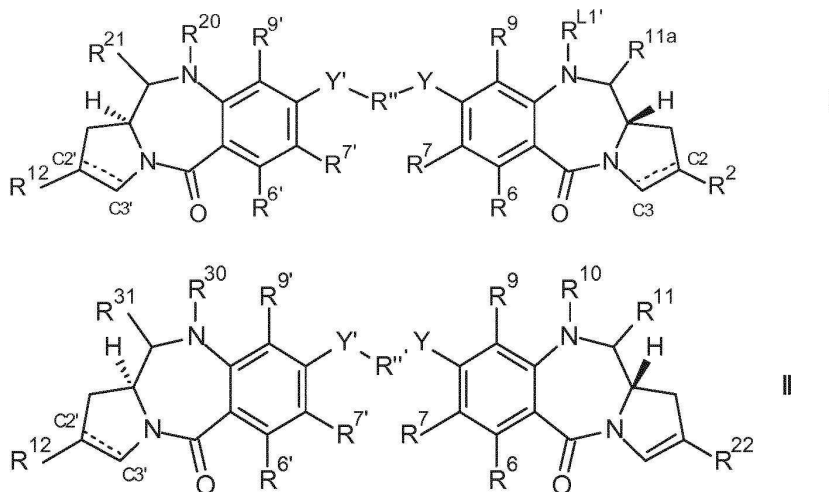
[0574] - 첫 번째 2 또는 3 치료 주기 후 용량은, 예를 들어 30 - 40  $\mu\text{g/kg}$ 으로 감소됨.

## [0575] 개시내용의 서술

### [0576] 분별된 투약량 체제

[0577] 1. 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법으로, 상기 방법은 대상체에게 CD25-ADC를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 CD25-ADC는 분별된 투약량 체제에서 대상체에 투여되고;

[0578] 여기서 CD25-ADC는 식 L - ( $D^L$ )<sub>p</sub>의 콘주게이트를 포함하고, 여기서  $D^L$ 은 식 I 또는 II의 것인, 방법:



[0579]

[0580] 식 중:

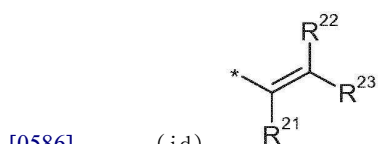
[0581] L은 CD25에 결합하는 항체인 항체 (Ab)이고;

[0582] C2'과 C3' 사이에 이중 결합이 존재하는 경우,  $R^{12}$ 는 하기로 구성된 군으로부터 선택되며:

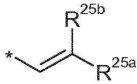
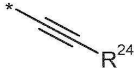
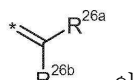
[0583] (ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르, C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>3-7</sub> 헤테로사이클릴 및 비스-옥시-C<sub>1-3</sub> 알킬렌을 포함하는 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, C<sub>5-10</sub> 아릴 기;

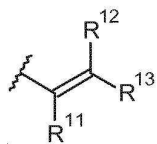
[0584] (ib) C<sub>1-5</sub> 포화된 지방족 알킬;

[0585] (ic) C<sub>3-6</sub> 포화된 사이클로알킬;

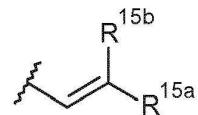


[0586] (id) , 식 중 각각의  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 H, C<sub>1-3</sub> 포화된 알킬, C<sub>2-3</sub> 알케닐, C<sub>2-3</sub> 알키닐 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^{12}$  기 내의 탄소 원자의 총수는 5 이하이고;

- [0587] (ie) , 식 중  $R^{25a}$  및  $R^{25b}$  중 하나는 H이고 다른 것은 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고
- [0588] (if) , 여기서  $R^{24}$ 는 H;  $C_{1-3}$  포화된 알킬;  $C_{2-3}$  알케닐;  $C_{2-3}$  알키닐; 사이클로프로필; 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고;
- [0589] C2'과 C3' 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,
- [0590] 이고, 여기서  $R^{26a}$  및  $R^{26b}$ 은 H, F,  $C_{1-4}$  포화된 알킬,  $C_{2-3}$  알케닐로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬 및 알케닐 기는  $C_{1-4}$  알킬 아미도 및  $C_{1-4}$  알킬 에스테르로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는,  $R^{26a}$  및  $R^{26b}$  중 하나가 H일 때, 다른 것은 니트릴 및  $C_{1-4}$  알킬 에스테르로부터 선택되며;
- [0591]  $R^6$  및  $R^9$ 는 H, R, OH, OR, SH, SR,  $NH_2$ , NHR, NRR', 니트로,  $Me_3Sn$  및 할로로부터 독립적으로 선택되고;
- [0592] 여기서 R 및 R'는 선택적으로 치환된  $C_{1-12}$  알킬,  $C_{3-20}$  헤테로사이클릴 및  $C_{5-20}$  아릴 기로부터 독립적으로 선택되고;
- [0593]  $R^7$ 은 H, R, OH, OR, SH, SR,  $NH_2$ , NHR, NHRR', 니트로,  $Me_3Sn$  및 할로로부터 선택되며;
- [0594] R"는  $C_{3-12}$  알킬렌 기이며, 사슬은 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 O, S,  $NR^{N2}$  (여기서  $R^{N2}$ 은 H 또는  $C_{1-4}$  알킬임), 및/또는 방향족 고리, 예를 들어 벤젠 또는 피리딘에 의해 차단될 수 있음;
- [0595] Y 및 Y'는 O, S, 또는 NH로부터 선택되고;
- [0596]  $R^{6'}$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^{9'}$ 는 각각  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^9$ 와 동일한 기로부터 선택되고;
- [0597] [식 I]
- [0598]  $R^{L1'}$ 는 항체 (Ab)에 대해 연결을 위한 링커이고;
- [0599]  $R^{11a}$ 는 OH,  $OR^A$ 로부터 선택되고, 여기서  $R^A$ 는  $C_{1-4}$  알킬, 및  $SO_2M$ 이고, 여기서 z는 2 또는 3이고 M은 1가의 약제학적으로 허용가능한 양이온이고;
- [0600]  $R^{20}$  및  $R^{21}$ 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;
- [0601]  $R^{20}$ 은 H 및  $R^C$ 로부터 선택되고, 여기서  $R^C$ 는 캅핑 기이고;
- [0602]  $R^{21}$ 은 OH, 또는  $OR^A$  및  $SO_2M$ 으로부터 선택되고;
- [0603] C2와 C3 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,  $R^2$ 은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:
- [0604] (ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르,  $C_{1-7}$  알킬,  $C_{3-7}$  헤테로사이클릴 및 비스-옥시- $C_{1-3}$  알킬렌을 포함하는 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된,  $C_{5-10}$  아릴 기;
- [0605] (ib)  $C_{1-5}$  포화된 지방족 알킬;
- [0606] (ic)  $C_{3-6}$  포화된 사이클로알킬;



(id) , 식 중 각각의  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 H,  $C_{1-3}$  포화된 알킬,  $C_{2-3}$  알케닐,  $C_{2-3}$  알키닐 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^2$  기 내의 탄소 원자의 총수는 5 이하이고;

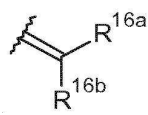


(ie) , 식 중  $R^{15a}$  및  $R^{15b}$  중 하나는 H이고 다른 것은 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고



(if) , 여기서  $R^{14}$ 는 H;  $C_{1-3}$  포화된 알킬;  $C_{2-3}$  알케닐;  $C_{2-3}$  알키닐; 사이클로프로필; 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고;

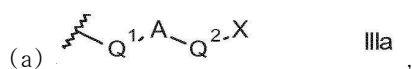
C2와 C3 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,



$R^2$ 는 이고, 여기서  $R^{16a}$  및  $R^{16b}$ 은 H, F,  $C_{1-4}$  포화된 알킬,  $C_{2-3}$  알케닐로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬 및 알케닐 기는  $C_{1-4}$  알킬 아미도 및  $C_{1-4}$  알킬 에스테르로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는,  $R^{16a}$  및  $R^{16b}$  중 하나가 H일 때, 다른 것은 니트릴 및  $C_{1-4}$  알킬 에스테르로부터 선택되며;

[식 II]

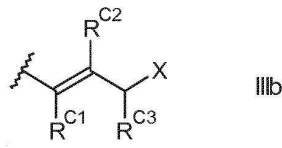
$R^{22}$ 는 식 IIIa, 식 IIIb 또는 식 IIIc의 것임:



여기서 A는  $C_{5-7}$  아릴 기, 및 하기 중 어느 하나임:

(i)  $Q^1$ 은 단일 결합이고,  $Q^2$ 는 단일 결합 및  $-Z-(CH_2)_n-$ 로부터 선택되며, 여기서 Z는 단일 결합, O, S 및 NH로부터 선택되고, n은 1 내지 3이거나; 또는

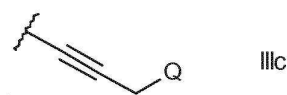
(ii)  $Q^1$ 은  $-CH=CH-$ 이고, 그리고  $Q^2$ 는 단일 결합이고;



(b) ,

여기서;

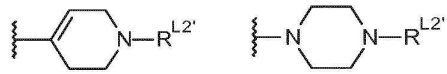
$R^{C1}$ ,  $R^{C2}$  및  $R^{C3}$ 은 H 및 비치환된  $C_{1-2}$  알킬로부터 독립적으로 선택되고;



(c) ,

[0622] 여기서 Q는  $O-R^{L2'}$ ,  $S-R^{L2'}$  및  $NR^N-R^{L2'}$ 로부터 선택되고, 그리고  $R^N$ 는 H, 메틸 및 에틸로부터 선택되고;

[0623] X는  $O-R^{L2'}$ ,  $S-R^{L2'}$ ,  $CO_2-R^{L2'}$ ,  $CO-R^{L2'}$ ,  $NH-C(=O)-R^{L2'}$ ,  $NHNH-R^{L2'}$ ,  $CONHNH-R^{L2'}$ ,



,  $NR^N R^{L2'}$ 를 포함하는 기로부터 선택되며, 여기서  $R^N$ 는 H 및  $C_{1-4}$  알킬을 포함하는 기로부터 선택되고;

[0624]  $R^{L2'}$ 는 항체 (Ab)에 대해 연결을 위한 링커이고;

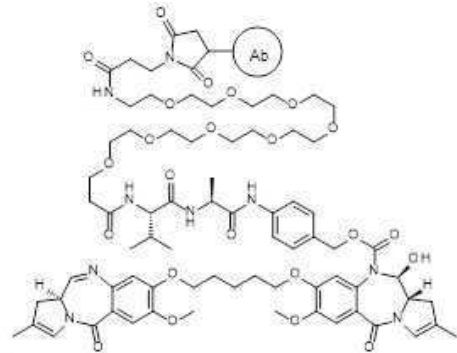
[0625]  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

[0626]  $R^{10}$ 은 H이고  $R^{11}$ 은 OH, 또는  $OR^A$  및  $SO_2M$ 로부터 선택되며;

[0627]  $R^{30}$  및  $R^{31}$ 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

[0628]  $R^{30}$ 은 H이고  $R^{31}$ 은 OH, 또는  $OR^A$  및  $SO_2M$ 로부터 선택된다.

[0629] 2. CD25-ADC는 화학 구조를 가지는 서술 1에 따른 방법:



[0630] , 여기서 Ab는 CD25 항체이고, DAR은 1 내지 8임.

[0631] 3. Ab는 하기를 포함하는 서술 1 또는 서술 2 중 어느 하나에 따른 방법:

[0632] 서열 번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열 번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2, 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 도메인; 및 선택적으로,

[0633] 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2, 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 도메인.

[0634] 4. Ab는 서열 번호 1의 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열 번호 2의 서열을 갖는 VL 도메인을 포함하는 서술 1 내지 3 중 어느 하나에 따른 방법.

[0635] 5. CD25-ADC는 ADCx25인 서술 1 내지 4 중 어느 하나에 따른 방법.

[0636] 6. 치료 주기 동안 투여된 CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 일련의 2 또는 그 초과 부분적인 용량으로서 투여되는 서술 1 내지 5 중 어느 하나에 따른 방법.

[0637] 7. CD25 ADC의 부분적인 용량이 치료 주기 전반에 걸쳐 규칙적으로 이격된 간격으로 투여되는 서술 1 내지 6 중 어느 하나에 따른 방법.

[0638] 8. CD25-ADC의 부분적인 용량이 용량은 상기 대상체에게 주당 1회 투여되는 서술 1 내지 7 중 어느 하나에 따른 방법.

[0639] 9. 치료 주기의 길이는 3 주인 서술 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 방법.

[0640] 10. 치료 주기의 길이는 6 주인 서술 1 내지 9 중 어느 하나에 따른 방법.

[0641] 11. CD25-ADC의 부분적인 용량은 3-주 치료 주기에서 1주 1회 투여되는 서술 1 내지 10 중 어느 하나에 따른 방

법.

- [0642] 12. CD25-ADC의 부분적인 용량은 3-주 치료 주기에서 1, 8, 및 15일째에 투여되는 서술 1 내지 11 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0643] 13. 약 10  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 12 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0644] 14. 약 20  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 13 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0645] 15. 약 30  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 14 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0646] 16. 약 40  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 15 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0647] 17. 약 50  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 16 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0648] 18. 약 60  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 17 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0649] 19. 약 70  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 18 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0650] 20. 약 80  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 19 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0651] 21. 약 90  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 20 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0652] 22. 약 100  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 21 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0653] 22a. 약 112.5  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 22 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0654] 23. 약 120  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 22a 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0655] 23a. 약 127.5  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 23 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0656] 23b. 약 135  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 23a 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0657] 23c. 약 142.5  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 23b 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0658] 24. 약 150  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 23c 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0659] 25. 약 200  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0660] 26. 약 250  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 25 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0661] 27. 약 300  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 26 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0662] 28. 1 내지 10  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 27 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0663] 29. 11 내지 20  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 28 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0664] 30. 21 내지 30  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 29 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0665] 31. 31 내지 40  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 30 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0666] 32. 41 내지 50  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 31 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0667] 33. 51 내지 60  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 32 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0668] 34. 61 내지 70  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 33 중 어느 하나에 따른 방법.

법.

- [0669] 35. 71 내지 80  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 34 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0670] 36. 81 내지 90  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0671] 37. 91 내지 100  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 36 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0672] 38. 101 내지 120  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 37 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0673] 39. 121 내지 140  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 38 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0674] 40. 141 내지 160  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 39 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0675] 41. 161 내지 180  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 40 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0676] 42. 181 내지 200  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 41 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0677] 43. 201 내지 220  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 42 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0678] 44. 221 내지 240  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 43 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0679] 45. 241 내지 260  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 44 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0680] 46. 261 내지 280  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 45 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0681] 46. 281 내지 300  $\mu\text{g/kg}$  CD25-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 46 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0682] 47. 부분적인 용량은 약 10  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 46 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0683] 48. 부분적인 용량은 약 20  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 47 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0684] 49. 부분적인 용량은 약 30  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 48 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0685] 49a. 부분적인 용량은 약 37.5  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 49 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0686] 50. 부분적인 용량은 약 40  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 49a 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0687] 50a. 부분적인 용량은 약 42.5  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 50 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0688] 50b. 부분적인 용량은 약 45  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 50a 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0689] 50c. 부분적인 용량은 약 47.5  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 50b 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0690] 51. 부분적인 용량은 약 50  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 50c 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0691] 52. 부분적인 용량은 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 51 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0692] 53. 부분적인 용량은 약 70  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 52 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0693] 54. 부분적인 용량은 약 80  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 53 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0694] 55. 부분적인 용량은 약 90  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 54 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0695] 56. 부분적인 용량은 약 100  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 55 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0696] 57. 부분적인 용량은 1 내지 10  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 56 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0697] 58. 부분적인 용량은 11 내지 20  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0698] 59. 부분적인 용량은 21 내지 30  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 58 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0699] 60. 부분적인 용량은 31 내지 40  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 59 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0700] 61. 부분적인 용량은 41 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 60 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0701] 62. 부분적인 용량은 51 내지 60  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0702] 63. 부분적인 용량은 61 내지 70  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 62 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0703] 64. 부분적인 용량은 71 내지 80  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 63 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0704] 65. 부분적인 용량은 81 내지 90  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 64 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0705] 66. 부분적인 용량은 91 내지 100  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 65 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0706] 67. 각각의 부분적인 용량에서 CD25-ADC의 양은 동일한 서술 1 내지 66 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0707] 68. 증식성 질환은 CD25+ve 세포를 포함하는 신생물의 존재를 특징으로 하는 서술 1 내지 67 중 어느 하나에 따른 방법
- [0708] 69. 상기 대상체는 CD25-ADC로 치료를 시작 이전에 증식성 질환을 갖는 것으로 진단된 서술 1 내지 68 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0709] 70. 질환은 CD25+ AML인 서술 69에 따른 방법.
- [0710] 71. 질환은 CD25+ ALL인 서술 69에 따른 방법.
- [0711] 72. 상기 방법은 CD25의 발현에 기초하여 치료를 위한 대상체를 선택하는 단계를 포함하는 서술 1 내지 71 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0712] 73. 대상체는 신생물 세포 중 적어도 5%가 CD25를 발현하는 경우 선택되는 서술 72에 따른 방법.
- [0713] 74. 증식성 질환은 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종이고, 선택적으로 말초 T-세포 림프종; 피부 T-세포 림프종; 미만성 큰 B-세포 림프종; 여포성 림프종; 외투 세포 림프종; 만성 림프구성 백혈병; 역형성 큰 세포 림프종으로부터 선택되는 비-호지킨 림프종; 급성 골수성 백혈병 (AML); 필라델피아 염색체 양성 ALL (Ph + ALL) 또는 필라델피아 염색체 음성 ALL (Ph-ALL)과 같은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)인 서술 1 내지 73 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0714] 75. 증식성 질환은 CD25+ AML인 서술 1 내지 74 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0715] 76. 증식성 질환은 CD25+ ALL인 서술 1 내지 75 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0716] 77. 증식성 질환은 저항성, 재발성 또는 불응성인 서술 1 내지 76 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0717] 78. 상기 대상체는 인간인 서술 1 내지 77 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0718] 79. CD25-ADC는 정맥 내로 투여되는 서술 1 내지 78 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0719] 80. CD25-ADC와 조합하여 화학치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는 서술 1 내지 79 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0720] 81. 화학치료제가 이노투주맙 오조가미신인, 서술 80에 따른 방법.
- [0721] 82. 화학치료제가 이노투주맙 SGN-CD33A인, 서술 80에 따른 방법.
- [0722] 83. 화학치료제가 CD25-ADC 전, 동시에 또는 후에 상기 대상체에게 투여되는, 서술 80 내지 82 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0723] 84. CD25-ADC는 스테로이드와 조합하여 투여되는, 서술 1 내지 83 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0724] 85. 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC와 같은 날에 투여되는, 서술 84에 따른 방법.
- [0725] 86. 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC 적어도 2 시간 전 투여되는, 서술 85에 따른 방법.
- [0726] 87. 스테로이드의 두 번째 용량은 ADC와 같은 날에 투여되는, 서술 85 또는 86 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0727] 88. 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC 전날에 투여되는, 서술 84에 따른 방법.
- [0728] 89. 스테로이드의 두 번째 용량은 ADC와 같은 날에 투여되는, 서술 88에 따른 방법.
- [0729] 90. 스테로이드의 두 번째 용량은 ADC 적어도 2 시간 전에 투여되는, 서술 89에 따른 방법.
- [0730] 91. 스테로이드의 제3 용량은 ADC 후 다음날에 투여되는 서술 89 또는 90 중 하나에 따른 방법.
- [0731] 92. 스테로이드 또는 스테로이드 용량은 단지 각각의 치료 주기에서 ADC의 제1 투여와 공조하여 투여되는 서술 84 내지 91 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0732] 93. 스테로이드는 경구로 투여되는 서술 84 내지 92 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0733] 94. 스테로이드의 각 용량은 8 mg인 서술 84 내지 93 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0734] 95. 스테로이드의 각 용량은 16 mg인 서술 84 내지 94 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0735] 96. 스테로이드의 각각의 용량은 2개의 동등한 부분적인 용량으로 투여되는 서술 84 내지 95 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0736] 97. 각각의 부분적인 용량은 4 mg인 서술 84 내지 96 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0737] 98. 각각의 부분적인 용량은 8 mg인 서술 84 내지 97 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0738] 99. 스테로이드는 텍사메타손인, 서술 84 내지 98 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0739] 100. 4mg 텍사메타손은 하기와 같이 매일 2회 경구로 투여되는 서술 84에 따른 방법: (i) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여 전날, (ii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여의 날, 및 (iii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여 다음날.
- [0740] 101. 4mg 텍사메타손은 하기와 같이 매일 2회 경구로 투여되는 서술 84에 따른 방법: (i) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여의 날, 및 (ii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여 다음날.
- [0741] 102. ADC와 같은 날에 투여된 텍사메타손은 ADC 적어도 2 시간 전에 투여되는 서술 100 및 101 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0742] 103. 텍사메타손은 단지 각각의 치료 주기에서 ADC의 제1 투여와 공조하여 투여되는 서술 100 내지 102 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0743] 104. 분별된 투약량 체제는 동일한 총용량 및 치료 주기의 길이를 갖는 단일-용량 투약량 체제보다 낮은 독성을 가지는 서술 1 내지 103 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0744] 105. 분별된 투약량 체제로 TEAE의 발생률은 단일-용량 체제에서의 TEAE의 발생률의 50% 이하인 서술 104에 따른 방법.
- [0745] 106. 분별된 투약량 체제로 SAE의 발생률은 단일-용량 체제에서의 SAE의 발생률의 50% 이하인 서술 104에 따른 방법.
- [0746] 107. 분별된 투약량 체제로 DLT의 발생률은 단일-용량 체제에서의 DLT의 발생률의 50% 이하인 서술 104에 따른 방법.
- [0747] 108. 분별된 투약량 체제로 동일한 총용량 및 치료 주기의 길이를 갖는 단일-용량 투약량 체제보다 더 큰 효능을 가지는 서술 1 내지 107 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0748] 109. 분별된 투약량 체제로 적어도 PR을 달성하는 대상체의 비율이 단일 용량 체제에서 적어도 부분적인 반응 [PR]을 달성하는 대상체의 비율의 150% 이상인, 서술 108에 따른 방법.
- [0749] 110. 상기 대상체는 ADC로 치료 이전에 신경적 검사를 받는 서술 1 내지 109 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0750] 111. 상기 대상체는 ADC의 투여 후 신경적 검사를 받는 서술 1 내지 110 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0751] 112. 상기 대상체는 ADC의 각각의 투여 후 신경적 검사를 받는 서술 1 내지 111 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0752] 113. 상기 대상체는 ADC의 투여에 따른 신경 독성을 경험하는 경우 신경적 검사를 받는 서술 1 내지 112 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0753] 114. 신경적 검사는 강도, 감각, 및/또는 심부 반사의 시험을 포함하는 서술 110 내지 111 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0754] 115. ADC로의 치료는 상기 대상체가 신경적 장애를 갖거나 또는 신경 독성을 경험하는 경우 감소, 중지, 또는 영구적으로 중단되는 서술 1 내지 114 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0755] 116. ADC로의 치료는 상기 대상체가 등급 1 신경 독성을 경험하는 경우 감소 또는 중지되는 서술 1 내지 115 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0756] 117. ADC로의 치료는 상기 대상체가 등급 2 신경 독성을 경험하는 경우 영구적으로 중단되는 서술 1 내지 116 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0757] 118. ADC로의 치료는 각각의 후속적인 치료 주기에서 상기 대상체에게 투여되는 ADC의 용량을 감소시킴에 의해, 및/또는 각각의 후속적인 치료 주기의 길이를 증가시킴에 의해 감소되는 서술 115 내지 117 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0758] 119. 서술 1 내지 118 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 치료하기 위한 대상체를 선택하는 방법으로, 상기 방법은 상기 대상체가 신경 장애가 있거나 또는 최근에 있었는지를 결정하는 것을 포함하고, 여기서 상기 대상체가 신경 장애가 있거나 또는 최근에 있었던 경우 ADC로의 치료에 적합하지 않은 것으로 결정되는, 방법.
- [0759] 120. 서술 1 내지 118 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 치료하기 위한 대상체를 선택하는 방법으로, 상기 방법은 상기 대상체가 신경 및/또는 면역-관련된 질환과 연관될 수 있는 병원체에 의해 야기된 감염이 있거나 또는 최근에 있었는지를 결정하는 것을 포함하고, 여기서 상기 대상체가 이러한 감염 및/또는 면역-관련된 질환이 있거나 또는 최근에 있었던 경우 ADC로의 치료에 적합하지 않은 것으로 결정되는, 방법.
- [0760] 121. 신경 장애 또는 신경적 독성은 다발성신경근병, 급성 염증성 탈수초 (AIDP), 길랑-바레 증후군 (GBS), 중증 근무력증, 또는 다발신경근염, GBS, 또는 중증 근무력증에 연결되거나 또는 이들의 초기 지표인 신경 장애, 예를 들어 상승하는 감각 손실 및/또는 운동 약화인 서술 113 내지 120 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0761] 122. 신경 장애 또는 신경적 독성은 길랑-바레 증후군 (GBS)인 서술 113 내지 120 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0762] 123. 대상체에게 CD25-ADC의 투여와 연관된 독성 및/또는 부작용을 감소시키는 방법으로, 상기 방법은 임의의 선행하는 서술의 방법에 따라 CD25-ADC를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0763] 124. 대상체에게 CD25-ADC의 투여와 연관된 치료 효능을 증가시키는 방법으로, 상기 방법은 임의의 선행하는 서술의 방법에 따라 CD25-ADC를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0764] 125. 서술 1 내지 122 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 치료하기 위한 대상체를 선택하는 방법으로, 상기 방법은 관심 있는 조직에서 CD25를 발현하는 치료 대상체에 대해 선택하는 것을 포함하는, 방법.
- [0765] 126. 대상체는 관심 있는 조직의 샘플 내 세포 중 적어도 5%가 CD25를 발현하는 경우 선택되는 서술 125에 따른 방법.
- [0766] 127. 관심 있는 조직이 림프양 조직 또는 종양 조직인 서술 123 및 124 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0767] 128. 상기 대상체는 CD25-ADC의 단일 용량 투약량 체제에서 DLT에 경험이 있는 서술 125 내지 127 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0768] 129. CD25-ADC가 서술 1 내지 122 중 어느 하나의 방법에 따라 투여되어야 한다는 것을 알리는 표지 또는 삽입물과 조합하여 서술 1 내지 5 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 CD25-ADC를 포함하는 포장된 의약품.
- [0769] 130. 하기를 포함하는 키트:
- [0770] 서술 1 내지 5 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 CD25-ADC를 포함하는 제1 약제; 및 선택적으로,
- [0771] 서술 1 내지 122 중 어느 하나의 방법에 따라 CD25-ADC의 투여에 대한 지침을 포함하는 포장 삽입물 또는 표지.

[0772] 131. 서술 1 내지 122 중 어느 하나의 방법에 사용하기 위한 서술 1 내지 5 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD25-ADC.

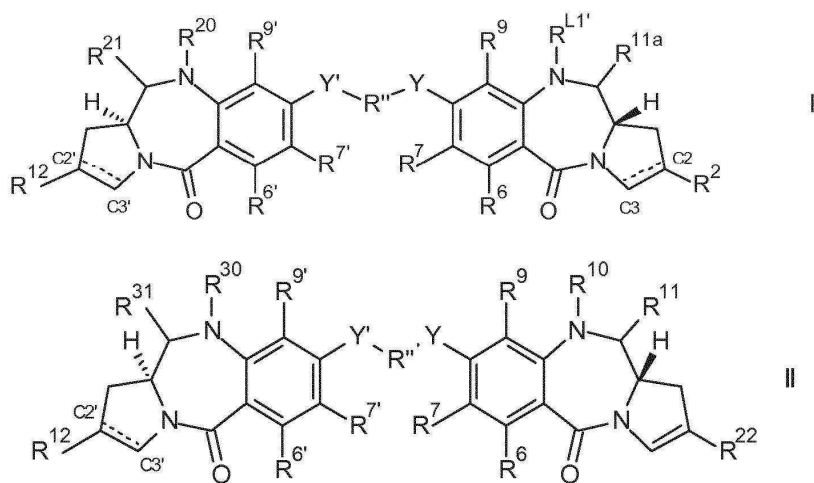
[0773] 132. 서술 1 내지 122 중 어느 하나의 방법에 사용하기 위한 서술 1 내지 5 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD25-ADC를, 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물.

[0774] 133. 서술 1 내지 122 중 어느 하나의 방법에 사용하기 위한 약제의 제조에 서술 1 내지 5 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 CD25-ADC의 사용.

[0775] **테이퍼링된/연장된 투약량 체제**

[0776] 1. 대상체에서 증식성 질환의 치료 방법으로서, 상기 방법은 대상체에게 CD25-ADC를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 CD25-ADC는 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 대상체에게 투여되고, 그리고;

[0777] 여기서 CD25-ADC는 하기를 포함하는, 방법: 식 L - (D<sup>L</sup>)<sub>p</sub>의 콘주게이트로, 여기서 D<sup>L</sup>은 식 I 또는 II의 것임:



[0778]

[0779] 식 중:

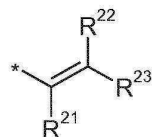
[0780] L은 CD25에 결합하는 항체인 항체 (Ab)이고;

[0781] C2'과 C3' 사이에 이중 결합이 존재하는 경우, R<sup>12</sup>는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

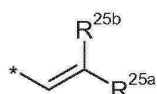
[0782] (ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르, C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>3-7</sub> 헤테로사이클릴 및 비스-옥시-C<sub>1-3</sub> 알킬렌을 포함하는 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, C<sub>5-10</sub> 아릴 기;

[0783] (ib) C<sub>1-5</sub> 포화된 지방족 알킬;

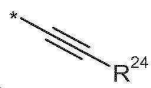
[0784] (ic) C<sub>3-6</sub> 포화된 사이클로알킬;



[0785] (id) , 식 중 각각의 R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> 및 R<sup>23</sup>은 H, C<sub>1-3</sub> 포화된 알킬, C<sub>2-3</sub> 알케닐, C<sub>2-3</sub> 알키닐 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R<sup>12</sup> 기 내의 탄소 원자의 총수는 5 이하이고;

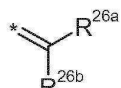


[0786] (ie) , 식 중 R<sup>25a</sup> 및 R<sup>25b</sup> 중 하나는 H이고 다른 것은 페닐로부터 선택되고, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고



[0787] (if)  $\text{---}^*\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{24}$ , 여기서  $\text{R}^{24}$ 는 H;  $\text{C}_{1-3}$  포화된 알킬;  $\text{C}_{2-3}$  알케닐;  $\text{C}_{2-3}$  알키닐; 사이클로프로필; 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고;

[0788]  $\text{C}2'$ 과  $\text{C}3'$  사이에 단일 결합이 존재하는 경우,



[0789]  $\text{R}^{12}$ 는  $\text{---}^*\text{C}=\text{C}-\text{R}^{26a}-\text{R}^{26b}$  이고, 여기서  $\text{R}^{26a}$  및  $\text{R}^{26b}$ 은 H, F,  $\text{C}_{1-4}$  포화된 알킬,  $\text{C}_{2-3}$  알케닐로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬 및 알케닐 기는  $\text{C}_{1-4}$  알킬 아미도 및  $\text{C}_{1-4}$  알킬 에스테르로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는,  $\text{R}^{26a}$  및  $\text{R}^{26b}$  중 하나가 H일 때, 다른 것은 니트릴 및  $\text{C}_{1-4}$  알킬 에스테르로부터 선택되며;

[0790]  $\text{R}^6$  및  $\text{R}^9$ 는 H, R, OH, OR, SH, SR,  $\text{NH}_2$ , NHR, NRR', 니트로,  $\text{Me}_3\text{Sn}$  및 할로로부터 독립적으로 선택되고;

[0791] 여기서 R 및 R'는 선택적으로 치환된  $\text{C}_{1-12}$  알킬,  $\text{C}_{3-20}$  헤테로사이클릴 및  $\text{C}_{5-20}$  아릴 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0792]  $\text{R}^7$ 은 H, R, OH, OR, SH, SR,  $\text{NH}_2$ , NHR, NHRR', 니트로,  $\text{Me}_3\text{Sn}$  및 할로로부터 선택되며;

[0793]  $\text{R}''$ 는  $\text{C}_{3-12}$  알킬렌 기이고, 사슬은 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 O, S,  $\text{NR}^{\text{N}2}$  (여기서  $\text{R}^{\text{N}2}$ 은 H 또는  $\text{C}_{1-4}$  알킬임), 및/또는 방향족 고리, 예를 들어 벤젠 또는 피리딘에 의해 차단될 수 있으며;

[0794] Y 및 Y'는 O, S, 또는 NH로부터 선택되고;

[0795]  $\text{R}^{6'}$ ,  $\text{R}^{7'}$ ,  $\text{R}^{9'}$ 는 각각  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  및  $\text{R}^9$ 와 동일한 기로부터 선택되고;

[0796] **[식 I]**

[0797]  $\text{R}^{\text{L}1'}$ 는 항체 (Ab)에 대해 연결을 위한 링커이고;

[0798]  $\text{R}^{11a}$ 는 OH, 또는  $\text{OR}^{\text{A}}$ 로부터 선택되고, 여기서  $\text{R}^{\text{A}}$ 는  $\text{C}_{1-4}$  알킬, 및  $\text{SO}_2\text{M}$ 이고, 여기서 z는 2 또는 3이고 M은 1가의 약제학적으로 허용가능한 양이온이고;

[0799]  $\text{R}^{20}$  및  $\text{R}^{21}$ 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

[0800]  $\text{R}^{20}$ 은 H 및  $\text{R}^{\text{C}}$ 로부터 선택되고, 여기서  $\text{R}^{\text{C}}$ 는 캠프 기이고;

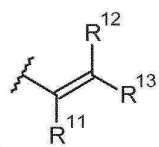
[0801]  $\text{R}^{21}$ 은 OH, 또는  $\text{OR}^{\text{A}}$  및  $\text{SO}_2\text{M}$ 으로부터 선택되고;

[0802]  $\text{C}2$ 와  $\text{C}3$  사이에 이중 결합이 존재하는 경우,  $\text{R}^2$ 은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

[0803] (ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르,  $\text{C}_{1-7}$  알킬,  $\text{C}_{3-7}$  헤테로사이클릴 및 비스-옥시- $\text{C}_{1-3}$  알킬렌을 포함하는 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된,  $\text{C}_{5-10}$  아릴 기;

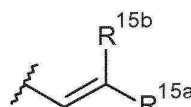
[0804] (ib)  $\text{C}_{1-5}$  포화된 지방족 알킬;


[0805] (ic)  $\text{C}_{3-6}$  포화된 사이클로알킬;



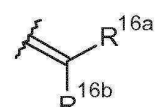
[0806] (id)  $\text{---}^*\text{C}=\text{C}-\text{R}^{11}-\text{R}^{12}-\text{R}^{13}$ , 식 중 각각의  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$  및  $\text{R}^{13}$ 은 H,  $\text{C}_{1-3}$  포화된 알킬,  $\text{C}_{2-3}$  알케닐,  $\text{C}_{2-3}$  알키닐 및 사이클로

프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $R^2$  기 내의 탄소 원자의 총수는 5 이하이고;

(ie)  , 식 중  $R^{15a}$  및  $R^{15b}$  중 하나는 H이고 다른 것은 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

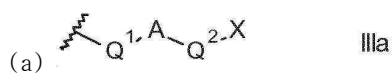
(if)  , 여기서  $R^{14}$ 는 H;  $C_{1-3}$  포화된 알킬;  $C_{2-3}$  알케닐;  $C_{2-3}$  알키닐; 사이클로프로필; 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오펜으로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고;

C2와 C3 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,

 이고, 여기서  $R^{16a}$  및  $R^{16b}$ 은 H, F,  $C_{1-4}$  포화된 알킬,  $C_{2-3}$  알케닐로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬 및 알케닐 기는  $C_{1-4}$  알킬 아미도 및  $C_{1-4}$  알킬 에스테르로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는,  $R^{16a}$  및  $R^{16b}$  중 하나가 H일 때, 다른 것은 니트릴 및  $C_{1-4}$  알킬 에스테르로부터 선택되며;

### [식 III]

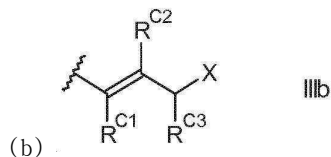
$R^{22}$ 는 식 IIIa, 식 IIIb 또는 식 IIIc의 것임;



여기서 A는  $C_{5-7}$  아릴 기, 및 하기 중 어느 하나임:

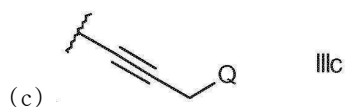
(i)  $Q^1$ 은 단일 결합이고,  $Q^2$ 는 단일 결합 및  $-Z-(CH_2)_n-$ 로부터 선택되며, 여기서 Z는 단일 결합, O, S 및 NH로부터 선택되고, n은 1 내지 3이거나; 또는

(ii)  $Q^1$ 은  $-CH=CH-$ 이고, 그리고  $Q^2$ 는 단일 결합이고;



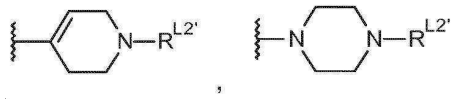
여기서;

$R^{C1}$ ,  $R^{C2}$  및  $R^{C3}$ 은 H 및 비치환된  $C_{1-2}$  알킬로부터 독립적으로 선택되고;



여기서 Q는  $O-R^{L2'}$ ,  $S-R^{L2'}$  및  $NR^N-R^{L2'}$ 로부터 선택되고, 그리고  $R^N$ 는 H, 메틸 및 에틸로부터 선택되고;

X는  $O-R^{L2'}$ ,  $S-R^{L2'}$ ,  $CO_2-R^{L2'}$ ,  $CO-R^{L2'}$ ,  $NH-C(=O)-R^{L2'}$ ,  $NHNH-R^{L2'}$ ,  $CONHNH-R^{L2'}$ ,



,  $NR^N R^{L2'}$ 를 포함하는 기로부터 선택되며; 여기서  $R^N$ 는 H 및  $C_{1-4}$  알킬을 포함하는 기로부터 선택되고;

[0823]  $R^{L2'}$ 는 항체 (Ab)에 대해 연결을 위한 링커이고;

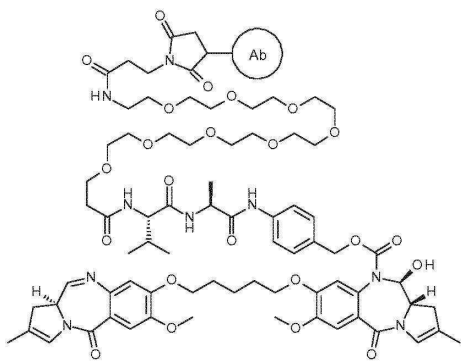
[0824]  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

[0825]  $R^{10}$ 은 H이고  $R^{11}$ 은 OH, 또는  $OR^A$  및  $SO_2M$ 로부터 선택되며;

[0826]  $R^{30}$  및  $R^{31}$ 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

[0827]  $R^{30}$ 은 H이고  $R^{31}$ 은 OH, 또는  $OR^A$  및  $SO_2M$ 로부터 선택된다.

[0828] 2. CD25-ADC는 화학 구조를 가지는 서술 1에 따른 방법:



[0829] , 여기서 Ab는 CD25 항체이고, DAR은 1 내지 8임.

[0830] 3. Ab는 하기를 포함하는 서술 1 및 2 중 하나에 따른 방법:

[0831] 서열 번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, 서열 번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2, 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 도메인; 및 선택적으로,

[0832] 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 도메인.

[0833] 4. Ab는 하기를 포함하는 서술 1 내지 3 중 어느 하나에 따른 방법: 서열번호 1의 서열을 갖는 VH 도메인; 및 서열번호 2의 서열을 갖는 VL 도메인.

[0834] 5. 서술 1 내지 4 중 어느 하나에 따라서, CD25-ADC는 ADCx25인 방법.

[0835] 6. CD25-ADC의 개시 용량은 투약량 체제 동안 2회 이하로 감소되는 서술 1 내지 5 중 어느 하나에 따른 방법.

[0836] 7. CD25-ADC의 개시 용량은 투약량 체제 동안 1회 이하로 감소되는 서술 1 내지 6 중 어느 하나에 따른 방법.

[0837] 8. 용량은 제1 치료 주기에 이어서 감소되는 서술 1 내지 7 중 어느 하나에 따른 방법.

[0838] 9. 용량은 제2 치료 주기에 이어서 감소되는 서술 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 방법.

[0839] 10. 용량은 제3 치료 주기에 이어서 감소되는 서술 1 내지 9 중 어느 하나에 따른 방법.

[0840] 11. 용량은 제4 치료 주기에 이어서 감소되는 서술 1 내지 10 중 어느 하나에 따른 방법.

[0841] 12. 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득한 경우에만 용량이 감소되는 서술 1 내지 11 중 어느 하나에 따른 방법.

[0842] 13. 상기 개시 용량이 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 200  $\mu g/kg$  이상인 서술 1 내지 12 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0843] 14. 상기 개시 용량이 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 또는 600  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 13 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0844] 15. 개시 용량이 1 내지 10  $\mu\text{g/kg}$ , 11 내지 20  $\mu\text{g/kg}$ , 21 내지 30  $\mu\text{g/kg}$ , 31 내지 40  $\mu\text{g/kg}$ , 41 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ , 51 내지 60  $\mu\text{g/kg}$ , 61 ~ 70  $\mu\text{g/kg}$ , 71 ~ 80  $\mu\text{g/kg}$ , 81 ~ 90  $\mu\text{g/kg}$ , 91 ~ 100  $\mu\text{g/kg}$ , 101 ~ 120  $\mu\text{g/kg}$ , 121 ~ 140  $\mu\text{g/kg}$ , 141 ~ 160  $\mu\text{g/kg}$ , 161 ~ 180  $\mu\text{g/kg}$ , 181 ~ 200  $\mu\text{g/kg}$ , 201 ~ 220  $\mu\text{g/kg}$ , 221 ~ 240  $\mu\text{g/kg}$ , 241 ~ 260  $\mu\text{g/kg}$ , 261 ~ 280  $\mu\text{g/kg}$ , 281 ~ 300  $\mu\text{g/kg}$ , 301 ~ 320  $\mu\text{g/kg}$ , 321 ~ 340  $\mu\text{g/kg}$ , 341 ~ 360  $\mu\text{g/kg}$ , 361 ~ 380  $\mu\text{g/kg}$ , 381 ~ 400  $\mu\text{g/kg}$ , 401 ~ 420  $\mu\text{g/kg}$ , 421 ~ 440  $\mu\text{g/kg}$ , 441 ~ 460  $\mu\text{g/kg}$ , 461 ~ 480  $\mu\text{g/kg}$ , 481 ~ 500  $\mu\text{g/kg}$ , 501 ~ 520  $\mu\text{g/kg}$ , 521 ~ 540  $\mu\text{g/kg}$ , 541 ~ 560  $\mu\text{g/kg}$ , 561 ~ 580  $\mu\text{g/kg}$  또는 581 ~ 600  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 14 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0845] 16. 개시 용량은 40 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ , 예컨대 약 45  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 15 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0846] 17. 개시 용량은 55 내지 65  $\mu\text{g/kg}$ , 예컨대 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 16 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0847] 18. 개시 용량은 75 내지 85  $\mu\text{g/kg}$ , 예컨대 약 80  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 17 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0848] 19. 개시 용량은 적어도 120  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 18 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0849] 20. 개시 용량은 약 120  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 19 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0850] 21. 개시 용량은 적어도 150  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 20 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0851] 22. 개시 용량은 약 140 내지 160  $\mu\text{g/kg}$ , 예컨대 150  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 21 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0852] 23. 개시 용량은 적어도 200  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 22 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0853] 24. 개시 용량은 약 200  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 23 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0854] 25. 감소된 용량은 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250 또는 300  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0855] 26. 감소된 용량은 1 내지 10  $\mu\text{g/kg}$ , 11 내지 20  $\mu\text{g/kg}$ , 21 내지 30  $\mu\text{g/kg}$ , 31 내지 40  $\mu\text{g/kg}$ , 41 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ , 51 내지 60  $\mu\text{g/kg}$ , 61 내지 70  $\mu\text{g/kg}$ , 71 내지 80  $\mu\text{g/kg}$ , 81 내지 90  $\mu\text{g/kg}$ , 91 내지 100  $\mu\text{g/kg}$ , 101 내지 120  $\mu\text{g/kg}$ , 121 내지 140  $\mu\text{g/kg}$ , 141 내지 160  $\mu\text{g/kg}$ , 161 내지 180  $\mu\text{g/kg}$ , 181 내지 200  $\mu\text{g/kg}$ , 201 내지 220  $\mu\text{g/kg}$ , 221 내지 240  $\mu\text{g/kg}$ , 241 내지 260  $\mu\text{g/kg}$ , 261 내지 280  $\mu\text{g/kg}$  또는 281 내지 300  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 25 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0856] 27. 감소된 용량은 15 내지 35  $\mu\text{g/kg}$ , 예를 들어 약 20  $\mu\text{g/kg}$  또는 약 30  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 26 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0857] 28. 감소된 용량은 25 내지 35  $\mu\text{g/kg}$ , 예를 들어 약 30  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 27 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0858] 29. 감소된 용량은 35 내지 45  $\mu\text{g/kg}$ , 예를 들어 약 40  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 28 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0859] 30. 감소된 용량은 45 내지 55  $\mu\text{g/kg}$ , 예를 들어 약 50  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 29 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0860] 31. 감소된 용량은 55 내지 65  $\mu\text{g/kg}$ , 예를 들어 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 30 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0861] 32. 감소된 용량은 약 60  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 31 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0862] 33. 감소된 용량은 약 70 내지 80  $\mu\text{g/kg}$ , 예를 들어 75  $\mu\text{g/kg}$ 인 서술 1 내지 32 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0863] 34. 각각의 치료 주기는 동일한 길이인 서술 1 내지 33 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0864] 35. 각각의 치료 주기는 3 주인 서술 34에 따른 방법
- [0865] 36. 서술 35에 따른 방법으로, 여기서 약 140 내지 160  $\mu\text{g/kg}$ 의 CD25-ADC는 2번, 3-주 치료 주기 동안 투여되고,
- [0866] 이어서 70 내지 80  $\mu\text{g/kg}$ 의 후속적인 3-주 주기가 주기 2 투여 3 주 후에 시작하는, 방법.
- [0867] 37. 서술 36에 따른 방법으로, 약 150  $\mu\text{g/kg}$ 의 CD25-ADC는 2번, 3-주 치료 주기 동안 투여되고,

- [0868] 이어서 75  $\mu\text{g/kg}$ 의 후속적인 3-주 주기가 주기 2 투여 3 주 후에 시작하는, 방법.
- [0869] 38. 서술 35에 따른 방법으로, 여기서 약 40 내지 50  $\mu\text{g/kg}$ 의 CD25-ADC는 3번, 3-주 치료 주기 동안 투여되고,
- [0870] 이어서, 25 내지 35  $\mu\text{g/kg}$ 의 후속적인 3-주 주기가 주기 3 투여 3 주 후에 시작하는, 방법.
- [0871] 37. 서술 38에 있어서, 약 45  $\mu\text{g/kg}$ 의 CD25-ADC가 3번의, 3 주 치료주기 동안 투여되고,
- [0872] 이어서, 주기 3 투여 후 3주에 시작하여 30  $\mu\text{g/kg}$ 의 후속 3 주 주기가 이어졌다.
- [0873] 38. 진술 34에 있어서, 각 치료 주기는 6 주인 방법.
- [0874] 39. 서술 38에 따른 방법으로, 여기서 약 200  $\mu\text{g/kg}$ 의 CD25-ADC는 2번, 6-주 치료 주기 동안 투여되고,
- [0875] 이어서 60  $\mu\text{g/kg}$ 의 후속적인 6-주 주기가 주기 2 투여 6 주 후에 개시함.
- [0876] 40. 서술 38에 따른 방법 방법으로, 여기서 약 200  $\mu\text{g/kg}$ 의 CD25-ADC는 1번, 6-주 치료 주기 동안 투여되고,
- [0877] 이어서 60  $\mu\text{g/kg}$ 의 후속적인 6-주 주기가 주기 1 투여 6 주 후에 개시함.
- [0878] 41. 치료 주기 길이는 투약량 체제 동안 2회 이하 증가되는 서술 1 내지 33 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0879] 42. 치료 주기 길이는 투약량 체제 동안 1회 이하 증가되는 서술 1 내지 33 또는 41 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0880] 43. 치료 주기 길이는 제1 치료 주기에 이어 증가되는 서술 1 내지 33 또는 41 내지 42 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0881] 44. 치료 주기 길이는 제2 치료 주기에 이어 증가되는 서술 1 내지 33 또는 41 내지 43 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0882] 45. 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득한 경우에만 주기 길이가 증가되는 서술 1 내지 33 또는 41 내지 44 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0883] 46. 증가된 길이의 제1 치료 주기의 '1일째'는 지연되어 최종 더 짧은 치료 주기의 '1일째'와 증가된 길이의 제 1 치료 주기의 '1일째' 사이의 경과된 시간은 증가된 치료 주기에 대한 길이에서 동등한 서술 1 내지 33 또는 41 내지 45 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0884] 47. 개시 길이는 3 주인 서술 1 내지 33 또는 41 내지 46 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0885] 48. 증가된 길이는 6 주인 서술 1 내지 33 또는 41 내지 47 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0886] 49. 서술 48에 따른 방법으로, 여기서 약 150  $\mu\text{g/kg}$ 의 CD25-ADC는 2번, 3-주 치료 주기 동안 투여되고,
- [0887] 이어서 60  $\mu\text{g/kg}$ 의 후속적인 6-주 주기가 주기 2 투여 6 주 후에 시작되는, 방법.
- [0888] 50. 서술 48에 따른 방법으로, 여기서 약 120  $\mu\text{g/kg}$ 의 CD25-ADC는 2번, 3-주 치료 주기 동안 투여되고,
- [0889] 이어서 60  $\mu\text{g/kg}$ 의 후속적인 6-주 주기가 주기 2 투여 6 주 후에 시작되는, 방법.
- [0890] 51. CD25-ADC는 단일 용량으로 투여되는 서술 1 내지 50 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0891] 52. CD25-ADC의 용량은 치료 주기의 1일째에 투여되는 서술 1 내지 51 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0892] 53. 증식성 질환은 CD25+ve 세포를 포함하는 신생물의 존재를 특징으로 하는 서술 1 내지 52 중 어느 하나에 따른 방법
- [0893] 54. 상기 대상체는 CD25-ADC로 치료 시작 이전에 증식성 질환을 갖는 것으로 진단된 서술 1 내지 53 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0894] 55. 상기 방법은 CD25의 발현에 기초하여 치료를 위한 대상체를 선택하는 단계를 포함하는 서술 1 내지 54 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0895] 56. 신생물 세포의 적어도 5%가 CD25를 발현하는 경우 대상체가 선택되는 서술 57에 따른 방법.
- [0896] 57. 증식성 질환은 림프종인 서술 1 내지 56 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0897] 58. 증식성 질환은 호지킨 림프종인 서술 57에 따른 방법.
- [0898] 59. 림프종은 비-호지킨 림프종 (NHL)인 서술 57에 따른 방법.
- [0899] 60. 비-호지킨 림프종은 하기 중 하나인, 서술 59에 따른 방법:
- [0900] (a) 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프성 림프종 (CLL), 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)과 같은 B-세포 계통 림프종; 또는
- [0901] (b) 림프절외 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 (세자리 증후군 및 균상식육종), 역형성 큰 세포 림프종, 급성 T 세포 림프모구성 림프종 (ATLL)을 포함하는 T 세포 림프모구성 림프종, 및 혈관 면역아세포 T 세포 림프종과 같은 T 세포 계통.
- [0902] 61. 비-호지킨 림프종은 급성 T-세포 림프모구성 림프종 (ATLL)인 서술 59에 따른 방법.
- [0903] 62. 비-호지킨 림프종은 T-세포 계통 림프종인 서술 59에 따른 방법.
- [0904] 63. 증식성 질환은 T-세포 계통 백혈병, 예를 들어 큰 과립성 림프구성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병 또는 T-세포 전림프구성 백혈병인 서술 1 내지 56 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0905] 64. 증식성 질환은 저항성, 재발성 또는 불응성인 서술 1 내지 63 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0906] 65. 상기 대상체는 인간인 서술 1 내지 64 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0907] 66. CD25-ADC는 정맥 내 투여되는 서술 1 내지 65 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0908] 67. CD25-ADC와 조합하여 화학치료를 투여하는 단계를 더 포함하는 서술 1 내지 66 중 어느 하나에 따른 방법; 선택적으로 상기 화학치료제는 이노투주맙 오조가미신, 이노투주맙 SGN-CD33A, 또는 관문 억제제, 예를 들어 이브루티닙 및 두르발루맙.
- [0909] 68. 화학치료제는 CD25-ADC 전, 동시에 또는 후에 상기 대상체에게 투여되는 서술 67에 따른 방법.
- [0910] 69. CD25-ADC는 스테로이드와 조합하여 투여되는 서술 1 내지 68 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0911] 70. 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC와 같은 날에 투여되는 서술 69에 따른 방법.
- [0912] 71. 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC 적어도 2 시간 전 투여되는 서술 60에 따른 방법.
- [0913] 72. 스테로이드의 두 번째 용량은 ADC 후 다음날 투여되는 서술 69 또는 70 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0914] 73. 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC 전날에 투여되는 서술 69에 따른 방법.
- [0915] 74. 스테로이드의 두 번째 용량은 ADC와 같은 날에 투여되는 서술 73에 따른 방법.
- [0916] 75. 스테로이드의 두 번째 용량은 ADC 적어도 2 시간 전에 투여되는 서술 74에 따른 방법.
- [0917] 76. 스테로이드의 제3 용량은 ADC 후 다음날에 투여되는 서술 74 또는 75 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0918] 77. 스테로이드 또는 스테로이드 용량은 단지 각각의 치료 주기에서 ADC의 제1 투여와 공조하여 투여되는 서술 69 내지 76 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0919] 78. 스테로이드는 경구로 투여되는 서술 69 내지 77 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0920] 79. 스테로이드의 각각의 용량은 8 mg인 서술 69 내지 78 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0921] 80. 스테로이드의 각각의 용량은 16 mg인 서술 69 내지 79 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0922] 81. 스테로이드의 각각의 용량은 2개의 동등한 부분적인 용량으로 투여되는 서술 69 내지 80 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0923] 82. 각각의 부분적인 용량은 4 mg인 서술 69 내지 81 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0924] 83. 각각의 부분적인 용량은 8 mg인 서술 69 내지 82 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0925] 84. 스테로이드는 텍사메타손인 서술 69 내지 83 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0926] 85. 4mg 또는 8mg 텍사메타손은 하기와 같이 매일 2회 경구로 투여되는 서술 69에 따른 방법: (i) 치료 주기의

1주째, 1일째에 ADC 투여 전날, (ii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여의 날, 및 (iii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여 다음날.

- [0927] 86. 4mg 또는 8mg 텍사메타손은 하기와 같이 매일 2회 경구로 투여되는 서술 69에 따른 방법: (i) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여의 날, 및 (ii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여 다음날.
- [0928] 87. ADC와 같은 날에 투여된 텍사메타손은 ADC 적어도 2 시간 전에 투여되는 서술 85 및 86 중 하나에 따른 방법.
- [0929] 88. 텍사메타손은 단지 각각의 치료 주기에서 ADC의 제1 투여와 공조하여 투여되는 서술 85 내지 87 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0930] 89. 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제는 일정한 투약량 수준 및 주기 길이를 갖는 투약량 체제인 단일-용량 투약량 체제보다 낮은 독성을 가지고, 선택적으로 비교기 체제의 일정한 용량 수준 및 주기 길이는 테이퍼링되고/되거나 연장된 체제의 개시 용량 및 개시 길이와 동일한 서술 1 내지 88 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0931] 90. 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제로 TEAE의 발병률은 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서의 TEAE의 발병률의 50% 이하인 서술 89에 따른 방법.
- [0932] 91. 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제로 SAE의 발병률은 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서의 SAE의 발병률의 50% 이하인 서술 90에 따른 방법.
- [0933] 92. 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제로 DLT의 발병률은 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서의 DLT의 발병률의 50% 이하인 서술 89에 따른 방법.
- [0934] 93. 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제는 일정한 투약량 수준 및 주기 길이를 갖는 투약량 체제보다 더 큰 효능을 가지고, 선택적으로 비교기 체제의 일정한 용량 수준 및 주기 길이는 테이퍼링되고/되거나 연장된 체제의 개시 용량 및 개시 길이와 동일한 서술 1 내지 92 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0935] 94. 테이퍼링되고/되거나 연장된 투약량 체제로 적어도 PR을 달성하는 대상체의 비율은 하기 비율의 적어도 150%인 서술 93에 따른 방법: 하기에서의 적어도 부분적인 반응 [PR]을 달성하는 대상체의 비율: 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제.
- [0936] 95. 상기 대상체는 ADC로 치료 이전에 신경적 검사를 받는 서술 1 내지 94 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0937] 96. 상기 대상체는 ADC의 투여 후 신경적 검사를 받는 서술 1 내지 95 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0938] 97. 상기 대상체는 ADC의 각각의 투여 후 신경적 검사를 받는 서술 1 내지 96 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0939] 98. 상기 대상체는 ADC의 투여에 따른 신경 독성을 경험하는 경우 신경적 검사를 받는 서술 1 내지 97 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0940] 99. 신경적 검사는 강도, 감각, 및/또는 심부 반사의 시험을 포함하는 서술 95 내지 98 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0941] 100. ADC로의 치료는 상기 대상체가 신경적 장애를 갖거나 또는 신경 독성을 경험하는 경우 감소, 중지, 또는 영구적으로 중단되는 서술 1 내지 99 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0942] 101. ADC로의 치료는 상기 대상체가 등급 1 신경 독성을 경험하는 경우 감소 또는 중지되는 서술 1 내지 100 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0943] 102. ADC로의 치료는 상기 대상체가 등급 2 신경 독성을 경험하는 경우 영구적으로 중단되는 서술 1 내지 101 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0944] 103. ADC로의 치료는 각각의 후속적인 치료 주기에서 상기 대상체에게 투여되는 ADC의 용량을 감소시킴에 의해, 및/또는 각각의 후속적인 치료 주기의 길이를 증가시킴에 의해 감소되는 서술 100 내지 102 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0945] 104. 서술 1 내지 103 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 치료하기 위한 대상체를 선택하는 방법으로, 상기 방법은 상기 대상체가 신경 장애가 있거나 또는 최근에 있었는지를 결정하는 것을 포함하고, 여기서 상기 대상체가 신경 장애가 있거나 또는 최근에 있었던 경우 ADC로의 치료에 적합하지 않은 것으로 결정되는, 방법.

- [0946] 105. 서술 1 내지 103 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 치료하기 위한 대상체를 선택하는 방법으로, 상기 방법은 상기 대상체가 신경 및/또는 면역-관련된 질환과 연관될 수 있는 병원체에 의해 야기된 감염이 있거나 또는 최근에 있었는지를 결정하는 것을 포함하고, 여기서 상기 대상체가 이러한 감염 및/또는 면역-관련된 질환이 있거나 또는 최근에 있었던 경우 ADC로의 치료에 적합하지 않은 것으로 결정되는, 방법.
- [0947] 106. 신경 장애 또는 신경적 독성은 다발성신경근병, 급성 염증성 탈수초 (AIDP), 길랑-바레 증후군 (GBS), 중증 근무력증, 또는 다발신경근염, GBS, 또는 중증 근무력증에 연결되거나 또는 이들의 초기 지표인 신경 장애, 예컨대 상승하는 감각 손실 및/또는 운동 약화인 서술 98 내지 105 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0948] 107. 신경 장애 또는 신경적 독성은 길랑-바레 증후군 (GBS)인 서술 98 내지 105 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0949] 108. 대상체에게 CD25-ADC의 투여와 연관된 독성 및/또는 부작용을 감소시키는 방법으로, 상기 방법은 임의의 선행하는 서술의 방법에 따라 CD25-ADC를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0950] 109. 대상체에게 CD25-ADC 투여와 연관된 치료 효능을 증가시키는 방법으로, 상기 방법은 임의의 선행하는 서술의 방법에 따라 CD25-ADC를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0951] 110. 서술 1 내지 107 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 치료하기 위한 대상체를 선택하는 방법으로, 상기 방법은 관심 있는 조직에서 CD25를 발현하는 치료 대상체에 대해 선택하는 것을 포함하는, 방법.
- [0952] 111. 대상체는 관심 있는 조직의 샘플 내 세포 중 적어도 5%가 CD25를 발현하는 경우 선택되는 서술 110에 따른 방법.
- [0953] 112. 관심 있는 조직이 림프양 조직 또는 종양 조직인 서술 110 및 101 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0954] 113. 상기 대상체는 CD25-ADC의 일정한 용량 및/또는 일정한 주기 길이 투약량 체제에서 DLT에 경향이 있는 서술 110 내지 112 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0955] 114. CD25-ADC가 서술 1 내지 113 중 어느 하나의 방법에 따라 투여되어야 한다는 것을 알리는 표지 또는 삽입물과 조합하여 서술 1 내지 5 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD25-ADC를 포함하는 포장된 의약품.
- [0956] 115. 하기를 포함하는 키트:
- [0957] 서술 1 내지 5 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD25-ADC를 포함하는 제1 약제; 및 선택적으로,
- [0958] 서술 1 내지 113 중 어느 하나의 방법에 따라 CD25-ADC의 투여에 대한 지침을 포함하는 포장 삽입물 또는 표지.
- [0959] 116. 서술 1 내지 113 중 어느 하나의 방법에서 사용하기 위한 서술 1 내지 5 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD25-ADC.
- [0960] 117. 서술 1 내지 113 중 어느 하나의 방법에서 사용하기 위한 서술 1 내지 5 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD25-ADC를, 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물.
- [0961] 118. 서술 1 내지 113 중 어느 하나의 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에 서술 1 내지 5 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD25-ADC의 사용.
- [0962] **실시예**
- [0963] **실시예 1: 마우스 이종이식 생체내 모델에서 ADCx25 치료의 효능**
- [0964] 피하 카르파스-e007 모델
- [0965] 암컷 중증 복합 면역결핍 마우스 (Fox Chase SCID®, C.B-17/Icr-Prkdcscid, Charles River)는 8 주령으로, 연구 1 일제에 16.5 내지 21.3 그램의 체중 (BW) 범위를 가졌다.
- [0966] 종양 이식 당일, 각각의 테스트 마우스는 오른쪽 옆구리에 피하 이식된 1 x 10<sup>7</sup> 카르파스-299 세포 (PBS 중 0.1 mL 세포 현탁액)를 받았다. 종양 성장은 평균 크기가 100 내지 150 mm<sup>3</sup>의 표적 범위에 도달하였을 때 모니터링되었다. 연구 1 일로 지정된 종양 이식 12 일 후에, 동물은 88 내지 196 mm<sup>3</sup>의 범위인 개별 종양 부피와 122 내지 137 mm<sup>3</sup>의 그룹 평균 종양 부피를 갖는 10 마리 마우스로 구성되는 각각의 그룹으로 분류되었다. 종양은 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 측정되었고, 부피는 하기 식을 사용하여 계산되었다:
- [0967] 종양 부피 (mm<sup>3</sup>) = w<sup>2</sup> x l/2

- [0968] 여기서  $w$  = 폭 및  $l$  = 길이로, mm 단위로의 종양임. 종양 중량은 1 mg이 1 mm<sup>3</sup>의 종양 부피에 동등하다는 가정으로 추정될 수 있다.
- [0969] 모든 치료는 정맥 내로 (i.v.) 투여되었다. 투약 용적은 20 그램의 체중당 0.2 mL (10 mL/kg)으로, 각각의 개별 동물의 체중으로 확장되었다. 종양은 매주 2회 캘리퍼를 사용하여 측정되었고, 각각의 동물은 그것의 종양이 2000 mm<sup>3</sup>의 종점 용적에 도달되었거나 또는 연구의 종단 (63일)에 도달되었을 때 중 어느 것이나 처음 도달되었을 때 안락사되었다.
- [0970] 일 그룹의 동물에서, 0.6mg/kg ADCx25가 1일째에 단일 용량 (qd x 1)으로 투여되었다.
- [0971] 다른 그룹에서, 동일한 용량의 ADCx25가 3 개의 분별된 용량, 즉 1 주 간격으로 각각 0.2mg/kg의 3 개 용량 (qwk x 3)으로 투여되었다.
- [0972] 분별된 용량을 투여받은 그룹에서, 연구 기간 내내 종양 크기는 꾸준히 성장하였다는 것이 관측되었다. 그에 반해서, 1일째에 단일 용량을 투여받은 그룹은 30 일까지 상당한 종양 덩어리를 나타내지 않았다 (도 2 참고).
- [0973] 전신 카르파스299-e008 모델
- [0974] 암컷 중증 복합 면역결핍 마우스 (Fox Chase SCID®, C.B-17/Icr-Prkdcscid, Charles River)는 8 주령으로, 연구 1 일째에 15.5 내지 23.6 그램의 체중 (BW) 범위를 가졌다.
- [0975] 종양 이식 당일, 카르파스 299 세포를 미드-로그 단계 성장 동안 수확하고 PBS에 재현탁시켰다. 마우스는 볼루스(bolus) 꼬리 정맥 주사를 통해  $1 \times 10^7$  세포 (0.2 mL 세포 현탁액)를 각각 받았다. 종양 세포 주사 후 12 일에, 마우스를 9 개의 그룹 ( $n = 10$ /그룹)으로 무작위화하고 투약을 개시하였다. 투약 첫날을 연구의 1일째로 지정하였다. 각각의 ADC 및 PBS 비히클을 정맥 내로 (i.v.) 투여하였다. 0.2 mL/20 g 마우스 (10 mL/kg)의 투약 용적은 각각의 동물의 마지막 기록된 중량으로 확장하였다.
- [0976] 연구 종점은 전파된 카르파스 299 림프종 진행으로 인한 사망 또는 병적 상태였다.
- [0977] 동물을 연구 기간 동안, 1 일째부터 매주 2 회 칭량하고, 안구 돌출 및 뒷다리 기능 상실과 같은 종양 진행의 명백한 징후에 대해 빈번하게 검사하였다.
- [0978] 동물은 그들이 이동할 수 없었거나 죽어가는 경우 안락사되었다. 종양 진행으로 인해 죽은 또는 안락사된 것으로 밝혀진 각각의 동물은 생존 연구에서 사망 (DSS)으로 기록되었다. 사망일 또는 안락사일인 종점까지의 시간 (TTE)을 나타낸다. 종점에 도달하지 않은 동물을 연구 종단에 안락사시키고, 마지막 날 (63 일)과 동일한 TTE 값을 할당하였다.
- [0979] 일 그룹의 동물에서, 0.6mg/kg ADCx25가 1 일째에 단일 용량 (qd x 1)으로 투여되었다.
- [0980] 2개의 다른 그룹에서, 동일한 용량의 ADCx25가 3 개의 분별된 용량, 즉 각각 0.2mg/kg의 3 개의 용량으로 투여되었다. 하나의 그룹에서 용량은 1 주 간격 (qwk x 3)으로 투여되었고, 제 2 그룹에서 용량은 4-일 간격 (1, 5, 9 일)으로 투여되었다.
- [0981] 분별된 용량을 투여받은 두 그룹에서, 연구에서 사망률이 더 높았고 더 일찍 발생했으며, 4일 투여보다 주간 투여에서 그 효과가 더 두드러졌다는 것이 관측되었다 (도 3 참조).
- [0982] **실시예 2: AML 환자의 골수아세포 수**
- [0983] ADCx25는 1 일째에 투여된 단일 용량으로 3-주 치료 주기를 사용하여, 8 회 용량 코호트 (3, 6, 12, 22, 32, 52, 72 및 92  $\mu$ g/kg)를 포함하는 재발성 또는 불응성 CD25+ 급성 골수성 백혈병 (AML)을 갖는 25 명의 환자에게 투여되었다.
- [0984] 두 환자는 말초 골수아세포 수에서 일시적으로 유의한 감소를 보였으나 (한 환자의 경우 70% 이하에서 2%, 다른 환자의 경우 38에서 1%) 말초 혈액에서 골수아세포의 비율은 예정된 후속 용량 이전에 증가했다 (용량 간 3 주 간격). 용량 제한 독성 (DLT) 또는 중대한 독성은 보고되지 않았다.
- [0985] 1 일째에 투여된 단일 용량으로 3-주 치료 주기에 대한 전체 임상 연구 프로토콜은 하기를 갖는 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)에서 공개적으로 이용가능하다: ClinicalTrials.gov 고유 식별자: NCT02588092 (2017년 4월 27일 업데이트).
- [0986] **실시예 3: ADCx25의 약동학**

- [0987] 예비 약동학 (PK) 정보는 1 일제에 투여된 단일 용량 (6, 12, 22 및 32  $\mu\text{g/kg}$ 으로 각각 3 명의 환자)으로 3 주 치료 주기 동안 12 명의 환자로부터 획득되었다. 데이터 수집은 표준 방식으로 수행되었다 (자세한 내용은 위에서 언급한 전체 임상 연구 프로토콜 NCT02588092 참조).
- [0988] 데이터는 최대 노출이 용량과 관련이 있음을 시사한다. ADCx25는 7 일까지 22  $\mu\text{g/kg}$  용량 그룹을 통해 대부분의 환자의 정량화 하한 미만의 농도로 빠르게 소실된다.
- [0989] **실시예 4: 분별된 투약량 프로토콜의 개요**
- [0990] 적응증
- [0991] 현재 상태의 질환에서 임상적 이점을 제공하는 것으로 알려진 확립된 요법에 실패했거나 불내성인 재발성 또는 불응성 분화 클러스터 25 (CD25)-양성 급성 골수성 백혈병 (AML) 또는 CD25-양성 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)이 있는 환자. 저메틸화제로 치료를 받고 이어서 CD25+ AML을 가지고 있고 표준 유도 요법에 대해 실패했거나 또는 받을 수 없는, ADCx25 치료를 받을 수 있는 골수이형성 증후군이 있는 환자.
- [0992] 목적
- [0993] 일차 목적:
- [0994] 연구의 1 부 (용량 단계적 확대) 및 2 부 (팽창)에 대한 주요 목적은 다음과 같다:
- [0995] - CD25-양성 재발성 또는 불응성 AML 및 CD25-양성 ALL이 있는 환자에서 안전성과 내성을 평가하고 ADCX25의 최대 내성 용량 (MTD)을 결정한다 (1 부).
- [0996] - 2부의 경우 ADCX25의 권고된 용량을 결정한다.
- [0997] - 1부에서 권고된 용량 수준에서 2부에서 ADCX25의 안전성과 내성을 평가한다.
- [0998] 이차 목적:
- [0999] 본 연구의 1 부와 2 부에 대한 이차 목적은 다음과 같다:
- [1000] - 치료에 대한 환자의 반응 (완전한 반응 [CR], 불완전한 혈구 수 회복을 갖는 CR [CRi], 부분적인 반응 [PR], 진행성 질환 [PD], 무 반응 [NR]) 및 전체적인 반응 기간 (DOR), 전체적인 반응 비율 (ORR), 전체 생존 (OS), 및 무진행 생존 (PFS)의 측정에 기초하여 ADCX25의 임상 활성을 평가한다.
- [1001] - ADCX25의 약동학적 (PK) 프로파일 (총 항체, 약물 대 항체 비 [DAR]  $\geq 0$ ), PBD-접합된 항체 (DAR  $\geq 1$ ), 및 프리 탄두 SG3199를 특성화한다.
- [1002] - ADCX25로 치료 전, 동안 및 후에 혈액에서 ADCX25에 대한 항-약물 항체 (ADA)를 평가한다.
- [1003] 효능 평가
- [1004] ADCX25로 치료에 대한 반응의 평가는 골수 샘플 (흡인 또는 흡인이 달성 불가능한 경우 생검)에 기초할 것이다. ADCX25의 활성은 CR, CRi, PR, PD 또는 NR로 본 명세서에서 정의된 바와 같은 ADCX25에 대한 환자의 반응의 조사자의 평가에 기초하여 평가될 것이다.
- [1005] PK 평가
- [1006] ADCX25의 PK 프로파일 (총 항체; 약물 대 항체 비율 [DAR]  $\geq 0$ ), PBD-접합된 항체 (DAR  $\geq 1$ ), 및 프리 탄두가 평가될 것이다. 추가의 PK, ADA, 사이토카인 및 혈청 CD25 (sCD25); 혈액 샘플은 독성이 관찰되는 방문 동안 조사자의 재량에 따라 수집될 것이다. PK, ADA, 사이토카인 및 sCD25 샘플은 가능한 경우 안전성을 평가하기 위해 다른 혈액 채취와 동시에 수집될 것이다 (예를 들어, 예정되지 않은 방문). PK 프로파일은 표준 PK 파라미터 (예를 들어, 최대 농도 [C<sub>max</sub>], C<sub>max</sub>까지의 시간 [T<sub>max</sub>], AUC<sub>0-last</sub>, AUC<sub>0- $\tau$</sub> , AUC<sub>0- $\infty$</sub> , AI, V<sub>ss</sub>, MRT,  $\lambda_z$ , t<sub>1/2</sub>, CL 및 V<sub>z</sub>.)의 측정을 포함할 것이다.
- [1007] 안전성 평가
- [1008] 안전성은 AE, 심각한 AE (SAE), AE에 기인한 치료 중단, 혈청 내 사이토카인의 DLT (본 명세서에서 정의된 바와 같음) 측정, 주기적인 12-납 심전도(ECG) 기록, 신체검사, 활력 징후 측정, ECOG 성능 상태, 및 혈액학, 생화학, 응고 패널, 임신 테스트 (임신 가능성의 여성 경우) 및 요검사 테스트 결과에 기초하여 평가될 것이다. 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일

것이다.

- [1009] 생성물 투약량 및 투여 방식
- [1010] ADCX25는 PBD-접합된 HuMax®(DAR ≥1), HuMax®-TAC (DAR = 0), 및 SG3249를 함유하는 멸균 제형이다. 이것은 바이알 (6 mg/mL에서 전달 가능한 용적 5.4 mL) 당 대략 30 mg의 ADCX25를 함유하는 10 mL 유리 바이알에 미리-제형화되어 제공된다. 적절한 양의 ADCX25는 물 중 50mL의 5% 텍스트로스 (D5W)로 희석될 것이다.
- [1011] 환자는 주기 1의 1일째에 ADCX25의 1-시간 정맥 내 (IV) 주입을 받을 것이다. ADCX25가 제1 주입 후 잘 용인되는 경우, 주입 기간은 조사자의 재량으로 그 환자에 대해 후속적인 주기에 대해 30 분으로 단축될 수 있다.
- [1012] 조사적인 생성물 투여 계획은 아래와 같다:
- [1013] 환자는 각각의 3-주 (21-일) 치료 주기의 1, 8, 및 15일째에 ADCX25가 주어질 것이다 (매주 [QW]).
- [1014] 환자는 시험 기간 전반에 걸쳐 동일한 치료 스케줄을 유지할 것이다.
- [1015] 일단 환자가 CR/CRi를 달성하면, 새로운 안전성, 효능, 및 PK 프로파일에 기초한 DESC에 의해 빈도 또는 용량이 조정될 수 있다.
- [1016] 시험은 새로운 안전성, 효능 및/또는 PK 프로파일에 대해 계속해서 모니터링될 것이고, DESC는 QW 스케줄을 유지하는 것이 적절한지, 매 3-주 (Q3W) 스케줄로 전환, 또는 다른 투약 체제를 테스트하는 것이 적절한지를 결정할 것이다.
- [1017] 용량 단계적 확대 디자인
- [1018] 용량-단계적 확대 (1 부)는 3+3 디자인에 따라 수행될 것이다. ADCX25의 초기 용량은 3 µg/kg (용량 수준 1) 일 것이고, 최고 허용 용량은 300 µg/kg일 것이다.
- [1019] 용량-단계적 확대를 위한 DLT 관찰 기간은 1 주기일 것이다. 각각의 새로운 용량 수준에서 제1 환자는 그 용량 수준에서 제2 환자를 치료하기 전에 AE 발생에 대해 7 일 동안 관찰되어야 한다. 환자는 순차적으로 각각의 용량 수준으로 진입할 것이다.
- [1020] 각각의 용량 수준에 대해, 그 수준에서 제1 3명의 환자 중 누구도 DLT를 경험하지 않는 경우, 새로운 환자는 다음의 더 높은 용량 수준으로 들어갈 수 있다. 3명 환자 중 1명이 DLT를 경험하는 경우, 최대 3명 이상의 환자가 동일한 용량 수준에서 치료되어야 한다. 그 용량 수준에서 추가의 3명 환자 중 어느 누구도 DLT를 경험하지 않는 경우, 새로운 환자는 다음 더 높은 용량 수준으로 들어갈 수 있다. 그러나, 추가의 3명 환자 중 1명 이상이 DLT를 경험하는 경우, 추가의 환자는 그 용량 수준에서 개시되지 않아야 하고, 이전의 용량이 MTD로 확인된다. MTD는; 따라서 제1 3명의 치료받은 환자 중 어느 누구도, 또는 제1 6명의 치료받은 환자 중 1명 이하가 DLT를 경험하는 최고 용량 수준으로 정의된다.
- [1021] 환자 내 용량 단계적 확대는 허용되지 않는다.
- [1022] 용량 수준의 수는 ADCX25의 출현 독성 프로파일에 의존할 것이며 DESC에 의해 결정될 것이다; PK 및 PD 평가가 또한 의사 결정에 영향을 줄 수 있다.
- [1023] 1부 (용량-단계적 확대) 동안, DESC는 용량-단계적 확대 과정의 일부로서 현행 용량 수준 이하의 용량에서 등록을 확대할 수 있다.
- [1024] PR 또는 더 나은 것을 달성한 적어도 하나의 환자가 있는 경우 추가의 환자가 더 낮은 용량 수준에만 추가될 수 있다 (7.1 절). 10명 환자 중 ≥3인 PR 또는 더 나은 것을 달성하지 않는 한 총 10명 이하 환자는 임의의 용량 수준에서 치료될 수 있다.
- [1025] 환자에게는 3-주 치료 주기의 각각 1, 8 및 15 일에 ADCX25 (QW)가 제공될 것이다.
- [1026] 주간 분별된 투약량 체제 / 3 주 치료 주기 (QW) 투여의 제1 용량 수준은 단일 용량 / 3-주 치료 주기 스케줄 (Q3W)로 치료된 환자의 안전성 및 내성을 기초로 할 것이다. 제1 3 명의 환자에게는 3명의 환자가 DLT 없이 DLT 관찰 기간을 완료한 Q3W 용량 스케줄에서 시험된 최고 용량에 필적하는 (그러나 더 높지 않은) 누적 용량이 각 주기마다 제공될 것이다. 예를 들어, 3 명의 환자가 DLT를 경험하지 않은 시험된 최고 Q3W 용량이 코호트 92 µg/kg인 경우, QW 투여를 받는 첫 번째 코호트는 3 주 동안 매주 30 µg/kg을 받게 될 것이다.
- [1027] 용량이 단계적 확대될 때, 용량은 현재 수준에서 DLT가 관찰되지 않으면 50% 증가할 수 있다. 주어진 용량 수

준에서 DLT가 관찰되면, 다음 용량은 25%까지 증가할 수 있다. 용량은 50% 이상, 또는 절댓값 20  $\mu\text{g/kg/주}$  중 더 적은 값으로 절대 증가할 수 없다. 1부 동안, DESC는 용량 단계적 확대 과정의 일부로서 현재 용량 수준 아래의 용량으로 등록을 확대할 수 있다. 부분적인 반응 (PR 이상)을 달성한 환자가 1명 이상인 경우 추가의 환자가 더 낮은 용량 수준에만 추가될 수 있다. 10명 환자 중  $\geq 3$ 인 PR 또는 더 나은 것을 달성하지 않는 한 총 10명 이하 환자는 임의의 용량 수준에서 치료될 수 있다.

[1028] 2부 (용량 팽창) 동안, 환자는 용량-단계적 확대 동안 이용된 동일한 DLT 기준을 사용하여 안전성에 대해 모니터링될 것이다. 치료 기간 동안, 환자의  $>30\%$ 가 연구의 용량-단계적 확대 단계에서 DLT를 정의하는 기준을 충족하는 안전성 사건을 경험하고, 팽창 코호트(들)의 등록이 정지될 것이고 추가의 모니터링 또는 다른 조치 (예를 들어 대체 용량 수준)가 추가의 등록 이전에 평가되어야 하는지를 결정하기 위해 연구 데이터가 검토된다.

[1029] 최대 80 명의 환자 (1 부에서 최대 50 명의 환자 및 2 부에서 최대 30 명의 환자)가 대략 1부의 10개 연구 사이트 및 2부의 10 개의 연구 사이트에 등록될 수 있다.

[1030] **실시예 5: ADCx25 치료 안전성 및 효능 연구의 요약**

[1031] 연구 설계

[1032] R/R CD25+ AML 또는 ALL이 있는 환자에서의 1 상, 공개 표지, 용량-단계적 확대 (1 부) 및 용량-팽창 (2 부) 연구.

[1033] 환자는 매 3 주마다 (q3w) 3  $\mu\text{g/kg}$ 의 개시 용량 코호트를 정맥 내 (IV) 주입으로서 ADCx25를 받는다.

[1034] 1 부에서, 환자는 MTD를 결정하기 위해, 주기 1 동안 용량 제한 독성 (DLT)의 평가에 기초하여 3+3 용량-단계적 확대 디자인에 따라 치료에 배정된다.

[1035] 후속 코호트에서의 용량 빈도는 새로운 안전성, 효능 및 PK 프로파일에 기초하여 매주 1 회 (qw)로 증가할 수 있다.

[1036] 2 부에서는 1 부에서 권고된 용량으로 안전성, 내성, PK 및 임상 활동을 추가로 평가한다.

주요 환자 포함 기준	주요 환자 제외 기준
18 세 이상	활성 이식편 대 숙주 질환
단계 $\geq \text{Ib}$ 피부 T-세포 림프종을 포함하는, 조직학적으로 확인된 재발성 또는 불응성 림프종	골수 형성 이상 또는 골수성 백혈병의 증거
현재 상태의 질환에서 임상적 이점을 제공하는 것으로 알려진 확립된 치료법에 대해 실패 또는 불내성	알려진 혈청 인간 항 약물 항체의 알려진 병력, 또는 ADCx25 의 임의의 성분에 대한 알려진 알레르기
이스턴 협력 종양학 그룹 성능 상태 0 내지 2	증상성 자가 면역 질환의 병력
주기 1, 1 일 이전 WBC 수 $<15,000$ 세포/ $\mu\text{L}$ . WBC $\geq 15,000$ 세포/ $\mu\text{L}$ 인 환자는 WBC 수를 낮추기 위해 하이드록시우레아를 받을 수 있음.	1 일째 치료 이전 14 일 이내에 주요 수술, 화학 요법, 전신 요법 또는 방사선 요법
	선별 전 60 일 이내에 자가 또는 동종 이식

[1037]

[1038] 결과

[1039] 환자 특성

[1040] 2017년 10월 31일 현재 33 명의 환자가 ADCx25로 치료되었다. 기준선 CD25 발현은 5% 내지 100%의 국소 모세포에 존재하였다.

[1041] 안전성 데이터

[1042] 3 주 마다 한 번 (q3w) 92  $\mu\text{g/kg}$ 의 최고 평가 용량에 이르기까지 DLT는 관찰되지 않았다.

[1043] 주간 투여로 전환했을 때, 30  $\mu\text{g/kg}$  용량 그룹에서 하나의 DLT (황반 발진)가 보고되었다.

[1044] 노출 동안, 31/33 명 (94%)의 환자에서 총 391 건의 치료 발생 유해 사례 (TEAE)가 보고되었다.

- [1045] 가장 흔한 TEAE는 피로 (n=10) 및 메스꺼움 (n=8), 열병 호중구감소증 및 폐렴 (둘 다 n=7)이었다.
- [1046] 10% 이상의 환자에서 발생한 등급  $\geq 3$  TEAE의 요약은 하기 표에 제시되어 있다.
- [1047] 3 등급 이상의 치료-발생 유해 사례 (TEAE) 요약:

	용량 단계적 확대										총 N=33 (%)
	q3w										
	3 µg/kg N=4	6 µg/kg N=3	12 µg/kg N=3	22 µg/kg N=3	32 µg/kg N=3	52 µg/kg N=3	72 µg/kg N=3	92 µg/kg N=4	30 µg/kg N=6	37.5 µg/kg N=1	
등급 ≥3에 대한 임의의 TEAE	1	2	3	3	3	3	3	3	6	0	27 (81.8)
열성 호중구 감소증	0	0	2	0	1	0	1	0	3	0	7 (21.2)
혈소판 감소증	0	0	1	1	0	0	1	0	2	0	5 (15.2)
피로	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	4 (12.1)
감소된 호중구 수	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	4 (12.1)
폐렴	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	4 (12.1)

- [1048]
- [1049] 27/33 명 (81.8%)의 환자에 의해 등급  $\geq 3$  TEAE가 보고되었다.
- [1050] TEAE로부터의 8 명의 사망이 기록되었다 (질환 진행 및 AML [둘 다 n=3], 및 심장 정지 및 폐렴 [둘 다 n=1]). 증가된 QTc 및 심계항 중 하나의 사례는 조사자에 의해 주입-관련된 것으로 평가되었다. 4 명의 환자는 용량 지연 또는 감소로 이어지는 TEAE를 경험하였다 (피부 발진 2 건, 심낭염 및 상심실 빈맥 각각 1 건). 3 명의 환자는 등급 2 및 3 피부 발진 (각각, 1 및 2 건)으로 치료를 중단하였고 등급 3 감마-글루타미드트랜스퍼라제 증가로 인해 1 명의 환자를 중단하였다. 이전에 동종 줄기세포 이식을 받은 6 명의 환자에서 이식편 대 숙주 질환의 경우는 관찰되지 않았다.
- [1051] 호지킨 림프종 환자의 ADCx25에 대한 별도의 연구에서 길랑-바레 증후군은 2 건, 다발성신경근병은 1 건이 보고되었다. 현재까지 ADCx25로 치료한 백혈병 환자에서는 그러한 사례가 관찰되지 않았다.
- [1052] 효능 데이터
- [1053] 한 환자는 불완전한 혈액 수 회복이 있는 완전한 반응을 보였다.
- [1054] q3w ADCx25 32  $\mu\text{g/kg}$ 의 각각 2 회 및 7 회 주기를 받은 2 명의 환자에서 일시적 CD25+ 모세포 청소능이 관찰되어 ADCx25의 표적 활성을 지원하였다. 한 환자는 주기 1 이전의 골수에서 6.25% CD25+ 모세포를 가졌으며, 이는 전체 질환 진행에도 불구하고 ADCx25의 2주기 후 0%로 감소되었다.
- [1055] 두 번째 환자는 주기 1 이전의 골수에서 10% CD25+ 모세포를 가졌으며, 이는 2주기 후 0%로 감소되었으며, 총 골수 모세포 수는 5%였다. CD25+ 모세포는 환자가 CD25+ 모세포에 의한 질환 진행이 있을 때 주기 7 이후까지 0%로 유지되었다.
- [1056] PK 데이터
- [1057] PK 데이터는 용량에 따른 PBD-접합된 항체의 농도 증가를 보여준다 (도 4 참조).
- [1058] q3w 체제에서는 약물 축적이 명백하지 않다. 정량 한계 미만의 수준으로 약물의 신속한 전신 청소능은 q3w 투여가 치료 효능에 불충분할 수 있음을 시사한다.
- [1059] 결론
- [1060] CD25+ R/R AML 또는 ALL 이 있는 환자에서 진행되는 이 1 상 연구에서, 단일 제제 ADCx25는 지금까지 허용 가능한 안전성 프로파일을 보여주었다.
- [1061] 이 연구는 주간 투여의 안전성 프로파일을 계속 탐색하고 있다.
- [1062] **실시예 6: 환자에서 ADC의 약동학**
- [1063] 적어도 1 회 용량의 ADC가 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종이 있는 48 명의 환자에게 투여되었다 (15  $\mu\text{g/kg}$ 에서 4명, 30  $\mu\text{g/kg}$ 에서 4명, 60  $\mu\text{g/kg}$ 에서 4명, 90  $\mu\text{g/kg}$ 에서 5명, 120  $\mu\text{g/kg}$ 에서 12명, 150  $\mu\text{g/kg}$ 에서 3명 및 200  $\mu\text{g/kg}$ 에서 17명). 120  $\mu\text{g/kg}$  및 200  $\mu\text{g/kg}$ 에서의 코호트는 이들 용량 나타난 초기 효능 신호를 추가로 탐색하기 위해 확장되었다.
- [1064] 떠오르는 안전성, 약동학적 및 효능 데이터는 매 3주 마다 반복적인 투약은 120  $\mu\text{g/kg}$  및 더 높은 용량에서 잘

용인되거나 또는 필요하지 않다는 것을 시사한다. 12명의 환자는 120  $\mu\text{g/kg}$ 에서 치료되어 (10 DLBCL, 1 FL 및 1 MCL) 4명 환자는 완전한 차도 (CR) 및 2명은 부분적인 차도 (PR)를 획득했다. 6명의 응답한 환자는 ADC의 3-7 주입을 투여받아 이들 환자 중 4명은 유해 사례 (피로 (2), 부종 (3), 근육 통증 (2), 발진 (1), 상승된 GGT 및 알칼리성 포스파타제 (1))에 기인하여 적어도 1회 용량 지연을 가졌다. 2명의 환자는 이 집단에서 유해 사례에 기인하여 치료가 중단되었다 (둘 모두 CR을 획득함).

[1065] 150  $\mu\text{g/kg}$ 에서, 3명의 초기 환자는 부작용이 용량 지연을 필요로 하기 전에 2 또는 3 주기의 ADCT를 투여받아 독성이 느리게 해결되었기 때문에 결국 연구로부터의 제거를 초래했다.

[1066] 매 3 주마다 투여된 용량으로 200  $\mu\text{g/kg}$  집단에서 치료된 제1 6명의 평가 가능한 환자는 (두 번째 용량 후) 주기 2의 종단에서 제1 회복 스캔에서 CR(5) 또는 PR(1)을 획득했다. 그러나, 모든 환자는 주기 2 (4 환자) 또는 주기 3 (1 환자)의 종단에서 일부 독성의 증거가 있었다. 200  $\mu\text{g/kg}$  집단에서 치료된 초기 3명 환자에 대한 처음 2 주기에 대한 약동학적 프로파일은 200  $\mu\text{g/kg}$  용량 수준에서 AUC 및  $C_{\text{max}}$ 가 더 낮은 용량에서 나타난 것보다 상당히 더 높았다는 것을 나타냈다. 주기 1의 종단에서의 최저치는 500-1000 ng/ml의 범위인 것으로 보인다.

[1067] 떠오르는 안전성 프로파일의 관점에서, 미래 대상체에 대한 투약량 체제를 120  $\mu\text{g/kg}$  또는 더 높은 용량으로 변경하여 이들이 본 명세서에서 기재된 바와 같이 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제가 되도록 하는 것이 제안된다. 특히, 하기 테이퍼링된 및 연장된 투약량 체제가 이용될 것이다:

[1068] **A. 120  $\mu\text{g/kg}$ :** 2 주기 동안 매 3 주 투약. 제2 주기 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 2 주입 후 6 주에서 시작하는 60  $\mu\text{g/kg}$  q6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1069] **B. 150  $\mu\text{g/kg}$ :** 2 주기 동안 매 3 주 투약. 제2 주기 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 2 주입 후 6 주에서 시작하는 60  $\mu\text{g/kg}$  q6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1070] **C. 200  $\mu\text{g/kg}$ :** 2 주기 동안 매 6 주 투약. 주기 2, 6 주 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 2 주입 후 6 주에서 시작하는 60  $\mu\text{g/kg}$  q6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1071] **D. 200  $\mu\text{g/kg}$ :** 매 6 주 투약. 주기 1, 6 주 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 1 주입 후 6 주에서 시작하는 60  $\mu\text{g/kg}$  매 6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1072] 1일제에 투여된 ADCx25의 단일-용량으로 3-주 치료 주기에 대한 전체 임상 연구 프로토콜은 하기를 갖는 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)에서 공개적으로 이용가능하다: ClinicalTrials.gov 고유 식별자: NCT02432235 (2017년 4월 27일 업데이트).

[1073] **실시예 7: 테이퍼링되고/되거나 연장된 용량 프로토콜의 개요**

[1074] 적응증

[1075] 임의의 확립된 요법에 대해 실패하였거나 또는 불내성이거나; 또는 조사자의 의견에 따라 다른 치료 선택이 이용 가능하지 않은 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종 (NHL)이 있는 환자.

[1076] 용량 단계적 확대 운영 위원회 (DESC)는 1부로부터 떠오르는 효능 및 내성 프로파일에 기초한 연구의 2부에서 어떤 조직학적 하위-유형을 조사할 것인지를 결정할 것이다.

[1077] NHL은 다음과 같이 정의된다:

[1078] · 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL)

[1079] · 여포성 림프종 (FL)

[1080] · 만성 림프구성 백혈병 (CLL)

[1081] · 외투 세포 림프종 (MCL)

[1082] · 변연부 B 세포 림프종 (MZBCL)

[1083] · 버킷 림프종 (BL)

[1084] · 림프종양 림프종 (발덴스트롬 거대글로불린혈증 [WM]).

[1085] 목적

- [1086] 일차 목적:
- [1087] - 안전성 및 내성을 평가하고, 그리고 재발성 또는 불응성 NHL이 있는 환자에서 ADC의 최대 내성 용량 (MTD)을 적절하게 결정한다 (1 부).
- [1088] - 2부 (팽창) 경우 ADC의 권고된 용량(들)을 결정한다.
- [1089] - 1부에서 용량 수준(들)에서 2 부 (팽창)에서 ADC의 안전성 및 내성을 평가한다.
- [1090] 이차 목적:
- [1091] - 전체적인 반응 비율 (ORR), 반응 기간 (DOR), 무 진행 생존 (PFS), 및 전체 생존 (OS)으로 측정하여 ADC의 임상 활성을 평가한다.
- [1092] - ADC의 약동학적 (PK) 프로파일 (총 항체; 약물 대-항체 비 [DAR]  $\geq 0$ ), PBD-접합된 항체 (DAR  $\geq 1$ ), 및 프리 탄두를 특성화한다.
- [1093] - ADC로 치료 전, 치료 동안 및 후 혈액에서 항-약물 항체 (ADA)를 평가한다.
- [1094] 효능 평가
- [1095] 질환 평가는 주기 3 및 5의 1일째 이전 6 일 이내 그리고 그 후에, 질환 진행까지 매 제3 주기 (즉, 주기 8, 11, 14, 등), 또는 임상적으로 나타난 경우 더 빈번하게 수행될 것이다. 질환의 부위를 식별하는 스크리닝에서 사용된 동일한 방법은 모든 후속적인 평가에 대해 균일하게 사용되어야 한다. PET-CT가 양성인 경우, 임상적으로 지시되지 않는 한 후속적인 진단 CT 및 MRI는 필요하지 않다. 스크리닝에서 PET-CT 시험이 음성인 경우 PET-CT는 요구되지 않는다.
- [1096] 투약 빈도가 감소하였고 6 주 스케줄을 따르는 환자의 경우, 질환 평가는 주기 1의 1일째 후 대략 6 주 및 12 주에서 그리고 그 후에 적어도 12 주 마다 이루어져야 한다. 이들 환자의 회복을 위해  $\pm$  6일 윈도우가 있을 것으로 이해된다.
- [1097] 치료에 대한 환자의 반응은 2014년 루가노 분류 기준에 기초하여 완전한 반응 (CR), 부분적인 반응 (PR), 안정한 질환 (SD), 또는 진행성 질환 (PD)으로 조사자에 의해 결정될 것이다.
- [1098] PK 평가
- [1099] ADC (총 항체; DAR  $\geq 0$ ), PBD-접합 항체 (DAR  $\geq 1$ ) 및 프리 탄두의 PK 프로파일은 입증된 생체분석 방법으로부터의 측정을 사용하여 평가될 것이다. PK 프로파일은 표준 PK 파라미터 (예를 들어, 최대 농도 [C<sub>max</sub>], 시간 대 C<sub>max</sub> [T<sub>max</sub>])의 결정을 포함할 것이다.
- [1100] 하기 약력학적 및 다른 탐구의 평가가 연구의 다양한 시점에서 수행될 것이다:
- [1101] - CD25 단백질 발현에 대한 면역조직화학 (동의 환자에서 기록 종양 조직 또는 전-처리 종양 생검)
- [1102] - 혈청에서 ADC에 대한 ADA의 수준.
- [1103] - ADC로 치료 전, 동안 및 후에 주변 WBC 모집단 및 CD 마커 패널 발현 (CD25, CD20, CD21, CD22)의 분석 (US 단독).
- [1104] - ADC 및 프리 탄두의 혈청 농도가 결정될 것이다. QTc 간격 또한 측정될 것이다.
- [1105] 안전성 평가
- [1106] 안전성은 연구 동안 다양한 시점에서 수득된 유해 사례 (AE), 심각한 AE (SAE), AE에 기인한 치료 중단, 용량 제한 독성(들) (DLT), 주기적 12-납 심전도 (ECG) 기록, 물리적 시험, 활력 징후 측정, ECOG 성능 상태, 및 혈액학, 응고 패널 및 임신 테스트 (임신 가능성의 여성 경우), 생화학, 및 요검사 테스트 결과의 평가에 기초하여 평가될 것이다. 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.
- [1107] 생성물 투약량 및 투여 방식
- [1108] ADC는 PBD-접합된 인간화된 단클론성 IgG1 항체 (DAR  $\geq 1$ ), 인간화된 단클론성 IgG1 항체 (DAR = 0) 및 약물-링커를 함유하는 멸균 제형이다. 이것은 바이알 (5 mg/mL에서 추가의 0.3 mL 과충전을 갖는, 전달 가능한 용적

3.2 mL) 당 약 16mg의 ADC를 함유하는 10mL 단일-사용 유리 바이알에 미리-제형화되어 제공된다.

[1109] 환자는 주기 1의 1일째에 ADC에 1시간 정맥 내 (IV) 주입을 투여받을 것이다. ADC가 제1 주입 후 잘 용인되는 경우, 주입 기간은 조사자의 재량으로 그 환자에 대해 후속적인 주기에 대해 30 분으로 단축될 수 있다.

[1110] 용량 단계적 확대 디자인

[1111] 1 부에서, 환자는 3+3 연구 설계에 따라 상승하는 용량으로 ADCx25를 사용한 치료에 배정될 것이다. ADCx25의 초기 용량은 15  $\mu\text{g/kg}$  (용량 수준 1) 일 것이고, 최고 허용 용량은 300  $\mu\text{g/kg}$  일 것이다.

[1112] 평가된 추가의 용량 수준 및 스케줄은 하기를 포함한다:

[1113] **A. 120  $\mu\text{g/kg}$ :** 2 주기 동안 매 3 주 투약. 제2 주기 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 2 주입 후 6 주에서 시작하는 60  $\mu\text{g/kg}$  q6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1114] **B. 150  $\mu\text{g/kg}$ :** 2 주기 동안 매 3 주 투약. 제2 주기 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 2 주입 후 6 주에서 시작하는 60  $\mu\text{g/kg}$  q6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1115] **C. 200  $\mu\text{g/kg}$ :** 2 주기 동안 매 6 주 투약. 주기 2, 6 주 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 2 주입 후 6 주에서 시작하는 60  $\mu\text{g/kg}$  q6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1116] **D. 200  $\mu\text{g/kg}$ :** 매 6 주 투약. 주기 1, 6 주 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 1 주입 후 6 주에서 시작하는 60  $\mu\text{g/kg}$  매 6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1117] 15  $\mu\text{g/kg}$  (용량 수준 1)에서의 연구에 등록된 제1 환자는 연구에서 제2 환자를 치료하기 이전에 AE의 발생에 대해 7 일 동안 관측되어야 한다. 용량 단계적 확대를 위한 DLT 관찰 기간은 1 주기이다.

[1118] 각각의 용량 수준에 대해, 그 수준에서 제1 3명의 환자 중 누구도 DLT를 경험하지 않는 경우, 새로운 환자는 다음의 더 높은 용량 수준으로 들어갈 수 있다. 3명 환자 중 1명이 DLT를 경험하는 경우, 최대 3명 이상의 환자가 동일한 용량 수준에서 치료되어야 한다. 그 용량 수준에서 추가의 3명 환자 중 어느 누구도 DLT를 경험하지 않는 경우, 새로운 환자는 다음 더 높은 용량 수준으로 들어갈 수 있다. 그러나, 추가의 3명 환자 중 1명 이상이 DLT를 경험하는 경우, 추가의 환자는 그 용량 수준에서 개시되지 않아야 하고, 이전의 용량이 MTD로 확인된다. MTD는 따라서 제1 3명의 치료받은 환자 중 어느 누구도, 또는 제1 6명의 치료받은 환자 중 1명 이하가 DLT를 경험하는 최고 용량 수준으로 정의된다.

[1119] 연구는 MTD의 성공적인 확인을 위해 안전성 및 조기 중단을 위해 계속해서 모니터링될 것이다.

[1120] 용량 팽창 디자인

[1121] 2 부, (팽창)에서, 환자는 전개한 안전성, 효능 및 약동학적 데이터에 기초하여 1 부에서 확인된 ADCx25의 용량 수준(들) 및/또는 스케줄(들)에 배정될 것이다.

[1122] 2부 팽창에서 모집단은 1 부에서 관측된 활성 신호 및 안전성 둘 모두에 기초한 특이적 조직학으로 제한될 수 있다.

[1123] 또한, 2부에서 평가된 용량 수준 및 스케줄은 상기 1 부에 대해 기재된 바와 같이 체제 A, B, C. 및 D를 포함할 수 있다.

[1124] **실시예 8: ADCx25 치료 안전성 및 효능 연구 요약**

[1125] 연구 설계

[1126] 1상, 공개 표지, 다기관 연구, R/R HL 또는 NHL이 있는 적격 환자 (아래 표 참조)는 매 3 주마다 (=1 치료 주기) 1-시간 ADCx25의 정맥 내 주입을 받는다.

주요 환자 포함 기준	주요 환자 제외 기준
18 세 이상	활성 이식편 대 숙주 질환
단계 $\geq 1b$ 피부 T-세포 림프종을 포함하는, 조직학적으로 확인된 재발성 또는 불응성 림프종	골수 형성 이상 또는 골수성 백혈병의 증거
현재 질환 상태에서 임상적 이점을 제공하는 것으로 알려진 확립된 치료법에 대해 실패 또는 불내성	알려진 혈청 인간 항 약물 항체의 알려진 병력, 또는 ADCx25 의 모든 성분에 대한 알려진 알레르기
이스턴 협력 종양학 그룹 성능 상태 0 내지 2	증상성 자가 면역 질환의 병력
	1 일째 치료 이전 14 일 이내에 주요 수술, 화학 요법, 전신 요법 또는 방사선 요법

[1127]

[1128] 1 부에서, 초기 코호트는 3  $\mu\text{g/kg}$ 의 개시 용량을 받았으며, 후속 코호트는 연속적인 재평가 방법에 따라 최대 300  $\mu\text{g/kg}$ 까지의 용량 단계적 확대로 등록되었으며, 이는 상이한 림프종 아형에 대해 상이한 용량으로 확장될 수 있게 한다.

[1129] 용량 제한 독성 (DLT) 관찰 기간은 주기 1이며, 주기 3까지 발생하는 누적 DLT는 적응적 용량 단계적 확대 알고리즘에 통합된다.

[1130] 적어도 3/10 명의 환자가 부분적인 반응 또는 더 나은 것을 기록하지 않은 한 10 명 이하의 환자를 임의의 용량 수준에서 치료할 수 있다.

[1131] MTD는 DLT 비율이 <30% 일 확률이 적어도 60%인 최고 용량일 것이다.

[1132] 2 부에서는 안전성, 내성, PK를 추가로 평가할 것이다.

[1133] 결과

[1134] 환자 특성

[1135] 2017년 11월 1일 현재 86 명의 환자가 ADCx25로 치료되었다.

[1136] 평균주기 수: 2 [최소, 최대: 1, 15], 평균 치료 기간 43 일 [최소, 최대 : 7, 375]

[1137] 71 명의 환자는 1 부에서 3 내지 150  $\mu\text{g/kg}$  범위의 용량으로 치료받았다. 15 명의 환자는 2 부에서 45  $\mu\text{g/kg}$  용량으로 치료받았다. 치료된 조직학적 아형은 HL, n=50 및 NHL, n=36을 포함한다.

[1138] 안전성 데이터

[1139] DLT는 4 명의 환자에서 보고되었다: 20  $\mu\text{g/kg}$ 에서 구강 점막염 및 소장 장염, 30  $\mu\text{g/kg}$ 에서 크레아틴 포스포 키나제, 황반 발진 및 30  $\mu\text{g/kg}$ 에서 가려움증, 45  $\mu\text{g/kg}$ 에서 입술 궤양 및 피부 감염.

[1140] 가장 흔한 치료-발생 유해 사례 (TEAE)는 피로, 발진, 감마-글루타미트랜스퍼라제 증가 및 발열증이었다. 가장 일반적인 등급  $\geq 3$  TEAE는 감마-글루타미트랜스퍼라제 증가, 혈소판 수 감소, 알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가, 빈혈 및 발진이었다.

[1141] 28/86 환자 (32.6%)의 TEAE에 따라 약물 용량이 지연 또는 감소되었다. 치료 중단으로 이어진 TEAE는 12/86 명의 환자에서 발생했다 (14.0%). 자가 면역 신경 독성 3 건이 있었다: 길랑-바레 증후군 (GBS) 2건; 겸상 갑상 선염이 있는 환자에서 다발성신경근병 1 건.

[1142] MTD에 도달하지 않았지만, HL이 있는 환자의 추가 용량 단계적 확대는 계획하지 않는다.

[1143] 임의의 등급 TEAE (안전성 분석 세트; N=86):

환자의 $\geq 20\%$ 까지 보고된 TEAE (임의의 등급), n (%)	ADCx25 용량 ( $\mu\text{g/kg}$ ) q3w						합계 (N=86)
	$\leq 30 \mu\text{g/kg}$ (n=16)	45a (n=30)	60 (n=20)	80 (n=15)	100 (n=3)	150 (n=2)	
TEAE 환자 (임의의 등급)	15 (93.8)	26 (86.7)	20 (100)	15 (100)	3 (100)	2 (100)	81 (94.2)
피로	4 (25.0)	7 (23.3)	9 (45.0)	5 (33.3)	1 (33.3)	0	26 (30.2)
발진 황반	6 (37.5)	5 (16.7)	7 (35.0)	4 (26.7)	0	0	22 (25.6)
감마-글루타미드	3 (18.8)	4 (13.3)	5 (25.0)	5 (33.3)	1 (33.3)	1 (50.0)	19 (22.1)
트랜스퍼라제 증가							
발열	2 (12.5)	5 (16.7)	6 (30.0)	5 (33.3)	0	0	18 (20.9)

[1144]

[1145] 등급  $\geq 3$  TEAE (안전 분석 세트; N=86):

환자의 $\geq 5\%$ 까지 보고된 TEAE (등급 $\geq 3$ ), n (%)	ADCx25 용량 ( $\mu\text{g/kg}$ ) q3w						합계 (N=86)
	$\leq 30 \mu\text{g/kg}$ (n=16)	45a (n=30)	60 (n=20)	80 (n=15)	100 (n=3)	150 (n=2)	
TEAE 등급 $\geq 3$ 인 환자	10 (62.5)	12 (40.0)	11 (55.0)	13 (86.7)	3 (100)	2 (100)	51 (59.3)
감마-글루타미드 트랜스퍼라제 증가	2 (12.5)	1 (3.3)	3 (15.0)	4 (26.7)	0	1 (50.0)	11 (12.8)
혈소판 수 감소	1 (6.3)	1 (3.3)	2 (10.0)	2 (13.3)	1 (33.3)	1 (50.0)	8 (9.3)
알라닌 아미노전이 효소 증가	0	1 (3.3)	2 (10.0)	1 (6.7)	0	1 (50.0)	5 (5.8)
빈혈증	2 (12.5)	1 (3.3)	0	2 (13.3)	0	0	5 (5.8)
발진 황반	4 (25.0)	0	0	1 (6.7)	0	0	5 (5.8)

[1146]

[1147] 효능 데이터

[1148] HL이 있는 35 명의 환자에 대한 반응 데이터를 제공하는 모든 용량에 대한 ORR은 71.4% (25/35 명의 환자)였다.

[1149] HL이 있는 환자 27 명은 1부에서 45  $\mu\text{g/kg}$  이상의 용량으로 치료되었으며, 44.4%의 CR 비율 (12/27) 및 33.3%의 PR 비율 (9/27)을 포함하는 77.8% (21/27)의 ORR을 나타냈다.

[1150] 1부 및 2부에서 45  $\mu\text{g/kg}$  용량으로 치료받은 HL이 있는 환자 12 명 중 6 명의 환자가 각각 CR 또는 PR을 달성하여 100%의 ORR을 달성했다 (12/12).

[1151] 1부 및 2부에서 45  $\mu\text{g/kg}$  이상의 용량, CR 또는 PR은 하기에 의해 달성되었다:

[1152] - 이전 브렉스시맙 베도틴을 사용한 21/27 명의 환자 (77.8%)

[1153] - 이전 관문 억제제를 사용한 13/18 명의 환자 (72.2%)

[1154] - 이전 줄기 세포 이식을 받은 9/14 명의 환자 (64.3%)

[1155] - 상기 3 가지 치료를 모두 받은 4/8 명의 환자 (50.0%).

[1156] 평균 반응 기간은 5.1 개월이었다.

[1157] NHL이 있는 환자에서도 반응이 보였다 (모든 용량; 부분적인 반응: 18.2% [6/33]; 완전한 반응: 6.1% [2/33]).

[1158] 용량 단계적 확대가 NHL이 있는 환자에 대해 지속될 것이다.

[1159] 최상의 전체 반응 (효능 분석 세트):

n (%)	HL			NHL	
	1 부 단독: ≥45 µg/kg (n=27)	1 부와 2부: 모든 투약량 (n=35)	1 부와 2부: 45 µg/kg (n=12)	T-세포 림프종 (n=12)	B 세포 림프종 (n=21)
OR	21 (77.8)	25 (71.4)	12 (100)	4 (33.3)	4 (19.0)
CR	12 (44.4)	14 (40.0)	6 (50)	0	2 (9.5)
PR	9 (33.3)	11 (31.4)	6 (50)	4 (33.3)	2 (9.5)
SD	1 (3.7)	4 (11.4)	0	1 (8.3)	0
PD	4 (14.8)	4 (11.4)	0	6 (50.0)	15 (71.4)
NE	1 (3.7)	2 (5.7)	0	1 (8.3)	2 (9.5)

[1160]

[1161] 결론

[1162] R/R HL 환자에서, 용량 단계적 확대 및 팽창 동안 기술된 바와 같이 ADCx25는 안전성 프로파일로 활성을 나타냈다.

[1163] 이러한 상당히 전치료된 집단의 ORR은 매우 유망하며 HL 팽창 코호트가 진행 중이다.

[1164] 용량 단계적 확대는 MTD에서 계획된 하위 유형 특이적 팽창 코호트를 이용하여 NHL의 MTD를 식별하기 위해 지속될 것이다.

[1165] ADCx25는 HL, T-세포 및 B-세포 림프종에서 높은 수준의 활성을 보여주었다.

[1166] HL에서 2 상 치료 윈도우를 최대화하기 위해 투약량 체제의 특성화가 진행 중이다.

[1167] **실시예 9: 1 상 시험에서 혈액 악성 종양 환자에서 ADCx25의 안전성에 대한 약동학적 특성화**

[1168] 목표

[1169] ADCx25의 향후 연구를 최적화하기 위해, 약물 노출과 치료 발생 유해 사례 (TEAE) 간의 관계를 분석했다.

[1170] 방법

[1171] 청소능 (선형 및 비선형, 시간-의존) 및 용적에 대한 공유 용어를 포함하는, 접합된 항체 (cAb) 및 총 항체 (tAb) 배치의 집단 약동학 (PPK) 모델을 사용하여 노출을 결정하였다. NONMEM v7.3.0 (ICON Solutions)을 사용한 1 차 조건부 추정에 의해 모델을 피팅시켰다. 피크 ( $C_{max}$ ) 및 평균 ( $C_{avg}$ ) 노출에 대한 파라미터는 각각의 환자에 대해 도출되었으며 자가 면역 매개, 부종/삼출, 피로, 간 기능 검사 (LFT), 신경학적, 통증, 그리고 피부에 대한 TEAE 범주의 발생 및 심각도와 관련되었다. 저 노출 및 고 노출에 따라 그룹화된 환자에 관해 TEAE에 대해 무사건 시간 (EFT)에 대한 카플란-마이어 곡선을 그렸다. 공변량의 유의성 테스트에는 성별, 인종, 연령, 체중, 질환 하위 유형, 체질량 지수, 체표면적, 성능 상태 (ECOG), 종양 크기 및 이전 치료 횟수가 포함되며 카플란-마이어 및 관련 로그 순위 테스트를 사용하여 수행되었다.

[1172] 결과

[1173] 혈청 내 cAb (n=938) 및 tAb (n=963)의 측정은 3 내지 150 µg/kg Q3W의 정맥 내 Cami-T 용량이 제공된 77 명의 환자로부터 평가되었다. 비접합 PBD 독소 수준은 대부분의 환자에서 정량화의 10pg/mL 하한 미만이었고 분석에 사용되지 않았다. 모델링은 0.674 L/일의 선형 청소능, 0.210 L/일의 탈접합 청소능,  $V_{max}=0.319$  mg/일,  $K_m=0.169$  µg/mL 및  $K_{des}=0.00113$  일<sup>-1</sup>에 대한 비선형 항을 산출했다. TEAE 등급 ≥1의 경우, 주기 1 또는 임의의 시간 동안 LFT (주기 1), 통증 (주기 1) 및 피부 관련 독성 (임의의 주기)에 대해 cAb 노출 (고/저)에 의한 EFT의 유의한 차이가 관찰되었다 (표 1).

[1174] 표 1: 치료 발생 유해 사례 (TEAE) 등급  $\geq 1$  및 집합 항체 (cAb) 노출 치료를 위한 로그 순위 테스트 (p-값) 및 mEFT

TEAE 등급 $\geq 1$	cAb 노출 (고 대 저)	p-값	고 노출에 대한 mEFT (일)	저 노출에 대한 mEFT (일)
LFT	주기 1 $C_{avg}$	0.027	146	NR
LFT	주기 1 $C_{max}$	0.036	NR	NR
통증	주기 1 $C_{avg}$	0.048	NR	NR
피부	최대 $C_{avg}$	0.024	37	234
피부	최대 $C_{avg}$	0.0096	35	234
부종/삼출	최대 $C_{avg}$	0.081	NR	NR

[1175] LFT, 간 기능 검사; mEFT, 평균 무사건 시간; NR, 도달하지 못함

[1176] 잠재적으로 임상적으로 중요하지만 유의하지 않은 것은 부종/삼출이었다. TEAE 등급  $\geq 1$ 에 유의한 영향을 미치는 공변량에는 자가 면역 매개 독성에 대한 ECOG (0 대  $\geq 1$ ) ( $p=0.007$ , 중간 EFT [mEFT]에 도달하지 않음), 부종/삼출에 대한 인종 영향 (백인 대 비 백인) ( $p=0.035$ , mEFT에 도달하지 않음) 및 신경학적 독성 ( $p=0.042$ , mEFT에 도달하지 않음)이 포함되었다. TEAE 등급  $\geq 3$ 인 경우, cAb 노출에 의한 EFT의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

[1177] 결론

[1178] 통합 PPK 모델을 사용하여, 개별 환자 약물 노출을 확보하고 노출-반응 분석에서 관찰된 안전 효과의 동인으로 사용했다. 데이터는 R/R 림프종 환자의 ADCx25 치료 후 경증 중증의 LFT, 통증 및 피부 관련 독성에 대한 명백한 노출 관련성을 나타냈다. 다양한 투약량 체제에 대한 시간 대 사건을 예측하기 위한 파라메트릭 모델의 개발이 이들 환자의 이익/위험 비율을 최적화하기 위해 계획되어 있다.

## 도면

### 도면1

#### 서열

##### 서열번호 1 (AB12 VH):

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSRYIINWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGVENYA  
QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDFAVYYCARKDWFYWGQGTLVTVSSASTKGP  
SVFPLA

##### 서열번호 2 (AB12 VL):

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF  
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP

##### 서열번호 3 (VH CDR1):

RYIIN

##### 서열번호 4 (VH CDR2):

RIIPILGVENYAQKFQG

##### 서열번호 5 (VH CDR3):

KDWFYD

##### 서열번호 6 (VL CDR1):

RASQSVSSYLA

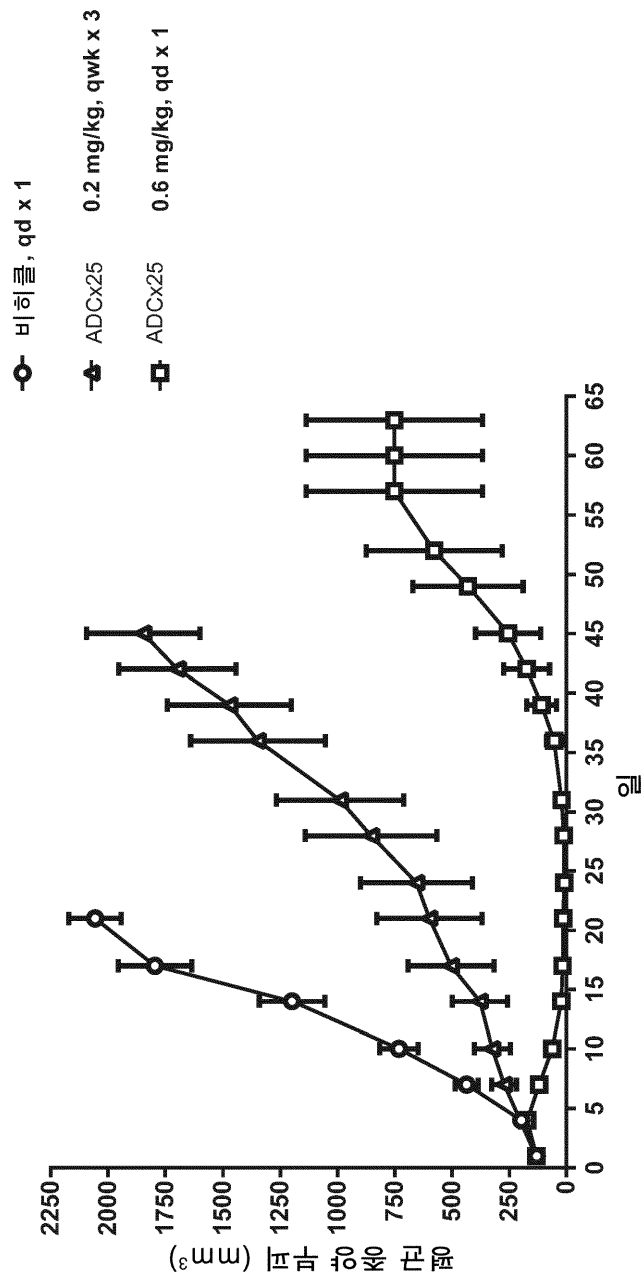
##### 서열번호 7 (VL CDR2):

GASSRAT

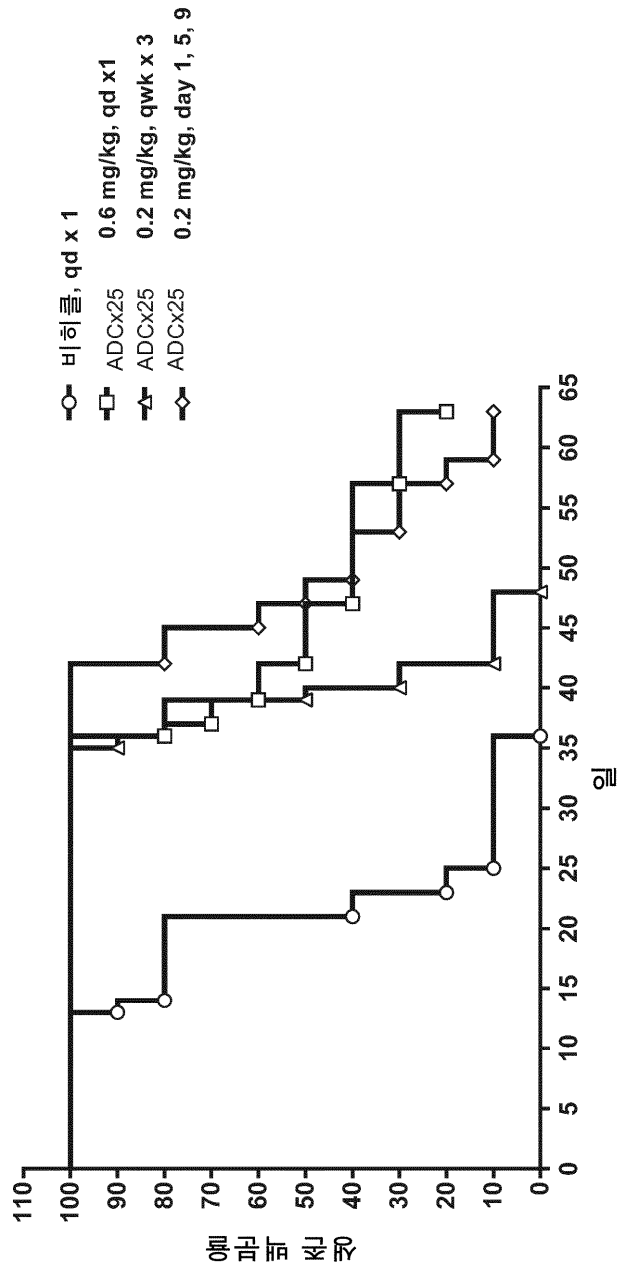
##### 서열번호 8 (VL CDR3):

QQYGSSPLT

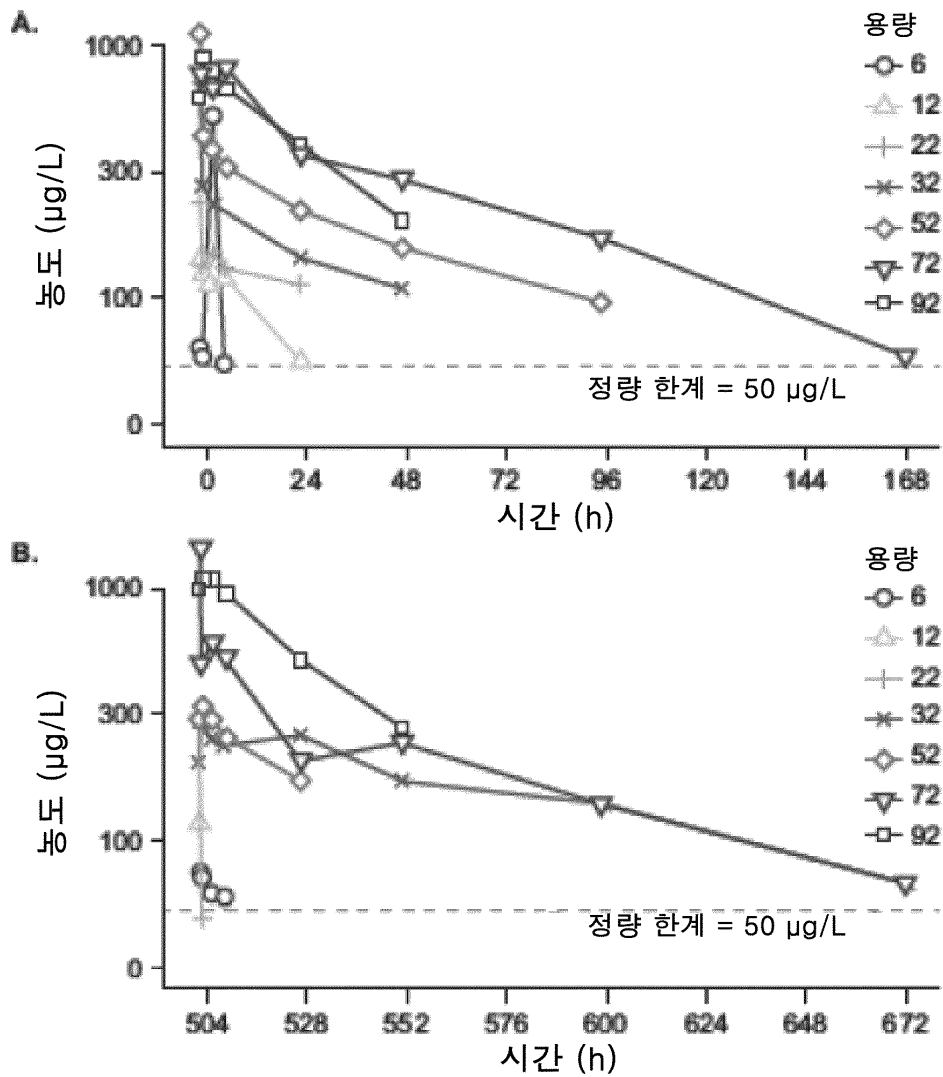
도면2



도면3



도면4



서열목록

- <110> ADC Therapeutics SA
- MedImmune Limited
- <120> DOSAGE REGIMES FOR THE ADMINISTRATION OF AN ANTI-CD25 ADC
- <130> Pi19-B311
- <150> GB1709439.2
- <151> 2017-06-14
- <150> GB1709441.8
- <151> 2017-06-14
- <150> GB1710496.9
- <151> 2017-06-30
- <150> GB1710493.6
- <151> 2017-06-30

<150> GB1720541.0

<151> 2017-12-08

<150> GB1720544.4

<151> 2017-12-08

<150> GB1803298.7

<151> 2018-02-28

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210

> 1

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AB12 VH

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Val Glu Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Lys Asp Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 2

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AB12 VL

<400> 2

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro

115

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1

<400> 3

Arg Tyr Ile Ile Asn

1 5

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2

<400> 4

Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Val Glu Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3

<400> 5

Lys Asp Trp Phe Asp Tyr

1 5

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2

<400> 7

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3

<400> 8

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 9

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain Antibody sequence

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 10

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain antibody sequence

<400> 10

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205  
Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210