



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년08월25일

(11) 등록번호 10-2147533

(24) 등록일자 2020년08월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) **A61P 35/02** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7031150

(22) 출원일자(국제) 2012년04월30일
 심사청구일자 2017년04월28일

(85) 번역문제출일자 2013년11월25일

(65) 공개번호 10-2014-0043350

(43) 공개일자 2014년04월09일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/001857

(87) 국제공개번호 WO 2012/146394
 국제공개일자 2012년11월01일

(30) 우선권주장
 61/479,961 2011년04월28일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
 Andreas Viardot 외, 2010, Blood, 제116권, 초
 록번호 2880*
 WO2007068354 A1
 WO2011051307 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
암젠 리서치 (뮌헨) 게엠베하
 독일, 뮌헨 81477, 쉬타펠지스트라쎄 2

(72) 발명자
나고르젠, 더크
 독일 81477 뮌헨 쉬타펠지스트라쎄 2 암젠 리서치
 (뮌헨) 게엠베하

(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 **잠재적 유해 효과의 위험에 처한 환자에게 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하기 위한 투여
 요법**

(57) 요약

본 발명은 CD19xCD3 이중특이적 항체를 인간 환자에게 투여하는 것에 의해 매개되는 인간 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 평가 (분석)하는 방법에 관한 것으로, 그 방법은 상기 환자의 B 세포 대 T 세포 비를 결정하고, 이때 약 1:5 이하의 비가 상기 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 가리키는 것, 또는 상기 환자의 총 B 세포 수를 결정하고, 이때 말초혈 1 μ l 당 B 세포 약 50개 미만의 총 B 세포 수가 상기 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 가리키는 것을 포함한다. 따라서, 본 발명은 B:T 세포 비가 약 1:5 이하이고/이거나 총 B 세포 수가 말초혈 1 μ l 당 B 세포 약 50개 미만인 인간 환자에게 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하는 방법 (투여 요법)에 관한 것으로, 그 방법은 (a) 제1 용량의 상기 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계; 및 연속적으로 (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계를 포함하고, 이때 상기 제2 용량이 상기 제1 용량을 초과한다. 일부 실시양태에서, 제3 용량의 상기 항체가 제3 기간 동안 투여된다. 이러한 투여 요법은 악성 CD19 양성 림프구를 치료하거나 또는 상기 이중특이적 항체의 투여에 의해 매개되는 유해 효과를 개선시키고/시키거나 예방하는 방법에 적용될 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명의 방법에서 사용될 제약 조성물의 제조를 위한 CD19xCD3 이중특이적 항체의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 방법/투여 요법에서 정의된 바와 같은 제1 용량 및 제2 용량 및 임의적인 제3 용량의 상기 항체를 포함하는 제약 패키지 또는 키트가 또한 개시된다.

명세서

청구범위

청구항 1

CD19xCD3 이중특이적 항체 투여에 의한 치료 결과로서의 잠재적 유해 효과의 위험에 처한 인간 환자를 확인하기 위한 정보를 제공하는 방법이며,

(a) 상기 환자로부터의 말초혈 샘플 중 B 세포 대 T 세포 비 및 총 B 세포 수를 결정하는 단계,

(b) 결정 단계를 기초로 잠재적 유해 효과의 위험에 처한 인간 환자를 확인하는 단계

를 포함하고, 이때 1:8 미만의 B 세포 대 T 세포 비는 상기 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 가리키는 것이고,

상기 환자의 말초혈 1 μl 당 B 세포 40개 미만의 총 B 세포 수는 상기 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험이 더 높은 것을 가리키는 것이고,

상기 환자의 말초혈 1 μl 당 B 세포 40개 이상의 총 B 세포 수는 상기 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험이 더 낮은 것을 가리키는 것이고, 상기 CD19xCD3 이중특이적 항체가 MT103인 방법.

청구항 2

CD19xCD3 이중특이적 항체를 포함하고, 제1항의 방법에 따라 확인된 더 높은 위험의 인간 환자에서 악성 CD19 양성 림프구를 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 CD19xCD3 이중특이적 항체는 제1 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체가 제1 기간 동안 투여되고, 상기 제1 기간은 7일이고, 연속적으로 제2 용량의 상기 항체가 제2 기간 동안 투여되기 위한 것이고, 상기 제2 기간은 21일 또는 49일이고, 상기 제1 용량은 5 또는 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이고, 상기 제2 용량은 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이고, 상기 CD19xCD3 이중특이적 항체는 MT103인 제약 조성물.

청구항 3

CD19xCD3 이중특이적 항체를 포함하고, 제1항의 방법에 따라 확인된 더 낮은 위험의 인간 환자에서 악성 CD19 양성 림프구를 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, CD19xCD3 이중특이적 항체는 적어도 4주 동안 5 내지 75 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 일정한 용량으로 투여되는 것이고, 상기 CD19xCD3 이중특이적 항체는 MT103인 제약 조성물.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 항체의 투여 동안 B 세포 대 T 세포 비 또는 총 B 세포 수 또는 둘 모두를 주기적으로 결정하는 단계를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 이중특이적 항체의 투여가 치료 동안 잠재적 유해 효과에 대한 위험을 감소시키기 위해 B 세포 대 T 세포 비 또는 총 B 세포 수 또는 둘 모두를 주기적으로 결정한 결과를 기초로 조정될 수 있는 것인 제약 조성물.

청구항 6

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 인간 환자가 악성 CD19 양성 림프종 또는 백혈병 세포를 포함하거나 또는 이를 포함하는 것으로 추정되는 것인 제약 조성물.

청구항 7

제2항 또는 제3항에 있어서, 투여 경로가 정맥내인 제약 조성물.

청구항 8

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 유해 효과가 신경학적 반응을 특징으로 하는 것인 제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 신경학적 반응이 혼란, 운동실조, 방향감각 상실, 부전실어증, 실어증, 언어 장애, 소뇌 증상, 진전, 실행증, 발작, 대발작 경련, 마비, 및 균형 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 제약 조성물.

청구항 10

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 인간 환자가 악성 CD19-양성 림프종 또는 백혈병으로 진단된 것인 제약 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 림프종이 무통성 또는 공격성 B 세포 비-호지킨 림프종 (B NHL), 외투 세포 림프종 (MCL) 또는 만성 림프성 백혈병 (CLL)을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 백혈병이 B-계통 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 CD19xCD3 이중특이적 항체를 인간 환자에게 투여하는 것에 의해 매개되는 인간 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 평가 (분석)하는 방법에 관한 것으로, 그 방법은 상기 환자의 B 세포 대 T 세포 비 또는 총 B 세포를 결정하는 것을 포함하고, 이때 약 1:5 이하의 비 또는 말초혈 1 μ l 당 B 세포 약 50개 미만의 총 B 세포 수가 상기 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 가리킨다. 따라서, 본 발명은 B:T 세포 비가 약 1:5 이하이고/이거나 총 B 세포 수가 말초혈 1 μ l 당 B 세포 약 50개 미만인 인간 환자에게 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하는 방법 (투여 요법)에 관한 것으로, 그 방법은 (a) 제1 용량의 상기 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계; 및 연속적으로 (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계를 포함하고, 이때 상기 제2 용량이 상기 제1 용량을 초과한다. 일부 실시양태에서, 임의로 제3 용량의 상기 항체가 제3 기간 동안 또는 제1 및/또는 제2 용량과 동일한 기간 동안 투여된다. 상기 항체의 제3 용량은 상기 제2용량을 초과한다. 이러한 투여 요법은 악성 CD19 양성 림프구를 치료하거나 또는 상기 이중특이적 항체의 투여에 의해 매개되는 유해 효과를 개선시키고/시키거나 예방하는 방법에 적용될 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명의 방법에서 사용될 제약 조성물의 제조를 위한 CD19xCD3 이중특이적 항체의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 방법/투여 요법에서 정의된 바와 같은 제1 용량 및 제2 용량 및 임의적인 제3 용량의 상기 항체를 포함하는 제약 패키지 또는 키트가 또한 개시된다.

배경 기술

[0002] 항체-기반 암 요법은 활성화하기 위해서 암 세포 표면에 단단하게 결합된 표적 항원을 필요로 한다. 표면 표적에 결합함으로써, 항체가 직접적으로, 또는 예를 들어 이중특이적 항체인 경우 세포독성 T 세포를 동원하는 것에 의해 간접적으로 치명적인 신호를 암 세포에 전달할 수 있다. 이상적인 치료 시나리오에서, 표적 항원은 모든 암 세포 상에서는 풍부하게 존재하고 접근가능하며, 정상 세포 상에서는 부재하거나, 차폐되거나 또는 훨씬 더 적게 풍부하다. 이러한 상황은 규정된 양의 항체-기반 치료제가 효과적으로 암 세포를 타격하지만 정상 세포는 남겨두는 치료 창에 대한 기초를 제공한다.

[0003] 다수의 장애, 특히 암을 치료하는 것에서 항체가 효과적인 수단이지만, 이의 투여에 반드시 부작용이 없지는 않다. 유해 효과는 환자의 건강 상태의 가역적 또는 비가역적 변화를 야기할 수 있다. 유해 효과는 해롭거나 바람직하지 않을 수 있기 때문에, 이를 피하는 것이 고도로 바람직하다. 그러나, 약제가 유해 효과를 야기할 수 있다는 것이 공지되어 있더라도, 약제에 뛰어난 이로인 치료 효과가 있거나 또는 심지어 약제가 생명을 구할 수 있기 때문에, 이의 처방 및 투여가 피해질 수 없거나 용인된다.

[0004] 임상 시험에서, 유해 효과 (AE)와 심각한 유해 효과 (SAE)가 일반적으로 구별될 수 있다. 구체적으로, 유해 효과는 유해 사례에 대한 표준 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events) (CTCAE)에 따라 5가지 등급으로 분류될 수 있다. 1등급은 경도 AE에, 2등급은 중등도 AE에, 3등급은 중증 AE에, 4등급은 생명-위협 또는 장애성 AE에 관련되는 한편, 5등급은 AE와 관련된 사망을 의미한다.

[0005] 항체 요법에서 관찰된 유해 효과는 주입-관련 부작용, 예컨대 시토키인 방출 증후군 ("CRS")의 발생이다. CRS와 연관된 것으로 기술된 기타 유해 부작용은 피로, 구토, 빈맥, 고혈압, 등 통증, 뿐만 아니라 중추 신경계 반응 (CNS 반응), 예컨대 발작, 뇌병증, 뇌 부종, 무균성 뇌막염, 및 두통이다.

[0006] 시토키인 방출 및 신경학적 반응은 T 세포 수용체에 결합하는 모노클로날 항체, 뿐만 아니라 T 세포 수용체의 CD3 부분에 결합하는 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체 (블리나투모맷(Blinatumomab) (MT103)으로 칭해짐)으로도 관찰되었다.

[0007] 블리나투모맷 (MT103)은 거의 모든 B 세포 및 B 종양 세포의 표면 상의 CD19에 결합하고, 동반적으로 T 세포를 고용할 수 있으며, 이에 의해 표적 B 세포 또는 B 종양 세포를 사망시키도록 T 세포를 촉발하는, 림프종에 대해

지시된 재조합 이중특이적 단일쇄 CD19xCD3 항체이다. 블리나투모맵은 단일 폴리펩티드 사슬로 조립된 4개의 면역글로불린 가변 도메인으로 이루어진다. 가변 도메인 중 2개는 대부분의 B 세포 및 B 종양 세포 상에서 발현되는 세포 표면 항원인 CD19에 대한 결합 부위를 형성한다. 나머지 2개의 가변 도메인은 T 세포 상의 CD3 복합체에 대한 결합 부위를 형성한다. 블리나투모맵은 신체의 세포독성 또는 세포-파괴 T 세포를 종양 세포를 향하도록 디자인되고, 암 요법에 대한 새로운 치료 접근법을 나타낸다. 블리나투모맵은 현재 임상 시험 중이다.

[0008] 예를 들어 WO 99/54440에 기술된 바와 같이, B-세포 유래 만성 림프성 백혈병 (B-CLL) 환자에게 반복 볼루스 (bolus) 주입으로 적용된 블리나투모맵으로 수행된 기존의 연구에서 유해 효과가 관찰되었다. WO 99/54440의 도 19 및 20에 나타난 바와 같이, 각각 3 μg 및 10 μg 의 언급된 이중특이적 단일쇄 항체의 2회 투여된 20분 주입에 반응하여 TNF, IL-6 및 IL-8 방출이 확인되었고, 이때 각각의 투여 후 시토카인이 방출되었다. 10 μg 의 이중특이적 단일쇄 항체의 투여 후에 최대 시토카인 방출이 관찰되었다. 상승 용량의 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체가 B 세포 악성 종양이 있는 환자에게 볼루스 주입으로 투여된 후속 임상 시험 연구에서, 유해 효과가 또한 관찰되었다. 후향 분석에 따르면, 22명의 환자 중 7명이 혼란, 운동실조, 언어 장애, 또는 방향감각 상실 이 예를 들어 포함되는 초기 신경학적 반응을 나타냈다.

[0009] 이러한 바람직하지 않은 부작용들을 더 잘 관리하도록 노력하기 위해, 볼루스 주입에서 더 긴 기간 동안의 상기 항체의 연속적 정맥내 투여로 전환되었다는 점에서 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체의 투여 방식이 변화되었다. 문헌 [Bargou et al., Science 321 (2008): 974-7]에 나타난 바와 같이, 4주에 걸쳐 비-호지킨 림프종 환자에게 연속적으로 투여된 0.005 mg/m²/일만큼 낮은 용량이 혈액 내의 림프종 표적 세포의 제거에 이르렀다. 부분적 종양 퇴행 및 완전한 종양 퇴행이 0.015 mg/m²/일의 용량 수준에서 최초로 관찰되었고, 0.06 mg/m²/일의 용량 수준으로 치료된 환자 7명 모두가 종양 퇴행을 경험하였다 (상기 언급된 문헌 [Bargou et al.]). CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체는 골수 및 간으로부터의 종양 세포 소거에 또한 이르렀다. 그러나, 이러한 (여전히 진행 중인) 연구에서 혈액-세포 유래 암의 치료에서의 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체 양식의 치료 효능에 대한 개념의 임상적인 증거가 확립되었지만, 상기 언급된 임상 시험 과정에서 신경학적 반응이 확인되었다. 따라서, 블리나투모맵이 비-호지킨 림프종 (NHL), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 만성 림프성 백혈병 (CLL) 및/또는 외투 세포 림프종을 치료하기 위한 매우 유망한 후보 약제이기 때문에, 치료를 필요로 하는 환자를 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체로 치료하는 것에서 바람직하지 않은 부작용을 감소시키거나 심지어 완전히 피하는 것이 고도로 바람직하다.

[0010] 명백하게, 신경학적 반응이 포함되는 CNS (신경학적) 반응을 야기하지 않는 CD19xCD3 항체-기반 요법을 디자인 하는 것이 어렵거나, 또는, 다르게 표현하면, 환자 내성이 증가된, 즉 바람직하지 않은 유해 효과, 예컨대 CNS 반응이 감소되거나 심지어 없는 CD19xCD13 항체-기반 의학 요법을 제공하는 것이 바람직하다.

[0011] T 세포 집단의 더욱 점진적인 활성화를 허용하는 제약 수단 및 방법 (WO 2007/068354 참조)이 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체로 치료된 환자에서 유의한 유해 부작용을 피하는 것을 이미 도왔지만, 특히 5 내지 10 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ (즉 24시간)을 초과하는 용량의 항체가 투여된 경우에, 불행하게도 이러한 수단에 의해 신경학적 반응을 예방할 수 없었다.

발명의 내용

[0012] 따라서, 본 발명의 기초를 이루는 기술적인 문제는 상기 문제를 극복하기 위한 투여 요법 및 방법을 고안하기 위해 환자에게 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하는 것에 의해 매개되는 인간 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 평가하는 방법을 제공하는 것이었다.

[0013] 본 발명은 이러한 요구를 다루고, 따라서 CD19xCD3 이중특이적 항체를 인간 환자에게 투여하는 방법, 뿐만 아니라 투여 요법에 관한 실시양태를 제공한다.

[0014] 이러한 실시양태들이 본원에서 특성화 및 기술되고, 청구항에서 반영된다.

[0015] 본원에서 사용되는 경우에, 단수 형태의 관사("a", "an", 및 "the")는 문맥에서 명확하게 달리 지시되지 않는 한 복수형 언급을 포함한다는 것을 주지하여야 한다. 따라서, 예를 들어, "시약(a reagent)"에 대한 언급은 상이한 시약들 중 하나 이상을 포함하고, "방법(the method)"에 대한 언급은 본원에 기술된 방법에 대해 변형 또는 치환될 수 있는 당업자에게 공지된 등가의 단계 및 방법에 대한 언급을 포함한다.

[0016] 본 개시내용에서 인용된 모든 간행물 및 특허는 전문이 참고로 포함된다. 참고로 포함된 자료가 본 명세서와 모순되거나 일치하지 않는 경우, 본 명세서가 임의의 이같은 자료를 대체할 것이다. 달리 지시되지 않는 한,

일련의 요소들에 선행하는 "적어도"라는 용어는 일련의 모든 요소를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 당업자는 일상적인 일련 실험을 사용하여, 본원에 기술된 발명의 특정 실시양태들에 대한 다수의 등가물을 인지할 것이거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이같은 등가물들은 본 발명에 포함되도록 의도된다.

- [0017] 본 명세서 및 이어지는 청구항에 걸쳐, 문맥에서 달리 요구되지 않는 한, "포함한다"라는 단어 및 변형, 예컨대 "포함하는"은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 군의 포함을 의미하지만, 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 군의 배제를 의미하지는 않는 것으로 이해될 것이다.
- [0018] 여러 문헌이 본 명세서의 본문에 걸쳐서 인용된다. 각각의 본원에 인용된 문헌 (모든 특허, 특허 출원, 과학 간행물, 제조사의 명세서, 설명서 등)은, 상기에서든 또는 하기에서든, 전문이 본원에 참고로 포함된다. 본원에서의 어떠한 것도 본 발명이 종래 발명에 의해 이같은 개시내용을 선행하는 자격이 없음을 시인하는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0019] 항체 (CD19xCD3 이중특이적 항체가 또한 포함됨)로 관찰된 유해 사례, 특히 신경학적 반응이 포함되는 CNS 사례를 고려하여, 본원에서 제공되는 바와 같은 투여 요법에 따라 투여된다면 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체가 환자가 이를 견디도록 투여될 수 있다는 발견은 확실히 주목할 만하다.
- [0020] 구체적으로, 본 발명자들은 환자의 B:T 세포 비가 약 1:5 이하이거나 또는 총 B 세포 수가 말초혈 1 μ l 당 B 세포 약 50개 미만이면, CD19xCD3 이중특이적 항체가 투여된 환자가 CNS 사례와 마주쳤음을 관찰하였다. 따라서, 본 발명은 낮은 B:T 세포 비 또는 낮은 총 B 세포 수를, 백혈병 및 림프종에서 발생하는 악성 CD19 양성 림프구의 치료에서의 신경학적 반응이 포함되는 유해 효과의 발생에 대한 잠재적인 고위험 인자로서 최초로 확립한다 (실시예 2, 3 및 4 참조).
- [0021] 특히, 본 출원의 발명자들은 말초혈 내의 B:T 세포 비가 낮거나 총 B 세포 수가 낮은 비-호지킨 림프종 (NHL) 환자 및 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 환자가 초기 신경학적 반응의 발달에 대한 위험이 증가되어 있다는 것을 관찰하였다. 이러한 신경학적 반응은 주로 CD19xCD13 이중특이적 항체로의 치료 첫날(들) 동안 발생한다. 특히, 대다수의 신경학적 반응이 치료를 시작하고 나서 약 12 내지 120시간 후에 발생하였다. 이러한 신경학적 반응은 일시적이었고, 충분히 가역적이었으며, 치료를 정지하고 나서 3 내지 72시간 이내에 후유증 없이 해소되었다. 본 발명자들은 CD19xCD3 이중특이적 항체를 사용하는 다양한 임상 시험 연구에서 이러한 뜻밖의 결과를 관찰하였다:
- [0022] "단기" (볼루스) 주입 시험을 보면, 22명의 환자 중 7명에 초기 신경학적 반응이 있었다. 이러한 7명의 환자들 중 6명이 치료 전에 B:T 세포 비가 낮았고, 즉, B:T 세포 비가 약 1:5 이하였다. 신경학적 반응이 없는 나머지 15명의 환자 중에서는, 1명의 환자만 B:T 세포 비가 낮았다.
- [0023] NHL 임상 시험 (상기 인용된 문헌 [Bargou et al.] 참조)에서, 2008년 8월까지 총 39명의 환자가 치료되었다. 이러한 시점에, CD19xCD3 이중특이적 항체 치료의 영구적인 중단에 이른 신경학적 반응이 있는 모든 환자가 B:T 세포 비가 낮았음 (즉, 1:5 미만의 B:T 세포 비 역치)이 확인되었다. 특히, B:T 세포 비가 낮은 10명의 환자에서 5회의 신경학적 반응이 관찰된 한편 (5/10), B:T 세포 비가 높은 (즉, B:T 세포 비가 1:5을 초과하는) 환자는 CD19xCD3 이중특이적 항체 치료의 영구적인 중단에 이를 신경학적 반응이 없었다 (0/29).
- [0024] 그 후, 개괄 이론을 전향적으로 분석하고 위험이 증가되어 있는 환자에 대한 경감 단계를 구체적으로 확인하기 위해, B:T 세포 비가 낮고/낮거나 총 B 세포 수가 더 낮은, 즉 초기 신경학적 반응에 대한 위험이 증가되어 있는 환자에 대한 특정 코호트(cohort)를 확립하였다.
- [0025] 고위험 환자에 대한 이러한 별도의 코호트를 확립한 이후에, 8명의 NHL 환자를 전향적으로 치료하였다 (2009년 7월의 데이터): B:T 세포 비가 낮은 6명의 환자, B:T 세포 비가 높은 2명의 환자. 또 다시, B:T 세포 비가 높은 환자는 신경학적 반응이 없었던 한편, B:T 세포 비가 낮은 6명의 환자 중 3명은 신경학적 반응이 있어서, 치료 중단에 이르렀다. 요약하면, 69명의 NHL 환자 (B-세포 만성 림프성 백혈병 (CLL) 및 외투 세포 림프종 (MCL)이 포함됨)가 볼루스 주입 및 연속 주입 양쪽으로 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료되었다: B:T 세포 비가 낮은 환자의 61%에서 신경학적 반응이 관찰되었다. 반면에, B:T 세포 비가 높은 환자의 2%만 이같은 유해 사례를 나타냈다 (하기의 실시예 참조).
- [0026] 또다른 임상 시험 II상 연구에서, 15 μ g의 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체/환자 체표면적 m^2 /일을 적어도 4주 동안 연속 주입에 의해 성인 ALL 환자에게 투여하였다. B:T 세포 비가 1:5 미만인 고위험군의 11명의 ALL 환자 중 1명이 신경학적 반응을 나타내어, 치료 중단에 이르렀다. 대조적으로, B:T 세포 비가 1:5를 초과하는 저위

험군의 6명의 환자는 신경학적 반응을 나타내지 않았다.

- [0027] 또한, 39명의 NHL 환자의 후향 분석에서, 1:5 내지 1:10 이하의 말초혈에서의 기준선 B 세포 대 T 세포 (B:T) 비가 신경학적 AE의 후속 발생에 대한 유일한 예측 인자로서 확인되었다. 그 후, 예측값이 8명의 추가적인 환자에서 전향적으로 확증되었다 (실시예 1 참조).
- [0028] 이러한 데이터로, 낮은 B:T 세포 비, 즉, 약 1:5 이하의 B:T 세포 비가 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료된 환자에서 백혈병 및 림프종, 예컨대 NHL, MCL, CLL 및 ALL에서 발생하는 악성 CD19 양성 림프구의 치료에서 신경학적 반응이 포함되는 유해 효과가 발생하는 것에 대한 잠재적인 고위험 인자로서 확립된다 (실시예 1 및 4 참조).
- [0029] B:T 세포 비를 환자에서의 CNS 사례의 예언물로서 이용하는 것에 더하여, 말초혈 내의 최초 총 B 세포 수가 또한 CNS 사례의 양호한 예언물이라는 것이 결정되었다. 계속적인 임상 시험에서, 블리나투모맵으로의 치료를 받고 있는 총 89명의 환자 (70명의 NHL 환자 및 19명의 ALL 환자)를 평가하였다. 이러한 89명의 환자 중에서, 19명의 환자에서 CNS 사례로 인해 블리나투모맵으로의 치료가 영구적으로 중단되었고, 개별적인 환자에서의 말초혈 1 μ l 당 B 세포 약 50개 미만의 낮은 B 세포 수가 CNS 사례에 대해 감수성인 환자를 확인하는데 유용하였고, 낮은 B:T 세포 비와 상관되었다.
- [0030] 더욱 구체적으로, 모든 평가가능한 환자를 이들의 말초혈 내의 개별적인 최초 B 세포 수의 중앙값 (중앙값 42.5 개/ μ l)에 의해 분석했을 때, 이러한 중앙값 미만의 44명의 환자 중 16명에 CNS 사례가 있었던 한편 (36.4%), 이러한 중앙값을 초과하는 44명의 환자 중 3명에 CNS 사례가 있었다 (6.8%); 중요하게는, 이러한 중앙값을 나타낸 환자 1명은 CNS 사례가 없었다.
- [0031] 이러한 데이터의 추가적인 분석은 최초 총 B 세포 수를 기초로 하는, 블리나투모맵 치료의 영구적인 중단에 이르는 CNS 사례의 위험에 처한 환자를 분리하기 위한 사용가능한 차단값을 제공한다. 이러한 데이터를 고려하여, 35개/ μ l 미만의 총 B 세포 수로 낮은 B 세포 수 (<35개/ μ l)의 40명의 환자 중 16명이 CNS 사례를 나타낸 한편 (35.6%), 높은 B 세포 수 (>35개/ μ l)의 49명의 환자 중 3명이 CNS 사례를 나타냈음 (6.1%)이 확인된다는 것이 결정되었다.
- [0032] 중요하게는, 총 B 세포 수가 높은 군 내의 CNS 사례가 있는 3명의 환자 모두가 대다수의 다른 환자로부터 이들을 구별해 내는 세부사항이 있었다. 예를 들어, 2명의 환자는 출발 용량으로서 MTD를 초과하는 것으로 결정된 90 μ g/m²/일의 최고 용량을 받았고, 세 번째 환자는 블리나투모맵의 중단 및 재시작 후에 치료를 중단하였다 (이는 새로운 치료 사이클로 간주되지 않았고, 따라서 재시작 전의 B 세포 수가 아니라 최초 B 세포 수를 사용하였다). 재시작 전의 총 B 세포 수가 사용되었다면, 이러한 환자는 B 세포 수가 35개/ μ l 미만인 환자 군 내에 또한 속했을 것이었다.
- [0033] 유사하게, 유해 효과의 위험을 평가하기 위해 약 50개/마이크로리터 (50개/ μ l)의 B 세포 수에 대한 차단값을 고려하는 것이 차단값으로서의 중앙값과 거의 동일하다; 즉: 낮은 B 세포 수 (<50개/ μ l)의 45명의 환자 중 16명이 CNS 사례를 나타낸 한편 (40.0%), 높은 B 세포 수 (>50개/ μ l)의 44명의 환자 중 3명이 CNS 사례를 나타냈다 (6.7%). 이러한 정보의 요약에 대해 도 1을 참조한다.
- [0034] 유사하게, 블리나투모맵 치료를 시작하기 전의 중앙값 총 B 세포 수는 영구적인 중단에 이르는 CNS 사례가 없는 모든 환자에 대해 113.25개/ μ l이었고, 이같은 CNS 사례가 있는 모든 환자에 대해 1.12개/ μ l였다.
- [0035] 그러므로, 치료 시작 전의 낮은 말초 B 세포 수는 블리나투모맵 치료의 영구적인 중단에 이르는 CNS 사례의 발생에 대한 양호한 예언물이고, 반대로 치료 시작 전의 높은 말초 총 B 세포 수는 블리나투모맵 치료의 영구적인 중단에 이르는 CNS 사례의 발생 감소에 대한 양호한 예언물이다 (CD19xCD3 이중특이적 항체를 적용하는 2가지 임상 연구로부터의 데이터를 나타내는 도 2A 및 2B 참조). 40-50개/ μ l 미만의 낮은 총 B 세포 수는 약 1:8-1:9 미만의 낮은 B:T 세포 비와 잘 상관되고, 블리나투모맵으로의 치료 동안의 CNS 사례 발생에 대한 위험에 처한 환자를 가리킨다.
- [0036] 따라서, 본 발명의 목적은 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료될 때 유해 효과를 앓을 위험에 처할 수 있는 환자를 확인하는 것을 허용하는 방법을 제공하는 것이었다. 유해 효과를 앓을 위험에 처한 환자의 확인이 CD19xCD3 이중특이적 항체의 투여 요법을 조정하는 것을 허용하기 때문에, 이러한 방법은 약물 순응도를 개선할 것이다. 실제로, 본 발명자들은 약 1:5 이하의 B:T 세포 비 및/또는 B 세포 약 50개/말초혈 μ l 미만의 총 B 세포 수가 CD19xCD3 이중특이적 항체로의 치료에서 유해 효과를 앓는 것에 대한 잠재적인 위험 인자일 수 있다는 이들의 발견을 적용하였고, 따라서 이러한 유해 효과를 예방하고/하거나 개선시키도록 의도되는 투여 요법을 개발하였

다.

- [0037] 따라서, 제1 측면에서, 본 발명은 CD19xCD3 이중특이적 항체를 인간 환자에게 투여하는 것에 의해 매개되는 인간 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 평가 (분석)하는 방법으로서, 상기 환자로부터의 샘플에서 환자의 B 세포 대 T 세포 비를 결정하는 것을 포함하고, 이때 약 1:5 이하의 비 또는 B 세포 약 50개/말초혈 μl 미만의 총 B 세포 수가 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 가리키는 것인 방법을 제공한다. 반면에, 1:5를 초과하는 비 및/또는 B 세포 약 50개/말초혈 μl 초과의 총 B 세포 수는 상기 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험 감소를 가리킨다. 따라서, 본 발명의 방법은 환자를 저위험 및 고위험 환자로 "균으로 나누는 것"을 허용한다. 위험군에 따라, 본원에 기술된 바와 같이, 환자-맞춤식 치료 요법이 적용되어야 한다.
- [0038] "위험을 평가 (분석)함"은 본 발명의 제1 측면의 방법이 환자가 유해 효과와 마주칠 가망 또는 가능성이 더 높은지 또는 더 낮은지 여부 (즉, 각각 위험 증가 또는 감소)를 평가 또는 분석하는 것을 목표로 한다는 것을 의미한다. 따라서, 일반적으로 공지된 바와 같이, 위험은 환자가 유해 효과와 마주칠지 또는 그렇지 않을지를 반드시 의미하지는 않는다.
- [0039] 본 발명에서, 환자의 B:T 세포 비가 약 1:5 이하이고/이거나 총 B 세포 수가 B 세포 약 50개/말초혈 μl 미만이면, 상기 환자는 잠재적 유해 효과 (유해 효과의 개시가 또한 포함됨)의 위험이 증가되어 있는 한편 (위험 증가에 처한 한편), B:T 세포 비가 1:5를 초과하고/하거나 총 B 세포 수가 B 세포 약 50개/말초혈 μl 초과인 환자는 잠재적 유해 효과 (유해 효과의 개시가 또한 포함됨)의 위험이 없거나 (위험에 처해 있지 않거나) 또는 이러한 위험이 감소되어 있다 (위험 감소에 처한다).
- [0040] 따라서, 약 1:5 이하의 B:T 세포 비는 유해 효과의 위험을 가리키는 한편, 1:5 초과의 B:T 세포 비는 유해 효과의 위험을 가리키지 않는다. 유사하게, B 세포 약 50개/말초혈 μl 미만의 총 B 세포 수는 유해 효과의 위험을 가리키는 한편, B 세포 50개/말초혈 μl 초과의 총 B 세포 수는 유해 효과의 위험을 가리키지 않는다.
- [0041] 따라서, 본 발명의 제1 측면의 방법의 문맥에서 사용되는 경우의 "~을 가리키는"이라는 용어는 B:T 세포 비가 약 1:5 이하이고/이거나 총 B 세포 수가 B 세포 약 50개/말초혈 μl 미만이면 환자의 잠재적 유해 효과의 위험이 증가되었거나 또는 B:T 세포 비가 1:5 초과이고/이거나 총 B 세포 수가 B 세포 50개/말초혈 μl 초과이면 환자의 잠재적 유해 효과의 위험이 감소되었음을 의미한다.
- [0042] "유해 효과"는 CD19xCD3 이중특이적 항체로의 환자 치료에서 약제로부터 초래되는 해롭고 바람직하지 않은 효과이다. 유해 효과는 "부작용"으로 칭해질 수도 있다. 일부 유해 효과는 치료를 시작할 때, 증가시킬 때 또는 중단할 때만 발생한다. 본 발명자들은 CD19xCD3 이중특이적 항체로의 환자 치료에서 나타난 유해 효과가 치료를 시작하고 나서 약 12 내지 120시간 후에 발생하였고, 가역적이라는 것을 관찰하였다.
- [0043] 유해 효과는 의학적 합병증을 야기할 수 있다. 본 발명자들은 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료된 환자에서 신경학적 반응을 관찰하였다. 이러한 신경학적 반응들은, 정지되거나 피해질 수 없다면, CD19xCD3 이중특이적 항체 치료와의 비-순응에 이른다.
- [0044] 그러나, 본원에서 언급된 바와 같이, 본 발명자들은 B:T 세포 비 및/또는 총 B 세포 수가 환자가 잠재적인 유해 부작용의 위험에 처해 있는지 또는 그렇지 않은지 여부에 관한 지표임을 발견하였다. 구체적으로, 약 1:5 이하의 B:T 세포 비 및/또는 B 세포 약 50개/말초혈 μl 미만의 총 B 세포 수는 환자가 잠재적인 부작용의 위험에 처해 있다는 지표인 한편, 약 1:5 초과의 B:T 세포 비 및/또는 B 세포 약 50개/말초혈 μl 초과의 총 B 세포 수는 환자가 잠재적인 부작용의 위험이 없거나 적어도 잠재적인 부작용의 위험이 감소되었다는 지표이다.
- [0045] 앞서 언급된 바와 같이, 본 발명의 제1 측면의 방법은 유해 효과의 위험을 평가 (분석)하기 위한 것이고, 가망 또는 가능성의 평가/분석을 포함한다. 따라서, 유해 효과의 문맥에서 사용되는 경우의 "잠재적"이라는 용어는, 환자의 B:T 세포 비가 약 1:5 이하일 수 있고/있거나 총 B 세포 수가 B 세포 약 50개/말초혈 μl 미만일 수 있더라도, 상기 환자가 반드시 유해 효과와 마주쳐야 하지는 않다는 것을 의미한다.
- [0046] 마찬가지로, 환자의 B:T 세포 비가 약 1:5를 초과하거나 총 B 세포 수가 B 세포 약 50개/말초혈 μl 초과일 수 있더라도, 상기 환자가 반드시 유해 효과와 마주치지 않아야 하지는 않다. 따라서, "잠재적"이라는 용어는 본 발명의 제1 측면의 방법이 환자가 유해 효과와 마주칠 수 있는지 또는 그렇지 않은지에 관한 예측을 제공하지만, 자명한 바와 같이, B:T 세포 비 또는 총 B 세포 수와는 별도로 성별, 연령, 체중, 영양 상태, 건강 상태, 사전 투여 등과 같은 개별적인 인자들이 환자가 유해 효과와 마주칠 것인지 또는 그렇지 않은지 여부에 관해 영향을 미칠 수 있기 때문에, 100% 안전한 예측을 제공할 수는 없다는 것을 의미한다.

- [0047] 본 발명에 따르면, 유해 효과는 바람직하게는 신경학적 반응 (때때로 본원에서 "CNS 반응" 또는 "CNS 사례"로도 지칭되고, 이러한 이유로 이러한 용어들은 동등하게 사용될 수 있음)을 특징으로 한다. 상기 신경학적 반응은 바람직하게는 혼란, 운동실조, 방향감각 상실, 부전실어증, 실어증, 언어 장애, 소뇌 증상, 진전, 실행증, 발작, 대발작 경련, 마비, 및 균형 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이다.
- [0048] 유해 효과의 정도를, 예를 들어, NCI의 유해 사례에 대한 표준 용어 기준 v3.0 (CTCAE) (공개일: 2003년 12월 12일)에 따라 등급으로 측정할 수 있다. 등급은 유해 효과의 중증도를 지칭한다. CTCAE v3.0은 각각의 유해 효과의 중증도의 독특한 임상적 설명으로 등급 1 내지 5를 나타낸다:
- [0049] 1등급: 경도 유해 효과
- [0050] 2등급: 중등도 유해 효과
- [0051] 3등급: 중증 유해 효과
- [0052] 4등급: 생명-위협 또는 장애성 유해 효과
- [0053] 5등급: 환자 사망.
- [0054] "환자"는 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료될 또는 치료되는 인간 개체이다. 본 발명에 따르면, 환자는 악성 CD19 양성 림프구 (특히 B 세포)를 포함하는 것으로 추측/추정되거나 또는 이미 이를 포함한다. 후자의 경우에, 상기 환자는 이같은 세포를 포함하는 것으로 이미 진단되었다. 이러한 악성 CD19 양성 림프구 (특히 B 세포)는 백혈병 및/또는 림프종이 발달 중이고/이거나 이를 앓고 있는 환자 내에 존재한다. 본 발명에 따르면, 따라서 환자는 악성 CD19 양성 림프구의 치료를 필요로 한다. 바람직하게는, CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료될 또는 치료되는 환자는 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 제1 측면의 방법에 따라 진단된다 (또는 진단되었다).
- [0055] 본원에 기술된 바와 같이 환자의 총 B 세포 수가 말초혈 1 μ l 당 B 세포 50개 미만이면, 환자가 때때로 본원에서 "고위험 환자"로 칭해질 수 있다. 유사하게, 본원에 기술된 바와 같이 환자의 총 B 세포 수가 말초혈 1 μ l 당 B 세포 50개 초과이면, 환자가 때때로 본원에서 "저위험 환자"로 칭해질 수 있다.
- [0056] 본 발명의 제1 측면의 방법의 문맥에서 사용되는 경우의 "~에 의해 매개되는"은 환자가 마주칠 수 있는 또는 마주치지 않을 수 있는 유해 효과가 CD19xCD3 이중특이적 항체의 투여에 의해 야기된다는 것을 의미한다. 달리 말하면, CD19xCD3 항체가 환자에서 잠재적 유해 효과를 야기할 수 있는 원인 물질이다.
- [0057] 투여는 볼루스 투여 또는 연속 투여의 형태일 수 있고, 연속 투여가 바람직하다.
- [0058] 본 발명에 따르면, "샘플"이라는 용어는 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 또는 이의 일부분을 함유하는 인간 환자로부터 수득된 임의의 생물학적 샘플을 의미한다. 생물학적 샘플에는 악성 CD19 양성 림프구에 대해 발견된 조직 공급원 및 체액 (예컨대 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 타액, 활액 및 척수액)이 포함된다. 환자로부터 조직 생검 및 체액을 수득하는 방법이 업계에 주지되어 있다. 일반적으로, 말초혈 단핵 세포 (PBMC), 특히 B 세포 및 T 세포를 포함하는 생물학적 샘플이 공급원으로서 바람직하다. 바람직하게는 인간 환자의 말초혈로부터 말초혈 단핵 세포 (PBMC), 특히 B 세포 및 T 세포를 포함하는 샘플이 취해진다.
- [0059] 기타 바람직한 샘플은 전혈, 혈청, 혈장 또는 활액이고, 혈장 또는 혈청이 가장 바람직하다. 그러나, 인간 환자의 말초혈로부터의 샘플이 특히 바람직하다.
- [0060] 본원에서 사용되는 바와 같은 "B:T 세포 비"는 B 세포 수와 T 세포 수의 비를 지칭한다. 바람직하게는 이는 인간 환자로부터 취해진 샘플에서 결정된다. 바람직하게는, 인간 환자의 말초혈로부터 샘플이 취해진다. 예를 들어 말초혈 샘플 중 B 또는 T 세포의 수를 업계에서 일반적으로 적용되는 임의의 수단, 예를 들어, FACS 분석에 의해 결정할 수 있다.
- [0061] 본 발명에 따라 치료된 환자 집단의 B:T 세포 비는 바람직하게는 약 1:5 이하이고, 약 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:20, 1:100, 1:200, 1:400, 1:500, 1:1000, 1:2000, 1:3000, 1:4000, 1:5000 또는 심지어 이보다 낮은 값의 B:T 세포 비가 이에 포함되며, 약 1:8, 1:9, 1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:1000 미만이 상기 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 가리킨다.
- [0062] "B:T 세포 비를 결정함"은 하기의 단계들을 포함한다:
- [0063] (a) 환자로부터의 샘플, 바람직하게는 환자의 말초혈 샘플에서 총 B 세포 수를 결정하는 단계;

- [0064] (b) 환자로부터의 샘플, 바람직하게는 환자의 말초혈 샘플에서 총 T 세포 수를 결정하는 단계; 및
- [0065] (c) B:T 세포 비를 획득하기 위해 단계 (a)의 B 세포 수 및 단계 (b)의 T 세포 수의 비를 계산하는 단계.
- [0066] 중요하게는, 낮은 B:T 세포 비는 높은 T:B 비로 또한 나타날 수 있고, 반대도 가능하다. 따라서, 그러면 낮은 B:T 세포 비에 대해 본원에서 제공되는 비가 역전되어야 할 것이다.
- [0067] 대조적으로, 약 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1 또는 이를 초과하는 값보다 높은 B:T 세포 비를 포함하여 약 1:5를 초과하는 B:T 세포 비를 나타내는 환자는 CD19xCD3 이중특이적 항체의 투여 시 잠재적 유해 효과를 앓을 위험이 감소되어 있다. 따라서, 이러한 환자는 T 세포와 비교하여 B 세포의 수가 더 높고, CNS 사례에 대한 위험에 처한 환자와 비교하여 B 세포 수가 더 높다.
- [0068] 본원에서 사용되는 바와 같은 "총 B 세포 수"는 환자 내의 B 세포의 수를 지칭한다. 바람직하게는 이는 인간 환자로부터 취해진 샘플에서 결정된다. 바람직하게는, 인간 환자의 말초혈로부터 샘플이 취해진다. 예를 들어 말초혈 샘플 중 B 세포의 수를 업계에서 일반적으로 적용되는 임의의 수단, 예를 들어, FACS 분석에 의해 결정할 수 있고, 이는 말초혈 1 μ l 당 B 세포의 총 개수로 제공된다.
- [0069] 환자 내의 총 B 세포 수는 바람직하게는 B 세포 약 50개/말초혈 μ l 이상이고, 말초혈 1 μ l 당 약 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115개 또는 이를 초과하는 개수의 총 B 세포 수가 바람직하다.
- [0070] 일반적으로, CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료되는 경우 환자에 대한 유해 효과의 위험이 더 낮은 것을 가리키는 것으로서, 바람직한 최소 총 B 세포 수는 말초혈 1 μ l 당 바람직하게는 총 B 세포 50개 초과, 더욱 바람직하게는 총 B 세포 40, 41, 또는 42개 초과, 더욱 더 바람직하게는 총 B 세포 35개 초과이어야 한다.
- [0071] 일반적으로, CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료되는 경우 환자에 대한 유해 효과의 위험이 더 높은 것을 가리키는 것으로서, 환자 내의 총 B 세포 수는 바람직하게는 말초혈 1 μ l 당 총 B 세포 50개 미만, 더욱 바람직하게는 말초혈 1 μ l 당 총 B 세포 42, 41 또는 40개 미만, 더욱더 바람직하게는 말초혈 1 μ l 당 총 B 세포 35개 미만이다.
- [0072] 고위험 환자에 대한 차단값이 예를 들어 말초혈 1 μ l 당 B 세포 50 또는 40개 미만에서 말초혈 1 μ l 당 B 세포 35개 미만으로 조정되고, 이때 말초혈 1 μ l 당 B 세포 35개 미만이 더 높은 유해 효과 위험을 가리키면, 저위험 환자에 대한 차단값은 이에 따라 예를 들어 말초혈 1 μ l 당 B 세포 50 또는 40개 초과에서 말초혈 1 μ l 당 B 세포 35개 초과로 조정되고, 이때 말초혈 1 μ l 당 B 세포 35개 초과가 더 낮은 유해 효과 위험을 가리킨다.
- [0073] 따라서, 본 발명은 CD19xCD3 이중특이적 항체를 인간 환자에게 투여하는 것에 의해 매개되는 인간 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 평가 (분석)하는 방법으로서, 상기 환자로부터의 샘플에서 환자의 B 세포 대 T 세포 비를 결정하고, 이때 약 1:5를 초과하는 비 또는 B 세포 약 50개/말초혈 μ l 초과의 총 B 세포 수가 환자에 대한 잠재적 유해 효과 위험의 감소를 가리키는 것인 방법을 또한 구상한다.
- [0074] 잠재적 유해 효과의 위험이 감소된 것으로 평가된 환자는 반드시 본원에 기술된 2단계 또는 3단계 치료 요법에 적용되어야 하지 않는다. 따라서, 이러한 저위험 환자는 정상적인 방식으로 치료될 수 있고, 즉, 낮은 용량으로 시작하여 경시적으로 용량을 증가시키는 것이 반드시 필요하지 않다. 이러한 저위험 환자는 이미 제2 용량으로 치료될 수 있고, 임의로 본원에 기술된 바와 같은 제3 용량이 이어질 수 있다.
- [0075] 그러나, 본원에 기술된 바와 같은 B 세포 수에 따라, 요법 동안 모니터링할 때 이러한 저위험 환자가 고위험 환자로 분류될 수 있고, 따라서 고위험 환자에 대한 본원에 기술된 바와 같은 치료 요법에 적용되어야 할 수 있다.
- [0076] B:T 세포 비가 약 1:5 이하이고/이거나 총 B 세포 수가 B 세포 약 50개/말초혈 μ l 미만인 환자가 증가된 잠재적 유해 효과의 위험에 처해 있다는 것을 관찰하고, 본 발명자들은 이러한 환자들을 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료하는 것을 허용하는 개념을 개발하였다. 이를 염두에 두고, 이같은 고위험 환자의 T 세포가 수일 동안 저용량 항체의 투여에 의해 예비-순응되거나 또는 부분적으로 활성화되어야 하고, 그 후에 용량이 상승될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 시간 단위 당 제공되는 용량의 유의한 감소가 고위험 환자에서 상기 항체에 대한 내성을 잠재적으로 증가시키는 것으로 확인되었다. 본질적으로, 본 발명자들은 CD19xCD3 이중특이적 항체로의 요법 전에 환자를 CD19xCD3 이중특이적 항체에 "순응"시키는 것이 바람직하지 않은 유해 효과 (특히, 원치 않는

신경학적 반응)를 피하는데 이롭다는 것을 발견하였다 (실시예 6 및 7 참조).

- [0077] 따라서, 제2 측면에서, 본 발명은 B:T 세포 비가 약 1:5 이하이고/이거나 총 B 세포 수가 B 세포 50개/말초혈 μ l 미만인 인간 환자에게 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하는 방법 (투여 요법)으로서,
- [0078] (a) 제1 용량의 상기 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계; 및 연속적으로
- [0079] (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계
- [0080] 를 포함하고, 이때 상기 제2 용량이 상기 제1 용량을 초과하는 것인 투여 방법 (투여 요법)에 관한 것이다
- [0081] 추가적인 실시양태에서, 본 발명은 CD19xCD3 이중특이적 항체 투여에 의한 치료 결과로서의 잠재적 유해 효과의 위험에 처한 확인된 인간 환자를 잠재적 유해 효과를 개선시키고/시키거나 예방하는 것에 의해 치료하는 방법 (투여 요법 또는 투여 일정)으로서,
- [0082] (a) 상기 환자로부터의 샘플 중 B 세포 대 T 세포 비 및/또는 총 B 세포를 결정하는 단계;
- [0083] (b) 결정 단계의 결과를 기초로 잠재적 유해 효과의 위험에 처한 인간 환자를 확인하는 단계; 및
- [0084] (c) 잠재적 유해 효과의 위험에 처한 확인된 인간 환자에게 특정 투여 일정에 따라 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하여 상기 인간 환자에서의 잠재적 유해 효과의 가능성을 감소시키는 단계
- [0085] 를 포함하는, 치료 방법 (투여 요법 또는 투여 일정)에 관한 것이다.
- [0086] 이러한 방법은 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 가리키는 것으로서 총 B 세포 수가 환자의 말초혈 1 μ l 당 B 세포 약 50개 미만인 환자를 확인한다. 또는 별법적으로, 이러한 방법은 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 가리키는 것으로서 환자의 말초혈 샘플에서 B 세포 대 T 세포 비가 약 1:5 이하인 환자를 확인한다.
- [0087] 본 발명의 방법은
- [0088] (c1) 제1 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계; 및 연속적으로
- [0089] (c2) 제2 용량의 상기 항체를 제1 기간 동안 또는 제2 기간 동안 투여하는 단계; 및 임의로 연속적으로
- [0090] (c3) 제3 용량의 상기 항체를 제1 또는 제2 기간 동안 또는 제3 기간 동안 투여하는 단계
- [0091] 를 포함하고, 이때 상기 제2 용량이 상기 제1 용량을 초과하고, 상기 제3 용량이 상기 제2 용량을 초과하는, 상기 환자에 대한 특정 투여 일정을 제공한다.
- [0092] 본 발명의 방법은 상기 항체의 투여 동안 B 세포 대 T 세포 비 및/또는 총 B 세포 수를 주기적으로 결정하는 것을 추가로 포함한다. 추가적으로, 이러한 방법은 치료 동안 잠재적 유해 효과에 대한 위험을 감소시키기 위해 B 세포 대 T 세포 비 및/또는 총 B 세포 수를 주기적으로 결정하는 것의 결과를 기초로 특정 투여 일정이 조정될 수 있다는 것을 또한 제공한다.
- [0093] 본 발명의 문맥에서, "방법"이라는 용어는 본 발명의 방법에서 사용될 "투여 요법"을 포함한다는 것이 이해될 것이다.
- [0094] 본 발명의 문맥에서, "CD19xCD3 이중특이적 항체의 투여" 또는 "CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여함" 또는 이의 임의의 다른 문법적 형태는 CD19xCD3 항체가 제약상 허용되는 담체를 임의로 포함하는 제약 조성물의 형태라는 것을 의미한다. 따라서, CD19xCD3 이중특이적 항체를 포함하는 제약 조성물이 인간 환자에게 투여됨을 이해하여야 한다.
- [0095] 모든 문법적 형태의 "투여함"이라는 용어는 단독 치료제로서 또는 또 다른 치료제와 조합되어 CD19xCD3 이중특이적 항체 (제약 조성물 형태)가 투여되는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물이 공동-요법 접근법에서, 즉 다른 약제 또는 약물, 예를 들어, 환자에서 악성 CD19 양성 림프구를 치료하기 위한 다른 약제 및/또는 본 발명의 방법의 문맥에서 이로울 수 있는 임의의 다른 치료제와의 공동-투여에서 사용되는 것이 구상된다.
- [0096] 예를 들어, 본 발명의 방법이 B-계통 급성 림프모구성 백혈병 또는 공격성 NHL의 치료를 위해 수행되는 경우, 유리하게는 이는 CNS로부터 표적 B 세포를 제거하기 위해 경막내 화학요법과 조합될 수 있다. 예를 들어, 경막내 화학요법이 본원에 기술된 방법에 따른 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체의 투여 전에 수행될 수 있다.
- [0097] 본원에서 지칭되는 제약 조성물의 투여는 바람직하게는 정맥내 투여이다. 이는 본 발명의 방법에서 단계 (a)에서의 투여 경로 및/또는 단계 (b)에서의 투여 경로가 정맥내인 것이 된다. 이는 볼루스 주사로서 또는 계속적

으로 (연속적으로) 투여될 수 있고, 계속적이 바람직하다.

- [0098] CD19xCD3 이중특이적 항체 (예를 들어, 제약 조성물 형태)의 투여는 볼루스 주사 또는 계속적일 수 있거나, 또는 본원에서 또한 때때로 사용된 바와 같이 연속적일 수 있고, 계속적 또는 연속적이 바람직하다. 계속 투여는 본질적으로 중단이 없는 투여를 지칭한다. "본질적으로 중단이 없는"은 일반적으로 중단되지 않은 흐름 또는 공간적인 확장이 없는 계속 투여를 포함한다.
- [0099] 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 치료적으로 활성이지 않고, 즉 치료 용량보다 낮은(subtherapeutic) 용량이다. 엄격하게 제한되지 않으면서, 본 발명의 목적을 위해, $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이하의 용량이 치료 용량보다 낮은 것으로 간주된다.
- [0100] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 제2 용량은 치료적으로 활성이다. "치료적 유효량" 또는 "치료적으로 활성인"은 자신이 투여되는 목적의 치료 효과를 일으키는 CD19xCD3 이중특이적 항체의 용량을 의미한다.
- [0101] 정확한 용량은 치료 목적에 좌우될 것이고, 공지된 기술을 사용하여 당업자가 확인할 수 있을 것이다. 업계에 공지되어 있고 상기 기술된 바와 같이, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 약물 상호작용 및 용태의 중증도에 대한 조정이 필요할 수 있고, 당업자가 일상적인 실험으로 이를 확인할 것이다. 치료 효과를 가리킬 모든 확립된 방법 및 접근법에 의해 추가적으로 본 발명의 각각의 방법 또는 방법 단계의 치료 효과가 검증가능하다. 예를 들어, 이환 조직/장기의 수술에 의한 절제 또는 생검에 이어서 이를 면역조직화학 (IHC) 또는 필적하는 면역학적 기술에 의해 분석하는 방식으로 치료 효과가 검증되는 것이 구상된다. 별법적으로, 치료 접근법이 이미 효과적인지 또는 그렇지 않은지 여부를 진단하기 위해 환자 혈청 내의 종양 마커 (존재하는 경우)가 검증되는 것이 또한 구상된다. 추가적으로 또는 별법적으로, 각각의 환자의 일반적인 외관 (건강 상태, 안녕, 종양-매개 질환의 감소 등)을 평가하는 것이 또한 가능하고, 이는 숙련된 의사가 치료 효과가 이미 존재하는지 여부를 평가하는 것을 또한 도울 것이다. 당업자는 본 발명의 화합물의 치료 효과를 관찰할 수 있게 할 수많은 다른 방식을 알고 있다.
- [0102] 제3 측면에서, 본 발명은 B:T 세포 비가 약 1:5 이하이고/이거나 총 B 세포 수가 B 세포 50개/말초혈 μl 미만인 인간 환자에서 악성 CD19 양성 림프구를 치료하는 방법으로서,
- [0103] (a) 제1 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계; 및 연속적으로
- [0104] (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계
- [0105] 를 포함하고, 이때 상기 제2 용량이 상기 제1 용량을 초과하는 것인 치료 방법에 관한 것이다.
- [0106] 백혈병 및/또는 림프종에서 악성 CD19 양성 림프구 (특히 B 세포)가 발견된다. 따라서, 바람직한 실시양태에서 CD19 양성 림프구는 림프종 또는 백혈병 세포이다.
- [0107] "악성"은 진행성으로 악화되는 질환, 특히 림프종 또는 백혈병 및 본원에 기술된 질환에 기여하는 림프구 (특히 B 세포)를 기술한다. 이러한 용어는 암, 본원에서의 림프종 및 백혈병 및 본원에 기술된 질환의 기술로서 가장 친숙하다. 악성 CD19 양성 림프구 (특히 B 세포)는 이의 성장 면에서 자가-제한적이지 않고, 인접한 조직 내로 침범할 수 있으며, 원위 조직으로 확산될 수 있다 (전이성). 본원에서 사용되는 경우의 악성은 암성과 동의어이다.
- [0108] 그러나, "정상" (비-악성) 림프구 (특히 B 세포) 또한 CD19를 발현하기 때문에, CD19xCD3 이중특이적 항체가 이러한 정상 림프구 (특히 B 세포)에 또한 결합하고, (이중특이적 CD19xCD13 항체의 제2 특이성으로 인한) 세포독성 T 세포의 동원 시, 이러한 정상 B 세포를 고갈시킬 것으로 예상된다. 그렇지만, 이러한 정상 B 세포의 집단은 CD19xCD3 이중특이적 항체의 부재 하에 재구성될 것으로 예상된다. 레안드로(Leandro) 및 공동작업자들은 항-CD20 항체에 의한 고갈 후에, B 세포가 류머티스성 관절염 환자에서 재구성되었음을 관찰하였다 (문헌 [Arthritis Rheum. 2006 Feb;54(2):613-20]). CD19와 같이 CD20이 거의 모든 B 세포 상에서 발현되기 때문에, 이중특이적 CD19xCD3 항체에 의한 고갈 시에 B 세포가 또한 재구성될 것으로 예상될 수 있다.
- [0109] 림프종은 바람직하게는 무통성 또는 공격성 B 세포 비-호지킨 림프종 (B NHL), 외투 세포 림프종 (MCL) 또는 만성 림프성 백혈병 (CLL)이다. 본 발명의 의미에서, "B 세포 비-호지킨 림프종" 또는 "B 세포 유래 비-호지킨 림프종"이라는 용어는 무통성 및 공격성 B 세포 비-호지킨 림프종 (B NHL) 양쪽 모두를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "무통성 또는 공격성 B 세포 비-호지킨 림프종 (B NHL)"이라는 용어는 악성 B 세포-유래 종양성 질환을 나타낸다. 무통성 B NHL은 저-악성 림프종이다. 공격성 B-NHL은 고-악성 림프종이다. B 세포 비-호지킨 림프종 (B NHL)은 유리하게는 소포 림프종, 림프형질세포성 림프종, 변연대 세포 림프종, 외투 세포 림

프종 (MCL), 미만성 대형 B 세포 림프종 (DLBCL), 버킷 림프종, 소형 림프구 림프종 (SLL/CLL) 및 임의의 기타 B 세포 유래 아유형일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "B 세포 백혈병"이라는 용어는 유리하게는 임의의 B 세포 백혈병 (예를 들어, 만성 림프구 백혈병 또는 급성 림프구 백혈병)일 수 있다. 추가적인 참조를 위해, <http://www.cancer.org>을 참조한다. 바람직하게는, 무통성 비-호지킨 B 세포 림프종은 하기 실시예에서 실연된 바와 같이 인간 CD3 및 인간 CD19 양쪽에 대해 지시된 이중특이적 단일쇄 항체로 치료될 수 있다.

[0110] 백혈병은 바람직하게는 B-계통 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)이다.

[0111] 제4 측면에서, 본 발명은 B:T 세포 비가 약 1:5 이하이고/이거나 총 B 세포 수가 B 세포 50개/말초혈 μ l 미만인 인간 환자에게 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하는 것에 의해 매개되는 유해 효과를 개선시키고/시키거나 예방하는 방법으로서,

[0112] (a) 제1 용량의 상기 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계, 및 연속적으로

[0113] (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계

[0114] 를 포함하고, 이때 상기 제2 용량이 상기 제1 용량을 초과하는 것인 개선 및/또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0115] 바람직하게는 유해 효과는 신경학적 반응, 바람직하게는 혼란, 운동실조, 방향감각 상실, 부전실어증, 실어증, 언어 장애, 소뇌 증상, 진전, 실행증, 발작, 대발작 경련, 마비, 및 균형 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이다 (실시예 2 및 3을 또한 참조한다).

[0116] 구체적으로, CD19xCD3 이중특이적 항체로의 치료의 출발 단계 동안 관찰된 신경학적 반응에는 예를 들어 혼란 및 방향감각 상실이 포함된다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "혼란"은 시간, 장소 및 개인 정체성에 의해 세계에 자신을 정확하게 위치시키는 능력인 방향감각의 상실을 지칭하고, 정확하게 이전의 사건을 회상하거나 새로운 자료를 학습하는 능력인 기억의 상실을 종종 지칭한다. 환자는 일반적으로 집중하기가 어렵고, 사고가 몽롱하고 불명확할 뿐만 아니라, 종종 현저하게 느려진다. 신경학적 반응이 있는 환자는 기억 상실을 또한 앓는다. 빈번하게, 혼란은 사람 및/또는 장소를 인지하거나 또는 시간 및 날짜를 말하는 능력의 상실에 이른다. 방향감각 상실의 느낌이 혼란에서 통상적이고, 결정을 내리는 능력이 손상된다. 신경학적 반응은 몽롱한 말하기 및/또는 단어 발견 곤란을 추가로 포함한다. 이러한 장애는 언어의 표현 및 이해, 뿐만 아니라 읽기 및 쓰기 양쪽 모두를 손상시킬 수 있다. 요실금 이외에, 현기증 및 어지러움이 일부 환자에서 신경학적 반응에 수반될 수 있다.

[0117] CD19xCD3 이중특이적 항체로의 B 세포 의존적 림프성 또는 백혈병성 악성 종양의 치료에서의 신경학적 반응의 발생은 하기 인자들에 의해 추가로 영향을 받을 수 있다:

[0118] 1. 약물의 존재

[0119] CD19xCD3 이중특이적 항체는 T 세포 세포독성을 예를 들어 B 세포 림프종 또는 백혈병 세포에 존재하는 악성 CD19 양성 림프구에 다시 표적화한다. 이에 비추어, 유해 효과를 담당하는 것이 환자 신체 내의 CD19xCD3 이중특이적 항체의 존재라는 것을 합리적으로 추정할 수 있다. 또한, CD19xCD3 이중특이적 항체가 생물학적으로 활성인 신체 부분에서만 부작용이 관찰된다. 따라서, CD19xCD3 이중특이적 항체로의 치료 시의 신경학적 반응은 환자의 뇌척수액 (CSF; 액체) 내의 상기 항체의 존재에 의존적인 것으로 추정된다. 이는 CD19xCD3 이중특이적 항체, 뿐만 아니라 T 세포가 B:T 세포 비가 낮은 NHL 환자의 CSF에서만 발견되었다는 사실에 의해 지지될 수 있다. 본원에서 설명된 바와 같이, 이러한 환자 집단은 항체 치료 시 신경학적 반응의 발달에 대한 위험이 증가되어 있다. 이러한 발견은 CD19xCD3 이중특이적 항체가 고위험 NHL 및 ALL 환자에서 혈관과 CNS (뇌 포함)을 분할하는 혈관주위 공간에 진입할 수 있다는 것을 시사할 수 있다. 그 후, 거기에서 CD19xCD3 이중특이적 항체가 T 세포가 국소적인 B 세포 (양성 또는 악성)를 표적화하게 할 수 있고, 이는 가능하게는 국소적인 시토킨 방출에 이르며, 차례로 이러한 방출이 신경학적 반응을 야기할 수 있다.

[0120] 2. 약물 용량

[0121] 추가로, 신경학적 반응이 CD19xCD3 이중특이적 항체의 용량에 의존적인 것으로 보인다. 예를 들어, 신경학적 반응이 $5 \mu\text{g}/\text{체표면적 m}^2$ 의 CD19xCD3 이중특이적 항체의 연속 투여 시에는 관찰되지 않았지만, 고위험 환자 군에서의 $15 \mu\text{g}/\text{체표면적 m}^2$ 이상의 CD19xCD3 이중특이적 항체로는 관찰되었다. 이러한 이유로, 본원에서 언급된 바와 같이, $5 \mu\text{g}/\text{일}/\text{m}^2$ 미만의 용량은 치료 용량보다 낮은 것으로 간주된다. 첨부된 실시예에 제시된 데이터로부터 약물 용량의 효과가 명백하다. 이러한 관찰은 B:T 세포 비가 낮고/낮거나 총 B 세포 수가 낮은 고위험 환

자에서의 신경학적 반응의 용량 의존성을 암시할 수 있다.

[0122] 3. 표적 세포 및 이펙터 세포의 존재

[0123] 상기 기재된 바와 같이, CD19xCD3 이중특이적 항체-치료 시의 신경학적 반응은 PVS/CNS 내의 i) 표적 세포, 즉 CD19 항원을 보유하는 B 세포 및 ii) 이펙터 세포, 즉 CD3 항원을 보유하는 세포독성적으로 활성화된 T 세포의 존재에 좌우되는 것으로 추정된다.

[0124] 이에 비추어, 예를 들어 표적 B 세포가 PVS/CNS로부터 고갈되면 신경학적 반응의 회피가 초래되어야 하는 것으로 추정하는 것이 흥미롭다. 실제로, 이는 B 계통 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 환자가 현재 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료되고 있는 언급된 II 상에서 정확하게 관찰되었다.

[0125] ALL에서, 일반적으로 CNS에서 백혈병성 병변의 발생률이 높다. 따라서, 중추 신경계 재발을 예방하기 위해, 본원에서 언급된 임상 II상 연구에 등록된 ALL 환자 각각이 메트트렉세이트 정맥내 및/또는 경막내 화학요법이 포함되는 표준 ALL 요법을 과거에 받았다. 이들 중 일부는 추가로 신경축의 방사선조사를 받았다. 그 후, ALL 환자들이 강화 요법을 받았고, 즉 15 $\mu\text{g}/\text{일}/\text{m}^2$ 의 CD19xCD3 이중특이적 항체의 4주 치료 사이클의 연속 투여를 여러 번 받았다. CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료된 지금까지 등록된 17명의 ALL 환자 중 1명에서만 신경학적 반응이 발달되었다. 이러한 환자는 B:T 세포 비가 1:5 미만인 고위험군에 속하는 11명의 환자 중 1명이었다. B:T 세포 비가 1:5를 초과하는 저위험군의 환자 6명은 신경학적 반응을 나타내지 않았다. 따라서, 언급된 (증상-전) 중추신경계 (CNS) 치료가 B 림프구성 표적 세포가 PVS 및 CNS (뇌 포함)으로부터 제거되었다는 점에서 ALL 환자에서의 신경학적 반응의 위험을 감소시킨 것으로 추정된다. 그러나, 이러한 조직에서의 B 표적 세포의 부재 하에, 세포독성 T 세포가 완전히 활성화되지 않는다. 따라서, 덜 빈번한 신경학적 반응이 상기 환자 집단에서 관찰될 수 있었다 (도 2A 및 2B를 또한 참조한다).

[0126] 따라서, 상기 인자들 중 하나의 부재, 언급된 경우에는 PVS/CNS 내의 표적 B 세포의 존재가 신경학적 반응을 예방하는 것을 도울 수 있다. 그러나, 예를 들어, 경막내 화학요법은 NHL에서 선택 요법이 아니다. 예를 들어, 이는 무통성 NHL 요법에서 효과적이지 않고, 공격성 NHL에 대한 치료 선택권일 수 있는지 여부는 아직 알려져 있지 않다. 또한, 경막내 화학요법은 ALL 환자에게 고도로 독성이고, 따라서 상당한 건강 위험과 연관된다.

[0127] 상기에 비추어, 치료 효능을 잃지 않으면서 상기 지시된 인자들 중 어느 하나가 고갈되는 것은 사소한 업무가 아닌데, 이는 예를 들어 NHL의 PVS/CNS에서 B 세포의 존재를 피하는 것이 쉽게 가능하지 않기 때문이다. 추가로, 고용량의 스테로이드의 사전-투여 또는 공동-투여가 포함되는 다른 수단이 고위험 환자에서 신경학적 반응을 예방할 수 없다는 것이 또한 발견되었다.

[0128] 그러나, 본 발명의 방법/투여 요법을 적용함으로써, 환자의 B:T 세포 비가 약 1:5 이하이고/이거나 총 B 세포 수가 B 세포 50개/말초혈 μl 미만이면 이같은 유해 효과의 위험이 증가되어 있는 환자에 대한 유해 효과를 개선시키고/시키거나 예방하는 것이 가능하다. 본 발명은 심지어 CD19xCD3 이중특이적 항체로의 치료에 영향을 미칠 수 있는 상기 언급된 인자들과 독립적인 투여 요법 (방법)을 제공하는 것을 구상한다.

[0129] 따라서, 바람직한 측면에서, 본 발명은 환자로부터의 샘플 중 B 세포 대 T 세포 비를 결정하는 것 또는 환자로부터의 샘플 중 총 B 세포 수를 결정하는 것을 포함하고, 이때 약 1:5 이하의 비 또는 B 세포 50개/말초혈 μl 미만의 총 B 세포 수가 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 가리키고,

[0130] (i) 악성 CD19 양성 림프구를 치료하기 위해; 및/또는

[0131] (ii) CD19xCD3 이중특이적 항체의 투여에 의해 매개되는 유해 효과를 개선시키고/시키거나 예방하기 위해,

[0132] 환자에게

[0133] (a) 제1 용량의 항체를 제1 기간 동안 투여하고; 연속적으로

[0134] (b) 제2 용량의 항체를 제2 기간 동안 투여하며;

[0135] 이때 상기 제2 용량이 상기 제1 용량을 초과하는,

[0136] CD19xCD3 이중특이적 항체를 환자에게 투여하는 것에 의해 매개되는 인간 환자에 대한 잠재적 유해 효과의 위험을 평가 (분석)하는 방법에 관한 것이다.

[0137] 바람직하게는, 이러한 바람직한 측면에서, 본원에서 하기에 기술된 바와 같이 제3기간 동안 제3 용량의 상기 항체가 환자에게 투여된다. 따라서, 3단계 방법 (용량 요법) 문맥에서 본원에 기술된 실시양태 및 측면이 이러한

바람직한 측면에 적용가능하다.

[0138] 본 발명의 방법의 한 측면에서, 상기 제2 기간이 상기 제1 기간을 초과한다. "초과한다"라는 용어는 제2 기간이 제1 기간보다 적어도 1일 더 길다는 것을 의미한다.

[0139] 각각의 본 발명의 방법 (투여 요법)은, 예를 들어, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 또는 이를 초과하는 횟수로, 그리고 악성 CD19 양성 림프구를 개선시키고/시키거나 치료함으로써 림프종 또는 백혈병을 치료하는 것에서 환자에게 이로운 효과가 있을 때마다 임의의 경우에 반복될 수 있다. 환자의 B:T 세포 비 및/또는 총 B 세포 수에 의존적으로, 본 발명의 교시에 따라, 진료의는 본 발명의 투여 요법을 적용하는 것 (즉, 환자를 "순응"시키기 위해 낮은 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여한 후 더 높은 용량을 투여하는 것)에 의해 환자가 사전에 CD19xCD3 이중특이적 항체로의 추가적인 치료에 "순응"되어야하는지 여부를 결정할 수 있다.

[0140] 한 실시양태에서, 이중특이적 항체의 투여량을 계산할 수 있다. 예를 들어, CNS 사례에 대한 위험에 처한 환자 집단에서 CD19xCD3 이중특이적 항체의 적합한 용량을 결정하는 것에서 B:T 세포 비 및/또는 총 B 세포 수의 중요성을 나타내는 데이터를 기초로, 계산식 또는 공식을 사용하여 진료의가 이러한 환자 집단에 대한 적합한 투여량을 결정하는 것을 보조할 수 있다. 이러한 공식은 CD19xCD3 이중특이적 항체 (블리나투모맵) 용량과 B 및 T 세포 수의 관계를 기초로 한다. 예를 들어,

$$c(\text{상수 인자}) = \frac{\text{CD19xCD3 이중특이적 항체 용량} \times \text{T 세포 수}}{\text{B 세포 수}}$$

[0141]

[0142] 이고, 이는

$$\text{CD19xCD3 이중특이적 항체 용량} = \frac{c \times \text{B 세포 수}}{\text{T 세포 수}}$$

[0143]

[0144] 를 의미하거나, 또는 별법적으로, 개별적인 환자의 B:T 세포 비 또는 총 B 세포 수를 기초로 하는 개별화된 용량을 이용할 수 있고, 이때 B:T 세포 비 또는 총 B 세포 수에 상수 인자를 곱함으로써 이중특이적 항체 용량이 결정된다.

[0145] 본원에서 제공되는 용량 또는 1일 범위는 1, 2, 3, 4 또는 5의 증분으로 설명되는 것으로 이해되어야 한다. 그러나, 1을 초과하는 증분의 경우에, 이러한 범위는 더 작은 증분, 예를 들어, 1의 증분에 의해 예시되는 것들 (예를 들어, 10 내지 30은 10, 11, 12, 13, 13 등에서 30까지를 포함함), 또는 더욱더 작은 증분, 예를 들어 소수점 이후의 값을 또한 포함한다.

[0146] 본 발명의 또 다른 측면에서, 상기 제1 기간의 길이가 3일 이상인 것으로 구상됨으로써, 예를 들어 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일의 더 긴 기간이 배제되지 않는다. "더 긴"은 이에 의해 가장 낮은 시간 단위로서의 (하루) 종일에 제한되지 않고, 즉 ½일, 또는 적어도 수시간 또한 생각할 수 있다. 그러나, 최소 시간 단위가 완전한 1일인 것이 바람직하다. 따라서, 상기 제1 기간은 3일을 초과한다. 더욱 바람직하게는, 상기 제1 기간이 3일 내지 10일인 것으로 구상되고, 7일이 특히 바람직하다.

[0147] 본원에서 사용된 바와 같이, "X에서 Y"로 정의된 시간 간격은 "X 내지 Y"로 정의된 시간 간격과 동일시된다. 양쪽 시간 간격 모두 명확하게 상한을 포함하고, 하한도 포함한다. 예를 들어, 이는 "3일에서 10일" 또는 "3일 내지 10일"의 시간 간격이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8일의 기간을 포함한다는 것을 의미한다.

[0148] 본원에서 언급된 바와 같이, 본 발명자들은 B:T 세포 비가 약 1:5 이하인 인간 환자를 제1 기간 동안 CD19xCD3 이중특이적 항체로의 치료에 "순응"시키는 것이 인간 환자를 증가된 제2 용량의 항체로 제2 기간 동안 치료하는 것을 허용함으로써, 유해 효과 (특히 신경학적 반응)를 더 양호하게 제어할 수 있고, 즉 피할 수 있거나 적어도 허용가능한 CTCAE 등급에서 유지시킬 수 있다는 것을 관찰하였다.

[0149] 그러나, 이러한 개선을 달성하기 위해, B:T 세포 비가 약 1:5 이하이고/이거나 총 B 세포 수가 B 세포 50개/말 초혈 μl 미만인 인간 환자를 제1 용량의 항체를 제1 기간 동안 투여하는 것에 의해 CD19xCD3 이중특이적 항체에 "순응"시키는 것이 요구된다 (이때, 상기 제1 용량은 이어지는 (제2) 용량보다 더 낮다). 투여는 볼루스 주입 또는 연속 투여일 수 있고, 연속 투여가 바람직하다.

[0150] 제1 기간의 기간과 유사하게, 예를 들어 인간 환자의 연령, 성별, 체중 등을 고려하여 제2 기간의 기간이 가변적일 수 있다.

- [0151] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에서, 상기 제2 기간의 길이가 적어도 18일인 것으로 구상됨으로써, 예를 들어 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 49, 50, 55, 60, 65, 60, 65, 70, 75, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88 또는 90일의 더 긴 기간이 배제되지 않는다. "더 긴"은 이에 의해 가장 낮은 시간 단위로서의 (하루) 종일에 제한되지 않고, 즉 ½일, 또는 적어도 수시간 또한 생각할 수 있다. 그러나, 최소 시간 단위가 완전한 1일인 것이 바람직하다.
- [0152] 따라서, 상기 제2 기간은 18일을 초과한다. 더욱 바람직하게는, 상기 제2 기간이 18일 내지 81일인 것으로 구상되고, 21일 또는 49일이 특히 바람직하다.
- [0153] 본원에서 사용된 바와 같이, "X에서 Y"로 정의된 시간 간격은 "X 내지 Y"로 정의된 시간 간격과 동일시된다. 양쪽 시간 간격 모두 명확하게 상한을 포함하고, 하한도 포함한다. 예를 들어, 이는 "18일에서 81일" 또는 "18일 내지 81일"의 시간 간격이 1, 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, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 61, 62, 63 및/또는 64일의 기간을 포함한다는 것을 의미한다.
- [0154] 본 발명의 방법/투여 요법의 더욱 바람직한 실시양태에서, 상기 제1 기간은 3일 내지 10일이고, 상기 제2 기간은 18일 내지 81일이다.
- [0155] 더욱 더 바람직한 실시양태에서, 상기 제1 기간은 7일이고, 상기 제2 기간은 21일 또는 49일이다.
- [0156] 본원에서 언급된 임상 시험에서, 컴퓨터 단층촬영술에서 가시화될 수 있는 바와 같이 NHL 치료에서의 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량이 종양 수축을 달성하였음이 관찰되었다. ALL 치료에서의 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량이 최소 잔류 질환을 초래하였고, 심지어 MRD를 제거할 수 있었음이 또한 관찰되었다.
- [0157] 최소 잔류 질환 (MRD)은 치료 동안 또는 치료 후에 환자가 완화 상태 (질환의 증상 또는 징후가 없음)에 있을 때 환자에 남아 있는 소수의 백혈병/림프종 세포에 주어진 명칭이다. 10년 전까지, 암을 평가/검출하기 위해 사용된 시험이 MRD를 검출하는데 충분히 민감하지 않았다. 그러나, 현재는, DNA, RNA 또는 단백질을 기초로 매우 민감한 분자 생물학 테스트가 이용가능하고, 이들은 조직 샘플 중 미세한 수준, 때로는 백만개의 정상 세포 중 1개의 암 세포와 같이 낮은 수준의 암 세포를 측정할 수 있다.
- [0158] 암 치료, 특히 백혈병에서, MRD 테스트는 여러 중요한 역할이 있다: 치료가 암을 근절시켰는지 여부 또는 미량이 잔존하는지 여부를 결정하는 것, 여러 치료의 효능을 비교하는 것, 환자 완화 상태 및 백혈병 또는 암의 재발을 모니터링하는 것, 및 이러한 요구를 가장 잘 충족시킬 치료를 선택하는 것 (치료의 개인화).
- [0159] 따라서, 본 발명의 방법/투여 요법의 추가적인 측면에서, 상기 제1 용량은 1 내지 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$, 즉 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 5 또는 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량이 특히 바람직하다.
- [0160] 본원에서 사용된 바와 같이, "X 내지 Y"로 정의된 용량 간격은 "X에서 Y"로 정의된 용량 간격과 동일시된다. 양쪽 용량 간격 모두 명확하게 상한을 포함하고, 하한도 포함한다. 예를 들어, 이는 "1 내지 15" 또는 "1에서 15"의 용량 간격이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량을 포함한다는 것을 의미한다. "일"은 1일을 나타낸다.
- [0161] "m²"는 환자의 체표면적 (BSA)의 제곱 미터를 나타낸다. "정상" 평균 BSA는 일반적으로 성인의 경우 약 1.73 m²인 것으로 측정되고, 신생아의 경우는 약 0.25 m²이고, 2세 아동의 경우는 약 0.5 m²이고, 9세 아동의 경우는 약 1.07 m²이고, 10세 아동의 경우는 약 1.14 m²이고, 12-13세 아동의 경우는 약 1.33 m²이고, 남성의 경우는 약 1.9 m²이고, 여성의 경우는 약 1.6 m²이다.
- [0162] 그러나, 하기 식 중 하나에 의해 BSA를 더욱 정확하게 측정할 수도 있다 (BSA를 계산할 때 각각의 이러한 식이 적용될 수 있다):
- [0163] - 모스텔러(Mosteller) 식 (문헌 [Mosteller, N Engl J Med 1987 Oct 22; 317(17): 1098]):
- [0164]
$$\text{BSA (m}^2\text{)} = ([\text{신장 (cm)} \times \text{체중 (kg)}]/3600)^{1/2} \text{ 또는}$$
- [0165]
$$\text{인치 및 파운드의 경우, BSA (m}^2\text{)} = ([\text{신장 (in)} \times \text{체중 (lbs)}]/3131)^{1/2}$$
- [0166] - 두보이스(DuBois) 식 (문헌 [DuBois, Arch Int Med 1916 17:863-871]):
- [0167]
$$\text{BSA (m}^2\text{)} = 0.007184 \times \text{신장 (cm)}^{0.725} \times \text{체중 (kg)}^{0.425}$$

- [0168] - 헤이콕(Haycock) 식 (문헌 [Haycock, The Journal of Pediatrics 1978 93:1: 62-66]):
- [0169] $BSA (m^2) = 0.024265 \times \text{신장 (cm)}^{0.3964} \times \text{체중 (kg)}^{0.5378}$
- [0170] - 게한(Gehan) 식 (문헌 [Gehan, Cancer Chemother Rep 1970 54:225-35]):
- [0171] $BSA (m^2) = 0.0235 \times \text{신장 (cm)}^{0.42246} \times \text{체중 (kg)}^{0.51456}$
- [0172] - 보이드(Boyd) 식 (문헌 [Boyd, University of Minnesota Press, 1935])
- [0173] $BSA (m^2) = 0.0003207 \times \text{신장 (cm)}^{0.3} \times \text{체중 (g)}^{(0.7285 - (0.0188 \times \log_{10}(g))}$
- [0174] 각각의 본원에 개시된 용량이 각각의 용량과 인자 1.9를 곱하는 것에 의해 $\mu g/m^2/일$ 의 양에서 $\mu g/일$ 로 변환될 수 있는 것이 일반적으로 바람직하다. 따라서, 각각의 본원에 개시된 용량이 이와 인자 1.9를 곱하는 것에 의해 방법 및 용도에서 적용될 수 있다. 예를 들어, $5 \mu g/m^2/일$ 의 용량은 $9.5 \mu g/일$ 로 변환되고, $15 \mu g/m^2/일$ 의 용량은 $28.5 \mu g/일$ 로 변환되며, $60 \mu g/m^2/일$ 의 용량은 $114 \mu g/일$ 로 변환된다. 곱셈으로부터 초래된 소수점 숫자가 정수로 각각 반올림되거나 절사되는 것이 바람직하다. 예를 들어, $9.5 \mu g/일$ 의 용량이 $9 \mu g/일$ 로 절사될 수 있고, $28.5 \mu g/일$ 의 용량이 $28 \mu g/일$ 로 절사될 수 있으며, $60 \mu g/m^2/일$ 용량을 정수로 만든 후, 이를 예를 들어 $112 \mu g/일$ ($4 \times 28 \mu g/일$)로 변환할 수도 있다. 마찬가지로, $9.5 \mu g/일$ 의 용량을 $10 \mu g/일$ 로 반올림할 수 있고, $28.5 \mu g/일$ 의 용량을 $29 \mu g/일$ 로 반올림할 수 있다. 당업자는 1.9 인자를 사용하여 등가의 용량을 수득하기 위해 투여를 $\mu g/m^2/일$ 의 양에서 $\mu g/일$ 로 변환할 수 있고 반올림하거나 절사할 수 있다.
- [0175] " μg " [마이크로그램]이라는 용어는 "CD19xCD3 이중특이적 항체 제제의 μg "을 포함한다. 상기 CD19xCD3 이중특이적 항체 제제의 10% 이하가 부정확하게 폴딩(folding)되는 것이 바람직하다. 이는 바람직한 실시양태에서 CD19xCD3 이중특이적 항체의 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 심지어 100%가 정확하게 폴딩된다는 것이 된다. 항체 제제가 추가적인 성분, 예를 들어, 동결보호제, 계면활성제, 충전제, 결합제 및/또는 벌크화제 등을 임의로 포함할 수 있는 것으로 또한 생각할 수 있다. 바람직하게는, 이같은 추가적인 성분의 양은 본 발명의 "용량" 및/또는 방법 (투여 요법)의 문맥에서 사용되는 바와 같은 " μg "이라는 용어에 포함되지 않는다.
- [0176] 예를 들어, $1 \mu g/m^2/일$ 의 용량은 신체 표면 제곱 미터 당 $1 \mu g$ 의 CD19xCD3 이중특이적 항체가 1일에 걸쳐 균일하게 또는 연속적으로 투여된다는 것을 의미한다. "1일에 걸쳐 연속적으로"는 중단 없이 영구적으로 진행되도록 허용되는 주입을 지칭한다.
- [0177] 본 발명의 방법/투여 요법의 추가적인 측면에서, 상기 제2 용량은 15 내지 60 또는 15 내지 90 $\mu g/m^2/일$, 즉 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 및 60 $\mu g/m^2/일$ 또는 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80 및 90 $\mu g/m^2/일$ 이다. 60 또는 90 $\mu g/m^2/일$ 의 용량이 특히 바람직하다. 따라서 상기 제2 용량은 치료적으로 활성이다.
- [0178] 바람직한 실시양태에서, 상기 제1 용량은 5 내지 15 $\mu g/m^2/일$ 이고, 상기 제2 용량은 15 내지 60 또는 15 내지 90 $\mu g/m^2/일$ 이다.
- [0179] 본원에서 사용된 바와 같이, "X 내지 Y"로 정의된 용량 간격은 "X에서 Y"로 정의된 용량 간격과 동일시된다. 양쪽 용량 간격 모두 명확하게 상한을 포함하고, 하한도 포함한다. 예를 들어, 이는 "15 내지 60" 또는 "15에서 60"의 용량 간격이 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 및/또는 60 $\mu g/m^2/일$ 의 용량을 포함한다는 것을 의미한다.
- [0180] 본원에서 제공되는 범위는 5의 증분으로 설명되는 것으로 이해하여야 한다. 그러나, 이러한 범위는 더 작은 증분, 예를 들어, 1의 증분으로 예시되는 것들 (예를 들어, 10 내지 30은 10, 11, 12, 13, 13 등에서 30까지를 포함함), 또는 더욱더 작은 증분, 예를 들어 소수점 이후의 값을 또한 포함한다.
- [0181] 유해 효과, 특히 CNS 유해 효과의 가능성의 위험을 감소시키는 추가적인 측면에서, 방법/투여 요법 또는 일정은 환자에 대한 CD19xCD3 이중특이적 항체의 최초 치료 강도를 감소시키기 위한 의도로 투여되어야 한다. 예를 들어, 최초 치료를 감소시키는 것에 대한 접근법은 5 내지 15 $\mu g/m^2/일$ [또는 9-10 $\mu g/일$ 내지 28-29 $\mu g/일$]의 CD19xCD3 이중특이적 항체의 최초 투여량으로 시작하고, 점진적인 단계들로 30, 45 또는 60 $\mu g/m^2/일$ [각각 57 $\mu g/일$, 85-86 $\mu g/일$ 또는 112-116 $\mu g/일$]의 제2 용량에서 추가로 증대되는, 환자를 "순응"시키기 위한 증대 투

여 요법 또는 일정을 포함할 것이다. 변환 인자 1.9를 사용하고 반올림하거나 절사하여, 이러한 투여량 각각에 대해 투여량을 균일하게 하는 것을 활용할 수 있다. 점진적으로, 또는 유해 부작용이 관찰되지 않으면 중간 투여량 수준 중 일부를 뛰어 넘을 수 있는 단계로, 초기의 $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 내지 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일} \rightarrow 45 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일} \rightarrow 60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 투여 요법 또한 활용할 수 있다. 추가로, 투여 요법 또는 일정은 $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 로 증가된 후, $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 로 증가되는 투여, 또는 경시적으로 $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 로 증가되는 $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 또는 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 투여 요법 또는 일정으로서의 투여를 포함할 수 있다. B:T 세포 비 및/또는 총 B 세포 수가 유해 효과, 특히 CNS 유해 효과에 대한 저위험 카테고리 (1:5 이하의 B:T 세포 비 및/또는 말초혈 1 μL 당 B 세포 50개 미만의 총 B 세포 수) 내에 계속 남아 있으면 진료의는 이중특이적 항체의 투여량을 증가시킬 수 있다. 그러나, 진료의는 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료되고 있는 질환에 대한 효율적인 결과, 및 항체 효능과 유해 효과 위험의 감소의 균형을 획득하기 위한 적합한 투여 요법을 또한 고려하여야 한다.

- [0182] 바람직하게는, 악성 CD19 양성 림프구를 치료하기 위한, 또는 CD19xCD3 이중특이적 항체의 투여에 의해 매개되는 유해 효과를 개선시키고/시키거나 예방하기 위한, CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하는 방법에는 하기의 투여 계획이 포함되지 않는다:
- [0183] (i) 1일 동안 $5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 이중특이적 항체, 이어서 나머지 기간 (제2일 및 각각의 추가적인 연속일) 동안 일일 용량으로서 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 투여; 및/또는
- [0184] (ii) 1일 동안 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 이중특이적 항체, 이어서 나머지 기간 (제2일 및 각각의 추가적인 연속일) 동안 일일 용량으로서 $45 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 투여; 및/또는
- [0185] (iii) 1일 동안 $5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 이중특이적 항체, 이어서 1일 동안 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 투여, 이어서 나머지 기간 (제3일 및 각각의 추가적인 연속일) 동안 일일 용량으로서 $45 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 투여; 및/또는
- [0186] (iv) 1일 동안 10-80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 미만의 이중특이적 항체, 이어서 10-80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 용량의 투여 (제2일 및 각각의 추가적인 연속일); 및/또는
- [0187] (v) 1일 동안 10-80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 미만의 이중특이적 항체, 이어서 1일 동안 10-80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 미만 용량의 투여, 이어서 10-80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 미만 용량의 투여 (제3일 및 각각의 추가적인 연속일).
- [0188] 또다시, 균일한 투여/일을 사용할 수 있다.
- [0189] 본원에서 언급된 바와 같이, B:T 세포 비가 1:5를 초과하고/하거나 총 B 세포 수가 B 세포 50개/말초혈 μL 이상인 환자는 반드시 본 발명의 투여 요법에 의해 CD19xCD3 이중특이적 항체로의 치료에 대해 순응되어야 하지 않는다. 잠재적 유해 효과가 감소되어 있는 이러한 환자들은 적어도 4주 동안 $5 \mu\text{g}$ 내지 $75 \mu\text{g}/\text{체표면적 m}^2/\text{일}$ 의 일정한 용량으로 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하는 것에 의해 치료될 수 있다. 투여는 바람직하게는 연속 투여이다.
- [0190] 본 출원의 방법 (투여 요법)의 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 제1 및 제2 기간 동안의 제1 및 제2 용량 후에 제3 용량의 상기 항체를 제3 기간 동안 투여하는 것을 추가로 포함한다. 따라서, 본 발명은 3-단계 방법 (투여 요법)을 제공한다.
- [0191] 상기 제3 용량의 투여는 정맥내이다. 이는 볼루스 주입 형태로서 또는 연속적으로 투여될 수 있고, 연속적이 바람직하다.
- [0192] 본 발명의 방법의 한 측면에서, 상기 제3 기간은 상기 제1 및 제2 기간을 초과한다. "초과한다"라는 용어는 제3기간이 제1 및 제2 기간보다 적어도 1일 더 길다는 것을 의미한다.
- [0193] 제1 및 제2 투여 기간의 기간과 마찬가지로, 예를 들어 인간 환자의 연령, 성별, 체중 등을 고려하여 제3 기간의 기간이 가변적일 수 있다.
- [0194] 본 발명의 3-단계 투여 요법 측면에서, 상기 제1 기간의 길이가 적어도 3일인 것으로 구상됨으로써, 예를 들어 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일의 더 긴 기간이 배제되지 않는다. "더 긴"은 이에 의해 가장 낮은 시간 단위로서의 (하루) 종일에 제한되지 않고, 즉 $\frac{1}{2}$ 일, 또는 적어도 수시간 또한 생각할 수 있다. 그러나, 최소 시간 단위가 완전한 1일인 것이 바람직하다.
- [0195] 따라서, 상기 제1 기간은 3일을 초과한다. 더욱 바람직하게는, 상기 제1 기간이 3일 내지 10일인 것으로 구상되고, 7일이 특히 바람직하다.

- [0196] 본원에서 사용된 바와 같이, "X에서 Y"로 정의된 시간 간격은 "X 내지 Y"로 정의된 시간 간격과 동일시된다. 양쪽 시간 간격 모두 명확하게 상한을 포함하고, 하한도 포함한다. 예를 들어, 이는 "3일에서 10일" 또는 "3일 내지 10일"의 시간 간격이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8일의 기간을 포함한다는 것을 의미한다.
- [0197] 본 발명의 3-단계 투여 요법 측면에서, 상기 제2 기간의 길이가 적어도 3일인 것으로 구상됨으로써, 예를 들어 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일의 더 긴 기간이 배제되지 않는다. "더 긴"은 이에 의해 가장 낮은 시간 단위로서의 (하루) 종일에 제한되지 않고, 즉 ½일, 또는 적어도 수시간 또한 생각할 수 있다. 그러나, 최소 시간 단위가 완전한 1일인 것이 바람직하다.
- [0198] 따라서, 상기 제1 기간은 3일을 초과한다. 더욱 바람직하게는, 상기 제1 기간이 3일 내지 10일인 것으로 구상되고, 7일이 특히 바람직하다.
- [0199] 본원에서 사용된 바와 같이, "X에서 Y"로 정의된 시간 간격은 "X 내지 Y"로 정의된 시간 간격과 동일시된다. 양쪽 시간 간격 모두 명확하게 상한을 포함하고, 하한도 포함한다. 예를 들어, 이는 "3일에서 10일" 또는 "3일 내지 10일"의 시간 간격이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8일의 기간을 포함한다는 것을 의미한다.
- [0200] 본 발명의 3-단계 투여 요법 측면에서, 상기 제3 기간의 길이가 적어도 8일인 것으로 구상됨으로써, 예를 들어 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 및/또는 71일의 더 긴 기간이 배제되지 않는다. "더 긴"은 이에 의해 가장 낮은 시간 단위로서의 (하루) 종일에 제한되지 않고, 즉 ½일, 또는 적어도 수시간 또한 생각할 수 있다. 그러나, 최소 시간 단위가 완전한 1일인 것이 바람직하다.
- [0201] 따라서, 상기 제1 기간은 8일을 초과한다. 더욱 바람직하게는, 상기 제1 기간이 8일 내지 78일인 것으로 구상되고, 14일 또는 42일이 특히 바람직하다.
- [0202] 본원에서 사용된 바와 같이, "X에서 Y"로 정의된 시간 간격은 "X 내지 Y"로 정의된 시간 간격과 동일시된다. 양쪽 시간 간격 모두 명확하게 상한을 포함하고, 하한도 포함한다. 예를 들어, 이는 "18일에서 78일" 또는 "18일 내지 78일"의 시간 간격이 1, 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, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 및/또는 71일의 기간을 포함한다는 것을 의미한다.
- [0203] 본 발명의 3-단계 방법/투여 요법의 더욱 바람직한 실시양태에서, 상기 제1 기간은 3일 내지 10일이고, 상기 제2 기간은 3일 내지 10일이며, 상기 제3 기간은 8일 내지 78일이다.
- [0204] 더욱더 바람직한 실시양태에서, 상기 제1 기간은 7일이고, 상기 제2 기간은 7일이며, 상기 제3 기간은 14일 또는 42일이다.
- [0205] 본 발명의 3-단계 방법/투여 요법의 실시양태에서, 상기 제3 용량이 상기 제1 및 제2 용량을 초과한다. 상기 제2 및 제3 용량은 바람직하게는 치료적으로 활성이다. 중요하게는, 상기 제2 용량이 상기 제1 용량을 초과한다.
- [0206] 따라서, 본 발명의 3-단계 방법/투여 요법의 추가적인 측면에서, 상기 제1 용량은 1 내지 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$, 바람직하게는 5 내지 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$, 즉 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 5 또는 10 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량이 특히 바람직하다.
- [0207] 본 발명의 3-단계 방법/투여 요법의 추가적인 측면에서, 상기 제2 용량은 1 내지 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$, 바람직하게는 5 내지 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$, 즉 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량이 특히 바람직하다.
- [0208] 본원에서 사용된 바와 같이, "X 내지 Y"로 정의된 용량 간격은 "X에서 Y"로 정의된 용량 간격과 동일시된다. 양쪽 용량 간격 모두 명확하게 상한을 포함하고, 하한도 포함한다. 예를 들어, 이는 "1 내지 15" 또는 "1에서 15"의 용량 간격이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량을 포함한다는 것을 의미한다.
- [0209] 본 발명의 3-단계 방법/투여 요법의 추가적인 측면에서, 상기 제3 용량은 15 내지 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$, 더욱 바람직하게는 20 내지 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$, 즉 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 및 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량이 특히 바람직하다. 별법적으로, 상기 제3 용량은 15 내지 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$, 더욱 바람직하게는 60 내지 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$

/일, 즉, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80 및 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다.

- [0210] 본 발명의 3-단계 방법/투여 요법의 바람직한 실시양태에서, 상기 제1 용량은 1 내지 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이고, 상기 제2 용량은 1 내지 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이며, 상기 제3 용량은 15 내지 60 또는 15 내지 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다.
- [0211] 특히 바람직하게는, 상기 제1 용량은 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이고, 상기 제2 용량은 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이며, 상기 제3 용량은 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 별법적으로, 상기 제3 용량은 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 일 수 있다.
- [0212] 본원에서 사용된 바와 같이, "X 내지 Y"로 정의된 용량 간격은 "X에서 Y"로 정의된 용량 간격과 동일시된다. 양쪽 용량 간격 모두 명확하게 상한을 포함하고, 하한도 포함한다. 예를 들어, 이는 "15 내지 60" 또는 "15에서 60"의 용량 간격이 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 및/또는 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량을 포함한다는 것을 의미한다. 유사하게, 이는 예를 들어 "15 내지 90" 또는 "15에서 90"의 용량 간격이 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 또는 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량을 포함한다는 것을 의미한다.
- [0213] 3-단계 (단계) 방법/투여 요법이 본원에 기술된 바와 같은 유해 효과를 피하는 것을 돕는다는 본 발명자들의 관찰을 고려하여, 본 발명은 (a) 제1 용량의 상기 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계; (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계; 및 연속적으로 (c) 제3 용량의 상기 항체를 제3 기간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 인간 환자에서 악성 CD19 양성 림프구를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0214] 또한, 본 발명은 (a) 제1 용량의 상기 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계; (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계; 및 연속적으로 (c) 제3 용량의 상기 항체를 제3 기간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 인간 환자에서 악성 CD19 양성 림프구를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0215] 추가로, 본 발명은 (a) 제1 용량의 상기 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계; (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계; 및 연속적으로 (c) 제3 용량의 상기 항체를 제3 기간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 인간 환자에게 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하는 것에 의해 매개되는 유해 효과를 개선시키고/시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0216] 바람직하게는, 제1, 제2 및 제3 기간은 본원의 다른 곳에서 기술된 바와 같다.
- [0217] 용량에 관하여, 본원의 다른 곳에서 기술된 바와 같이 제2 용량이 제1 용량을 초과하고 제3 용량이 제2 용량을 초과하는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는, 제1 용량은 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이고, 제2 용량은 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이며, 제3 용량은 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 별법적으로, 제3 용량은 90 또는 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 일 수도 있다. 이러한 용량들의 등가의 균일한 용량/일을 앞서 논의된 인자에 의해 결정할 수 있다. 예를 들어, 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량은 9.5 $\mu\text{g}/\text{일}$ 로 변환되어 9 또는 10 $\mu\text{g}/\text{일}$ 로 정수화되고, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량은 28.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 로 변환되어 28 또는 29 $\mu\text{g}/\text{일}$ 로 정수화되며, 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량은 정수화에 따라 112 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$, 114 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 또는 116 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 로 변환된다.
- [0218] 본원에서 상기에 언급된 바와 같이, 본 발명은 인간 CD3 엡실론 사슬의 에피토프에 결합할 수 있는 제1 결합 도메인 및 인간 CD19에 결합할 수 있는 제2 결합 도메인을 포함하는 CD19xCD3 이중특이적 항체를 사용하는 치료/투여 요법의 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법에 따른 이중특이적 분자의 예가 WO 99/54440 및 WO 2004/106381 및 WO 2008/119565에 매우 상세하게 기술되어 있다. 이들에 개시된 모든 특이적 CD19xCD3 이중특이적 항체 (이들의 변이체, 단편, 등가물 등이 포함됨)가 특히 바람직한 본 발명의 CD19xCD3 이중특이적 항체이다.
- [0219] 본원에서 사용된 바와 같이, "CD19xCD3 이중특이적 항체" (CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체가 포함됨)는 이중친화력 재표적화(Dual-Affinity Re-Targeting) (DART) 항체, 디아바디(diabody), 도메인 항체 (dAb) 또는 나노바디(nanobody)와 같이 2개의 결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드 사슬이 1개 이상 있는 결합 실체 ("결합체")를 나타낸다. 특히 바람직한 CD19xCD3 이중특이적 항체는 2개의 결합 도메인을 포함하는 단일 폴리펩티드 사슬을 포함한다. 이같은 단일쇄 항체가 본 발명의 방법/투여 요법의 문맥에서 바람직하다. 각각의 결합 도메인은 항체 중쇄로부터의 1개 이상의 가변 영역 ("VH 또는 H 영역")을 포함하고, 이때 제1 결합 도메인의 VH 영역은 CD3 엡실론 분자에 특이적으로 결합하고, 제2 결합 도메인의 VH 영역은 CD19에 특이적으로 결합한다. 임의로는, 이러한 2개의 결합 도메인이 짧은 폴리펩티드 스페이스(spacer)에 의해 서로 연결된다. 폴리펩티드 스페이스의 비제한적인 예는 Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G-G-G-G-S) 및 이의 반복물이다. 각각의 결합 도메인은 항

체 경쇄로부터의 1개의 가변 영역 ("VL 또는 L 영역")을 추가적으로 포함할 수 있고, 이때 제1 및 제2 결합 도메인 각각 내의 VH 영역 및 VL 영역은 폴리펩티드 링커, 예를 들어 EP 623679 B1에 개시 및 청구되어 있는 유형의 링커에 의해 서로 연결되지만, 어느 경우에도 링커는 제1 결합 도메인의 VH 영역과 VL 영역 및 제2 결합 도메인의 VH 영역과 VL 영역이 서로 쌍을 이루게 하기에 충분히 길어서, 이들이 함께 각각의 제1 및 제2 결합 도메인에 특이적으로 결합할 수 있다. 이같은 CD19CD3 이중특이적 단일쇄 항체가 WO 99/54440 및 WO 2004/106381에 매우 상세하게 기술되어 있다.

[0220] "결합 도메인"이라는 용어는, 본 발명과 관련하여, 특이적으로 소정의 표적 구조/항원/에피토프에 결합하는/이와 상호작용하는 폴리펩티드의 도메인을 특성화한다. 따라서, 결합 도메인은 "항원-상호작용-부위"이다. "항원-상호작용-부위"라는 용어는, 본 발명에 따르면, 특이적 항원 또는 특이적 항원 군, 예를 들어, 상이한 종들에서의 동일한 항원과 특이적으로 상호작용할 수 있는 폴리펩티드 모티프를 규정한다. 상기 결합/상호작용은 "특이적 인식"을 규정하는 것으로 또한 이해된다. "특이적으로 인식한다"라는 용어는, 본 발명에 따르면, 항체 분자가 특이적으로 항원, 예를 들어 본원에서 정의된 바와 같은 인간 CD3 항원의 적어도 2개, 바람직하게는 적어도 3개, 더욱 바람직하게는 적어도 4개의 아미노산과 상호작용하고/하거나 이에 결합할 수 있다는 것을 의미한다. 이같은 결합은 "자물쇠 & 열쇠(lock-and-key) 원리"의 특이성에 의해 예시될 수 있다. 따라서, 결합 도메인 및 항원의 아미노산 서열 내의 특이적 모티프들이 이들의 1차, 2차 또는 3차 구조의 결과로서, 뿐만 아니라 상기 구조의 2차 변형의 결과로서 서로 결합한다. 항원-상호작용-부위와 이의 특이적 항원의 특이적 상호작용은 상기 부위가 항원에 단순히 결합하는 것을 또한 초래할 수 있다. 또한, 별법적으로, 결합 도메인/항원-상호작용-부위와 이의 특이적 항원의 특이적 상호작용은, 예를 들어 항원 형상의 변화, 항원의 올리고머화 등의 유도로 인해, 신호 개시를 초래할 수 있다. 본 발명에 따른 결합 도메인의 바람직한 예는 항체이다. 결합 도메인은 모노클로날 또는 폴리클로날 항체일 수 있거나, 또는 모노클로날 또는 폴리클로날 항체로부터 유래될 수 있다.

[0221] "항체"라는 용어는 결합 특이성을 여전히 유지하는 이의 유도체 또는 기능성 단편을 포함한다. 항체 생산을 위한 기술이 업계에 주지되어 있고, 예를 들어, 문헌 [Harlow and Lane "Antibodies, A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988] 및 [Harlow and Lane "Using Antibodies: A Laboratory Manual" Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999]에 기술되어 있다. "항체"라는 용어는 여러 클래스 (즉 IgA, IgG, IgM, IgD 및 IgE) 및 서브클래스 (예컨대 IgG1, IgG2 등)의 면역글로불린 (Ig)을 또한 포함한다.

[0222] "항체"라는 용어의 정의는 키메라, 단일쇄 및 인간화 항체, 뿐만 아니라 항체 단편 등, 특히 Fab 단편과 같은 실시양태를 또한 포함한다. 항체 단편 또는 유도체는 F(ab')₂, Fv, scFv 단편, 또는 단일 도메인 항체, 단일 가변 도메인 항체 또는 면역글로불린 단일 가변 도메인 (다른 V 영역 또는 도메인과 독립적으로 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합하는, VH 또는 VL일 수 있는 1개의 가변 도메인만 포함함)을 추가로 포함한다; 예를 들어, 상기 언급된 문헌 [Harlow and Lane (1988) 및 (1999)] 참조. 이같은 면역글로불린 단일 가변 도메인은 단리된 항체 단일 가변 도메인 폴리펩티드뿐만 아니라, 항체 단일 가변 도메인 폴리펩티드의 단량체를 1개 이상 포함하는 더 큰 폴리펩티드를 또한 포함한다.

[0223] 본원에서 사용된 바와 같이, CD3 앵실론은 T 세포 수용체의 일부로서 발현되는 분자를 나타내고, 종래 기술에서 전형적으로 이에 부여되는 바와 같은 의미이다. 인간에서, 이는 모든 공지된 CD3 서브유닛, 예를 들어 CD3 앵실론, CD3 델타, CD3 감마, CD3 제타, CD3 알파 및 CD3 베타를 개별적인 형태 또는 독립적으로 조합된 형태로 포함한다. 진뱅크(GenBank) 접속 번호 NM_000733에서 인간 CD3 앵실론이 지시된다. 진뱅크 접속 번호 AAA69966에서 인간 CD19 단백질이 지시된다.

[0224] 바람직하게는, 본 발명의 방법/투여 요법에서 적용되는 이중특이적 항체는 도메인 배열이 VL(CD19)-VH(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3)이다. 그러나, 본 발명의 방법이 하기와 같은 다른 도메인 배열의 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체로 수행될 수 있는 것으로 또한 구상된다:

[0225] VH(CD19)-VL(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3),

[0226] VL(CD19)-VH(CD19)-VL(CD3)-VH(CD3),

[0227] VH(CD19)-VL(CD19)-VL(CD3)-VH(CD3),

[0228] VL(CD3)-VH(CD3)-VH(CD19)-VL(CD19),

[0229] VH(CD3)-VL(CD3)-VH(CD19)-VL(CD19),

- [0230] VL(CD3)-VH(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19), 또는
- [0231] VH(CD3)-VL(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19).
- [0232] 본 발명의 방법에서 적용되는 바람직한 CD19xCD3 이중특이적 항체는 하기를 포함한다:
- [0233] (a) 서열 11 (RYTMH), 더욱 바람직하게는 서열 11 (GYTFTRYTMH)에서의 CD3 CDR-H1, 서열 12 (YINPSRGYTNYNQKFKD)에서의 CD3 CDR-H2, 및 서열 13 (YYDDHYCLDY)에서의 CD3 CDR-H3으로서 제시된 중쇄의 항-CD3 CDR; 및/또는
- [0234] (b) 서열 14 (RASSSVSYMN)에서의 CD3 CDR-L1, 서열 15 (DTSKVAS)에서의 CD3 CDR-L2 및 서열 16 (QQWSSNPLT)에서의 CD3 CDR-L3으로서 제시된 경쇄의 항-CD3 CDR; 및/또는
- [0235] (c) 서열 17 (SYWMN), 더욱 바람직하게는 서열 17 (GYAFSSYWMN)에서의 CD19 CDR-H1, 서열 18 (QIWPGDGDYNYNGKFKG)에서의 CD19 CDR-H2 및 서열 19 (RETTTVGRYYYAMDY)에서의 CD19 CDR-H3으로서 제시된 중쇄의 항-CD19 CDR; 및/또는
- [0236] (d) 서열 20 (KASQSVVDYDGDLSYN)에서의 CD19 CDR-L1, 서열 21 (DASNLVS)에서의 CD19 CDR-L2 및 서열 22 (QQSTEDPWT)에서의 CD19 CDR-L3으로서 제시된 경쇄의 항-CD19 CDR.
- [0237] 본 발명의 방법에서 적용되는 CD19xCD3 이중특이적 항체가 중쇄 및 경쇄의 CD3 CDR을 포함하는 것이 더욱 바람직하다. 더욱더 바람직하게는, 본 발명의 방법에서 적용되는 CD19xCD3 이중특이적 항체는 중쇄 및 경쇄의 CD3 CDR, 뿐만 아니라 중쇄 및 경쇄의 CD19 CDR을 포함한다.
- [0238] 본원에서 지칭되는 CDR은 카바트(Kabat) 넘버링 시스템을 따른다. 카바트 넘버링 요법은 일관적인 방식으로 항체 내의 잔기를 넘버링하기 위한 광범위하게 채택되는 표준이다 (문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991]).
- [0239] 별법적으로, 본 발명의 방법에서 적용되는 CD19xCD3 이중특이적 항체가 하기의 것들을 포함하는 것이 바람직하다:
- [0240] (a) 서열 3에 제시된 CD19 가변 중쇄 (뉴클레오티드 서열이 서열 4에 제시됨); 및/또는
- [0241] (b) 서열 5에 제시된 CD19 가변 경쇄 (뉴클레오티드 서열이 서열 6에 제시됨); 및/또는
- [0242] (c) 서열 7에 제시된 CD3 가변 중쇄 (뉴클레오티드 서열이 서열 8에 제시됨); 및/또는
- [0243] (d) 서열 9에 제시된 CD3 가변 경쇄 (뉴클레오티드 서열이 서열 10에 제시됨).
- [0244] 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법에서 적용되는 CD19xCD3 이중특이적 항체는 CD19 가변 중쇄 및 경쇄 및/또는 CD3 가변 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 더욱더 바람직하게는, 본 발명의 방법에서 적용되는 CD19xCD3 이중특이적 항체는 CD19 가변 중쇄 및 경쇄, 뿐만 아니라 CD3 가변 중쇄 및 경쇄를 포함한다.
- [0245] 또 다른 별법에서, 상기 이중특이적 단일쇄 항체가 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것이 또한 바람직하다:
- [0246] (a) 서열 1에 도해된 바와 같은 아미노산 서열;
- [0247] (b) 서열 2에 제시된 바와 같은 핵산 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열;
- [0248] (c) (b)의 핵산 서열과의 동일성이 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99%인 핵산 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열이고, 이때 상기 아미노산 서열이 CD3 및 CD19에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열; 및
- [0249] (d) (b)의 뉴클레오티드 서열에 대한 유전자 코드의 결과로서 축퇴성인 핵산 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열이고, 이때 상기 아미노산 서열이 CD3 및 CD19에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열.
- [0250] 서열 동일성이 전체 아미노산 서열에 걸쳐 결정되는 것으로 이해되어야 한다. 서열 정렬을 위해, 예를 들어, Gap 또는 BestFit 프로그램을 사용할 수 있고 (문헌 [Needleman and Wunsch J. Mol. Biol. 48 (1970), 443-453]; [Smith and Waterman, Adv. Appl. Math 2 (1981), 482-489]), 이는 GCG 소프트웨어 패키지 (미국 위스콘신주 매디슨 사이언스 드라이브 575 (1991)의 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group) 내에 함유된다. 본원에 기술된 CD19xCD3 이중특이적 항체 (바람직하게는 MT103)의 아미노산 서열과의 서열 동일성이 예를 들어 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%인 아미노산 서열을 결정 및 확인하는 것은 당업자에게 일

상적인 방법이다. 예를 들어, 크릭(Crick)의 워블(Wobble) 가설에 따르면, 안티-코돈 상의 5' 염기는 다른 2개의 염기처럼 공간적으로 한정되지 않고, 따라서 염기쌍 형성이 표준적이지 않을 수 있다. 달리 말하면, 코돈 삼중자(triplet)의 제3 위치가 다를 수 있어, 이러한 제3 위치에서 상이한 2개의 삼중자가 동일한 아미노산 잔기를 코딩할 수 있다. 상기 가설은 당업자에게 주지되어 있다 (예를 들어, http://en.wikipedia.org/wiki/Wobble_Hypothesis; 문헌 [Crick, J Mol Biol 19 (1966): 548-55] 참조). 추가로, 본원에 기술된 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열에 대한 서열 동일성이 예를 들어 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%인 아미노산 서열의 세포독성을 결정하는 것이 당업자에게 일상적인 절차이다. CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체 또는 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체의 아미노산 서열에 대한 서열 동일성이 예를 들어 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%인 항체 구성물의 세포독성 활성을 예를 들어 WO 99/54440에 설명된 바와 같은 방법에 의해 결정할 수 있다.

- [0251] 특히 바람직하게는, 상기 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체의 아미노산 서열은 서열 1에 제시된 아미노산 서열이다.
- [0252] WO 99/54440에 기술된 CD19xCD3 이중특이적 항체 MT103, 뿐만 아니라 WO 2004/106381 및 WO 2008/119565에 기술된 CD19xCD3 이중특이적 항체가 또한 특히 바람직하다.
- [0253] 추가로 본 발명은
- [0254] (i) CD19xCD3 이중특이적 항체를 인간 환자에게 투여하는 것, 또는
- [0255] (ii) 인간 환자에서 악성 CD19 양성 림프구를 치료하는 것; 및/또는
- [0256] (iii) 인간 환자에게 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하는 것에 의해 매개되는 유해 효과를 개선시키거나 예방하는 것
- [0257] 을 위한 것이고, 이때 상기 항체가 선행하는 개시내용 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 투여 요법에 따라 투여되는 CD19xCD3 이중특이적 항체에 관한 것이다.
- [0258] 또한, 본 발명은
- [0259] (i) CD19xCD3 이중특이적 항체를 인간 환자에게 투여하는 것, 또는
- [0260] (ii) 인간 환자에서 악성 CD19 양성 림프구를 치료하는 것; 및/또는
- [0261] (iii) 인간 환자에게 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하는 것에 의해 매개되는 유해 효과를 개선시키거나 예방하는 것
- [0262] 을 위한 것이고, 이때 상기 항체가 선행하는 개시내용 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 방법에 따라 투여되는 CD19xCD3 이중특이적 항체에 관한 것이다.
- [0263] 추가적인 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 방법에서 사용될 제약 조성물의 제조를 위한 CD19xCD3 이중특이적 항체의 용도에 관한 것이다.
- [0264] 본 발명의 제약 조성물은 임의로 제약 담체를 포함할 수 있다. 적절한 제약 담체의 예가 업계에 공지되어 있고, 포스페이트 완충 염수 용액, 무균성 용액 등이 이에 포함된다. 정맥내 비히클에는 체액 및 영양 보충제, 전해질 보충제 (예컨대 링거(Ringer) 텍스트로스를 기초로 하는 것들) 등이 포함된다. 예를 들어 항미생물제, 항산화제, 킬레이팅제, 및 불활성 기체 등과 같은, 방부제 및 기타 첨가제가 또한 존재할 수 있다. 추가로, 본 발명의 제약 조성물은 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같은 화학요법제와 같은 추가적인 작용제를 포함할 수 있다.
- [0265] 추가적인 측면에서, 본 발명은 본원에서 정의된 바와 같은 제1 용량 및 제2 용량을 포함하는 (제약) 키트 또는 제약 패키지에 관한 것이다.
- [0266] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 정의된 바와 같은 제1 용량 및 제2 용량, 뿐만 아니라 3-단계 투여 요법/방법의 문맥에서 정의된 바와 같은 제3 용량을 포함하는 (제약) 키트 또는 제약 패키지에 관한 것이다.
- [0267] 또 다른 측면에서, 이러한 (제약) 키트 또는 제약 패키지는 3-단계 투여 요법/방법의 문맥에서 본원에서 정의된 바와 같은 3가지 용량 모두, 즉 제1, 제2 및 제3 용량을 포함한다.
- [0268] 이에 의해 상기 제1, 제2 및 제3 용량은 1개의 밀봉된 제약 패키지 또는 키트 내에 함께 포장된다. "제1 용

량", "제2 용량" 및 "제3 용량"이 이와 관련하여 소정의 기간 (제1 또는 제2 기간) 동안 사용될 각각의 개수의 단일 용량을 포함한다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 이는 본 발명의 제약 패키지 또는 키트 내에 포함되는 "제1 용량" 또는 "제2 용량"이 예를 들어 7개의 분리된 일일 용량을 포함한다는 것을 의미한다. 포장된 일일 용량의 개수는 이에 의해 의도되는 기간을 반영한다 (상기 기간이 X일이면 X개의 일일 용량, 기간이 Y일이면 Y개의 일일 용량 등). 이러한 실시양태에서, (제약) 키트 또는 제약 패키지는 분리된 용기들 내의 일일 투여량을 단일 포장 내에 포함한다.

[0269] 별법적으로, 의도된 제1 용량 및/또는 제2 용량 및/또는 제3 용량이 각각의 개수의 일일 용량으로 분리되지 않지만, 전체적으로 또는 부분적으로 1개의 단일 용기 (예를 들어, 주입 백) 내에 함유되고, 이러한 용기가 부분적인 (예를 들어, 1일 내지 3일) 또는 전체적인 (즉, 제1 또는 제2 기간 동안) 제1 및/또는 제2 기간에 대한 필요한 용량을 포함하는 것이 또한 구상된다. 이는 1개의 단일 용기가 제1 기간 동안 사용될 "제1 용량"에 대한 예를 들어 7개의 일일 용량을 포함하고, 유사하게 제2 및 제3 용량에 대한 것을 포함한다는 것을 의미한다.

[0270] 본 발명의 (제약) 키트 또는 제약 패키지가 각각의 기간에 대해 요구되는 바와 같은 일일 용량들 (분리됨 또는 그렇지 않음)을 더 많이 또는 더 적게 포함할 수도 있다는 것이 이해될 것이다. 별법적으로, 본원에서 정의된 바와 같은 제1 및 제2 기간에 대한 필요한 개수의 일일 용량들 (분리됨 또는 그렇지 않음), 즉 "제1 용량", "제2 용량" 및 "제3 용량"을 1개의 단일 패키지에 함유하도록 (제약) 키트 또는 제약 패키지가 제조된다. 이상적으로는 이같은 패키지는 환자의 1회의 완전한 치료 (제1 및 제2 치료 기간을 포함함)에 충분하다. 본 발명의 키트 및 패키지의 일부분들이 개별적으로 바이알 또는 병 내에 또는 조합되어 용기 또는 다용기 단위 내에 포장될 수 있다. 바람직하게는, 키트 제작은 당업자에게 공지된 표준 절차를 따른다.

[0271] 추가로, 본 발명은 상기에서 기술된 바와 같은 제약 패키지 또는 키트, 및 본 발명의 방법에 따른 이의 순차적인 사용을 위한 서면 설명서에 관한 것이다. 상기 제약 패키지 또는 키트는 내용물이 인간 환자에서 림프종 또는 백혈병에 존재하는 악성 CD19 양성 림프구를 치료하기 위해 또는 환자에게 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하는 것에 의해 매개되는 유해 효과를 개선시키거나 예방하기 위해 사용될 수 있다는 것을 가리키는 표지 또는 인쇄물을 추가로 포함할 수 있다.

[0272] 본 발명의 제약 패키지 또는 키트가 제1 및/또는 제2 용량 및/또는 제3 용량을 환자에게 투여하기 위한 수단 및/또는 완충제, 바이알, 테플론 백 또는 주입 백 (치료제 주입에 일반적으로 사용됨)을 추가로 포함하는 것이 또한 구상된다. "수단"은 주사기, 피하 주사 바늘, 캐놀러, 카테터, 주입 백 (정맥내 투여용), 정맥내 비히클, 바이알, 완충제, 안정화제, 서면 설명서 (본 발명의 각각의 용량 및 주입액의 제조에서 당업자를 보조함)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 물품(들)을 포함한다.

[0273] 본 발명의 제약 패키지 또는 키트가 화학요법제를 추가로 포함하는 것이 또한 구상된다.

[0274] 추가적인 측면에서, 본 발명은 선행 개시내용 중 어느 하나의 방법에 따르는 투여 요법의 투여에 적절하도록 (이를 위해 제조되도록) 상기 제1 용량 및/또는 상기 제2 용량이 정렬된 제약 패키지 또는 키트를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0275] 도면은 하기를 나타낸다:

도 1: 환자 샘플로부터의 B 세포 수가 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료된 환자에서의 유해 효과의 위험의 예언물로서 계층화된다.

도 2: B:T 세포 비와 비교된 예언물로서의 환자 샘플의 B 세포 수. A) 및 B)는 환자를 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료하는 2회의 임상 연구로부터의 결과이다 (A: 시험 103-104, NHL; B: 시험 103-202, ALL).

실시예

하기의 실시예는 본 발명을 설명한다. 이러한 실시예들은 본 발명의 범주를 한정하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 실시예들은 설명의 목적으로 포함되고, 본 발명은 청구항에 의해서만 한정된다.

실시예 1

CD19-특이적 BiTE 항체 블리나투모맵으로 치료된 비-호지킨 림프종 환자 소집단에서의 가역적인 신경학적 유해 사례에 대한 예측 인자의 확인

블리나투모맵은 재발된 비-호지킨 림프종 (NHL) 및 B-전구체 급성 림프성 백혈병 (ALL) 환자에서 단일 작용제로

서 높은 반응 속도 및 기간을 나타내는 이중특이적 T 세포 인게이저(engager) (BiTE®) 클래스의 CD19/CD3-이중 특이적 항체 구축물이다. 치료 첫날 동안 혼란, 언어 장애 또는 소뇌 증상과 같은 신경학적 유해 사례 (AE)가 발달된 환자 소집단을 제외하고는, 블리나투모맵은 안전성 프로파일이 양호하다. 지금까지, 모든 관련된 신경학적 AE (48명의 환자 중 11명)가 일시적이었고, 충분히 가역적이었으며, 주입을 정지하고 나서 3 내지 72시간 이내에 후유증 없이 해소되었다. 어떠한 경우에도, 두개골 자기 공명 영상화 시 병리학적 발견이 나타나지 않았다. 치료 중단에도 불구하고, 신경학적 AE가 있는 환자 4명이 객관적인 림프종 완화를 달성하였다. 주입을 중단하고 나서 수시간 이내에 취해진 뇌척수액 (CSF)의 분석은 대다수의 이환 환자에서 검출가능한 수준의 블리나투모맵을 나타낸 한편, 신경학적 증상이 없는 1명의 환자에서는 주입 동안 CSF에서 블리나투모맵이 검출가능하지 않았다. 또한, CSF 내의 알부민 및 T 림프구의 수준 증가는 가능한 기저 사건으로서의 혈액-뇌 장벽 (BBB)의 교란을 지지한다. 내피 스트레스 및 BBB 완전성 마커의 수준이 각각 신경학적 AE와 상관되는지 여부를 조사하기 위해 안지오펜테-2 및 S100 β 에 대한 환자 혈청 샘플의 분석이 진행 중이다. 39명의 NHL 환자의 후향 분석에서, 1:10 이하의 말초혈에서의 기준선 B 세포 대 T 세포 (B:T) 비가 신경학적 AE의 후속 발생에 대한 유일한 예측 인자로서 확인되었다. 그 후, 예측값이 8명의 추가적인 환자에서 전향적으로 확증되었다. 결론적으로, 블리나투모맵 치료를 개시한 후 신경학적 AE가 발달될 위험에 처한 환자를 전향적으로 확인하는 간단한 수단이 확인되었다. 치료 중단을 피하기 위해 이러한 고위험 환자에서 경감 수단이 현재 테스트되고 있다.

실시예 2

CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료된 환자에서의 관찰 (1)의 개요

초기 CNS 사례의 공통적인 특성

- 제1 증상이 MT103 주입을 시작하고 나서 12-48시간 후에 나타난다; 초조, 언어 장애, 때때로 진전, 운동실조
- 주입 정지에 이르는 더욱 중증인 증상이 24-72시간 후에 나타난다: 혼란, 방향감각 상실, 운동실조, 실어증, 발작
- MT103 주입을 정지한 후, CNS 증상의 완전한 해소가 1-3일 이내에 나타났다: 일반적으로 후유증 없음
- 대부분의 CNS 사례가 폴리클로날 T 세포의 초기 활성화 및 재분포 단계에 속한다

개시가 느린 CNS 사례의 특성

- 소뇌 증상으로 편향됨
- 치료 동안 다양한 시점에 발생하고, 치료를 시작할 때 또는 단계 증가 시에 빈번함
- 진전, 경도 언어 장애, 경도 쓰기 장애; 수일 동안 지속될 수 있음

기타 CNS 사례

- 기타 CNS 사례에 대한 관계가 증명되지 않으면서 추가적인 증상이 관찰됨: 두통, 열, 구역

CNS 사례의 MT103 용량 반응 관계

- CNS 사례의 용량 반응 관계가 명백하다: 차단값이 5 내지 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량 수준이다

실시예 3

CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료된 환자에서의 관찰 (2)의 개요

CNS 사례가 예측가능한 것으로 보인다

- CNS 사례와 낮은 B:T 세포 비 (또는 낮은 B 세포 수)의 상관관계
- < 1:10의 B:T 비가 CNS 사례 발달에 대한 겉보기 차단값으로서 확인됨
- 기타 생화학적 또는 임상적 파라미터가 CNS 사례와 상관되는 것으로 보이지 않는다

CNS 사례가 있는 환자의 두개골 MRI에서 대부분 병리학적 발견이 없음

CSF 분석은 BBB 개방 및 신경염증학적 사례를 시사한다

- 대다수의 이환 환자에서 발견된 검출가능한 수준의 MT103 및 증가된 수준의 단백질 및 혈청 알부민은 혈액-뇌 장벽 (BBB)의 일시적인 파괴를 시사한다
- CNS 사례가 없는 1명의 환자의 CSF에서 MT103이 발견되지 않음
- CSF 분석은 일부 이환 환자에서 신경염증학적 프로세스를 가리키는 단백질 및 T 림프구의 계수 증가를 또한 나타낸다
- CNS 사례가 BBB의 점진적인 개방 (초조 > 혼란 > 실어증, 운동실조 > 발작)을 반영하는가?

CNS 사례의 발생률이 질환 및/또는 종양 부하와 상관될 수 있다

- 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 에서, NHL 환자 8명 중 3명 (37%) 및 ALL '고위험' 환자 11명 중 오직 1명 (9%)이 CNS 사례를 나타냈다
- 임상적으로 B-ALL 환자는 CNS 내의 종양 세포 부하 ("잠복성 수막염 신생물")를 감소시킬 경막내 화학요법 (및 정맥내 고용량 메토트렉세이트)을 받는다

실시예 4

CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료된 환자에서의 CNS 사례의 요약

NHL 환자에서의 임상적으로 관련된 CNS 사례의 요약

환자 #	신경학적 평가	질환	B:T 세포 비	성별, 연령	1차 치료 또는 추가 치료	용량 ($\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$)	시작 후 치료 정지	완전 해소, 시간	최적 반응
105-005	혼란, 소동 장애	FL	1:23.9	여성, 65	1차	15	15 h	예, 24 h	SD
102-004	기질성 뇌 증후군	MCL	1:757	남성, 75	1차	15	50 h	예, 34 h	n.d.
102-006	전신 발작 (산중)	MZL	1:1740	남성, 59	1차	30	48 h	예, 48 h	n.d.
109-011	소뇌 증상	MCL		남성, 73	재시작	60	48 h	예, 24 h	PR (1차)
109-012	뇌병증	MCL	1:19520	남성, 55	추가	60	24 h	예, 24 h	CR (1차)
102-007	발작, 언어상실증	FL	1:197	남성, 61	1차	90	48 h	예, 48 h	?PR?
109-023	뇌병증	MCL	1:368	남성, 60	1차	60	17 h	예, 56 h	n.d.
109-025	뇌병증	MCL	1:873	남성, 58	1차	15	41 h	예, 48 h	n.d.
108-004	언어 장애 안면 및 팔 마비	FL	0:431	남성, 66	1차	60	624 h	예, 3 h	PR
109-261	방향감각 상실, 언어 장애	MCL	1:20	남성, 42	추가	60	30 h	예, 72 h	PR (1차 사이클)

1

실시예 5

임상 시험에서 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료된 환자의 CNS 사례의 용량 의존성

진행 중인 NHL 시험에서의 CNS 사례의 용량 의존성

- B:T 세포 비가 낮은 것 (<1:10)에 의해 정의되는 '고위험' 환자
- 용량 군에서의 분류에 고려된 최초 용량

용량	전체	'고위험'	'저위험'
≤5	0/14 (0%)	0/4+ (0%)	0/10 (0%)
15	3/16 (19%)	3/8+ (38%)	0/8 (0%)
30	1/6 (17%)	1/1 (100%)	0/5 (0%)
60	5/13 (38%)	4/5 (80%)	1*/8 (13%)
90	2/3 (66%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)
전체	11/52 [§] (21%)	9/19 (47%)	2/33 (6%)

- § >48명의 환자가 개별적인 환자의 추가적인 치료 및 재시작에 기인한다 ('고위험'으로의 변환을 초래함)
- * 1차 치료 사이클 후에 정제된 B:T 비에 도달함
- + 단계식 용량 증가가 있는 환자 포함

실시예 6

7일 동안 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$, 21일 동안 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 을 받은, 잠재적 유해 효과의 위험이 증가되어 있는 환자가 유해 효과 (신경학적 반응)을 나타내지 않았다.

환자 108-003

- 여성, 66세
- FL 등급 2, IVB (FD: 2006년 9월)
- 관련 병력: 빈혈, 혈소판감소증, (예비치료 2× 제발린(Zevalin) 및 FL에 의한 골수 여과), gGT 및 AP 상승, 벤조디아제핀 남용, 스타필로코쿠스 아우레우스(S. aureus) 패혈증 + 척추디스크염 및 농양 이후의 상태
- 사전 림프종 치료:
 - 6 × R-CHOP 14, 8 × R 2006년 9월 - 2007년 2월
 - R 단독 2007년 5월
 - 1. 제발린 2007년 11월
 - 2. 제발린 2008년 1월
- 초기 B:T 비 (1:10, 5)에 따르면, 고위험 (코호트 15/60)
- 2009년 1월 5일 치료 시작 (15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{시간}$)
- 2일 동안 열, 두통 - 경구 파라세타몰 및 노발긴으로 용이하게 처리됨
- 1월 12일에 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{시간}$ 으로 용량 증가
- 또다시 열, 두통 - 경구 파라세타몰 및 노발긴으로 용이하게 처리됨
- 신경학적 사례 없음
- 용량 "단계"를 잘 견딤
- 골수 기능의 개선이 추측됨

실시예 7

7일 동안 $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$, 21일 동안 $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 을 받은, 잠재적 유해 효과의 위험이 증가되어 있는 환자가 경도의 유해 효과 (신경학적 반응)을 나타냈다.

- MCL, 남성 42세
- B:T 1:12
- $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 로 2009년 1월 19일에 치료 시작
- 제1일: 열 및 오한, 두통, 추가적인 문제 없음
- 단계: 1월 26일: 6시간 동안 열이 난 후, 강력한 두통
- 2009년 1월 27일: 피로, 구역, 구토, 내시경 검사에서 병리학적 발견 없음, 박동수 170/분 이하의 절대 부정맥 → 칼륨 및 디지톡신 대체 후 1일 이내에 해소
- 두개골 CT 스캔 및 CSF를 수행하였고, CT에서 병리학적 발견이 없었음
- CSF: 약간 상승된 단백질 $55 \text{ mg}/\text{dl}$, 세포: 23개의 세포/ μl , 주로 단핵구 세포 및 약간의 활성화된 림프구
- 2009년 1월 27일 오후: 경도의 진전, 실행증, "느린 정신 상태", 저녁: 경도의 언어 장애 (소뇌 ?), 진행 중인 경도 증상으로 인해 텍사메타손 제공을 결정하여, 다음 2일에 걸쳐 2009년 1월 29일 약간의 개선
- 느린 증상 개선, 2009년 3월 31일 완전 해소
- 추가의 치료 과정 동안: 기타 연주 곤란이 재발함
- 4주 치료 후: -37%
- 8주 치료 후: PR/CRu

실시예 8

본 발명에 따른 치료 요법을 받은, 잠재적 유해 효과의 위험이 증가되어 있는 환자.

환자 108-105

- 남성, 71세, FL IIIB
- B:T 세포 비: 57:1363 (낮음, 1:23.9)
- 1차 진단: 1997년
- 다중 사전 치료: $12 \times$ 리투시맵(Rituximab) (단독), $6 \times$ 리투시맵-벤다무스틴(Bendamustine), $6 \times$ R-CHOP, 자가 SCT
- 블리나투모맵 시작일: 2009년 8월 17일
- 치료 기간: 8주
- 잘 견디짐 (SAE 없음)
- 신경학적 유해 사례 없음
- 8주 CT 스캔: -65% = 림프종의 부분적 완화

실시예 9

본 발명에 따른 치료 요법을 받은, 잠재적 유해 효과의 위험이 증가되어 있는 추가적인 환자.

환자 109-031

- 남성, 60세, 소포 림프종 IVAE
- B:T 세포 비: 0:429 (낮음)
- 1차 진단: 2009년 5월
- 사전 치료: 빈크리스틴(Vincristin)/데코르틴(Decortin)으로의 예비-단계, 6× R-CHOP
- 블리나투모맵 치료 시작: 2009년 11월 30일
- 치료 기간: 8주
- 잘 견디짐 (단계들에서 홍조 증상 - 스테로이드에 대해 반응성)
- 신경학적 유해 사례 없음
- 8주 후 림프종 -56% (림프종의 부분적인 완화)

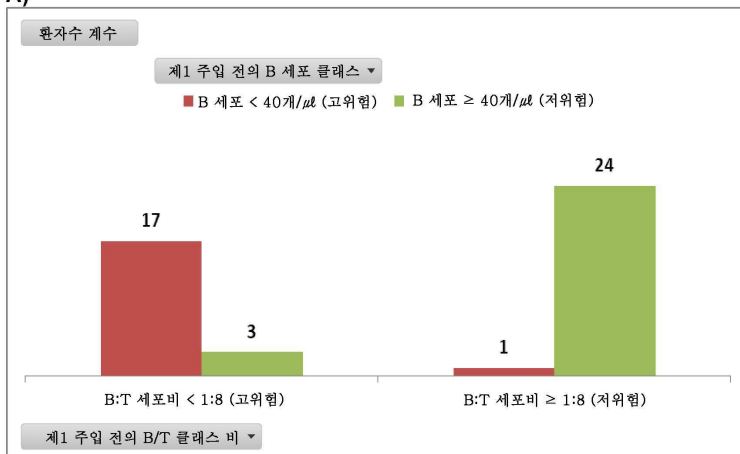
도면

도면1

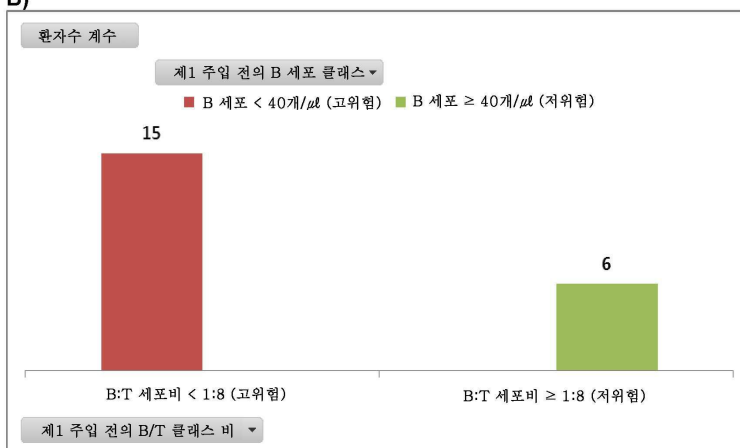
	B 세포 차단값 42.5/ μ L (중양값)		B 세포 차단값 35/ μ L		B 세포 차단값 50/ μ L	
	<	>	<	>	<	>
CNS +	16	3	16	3	16	3
CNS -	28	41	24	46	29	41
총계	44	44	40	49	45	44
CNS + [%]	36.4	6.8	35.5	6.1	40.0	6.7

도면2

A)



B)



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Micromet AG

<120> Dosage regimen for administering a CD19xCD3 bispecific antibody to patients at risk for potential adverse effects

<130> MIM14192PCT

<150> US 61/479,961

<151> 2011/04/28

<160> 22

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD19xCD3 bispecific single chain antibody

<400> 1

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val
130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met
145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln
165 170 175

Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly
180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
210 215 220

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

225 230 235 240
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
 245 250 255
 Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser
 260 265 270

 Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr
 275 280 285
 Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 290 295 300
 Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 305 310 315 320
 Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 325 330 335

 Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 340 345 350
 Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 355 360 365
 Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro
 385 390 395 400

 Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg
 405 410 415
 Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly
 420 425 430
 Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly
 435 440 445
 Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
 450 455 460

 Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 465 470 475 480

Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu

485

490

495

Leu Lys

<210> 2

<211> 1494

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD19xCD3 bispecific single chain antibody

<400> 2

gatatccagc tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagtatttt gaactgggtac 120

caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 180
gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300
acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaaggtgggtg gtggttctgg cggcggcggc 360
tccgtgggtg gtggttctca ggtgcagctg cagcagctcg gggctgagct ggtgaggcct 420
gggtcctcag tgaagatttc ctgcaaggct tctggctatg cattcagtag ctactggatg 480
aactgggtga agcagaggcc tggacagggt cttgagtgga ttggacagat ttggcctgga 540

gatggtgata ctaactacaa tggaaagttc aagggtaaag ccactctgac tgcagacgaa 600
tcctccagca cagcctacat gcaactcagc agcctagcat ctgaggactc tgcggctctat 660
ttctgtgcaa gacgggagac tacgacggta ggccgttatt actatgctat ggactactgg 720
ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctcc ggaggtgggtg gatccgatat caaactgcag 780
cagtcagggg ctgaactggc aagacctggg gcctcagtga agatgtcctg caagacttct 840
ggctacacct ttactaggtg cacgatgcac tgggtaaaac agaggcctgg acagggtctg 900
gaatggattg gatacattaa tcctagccgt ggttatacta attacaatca gaagttcaag 960

gacaaggcca cattgactac agacaaatcc tccagcacag cctacatgca actgagcagc 1020
ctgacatctg aggactctgc agtctattac tgtcaagat attatgatga tcattactgc 1080
cttgactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagtcgaagg tggaagtgga 1140
ggttctgggtg gaagtggagg ttacagtgga gtcgacgaca ttcagctgac ccagtctcca 1200
gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag gtcacatga cctgcagagc cagttcaagt 1260
gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag tcaggcacct cccccaaaag atggatttat 1320

gacacatcca aagtggcttc tggagtcctt tatcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc 1380

tcatactctc tcacaatcag cagcatggag gctgaagatg ctgccactta ttactgccaa 1440

cagtggagta gtaacccgct cacgttcggt gctgggacca agctggagct gaaa 1494

<210> 3

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH anti CD19

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 4

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH anti CD19

<400> 4

caggtgcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg ctcttggtta tgcattcagt agctactgga tgaactgggt gaagcagagg 120
cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttggcctg gagatggtga tactaactac 180

aatggaaagt tcaagggtta agccactctg actgcagacg aatcctccag cacagcctac 240
atgcaactca gcagcctagc atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagacgggag 300
actacgacgg taggccgtta ttactatgct atggactact ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cc 372

<210> 5

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL anti CD19

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 6

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL anti CD19

<400> 6

gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagtatttt gaactggtac 120

caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcactatg atgcatccaa tctagtttct 180
gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300
acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaa 333

<210> 7

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH anti CD3

<400> 7

Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH anti CD3

<400> 8

gatatcaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaaga ctcttggtta cacctttact aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gccgtggtta tactaattac 180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat 300

gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctca 357

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL anti CD3

<400> 9

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 10

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL anti CD3

<400> 10

gacattcagc tgaccacgtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gagccagttc aagtgttaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctcccca aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcatac tctctcacia tcagcagcat ggaggtgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cgggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaa 318

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD3 CDR-H1

<400> 11

Arg Tyr Thr Met His

1 5

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD3 CDR-H2

<400> 12

Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD3 CDR-H3

<400> 13

Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD3 CDR-L1

<400> 14

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn

1 5 10

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD3 CDR-L2

<400> 15

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD3 CDR-L3

<400> 16

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

1 5

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD19 CDR-H1

<400> 17

Ser Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD19 CDR-H2

<400> 18

Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys

1	5	10	15
Gly			

<210> 19

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD19 CDR-H3

<400> 19

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD19 CDR-L1

<400> 20

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

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD19 CDR-L2

<400> 21

Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser

1	5
---	---

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD19 CDR-L3

<400> 22

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

1

1