



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0099263  
(43) 공개일자 2024년06월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61P 35/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/2803 (2013.01)  
A61P 35/02 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7015416
- (22) 출원일자(국제) 2022년10월14일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년05월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2022/078638
- (87) 국제공개번호 WO 2023/062188  
국제공개일자 2023년04월20일
- (30) 우선권주장  
63/256,056 2021년10월15일 미국(US)  
63/281,992 2021년11월22일 미국(US)

- (71) 출원인  
암젠 리서치 (뮌헨) 게엠베하  
독일, 뮌헨 81477, 슈타펠지스트라체 2
- (72) 발명자  
주크마이어 게르하르트  
독일, 81477 뮌헨, 스타펠지슈트라체 2, 씨/오 암젠 리서치 (뮌헨) 게엠베하
- (74) 대리인  
특허법인한일

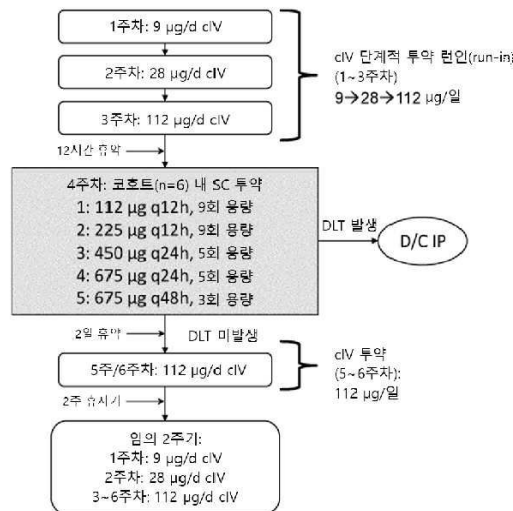
전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 CD19 결합 T 세포 관여 항체의 피하 투여

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 의학적 치료 분야, 특히 CD19 x CD3 이중특이적 항체의 피하 투여 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**C07K 16/2809** (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

CD19에 결합하는 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체를 사용하여 환자에서 림프종 또는 백혈병을 치료 또는 개선하는 방법으로서,

- 제1 치료 주기에서 상기 환자에게 상기 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체를 투여하는 단계를 포함하고,
- 상기 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체의 제1 양의 적어도 2회 개별 용량이 소정의 제1 기간에 피하 투여되고,
- 임의로, 상기 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체의 제2 양의 적어도 2회 개별 용량이 소정의 제2 기간에 피하 투여되는, 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 치료 주기 이전 및/또는 이후에 적어도 하나의 추가 치료 주기가 존재하는, 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제1 치료 주기 이전 및/또는 이후에 소정의 제3 무치료 기간이 존재하는, 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 소정의 제1 기간 이후에 소정의 제4 무치료 기간이 존재하는, 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 양은 2 내지 9회 개별 용량으로 투여되는, 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 소정의 제1 기간은 5 내지 9일, 구체적으로 7일인, 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 양은 10 내지 80  $\mu\text{g}$ , 20 내지 80  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 30 내지 75  $\mu\text{g}$ , 보다 구체적으로 35 내지 50  $\mu\text{g}$ , 보다 구체적으로 40  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 양은 100 내지 150  $\mu\text{g}$ , 110 내지 130  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 120  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 양은 150 내지 300  $\mu\text{g}$ , 200 내지 275  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 250  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 양은 250 내지 750  $\mu\text{g}$ , 375 내지 625  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 500  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

#### 청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 양은 500 내지 1500  $\mu\text{g}$ , 600 내지 1250  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 1000  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 소정의 제2 기간은 1 내지 28일, 구체적으로 1 내지 21일인, 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항, 특히 제7항 또는 제8항에 있어서, 제2 양은 200 내지 750  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 225 내지 275  $\mu\text{g}$ , 보다 구체적으로 250  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항, 특히 제9항에 있어서, 제2 양은 250 내지 750  $\mu\text{g}$ , 375 내지 625  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 500  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항, 특히 제10항에 있어서, 제2 양은 500 내지 1250  $\mu\text{g}$ , 600 내지 1250  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 1000  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 양은 매주 2 내지 5회, 구체적으로 매주 3회 투여되는, 방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제9항, 제12항, 및 제13항 중 어느 한 항, 특히 제9항, 제12항, 또는 제13항에 있어서, 적어도 하나의 후속 주기에 투여되는 양은 200 내지 300  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 225 내지 275  $\mu\text{g}$ , 보다 구체적으로 250  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제10항 및 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항, 특히 제10항, 제12항, 제13항, 또는 제14항에 있어서, 적어도 하나의 후속 주기에 투여되는 양은 250 내지 750  $\mu\text{g}$ , 375 내지 625  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 500  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항, 특히 제10항, 제11항, 제12항, 또는 제15항에 있어서, 적어도 하나의 후속 주기에 투여되는 양은 500 내지 1500  $\mu\text{g}$ , 750 내지 1250  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 1000  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

**청구항 20**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 후속 주기에서의 양은 매주 2 내지 5회, 바람직하게는 매주 3회 투여되고, 임의로 피하 투여되는, 방법.

**청구항 21**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 후속 주기에서의 양은 매주 2 내지 5회, 바람직하게는 매주 2회 투여되고, 임의로 피하 투여되는, 방법.

**청구항 22**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 양은 100 내지 800  $\mu\text{g}$ , 200 내지 700  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 약 112  $\mu\text{g}$ , 225  $\mu\text{g}$ , 450  $\mu\text{g}$ , 또는 675  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 관여 폴리펩티드 구성체는 CD3에 결합하는, 방법.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 관여 폴리펩티드 구성체는 인간 및 마카크 CD3에 결합하는, 방법.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 관여 폴리펩티드 구성체는 단일쇄 폴리펩티드 구성체인, 방법.

**청구항 26**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 관여 폴리펩티드 구성체는 서열번호 11 내지 22에 제시된 CDR 영역을 포함하는, 방법.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 관여 폴리펩티드 구성체는 서열번호 3, 5, 7, 및 9에 제시된 VH 및 VL 영역을 포함하는, 방법.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 림프종 또는 백혈병은 NHL 및 ALL을 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 29**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 기재된 피하 투여 계획에 앞서 적어도 하나의 추가 치료를 받은 적이 있고/있거나 받을 예정이고, 상기 선행 및/또는 추가 치료는 B 세포 고갈제(특히 블리나투모맵)의 cIV 투여, CD19 특이적 CAR T 세포 요법 투여, CD20 표적화제 투여, 및/또는 화학요법을 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 30**

제1항 내지 제21항 및 제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 양은 30 내지 50  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 40  $\mu\text{g}$ 이고, 환자는 (재발성/불응성) B 세포 전구체 급성 림프모구성 백혈병을 앓고 있는, 방법.

**청구항 31**

제1항 내지 제6항 및 제22항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 (재발성/불응성, R/R) 무통성 비호지킨 림프종을 앓고 있는, 방법.

**청구항 32**

CD19에 결합하는 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체를 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 명시된 양으로 포함하는 용기/통을 포함하는 장치.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 용기/통은 일회용으로 사전충진된 것인, 장치.

**청구항 34**

CD19에 결합하는 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체를 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 명시된 양으로 포함하는 적어도 하나의 용기/통을, 임의로 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같이 환자에게 CD19에 결합하는 상기 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체를 투여하기 위한 장치와 함께 포함하는 부품 키트.

**청구항 35**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 방법에 사용하기 위한 조성물로서, a) T 세포 관여 폴리펩티드 구성체, b) 인산칼륨, c) 수크로스, d) 만니톨, e) 설포부틸에테르 베타시클로렉스트린, 및 f) 폴리소르베이트

80을 포함하는 조성물.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 조성물의 pH 범위는 pH 6.5 내지 7.5, pH 6.7 내지 7.3, pH 6.8 내지 7.2, pH 6.9 내지 7.1, 예를 들어 pH 7.0인, 조성물.

**청구항 37**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 방법에 사용하기 위한 조성물로서, a) T 세포 관여 폴리펩티드 구성체, L-글루탐산, 수크로스, 및 폴리소르베이트 80을 포함하는 조성물.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 조성물의 pH 범위는 pH 4.0 내지 4.4, pH 4.1 내지 4.3, 예를 들어 pH 4.2인, 조성물.

**청구항 39**

제35항 또는 제36항에 있어서, a) T 세포 관여 폴리펩티드 구성체, b) 10 mM 인산칼륨, 2%(w/v) 수크로스, 4%(w/v) 만니톨, 1%(w/v) 설포부틸에테르 베타시클로렉스트린, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하고, pH가 7.0인 조성물.

**청구항 40**

제37항 또는 제38항에 있어서, a) T 세포 관여 폴리펩티드 구성체, b) 10 mM L-글루탐산, 9%(w/v) 수크로스, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하고, 바람직하게는 pH가 4.2인 조성물,

**청구항 41**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 치료 방법으로서, a) T 세포 관여 폴리펩티드 구성체, b) 인산칼륨, c) 수크로스, d) 만니톨, e) 설포부틸에테르 베타시클로렉스트린, 및 f) 폴리소르베이트 80을 포함하는 약학적 조성물을 피하 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 약학적 조성물의 pH 범위는 pH 6.5 내지 7.5, pH 6.7 내지 7.3, pH 6.8 내지 7.2, pH 6.9 내지 7.1, 예를 들어 pH 7.0인, 치료 방법.

**청구항 43**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 치료 방법으로서, a) T 세포 관여 폴리펩티드 구성체, L-글루탐산, 수크로스, 및 폴리소르베이트 80을 포함하는 약학적 조성물을 피하 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 약학적 조성물의 pH 범위는 pH 4.0 내지 4.4, pH 4.1 내지 4.3, 예를 들어 pH 4.2인, 치료 방법.

**청구항 45**

제41항 또는 제42항에 있어서, a) T 세포 관여 폴리펩티드 구성체, b) 10 mM 인산칼륨, 2%(w/v) 수크로스, 4%(w/v) 만니톨, 1%(w/v) 설포부틸에테르 베타시클로렉스트린, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하는 약학적 조성물을 피하 투여하는 단계를 포함하고, 상기 조성물의 pH는 약 7.0인, 치료 방법.

**청구항 46**

제37항 또는 제38항에 따른 치료 방법으로서, a) T 세포 관여 폴리펩티드 구성체, b) 10 mM L-글루탐산, 9%(w/v) 수크로스, 0.01%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하는 약학적 조성물을 피하 투여하는 단계를 포함하고, 상기 조성물의 pH는 약 4.2인, 치료 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 CD19 결합 도메인을 포함하는 T 세포 관여체의 피하 투여를 사용하여 혈액암, 특히 백혈병 또는 림프종을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 암 면역요법은 효과가 나타나려면 암세포 표면에 단단히 결합된 표적 항원을 필요로 한다. 암 표적 항원 특이적 결합 도메인을 포함하는 면역치료제는 표면 표적에 결합함으로써 암세포에 치명적인 신호를 직접 전달하거나 T 세포 관여 약물(T 세포 관여체)인 경우 세포독성 T 세포를 모집하는 등 간접적으로 전달할 수 있다. 이상적인 치료 시나리오에서 표적 항원은 모든 암세포에 충분히 존재하고 접근 가능하며, 정상 세포에는 없거나 차단되어 있거나 훨씬 적게 존재한다. 대안적으로, 표적 항원은 정상 세포 및 이로부터 유래된 암세포의 특정 계통으로 제한될 수 있고, 이 경우 표적 항원 양성 정상 세포의 고같은 예를 들어 표적 항원 음성 줄기 세포에서 회복되기 때문에 수용 가능하다. 이러한 상황은 정의된 양의 면역치료 기반 치료제가 암 세포에는 효과적으로 타격을 주지만 정상 세포에는 피해를 주지 않는 치료 범위에 대한 기반을 제공한다.

[0003] 면역치료제 부류 중 하나를 형성할 수 있는 항체 및 항체의 도메인 또는 기타 일반적으로 알려진 항체의 유도체 및 이의 단편을 포함하는 기타 치료제는 수많은 질환, 특히 암을 치료하는 데 효과적인 수단이지만, 이의 투여에 반드시 부작용이 없는 것은 아니다. 부작용은 환자의 건강 상태에 가역적 또는 비가역적 변화를 가져올 수 있다. 부작용은 잠재적으로 해로울 수 있고 매우 중요한 치료에 차질을 가져올 수 있으므로 이를 피하는 것이 매우 바람직하다. 임상시험에서, 이상사례(AE)와 중증 이상사례(SAE)는 일반적으로 구별될 수 있다. 구체적으로, 부작용은 이상사례에 대한 표준용어기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 4에 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. 항체 요법에서 관찰된 부작용은 주입-관련 부작용, 예컨대 사이토카인 방출 증후군 ("CRS")의 발생이다. CRS와 연관된 것으로 기술된 기타 부작용은 피로, 구토, 빈맥, 고혈압, 요통, 뿐만 아니라 중추 신경계 반응(CNS 반응), 예컨대 발작, 뇌병증, 뇌부종, 무균성 뇌막염, 및 두통이다. CRS와 시기적으로 구별되어(종종 며칠 후) 발생하는 부작용은 신경학적 부작용이다. CRS의 증상과 신경학적 이상사례는 서로 유사할 수 있지만, 그 발생은 당업계에 알려진 바와 같이 상당히 상이하다.

[0004] 사이토카인 방출 및 신경학적 반응은 T 세포 수용체에 결합하는 단일클론 항체, 뿐만 아니라 T 세포 수용체의 CD3 부분에 결합하는 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 T 세포 관여체(블리나투모맵(MT103) 또는 AMG 103으로 칭해짐)에서도 관찰되었다.

[0005] 블리나투모맵은 거의 모든 B 세포 및 B 종양 세포의 표면 상의 CD19에 결합하고 동시에 T 세포에 결합하여 표적 B 세포 또는 B 종양 세포를 사멸시키는 T 세포를 촉발할 수 있는, B 세포 악성종양에 대해 작용하는 재조합 이중특이적 단일쇄 CD19xCD3 T 세포 관여체이다. 블리나투모맵은 단일 폴리펩티드쇄로 조립된 4개의 면역글로불린 가변 도메인으로 이루어진다. 가변 도메인 중 2개는 대부분의 B 세포 및 B 종양 세포 상에 발현되는 세포 표면 항원인 CD19에 대한 결합 부위를 형성한다. 다른 2개의 가변 도메인은 T 세포 상의 CD3 복합체에 대한 결합 부위를 형성한다. 블리나투모맵(상표명: Blincyto<sup>®</sup>)은 종양 세포에 대한 신체의 세포독성, 또는 세포-파괴성 T 세포를 유도하도록 설계되었고, 시판 허가를 받은 최초의 BiTE<sup>®</sup>(이중특이적 T 세포 관여체) 분자이다.

[0006] 예를 들어 WO 99/54440에 기술된 바와 같이, B 세포 유래 만성 림프성 백혈병(B-CLL) 환자에게 반복적인 볼루스 주입으로 블리나투모맵을 적용하여 수행한 연구에서 부작용이 관찰되었다. 이러한 바람직하지 않은 부작용들에 대해 더 잘 대처하기 위해, 볼루스 주입에서 상기 항체의 보다 장기적인 연속적 정맥내 투여로 전환되었다는 점에서 CD19xCD3 T 세포 관여체의 투여 방식이 변화되었다.

[0007] 유럽의료청(EMA)(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>)의 승인 세부사항에 따르면, 블린사이트는 펌프 장치를 사용하여 정맥에 주입(점적)하여 투여된다. 재발성 또는 불응성 B 전구체 ALL의 치료를 위해, 블린사이트는 4주간의 치료 주기 동안 지속적으로 주입된다. 각 주기는 2주간의 치료 휴지기로 구분된다. 2개 주기 이후 암 징후가 나타나지 않는 환자는, 환자에게 미치는 위험보다 유익성이 더 큰 경우, 블린사이트를 최대 3개 주기를 추가하여 치료받을 수 있다. 최소 잔류 질환(MRD) 환자 치료의 경우 투여량은 환자의 체

중에 따라 달라진다. 블린사이토는 4주간의 치료 주기 동안 지속적으로 주입된다. 첫 번째 유도 주기를 받은 후 환자는 최대 3회의 추가 치료 주기 동안 치료를 받을 수 있으며, 각 주기는 2주간의 치료 휴지기 후에 제공된다.

[0008] 따라서 면역치료제, 특히 블리나투모맵이 매우 효율적이고 안전한 것으로 입증되었으나 환자는 여전히 장기 입원을 해야 한다. 따라서 환자에게 보다 편리한 방식으로 면역치료제, 특히 블리나투모맵을 투여하는 안전하고 효율적인 방법, 바람직하게는 치료 기간이 완전히 또는 부분적으로 병원 외부에서 이루어지도록 허용하는 투여 방식을 찾는 것이 매우 도움이 될 것이다. 환자의 입원이 방지되면 투여 중 숙련된 인력의 필요성이 줄어들어 치료 관리 비용이 절감된다. 보다 바람직하게는, 이러한 방법은 또한 환자가 펌프 장치와 같은 신체 부착형 장치를 착용할 필요가 없도록 해야한다. 이는 장치 관련 감염의 위험을 없애고 주입 관련 반응의 중증도를 감소시킨다. 이러한 문제를 해결하기 위한 한 가지 투여 방식은 블리나투모맵을 피하 투여하는 것이다. 피하 투여는 잘못된 펌프 설정으로 인한 과다 투여 및 정맥 라인 폐색과 같은 cIV 주입 펌프 관련 위험을 예방하는 데 도움이 된다. 또한, 블리나투모맵의 피하 투여를 위한 임상 시험이 개시되었지만(예를 들어, 임상 연구 NCT02961881 및 NCT04521231), 허용 가능한 투여 요법 측면에서 환자를 적절하게 치료하기 위한 안전하고 효율적인 투여 요법은 현재까지 알려진 바 없다. 따라서, 본 발명의 주요 목적 중 하나는 허용 가능한 부작용(예를 들어 CRS 증상이 없거나 낮고 관리 가능한 CRS 증상)에 대해, 장기적인, 즉 비용이 많이 들고 심리적으로 어려운 병원 의존 치료가 필요하지 않은 피하 투여를 통해 블리나투모맵을 안전하고 효율적으로 투여하는 방법을 제공하는 것이었다. 또한, 종종 다루기 어려운 휴대용 장치를 사용한 외래 환자 치료도 병원이 아닌 지역사회 환경에서도 수행될 수 있는 본 발명의 방법으로 동일하게 방지될 수 있다. 이를 통해 환자의 편의성 및 건강 관련 삶의 질이 전반적으로 향상될 것이다. 또한, 효율적이고 안전한 투여 요법을 위해서는, 약물의 약동학적 프로파일을 개선하는 것, 즉, 블리나투모맵과 같은 약물이 존재하고 치료 대상 환자에게 약리학적 효과를 발휘할 수 있는 기간을 연장하는 것도 유의할 것이다. 약동학적 프로파일을 확장한다는 것은 두 가지 개별 용량의 약물 투여 사이의 간격이 연장될 수 있음을 의미한다. 동시에, T 세포의 활성화 및 분포 프로파일은 급격히 최고조에 달했다가 감소하는 것이 아닌, 천천히 증가하다 안정한 상태에 이르는 프로파일이어야 한다. 이는 CRS 및/또는 신경독성 부작용과 같은 이상사례를 피하거나 감소시키는 관점에서 바람직할 것이다. 상기 목적은 본 발명의 요지를 통해 달성되었다.

[0009] \*\*\*

[0010] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단수형은 문맥상 명백히 달리 나타내지 않는 한, 복수형을 포함함에 유의해야 한다. 따라서, 예를 들어, "시약"에 대한 언급은 하나 이상의 이러한 상이한 시약을 포함하고, "방법"에 대한 언급은 본원에 기술된 방법에 대해 변형되거나 대체될 수 있는 당업자에게 알려진 동등한 단계 및 방법에 대한 언급을 포함한다.

[0011] 달리 나타내지 않는 한, 일련의 요소 앞에 있는 "적어도"라는 용어는 일련의 모든 요소를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 당업자는 본원에 기재된 본 발명의 특정 구현예에 대한 많은 균등물을 인식하거나 단지 통상적인 실험을 사용하여 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

[0012] 본 명세서 및 다음의 청구범위 전체에 걸쳐, 문맥에서 달리 요구되지 않는 한, 단어 "포함하다(comprise)", 그리고 "포함한다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수나 단계의 균을 포함하는 것을 나타내는 것으로 이해될 것이지만, 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수나 단계의 균을 배제하지는 않는다. 본원의 각각의 예에서, 용어 "포함하는", "~로 본질적으로 이루어진", 및 "~로 이루어진" 중 어느 하나는 다른 두 용어 중 하나로 대체될 수 있다.

[0013] 본 명세서 전체에 걸쳐 여러 문헌이 인용된다. 본원에서의 어떤 것도 본 발명이 본 명세서의 내용 전체에 걸쳐 인용되는 간행물 및 특허(모든 특허, 특허출원, 과학 간행물, 제조사의 설명서, 지침 등 포함)의 개시보다 선행할 자격이 없음을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 인용된 자료가 본 명세서와 모순되거나 일치하지 않는 범위 내에서, 본 명세서가 임의의 이러한 자료를 대체한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0014] 제1 구현예에서, 본 발명은, CD19에 결합하는 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체를 사용하여 환자에서 림프종 또는 백혈병을 치료 또는 개선하는 방법으로서,

[0015] - 제1 치료 주기에서 상기 환자에게 상기 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체를 투여하는 단계를 포함하고,

- [0016] - 상기 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체의 제1 양의 적어도 2회 개별 용량이 소정의 제1 기간에 피하 투여되고,
- [0017] - 임의로, 상기 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체의 제2 양의 적어도 2회 개별 용량이 소정의 제2 기간에 피하 투여되는, 방법에 관한 것이다.
- [0018] 본원에서 사용되는 용어 "제1 양", "제2 양" 등은 제공된 시점에 투여되는 약물, 예를 들어 블리나투모맙의 개별 양을 정의하는 것이다. 즉, 약물의 결합된 "양"은 일정 기간에 걸쳐 투여될 것이며, 본 개시내용에 있어서, 이러한 기간은 특정 숫자가 선행되는 "소정의 기간"으로 정의된다. 이는 본 발명자들이 약물을 투여하는 것이 유익한 각각의 기간을 확인하여 본 발명의 방법 및 용도의 단계에 적용되는 "소정의 기간"을 제공한다는 것을 의미한다. 결과적으로, "치료 주기"는 다양한 "소정의 기간"으로 구성된다.
- [0019] 제2 구현예에서, 본 발명은 전술한 구현예에 있어서, 상기 제1 치료 주기 이전 및/또는 이후에 적어도 하나의 추가 치료 주기가 존재하는, 방법에 관한 것이다. 추가 치료 주기는 제1 치료 주기 이전 또는 상기 주기 후 또는 둘 모두에 존재할 수 있다. 구현예에서, 제1 치료 주기에 투여되는 약물은 이전 및/또는 후속 주기의 약물과 동일하다. 이러한 주기에서 약물은 상이하거나 동일한 투여 방식을 사용하여 투여될 수 있다(즉, 약물은 제1 치료 주기에서와 같이 피하로 투여되거나, 또는 예를 들어 정맥내로 투여될 수 있다. 추가 구현예에서, 약물은 B 세포 고갈제, 특히 블리나투모맙과 같은 T 세포 관여체의 투여를 포함한다.
- [0020] 제3 구현예에서, 본 발명은 전술한 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 제1 치료 주기 이전 및/또는 이후에 소정의 제3 무치료 기간이 존재하는, 방법에 관한 것이다.
- [0021] 제4 구현예에서, 본 발명은 전술한 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 소정의 제1 기간 이후에 소정의 제4 무치료 기간이 존재하는, 방법에 관한 것이다.
- [0022] 제5 구현예에서, 본 발명은 전술한 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 양은 2 내지 9회 개별 용량으로 투여되는, 방법에 관한 것이다.
- [0023] 제6 구현예에서, 본 발명은 전술한 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 소정의 제1 기간은 5 내지 9일, 구체적으로 7일인, 방법에 관한 것이다.
- [0024] 제7 구현예에서, 본 발명은 전술한 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 양은 10 내지 80  $\mu\text{g}$ , 20 내지 80  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 30 내지 75  $\mu\text{g}$ 인, 방법에 관한 것이다.
- [0025] 제8 구현예에서, 본 발명은 제1 구현예 내지 제6 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 양은 100 내지 800  $\mu\text{g}$ , 200 내지 700  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 약 112  $\mu\text{g}$ , 225  $\mu\text{g}$ , 450  $\mu\text{g}$ , 또는 675  $\mu\text{g}$ 인, 방법에 관한 것이다.
- [0026] 제9 구현예에서, 본 발명은 제1 구현예 내지 제7 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 소정의 제2 기간은 1 내지 28일, 구체적으로 1 내지 21일인, 방법에 관한 것이다.
- [0027] 제10 구현예에서, 본 발명은 제1 구현예 내지 제7 구현예, 및 제9 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 제2 양은 200 내지 300  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 225 내지 275  $\mu\text{g}$ , 보다 구체적으로 250  $\mu\text{g}$ 인, 방법에 관한 것이다.
- [0028] 제11 구현예에서, 본 발명은 제1 구현예 내지 제7 구현예, 제9 구현예, 및 제10 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 제2 양은 매주 2 내지 5회, 구체적으로 매주 3회 투여되는, 방법에 관한 것이다.
- [0029] 제12 구현예에서, 본 발명은 제1 구현예 내지 제7 구현예 및 제9 구현예 내지 제11 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 적어도 하나의 후속 주기에서 투여되는 양은 200 내지 300  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 225 내지 275  $\mu\text{g}$ , 보다 구체적으로 250  $\mu\text{g}$ 인, 방법에 관한 것이다.
- [0030] 제13 구현예에서, 본 발명은 제1 구현예 내지 제7 구현예 및 제9 구현예 내지 제12 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 적어도 하나의 후속 주기에서의 양은 매주 2 내지 5회, 바람직하게는 매주 3회 투여되고, 임의로 피하 투여되는, 방법에 관한 것이다.
- [0031] 제14 구현예에서, 본 발명은 전술한 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, T 세포 관여 폴리펩티드 구성체는 CD3에 결합하는, 방법에 관한 것이다.
- [0032] 제15 구현예에서, 본 발명은 전술한 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, T 세포 관여 폴리펩티드 구성체는 인간 및 마카크 CD3에, 구체적으로는 CD3 복합체의 엡실론 쇠에 결합하는, 방법에 관한 것이다.

- [0033] 제16 구현예에서, 본 발명은 전술한 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, T 세포 관여 폴리펩티드 구성체는 단일쇄 폴리펩티드인, 방법에 관한 것이다.
- [0034] 제17 구현예에서, 본 발명은 전술한 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, T 세포 관여 폴리펩티드 구성체는 서열번호 11 내지 22에 제시된 CDR 영역을 포함하는, 방법에 관한 것이다.
- [0035] 제18 구현예에서, 본 발명은 전술한 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, T 세포 관여 폴리펩티드 구성체는 서열번호 3, 5, 7, 및 9에 제시된 VH 및 VL 영역을 포함하는, 방법에 관한 것이다.
- [0036] 제19 구현예에서, 본 발명은 전술한 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 림프종 또는 백혈병은 비호지킨 림프종 및 급성 림프모구성 백혈병을 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법에 관한 것이다.
- [0037] 제20 구현예에서, 본 발명은 전술한 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 환자는 전술한 구현예 중 어느 한 구현예에 기재된 피하 투여 계획에 앞서 적어도 하나의 다음과 같은 치료를 받은 적이 있고, 상기 선행 치료는 B 세포 고갈제(특히 블리나투모맵)의 cIV 투여, CD19 특이적 CAR T 세포 요법 투여, 및/또는 CD20 표적화제 투여, 임의로 화학요법의 선행 또는 조합을 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법에 관한 것이다.
- [0038] 제21 구현예에서, 본 발명은 제1 구현예 내지 제7 구현예 및 제9 구현예 내지 제20 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 양은 30 내지 50  $\mu\text{g}$ , 구체적으로 40  $\mu\text{g}$ 이고, 환자는 (재발성/불응성) B 세포 전구체 급성 림프모구성 백혈병을 앓고 있는, 방법에 관한 것이다.
- [0039] 제22 구현예에서, 본 발명은 제1 구현예 내지 제6 구현예, 제8 구현예, 및 제14 구현예 내지 제20 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 환자는 (재발성/불응성, R/R) 무통성 비호지킨 림프종을 앓고 있는, 방법에 관한 것이다.
- [0040] 특정 구현예에서, 본 발명은 재발성 또는 불응성 B 세포 전구체 급성 림프모구성 백혈병(R/R B-ALL)을 앓고 있는 성인 환자를 블리나투모맵으로 치료하는 방법으로서, 이러한 방법은
  - [0041] - R/R B-ALL을 앓고 있는 환자를 선택하는 단계;
  - [0042] - 치료 기간 26일 및 치료 휴지기 8일을 포함하는 34일의 제1 치료 주기에 상기 환자에게 블리나투모맵을 피하 투여하는 단계를 포함하고,
  - [0043] - 상기 환자는 1 내지 7일차에 SC 블리나투모맵 40  $\mu\text{g}$ 을 1일 1회 투여 받은 후 8 내지 26일차에 250  $\mu\text{g}$ 을 주 3회(MWF) 투여 받고,
  - [0044] 상기 환자에게 전체 치료 기간 동안 매주 3회 250  $\mu\text{g}$ 을 투여하는 적어도 1회의 추가 주기가 후속되는, 방법에 관한 것이다.
- [0045] 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 재발성 또는 불응성 B 세포 전구체 급성 림프모구성 백혈병(R/R B-ALL)을 앓고 있는 성인 환자를 블리나투모맵으로 치료하는 방법으로서, 이러한 방법은
  - [0046] - R/R B-ALL을 앓고 있는 환자를 선택하는 단계;
  - [0047] - 치료 기간 26일 및 치료 휴지기 8일을 포함하는 34일의 제1 치료 주기에 상기 환자에게 블리나투모맵을 피하 투여하는 단계를 포함하고,
  - [0048] - 상기 환자는 1 내지 7일차에 SC 블리나투모맵 120  $\mu\text{g}$ 을 1일 1회 투여 받은 후 8 내지 26일차에 250  $\mu\text{g}$ 을 주 3회(MWF) 투여 받고,
  - [0049] - 임의로 상기 환자에게 전체 치료 기간 동안 매주 3회 250  $\mu\text{g}$ 을 투여하는 적어도 1회의 추가 주기가 후속되는, 방법에 관한 것이다.
- [0050] 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 재발성 또는 불응성 B 세포 전구체 급성 림프모구성 백혈병(R/R B-ALL)을 앓고 있는 성인 환자를 블리나투모맵으로 치료하는 방법으로서, 이러한 방법은
  - [0051] - R/R B-ALL을 앓고 있는 환자를 선택하는 단계;
  - [0052] - 치료 기간 26일 및 치료 휴지기 8일을 포함하는 34일의 제1 치료 주기에 상기 환자에게 블리나투모맵을 피하 투여하는 단계를 포함하고,
  - [0053] - 상기 환자는 1 내지 7일차에 SC 블리나투모맵 250  $\mu\text{g}$ 을 1일 1회 투여 받은 후 8 내지 26일차에 500  $\mu$

g을 주 3회(MWF) 투여 받고,

- [0054] - 임의로 상기 환자에게 전체 치료 기간 동안 매주 3회 500 μg을 투여하는 적어도 1회의 추가 주기가 후속되는, 방법에 관한 것이다.
- [0055] 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 재발성 또는 불응성 B 세포 전구체 급성 림프모구성 백혈병(R/R B-ALL)을 앓고 있는 성인 환자를 블리나투모맵으로 치료하는 방법으로서, 이러한 방법은
- [0056] - R/R B-ALL을 앓고 있는 환자를 선택하는 단계;
- [0057] - 치료 기간 26일 및 치료 휴지기 8일을 포함하는 34일의 제1 치료 주기에 상기 환자에게 블리나투모맵을 피하 투여하는 단계를 포함하고,
- [0058] - 상기 환자는 1 내지 7일차에 SC 블리나투모맵 500 μg을 1일 1회 투여 받은 후 8 내지 26일차에 1000 μg을 주 3회(MWF) 투여 받고,
- [0059] - 임의로 상기 환자에게 전체 치료 기간 동안 매주 3회 1000 μg을 투여하는 적어도 1회의 추가 주기가 후속되는, 방법에 관한 것이다.
- [0060] 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 재발성 또는 불응성 무통성 비호지킨 림프종(NHL)을 앓고 있는 성인 환자를 블리나투모맵으로 치료하는 방법으로서, 이러한 방법은
- [0061] - 재발성 또는 불응성 무통성 NHL을 앓고 있는 환자를 선택하는 단계;
- [0062] - 5 내지 6주 동안 진행되는 제1 치료 주기에서 약 6일 동안 상기 환자에게 블리나투모맵을 피하 투여하는 단계를 포함하고,
- [0063] - 상기 환자는 1일, 3일, 및 5일에 블리나투모맵 약 675 μg을 3회 용량으로 피하 투여 받고,
- [0064] - 환자에게 첫 주에 9 μg/d를 투여하고, 둘째 주에 28 μg/d, 셋째 주에 112 μg/d를 투여하는 3주간의 cIV 단계적 투약 런인(run-in) 기간이 선행되고,
- [0065] - 블리나투모맵을 투여하지 않는 2일의 후속 기간을 가지고,
- [0066] - 다섯째 주 및 여섯째 주에 112 μg/d를 투여하고,
- [0067] - 임의로 2주간의 블리나투모맵 치료 휴지기를 가지고,
- [0068] - 임의로 환자에게 첫 주에 9 μg/d를 투여하고, 둘째 주에 28 μg/d, 셋째 주에 112 μg/d를 투여하는 블리나투모맵을 사용하는 3 내지 6주의 추가 치료 주기가 추가로 후속되는, 방법에 관한 것이다.
- [0069] 추가 구현예에서, 본 발명은 의약 제조에 있어서 본원에 기술된 B 세포 고갈제, 특히 블리나투모맵의 용도에 관한 것으로, 상기 의약은 임의의 전술된 방법/투약 요법에 따라 이를 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 적합하게 구성되거나 제조된다.
- [0070] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 수용 장치를 포함하거나 이러한 수용 장치와 연결될 수 있는 장치에 관한 것으로, 수용 장치(예를 들어, 시린지, 용기 등)는 임의의 전술된 방법/투약 요법에 따라 이를 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 적합하게 구성되거나 제조된, 본원에 기술된 B 세포 고갈제, 특히 블리나투모맵을 포함한다.
- [0071] 본 발명의 또 다른 구현예는 임의의 전술된 방법/투약 요법에 따라 이를 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 적합하게 구성되거나 제조된 투약 단위를 포함하는 부품 키트에 관한 것이다. 이러한 키트는 주입 장치(예를 들어 시린지, 주사 바늘), 동결 건조 활성제 및/또는 첨가제(특히 블리나투모맵)의 재구성을 위한 액체를 포함하는 용기, 또는 개별 투약 단위로 미리 제조된 제형을 포함할 수 있다. 개별 투약 단위는 본 발명의 투약 요법의 정해진 시점에 투여될 적절한 용량을 선택하기 위해 색상으로 구분될 수 있다. 물론 키트에는 하드 카피나 디지털 형식의 기술 정보가 포함될 수도 있다.
- [0072] 추가 구현예는 첨부된 청구범위에 열거되어 있다.
- [0073] **비호지킨 림프종(NHL)**
- [0074] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "B 세포 비호지킨 림프종" 또는 "B 세포 유래 비호지킨 림프종"은 무통성 및 공격성 B 세포 비호지킨 림프종(B NHL) 둘 다를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "무통성 또는 공격성 B 세포 비호지킨 림프종(B NHL)"은 악성 B 세포 유래 종양성 질환을 나타낸다. 무통성 B NHL은 악성이 낮은 림

프종이다. 공격성 B-NHL은 악성이 높은 림프종이다. B 세포 비호지킨 림프종(B NHL)은 소포 림프종, 림프형질세포성 림프종, 변연부 세포 림프종, 맨틀 세포 림프종(MCL), 확산성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 버킷 림프종, 소형 림프구 림프종(SLL/CLL), 및 임의의 기타 B 세포 유래 아유형일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "B 세포 백혈병"은 유리하게는 임의의 B 세포 백혈병(예를 들어, 만성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병)일 수 있다. 추가의 참조는, 예를 들면, <http://www.cancer.org>를 참조한다. 바람직하게는, 무통성 비호지킨 B 세포 림프종은 하기 실시예에서 입증된 바와 같이 인간 CD3 및 인간 CD19 둘 다에 대해 유도된 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체로 치료될 수 있다.

**[0075] 급성 림프모구성 백혈병(ALL)**

**[0076]** 급성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프성 백혈병으로도 알려진 "급성 림프모구성 백혈병" 또는 "ALL"은 일반적으로 암성 미성숙 백혈구(림프모구라고도 함)의 과다생성 및/또는 축적을 특징으로 하는 급성 형태의 백혈병을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "ALL"은 급성, 불응성, 및 재발성 ALL을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "불응성 ALL"은 화학 요법 및/또는 조혈 줄기세포 이식(HSCT)과 같은 기존 또는 표준 ALL 치료법에 대한 ALL의 저항성을 의미한다. 즉, 기존 또는 표준 ALL 치료법을 통해 궁극적으로 모든 ALL 환자를 치료할 수 있는 것은 아니다. 본원에서 사용되는 용어 "재발성 ALL"은 환자에게 관해 후에 ALL 질환의 징후 및 증상이 다시 나타나는 것을 의미한다. 예를 들어, 화학요법 및/또는 HSCT를 사용한 기존 ALL 치료 후, ALL 환자는 ALL의 징후나 증상 없이 관해될 수 있으며 몇 년 동안 관해 상태를 유지하지만 이후에 재발되어 ALL에 대해 또 다시 치료를 받아야 한다. 본원에서 사용되는 용어 "ALL"은 ALL 환자의 최소 잔류 질환(MRD), 즉 치료 중 또는 치료 후 환자가 관해 상태에 있을 때 환자에게 남아 있는 소수의 암성 림프모구의 존재도 포함한다.

**[0077]** 용어 "ALL"은 일반적으로 B 세포 ALL 및 T 세포 ALL을 포함한다. 용어 "암성"은 성장이 자가 제한되지 않고, 인접 조직으로 침입할 수 있고, 먼 조직으로 확산(전이)될 수 있는 세포를 가리키는 용어 "악성"과 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

**[0078]** 본원에 개시된 방법 및 용도는 pro-B ALL, pre-B ALL, 또는 일반 ALL(cALL)과 같은 B 전구체 ALL을 포함하는 B 세포 ALL, 및 성숙 B 세포 ALL(버킷 백혈병)을 치료하는 데 특히 유용한 것으로 파악된다. 용어 "ALL"은 소아 ALL과 성인 ALL을 모두 포함한다. 본 발명의 수단 및 방법은 특히 재발성 및/또는 불응성 성인 B 전구체 ALL의 치료에 유용할 것으로 예상된다.

**[0079]** 용어 "환자"는 모든 포유동물을 포함하지만 마우스, 래트, 개, 말, 낙타, 영장류 등에 한정되지 않고, 영장류가 바람직하고 아동 및 성인을 포함한 인간이 가장 바람직하다. 본원에서 사용되는 경우, 용어 "대상체"는 용어 "환자"와 상호교환적으로 사용된다. 또한 본원에서 "환자"와 관련하여 개시된 내용은 필요한 부분만 약간 수정하여 환자군에 적용된다.

**[0080]** 본원에서 언급된 용어 "소아 ALL" 또는 "소아 ALL 환자"는 1개월부터 18세까지의 미성년자를 의미한다. 명시된 해당 연령은 ALL 질환 진단 시 미성년자의 연령으로 이해된다. 두 시점 간격은 구체적으로 상한과 하한을 또한 포함한다. 이는 예를 들어 "1개월부터 18년까지"의 시점 간격에는 "1개월" 및 "18년"이 포함된다는 의미이다. WO 2010/052013은 소아 또는 소아 ALL, 특히 불응성 및/또는 재발성 소아 ALL을 치료하기 위한 수단 및 방법을 제공한다.

**[0081]** 본원에서 언급된 용어 "성인 ALL" 또는 "성인 ALL 환자"는 18세가 넘은 성인, 즉 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 또는 50세 이상의 환자를 의미한다. 70, 75, 80, 85, 90, 100세 이상의 환자도 본 발명의 방법 및 수단으로 치료될 수 있다. 명시된 해당 연령은 ALL 질환 진단 시 성인의 연령으로 이해된다. WO 2010/052014는 성인 ALL을 치료하기 위한 수단 및 방법을 제공한다.

**[0082] T 세포 관여 폴리펩티드 구성체**

**[0083]** 본 발명의 용도 및 방법은 환자(또는 환자군)에게 (치료 유효량의) T 세포 관여 폴리펩티드 구성체를 투여하는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, T 세포 관여 폴리펩티드 구성체는 T 세포 표면의 표적, 예를 들어 CD3 분자의 일부에 결합하는 적어도 하나의 도메인을 포함할 수 있다. T 세포 관여 폴리펩티드 구성체의 또 다른 도메인은 T 세포의 공격 대상인 세포 상의 구성체에 결합하는 적어도 하나의 도메인을 포함할 수 있다. 이러한 세포(예를 들어 암세포) 표면의 예시적인 구성체는 중앙 관련 항원과 같은 단백질을 포함할 수 있다. T 세포 관여 폴리펩티드 구성체의 작용 메커니즘에서는 T 세포를, 이러한 세포(예를 들어 암세포, 중앙 관련 항원을 발현)의 표면에서 상기 구성체를 발현하는 다른 세포와 근접하게 하여 T 세포가 세포용해 작용을 발휘하도록 하는 것(예를 들어, 당업계에 알려진 세포독성 T 세포에 의해 생성된 퍼포린 또는 기타 물질을 분비)이 중요하다.

T 세포 관여 폴리펩티드 구성체의 예는 당업계에 BiTE® 분자(Amgen Inc.의 등록 상표임)로도 알려진 이중특이적 T 세포 관여체이다. 한편, T 세포 관여 폴리펩티드 구성체는 세포용해성 T 세포에 의해 발현되는 단백질일 수도 있다. 단백질은 유전공학의 결과로 발현되는 비자연적 발현 T 세포 수용체(예를 들어, 종양 관련 항원에 결합함)일 수 있다. 후자의 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체는 CAR-T 세포 요법과 관련하여 일반적으로 사용된다. 또한, 본원에서 사용되는 용어 "T 세포 관여 폴리펩티드 구성체"는 자연에서 일반적으로 발견되지 않는 구성체, 즉 기술적 수단을 사용하여 설계 및 생성된 구성체를 가리키는 것을 의미한다. 폴리펩티드 구성체가 비펩티드 요소, 예를 들어 아미노산으로 구성되지 않은 요소(예를 들어 독소인 유기 분자, 아미노산이 아닌 분자로 구성된 링커 분자, 또는 비오틴과 같은 반감기 연장 모이어티)를 포함하는 것도 가능하다.

[0084] T 세포 관여 폴리펩티드 구성체를 참조하는 대신에, 표적 세포와 NK 세포 사이에 충분히 가까운 접촉이 형성되면 NK 세포를 활성화하여 세포용해 잠재력을 발휘하는 NK 세포 관여 폴리펩티드를 투여하는 것이 본원에 기술된 용도 및 방법에서 고려된다는 점에 유의한다. 이러한 경우, 폴리펩티드는 CD19와 같은 표적 항원 및 NK 세포 특이적 항원에 결합하여 활성화된 NK 세포가 표적 세포를 효과적으로 용해하거나 사멸하도록 하는, 표적 세포와 효과기 세포 사이의 근접성을 확립한다.

[0085] 용어 "이중특이적 T 세포 관여체" 또는 "단일쇄 이중특이적 T 세포 관여체" 또는 본 발명에 따른 연관 용어는 전체 면역글로불린에 존재하는 불변 및/또는 Fc 부분이 없는 단일 폴리펩티드쇄에 적어도 2개의 항체 가변 영역을 연결하여 생성된 T 세포 관여 구성체를 의미한다. 본원에서 사용되는 "링커"는 동일한 특이성의 V 도메인을 연결하는 반면, 본원에서 사용되는 "스페이서"는 상이한 특이성의 V 도메인을 연결한다. 예를 들면, 이중특이적 단일쇄 T 세포 관여체는 총 2개의 항체 가변 영역, 예를 들어, 각각 별개의 항원에 특이적으로 결합할 수 있고, 짧은(일반적으로 10개 미만의 아미노산) 합성 폴리펩티드 스페이서를 통해 서로 연결되어 스페이서가 개재된 2개의 항체 가변 영역이 단일 인접 폴리펩티드쇄로서 존재하는 2개의 VH 영역을 갖는 구성체일 수 있다. 이중특이적 단일쇄 T 세포 관여체의 다른 예는 3개의 항체 가변 영역을 가진 단일 폴리펩티드쇄일 수 있다. 이 경우, 2개의 항체 가변 영역(예를 들어 하나의 VH 및 하나의 VL)은 scFv를 형성할 수 있고, 이러한 2개의 항체 가변 영역은 합성 폴리펩티드 링커를 통해 서로 연결되고, 후자는 단백질분해에 대한 최대 저항성을 유지하면서 최소한의 면역원성을 갖도록 유전적으로 조작되는 경우가 많다. 이러한 scFv는 특정 항원에 특이적으로 결합할 수 있고, 추가 항체 가변 영역, 예를 들어 scFv에 의해 결합된 항원이 아닌 다른 항원에 결합할 수 있는 VH 영역에 연결된다. 이중특이적 단일쇄 T 세포 관여체의 또 다른 예는 4개의 항체 가변 영역이 있는 단일 폴리펩티드쇄일 수 있다. 이 경우, 처음 2개의 항체 가변 영역(예를 들어 VH 영역 및 VL 영역)은 하나의 항원에 결합할 수 있는 하나의 scFv를 형성할 수 있는 반면, 두 번째 VH 영역 및 VL 영역은 다른 항원에 결합할 수 있는 두 번째 scFv를 형성할 수 있다. 단일 인접 폴리펩티드쇄에서, 하나의 특이성의 개별 항체 가변 영역은 유리하게는 전술한 바와 같이 합성 폴리펩티드 링커에 의해 분리될 수 있는 반면, 각각의 scFv는 유리하게는 전술한 바와 같이 짧은 폴리펩티드 스페이서에 의해 분리될 수 있다. 이중특이적 단일쇄 T 세포 관여체의 비제한적 예 및 이를 생성하는 방법은 문헌[WO 99/54440, WO 2004/106381, Mack, J. Immunol. (1997), 158, 3965-70; Mack, PNAS, (1995), 92, 7021-5; Kufer, Cancer Immunol. Immunother., (1997), 45, 193-7; Löffler, Blood, (2000), 95, 6, 2098-103; Brühl, J. Immunol., (2001), 166, 2420-2426]에서 볼 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 상기 용어는 또한 종양 관련 항원에 결합하는 2개 이상의 도메인을 갖는 T 세포 관여 분자로 확장될 수 있다. 이는 적어도 두 개의 도메인이, 동일하거나 상이한 종양 관련 표적의 적어도 두 개의 항원추에 결합할 수 있음을 의미한다. 마찬가지로, 각 분자의 T 세포 관여 부분은 T 세포(또는 경우에 따라 NK 세포)에 의해 발현되는 적어도 2개의 항원에 결합할 수 있다. 이러한 2개의 항원은 동일할 수 있다. 예를 들어, 2개의 동일한 세포 표면 단백질에 있는 2개의 동일한 항원 또는 동일한 단백질이나 상이한 단백질에 있는 2개의 다른 항원이 결합될 수 있다. 본 발명에 따른 T 세포 관여체는 예를 들어 W02017/134140에 개시된 것(특히 특정 Fc 구성체, 및 인간 혈청 알부민 성분을 포함하는 T 세포 관여체를 명시적으로 언급하는 청구 범위 및 도 1에 개시된 것)과 같은 반감기 연장 도메인을 포함할 수 있다.

[0086] 본원에서 사용되는 바와 같이, "인간 CD3"은 다분자 T 세포 수용체 복합체의 일부로서 인간 T 세포에서 발현되는 항원을 나타내며, CD3은 다음과 같은 5개의 상이한 쇠로 구성된다: CD3-엡실론, CD3-감마, CD3-델타, CD3-에타, 및 CD3 제타. T 세포에서 CD3의 클러스터링은, 예를 들어 항CD3 항체에 의해, 전술한 바와 같이 항원의 결합과 유사하지만 T 세포 하위 집합의 클론 특이성과는 무관한 T 세포 활성화를 유도한다. 따라서, 본원에서 사용되는 용어 "인간 CD3 항원의 특이성 중 하나와 특이적으로 결합하는 이중특이적 단일쇄 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체"는 인간 T 세포에서 발현된 인간 CD3 복합체에 결합할 수 있고 표적 세포의 제거/용해를 유도할 수 있는 CD3 특이적 구성체에 관한 것으로, 이러한 표적 세포는 이중특이적 단일쇄 T 세포 관여체의 다른 비CD3 결합

합 부분에 의해 결합되는 항원을 운반/표시한다. CD3 특이적 바인더를 통한 CD3 복합체의 결합(예를 들어, 본 발명의 약학적 수단 및 방법에 따라 투여된 이중특이적 단일쇄 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체) 당업계에 알려진 바와 같이 T 세포를 활성화시킨다(WO 99/54440 또는 WO 2004/106381 참조). 이에 따라, 본 발명의 약학적 수단 및 방법에 적합한 구성체는 유리하게는 생체내 및/또는 시험관내에서 표적 세포를 제거/용해할 수 있다. 상응하는 표적 세포는 언급된 구성체의 두 번째 특이성(즉, 이중특이적 단일쇄 T 세포 관여체의 비CD3 결합 부분)에 의해 인식되는, CD19와 같은 종양 항원을 발현하는 세포를 포함한다. 바람직하게는, 상기 두 번째 특이성은 WO 99/54440 또는 WO 2004/106381에 이미 기술된 바 있는 인간 CD19에 대한 것이다. 이러한 구현예에 따르면, 이중특이적 단일쇄 T 세포 관여체 각각의 항원 특이적 부분은 항체 VH 영역 및 항체 VL 영역을 포함한다. 이러한 이중특이적 단일쇄 T 세포 관여체의 바람직한 변이체는 N말단에서 C말단 방향으로

[0087] VL(CD19)-VH(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3),

[0088] VH(CD19)-VL(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3),

[0089] VH(CD3)-VL(CD3)-VH(CD19)-VL(CD19), 또는

[0090] VH(CD3)-VL(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19)이다.

[0091] 보다 구체적으로, 본 발명의 의미 내에서, 용어 "특이적으로 결합하는" 또는 "특이성"과 같이 이와 관련된 용어는 주로 다음과 같은 두 파라미터에 의해 특징지어지는 것으로 이해되어야 한다: 정성적 파라미터(결합 에피토프, 또는 항체 또는 본 발명의 T 세포 관여체가 결합하는 위치) 및 정량적 파라미터(결합 친화도, 또는 이러한 항체가 결합 위치에 얼마나 강하게 결합하는지의 정도). 항체에 의해 결합되는 에피토프는 유리하게는 예를 들어 FACS 방법론, ELISA, 펩티드-스팟 에피토프 매핑, 또는 질량 분석법을 통해 확인될 수 있다. 항체 또는 본 발명의 T 세포 관여체가 특정 에피토프에 결합하는 강도는 유리하게는 알려져 있는 Biacore 및/또는 ELISA 방법론을 통해 측정될 수 있다. 이러한 기법을 결합하여 결합 특이성을 대표하는 측정법으로 신호 대 잡음비를 계산할 수 있다. 이러한 신호 대 잡음비에서, 신호는 항체 또는 T 세포 관여체가 관심 에피토프에 결합하는 강도를 나타내는 반면, 잡음은 항체 또는 T 세포 관여체가 관심 에피토프가 아닌 다른 비-연관 에피토프에 결합하는 강도를 나타낸다. Biacore, ELISA, 또는 FACS를 통해 측정된, 각각의 관심 에피토프에 대한 예를 들어 적어도 50, 바람직하게는 약 80의 신호 대 잡음비는 평가된 항체가 특정 방식으로 관심 에피토프에 결합한다는, 즉 "특정 바인더"라는 표시로 간주될 수 있다. 용어 "~에 결합하는/~과 상호작용하는"은 또한 인간 표적 분자의 2개 영역 또는 이의 일부로 구성된 입체형태 에피토프, 구조적 에피토프, 또는 불연속 에피토프와 관련된 것일 수 있다. 본 발명의 맥락에서, 입체형태 에피토프는 폴리펩티드가 천연 단백질로 폴딩될 때 분자 표면에서 합쳐지는, 1차 서열로 분리된 2개 이상의 개별 아미노산 서열로 정의된다(Sela, (1969) Science 166, 1365 and Laver, (1990) Cell 61, 553-6). 본 발명의 맥락에서, 용어 "불연속 에피토프"는 폴리펩티드쇄의 먼 부위에 위치하는 잔기로부터 조립된 비선형 에피토프를 의미한다. 이러한 잔기는 폴리펩티드쇄가 입체형태/구조적 에피토프를 구성하기 위해 3차원 구조로 폴딩될 때 분자 표면에서 합쳐진다.

[0092] 본 발명에 따르면, Ig 유래 항원-상호작용과 관련하여 사용된 용어 "가변 영역"은 항체, 항체 단편, 또는 이의 유도체로부터 유래된 적어도 하나의 CDR을 포함하는 폴리펩티드의 단편 및 유도체를 포함한다. 본 발명에서는 상기 적어도 하나의 CDR이 바람직하게는 CDR3, 보다 바람직하게는 항체 중쇄의 CDR3(CDR-H3)인 것으로 고려된다. 하지만, 다른 항체 유래 CDR도 특히 용어 "가변 영역"에 포함된다.

[0093] **B 세포 고갈제/T 세포 관여 폴리펩티드 구성체**

[0094] 본 발명의 용도 및 방법은 환자(또는 환자군)에게 (치료 유효량의) B 세포 고갈제를 투여하는 것을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 용도 및 방법은 본 발명과 관련하여 주로 사용되는 B 세포 고갈제인 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체에 관한 것이다.

[0095] 일반적으로, 예를 들어 B 세포 고갈제의 제형, 생체이용률, 및 작용 메커니즘에 따라 임의의 투여 경로가 고려될 수 있다. 하지만, 본 발명의 맥락에서, B 세포 고갈제는 경피, 바람직하게는 피하 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 용도 및 방법과 관련하여, T 세포 관여 폴리펩티드 구성체를 피하 투여하는 주기 이전 또는 이후의 방법 단계에 대한 언급이 없는 한, 피하 투여는 청구된 용도 및 방법의 맥락 내에서 사용된다. "치료 유효량"은 목적하는 치료 효과, 예를 들어 환자(또는 환자군)의 증상 또는 병태의 (완전한 또는 부분적) 완화 또는 호전, 또는 환자(또는 환자군)의 증상, 질환, 또는 병태에 대한 임의의 다른 목적하는 개선을 유도하는 B 세포 고갈제의 양을 의미한다. 정확한 투여량은 당업자의 통상적인 실험을 통해 확인할 수 있는 바와 같이, 예를 들어 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 약물 상호 작용, 및 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있다.

- [0096] 일반적으로 용어 "B 세포 고갈제"는 환자에서 B 세포 수를 감소 및/또는 조정할 수 있는 제제, 특히 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체를 의미한다.
- [0097] 따라서 이 용어는 B 세포의 일부 또는 전부를 예를 들어 세포 사멸 신호 유도, 항체 의존성 세포 매개 세포 독성(ADCC), 보체 의존성 세포 독성(CDC), 또는 세포독성 T 세포의 결합을 통해 직접 또는 간접적으로 파괴하는 제제, 및 B 세포 활성화 또는 발달을 차단하는 제제를 포함한다. 용어 "B 세포"는 전구(또는 pre-pro) B 세포, 초기 pro(또는 pre-pre)-B 세포, 후기 pro(또는 pre-pre)-B 세포, 거대 pre-B 세포, 소형 pre-B 세포, 미성숙 B 세포, 및 성숙 B 세포를 포함한다. B 세포 고갈은 부분적이거나 완전할 수 있다(즉, 모든 B 세포 또는 B 세포의 하위집단에 영향을 미침). 본 발명의 방법에 사용하기에 바람직한 B 세포 고갈제는 미리 정의된 기간 내에 환자(또는 환자군)의 혈액 내 B 세포 수준을 본원에 기술된 통상적인 실험을 사용하여 당업자가 확인할 수 있는 혈청 1 ml당 B 세포 1개 이하로 낮출 수(또는 유지할 수) 있다. 특히 본 발명의 방법에 사용되는 B 세포 고갈제는 말초 CD19+ B 세포를 고갈시킬 수 있을 것으로 예상된다.
- [0098] B 세포 고갈제는 당업계에 알려져 있으며, 공동자극 차단제(아바타셉트 및 7-관련 단백질-1), 사이토카인(토실리주맙 및 바미너셉트), B 세포 수용체 표적화제(아베티무스 및 에드라티드), CD20, CD22, CD19, CD40-CD40L, TNF 계열(BAFF)에 속하는 B 세포 활성화 인자, 또는 A 증식 유도 리간드(APRIL)를 표적화하는 제제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 전술한 내용에 따라, 본 발명의 방법에 유용한 예시적인 B 세포 고갈제는 항CD20제(예를 들어, 리툽시맙, 오파투무맙, 오크렐리주맙, 벨투주맙, 토시투모맙, 이브리투모맙과 같은 항CD20 항체), 항CD25제(예를 들어, 알렘투주맙과 같은 항CD25 항체), BAFF 억제제(예를 들어, 벨리무맙, 아타시셉트), 항CD154제(예를 들어, 루플리주맙, 토랄리주맙과 같은 항CD154 항체), 항CD19제(예를 들어, MDX-1342), 항CD22제(예를 들어, 에프라투주맙), 및 항흉선세포 글로불린(ATG)을 포함한다.
- [0099] 특히, 이중특이적 CD19xCD22 단일쇄 폴리펩티드(특히 블리나투모맙)와 같은 CD19 및 CD22를 표적화하는 제제가 고려된다. 이론에 구애됨이 없이, 블리나투모맙은 일시적으로 CD19<sup>+</sup> B 세포를 CD3<sup>+</sup> T 세포에 연결하여 B 세포의 T 세포 매개 연속 용해 및 그에 따른 T 세포 증식을 유도하는 것으로 생각된다.
- [0100] 블리나투모맙은
- [0101] (a) 서열번호 11의 CD3 CDR-H1(GYTFTRYTMH), 서열번호 12의 CD3 CDR-H2(YINPSRGYTNYNQKFKD), 및 서열번호 13의 CD3 CDR-H3(YDDHYCLDY)으로 표시된 중쇄의 항-CD3 CDR; 및/또는
- [0102] (b) 서열번호 14의 CD3 CDR-L1(RASSSVSYMN), 서열번호 15의 CD3 CDR-L2(DTSKVAS), 및 서열번호 16의 CD3 CDR-L3(QQWSSNPLT)으로 표시된 경쇄의 항-CD3 CDR; 및/또는
- [0103] (c) 서열번호 17의 CD19 CDR-H1(GYAFSSYWMN), 서열번호 18의 CD19 CDR-H2(QIWPGDGDTNYNGKFKG), 및 서열번호 19의 CD19 CDR-H3(RETTTVGRYYAMDY)으로 표시된 중쇄의 항-CD19 CDR; 및/또는
- [0104] (d) 서열번호 20의 CD19 CDR-L1(KASQSVVDYDGSYLN), 서열번호 21의 CD19 CDR-L2(DASNLVS), 및 서열번호 22의 CD19 CDR-L3(QQSTEDPWT)으로 표시된 경쇄의 항-CD19 CDR을 포함한다.
- [0105] 대안적으로, 블리나투모맙은
- [0106] (a) 서열번호 3에 표시된 CD19 결합 가변 중쇄(뉴클레오티드 서열은 서열번호 4에 표시됨); 및/또는
- [0107] (b) 서열번호 5에 표시된 CD19 결합 가변 경쇄(뉴클레오티드 서열은 서열번호 6에 표시됨); 및/또는
- [0108] (c) 서열번호 7에 표시된 CD3 결합 가변 중쇄(뉴클레오티드 서열은 서열번호 8에 표시됨); 및/또는
- [0109] (d) 서열번호 9에 표시된 CD3 결합 가변 경쇄(뉴클레오티드 서열은 서열번호 10에 표시됨)를 포함한다.
- [0110] 추가 대안으로, 블리나투모맙은
- [0111] (a) 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열;
- [0112] (b) 서열번호 2에 표시된 핵산 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열;
- [0113] (c) (b)의 핵산 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 동일성을 갖는 핵산 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열(이러한 아미노산 서열은 CD3 및 CD19에 결합할 수 있음); 및
- [0114] (d) (b)의 뉴클레오티드 서열에 대한 유전자 코드의 결과로서 축퇴된 핵산 서열에 의해 암호화되는 아미노

산 서열(이러한 아미노산 서열은 CD3 및 CD19에 결합할 수 있음)

- [0115] 로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0116] B 세포 고갈제로서 블리나투모맴의 대안은 CD3 x CD19 항체이고, 이의 CD3 결합 분자는 바람직하게는
- [0117] (a) WO 2008/119567의 서열번호 27에 제시된 바와 같은 CDR-L1, WO 2008/119567의 서열번호 28에 제시된 바와 같은 CDR-L2, 및 WO 2008/119567의 서열번호 29에 제시된 바와 같은 CDR-L3;
- [0118] (b) WO 2008/119567의 서열번호 117에 제시된 바와 같은 CDR-L1, WO 2008/119567의 서열번호 118에 제시된 바와 같은 CDR-L2, 및 WO 2008/119567의 서열번호 119에 제시된 바와 같은 CDR-L3; 및
- [0119] (c) WO 2008/119567의 서열번호 153에 제시된 바와 같은 CDR-L1, WO 2008/119567의 서열번호 154에 제시된 바와 같은 CDR-L2, 및 WO 2008/119567의 서열번호 155에 제시된 바와 같은 CDR-L3
- [0120] 으로부터 선택된 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하고/하거나,
- [0121] (a) WO 2008/119567의 서열번호 12에 제시된 바와 같은 CDR-H1, WO 2008/119567의 서열번호 13에 제시된 바와 같은 CDR-H2, 및 WO 2008/119567의 서열번호 14에 제시된 바와 같은 CDR-H3;
- [0122] (b) WO 2008/119567의 서열번호 30에 제시된 바와 같은 CDR-H1, WO 2008/119567의 서열번호 31에 제시된 바와 같은 CDR-H2, 및 WO 2008/119567의 서열번호 32에 제시된 바와 같은 CDR-H3;
- [0123] (c) WO 2008/119567의 서열번호 48에 제시된 바와 같은 CDR-H1, WO 2008/119567의 서열번호 49에 제시된 바와 같은 CDR-H2, 및 WO 2008/119567의 서열번호 50에 제시된 바와 같은 CDR-H3;
- [0124] (d) WO 2008/119567의 서열번호 66에 제시된 바와 같은 CDR-H1, WO 2008/119567의 서열번호 67에 제시된 바와 같은 CDR-H2, 및 WO 2008/119567의 서열번호 68에 제시된 바와 같은 CDR-H3;
- [0125] (e) WO 2008/119567의 서열번호 84에 제시된 바와 같은 CDR-H1, WO 2008/119567의 서열번호 85에 제시된 바와 같은 CDR-H2, 및 WO 2008/119567의 서열번호 86에 제시된 바와 같은 CDR-H3;
- [0126] (f) WO 2008/119567의 서열번호 102에 제시된 바와 같은 CDR-H1, WO 2008/119567의 서열번호 103에 제시된 바와 같은 CDR-H2, 및 WO 2008/119567의 서열번호 104에 제시된 바와 같은 CDR-H3;
- [0127] (g) WO 2008/119567의 서열번호 120에 제시된 바와 같은 CDR-H1, WO 2008/119567의 서열번호 121에 제시된 바와 같은 CDR-H2, 및 WO 2008/119567의 서열번호 122에 제시된 바와 같은 CDR-H3;
- [0128] (h) WO 2008/119567의 서열번호 138에 제시된 바와 같은 CDR-H1, WO 2008/119567의 서열번호 139에 제시된 바와 같은 CDR-H2, 및 WO 2008/119567의 서열번호 140에 제시된 바와 같은 CDR-H3;
- [0129] (i) WO 2008/119567의 서열번호 156에 제시된 바와 같은 CDR-H1, WO 2008/119567의 서열번호 157에 제시된 바와 같은 CDR-H2, 및 WO 2008/119567의 서열번호 158에 제시된 바와 같은 CDR-H3; 및
- [0130] (j) WO 2008/119567의 서열번호 174에 제시된 바와 같은 CDR-H1, WO 2008/119567의 서열번호 175에 제시된 바와 같은 CDR-H2, 및 WO 2008/119567의 서열번호 176에 제시된 바와 같은 CDR-H3
- [0131] 으로부터 선택된 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역을 포함한다.
- [0132] CD3 x CD19 항체의 CD3 결합 분자는 바람직하게는 WO 2008/119567의 서열번호 35, 39, 125, 129, 161, 또는 165에 제시된 VL 영역으로 이루어진 군으로부터 선택된 VL 영역 및/또는 WO 2008/119567의 서열번호 15, 19, 33, 37, 51, 55, 69, 73, 87, 91, 105, 109, 123, 127, 141, 145, 159, 163, 177, 또는 181에 제시된 VH 영역으로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 영역을 포함한다.
- [0133] CD3 x CD19 항체의 CD3 결합 분자는 바람직하게는
- [0134] (a) WO 2008/119567의 서열번호 17 또는 21에 제시된 VL 영역 및 WO 2008/119567의 서열번호 15 또는 19에 제시된 VH 영역;
- [0135] (b) WO 2008/119567의 서열번호 35 또는 39에 제시된 VL 영역 및 WO 2008/119567의 서열번호 33 또는 37에 제시된 VH 영역;
- [0136] (c) WO 2008/119567의 서열번호 53 또는 57에 제시된 VL 영역 및 WO 2008/119567의 서열번호 51 또는 55에

제시된 VH 영역;

- [0137] (d) WO 2008/119567의 서열번호 71 또는 75에 제시된 VL 영역 및 WO 2008/119567의 서열번호 69 또는 73에 제시된 VH 영역;
- [0138] (e) WO 2008/119567의 서열번호 89 또는 93에 제시된 VL 영역 및 WO 2008/119567의 서열번호 87 또는 91에 제시된 VH 영역;
- [0139] (f) WO 2008/119567의 서열번호 107 또는 111에 제시된 VL 영역 및 WO 2008/119567의 서열번호 105 또는 109에 제시된 VH 영역;
- [0140] (g) WO 2008/119567의 서열번호 125 또는 129에 제시된 VL 영역 및 WO 2008/119567의 서열번호 123 또는 127에 제시된 VH 영역;
- [0141] (h) WO 2008/119567의 서열번호 143 또는 147에 제시된 VL 영역 및 WO 2008/119567의 서열번호 141 또는 145에 제시된 VH 영역;
- [0142] (i) WO 2008/119567의 서열번호 161 또는 165에 제시된 VL 영역 및 WO 2008/119567의 서열번호 159 또는 163에 제시된 VH 영역; 및
- [0143] (j) WO 2008/119567의 서열번호 179 또는 183에 제시된 VL 영역 및 WO 2008/119567의 서열번호 177 또는 181에 제시된 VH 영역
- [0144] 으로부터 이루어진 군으로부터 선택된 VL 영역 및 VH 영역을 포함한다.
- [0145] CD3 x CD19 항체의 CD3 결합 분자는 바람직하게는 WO 2008/119567의 서열번호 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185, 또는 187로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0146] CD19 x CD3 항체의 CD19 결합 분자는 바람직하게는 블리나투모마에 대해 본원에 기술된 VH 및/또는 VL 영역 또는 CDR로 특징지어진다.
- [0147] B 세포 고갈제가 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한지의 여부는 당업자가 통상적인 실험을 사용하여 쉽게 확인할 수 있다. 예를 들어, 적합한 B 세포 고갈제의 선택은 치료할 백혈병 또는 림프종의 유형, 특히 확장된 B 세포 집단의 발현 프로파일에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 백혈병이 ALL이고 CD19<sup>+</sup> B 세포 집단의 증가가 특징적인 경우, CD19를 표적화하는 B 세포 고갈제의 사용이 유용할 가능성이 높다.
- [0148] 환자(또는 환자군)의 혈액 내 B 세포 수는 본원에 정의된 미리 정의된 기간 내에 혈청 1 ml당 B 세포 1개 미만으로 유지되거나 감소할 것으로 예상된다.
- [0149] 일반적으로, B 세포 수는 당업계에서 이용 가능한 여러 기법을 통해(예를 들어, 백혈구(white blood cell(WBC) 또는 leukocyte) 계수 및 감별검사를 사용하여) 평가될 수 있다. 백혈구는 혈구계(Neubauer 챔버)를 사용하여 수동으로 계산하거나 자동 계수기를 사용하여 계산할 수 있다. 감별하기 위해, 혈액 한 방울을 유리 슬라이드 위에 얇게 펴뜨리고 공기 건조 시킨 다음 가장 일반적으로 Wright 또는 May-Grunewald-Giemsa 기법인 Romanofsky 염색으로 염색할 수 있다. 이어서, 문헌[Blumenreich MS. The White Blood Cell and Differential Count. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 153]에 기술된 바와 같이 형태학적 검사 및/또는 조직화학을 사용하여 세포를 계수하고 분류한다. 대안적으로, 백혈구를 혈액 샘플에서 단리하고 림프구 세포 표면 마커에 대한 형광 표지 항체로 염색한 후 첨부된 실시예에 기술된 바와 같이 유세포 분석으로 분석한다. 각 림프구 유형의 백분율에 절대 림프구 수를 곱하여 각 림프구 하위 집단에 대한 절대 세포 수를 계산한다.
- [0150] 치료받은 환자(또는 치료받은 환자군)의 혈액 내 B 세포 수는 상기 B 세포 고갈제로 초기 치료 후 미리 정의된 기간 내에 혈청 1 ml당 B 세포 1개 미만으로 유지되거나 감소할 것으로 예상된다. 적용된 B 세포 고갈제를 사용한 초기 치료는 바람직하게는 상기 적용된 B 세포 고갈제를 사용한 첫 번째 치료로서, 즉 환자(또는 환자군)는 이전에, 적용된 B 세포 고갈제로 치료받은 적이 없다는 것을 의미한다. 그러나 상기 환자(또는 환자군)는 이전에 본 문서의 다른 곳에서 기술한 바와 같이 추가 ALL 치료를 받았을 수도 있다. 환자(또는 환자군)가, 적용된 B 세포 고갈제를 사용한 초기 치료 전에 다른 B 세포 고갈제를 투여 받은 경우도 있을 수 있다. 예를 들어, 첫 번째 B 세포 고갈제가 치료 효과가 없고/없거나 환자(또는 환자군)의 혈액 내 B 세포 수를 혈청 1 ml당 B 세포

1개 이하로 감소(또는 유지)하지 못하는 경우, 두 번째 B 세포 고갈제를 사용할 수 있다. 이어서, 두 번째 B 세포 고갈제를 사용한 초기 치료는 환자(또는 환자군)를 두 번째 B 세포 고갈제로 치료한 첫날에 시작된다. 즉, 본 발명의 방법을 다양한 B 세포 고갈제를 사용하여 반복적으로(즉, 여러 주기로) 적용하는 것이 가능하며, "초기 치료"는 각 주기의 B 세포 고갈제를 사용한 첫 치료일에 시작된다. 용어 "다른" B 세포 고갈제는 선행 주기에서 사용된 것과 동일한 B 세포 고갈제이나 제형, 농도 등이 다른 것을 포함한다. 환자(또는 환자군)의 혈액 내 B 세포가 목적하는 수준에 도달될 때까지 동일한 B 세포 고갈제를 사용하여 여러 주기의 치료를 반복하는 것도 생각해 볼 수 있다.

[0151] B 세포 수가 혈청 1 ml당 B 세포 1개 미만으로 유지되거나 감소하는 "미리 정의된 기간"은 15일 이하, 즉 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3일 이하로 고려된다. 미리 정의된 기간의 길이는 당업자에 의해 확인될 수 있으며 적용되는 B 세포 고갈제, 이의 농도, 치료 요법, 치료할 백혈병 또는 림프종의 유형(예를 들어 ALL), 등에 따라 달라질 수 있다. 이론에 구애됨이 없이, B 세포의 수가 미리 정의된 기간 내에 목적하는 혈청 1 ml당 B 세포 수 1개 이하로 조정될 수 있는 경우, 후속 치료가 효과적일 것으로 생각된다. (말초) B 세포의 클리어런스를 나타내는, 환자에서의 T 세포 및/또는 TEM 세포 집단의 확장이 가능한 이유이며, 이는 T 세포 시스템의 세포독성 잠재력을 사용하는 후속 요법의 임상 활성을 향상시킬 수 있다. "후속 치료"는 미리 정의된 기간 내에 B 세포 수가 혈청 1 ml당 B 세포 1개 이하로 성공적으로 감소(또는 유지)된 후, 본 발명의 방법에 적용되는 B 세포 고갈제, 또 다른 B 세포 고갈제, 본원에 기술된 추가 치료 또는 이의 조합을 사용한 추가 치료를 포함할 수 있다. 또한, 일반적으로 후속 치료가 필요하지 않다는 것도 고려될 수 있다. 전술한 내용에 따라, 본 발명의 방법은 환자(또는 환자군)의 계층화, 즉 환자(또는 환자군)를 후속 요법으로부터 유익을 얻을 수 있는 환자인지 분류할 수 있게 한다. 또한, 혈액 내 B 세포 수가 미리 정의된 기간 내에 혈청 1 ml당 B 세포 1개 이하로 감소되거나 유지될 수 있는 환자(또는 환자군)는 후속 ALL 요법으로 유익을 얻을 가능성이 높은 반면, 미리 정의된 기간 내에 혈액 내 B 세포 수가 혈청 1 ml당 B 세포 1개를 초과하는 환자는 후속 치료로 유익을 얻지 못할 가능성이 높다.

[0152] 전술한 방법에서, B 세포 고갈제를 투여 받은 환자(또는 환자군)의 혈액 내 B 세포 수는 상기 B 세포 고갈제를 사용한 초기 치료 후 미리 정의된 첫 번째 기간 후에 모니터링/측정된다. 환자(또는 환자군)의 혈액 내 B 세포 수를 측정/모니터링하는 수단 및 방법은 본원의 다른 곳에 정의되어 있다. 특히, 첫 번째 기간은 본원의 다른 곳에 정의된 미리 정의된 기간보다 짧고, 바람직하게는 2 내지 14일 사이, 즉 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일이다. 본 발명의 방법의 단계 (b)는 환자가 상기 B 세포 고갈제의 투여에 반응하는지 여부를 확인하는 데(즉, 환자를 미리 정의된 첫 번째 기간 이후 후속 치료로 유익을 얻을 가능성이 있는 환자와 그렇지 않은 환자로 분류하는 것) 유용하다. B 세포의 수가 상기 미리 정의된 첫 번째 기간 내에 혈청 1 ml당 B 세포 1개 미만으로 유지되거나 감소하는 경우, 후속 치료는 치료적으로 효과적일 가능성이 높다.

[0153] 그러나 B 세포 고갈제가 예를 들어 미리 정의된 첫 번째 기간 내에 B 세포 수를 목적하는 수준인 혈청 1 ml당 B 세포 1개 이하로 감소시키거나 유지하지 못한다면, B 세포 고갈제는 환자(또는 환자군)의 혈액 내 B 세포 수가 상기 B 세포 고갈제로 초기 치료한 후 미리 정의된 기간(바람직하게는 15일 이하) 내에 혈청 1 ml당 B 세포 1개 미만으로 유지되거나 감소되도록 조정될 수 있다.

[0154] 일반적으로, 미리 정의된 첫 번째 기간 및 미리 정의된 기간은 미리 정의된 첫 번째 기간이 미리 정의된 기간보다 짧다면 임의의 길이로 적용될 수 있다. 두 기간 모두 본 발명의 방법에 적용된 B 세포 고갈제를 사용한 초기 치료의 첫날, 즉 동일한 날에 시작된다. 당업자는 예를 들어 B 세포 고갈제, 이의 농도, 제형, 치료 방법, 유형, 환자(또는 환자군)의 체질 및 소견, 미리 정의된 기간에 따라, 미리 정의된 첫 번째 기간의 목적하는 길이를 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

[0155] **조정**

[0156] 본 발명의 방법은 B 세포 고갈제를 "조정하는" 것을 추가로 포함할 수 있다. 용어 "조정하는"은 치료 환자(또는 환자군)에서 혈청 1 ml당 B 세포 1개 이하를 달성하기 위해 B 세포 고갈제를 의도적으로 변형하는 것을 의미한다. 따라서, 환자의 혈액 내 B 세포 수를 사용하여, 상기 환자의 혈액 내 B 세포 수가 상기 B 세포 고갈제를 사용한 초기 치료 후 미리 정의된 (첫 번째) 기간 내에 혈청 1 ml당 B 세포 1개 미만으로 유지되거나 감소되도록 B 세포 고갈제의 투여량이나 치료 요법을 조정한다. 조정(의도적 변형)은 투여량, 치료 요법, 제형 등의 변형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 환자의 혈액 내 B 세포 수가 미리 정의된 (첫 번째) 기간 내에 혈청 1 ml당 B 세포 1개를 초과하는 경우, 보다 고용량의 B 세포 고갈제를 투여하거나 B 세포 고갈제를 장기간 투여할 수 있다.

[0157] B 세포 고갈제의 정확한 투여량은 치료 목적(예를 들어, 관해 유지 대 질환의 급성 악화), 투여 경로, 연령, 체

중, 전반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 기간, 약물 상호 작용, 및 병태의 중증도)에 따라 달라지며, 알려진 기법을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0158] 일반적으로, 바람직하게는 치료받는 환자(환자 그룹)의 혈액 내 B 세포 수가 미리 정의된 기간 내에 혈청 1 ml 당 B 세포 1개 이하로 감소되거나 유지되는 한, 어떠한 변형도 가능하다. 변형은 또한 본원에 기술된 추가 치료를 추가로 적용하고/하거나 또 다른 B 세포 고갈제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0159] **추가 백혈병 또는 림프종 치료**

[0160] 본 발명의 용도 및 방법과 조합하여 추가적인 백혈병 또는 림프종 치료를 사용하는 것도 고려해볼 수 있다. 추가 치료는 일반적으로 본 발명의 용도 및 방법 전에, 동시에, 및/또는 후에 적용될 수 있다.

[0161] 예를 들어, 조혈 줄기세포 이식(HSCT)은 일반적인 ALL 치료이다. 이 용어는 일반적으로 골수 또는 혈액에서 유래된 조혈 줄기세포의 이식을 의미하며, 자가(즉, 줄기세포가 환자로부터 유래됨) HSCT 및 동종이계(즉, 줄기세포가 공여체로부터 유래됨) HSCT를 포함한다. ALL 치료의 경우 일반적으로 동종이계 HSCT가 선호된다. 본 발명의 용도 및 방법은 HSCT 전이나 후에, 또는 둘 모두에, 또는 두 HSCT 치료 사이에 적용될 수 있음이 고려된다.

[0162] 본 발명의 방법에 따라 치료받는 환자(또는 환자군)는 또한 화학요법 치료를 받을 수 있다. 본 발명의 맥락에서, "화학요법 치료"는 항신생물제를 사용한 치료, 또는 표준화된 치료 요법에 이러한 제제 중 둘 이상을 조합한 치료를 의미한다. 본 발명의 맥락에서, 용어 "화학요법 치료"는 소형 유기 분자, 펩티드, 올리고뉴클레오티드 등을 포함하는 임의의 항신생물제를 포함한다. 화학요법의 정의에 포함되는 제제는 알킬화제(예를 들어, 메클로레타딘, 시클로포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 이포스파미드, 부셀판, N-니트로소-N-메틸우레아(MNU), 카무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 세무스틴(MeCCNU), 포테무스틴, 스트렙토조토신, 다카바진, 미토졸로미드, 테모졸로미드, 티오테파, 미토마이신, 디아지쿠온(AZQ), 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 프로카바진, 및 헥사메틸멜라민); 항대사물질(예를 들어, 메토티렉세이트, 페메트렉시드, 플루오로우라실, 카페시타빈, 시타라빈, 젤시타빈, 데시타빈, 비다자, 플루다라빈, 벨라라빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 펜토스타틴, 티오구아닌, 머캅토피린); 항미세소관제(예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 빈플루닌, 파클리탁셀, 도세탁셀, 포도필로톡신); 토포이소머라제 억제제(예를 들어, 이리노테칸, 토포테칸, 에토포시드, 독소루비신, 미톡산트론, 테니포시드, 노보비오신, 메르바론, 아클라루비신); 세포독성 항생제(예를 들어, 악티노마이신, 블레오마이신, 플리카마이신, 미토마이신, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신, 피라루비신, 아클라루비신, 및 미톡산트론)이나, 이에 한정되지 않는다.

[0163] 또한, 추가 치료는 방사선 요법을 포함한다. CNS 치료 또는 예방은 또한 악성 세포가 CNS로 확산되는 것을, 예컨대 척수강내 화학요법 및/또는 뇌와 척수의 방사선 요법을 통해 방지하기 위해 고려된다.

[0164] 본 발명자들은 치료의 치료적 성공이 T 세포 항암 활성을 강화시키는 T 세포 집단의 확장에 (부분적으로) 기반할 수 있다고 추측하므로, T 세포 활성화 및/또는 증식의 유도제 및 강화제, CAR T 세포, 공여체 T 세포, 항세포독성 T 림프구 관련 항원-4(CTLA-4) 항체 등도 고려된다.

[0165] **치료**

[0166] 모든 문법적 형태에서 용어 "치료"는 백혈병 및 림프종, 예를 들어 ALL 또는 NHL의 치료적 또는 예방적 처치를 포함한다. "치료적 또는 예방적 처치"는 임상적 및/또는 병리학적 증상의 완전한 예방을 목표로 하는 예방적 처치 또는 임상적 및/또는 병리학적 증상의 완화 또는 관해를 목표로 하는 치료적 처치를 포함한다. 따라서 용어 "치료"는 백혈병 및 림프종, 예를 들어 ALL의 완화 또는 예방을 또한 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 질병을 완화하기 위한 가장 넓은 의미의 의료적 절차 또는 적용을 의미한다. 본원의 경우, 본원에 기술된 B 세포 고갈제(환자에게 투여하기 위해 제조됨)의 투여는 환자에서 백혈병 또는 림프종을 치료, 완화, 또는 제거하기 위한 것이다.

[0167] **약학적 조성물**

[0168] B 세포 고갈제를 약학적 조성물의 형태로 투여하는 것이 고려된다. 용어 "약학적 조성물"은 특히 인간 또는 동물에게 투여하기에 적합한 조성물, 즉 약학적으로 허용가능한 성분을 함유하는 조성물을 의미한다. 바람직하게는, 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적 부형제와 함께 B 세포 고갈제를 포함한다. 조성물은 또한 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같은 추가 제제를 포함할 수 있다. 용어 "부형제"는 충전제, 결합제, 붕해제, 코팅, 흡수제, 항접착제, 활택제, 보존제, 향산화제, 착향제, 착색제, 감미료, 용매, 공용매, 완충제, 킬레이팅제, 점도 부여제, 표면 활성제, 희석제, 보습제, 담체, 희석제, 보존제, 유화제, 안정화제, 또는 등장성 개질제를 포

함한다. 본 발명의 약학적 조성물은 바람직하게는 치료 유효량의 B 세포 고갈제를 포함하고, 다양한 형태, 예를 들어 고체, 액체, 기체, 또는 동결건조 형태로 제형화될 수 있고, 특히 연고, 크림, 경피 패치, 젤, 분말, 정제, 용액, 에어로졸, 과립, 환제, 현탁물, 에멀션, 캡슐, 시럽, 액체, 엘릭서, 추출물, 팅크제, 또는 유체 추출물, 또는 목적하는 투여 방법에 특히 적합한 형태일 수 있다.

[0169] 본 발명에 따른 피하 제형은 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체 이외에, 인산칼륨(바람직하게는 10 mM), 수크로스(바람직하게는 2%(w/v)), 만니톨(바람직하게는 4%(w/v)), 설포부틸에테르 베타시클로덱스트린(바람직하게는 1%(w/v)), 폴리소르베이트 80(바람직하게는 0.01%(w/v))을 포함하고 pH는 7.0이다.

[0170] 대안적인 구현예에서, 본 발명에 따른 피하 제형은 T 세포 관여 폴리펩티드 구성체 이외에, L-글루탐산(바람직하게는 10 mM), 수크로스(9%(w/v)), 폴리소르베이트 80(바람직하게는 0.01%(w/v))을 포함하고, pH는 4.2이다.

[0171] 본 발명 및 그 장점에 대해서는 예시 목적으로만 제공되는 하기 실시예로부터 더 잘 이해할 수 있을 것이다. 실시예는 어떤 식으로도 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니다.

[0172] **실시예**

[0173] **실시예 1 - 재발성/불응성(R/R) 무통성 비호지킨 림프종(NHL)에서 피하(SC) 투여를 포함하는 블리나투모맵 요법에 대한 1b상 연구**

[0174] **방법**

[0175] 본 연구에 참여하는 환자는 초치료 불응성(1+ 선행 차수), 재발(첫 반응 후 1년 이내), 또는 1년 이상 동안 초기 치료에 반응했고 2+ 차수 후에 재발한, 항CD20 단일클론 항체를 포함한 무통성 NHL(소포성, 변연부, 림프형질세포성, 맨틀 세포, 또는 소형 림프구)을 앓고 있는 18세 이상의 환자이다.

[0176] 해당 질환이 있는 환자는 방사선 조사를 받지 않았으며 PET-CT 또는 CT 상에서 측정이 가능하였다( $\geq 1.5$  cm). 환자에게 3주간의 연속 정맥(cIV) 런인(run-in) 기간에 이어 5개 코호트에서 피하(SC) 투약, 추가로 2주간의 cIV 투약, 제2 주기 cIV 투약 옵션을 진행하였다(도 1 참조). 측정된 1차 평가변수는 SC 블리나투모맵의 안전성과 내약성이었다. 2차 평가변수에는 약동학(PK), 최대 허용 용량(MTD) 추정(즉, 1/6 pts 이하에서 용량 제한 독성(DLT)이 나타난 최고 용량), 및 효능(NCT 02961881)이 포함되었다.

[0177] **결과**

[0178] 환자(n=29)의 평균(범위) 연령은 64세(42~75세)였으며, 55%는 남성, 90%는 백인이었고, 소포성 I-IIIA(76%), 변연부(10%), 맨틀 세포(10%), 및 림프형질세포성 림프종(3%) 아유형이 있었다. 이전에 동종 조혈 줄기세포 이식(HSCT)을 받았던 환자는 없었고, 38%는 이전에 자가 HSCT를 받은 적이 있었다. 29명의 환자 중 5명은 AE(n=3), 환자 요청(1), 및 질환 진행(1)으로 인해 블리나투모맵을 중단했다(D/C). 26명의 환자가 연구를 완료했다. 환자들은 용량의 중앙값(범위)이 5회(3~10회)였다. SC 치료에서 D/C로 이어지는 AE에는 실어증 및 발작의 신경학적 사례가 포함되었다.

[0179] SC 투약 동안 2가지 용량 제한 독성(DLT)이 발생했다(실어증 및 발작, 둘 다 1명의 환자에서 발생). 최대 허용 용량(MTD)에 도달하지 못했다. 5명의 환자는 3등급 AE(혈소판감소증, 미란성 식도염, 무력증, 장치 관련 감염, 고혈당증, 실어증, 발작; 환자는 1종 초과 3등급 이상 AE를 경험했을 수 있음)를 나타냈다. 치명적인 AE 또는 4등급 AE는 없었다. 관심 AE에는 신경학적 사례(전체, n=15; 3등급 이상, n=2), 감염(2; 1), 및 사이토카인 방출 증후군(4; 0)이 포함되었다. 1명의 환자는 1등급 주사 부위 홍반을 보였다. 항블리나투모맵 항체는 검출되지 않았다.

[0180] 예비 PK 결과는 코호트 및 3가지 상이한 투약 요법에 걸쳐 일관되게 나타났다. 제1 용량 투여 후, 최대 농도(Cmax)는 약 5~12시간 후에 도달했으며 노출(0~12시간의 Cmax 및 농도-시간 곡선 아래 면적[AUC])은 용량 관련 방식으로 증가하였다. 정상 상태에서, 노출(투약 간격에 따른 AUC)은 코호트 전반에 걸쳐 12, 24, 및 48시간마다 1회의 투약 간격에 대해 용량 관련 방식으로 증가하였다. 블리나투모맵의 생체이용률 및 길보기 최종 제거 반감기는 투약 간격을 2일 1회로 연장하고 잠재적으로 간격을 더 길게 늘리는 데 유리하였다. 흥미롭게도, 첫 번째 코호트의 6명의 환자에서 이러한 투여 계획을 사용한 PK 값은 매우 긍정적이었다. 즉, 33.7%의 생체 이용률은 예상보다 높았고 평균 반감기는 놀랍게도 cIV에서보다 더 길었다(SC 투약 시 10.8시간 대 cIV 치료 환자의 경우 약 2시간). 두 cIV 주입 기간 동안의 정상 상태 농도는 이전에 NHL 환자에서 보고된 농도와 일치하였다.

[0181] 전체 환자에서, Cheson 기준에 따른 전체 반응률(ORR)은 69%였다(평가 가능, n=23: 완전 반응[CR], 21%; 부분

반응[PR], 48%; 1주기[C1], n= 22: ORR, 62%; CR, 14%; PR, 48%; 2주기[C2], n=17: 각각 45%; 17%; 28%); Lugano 기준에 따른 ORR은 52%였다(n=21: CR, 24%; PR, 28%; C1, n=18: 45%; 17%; 28%; C2, n=12: 31%; 21%; 10%); 소포성 림프종의 경우 Cheson에 따른 ORR은 77%(n=19: CR, 23%; PR, 55%), Lugano에 따른 ORR은 55%(n=15: CR, 23%; PR, 32%)였다. SC 투약은 cIV 3주 후 및 cIV 투약 2주 전에 1주 동안만 투여되었기 때문에 효능 또는 독성에서 용량 의존성은 관찰되지 않았다. cIV를 견디지 못한 환자는 SC 투약으로 진행되지 않았다.

**[0182] 결론**

**[0183]** R/R 무통성 NHL 환자의 경우, SC 블리나투모맵은 유리한 안전성 프로파일을 보였으며, cIV 블리나투모맵을 견디지 못한 환자는 SC 투약으로 진행되지 않았다는 보고가 있었다. 효능은 이전 블리나투모맵 NHL 연구에서 cIV 투약에 대해 나타난 것과 유사하였다. 전체 주기에 걸친 블리나투모맵 SC 투여의 안전성/내약성은 현재 R/R 급성 림프모구성 백혈병 환자에 대한 1상 시험에서 평가중에 있다(NCT 04521231). 블리나투모맵 생체 이용률 및 반감기는 SC 투여에 유망한 특징을 보여 추가 연구가 타당하다.

**[0184] 실시예 2 - 재발성/불응성 B 세포 전구체 급성 림프모구성 백혈병 환자에서 블리나투모맵의 피하 투여**

**[0185]** 상기 실시예 1(ClinicalTrials.gov 식별자: NCT02961881)에 기술된 진행 중인 시험에서 관찰된 고무적인 위험 프로파일 및 SC 투여 방식의 잠재적인 편의성으로 인해 본 발명자들은 R/R B-ALL과 같은 다른 악성종양이 있는 환자에서 SC 블리나투모맵 전달을 연구하게 되었다.

**[0186] 방법**

**[0187]** 진행 중인 다기관, 단일 아암, 오픈 라벨, 1b상 용량 결정 연구(NCT04521231)에서 환자들은 SC 블리나투모맵을 2-5주기 동안 투여 받았다. 적격 환자는 다음과 같은 특징을 가지고 있다:

**[0188]** 연령 18세 이상

**[0189]** B-ALL 진단

**[0190]** 일차 유도 요법 또는 구제 요법에 불응성

**[0191]** 다음과 같은 재발성 질환을 포함:

**[0192]** 비처치 재발(모든 단계)

**[0193]** 난치성 재발, 또는

**[0194]** 첫 구제 요법 후 재발,

**[0195]** 동종 조혈 줄기세포 이식 후 재발,

**[0196]** 2 이하의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 활동도 점수,

**[0197]** 골수 내 모세포 5% 이상.

**[0198]** 각 주기는 34일이었고, 26일의 치료 기간 및 8일의 치료 휴지기를 포함하였다. 코호트 1, 1주기에서, 환자는 1~7일차에 SC 블리나투모맵 40 µg, 120 µg, 250 µg, 500 µg, 또는 최대 허용 용량(MTD)을 주 3회, 1일 1회(QD) 투여 받은 후, 코호트 1 및 2에서 8~26일차에 250 µg 주 3회(MWF), 코호트 3에서 500 µg, 코호트 4에서 1000 µg, 또는 MTD를 투여 받았고; 후속 주기에서 환자는 치료 기간 동안 주 3회 250 µg(코호트 1 및 2), 500 µg(코호트 3), 1000 µg(코호트 4), 또는 MTD 주 2회 투여 받았다(도 2 참조). 골수(BM) 평가를 각 주기의 27일차에 수행하였다. 추가 투약 요법은 도 4a 및 도 4b에 제공되어 있다. 도 4a는 환자가 CRS의 어떠한 DLT(용량 제한 독성)도 나타내지 않을 때 사용되는 본 발명의 용량 증량 계획을 보여준다. 상기 도면의 한 코호트로부터의 화살표는 사용될 수 있는 다음 코호트를 가리킨다. 환자가 제공된 코호트에서 CRS의 DLT를 나타내는 경우 단계적 감량 계획이 사용된다(도 4b에 제공됨). 예를 들어, 환자가 코호트 2에서 CRS의 DLT를 경험하는 경우, 도 4b의 코호트 2.1 및 2.2에 제공된 계획에 따라 용량을 줄이는 것이 가능하다.

**[0199] 결과**

**[0200]** 해당 2021년 6월 22일 데이터 컷오프에는 코호트 1의 환자 6명이 포함되었다. 평균 연령은 64세(범위: 38~83세)였다. 이전 요법의 횟수는 2~4회였다. 2명의 환자는 1차 요법 또는 구제 요법에 불응성 질환을 갖고 있었고, 2명의 환자는 화학요법 후 재발하였고, 2명의 환자는 이전 동종 조혈 줄기세포 이식 후 재발하였다. 연구 시작 시 평균 BM 모세포 수는 85%(범위: 28%~95%)였다. 단 한 명의 환자만이 BM 모세포가 50% 미만이었다(28%). 등록

당시 모든 환자의 ECOG 점수는 0~1이었다. 개시된 SC 블리나투모맵 주기의 중간 횡수는 1(범위: 1~3)회였다.

[0201] SC 용량에 대한 노출은 블리나투모맵에 대해 승인된 cIV 요법의 효과적인 노출과 유사했다: 평균 정상 상태 농도는 40 µg QD 및 250 µg 주 3회 SC 용량의 경우 각각 215 및 853 pg/mL이었고, 일당 9 µg 및 28 µg cIV 투약의 경우 각각 228 및 616 pg/mL이었다. 말초 면역 세포 계분포(순환 CD3+ 및 CD8+ CD69+ T 세포), 일시적 사이토카인 상승(IL-6, IL-10, IFN-감마), 및 CD19+ B 세포 수가 검출 한계 미만으로 감소하는 SC 블리나투모맵에 따른 약력학 프로파일은 cIV 투여 환자의 과거 약력학 프로파일과 일치하였다.

[0202] 3등급 이상의 사이토카인 방출 증후군 사례는 보고되지 않았다(표 1). 1명의 환자에게 헤르페스 뇌염이 발생했고 블리나투모맵과 관련 없는 5등급 신경학적 사례가 나타났다. 다른 신경학적 사례는 보고되지 않았다. 2명의 환자는 이상사례(반응이 없는 환자의 주사 부위 반응, 질환 진행으로 인한 고백혈구증가증)로 인해 치료를 중단했다.

[0203] 3명의 환자는 2주기 이내에 측정가능한 잔류 질환(MRD)이 없는 완전 혈액학적 반응(CR)( $<10^{-4}$ )을 보였으며, 1명의 환자는 형태학적 부분 반응(1주기 시작 시 95% BM 모세포~15일차에 22% 모세포)을 보였다. 이 환자는 골수외 질환이 진행된 후 1주기의 15일차에 중단하였다. 데이터 컷오프 시점에 2명의 환자가 연구에 남아 있었다. 이 환자들은 MRD가 없는 CR을 보였다.

[0204] **결론**

[0205] 코호트 1의 이 연구에서 SC 블리나투모맵은 사전 치료를 많이 받은 R/R B-ALL 환자에서 유익한 항백혈병 활성을 입증하였다. 약동학 및 약력학 결과는 SC 투약 사용을 뒷받침한다. 안전성 프로파일은 관리가 가능했으며 cIV 블리나투모맵에 대해 보고된 것과 일치하였다.

**표 1**

[0206] 치료로 인한 치료 관련 이상사례 및 최악 등급

대표 용어	모든 등급 N = 6 (%)	1등급 n (%)	2등급 n (%)	3등급 n (%)	4등급 n (%)	5등급 n (%)
CRS	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
발열	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
아스파테이트 아미노트랜스퍼라제 증가	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
무력증	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
혈액 빌리루빈 증가	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
주사 부위 반응	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
호중구감소증	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
폐혈증	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
혈소판감소증	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)

[0207] 상기 임상시험에서, 이제 총 9명의 환자를 포함한 추가 데이터가 표 2에 요약되어 있다.

[0208] 프로토콜에 따라 제1 치료 주기 및 제2 치료 주기에서 블리나투모맵 혈청 농도, 림프구 수, 및 혈청 사이토카인 농도를 각 용량 전, 및 용량 후 일정한 간격으로 평가하였다.

[0209] **안전성 평가**

[0210] 이상사례에 대한 공통용어기준(CTCAE)을 사용하여 이상사례에 대한 등급을 매겼다.

[0211] **효능 평가**

[0212] 완전 관해(CR)는 다음과 같이 정의된다:

- [0213] - 골수 내 모세포 5% 미만

- [0214] - 질환의 증거 없음
- [0215] - 말초 혈구 수의 완전한 회복
- [0216] - 혈소판 수 100,000/ $\mu$ l 초과
- [0217] - 절대 호중구 수 1,000/ $\mu$ l 초과
- [0218] 부분적 혈액학적 회복(CRh) 동반 완전 관해는 다음과 같이 정의된다:
- [0219] - 골수 내 모세포 5% 미만
- [0220] - 질환의 증거 없음
- [0221] - 말초 혈구 수의 부분적 회복
- [0222] - 혈소판 수 50,000/ $\mu$ l 초과, 및
- [0223] - 절대 호중구 수 500/ $\mu$ l 초과
- [0224] 불완전 혈액학적 회복(CRi) 동반 완전 관해는 다음과 같이 정의된다:
- [0225] - 골수 내 모세포 5% 미만
- [0226] - 질환의 증거 없음, 및
- [0227] - 말초 혈구 수의 불완전 회복
- [0228] - 혈소판 수 100,000/ $\mu$ l 초과 또는
- [0229] - 절대 호중구 수 1000/ $\mu$ l 초과(둘 다는 아님)
- [0230] 최소 잔류 질환(MRD) 반응은 다음과 같이 정의된다:
- [0231] - 유세포 분석 또는 PCR로 검출 가능한 백혈병 세포가  $10^{-4}$  미만으로 검출됨

**표 2**

약동학 및 약력학 평가

아래: 이상사례	전체 환자 N = 9	1등급	2등급	3등급	4등급	5등급
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CRS	5 (55.6)	2 (22.2)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
발열	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
알라닌 아미노트랜스퍼라 제 증가	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
호중구감소증	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
패혈증	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
혈소판감소증	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)

- [0233] **효능**
- [0234] 코호트 1 및 2의 총 9명의 환자 중:
- [0235] - 5명의 환자(5/9)가 MRD 음성 CR/CRh/Cri에 도달했고, 3명의 환자는 코호트 1(3/6)에 속했고, 2명의 환자는 코호트 2(2/3)에 속했다.
- [0236] - 5명의 반응자 중 3명은 2~5회의 치료 주기를 완료했다.
- [0237] - 1명의 반응자는 대체 요법 과정을 진행했다.
- [0238] - 1명의 반응자에서 치료와 관련 없는 5등급 이상사례가 발생했다.

- [0239] - CR/CRh/CRi에 도달한 모든 환자는 제1 치료 주기 내에 이렇게 도달했다.
- [0240] - 2명의 환자는 질환 진행으로 인해 치료를 중단했다. 이 중 1명의 환자는 골수의 질환 진행으로 인해 치료를 중단했으나 치료 중단 시점에 부분적 형태학적 반응(1주기 시작 시 골수 모세포 수가 95%에서 15일차에 22%로 감소)에 도달했다.
- [0241] - 2명의 환자는 적어도 한 번의 치료 주기 후 지속적 질환이 있는 무반응자였다. 이 중 1명의 환자는 이상사례(2주기에 피부 발진)으로 인해 치료를 중단했다.

[0242] **약리학**

[0243] 도 3은 SC 블리나투모맵 치료에 대한 반응으로 인한 약력학적 마커의 변화를 나타낸 것이다. SC 블리나투모맵 투여 후 말초 면역 세포(CD3+ CD8+CD69+ T 세포) 재분포는 약 6~30시간 내에 관찰되었다(도 3a, 도 3b). 치료 개시 후 약 48시간 이내에 CD19+ B 세포 수가 검출 한계 미만으로 감소한 것으로 관찰되었다(도 3c). 투여하고 약 6~24시간 후에 최고조에 달하는 사이토카인(IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ ) 수준의 일시적인 상승이 관찰되었다(도 3d는 치료 개시 후 IFN- $\gamma$  수준의 변화를 나타낸 것임). SC 블리나투모맵의 약력학 프로파일은 cIV 블리나투모맵에서 관찰된 것과 유사했다. 분석의 추가 부분에 R/R B-ALL에 대해 SC 블리나투모맵을 투여 받은 환자의 결과가 나와 있다. 안전성 프로파일은 관리가 가능했으며 cIV 블리나투모맵에 대해 보고된 것과 일치하였다. SC 블리나투모맵은 테스트된 두 용량 수준 모두에서 사전 치료를 많이 받은 R/R B-ALL 환자에서 고무적인 항백혈병 활성을 입증했다. cIV 블리나투모맵의 효과적인 용량과 비교하여 유사한 약동학적 노출 및 약력학적 프로파일에 대한 증거가 제시되었다. 지금까지 코호트 1 및 2에서 테스트된 모든 대상체는 항블리나투모맵 항체에 대해 음성이었다. 데이터는 cIV 환경과 비교하여 SC 환경에서 면역원성이 증가했다는 증거가 없음을 시사한다.

[0244] 재발성/불응성 B 세포 전구체 ALL 환자에게 블리나투모맵을 피하 투여하는 상기 연구의 추가 코호트 단계에서, 요법의 효능이 확인되었다. 환자 14명(64%) 중 9명은 1주기 이내에 완전 관해를 경험했고 14명 중 8명은 최소 잔류 질환(MRD)이 없었다.

[0245] 연구의 추가 코호트에는 총 22명의 환자가 등록되었다(코호트 1에 6명, 코호트 2에 3명, 코호트 3에 5명, 코호트 4에 8명). 평균 연령은 58세(범위: 19~83세)였다. 10명의 환자(50%)는 55세보다 연령이 높았다. 이전 요법의 횟수는 2~4회였다. 모든 환자는 등록 당시 Eastern Cooperative Oncology Group 점수가 0~1이었다. 6명의 환자는 제1선 치료 또는 구제 요법에 불응성이었고, 9명의 환자는 화학요법 후 재발했고, 3명의 환자는 이전 조혈 줄기세포 이식(HSCT) 후 재발했고, 1명의 환자는 이전 HSCT 및 항CD19 키메라 항원 수용체 T 세포 요법 후 재발했고, 1명의 환자는 첫 번째 HSCT를 가능하게 하는 cIV 블리나투모맵으로 초기 잔류 질환이 제거된 2종의 이전 HSCT 및 블리나투모맵 요법 후 재발했다. 투여된 SC 블리나투모맵 주기의 중간 횟수는 1(범위: 1~5)회였다. 7명의 환자에게 1주기가 제공되었고, 1명의 환자에게 2주기가 제공되었고, 1명의 환자에게 4주기가 제공되었고, 2명의 환자에게 5주기가 제공되었다. 6명의 환자는 1주기 동안 치료를 종료했고 3명의 환자에서 1주기가 진행 중이다. 연구 시작 시 골수 모세포 수 중앙값은 77%(범위, 6~100%)였다.

[0246] 어떤 코호트에서도 용량 제한 독성이 보고되지 않았다. 17명의 환자에서 3등급 이상의 치료 관련 이상사례(TEAE, 표)가 발생했다. 6명의 환자(30.0%)는 모든 등급에서 신경독성(NT)을 나타냈고, 4명(20%)은 3등급에서 NT를 나타냈다. 16명의 환자(80.0%)는 모든 등급에서 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 나타냈고, 2명의 환자(10.0%)는 3등급의 CRS를 나타냈다(코호트 4; 각 사례는 48시간 이내에 해결되었으며 후속 1주기 용량이 재개됨). 4등급 이상에서는 NT 또는 CRS의 발생률이 없었다. 6명의 환자가 TEAE로 인해 치료를 종료했으며 그 중 4명의 환자는 코호트 1에 속했고(n=1, 블리나투모맵과 관련 없는 5등급 헤르페스 뇌염; n=1, 무반응 환자에서 2주기에 주사 부위 반응; n=1, 질환 진행으로 인한 고백혈구증가증; n=1, 골수의 질환 진행으로 인한 얼굴 부종), 2명의 환자는 코호트 3에 속했다(n=1, 2등급 CRS, 3등급 간 효소 상승, 및 3등급 NT[구음장애 및 방향 감각 상실], n=1, 질환 무반응). 예비 PK 결과는 SC 블리나투모맵의 관찰된 노출(정상 상태에서의 평균 농도 [SS])이 승인된 cIV 블리나투모맵 요법의 효과적인 노출(SS 농도)과 일치함을 보여주었다. PD 프로파일은 말초 T 세포 재분포 및 활성화(CD3+ 및 CD8+ CD69+ T 세포), 일시적 사이토카인 상승(IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ ), 및 CD19+ B 세포 고갈이 cIV 블리나투모맵에 대한 과거 PD 프로파일과 일치함을 입증하였다.

[0247] 코호트 1~3의 환자 14명 중 9명(64.3%)은 측정 가능한 잔류 질환(MRD $<10^{-4}$ ) 없이 SC 블리나투모맵 2주기 이내에 완전 또는 부분 혈액학적 회복(CR/CRh)으로 완전 관해에 도달했다.

[0248] 코호트 4에는 8명의 환자가 등록되었다. 코호트 4 개시 몇 주 후, 코호트 1~3에서 관찰된 바와 같이, 본 임상 연구의 대상체는 항블리나투모맵 항체에 대해 음성이다. 또한 지속적인 정맥내(cIV) 투여와 비교하여 피하 환경

에서는 면역원성이 증가하지 않는다. 본 연구에서 현 항약물 항체(ADA) 비율은 여러 임상 연구에서 블리나투모맵(cIV)에 대한 과거 ADA 비율과 일치하며, 용량 증량에 관한 종합 데이터는 피하 투여된 블리나투모맵에 대한 면역원성에 대한 증거가 없음을 보여준다. 또한, 코호트 4(1~7일차, 즉 1주차에 500 µg 피하 투여, 2~4주차에 주 3회 1000 µg 피하 투여)에서는 용량 제한 독성(DLT)이 관찰되지 않았다. 8명의 DLT 평가 가능 대상체 중 7명(2022년 9월 초) 중, 5명은 최소 1주기를 완료했고, DLT 평가 가능 대상자 7명 중 5명(71%)은 완전 관해(MRD 음성)를 나타냈다. 임상적으로 중요한 활력징후 소견 및 실험실 소견(예를 들어, 혈액학, 화학, 응고, 소변검사, CSF 분석)은 관찰되지 않았다.

[0249] 현재 진행 중인 1b상 용량 증량 연구에서, SC 블리나투모맵은 사전 치료를 많이 받은 R/R B-ALL 환자에서 허용 가능한 안전성 프로파일 및 항백혈병 활성을 입증했다. PK 노출 및 PD 프로파일은 블리나투모맵의 cIV 요법에 대해 보고된 것과 일치하여 이 환자 모집단에서 블리나투모맵의 SC 투약 사용을 뒷받침한다. 코호트 4를 통해 블리나투모맵의 SC 투약으로부터 고무적인 PK 결과를 수득하였다.

[0250] · C<sub>max</sub>는 중앙값 6~12시간에 도달했다.

[0251] · 노출의 대략적인 용량 비례 증가

[0252] · QD 투약: 1일차에 제1 용량 후 40 µg에서 500 µg으로 용량을 12.5배 증가시키면 평균 C<sub>max</sub> 및 AUC가 각각 10배 및 12배 증가한다. 정상 상태에서 4일차 투약에서도 유사한 결과가 나타났다.

[0253] · TIW 투약: 10일차 투약 후 정상 상태에서 용량을 250 µg에서 1000 µg으로 4배 증가시키면 평균 C<sub>max</sub> 및 AUC가 각각 3.1배 및 3.2배 증가한다.

[0254] · 관찰된 겔보기 반감기(약 8~19시간)는 NHL 대상체의 SC 투여와 일치한다.

[0255] · NHL 대상체에서 SC 투여와 일치하는 SC 생체이용률 추정치: 약 27%(다른 R/R ALL 연구에서 28 µg/d cIV 투약에 대한 과거 평균 C<sub>ss</sub> 값 616 pg/mL로부터 계산된 1.89 L/hr의 CL을 사용하는 cIV에 대한 교차 연구 비교).

**표 3**

[0256] SC 블리나투모맵으로 치료한 R/R B-ALL 환자의 TEAE

	합계 (N=20) n (%)	코호트 1 (N=6) n (%)	코호트 2 (N=3) n (%)	코호트 3 (N=5) n (%)	코호트 4 (N=8) n (%)
TEAE(모든 등급)	20 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)
TEAE 등급 ≥3	17 (85.0)	6 (100.0)	2 (66.7)	4 (80.0)	2 (25.0)
신경독성	4 (20.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	4 (50.0)
호중구감소증	3 (15.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	nd
혈소판감소증	3 (15.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	nd
CRS	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	nd
중증 TEAE	15 (75.0)	4 (66.7)	2 (66.7)	5 (100.0)	nd

[0257] R/R B-ALL, 재발성 또는 불응성 B 세포 전구체 급성 림프모구성 백혈병; SC, 피하; TEAE, 치료로 인한 이상사례; nd, 측정불가.

표 4

안전성, 임상반응 데이터 요약

	코호트 1 40 µg QD / 250 µg TIW (N = 6)	코호트 2 120 µg QD / 250 µg TIW (n = 3)	코호트 3 250 µg QD / 500 µg TIW (n = 5)	코호트 4 500 µg QD / 1000 µg TIW (N = 8)
코호트 상태	완료	완료	완료	완료
DLT	없음	없음	없음	없음
안전성(이상사례 및 등급) <sup>a</sup>	Gr 2 CRS (6명 중 2명)	Gr 2 CRS (3명 중 1명)	Gr 2 CRS (3명 중 2명)	Gr 3 CRS (8명 중 2명) <sup>b</sup> ; Gr 2 CRS (8명 중 2명)
	Gr 3 NT (6명 중 1명; Wk3에 시작)	Gr 2 NT (3명 중 1명; D9에 시작)	Gr 3 NT (5명 중 1명; 제3 용량 후 시작)	Gr 3 NT (8명 중 4명; Wk1[8명 중 2명] 또는 Wk3[8명 중 2명]에 시작) <sup>b</sup>
용량 중단 (제 1주)	6명 중 2명 (6명 중 1명)	3명 중 1명 (3명 중 1명)	5명 중 2명 (5명 중 2명)	8명 중 6명 (8명 중 5명)
임상 반응	MRD 음성 CR (6명 중 3명, 50%)	MRD 음성 CR (3명 중 2명, 67%)	MRD 음성 CR (5명 중 4명, 80%)	MRD 음성 CR (7명 중 5명, 71%) (1명의 NE 대상체)
면역원성(ADA 양성인 기준선 이후 결과)	3 (15.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

[0258]

[0259]

[0260]

[0261]

[0262]

- NT = 신경독성 NE 평가 불가능
- <sup>a</sup>치료 첫 3일 이내에 CRS 발생함.
- <sup>b</sup>코호트 4 대상체 1명은 Gr 3 CRS(D1 용량 후) 및 Gr 3 NT(5차 TIW 용량 후)를 경험함.

표 100

서열

서열 번호	단백질/ 핵산	종류	서열
1	단백질	CD19xCD3 이중특 이척 단일쇄 분자	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVVDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFS GSGSGTDFTLNIHPVEKVDAAATYHCQQSTEDPWFGGGKLEIKGGGSGGGGSGGGGSGVQLQQSG AELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWKQRPGQGLEWIGQIWPQDGDNTNYNGKFKGKATLTADES SSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSGGGSDIKLQQSGAELAR PGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTITVTVSSVEGGSGGSGGGSGGVDDIQLTQSPAI MSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTISSM EAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK

2	핵산	CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 분자	GATATCCAGCTGACCCAGTCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGCAAGGCCAGCCAAAGTGTGATTATGATGGTGATAGTTATTTGAACTGGTACCAACAGATCCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGATGCATCCAATCTAGTTTCTGGGATCCACCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGAAGGTGGATGCTGCAACCTATCACTGTCAGCAAAGTACTGAGGATCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGGACCAAGCTCGAGATCAAAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGGTGCAGCTGCAGCAGCTGCGGCTGAGCTGGTGGAGGCTGGGCTCCTCAGTGAAGATTCTCTGCAAGGCTTCTGGCTATGCATTGAGTACTGAGTGAAGTGGTGAAGCAGAGGCTGGACAGGGTCTTGGTGGATTGGACAGATTTGGCCGCTGAGATGGTATACTAACTACAATGAAAGTTCAAGGTAAGGCACTCTGACTGCAGACGAATCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTAGCATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTCTGTGCAAGACGGGAGACTACGACGGTAGGCCGTTATTACTATGCTATGGACTACTGGGGCCAAAGGACACGGTCACCGTCTCCTCCGAGGTGGTGGATCCGATATCAAAGTGCAGCAGTCCAGGGCTGAAGTGGCAAGACTGGGGCCTCAGTGAAGATGCTGCAAGACTTCTGGCTACACCTTTACTAGGTACACGATGCATGGGTAAAACAGAGGCCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGATACATTAATCTGACCCGTTGTTATATAATTACAATCAGAAGTTCAGGACAAGGCCACATTGACTACAGACAAATCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGATATTATGATGATCATTACTGCCTTGACTACTGGGGCCAAAGCACCCTCTCACAGTCTCCTCAGTCGAAGGTGGAAGTGGAGTTCTGGTGAAGTGGAGGTTCCAGGTGGAGTGCAGCAGATTCAGCTGACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATGACCTGCAGAGCCAGTTCAGGTGAAGTTACATGAACTGGTACCAGCAGAAGTCAAGCACCCTCCCAAAAAGATGGATTTATGACACATCAAAGTGGCTCTGGAGTCCCTTATCGCTCAGTGGCAGTGGGCTGGGACCTCATACTCTCACAATCAGCAGCATGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAACAGTGGAGTAGTAACCCGCTCAGTTCGGTGTGGACCAAGCTGGAGCTGAAA
3	단백질	VH 항CD19	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPDGDITNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSS
4	핵산	VH 항CD19	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCCTGGGCTCCTCAGTGAAGATTTCTGCAAGGCTTCTGGCTATGCATTAGTACTGAGTGAAGTGGTGAAGCAGAGGCTGGACAGGGTCTTGAGTGGATTGGACAGATTTGGCCGAGATGGTATACTAACTACAATGAAAGTTCAGGGTAAAAGCCACTCTGACTGCAGACGAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTAGCATCTGAGGACTCTGGGCTTATTCTGTGCAAGACGGGAGACTACGACGGTAGGCCGTTATTACTATGCTATGGACTACTGGGGCCAAAGGACACGGTCCCTCC
5	단백질	VL 항CD19	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVVDYDGSYLNWYQQIPGQPKLLIYDASNLVSGIPRFSGSGSDFTLNIHPVEKVDAAATYHCQSTEDPWTFGGGKLEIK
6	핵산	VL 항CD19	GATATCCAGCTGACCCAGTCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGCAAGGCCAGCCAAAGTGTGATTATGATGGTGATAGTTATTTGAACTGGTACCAACAGATCCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGATGCATCCAATCTAGTTTCTGGGATCCACCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGAAGGTGGATGCTGCAACCTATCACTGTCAGCAAAGTACTGAGGATCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGGACCAAGCTCGAGATCAAA
7	단백질	VH 항CD3	DIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTITLTVSS
8	핵산	VH 항CD3	GATATCAAAGTGCAGCAGTCAAGGGCTGAACTGGCAAGACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGCTCCTGCAAGACTTCTGGCTACACCTTTACTAGGTACACGATGCAGTGGGTAAAACAGAGGCCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGATACATTAATCCTAGCCGTTTATACTAATTACAATCAGAAGTTCAGGACAAGGCCACATTGACTACAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGATATTATGATGATCAATTACTGCCTTGACTACTGGGGCCAAAGCACCCTCTCACAGTCTCCTCA
9	단백질	VL 항CD3	DIQLTQSPAIMASPGKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSSTSYSLTISSMEEADAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK
10	핵산	VL 항CD3	GACATTCAGCTGACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATGACCTGCAGAGCCAGTTCAAGTGAAGTTACATGAACCTGGTACCAGCAGAAGTCAAGCACCCTCCCAAAAAGATGGATTTATGACACATCAAAGTGGCTTCTGGAGTCCCTTATCGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCATACTCTCACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAACAGTGGAGTAGTAACCCGCTCAGTTCGGTGTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA
11	단백질	CD3 CDR-H1	GYTFTRYTMH
12	단백질	CD3 CDR-H2	YINPSRGYTNYNQKFKD
13	단백질	CD3 CDR-H3	YYDDHYCLDY
14	단백질	CD3 CDR-L1	RASSSVSYMN
15	단백질	CD3 CDR-L2	DTSKVAS
16	단백질	CD3 CDR-L3	QQWSSNPLT
17	단백질	CD19 CDR-H1	GYAFSSYWMN
18	단백질	CD19 CDR-H2	QIWPDGDITNYNGKFKG
19	단백질	CD19 CDR-H3	RETTTVGRYYYAMDY
20	단백질	CD19 CDR-L1	KASQSVVDYDGSYLN

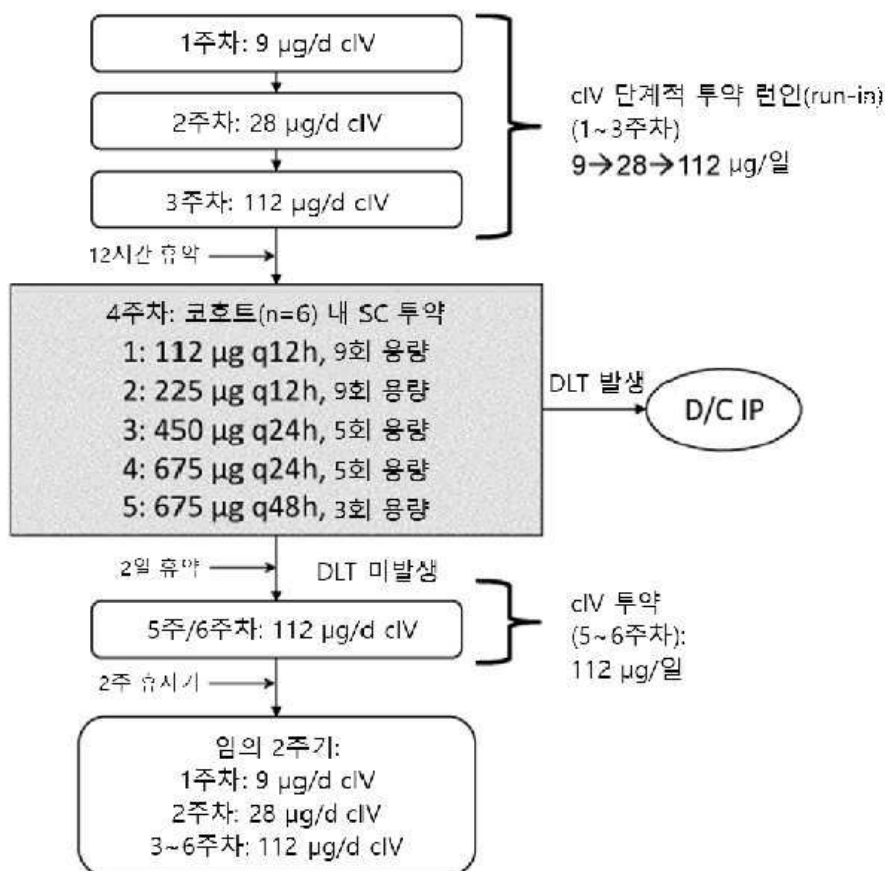
21	단백질	CD19 CDR-L2	DASNLVS
22	단백질	CD19 CDR-L3	QQSTEDPWT

[0263] 인용 참고문헌

- [0264] 1. WO 99/54440
- [0265] 2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>
- [0266] 3. WO 2004/106381
- [0267] 4. Mack, J. Immunol. (1997), 158, 3965-70;
- [0268] 5. Mack, PNAS, (1995), 92, 7021-5;
- [0269] 6. Kufer, Cancer Immunol. Immunother., (1997), 45, 193-7;
- [0270] 7. Löffler, Blood, (2000), 95, 6, 2098-103;
- [0271] 8. Brühl, J. Immunol., (2001), 166, 2420-2426.
- [0272] 9. Sela, (1969) Science 166, 1365
- [0273] 10. Laver, (1990) Cell 61, 553-6

도면

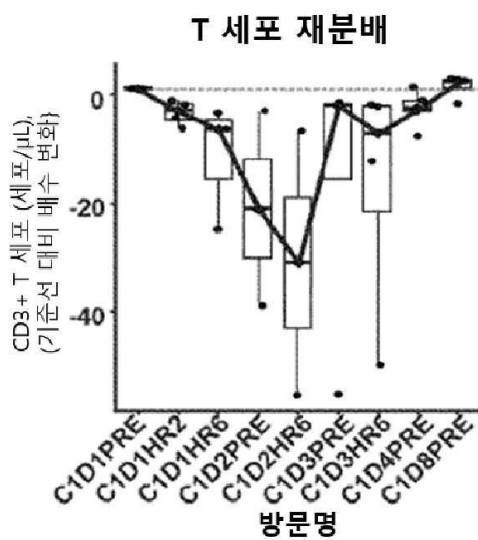
도면1



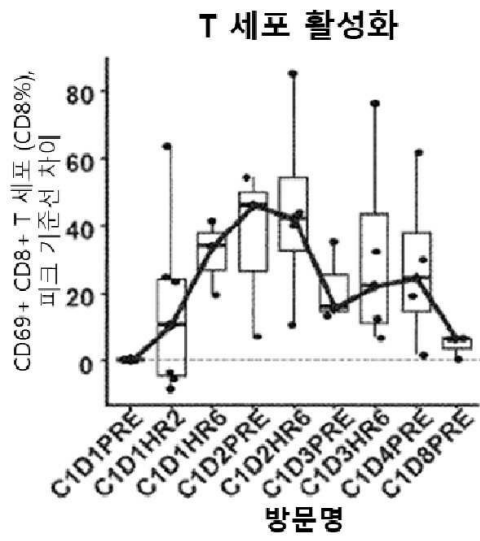
도면2

투약		코호트				
		1	2	3	4	5
1주기	1~7일차	40 µg	120 µg	250 µg	500 µg	MTD
	스케줄	QD				
	8~26일차	250 µg	250 µg	500 µg	1000 µg	MTD
	스케줄	주 3회				주 2회
2~5주기		250 µg	250 µg	500 µg	1000 µg	MTD
스케줄		주 3회				주 2회

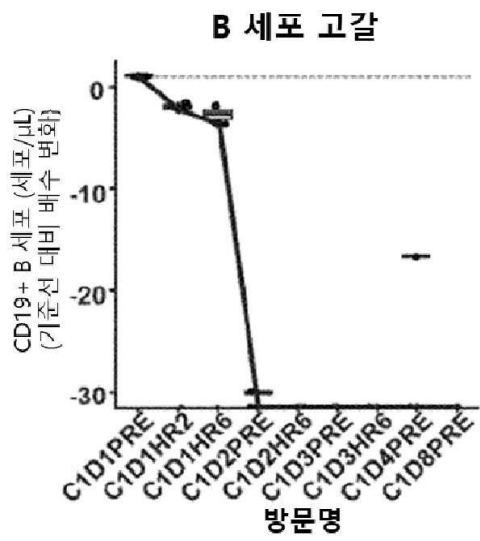
도면3a



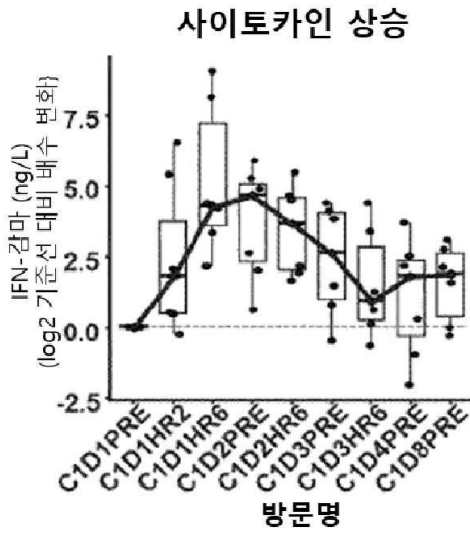
도면3b



도면3c



도면3d



도면4a

**1주차: DLT 미발생 - 증량만**

	D1-7 (QD)	D8-25 (주 2회)
코호트 5	MTD 추정	
	↑	
	D1-7 (QD)	D8-26 (주 3회)
코호트 4	500µg	1000µg
	↑	
	D1-7 (QD)	D8-26 (주 3회)
코호트 3	250µg	500µg
	↑	
	D1-7 (QD)	D8-26 (주 3회)
코호트 2	120µg	250µg
	↑	
	D1-7 (QD)	D8-26 (주 3회)
코호트 1	40µg	250µg

도면4b

**1주차: DLT 발생 - 감량 및 증량**

	D1-7 (QD)	D8-25 (주 2회)
코호트 5	MTD 추정	
	↓	
	D1-7 (QD)	D8-26 (주 3회)
코호트 4.1	250 µg	1000 µg
	↓	
	D1-7 (QD)	D8-26 (주 3회)
코호트 3.1	120 µg	500 µg
	↓	
	D1-7 (QD)	D8-26 (주 3회)
코호트 2.1	40 µg	500 µg
	↓	
	D1-7 (QD)	D8-26 (주 3회)
코호트 2.2	40 µg	1000 µg
	↓	
	D1-7 (QD)	D8-26 (주 3회)
코호트 3.2	120 µg	1000 µg