



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0099411
(43) 공개일자 2024년06월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01)
A61K 38/47 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7018523
- (22) 출원일자(국제) 2022년11월03일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년06월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2022/060616
- (87) 국제공개번호 WO 2023/079494
국제공개일자 2023년05월11일
- (30) 우선권주장
63/275,157 2021년11월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
800/850
- (72) 발명자
헬레망스, 피터
벨기에 비어스 2340 투른호우트세베그 30
치, 밍
미국 펜실베이니아 19044 스포링 하우스 맥킨 로드
1400
- (74) 대리인
특허법인한성

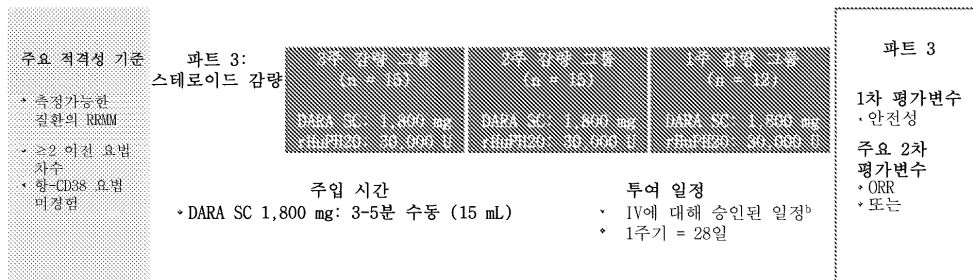
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 항-CD38 항체를 사용한 치료에서 코르티코스테로이드 감소

(57) 요약

본 발명은 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체 및 코르티코스테로이드를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양을 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 투여 요법은 대상체에 대한 코르티코스테로이드 투여의 감소, 제거, 또는 감소 후 제거를 포함한다. 본 발명은 또한 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체 및 <0.01 mg/kg/일 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양을 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 투여 요법은 대상체에 의한 코르티코스테로이드 사용의 감소, 제거 또는 감소 및 제거를 초래한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 38/47 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2896 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)

(30) 우선권주장

63/280,791	2021년11월18일	미국(US)
63/288,785	2021년12월13일	미국(US)
63/394,726	2022년08월03일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체 및 코르티코스테로이드를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양을 치료하는 방법으로서, 여기서 투여 요법은 대상체에 대한 코르티코스테로이드 투여의 감소, 제거, 또는 감소 후 제거를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체에게 투여된 코르티코스테로이드는

- a) 28일 치료 주기 동안 약 60% 감소된 후 제거되거나;
- b) 28일 치료 주기 동안 약 60%만큼 감소된 후 약 30%만큼 감소된 다음 제거되거나; 또는
- a) 28일 치료 주기 동안 1회 투여된 후 제거되는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 항-CD38 항체는 28일 주기 동안 매주, 2주마다 또는 4주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 항-CD38 항체는 1주기 동안 매주, 2 내지 5주기 동안 2주마다, 그리고 이후 4주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중, 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 히알루로니다제를 투여하는 단계; 1일차에 약 100 mg 전용량(pre-dose) 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량(post-dose) 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 15일차에 약 30 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 및 15일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 요법은 28일 주기 중,

1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다아제를 피하 투여하는 단계;

1일차에 약 100 mg 전용량 메틸프레드니솔론(MP)을 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;

1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계;

8일차에 약 60 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;

8일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계;

15일차에 약 30 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계; 및

15일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중, 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 rHuPH20 히알루로니다제를 투여하는 단계;

1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;

1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;

8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 및

8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 요법은 28일 주기 중,

1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다아제를 피하 투여하는 단계;

1일차에 약 100 mg 전용량 메틸프레드니솔론(MP)을 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;

1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계;

8일차에 약 60 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계; 및

8일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중,

1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 히알루로니다제를 피하 투여하는 단계; 및

1일차에 약 20 mg 전용량 코르티코스테로이드를 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 요법은 28일 주기 중,

a) 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다제를 피하 투여하는 단계; 및

b) 1일차에 약 20 mg 전용량 텍사메타손을 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 코르티코스테로이드는 베타메타손, 코르티솔, 코르티손, 텍사메타손, 글루코코르티코이드, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론(MP), 프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 혈액 악성종양은 CD38-양성 혈액 악성종양인, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 항-CD38 항체는

- a) 각각 서열 번호 6, 7 및 8의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2 및 HCDR3 아미노산 서열, 및 각각 서열 번호 9, 10 및 11의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2 및 LCDR3 아미노산 서열;
 - b) 서열 번호 4의 중쇄 가변 영역(VH) 서열 및 서열 번호 5의 경쇄 가변 영역(VL) 서열; 또는
 - (c) 서열 번호 12의 중쇄 서열 및 서열 번호 13의 경쇄 서열; 또는
- 전술한 것의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 15

혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체 및 <0.05 mg/kg/일 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양을 치료하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, <0.01 mg/kg/일 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량이 투여되는, 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 코르티코스테로이드는 베타메타손, 코르티솔, 코르티손, 텍사메타손, 글루코코르티코이드, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론(MP), 프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 18

혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양을 치료하는 방법으로서, 여기서 질병 조절 또는 완전 관해는 ≤ 0.05 mg/kg/일 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량에서 달성 및/또는 유지되는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 질병 조절 또는 완전 관해는 ≤ 0.01 mg/kg/일 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량에서 달성 및/또는 유지되는, 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 코르티코스테로이드를 공동 투여하지 않고도 질병 조절 또는 완전 관해가 달성 및/또는 유지되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0002] 본 출원은 파일명이 "JBI6648WOPCT1 Sequence Listing.xml"이고, 생성일이 2022년 11월 2일이며, 크기가 39 Kb 인 XML 포맷 서열 목록으로서 미국특허상표 센터 특허 센터를 통해 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함한다. 특허 센터를 통해 제출된 서열 목록은 본 명세서의 일부이며, 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] CD38은, 수용체-매개 접착 및 신호전달에서 기능을 가질 뿐만 아니라 엑토-효소 활성(ecto-enzymatic activity)을 통해 칼슘 동원을 매개하여, NAD⁺로부터 사이클릭 ADP-리보스(cADPR)의 형성 및 또한 cADPR의 ADP-리보스(ADPR)로의 가수분해를 촉매화하는 타입 II 막 단백질이다. CD38은 사이토카인 분비 및 림프구의 활성화 및 증식을 매개하고(문헌[Funaro *et al.*, J Immunol. 145(8): 2390-96 (1990)]; 문헌[Terhorst *et al.*, Cell

23(3): 771-80 (1981)]; 문헌[Guse *et al.*, Nature 398: 70-73 (1999)], NAD 당가수분해효소 활성을 통해 조절 T 세포 구획을 조절하는 데 관여하는 세포의 NAD⁺ 수준을 조절한다(문헌[Adriouch *et al.*, Microbes Infect. 14(14):1284-92 (2012)] 및 문헌[Chiarugi *et al.*, Nat Rev Cancer. 12(11):741-52 (2012)]).

[0004] CD38은 B 세포 급성 림프모구 백혈병(ALL), B 세포 만성 림프구성 백혈병, B 세포 비호지킨 림프종, 다발성 골수종 및 T 세포 ALL을 포함한 다수의 혈액 악성종양에서 발견된다. CD38은 또한 경쇄 아밀로이드증, 의미 불명 단일클론 감마병증(MGUS) 및 무증상 다발성 골수종(SMM)과 같은 B 세포 장애에서도 발견된다.

[0005] B 세포 악성종양에는 B 세포 만성 림프구성 백혈병, 외투세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종, 털세포 백혈병, 원발성 삼출성 림프종 및 AIDS 관련 비호지킨 림프종이 포함된다. B 세포 악성종양은 진단된 림프종의 85% 초과를 구성한다.

[0006] 다발성 골수종(MM)은 증식 지수가 낮고 수명이 연장된 골수에서의 분비성 혈장 세포의 잠재된 축적을 특징으로 하는 B 세포 악성종양이다. 질환은 궁극적으로 뼈와 골수를 공격하여, 골격계 전체에 걸쳐 많은 종양과 병변을 일으킨다. 모든 암의 약 1% 및 모든 혈액 악성종양의 10%를 약간 넘는 정도가 MM에 기인할 수 있다. MM의 발병률은 노령화 인구에서 증가하며, 진단 당시 중위 연령은 약 61세이다.

발명의 내용

[0007] MM 및 기타 B 세포 악성종양과 같은 혈액 악성종양의 치료를 위한 추가적인 항-CD38 항체 기반 치료법이 필요하다.

[0008] 본 발명은 일반적으로 혈액 악성종양(예를 들어, 다발성 골수종과 같은 혈액암)을 치료하는데 유용한 방법에 관한 것이다.

[0009] 일 양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체 및 코르티코스테로이드를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 투여 요법은 대상체에 대한 코르티코스테로이드 투여의 감소, 제거, 또는 감소 후 제거를 포함한다.

[0010] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 베타메타손, 코르티솔, 코르티손, 텍사메타손, 글루코코르티코이드, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론(MP), 프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 MP, 텍사메타손, 프레드니손, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0011] 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 코르티코스테로이드는 28일 치료 주기 동안 약 60%만큼 감소된 후 제거된다.

[0012] 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 코르티코스테로이드는 28일 치료 주기 동안 약 60%만큼 감소된 후 약 30%만큼 감소된 다음 제거된다.

[0013] 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 코르티코스테로이드는 28일 치료 주기 동안 1회 투여된 후 제거된다.

[0014] 소정 실시형태에서, 항-CD38 항체는 28일 주기 동안 매주, 2주마다 또는 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-CD38 항체는 1주기 동안 1주일에 한 번, 2 내지 5주기 동안 2주마다, 그리고 이후 4주마다 투여된다.

[0015] 일부 실시형태에서, 방법은 28일 주기 중,

[0016] a) 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다제를 피하 투여하는 단계; 및

[0017] b) 1일차에 약 20 mg 전용량(pre-dose) 코르티코스테로이드(예: 텍사메타손)를 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0018] 일부 실시형태에서, 방법은 28일 주기 중,

[0019] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다제를 피하 투여하는 단계;

[0020] 1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;

[0021] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량(post-dose) 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 투여하는 단계;

- [0022] 8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계; 및
- [0023] 8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 투여하는 단계를 포함한다.
- [0024] 일부 실시형태에서, 방법은 28일 주기 중,
- [0025] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 제조합 히알루로니다제를 피하 투여하는 단계;
- [0026] 1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;
- [0027] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 투여하는 단계;
- [0028] 8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;
- [0029] 8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 투여하는 단계;
- [0030] 15일차에 약 30 mg 전용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계; 및
- [0031] 15일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 투여하는 단계를 포함한다.
- [0032] 또 다른 양태에서, 본 발명은 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 혈액암 치료가 필요한 대상체에게 혈액암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0033] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 히알루로니다제를 투여하는 단계;
- [0034] 1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0035] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0036] 8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0037] 8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0038] 15일차에 약 30 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 및
- [0039] 15일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0040] 또 다른 양태에서, 본 발명은 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 혈액암 치료가 필요한 대상체에게 혈액암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0041] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 rHuPH20 히알루로니다제를 투여하는 단계;
- [0042] 1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0043] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0044] 8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 및
- [0045] 8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0046] 또 다른 양태에서, 본 발명은 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 혈액암 치료가 필요한 대상체에게 혈액암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0047] a) 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U를 투여하는 단계; 및
- [0048] b) 1일차에 약 20 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0049] 다른 양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 투여 요법은 대상체에 의한 코르티코스테로이드 사용의 감소, 제거 또는 감소 및 제거를 초래한다.
- [0050] 또 다른 양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체 및 <2 mg/kg/일 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, <0.05 mg/kg/일 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량이 투여된다.

- [0051] 또 다른 양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0052] 또 다른 양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질병 조절 또는 완전 관해가 ≤ 2 mg/kg/일 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량에서 달성 및/또는 유지된다. 일부 실시형태에서, 질병 조절 또는 완전 관해는 ≤ 0.05 mg/kg/일 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량에서 달성 및/또는 유지된다.
- [0053] 일부 실시양태에서, 방법은 28일 주기로 대상체에게 이전 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 상기 이전 요법은 28일 주기 중,
- [0054] a) 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다제를 피하 투여하는 단계; 및
- [0055] b) 1일차에 약 20 mg 전용량 코르티코스테로이드(예: 텍사메타손)를 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.
- [0056] 일부 실시양태에서, 방법은 28일 주기로 대상체에게 이전 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 상기 이전 요법은 28일 주기 중,
- [0057] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다제를 피하 투여하는 단계;
- [0058] 1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;
- [0059] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 투여하는 단계;
- [0060] 8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계; 및
- [0061] 8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 투여하는 단계를 포함한다.
- [0062] 일부 실시양태에서, 방법은 28일 주기로 대상체에게 이전 요법을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 이전 요법은 28일 주기 중,
- [0063] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다제를 피하 투여하는 단계;
- [0064] 1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;
- [0065] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 투여하는 단계;
- [0066] 8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;
- [0067] 8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 투여하는 단계;
- [0068] 15일차에 약 30 mg 전용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계; 및
- [0069] 15일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드(예: MP)를 경구 투여하는 단계를 포함한다.
- [0070] 일부 실시형태에서, 혈액 악성종양은 CD38-양성 혈액 악성종양이다. 소정 실시형태에서, 혈액 악성종양은 다발성 골수종이다. 특정 실시형태에서, 다발성 골수종은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종이다.
- [0071] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는
- [0072] a) 각각 서열 번호 6, 7, 및 8의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, 및 HCDR3 아미노산 서열; 및
- [0073] b) 각각 서열 번호 9, 10, 및 11의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함한다.
- [0074] 소정 실시형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 4의 중쇄 가변 영역(VH), 서열 번호 5의 경쇄 가변 영역(VL), 또는 둘 모두를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 12의 중쇄 서열, 서열 번호 13의 경쇄 서열, 또는 둘 모두를 포함한다.
- [0075] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아형의 것이다. 소정 실시형태에서, 항-

CD38 항체는 IgG1 아형의 것이다. 특정 실시형태에서, 항-CD38 항체는 IgG1/ κ 아형의 것이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 다라투무맙이다.

- [0076] 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 히알루로니다제를 추가로 포함한다. 특정 실시형태에서, 히알루로니다제는 rHuPH20 재조합 히알루로니다제이다.
- [0077] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 약 1,200 mg 내지 약 5,000 mg의 항-CD38 항체를 포함하는 약제학적 조성물로 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1,800 mg의 항-CD38 항체를 포함한다.
- [0078] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 히알루로니다제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 rHuPH20 재조합 히알루로니다제이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 750 U 내지 약 75,000 U의 히알루로니다제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 30,000 U의 히알루로니다제를 포함한다.
- [0079] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 및 히알루로니다제는 공동제형으로 투여된다.
- [0080] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 히알루로니다제를 포함하는 약제학적 조성물로 투여된다.
- [0081] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은
- [0082] 약 4.9 mg L-히스티딘;
- [0083] 약 18.4 mg L-히스티딘 염산염 일수화물;
- [0084] 약 13.5 mg L-메티오닌;
- [0085] 약 6 mg 폴리소르베이트 20 (PS-20); 및
- [0086] 약 735.1 mg 소르비톨을 추가로 포함한다.
- [0087] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 pH 5.5의 pH를 갖는다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 pH 5.6의 pH를 갖는다.
- [0088] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 15 mL의 총 부피를 갖는다.
- [0089] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 피하 투여된다.
- [0090] 일부 실시형태에서, 대상체의 연령은 18세 또는 그 이상이다.
- [0091] 일부 실시형태에서, 대상체는 항-CD38 치료에 경험이 없다.
- [0092] 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 적어도 2가지의 항골수종 요법을 받은 적이 있다. 소정 실시형태에서, 항골수종 요법의 적어도 2가지의 이전 요법은 프로테아좀 억제제(PI), 면역조절 약물(IMiD), 조혈 줄기 세포 이식(HSCT), 유지 요법 또는 이들의 조합을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시형태에서, IMiD는 레날리도마이드이다. 일부 실시형태에서, PI는 보르테조밐, 카르필조밐 또는 익사조밐이다. 소정 실시형태에서, HSCT는 자가 HSCT이다. 두 가지 치료법은 IMiD와 PI를 포함한다.
- [0093] 일부 실시형태에서, 대상체는 적어도 한 가지 치료법에 불응성이다.
- [0094] 일부 실시형태에서, 방법은 대상체에서 적어도 부분 반응을 이끌어낸다. 소정 실시형태에서, 대상체에서 부분 반응.
- [0095] 일부 실시형태에서, 방법은 대상체에서 매우 양호한 부분 반응을 이끌어낸다. 소정 실시형태에서, 대상체에서 완전 반응을 이끌어낸다. 특정 실시형태에서, 방법은 대상체에서 엄격한 완전 반응을 이끌어낸다.
- [0096] 일부 실시형태에서, 방법은 대상체의 하나 이상의 결과 측정을 개선한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 결과 측정은 무진행 생존, 반응 지속시간, 또는 적어도 부분 반응, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 결과 측정은 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응, 또는 엄격한 완전 반응을 포함한다.
- [0097] 일부 실시형태에서, 대상체는 항-CD38 항체 투여 및 지속적인 코르티코스테로이드 투여를 받은 대상체와 일치하는 하나 이상의 결과 측정의 개선을 경험한다. 즉, 본 명세서에 언급된 방법으로 치료된 대상체와 코르티코스

테로이드 투여의 감소 또는 제거 없이 치료된 대상체의 개선 차이는 (통계적으로) 유의하지 않다.

- [0098] 일부 실시형태에서, 대상체는 항-CD38 항체 투여 및 지속적인 코르티코스테로이드 투여를 받은 대상체와 비교하여 하나 이상의 결과 측정의 개선을 경험한다. 즉, 본 명세서에 언급된 방법으로 치료된 대상체 및 코르티코스테로이드 투여의 감소 또는 제거 없이 치료된 대상체에서 개선이 있다.
- [0099] 일부 실시형태에서, 방법은 하나 이상의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 소정 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포(CAR-T 세포), CAR을 발현하는 자연 살해 세포(CAR-NK 세포), CAR을 발현하는 대식세포(CAR-M 세포), 화학요법제, 이중특이성 항체, 면역관문 억제제 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0100] 일부 실시형태에서, CAR-T 세포(CART 세포), CAR-NK 세포 또는 CAR-M 세포는 동종이계이다. 일부 실시형태에서, CAR은 세포의 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 여기서 세포내 신호전달 도메인은 T 세포 표면 당단백질 CD3 제타 사슬 성분을 포함한다.
- [0101] 일부 실시형태에서, 세포의 항원 결합 도메인은 G-단백질 결합 수용체 패밀리의 C 그룹 5 구성원 D(GPRC5D) 항원에 결합한다. 소정 실시형태에서, 세포의 항원 결합 도메인은 GPRC5D 및 CD3에 결합한다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 항-GPRC5D CAR-T 및 항-GPRC5D CAR-NK를 포함한다.
- [0102] 일부 실시형태에서, 세포의 항원 결합 도메인은 B 세포 성숙 항원(BCMA) 항원에 결합한다. 소정 실시형태에서, 세포의 항원 결합 도메인은 BCMA 및 CD3에 결합한다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 항-BCMA CAR-T 및 항-BCMA CAR-NK를 포함한다.
- [0103] 특정 실시형태에서, 면역관문 억제제는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-LAG3 항체, 항-TIM3 항체, 항-CTLA-4 항체, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0104] 일부 실시형태에서, T 세포 제지항인자는 가용성 이중특이성 항체(bsAb) 또는 막 고정 키메라 항원 수용체, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항체는 GPRC5D에 결합한다. 소정 실시형태에서, 이중특이성 항체는 GPRC5D 및 CD3에 결합한다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항체는 BCMA에 결합한다. 소정 실시형태에서, 이중특이성 항체는 BCMA 및 CD3와 결합한다.

도면의 간단한 설명

- [0105] 특허 또는 출원 파일은 컬러로 작성된 적어도 하나의 도면을 포함한다. 컬러 도면(들)이 포함된 이러한 특허 또는 특허 출원 공보의 사본은 요청 및 필요 수수료의 지불 시에 특허청에 의해 제공될 것이다.

전술된 내용은, 유사한 도면 부호가 상이한 도면들 전체에 걸쳐 동일한 부분을 지칭하는 첨부 도면들에 예시된 바와 같이, 예시적인 실시형태들에 대한 하기의 더 특정한 설명으로부터 명백해질 것이다. 도면들은 반드시 축척에 따른 것은 아니며, 대신에 실시형태들을 예시함에 주안점을 둔다.

도 1은 PAVO 파트 3 연구 설계를 나타낸다. 환자들은 3주 감량 일정, 2주 감량 일정 또는 1주 감량 일정을 받았다. RRMM: 재발성 또는 불응성 다발성 골수종; DARA SC, 다라투무맙 피하; rHuPH20, 제조합 인간 히알루로니다제 PH20; IV, 정맥내; ORR, 전체 반응률; CR, 완전 반응; 투여 전/후 약물에는 아세트아미노펜, 디펜히드라민, 몬테루카스트, 메틸프레드니솔론이 포함되었다. 1 및 2주기에서는 매주, 3 내지 6주기에서는 2주마다, 그 이후에는 4주마다.

도 2a 내지 도 2c는 각 코호트에 대한 코르티코스테로이드 감량 일정을 나타낸다. 3주 테이퍼링 코호트의 환자는 1주기 22일차까지 코르티코스테로이드가 없었고(도 2a), 2주 테이퍼링 코호트의 환자는 1주기 15일차까지 코르티코스테로이드가 없었고(도 2b), 1주 테이퍼링 그룹의 환자는 1주기 8일차까지 코르티코스테로이드가 없었다(도 2c). C, 주기; CS, 코르티코스테로이드; D, 일; DEX, 덱사메타손; DLT, 용량-제한 독성; IV, 정맥내; MP, 메틸프레드니솔론; PO, 경구.

도 3은 시간 경과에 따른 혈청 다라투무맙 농도($\mu\text{g/mL}$)를 보여준다(기준선부터 1주기 22일차까지). 약동학 평가 가능 집단에서 시간 경과에 따른 혈청 다라투무맙 농도의 박스 플롯.

도 4는 시간 경과에 따른 혈청 다라투무맙 농도($\mu\text{g/mL}$)를 나타낸다(2주기 1일차 이후). 약동학 평가 가능 모 집단에서 시간 경과에 따른 혈청 다라투무맙 농도의 박스 플롯.

도 5는 전체 치료받은 환자 집단의 반응률을 보여준다. PR, 부분 반응; VGPR, 매우 양호한 부분 반응; CR, 완

전 반응; ORR, 전체 반응률;

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0106] 예시적인 실시형태에 대한 설명이 후술된다.
- [0107] 예시적인 실시형태가 특히 제시되어 설명되어 있지만, 당업자는, 첨부된 청구범위에 포함되는 실시형태의 범위에서 벗어나지 않는 한 형태와 세부사항에 있어서의 다양한 변경이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.
- [0108] 다양한 간행물, 논문, 및 특허가 배경기술에 그리고 본 명세서 전체에 걸쳐 인용되어 있거나 기재되어 있으며; 이들 참고문헌 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 본 명세서에 포함된 문헌, 행동, 재료, 디바이스, 물품 등에 대한 논의는 본 발명에 대한 상황을 제공하는 것을 목적으로 한다. 그러한 논의는 이들 대상 중 임의의 것 또는 모든 것이 개시되거나 청구된 임의의 발명에 대하여 종래 기술의 일부를 형성하는 것을 인정하는 것은 아니다.
- [0109] 본 발명은 다라투무맙 치료가 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자에서 신속한 스테로이드 감량을 가능하게 한다는 발견에 적어도 부분적으로 기초한다.
- [0110] "재발"은 이전 치료에 대한 초기 반응 이후, 치료 중단 후 60일 이상이 지난 후 질병이 진행되는 것을 의미한다. "불응성 질환"은 치료 중 또는 치료 중단 후 60일 이내에 M-단백질의 25 퍼센트(%) 미만(<) 감소 또는 질병 진행을 의미한다.
- [0111] 일 양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체 및 코르티코스테로이드를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 투여 요법은 환자에 대한 코르티코스테로이드 투여의 감소, 제거, 또는 감소 후 제거를 포함한다.
- [0112] 다른 양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 투여 요법은 환자에 의한 코르티코스테로이드 사용의 감소, 제거 또는 감소 및 제거를 초래한다.
- [0113] 또 다른 양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체 및 <2 mg/kg/일 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0114] 또 다른 양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0115] 또 다른 양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질병 조절 또는 완전 관해는 ≤ 2 mg/kg/일 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량에서 달성 및/또는 유지된다.
- [0116] **항-CD38 항체**
- [0117] 용어 "CD38"은 CD38 단백질(동의어는 ADP-리보실 사이클라제 1, cADPr 하이드롤라제 1, 사이클릭 ADP-리보스 하이드롤라제 1을 포함함)을 지칭한다. 일부 실시형태에서, CD38은 인간 CD38(서열 번호 1)이다. 인간 CD38은 세포질 도메인을 나타내는 아미노산 잔기 1 내지 21, 막횡단 도메인을 나타내는 아미노산 잔기 22 내지 42, 및 세포외 도메인을 나타내는 아미노산 잔기 43 내지 300을 갖는 단회 통과 II형 막 단백질이다. 인간 CD38은 GenBank 수탁 번호 NP_001766에 나타낸 아미노산 서열을 갖는다. 서열 번호 1 내지 40의 아미노산 서열을 표 1에 제공한다.

[0118]

[표 1]

아미노산 서열

서열 번호	아미노산 서열
1	MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSVLVLILVVVLAVVVPRWRQQWSGPGTTKRFPET VLARCVKYTEIHPMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCNKILL WSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLGLYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPV SVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGRSRKFIDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLAEWVIHGG REDSRDLCQDPTIKELESISKRNIFQFCKNIYRDPKFLQCVKNPEDSSCTSEI
2	SKRNIFQFCKNIYR
3	EKVQTLAEWVIHGG
4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYA DSVKGRFTISRDNNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYWGQGLVTVSS
5	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSG SGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK
6	SFAMS
7	AISGSGGGTYADSVKG
8	DKILWFGPEVFDY
9	RASQSVSSYLA
10	DASNRAT
11	QQRSNWPPTF
12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYA DSVKGRFTISRDNNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYWGQGLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
13	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSG SGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
14	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAFSWVRQAPGQGLEWMGRVIPFLGIANS AQKFGQGRVITITADKSTSTAYMDLSSLRSEDVAVYYCARDIAALGPFDYWGQGLVTVSSAS
15	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQYNSYPRTFGQGTKVEIK
16	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIYPHDS DARYSPSFQGGVTFISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHVGWGSRYWYFDLWGRGTLVTVSS
17	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPGLLIYDASNRASGIPARFSG SGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGKVEIK
18	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDPSTYYA DSVKGRFTISRDNNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAWYWGQGLVTVSS
19	DIELTQPPSVVAPGQTARISCGDNLRHYYVYVYQQKPGQAPVLIYGDGSKRPSGIPERFSGS NSGNTATLISGTQAEDADYYCQTYTGGASLVFGGGKTLTVLGG
20	QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFDYMWMQWVKQRPGQGLEWIGTIYPGDGD TGYAQKFGQKATLITADKSSKTVYMHLSLASEDSAVYYCARGDYYSNSLDYWGQGTSTVTVSS

[0119]

서열 번호	아미노산 서열
21	DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQKPGQSPRRLIYSASYRYIGVDPDRFT GSGAGTDFTFIISVQAEDLAVYYCQQHYSPPYTFGGGKLEIK
22	LNFRAPPVIPNVPLWAWNAPSEFCLGKGFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTFIFYVDRLGYY PYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKIDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKP KDVKYKNSRIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVEIKLGLLRPNHLWGYYLFP DCYNHHYKPGYNGSCFNVEIKRNDLSWLWNESTALYPSIYLNQQSPVAATLYVRNRVR EAIRVSKIPDAKSPVFAFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLMSIRS MKSCLLLDNYMETILNPIYINVTAAKMCQSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQL EKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCKEKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFKPP METEEPQIFY
23	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYMYWVRQAPGQGLEWVGGINPSNGGTNF NEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFYWGQGTITVTVSS
24	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESQVPA RFSGSGSDTDFLTISLLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGKVEIK
25	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRDLCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKLEWVAWIWYDGSKRY ADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSS
26	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSG SGSGTDFLTISLLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGGKVEIK
27	EVQLVESGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKLEWVANIKQDQSEKYY VDSVKGRTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAREGWGELAFDYWGQGLTVTVSS
28	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFS GSGSGTDFLTISLLEPEDFAVYYCQQYGLPWTFGGKVEIK
29	EVQLVESGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKLEWVAWISPYGGSTYYA DSVKGRTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGFDYWGQGLTVTVSS
30	DIQMTQSPSSLSASVGRVITICRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLLEPEDFAVYYCQQYLHPATFGGKVEIK
31	EVQLLESVGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFSSYIMWVRQAPGKLEWVSSIYPSGGITFYADT VKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTITVVDYWGQGLTVTVSS
32	QSALTQPASVSGSPGQISITICTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNR FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYICSSYTSSTRVFGTGTKVTVL
33	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSYAIWVRQAPGQGLEWVGIIPIFDTANYAQ KFQGRVITITADESTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYWGQGLTVTVSS
34	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSG SGSGTDFLTISLLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGGKVEIK
35	EVQLVESGGGLVQPGGSLRSLCAASGFAFSRYDMSWVRQAPGKLESVAIYISGGGANTYYL DNVKGRTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCASPYSYFDVWGQGLTVTVSS
36	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSLSDYLHWYQQKPGQAPRLLIKSASQSIGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQNGHSFPYTFGGKLEIK
37	EVQLLESVGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVAISGSGGSTYYAD SVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPYAPLDYWGQGLTVTVSS
38	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVNDYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSG SGSGTDFLTISLLEPEDFAVYYCQQGGHAPITFGGKVEIK
39	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWMQWVRQMPGKLEWMAIYPGDGDIRY TQNFKGQVTISADKSISTAFLQWSSLKASDTAMYYCARWEKSTTVVQRNYFDYWGQGTITV VSS
40	DIQMTQSPSSLSASVGRVITICRASENVGTFVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPSPRFS GSGSGTDFLTISLLEPEDFAVYYCQGSYSYPTFGGKLEIK

[0120]

[0121]

일부 실시형태에서, 본 발명의 항-CD38 항체는 인간 CD38(서열 번호 1)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 인간 CD38 에피토프에 대해 특이적이다. "에피토프"는 항체가 특이적으로 결합하는 항원의 부분을 지칭한다. 에피토프는 전형적으로 아미노산 또는 다당 측쇄와 같은 모이어티(moiety)의 화학적으로 활성(예컨대, 극성, 비극성 또는 소수성)인 표면 그룹화(grouping)로 이루어지며, 특이적인 3차원 구조 특징뿐만 아니라 특이적인 전하 특징을 가질 수 있다. 에피토프는 입체구조 공간 단위(conformational spatial unit)를 형성하는 연속 및/또는 불연속 아미노산으로 구성될 수 있다. 불연속 에피토프의 경우, 항원의 선형 서열의 상이한 부분으로부터의 아미노산이 단백질 분자의 폴딩을 통해 3차원 공간에서 매우 근접하게 된다. 소정 실시형태에서, 항-CD38 항체는 적어도 인간 CD38(서열 번호 1)의 영역 SKRNIQFSCKNIYR(서열 번호 2) 및 영역 EKVQILEAWVIHGG(서열 번호 3)에 결합한다. 인간 CD38(서열 번호 1)의 SKRNIQFSCKNIYR(서열 번호 2)의 서열을 갖는 영역 및 EKVQILEAWVIHGG(서열 번호 3)의 서열을 갖는 영역에 결합하는 항체는, 예를 들어 표준 방법 및 본 명세서에 기재된 것들을 사용하여 서열 번호 2 및 3에 나타난 아미노산 서열을 갖는 펩티드로 마우스를 면역화하고, 예를 들어 ELISA 또는 돌연변이생성 연구를 사용하여 그 펩티드에 대한 결합을 위하여 얻어진 항체를 특성화함으로써 생성될 수 있다.

[0122]

본 명세서에 사용된 용어 "항-CD38 항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역에 위치한 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 CD38에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 분자를 지칭한다. 전형적으로, 항체는 약 1×10^{-8} M 이하, 예를 들어 약 1×10^{-9} M 이하, 약 1×10^{-10} M 이하, 약 1×10^{-11} M 이하, 또는 약 1×10^{-12} M 이하의 평형 해

리 상수(K_D)로 CD38에 결합하며, 전형적으로 K_D 는 비특이적 항원(예를 들어, BSA, 카세인)에 결합하기 위한 K_D 보다 적어도 100배 더 적다. K_D 는 표준 절차를 사용하여 측정될 수 있다. 그러나, CD38에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 관련 항원들과의, 예를 들어 다른 종(상동체), 예컨대 원숭이, 예를 들어 마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*)(사이노몰거스, 사이노(cyno)), 판 트로글로디테스(*Pan troglodytes*)(침팬지, 침프(chimp)) 또는 칼리트릭스 자쿠스(*Callithrix jacchus*)(코먼 마모셋(common marmoset), 마모셋)로부터의 동일한 항원과의 교차-반응성을 가질 수 있다. 일 실시형태에서, 항-CD38 항체는 CD38의 아미노산 잔기 233 내지 246 및 267 내지 280을 포함하는 인간 CD38 상의 에피토프에 결합한다.

- [0123] 본 명세서에 사용된 용어 "항체"는 전장 항체 또는 전장 항체의 항원 결합 단편을 지칭한다.
- [0124] "전장 항체"는 이황화물 결합에 의해 상호-연결된 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄 또는 이들의 다량체(예를 들어, IgM)를 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(V_H) 및 중쇄 불변 영역(도메인 CH1, 힌지, CH2, 및 CH3을 포함함)을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(V_L) 및 경쇄 불변 영역(CL)을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역(FR)이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리는 추가변성의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 은 3개의 CDR 및 4개의 FR 세그먼트를 포함하며, 아미노 말단부터 카복시 말단까지 다음의 순서대로 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4.
- [0125] "상보성 결정 영역(CDR)"은 항체 내의 "항원 결합 부위"이다. "CDR"은 예를 들어 카바트(Kabat)(서열 가변성에 기초한 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, Wu & Kabat, *J Exp Med* 132:211-50 (1970), Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991))에 의해, 초티아(Chothia)("Hypervariable regions" (HVR or HV) H1, H2, H3, L1, L2 and L3, Chothia & Lesk, *Mol Biol* 196:901-17 (1987), Chothia *et al.*, (1989) Nature 342:877))에 의해, International ImMunoGeneTics (IMGT) 데이터베이스(항원 결합 부위의 표준화된 번호 지정 및 정의, www.imgt.org)에 의해, AbM 정의에 의해, 또는 접촉 정의에 의해 항체의 CDR 잔기를 확인하기 위한 업계에서 인정된 방법에 의해 정의된 모든 CDR을 포함한다. CDR, HV, 및 IMGT 도해 사이의 상응성은 문헌 [Lefranc *et al.*, *Dev. Comparat. Immunol.* 27:55-77 (2003)]에 기재되어 있다. 또한 문헌[Al-lazikani *et al.*, *J Molec Biol* 273:927-48 (1997), Almagro, *J Mol Recognit* 17:132-43 (2004)] 및 hgmp.mrc.ac.uk and bioinf.org.uk/abs를 참조한다. 프레임워크 및/또는 CDR 영역을 식별하기 위해 공개적으로 및/또는 상업적으로 이용 가능한 툴은 IgBlast (www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/), Scaligner ([drugdesigntech at www-scaligner.com/](http://drugdesigntech.at/www-scaligner.com/)), IMGT 규칙 및/또는 툴 (www.imgt.org/IMGTScientificChart/Nomenclature/IMGT-FRCDRdefinition.html), 초티아 표준 할당 (www.bioinf.org.uk/abs/Chothia.html), 항원 수용체 넘버링 및 수용체 분류 (ANARCI, opig.stats.ox.ac.uk/webapps/newsabdab/sabpred/anarci/), 또는 Paratome 웹 서버 (www.ofranlab.org/paratome/, Kunik *et al.*, *Nucleic Acids Research* 40(W1): W521-W524 (2012) 참조)를 포함한다. 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "CDR", "HCDR1", "HCDR2", "HCDR3", "LCDR1", "LCDR2", 및 "LCDR3"은, 상기 문헌에 기재된 방법 중 임의의 것, 예를 들어 Kabat, Chothia & Lesk, 또는 IMGT에 정의된 CDR을 포함한다. 동일한 방법을 사용하여 두 항체에 대해 해당 CDR의 동일성이 결정되는 경우 두 항체는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3에 대해 서로 동일한 CDR을 갖는 것으로 결정된다.
- [0126] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는
- [0127] a) 각각 서열 번호 6, 7, 및 8의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, 및 HCDR3 아미노산 서열;
- [0128] b) 각각 서열 번호 9, 10, 및 11의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열, 또는
- [0129] c) a) 및 b) 둘 모두를 포함한다.
- [0130] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는
- [0131] a) 각각 서열 번호 6, 7, 및 8의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 아미노산 서열; 및
- [0132] b) 각각 서열 번호 9, 10, 및 11의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함한다.
- [0133] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 4의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시

형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 4와 90% 이상 동일한, 예를 들어, 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 VH 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열 동일성은 약 90 내지 99.9%, 90 내지 99.8%, 92 내지 99.8%, 92 내지 99.6%, 94 내지 99.6%, 94 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2% 또는 97 내지 99%이다.

[0134] 본 명세서에 사용되는 용어 "동일한" 또는 "서열 동일성을 갖는다"는 서열이 최대 수준의 동일성을 달성하도록 정렬될 때 2개의 아미노산 서열이 동일한 위치에서 동일한 잔기를 갖는 정도를 지칭하며, 백분율로서 표현된다. 서열 정렬 및 비교를 위해, 전형적으로 하나의 서열이 참조 서열로 지정되어 이것과 테스트 서열이 비교된다. 참조 서열과 테스트 서열 사이의 서열 동일성은 최대 수준의 동일성을 달성하기 위해 참조 서열과 테스트 서열을 정렬할 때 참조 서열과 테스트 서열이 동일한 아미노산을 공유하는 참조 서열의 전체 길이에 걸친 위치의 백분율로 표현된다. 예를 들어, 최대 수준의 동일성을 달성하기 위해 정렬할 때 테스트 서열이 참조 서열 전체 길이에 걸쳐 동일한 위치의 70%에서 동일한 아미노산 잔기를 갖는 경우 두 서열은 70% 서열 동일성을 갖는 것으로 간주된다.

[0135] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 5의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 5와 90% 이상 동일한, 예를 들어, 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열 동일성은 약 90 내지 99.9%, 90 내지 99.8%, 92 내지 99.8%, 92 내지 99.6%, 94 내지 99.6%, 94 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2% 또는 97 내지 99%이다.

[0136] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는

[0137] a) 서열 번호 4와 95% 이상 동일한 VH 아미노산 서열;

[0138] b) 서열 번호 5와 95% 이상 동일한 VL 아미노산 서열; 또는

[0139] c) a) 및 b) 둘 모두를 포함한다.

[0140] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는

[0141] a) 서열 번호 4와 95% 이상 동일한 VH 아미노산 서열; 및

[0142] b) 서열 번호 5와 95% 이상 동일한 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0143] 소정 실시형태에서, 항-CD38 항체는

[0144] a) 서열 번호 4의 VH 아미노산 서열;

[0145] b) 서열 번호 5의 VL 아미노산 서열; 또는

[0146] c) a) 및 b) 둘 모두를 포함한다.

[0147] 특정 실시형태에서, 항-CD38 항체는

[0148] a) 서열 번호 4의 VH 아미노산 서열; 및

[0149] b) 서열 번호 5의 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0150] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 12와 80% 이상 동일한, 예를 들어, 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 소정 실시형태에서, 서열 동일성은 약 80 내지 99.9%, 80 내지 99.8%, 85 내지 99.8%, 85 내지 99.6%, 90 내지 99.6%, 90 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2% 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 12의 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0151] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 13과 80% 이상 동일한, 예를 들어, 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 소정 실시형태에서, 서열 동일성은 약 80 내지 99.9%, 80 내지 99.8%, 85 내지 99.8%, 85 내지 99.6%, 90 내지 99.6%, 90 내지

99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2% 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 13의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

- [0152] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는
- [0153] a) 서열 번호 12와 95% 이상 동일한 중쇄 아미노산 서열;
- [0154] b) 서열 번호 13과 95% 이상 동일한 경쇄 아미노산 서열; 또는
- [0155] c) a) 및 b) 둘 모두를 포함한다.
- [0156] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는
- [0157] a) 서열 번호 12와 95% 이상 동일한 중쇄 아미노산 서열; 및
- [0158] b) 서열 번호 13과 95% 이상 동일한 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0159] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는
- [0160] a) 서열 번호 12의 중쇄 아미노산 서열;
- [0161] b) 서열 번호 13의 경쇄 아미노산 서열; 또는
- [0162] c) a) 및 b) 둘 모두를 포함한다.
- [0163] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는
- [0164] a) 서열 번호 12의 중쇄 아미노산 서열; 및
- [0165] b) 서열 번호 13의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0166] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는
- [0167] a) 서열 번호 14의 VH 및 서열 번호 15의 VL;
- [0168] b) 서열 번호 16의 VH 및 서열 번호 17의 VL;
- [0169] c) 서열 번호 18의 VH 및 서열 번호 19의 VL; 또는
- [0170] d) 서열 번호 20의 VH 및 서열 번호 21의 VL의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함한다.
- [0171] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는
- [0172] a) 각각 서열 번호 14 및 15;
- [0173] b) 각각 서열 번호 16 및 17;
- [0174] c) 각각 서열 번호 18 및 19; 또는
- [0175] d) 각각 서열 번호 20 및 21의 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0176] 면역글로불린은 중쇄 불변 도메인 아미노산 서열에 따라, 5개의 주요 분류, IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM으로 배정될 수 있다. IgA는 동종형 IgA1, IgA2로서 추가로 세분화된다. IgG는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로 추가로 세분화된다. 임의의 척추동물 종의 항체 경쇄는 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 명확하게 구별되는 2개의 유형, 즉 카파(κ) 및 람다(λ) 중 하나로 지정될 수 있다.
- [0177] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아형의 것이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 IgG1 아형의 것이다. 위치 214, 356, 358, 422, 431, 435 또는 436(잔기 넘버링은 EU 넘버링에 따름)에서의 변이와 함께, 약간의 변이가 IgG1 불변 도메인 내에 존재한다(예를 들어, 잘 알려진 동종이인자형)(예를 들어, IMGT 웹 리소스; IMGT 레퍼토리 (IG 및 TR); 단백질 및 대립유전자; 동종이인자형 참조). 항-CD38 항체는 임의의 IgG1 동종이인자형, 예컨대 G1m17, G1 m¹, G1m1, G1m2, G1m27 또는 G1m28의 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 κ 아형의 것이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 IgG1/ κ 아형의 것이다.
- [0178] 항체는 임의의 종, 예컨대 무린 항체, 인간 항체, 키메라 항체(예: 인간화 항체)와 같은 임의의 종의 것일 수

있다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 인간 항체이다.

- [0179] "인간화 항체"는 항원 결합 부위가 인간 이외의 종으로부터 유래되고 가변 영역 프레임워크가 인간 면역글로불린 서열로부터 유래되는 항체를 지칭한다. 인간화 항체는 프레임워크 영역 내에 의도적으로 도입된 돌연변이를 포함할 수 있으므로, 프레임워크는 발현된 인간 면역글로불린 또는 생식세포계열(germline) 유전자 서열의 정확한 카피가 아닐 수 있다.
- [0180] "인간 항체"는 프레임워크 및 항원 결합 부위 둘 모두가 인간 기원의 서열로부터 유래되는, 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 항체가 불변 영역 또는 불변 영역의 일부를 함유하는 경우, 불변 영역은 또한 인간 기원의 서열로부터 유래된다. 항원 결합 부위가 비-인간 종으로부터 유래되는 항체는 "인간 항체"의 정의에 포함되지 않는다.
- [0181] 인간 항체는, 항체의 가변 영역이 인간 생식세포계열 면역글로불린 또는 재배열된 면역글로불린 유전자를 사용하는 시스템으로부터 얻어지는 경우, 인간 기원의 서열로부터 유래되는 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 비제한적인 시스템의 예는 파지 상에 디스플레이되는 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리, 및 인간 면역글로불린 유전자좌를 담지하는 마우스 또는 래트와 같은 유전자이식 비-인간 동물을 포함한다. 인간 항체는 전형적으로 인간 생식세포계열 또는 재배열된 면역글로불린 서열과 비교할 때 아미노산 차이를 함유하는데, 이는, 예를 들어 천연 발생 체세포 돌연변이, 프레임워크 또는 항원 결합 부위 내의 의도적 치환, 및 비-인간 동물에서의 클로닝 또는 VDJ 재조합 중에 도입된 치환에 기인한다. 전형적으로, 인간 항체는 아미노산 서열에 있어서 인간 생식세포계열 또는 재배열된 면역글로불린 유전자에 의해 인코딩된 아미노산 서열과 80% 이상 동일하다. 예를 들어, 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 경우에, 인간 항체는 인간 프레임워크 서열 분석으로부터 유래되는 공통 프레임워크 서열(예를 들어, 문헌[Knappik *et al.*, *J. Mol. Biol.* 296:57-86 (2000)] 참조), 또는 파지 상에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리 내로 혼입된 합성 HCDR3(예를 들어, 문헌[Shi *et al.*, *J. Mol. Biol.* 397:385-96 (2010)] 및 국제 특허 출원 공개 W02009/085462호 참조)을 함유할 수 있다.
- [0182] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 다라투무맙이다. 다라투무맙은 IgG1/ κ 아형의 것이며, 미국 특허 제 7,829,673호에 기재되어 있다. 다라투무맙은 각각 서열 번호 6, 7, 및 8의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 아미노산 서열; 및 각각 서열 번호 9, 10, 및 11의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함한다. 다라투무맙은 서열 번호 4의 VH 아미노산 서열, 및 서열 번호 5의 VL 아미노산 서열을 포함한다. 다라투무맙은 서열 번호 12의 중쇄 아미노산 서열, 및 서열 번호 13의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0183] 일부 실시형태에서, 다라투무맙은 다라투무맙의 DARZALEX[®] 브랜드 또는 다라투무맙의 DARZALEX[®] 브랜드의 바이오시밀러(biosimilar)이다. 다라투무맙은 단일클론 항체를 제조하기 위한 것으로 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이에 하이브리도마 생성이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 예를 들어, 다라투무맙은 재조합 DNA 기술을 사용하여 포유류 세포주(예를 들어, CHO 세포주)에서 생성될 수 있다. 다라투무맙 및 다라투무맙의 생성 방법은, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 W02006099875호, US7,829,673호, US2015246123호, 및 문헌[de Weers *et al.* *J. Immunol.* 186: 1840-48 (2011)]에 추가로 기재되어 있으며, 그 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0184] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 이펙터 기능을 증가시키기 위해, 인간 IgG1 중쇄의 Fc-영역 내에 E345, E430, S440, Q386, P247, I253, S254, Q311, D/E356, T359, E382, Y436, 및 K447에 상응하는 것들로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기에서의 돌연변이를 포함한다. 이펙터 기능의 비-제한적인 예는 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC), 항체-의존성 세포성 식세포작용(ADCP), 항체에 의해 매개되는 옵소닌화 항체의 보체 수용체에 대한 결합, C1q-결합, 보체 활성화, 보체-의존성 세포성 세포독성(CDCC), 보체-의존성 세포독성(CDC), 보체-향상된 세포독성, 하향조절, Fc-감마 수용체-결합, FcRn-결합, 세포자멸의 유도, 내재화, 올리고머(예를 들어, 육량체) 형성, 올리고머(예를 들어, 육량체) 안정성, 옵소닌화, 단백질 A-결합, 및 단백질 G-결합을 포함한다. 돌연변이의 비제한적인 예, 예를 들어, 육량체 형성, 육량체 안정성, 또는 둘 모두를 증가시키는 것들은 국제 특허 출원 공개 WO 13/004842호 및 WO 20/012036호에서 확인할 수 있으며, 이는 전체적으로 참고로 포함된다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 헥사바디-CD38(GEN3014)이다.
- [0185] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 항-CD38 항체의 다른 비제한적인 예는 mAb003, mAb024, MOR-202(MOR-03087), 이사특시맙, 및 국제 특허 출원 공개 W005/103083호, W006/125640호, W007/042309호, W008/047242호, 및 W014/178820호 등에 기재된 항-CD38 항체를 포함한다. 각각 서열 번호 14 및 15의 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함하는 MAb003은 미국 특허 제7,829,673호에 기재되어 있다. 각각 서열 번호 16 및 17의 VH 및 VL 아미노산

서열을 포함하는 MAb024는 미국 특허 제7,829,673호에 기재되어 있다. 각각 서열 번호 18 및 19의 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함하는 MOR-202(MOR-03087)는 미국 특허 제8,088,896호에 기재되어 있다. 각각 서열 번호 20 및 21의 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함하는 이사특시맵은 미국 특허 제8,153,765호에 기재되어 있다. mAb003, mAb024, MOR-202, 또는 이사특시맵, 또는 이들의 조합의 VH 및 VL은 IgG1/ κ 로서 표현될 수 있다.

[0186] 본 발명의 방법에 사용되는 항-CD38 항체는 또한, 예를 들어, 파지 디스플레이 라이브러리로부터 신규로 선택될 수 있으며, 여기서 파지는 Fab, 단일쇄 항체(scFv), 또는 쌍을 이루지 않거나 쌍을 이룬 항체 가변 영역과 같은 인간 면역글로불린 또는 이의 부분을 발현하도록 조작된다(문헌[Knappik *et al.*, *J. Mol. Biol.* 296:57-86 (2000)]; 문헌[Krebs *et al.*, *J. Immunol. Meth.* 254:67-84 (2001)]; 문헌[Vaughan *et al.*, *Nature Biotechnology* 14:309-14 (1996)]; 문헌[Sheets *et al.*, *PITAS (USA)* 95:6157-62 (1998)]; 문헌[Hoogenboom & Winter, *J. Mol. Biol.* 227:381 (1991)]; 문헌[Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222:581 (1991)]). CD38 결합 가변 도메인은, 예를 들어, 문헌[Shi *et al.*, *J. Mol. Biol.* 397:385-96 (2010)] 및 국제 특허 출원 공개 WO09/085462호에 기재된 바와 같이 박테리오파지 pIX 외피 단백질과의 융합 단백질로서 항체 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 발현하는 파지 디스플레이 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 항체 라이브러리를 인간 CD38 세포 외 도메인에 대한 결합에 대해 스크리닝하고; 얻어진 양성 클론을 추가로 특성화하고; 클론 용해물로부터 Fab를 단리하고, 후속적으로 전장 항체로서 클로닝할 수 있다. 인간 항체를 단리하기 위한 그러한 파지 디스플레이 방법은 당업계에 확립되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,223,409호, 제5,403,484호, 제5,427,908호, 제5,571,698호, 제5,580,717호, 제5,885,793호, 제5,969,108호, 제6,172,197호, 제6,521,404호, 제6,544,731호, 제6,555,313호, 제6,582,915호, 및 제6,593,081호를 참조한다.

[0187] 일부 실시형태에서, 당업자에 의해 실시되는 바와 같이, 표면 플라즈몬 공명 또는 KinExA 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 항-CD38 항체는 약 1×10^{-7} M, 1×10^{-8} M, 1×10^{-9} M, 1×10^{-10} M, 1×10^{-11} M, 1×10^{-12} M, 1×10^{-13} M, 1×10^{-14} M, 또는 1×10^{-15} M 미만의 해리 상수(K_D)로 인간 CD38에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 약 1×10^{-8} M 미만의 K_D 로 인간 CD38에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 약 1×10^{-9} M 미만의 K_D 로 인간 CD38에 결합한다.

[0188] KinExA 기기, ELISA, 또는 경쟁적 결합 검정은 당업자에게 알려져 있다. 특정 항체/CD38 상호작용의 측정된 친화도는 상이한 조건(예를 들어, 삼투압, pH) 하에 측정될 경우에 변동될 수 있다. 따라서, 친화도 및 다른 결합 파라미터(예를 들어, K_D , k_{on} , k_{off})의 측정은 전형적으로 표준화된 조건 및 표준화된 완충액을 이용하여 실행한다. 예를 들어, Biacore 3000 또는 ProteOn을 사용하는 친화도 측정에 대한 내부 오차(표준 편차, SD로서 측정됨)는 전형적인 검출 한계 내에서의 측정에 대해 전형적으로 5 내지 33% 이내일 수 있음을 당업자는 인정할 것이다. 따라서, K_D 와 관련하여 용어 "약"은 이 분석에서의 전형적인 표준 편차를 반영한다. 예를 들어, 1×10^{-9} M의 K_D 에 대한 전형적인 SD는 최대 $\pm 0.33 \times 10^{-9}$ M이다.

[0189] 용어 "항원 결합 단편"은 모 전장 항체의 항원 결합 특성을 보유하는 면역글로불린 분자(예: 항체)의 일부를 지칭한다. 항원 결합 단편의 비제한적인 예에는 HCDR1, 2 및/또는 3, LCDR1, 2 및/또는 3, VH 영역, VL 영역, Fab 단편, F(ab')₂ 단편, Fd 단편, Fv 단편, 및 하나의 V_H 도메인 또는 하나의 V_L 도메인으로 이루어진 도메인 항체(dAb)를 포함한다. V_H 및 V_L 도메인은 합성 링커를 통해 함께 연결되어 다양한 유형의 단일쇄 항체 설계를 형성할 수 있으며, 여기서 V_H/V_L 도메인은 분자내에 쌍을 이루거나, V_H 및 V_L 도메인이 별도의 사슬에 의해 발현되는 경우에는 분자간에 쌍을 이루어, 1가 항원 결합 부위, 예컨대 단일쇄 Fv(scFv) 또는 다이아바디를 형성한다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO1998/44001호, WO1988/01649호, WO1994/13804호, 및 WO1992/01047호를 참조한다.

[0190] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 인간 단일클론 항체(mAb) 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0191] 용어 "항-CD38 항체"는 넓은 의미에서 의미되고, 다중파라토픽 항체; 단일특이성 및 다중특이성(예: 이중특이성) 항체; 단일클론 항체(무린, 인간, 인간화 및 키메라 항체 포함); 이량체, 사량체 및 다량체 항체; 단일쇄 다이아바디; 도메인 항체 및 필요한 특이성의 항원 결합 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 기타 변형되거나 조작된 구성을 포함한다.

[0192] "단일클론 항체"는, 항체 중쇄로부터의 C-말단 라이신의 제거와 같은 가능한 잘 알려진 변경을 제외하고는, 각각의 중쇄 및 각각의 경쇄 내에 단일 아미노산 조성을 갖는 항체 집단을 지칭한다. 단일클론 항체는 항체 집단

내에 불균질한 글리코실화를 가질 수 있다. 단일클론 항체는 1가, 2가, 또는 다가일 수 있다. 단일클론 항체는 단일특이성 또는 다중특이성(예를 들어, 이중특이성)일 수 있다. 단일클론 항체는 1개의 항원 에피토프에 결합한다. 다중특이성 항체, 예컨대 이중특이성 항체 또는 삼중특이성 항체는 용어 단일클론 항체 내에 포함된다.

[0193] "다중특이성"은 2개 이상의 별개의 항원, 또는 항원 내의 2개 이상의 별개의 에피토프, 예를 들어 3, 4, 또는 5개의 별개의 항원 또는 에피토프와 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. "이중특이성"은 2개의 별개의 항원 또는 동일한 항원 내의 2개의 별개의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다.

[0194] "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 지칭한다(예를 들어, 단리된 항-CD38 항체에는 인간 CD38 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 이중특이성 항체의 경우에, 이중특이성 항체는 2개의 관심 항원에 특이적으로 결합하고, 2개의 관심 항원 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 80% 이상의 순도이며, 예를 들어, 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 순도이다.

[0195] "재조합"은 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 또는 단리된 항체 및 다른 단백질을 포함한다.

[0196] "변이체"는 하나 이상의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입, 결실, 또는 이들의 조합에 의해 참조 폴리펩티드 또는 참조 폴리뉴클레오티드와 상이한 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다.

[0197] **약제학적 조성물**

[0198] *항-CD38 항체*

[0199] 본 발명의 방법에서, 항-CD38 항체는 적합한 약제학적 조성물로 제공될 수 있다.

[0200] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1,200 mg 내지 약 5,000 mg의 항-CD38 항체, 예를 들어, 약 1,200 내지 4,000, 1,300 내지 4,000, 1,300 내지 3,500, 1,400 내지 3,500, 1,400 내지 3,000, 1,500 내지 3,000, 1,500 내지 2,500, 1,600 내지 2,500, 1,600 내지 2,000, 1,700 내지 2,000, 1,700 내지 1,900 또는 1,800 내지 1,900 mg의 항-CD38 항체를 포함한다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 700, 800, 900, 1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,400, 1,500, 1,600, 1,700, 1,800, 1,900, 2,000, 2,100, 2,200, 2,300, 2,400, 2,500, 3,000, 3,500, 4,000, 4,500 또는 5,000 mg의 항-CD38 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1,200, 1,500, 1,800 또는 2,000 mg의 항-CD38 항체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1,800 mg의 항-CD38 항체를 포함한다.

[0201] 약제학적 조성물 내에 포함되는 항-CD38 항체의 농도는 다양할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1 mg/mL 내지 약 180 mg/mL의 항-CD38 항체, 예를 들어 약 2 내지 180, 2 내지 175, 5 내지 175, 5 내지 170, 10 내지 180, 10 내지 170, 10 내지 165, 20 내지 165, 20 내지 160, 20 내지 140, 20 내지 120, 40 내지 160, 40 내지 155, 40 내지 120, 60 내지 155, 60 내지 150, 60 내지 120, 80 내지 150, 80 내지 145, 80 내지 120, 100 내지 145, 100 내지 140, 100 내지 120, 110 내지 140, 110 내지 135, 115 내지 135, 115 내지 130, 120 내지 130 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함한다.

[0202] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170 or 180 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함한다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 140 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 120 mg/mL의 항-CD38 항체를 포함한다.

[0203] 항-CD38 항체는 저장을 위해 동결건조되고, 사용 전에 적합한 담체 중에 재구성될 수 있다. 이 기법은 종래의 단백질 제제에 유효한 것으로 밝혀져 있으며, 잘 알려진 동결건조 및 재구성 기법이 사용될 수 있다.

[0204] *히알루로니다제*

[0205] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은 피하 투여용으로 제형화된다. 피하 투여에 적합한 제형의 비제한적인 예에는 용액, 현탁액, 에멀전, 및 주사용으로 약제학적으로 허용되는 담체 중에 용해되거나 현탁될 수 있는 건조 제품이 포함된다.

[0206] 항체 용액 및 조성물에 전형적으로 필요한 바와 같은, 더 큰 부피의 피하 투여의 경우, 피하 조직의 세포의 기

질이 문제를 제시한다. 하피 내의 지방세포의 외부 공간은 유체가 아니라, 오히려 대류력(convective force)을 완충하는 글리코사미노글리칸-풍부 점탄성 겔 내에 매립된 콜라겐성 피브릴의 고체 세포의 매트릭스이다. 세포 외 기질은 단일 부위에서 주사될 수 있는 약물의 부피뿐만 아니라, 혈관 구획에 도달하는 속도 및 양을 제한한다. 히알루로니다제는 히알루론산을 분해하는 효소(EC 3.2.1.35)이고, 세포의 기질 내의 히알루로난의 점도를 낮추고, 그럼으로써 조직 침투성을 증가시킨다. 따라서, 제조합 인간 히알루로니다제, 예컨대 rHuPH20과의 항체의 공동제형 또는 공동투여는 피하 주사로부터의 증가된 주사 부피 및 생체이용률을 가능하게 하였다.

[0207] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 히알루로니다제를 추가로 포함한다. 특정 실시형태에서, 히알루로니다제는 rHuPH20 제조합 히알루로니다제이다. rHuPH20은 제조합 히알루로니다제(HYLENEX[®] 제조합)이며, 국제 특허 출원 공개 WO2004/078140호에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 갖는 rHuPH20이다.

[0208] rHuPH20을 포함한 히알루로니다제의 효소 활성은 mL당 단위(U/mL)에 의해 또는 특정 제형에서의 총 효소 활성(U)에 의해 정의될 수 있다. 효소 활성의 1 단위(U)에 대한 표준 정의는 분당 1 nmol의 기질의 반응을 촉매하는 효소의 양이다.

[0209] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 750 U 내지 약 75,000 U의 히알루로니다제를 포함한다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 7,500 U 내지 약 45,000 U의 히알루로니다제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 30,000 U 내지 약 45,000 U의 히알루로니다제를 포함한다.

[0210] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 7,500, 8,000, 8,500, 9,000, 10,000, 15,000, 20,000, 21,000, 22,000, 23,000, 24,000, 25,000, 26,000, 27,000, 28,000, 29,000, 30,000, 31,000, 32,000, 33,000, 34,000, 35,000, 36,000, 37,000, 38,000, 39,000, 40,000, 41,000, 42,000, 43,000, 44,000, 45,000, 46,000, 47,000, 48,000, 49,000, 50,000, 55,000, 60,000, 65,000, 70,000 또는 75,000 U의 히알루로니다제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 30,000 U의 히알루로니다제를 포함한다.

[0211] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 50 U/mL 내지 약 5,000 U/mL의 히알루로니다제, 예를 들어, 약 50 내지 2,000, 500 내지 5,000, 500 내지 4,000, 500 내지 2,000, 800 내지 4,000, 800 내지 3,500, 1,000 내지 5,000, 1,000 내지 3,500, 1,000 내지 3,000, 1,200 내지 3,000, 1,200 내지 2,500, 1,500 내지 2,500, 1,500 내지 2,200, 1,800 내지 2,200, 1,800 내지 2,000, 2,000 내지 5,000 U/mL의 히알루로니다제를 포함한다.

[0212] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 500 U/mL, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,400, 1,500, 1,600, 1,700, 1,800, 1,900, 2,000, 2,100, 2,200, 2,300, 2,400, 2,500, 2,600, 2,700, 2,800, 2,900, 3,000, 3,100, 3,200, 3,300, 3,400, 3,500, 3,600, 3,700, 3,800, 3,900, 4,000, 4,100, 4,200, 4,300, 4,400, 4,500, 4,600, 4,700, 4,800, 4,900 또는 5,000 U/mL의 히알루로니다제를 포함한다.

[0213] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 50 U/mL의 히알루로니다제를 포함한다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 500 U/mL의 히알루로니다제를 포함한다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5,000 U/mL의 히알루로니다제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 2,000 U/mL의 히알루로니다제를 포함한다.

[0214] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1,200, 1,400, 1,600, 1,800, 2,000, 2,200, 2,400, 2,600, 2,800, 3,000 또는 5,000 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 히알루로니다제를 포함한다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1,200, 1,400, 1,600, 1,800, 2,000, 2,200, 2,400, 2,600, 2,800, 3,000, 또는 5,000 mg의 항-CD38 항체 및 약 45,000 U의 히알루로니다제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 히알루로니다제를 포함한다.

[0215] 다라투무맙 및 히알루로니다제에 관한 추가의 정보는, 예를 들어, DARZALEX FASPRO[®]에 대한 처방 정보 제품 설명서(www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX+Faspro-pi.pdf)에서 확인할 수 있으며, 이는 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0216] 약제학적 조성물은 항-CD38 항체와 히알루로니다제를 배합한 것으로부터 얻어지는 생성물을 지칭하며, 고정 병용물 및 비고정 병용물 둘 모두를 포함한다.

[0217] "고정 병용물"은 단일체 또는 투여량의 형태로 동시에 투여되는 2개 이상의 화합물, 예를 들어, 항-CD38 항체 및 히알루로니다제를 포함하는 단일 약제학적 조성물을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 및 히알루로니다제를 포함하는 약제학적 조성물은 고정 병용물이다.

- [0218] "비고정 병용물"은, 별도의 독립체들로서 동시에, 병행하여, 또는 특이적 개재 시간 제한 없이 순차적으로 투여되는 하나 이상의 화합물, 예를 들어, 항-CD38 항체 및 히알루로니다제를 각각 포함하는 별도의 약제학적 조성물들 또는 단위 투여 형태들을 지칭하며, 여기서 그러한 투여는 대상체의 체내에서 2개의 화합물의 효과적인 수준을 제공한다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 및 히알루로니다제를 포함하는 약제학적 조성물은 비고정 병용물이다.
- [0219] *약제학적으로 허용되는 담체*
- [0220] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 용액으로서 제형화된다.
- [0221] "약제학적으로 허용되는 담체"는 활성 성분 이외의, 대상체에게 비독성인 약제학적 조성물 내의 성분을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 담체는 완충제, 부형제, 안정제, 또는 방부제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 담체는 항-CD38 항체와 함께 투여되는 희석제, 애주번트(adjutant), 부형제, 또는 비히클일 수 있다. 그러한 비히클은 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것들, 예컨대 낙화생유, 대두유, 광유, 참기름 등을 포함하는, 물 및 오일과 같은 액체일 수 있다. 예를 들어, 0.4% 염수 및 0.3% 글리신이 사용될 수 있다. 이들 용액은 무균성이고 일반적으로 미립자 물질이 없다. 이들은 통상적인 잘 알려진 멸균 기법(예를 들어, 여과)에 의해 멸균될 수 있다. 조성물은 pH 조정제 및 완충제, 안정화제, 증점제, 윤활제, 및 착색제 등과 같은 생리학적 조건에 근접시키기 위해 필요한 바와 같이 약제학적으로 허용가능한 보조 물질을 함유할 수 있다. 그러한 약제학적 제형 내의 항-CD38 항체의 농도는 광범위하게, 즉, 약 0.5 중량% 미만으로부터, 약 1 중량% 이상까지, 또는 많게는 15 중량% 또는 20 중량%, 25 중량%, 30 중량%, 35 중량%, 40 중량%, 45 중량%, 또는 50 중량%까지 변동될 수 있다. 투여 방식에 따라, 농도는 주로 필요한 용량, 유체 부피, 점도 등에 기초하여 선택될 것이다. 다른 인간 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민을 포함하는 적합한 비히클 및 제형은, 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing: 691-1092](예를 들어, 페이지 958-89)에 기재되어 있다.
- [0222] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 활성 성분 이외의 약제학적 조성물 내의 성분을 의미하며, 이는 대상체에게 무독성이며 활성 성분의 효능을 방해해서는 안 된다. 약제학적으로 허용되는 담체는 약물 제조 분야, 특히 항체 약물 제조 분야에서 널리 사용되는 것들이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 담체는 항-CD38 항체와 함께 투여되는 희석제, 애주번트(adjutant), 부형제, 또는 비히클일 수 있다. 그러한 비히클은 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것들, 예컨대 낙화생유, 대두유, 광유, 참기름 등을 포함하는, 물 및 오일과 같은 액체일 수 있다. 예를 들어, 0.4% 염수 및 0.3% 글리신이 사용될 수 있다. 이들 용액은 무균성이고 일반적으로 미립자 물질이 없다. 이들은 통상적인 잘 알려진 멸균 기법(예를 들어, 여과)에 의해 멸균될 수 있다. 조성물은 pH 조정제 및 완충제, 안정화제, 증점제, 윤활제, 및 착색제 등과 같은 생리학적 조건에 근접시키기 위해 필요한 바와 같이 약제학적으로 허용가능한 보조 물질을 함유할 수 있다. 그러한 약제학적 제형 내의 항-CD38 항체의 농도는 광범위하게, 예를 들어, 약 0.5 중량% 미만으로부터, 통상 약 1 중량% 이상까지 많게는 15 중량% 또는 20 중량%, 25 중량%, 30 중량%, 35 중량%, 40 중량%, 45 중량%, 또는 50 중량%까지 변동될 수 있다. 선택된 특정 투여 방식에 따라, 농도는 주로 필요한 용량, 유체 부피, 점도 등에 기초하여 선택될 것이다. 다른 인간 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민을 포함하는 적합한 비히클 및 제형이, 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Troy, D. B. ed., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa. 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092, 특히 pp. 958-89 참조]에 기재되어 있다.
- [0223] 약제학적으로 허용되는 담체의 비제한적인 예에는 생리학적으로 상용성인 용매, 분산 매질, 코팅, 항세균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등, 예컨대 염, 완충제, 산화방지제, 당류, 수성 또는 비수성 담체, 방부제, 습윤제, 계면활성제 또는 유화제, 또는 이들의 조합이 있다.
- [0224] 사용될 수 있는 완충제의 비제한적인 예에는 아세트산, 시트르산, 포름산, 석신산, 인산, 탄산, 말산, 아스파르트산, 히스티딘, 붕산, Tris 완충액, HEPPSO 및 HEPES가 있다.
- [0225] 사용될 수 있는 산화방지제의 비제한적인 예에는 아스코르브산, 메티오닌, 시스테인 하이드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨, 레시틴, 시트르산, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨 및 타르타르산이 있다.

- [0226] 사용될 수 있는 아미노산의 비제한적인 예에는 히스티딘, 아이소류신, 메티오닌, 글리신, 아르기닌, 라이신, L-류신, 트라이-류신, 알라닌, 글루탐산, L-트레오닌, 및 2-페닐아민이 있다.
- [0227] 사용될 수 있는 계면활성제의 비제한적인 예에는 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트-20 또는 폴리소르베이트-80); 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 188); 트리톤; 소듐 옥틸 글리코사이드; 라우릴-, 미리스틸-, 리놀레일- 또는 스테아릴-설포베타인; 라우릴-, 미리스틸-, 리놀레일- 또는 스테아릴-사르코신; 리놀레일-, 미리스틸- 또는 세틸-베타인; 라우로아미도프로필-, 코카미도프로필-, 리놀레아미도프로필-, 미리스타미도프로필-, 팔미도프로필- 또는 아이소스테아라미도프로필-베타인(예를 들어, 라우로아미도프로필); 미리스타미도프로필-, 팔미도프로필- 또는 아이소스테아라미도프로필-다이메틸아민; 소듐 메틸 코코일- 또는 다이소듐 메틸 올레일-타우레이트; 및 MONAQUA™ 시리즈(미국 뉴저지주 패터슨 소재의 Mona Industries, Inc.), 폴리에틸 글리콜, 폴리프로필 글리콜, 및 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜의 공중합체(예를 들어, PLURONICS™, PF68 등)가 있다.
- [0228] 사용될 수 있는 방부제의 비제한적인 예에는 페놀, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 클로로크레졸, 벤질 알콜, 페닐제2수은 니트라이드, 페녹시에탄올, 포름알데하이드, 클로로부탄올, 염화마그네슘, 알킬파라벤(메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등), 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 소듐 데하이드로아세테이트 및 티메로살, 또는 이들의 혼합물이 있다.
- [0229] 사용될 수 있는 당류의 비제한적인 예에는 단당, 이당, 삼당, 다당, 당 알코올, 환원당, 비환원당, 예컨대 글루코스, 수크로스, 트레할로스, 락토스, 프룩토스, 말토스, 텍스트란, 글리세린, 텍스트란, 에리트ρί톨, 글리세롤, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨, 만니톨, 멜리비오스, 멜레지토스, 라피노스, 만노트리오스, 스타키오스, 말토스, 락툴로스, 말톨로스, 글루시톨, 말티톨, 락티톨 또는 아이소-말톨로스가 있다.
- [0230] 사용될 수 있는 염의 비제한적인 예에는 산 부가 염 및 염기 부가 염이 있다. 산 부가 염에는 비독성 무기산, 예컨대 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인산 등, 및 비독성 유기산, 예컨대 지방족 모노카르복실산 및 디카르복실산, 페닐-치환된 알칸산, 하이드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산 등으로부터 유도된 것들이 포함된다. 염기 부가 염에는 알칼리 토금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등, 및 비독성 유기 아민, 예컨대 N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 콜린, 다이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 프로카인 등으로부터 유도된 것들이 포함된다. 일부 실시형태에서, 염은 염화나트륨(NaCl)이다.
- [0231] 약제학적 조성물 중의 약제학적으로 허용되는 담체(들)의 양은 담체(들)의 활성 및 제형의 원하는 특성, 예컨대 안정성 및/또는 최소한의 산화에 기초하여 실험적으로 결정될 수 있다.
- [0232] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1 mM 내지 약 50 mM, 예를 들어 약 2 내지 50, 2 내지 40, 5 내지 50, 5 내지 40, 5 내지 30, 5 내지 20, 5 내지 15, 5 내지 10, 10 내지 30 또는 10 내지 20 mM의 농도의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 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, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50 mM의 농도의 히스티딘을 포함한다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10 mM의 농도의 히스티딘을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 2.1 mM 농도의 L-히스티딘 및 약 5.9(예: 5.8 내지 5.9) mM 농도의 L-히스티딘 염산염 일수화물을 포함한다.
- [0233] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.1 mg/mL 내지 약 5 mg/mL, 예를 들어 약 0.1 내지 4.5, 0.1 내지 4.0, 0.1 내지 2.5, 0.2 내지 5.0, 0.2 내지 4.0, 0.2 내지 3.5, 0.3 내지 3.5, 0.3 내지 3.0, 0.4 내지 3.0, 0.4 내지 2.5, 0.5 내지 2.5, 0.5 내지 4.0, 0.5 내지 3.0, 0.5 내지 2.0, 0.6 내지 2.0, 0.6 내지 1.5, 0.7 내지 1.5, 0.7 내지 1.2, 0.8 내지 1.2, 0.8 내지 1.0, 1.0 내지 3.0 또는 1.0 내지 2.0 mg/mL의 농도의 메티오닌을 포함한다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 또는 5.0 mg/mL의 농도의 메티오닌을 포함한다.
- [0234] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 폴리소르베이트를 포함한다.
- [0235] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 폴리소르베이트-20(PS-20)을 포함한다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.01% (w/v) 내지 약 0.1% (w/v), 예를 들어 약 0.01 내지 0.08%, 0.01 내지 0.06%, 0.01 내지 0.05%, 0.01 내지 0.04%, 0.02 내지 0.1%, 0.02 내지 0.08%, 0.02 내지 0.06%, 0.03 내지 0.06%, 0.03 내지 0.05%, 0.04 내지 0.08% 또는 0.04 내지 0.05% (w/v)의 농도의 PS-20을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학

적 조성물은 약 0.04% (w/v)의 농도의 PS-20을 포함한다.

- [0236] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 폴리소르베이트-80(PS-80)을 포함한다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.01% (w/v) 내지 약 0.08% (w/v), 예를 들어 약 0.01 내지 0.04%, 0.02 내지 0.1%, 0.02 내지 0.08% 또는 0.04 내지 0.08% (w/v)의 농도의 PS-80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.01% (w/v), 0.02% (w/v), 0.03% (w/v), 0.04% (w/v), 0.05% (w/v), 0.06% (w/v), 0.07% (w/v), 0.08% (w/v), 0.09% (w/v) 또는 0.1% (w/v)의 농도의 PS-80을 포함한다.
- [0237] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 PS-20 및 PS-80을 포함한다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.01% (w/v) 내지 약 0.08% (w/v), 예를 들어 약 0.01 내지 0.04%, 0.02 내지 0.1%, 0.02 내지 0.08% 또는 0.04 내지 0.08% (w/v)의 농도의 PS-20 및 PS-80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.01% (w/v), 0.02% (w/v), 0.03% (w/v), 0.04% (w/v), 0.05% (w/v), 0.06% (w/v), 0.07% (w/v), 0.08% (w/v), 0.09% (w/v) 또는 0.1% (w/v)의 농도의 PS-20 및 PS-80을 포함한다.
- [0238] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 당류를 포함한다.
- [0239] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 50 mM 내지 약 500 mM, 예를 들어 약 50 내지 450, 50 내지 400, 50 내지 350, 60 내지 500, 60 내지 450, 70 내지 450, 70 내지 400, 80 내지 400, 80 내지 350, 90 내지 350, 90 내지 300, 100 내지 450, 100 내지 400, 100 내지 350, 100 내지 300, 150 내지 400, 150 내지 350, 200 내지 350, 200 내지 325, 225 내지 325, 225 내지 300, 250 내지 300 또는 250 내지 275 mM의 농도의 당류를 포함한다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490 또는 500 mM의 농도의 당류를 포함한다.
- [0240] 일부 실시형태에서, 당류는 소르비톨이다.
- [0241] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 50 mM 내지 약 500 mM, 예를 들어 약 50 내지 450, 50 내지 400, 50 내지 350, 100 내지 450, 100 내지 400, 100 내지 350, 100 내지 300, 150 내지 400, 150 내지 350, 200 내지 350, 200 내지 325, 225 내지 325, 225 내지 300, 250 내지 300 또는 250 내지 275 mM의 농도의 당류를 포함한다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 50, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490 또는 500 mM의 농도의 소르비톨을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 270 mM의 농도의 소르비톨을 포함한다.
- [0242] 일부 실시형태에서, 당류는 수크로스이다.
- [0243] 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 50 mM 내지 약 500 mM, 예를 들어 50 내지 450, 50 내지 400, 50 내지 350, 100 내지 350 또는 100 내지 200 mM의 농도의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 50, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490 또는 500 mM의 농도의 수크로스를 포함한다.
- [0244] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 만니톨을 포함한다.
- [0245] 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100 mM 내지 약 180 mM, 예를 들어 약 105 내지 180, 105 내지 175, 110 내지 175, 110 내지 170, 115 내지 170, 115 내지 165, 120 내지 165, 120 내지 160, 125 내지 160, 125 내지 155, 130 내지 155, 130 내지 150 또는 140 내지 180 mM의 농도의 만니톨을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180 mM의 농도의 만니톨을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 140 mM의 농도의 만니톨을 포함한다.
- [0246] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 아세트산을 포함한다.
- [0247] 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1 mM 내지 약 500 mM, 예를 들어 2 내지 50, 2 내지 45, 5 내지 45, 5 내지 40, 10 내지 40, 10 내지 35, 15 내지 35, 15 내지 30 또는 20 내지 30 mM의 농도의 아세트산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50 mM의 농도의 아세트산을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 25 mM의 농도의 아세트산을 포함한다.

- [0248] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 NaCl을 포함한다.
- [0249] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 20 mM 내지 약 100 mM, 예를 들어 약 20 내지 90, 30 내지 90, 30 내지 80, 40 내지 80, 40 내지 70 또는 50 내지 70 mM의 농도의 NaCl을 포함한다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100 mM의 농도의 NaCl을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 60 mM의 농도의 NaCl을 포함한다.
- [0250] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 아세트산나트륨을 포함한다.
- [0251] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10 mM 내지 약 50 mM, 예를 들어 약 15 내지 50, 15 내지 45, 20 내지 45, 20 내지 40, 25 내지 40 또는 25 내지 35 mM의 농도의 아세트산나트륨을 포함한다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50 mM의 농도의 아세트산나트륨을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 30 mM의 농도의 아세트산나트륨을 포함한다.
- [0252] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 pH 5.0 내지 약 pH 7.0, 예를 들어 약 pH 5.0 내지 약 pH 6.0, 약 pH 5.3 내지 약 pH 5.8이다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 pH 5.5이다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 pH 5.6이다.
- [0253] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 히스티딘, 메티오닌, 만니톨, 소르비톨, 폴리소르베이트-20, 폴리소르베이트-80, 또는 이들의 조합, 및 하나 이상의 염(예를 들어, 염화나트륨(NaCl), 아세트산나트륨 등)을 포함하며, 여기서 약제학적 조성물은 pH가 5 내지 7이다.
- [0254] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은
- [0255] 약 1,800 mg의 다라투무맙,
- [0256] 약 30,000 단위의 rHuPH20 재조합 히알루로니다제,
- [0257] 약 4.9 mg L-히스티딘,
- [0258] 약 18.4 mg L-히스티딘 염산염 일수화물,
- [0259] 약 13.5 mg L-메티오닌,
- [0260] 약 6 mg 폴리소르베이트 20, 및
- [0261] 약 735.1 mg 소르비톨을 포함하며,
- [0262] 여기서 약제학적 조성물은 pH가 약 5.5이다.
- [0263] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은
- [0264] 약 120 mg/ml의 다라투무맙,
- [0265] 약 2,000 U/mL rHuPH20 재조합 히알루로니다제,
- [0266] 약 2.1 mM L-히스티딘,
- [0267] 약 5.8 mM L-히스티딘 염산염 일수화물,
- [0268] 약 6.0 mM L-메티오닌,
- [0269] 약 0.04% w/v 폴리소르베이트 20, 및
- [0270] 약 270 mM 소르비톨을 포함하며,
- [0271] 여기서 약제학적 조성물은 pH가 약 5.5이다.
- [0272] 일부 실시형태에서, 약학 조성물은,
- [0273] 약 1,800 mg의 다라투무맙,
- [0274] 약 30,000 단위의 rHuPH20 재조합 히알루로니다제,
- [0275] 약 4.9 mg L-히스티딘,
- [0276] 약 18.4 mg L-히스티딘 염산염 일수화물,

- [0277] 약 13.5 mg L-메티오닌,
- [0278] 약 6 mg 폴리소르베이트 20, 및
- [0279] 약 735.1 mg 소르비톨을 포함하며,
- [0280] 여기서 약제학적 조성물은 pH가 약 5.6이다.
- [0281] 일부 실시형태에서, 약학 조성물은,
- [0282] 약 120 mg/ml의 다라투무맙,
- [0283] 약 2,000 U/mL rHuPH20 재조합 히알루로니다제,
- [0284] 약 2.1 mM L-히스티딘,
- [0285] 약 5.8 mM L-히스티딘 염산염 일수화물,
- [0286] 약 6.0 mM L-메티오닌,
- [0287] 약 0.04% w/v 폴리소르베이트 20, 및
- [0288] 약 270 mM 소르비톨을 포함하며,
- [0289] 여기서 약제학적 조성물은 pH가 약 5.6이다.
- [0290] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은
- [0291] a) 약 25 mM 아세트산, 약 60 mM 염화나트륨, 약 140 mM 만니톨 및 약 0.04% w/v PS-20, pH 약 5.5 중의 약 60 mg/mL 내지 약 180 mg/mL(예를 들어, 약 120 mg/mL)의 항-CD38 항체; 및
- [0292] b) 10 mM L-히스티딘, 130 mM NaCl, 10 mM L-메티오닌, 0.02% w/v PS-80, pH 약 6.5 중의 약 30,000 U 내지 약 45,000 U의 히알루로니다제를 포함한다.
- [0293] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은
- [0294] a) 약 25 mM 아세트산, 약 60 mM 염화나트륨, 약 140 mM 만니톨 및 약 0.04% w/v PS-20, pH 약 5.5 중의 약 60 mg/mL 내지 약 180 mg/mL(예를 들어, 약 120 mg/mL)의 항-CD38 항체; 및
- [0295] b) 10 mM L-히스티딘, 130 mM NaCl, 10 mM L-메티오닌, 0.02% w/v PS-80, pH 약 6.5 중의 약 30,000 U의 히알루로니다제를 포함한다.
- [0296] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0297] a) 약 25 mM 아세트산, 약 60 mM 염화나트륨, 약 140 mM 만니톨 및 약 0.04% w/v PS-20, pH 약 5.5 중의 약 60 mg/mL 내지 약 180 mg/mL(예를 들어, 약 120 mg/mL)의 항-CD38 항체; 및
- [0298] b) 10 mM L-히스티딘, 130 mM NaCl, 10 mM L-메티오닌, 0.02% w/v PS-80, pH 약 6.5 중의 약 45,000 U의 히알루로니다제를 포함한다.
- [0299] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은
- [0300] a) 약 1 mg/mL 내지 약 180 mg/mL 항-CD38 항체;
- [0301] b) 약 50 U/ml 내지 약 5,000 U/ml 히알루로니다제;
- [0302] c) 약 5 mM 내지 약 50 mM 히스티딘; 및
- [0303] d) 약 50 mM 내지 약 400 mM 소르비톨을 포함하며,
- [0304] 선택적으로, 약제학적 조성물은
- [0305] e) 약 0.01% w/v 내지 약 0.1% w/v PS-20; 및/또는
- [0306] f) 약 0.1 mg/mL 내지 약 2.5 mg/mL 메티오닌을 추가로 포함한다.
- [0307] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은

- [0308] a) 약 100 mg/mL 내지 약 140 mg/mL(예: 약 120 mg/mL) 항-CD38 항체;
- [0309] b) 약 50 U/ml 내지 약 5,000 U/ml 히알루로니다제;
- [0310] c) 약 10 mM 히스티딘; 및
- [0311] d) 약 100 mM 내지 약 300 mM 소르비톨을 포함하며,
- [0312] 선택적으로, 약제학적 조성물은
- [0313] e) 약 0.01% w/v 내지 약 0.04% w/v PS-20; 및
- [0314] f) 약 1 mg/mL 내지 약 2 mg/mL 메티오닌을 추가로 포함한다.
- [0315] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은
- [0316] a) 약 120 mg/mL 항-CD38 항체;
- [0317] b) 약 2,000 U/ml rHuPH20;
- [0318] c) 약 10 mM 히스티딘;
- [0319] d) 약 300 mM 소르비톨;
- [0320] e) 약 0.04% w/v PS-20; 및
- [0321] f) 약 1 mg/mL 메티오닌을 포함하며, pH 약 5.5이다.
- [0322] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은
- [0323] a) 약 120 mg/mL 항-CD38 항체;
- [0324] b) 약 2,000 U/ml rHuPH20;
- [0325] c) 약 10 mM 히스티딘;
- [0326] d) 약 300 mM 소르비톨;
- [0327] e) 약 0.04% w/v PS-20; 및
- [0328] f) 약 2 mg/mL 메티오닌을 포함하며, pH 약 5.5이다.
- [0329] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은
- [0330] a) 약 120 mg/mL 항-CD38 항체;
- [0331] b) 약 2,000 U/ml rHuPH20;
- [0332] c) 약 10 mM 히스티딘;
- [0333] d) 약 300 mM 소르비톨;
- [0334] e) 약 0.01% w/v PS-20; 및
- [0335] f) 약 2 mg/mL 메티오닌을 포함하며, pH 약 5.5이다.
- [0336] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은
- [0337] a) 약 120 mg/mL 항-CD38 항체;
- [0338] b) 약 2,000 U/ml rHuPH20;
- [0339] c) 약 10 mM 히스티딘;
- [0340] d) 약 300 mM 소르비톨;
- [0341] e) 약 0.02% w/v PS-20; 및
- [0342] f) 약 2 mg/mL 메티오닌을 포함하며, pH 약 5.5이다.
- [0343] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은

- [0344] a) 약 120 mg/mL 항-CD38 항체;
- [0345] b) 약 2,000 U/ml rHuPH20;
- [0346] c) 약 10 mM 히스티딘;
- [0347] d) 약 300 mM 소르비톨;
- [0348] e) 약 0.06% w/v PS-20; 및
- [0349] f) 약 2 mg/mL 메티오닌을 포함하며, pH 약 5.5이다.
- [0350] 항-CD38 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 본 개시내용을 고려하여 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 항-CD38 항체는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합되어 용액을 얻을 수 있다. 용액은 대상체에게 투여될 때까지 적절한 바이알 내에 광 노출로부터의 보호 하에서 그리고 약 2°C 내지 8°C의 온도에서 액체로서 저장될 수 있다.
- [0351] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 20 mg/ml의 항-CD38 항체를 약 1.0 mg/mL rHuPH20(75 내지 150 kU/mL)과 혼합함으로써, 대상체에게 이 혼합물의 투여 전에 제조되며, 여기서 항-CD38 항체는 약 pH 5.5에서, 약 25 mM 아세트산나트륨, 약 60 mM 염화나트륨, 약 140 mM D-만니톨, 약 0.04% 폴리소르베이트-20 중에 존재하고, rHuPH20은 약 pH 6.5에서, 약 10 mM L-히스티딘, 약 130 mM NaCl, 약 10 mM L-메티오닌, 및 약 0.02% 폴리소르베이트-80 중에 존재한다.
- [0352] **투여**
- [0353] "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는, 원치 않는 생리학적 변화 또는 질병, 예컨대 종양 또는 종양 세포의 발생 또는 확산을 둔화(감퇴)시키거나, 치료 동안 유익하거나 원하는 임상 결과를 제공하는 것이 목적인 치료적 처리를 지칭한다. 유익하거나 원하는 임상 결과는, 검출 가능한 검출 불가능하든, 증상의 경감, 질환 정도의 저감, 안정화된(즉, 악화되지 않는) 질환 상태, 질환 진행의 지연 또는 감속, 전이의 결여, 질환 상태의 개선 또는 일시적 완화, 및 관해(부분적이든 전체적이든)를 포함한다. "치료"는 또한 대상체가 치료를 받지 않고 있을 경우에 예측되는 생존과 비교할 때 연장되는 생존을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상체는 원치 않는 생리학적 변화 또는 질환을 이미 가진 대상체뿐만 아니라 생리학적 변화 또는 질환을 갖기 쉬운 대상체를 포함한다.
- [0354] 다라투무맙은 다발성 골수종을 갖는 성인 환자의 치료를 적응증으로 한다. 예를 들어, 프로테아좀 억제제(PI) 및 면역조절제를 포함하는 3개 이상의 선행 요법 라인을 받았거나, PI 및 면역조절제에 이중-불응성인 환자에서 단일요법으로서. 다라투무맙에 관한 추가의 정보는, 예를 들어, DARZALEX[®]에 대한 처방 정보 제품 설명서 (www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX-pi.pdf)에서 확인할 수 있으며, 이는 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0355] "치료적 유효량"은 필요한 투여량에서 그리고 필요한 기간 동안 원하는 치료 결과를 달성하는 데 유효한 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 개체의 질병 상태, 연령, 성별, 및 체중, 그리고 치료제 또는 치료제들의 병용물이 개체에서 원하는 반응을 유도하는 능력과 같은 인자들에 따라 변동될 수 있다. 유효한 치료제 또는 치료제들의 조합의 지표의 예는, 예를 들어, 환자의 개선된 웰빙, 종양 부하의 감소, 종양의 정지성 또는 지연성 성장, 및/또는 체내의 다른 위치로의 암 세포의 전이의 부재를 포함한다.
- [0356] "성장을 저해한다"(예를 들어, 종양 세포를 지칭함)는, 치료제 또는 치료 약물의 조합의 부재 하의 동일한 종양 세포 또는 종양 조직의 성장과 비교할 때, 치료제 또는 치료제들의 조합 또는 약물과 접촉될 때 시험관내 또는 생체내에서 종양 세포 성장 또는 종양 조직의 측정가능한 감소를 지칭한다. 시험관내 또는 생체내 종양 세포 또는 종양 조직의 성장의 억제는 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 100%일 수 있다.
- [0357] 항-CD38 항체는 또한 암 발생 위험을 감소시키고/시키거나, 암 진행에서의 사건의 발생의 개시를 지연시키고/시키거나, 암이 관해기에 있을 때 재발 위험을 감소시키기 위하여 예방적으로 투여될 수 있다. 이는 다른 생물학적 요인으로 인해 존재하는 것으로 알려진 종양의 위치 파악이 어려운 환자에서 특히 유용할 수 있다.
- [0358] 항-CD38 항체의 투여 방식은 임의의 적합한 비경구 투여일 수 있다. 투여의 비제한적인 예는 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 폐, 경점막(경구, 비강내, 질내, 직장) 등을 포함한다.

- [0359] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 피하 투여된다. "피하 투여"는 피부 아래에 투여하는 것을 지칭하며, 여기서는 약물 또는 치료제가 피부와 근육 사이의 조직 층 내로 주사된다. 피하 투여를 통해 투여되는 투약물은 통상 정맥 내로 주사되는 경우보다 더 느리게 흡수된다.
- [0360] "투여량"은 대상체에 의해 취해지는 치료제 또는 약물의 양 및 치료제가 대상체에 의해 취해지는 횟수의 빈도에 관한 정보를 지칭한다. "용량"은 매회마다 취해지는 치료제 또는 약물의 양 또는 수량을 지칭한다.
- [0361] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체의 용량은 투여당 약 10 mg 내지 약 2,400 mg, 예를 들어 투여당 약 10 내지 2,400, 10 내지 2,000, 20 내지 2,000, 20 내지 1,500, 50 내지 1,500, 50 내지 1,000, 100 내지 1,000, 100 내지 500 또는 200 내지 500 mg이다. 소정 실시형태에서, 항-CD38 항체의 용량은 투여당 약 700, 800, 900, 1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,400, 1,500, 1,600, 1,700, 1,800, 1,900, 2,000, 2,100, 2,200, 2,300 또는 2,400 mg이다. 특정 실시형태에서, 항-CD38 항체의 용량은 투여당 약 1,800 mg이다.
- [0362] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 재조합 인간 히알루로니다제 없이 피하 투여된다. 다른 실시형태에서, 항-CD38 항체는 재조합 인간 히알루로니다제와 함께 피하 투여된다.
- [0363] 투여될 약제학적 조성물은 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 히알루로니다제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물 내의 항-CD38 항체의 농도는 약 120 mg/ml이다. 항-CD38 항체 및 히알루로니다제를 포함하는 약제학적 조성물은 복부 영역에 피하 투여될 수 있다.
- [0364] 본 발명의 약제학적 조성물은 비고정 병용물로서 투여될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 고정 병용물로서, 예를 들어 단위 투여 형태(또는 투여 단위 형태)로서 투여될 수 있다. 고정 병용물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성에 유리할 수 있다.
- [0365] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물(예를 들어, 항-CD38 항체 및 히알루로니다제를 포함함)은 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115 또는 120 mL의 총 부피로 투여된다. 소정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 80, 90, 100, 110 또는 120 mL의 총 부피로 투여된다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10 내지 20 mL, 예를 들어 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 mL의 총 부피로 투여된다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 15 mL의 총 부피로 투여된다. 투여의 총 부피는 전형적으로 비고정 병용물과 대비할 때 고정 병용물에 대해 더 작다.
- [0366] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 고정 병용물로서, 예를 들어 단위 투여 형태로서 투여될 수 있다.
- [0367] 일부 실시형태에서, 단위 투여 형태는
- [0368] 약 1,200 mg 내지 약 4,000 mg의 양의 항-CD38 항체, 및
- [0369] 선택적으로, 약 30,000 U 내지 약 75,000 U의 양의 rHuPH20을 포함한다.
- [0370] 일부 실시형태에서, 단위 투여 형태는
- [0371] 약 1,200 mg 내지 약 2,400 mg의 양의 항-CD38 항체, 및
- [0372] 선택적으로, 약 30,000 U 내지 약 45,000 U의 양의 rHuPH20을 포함한다.
- [0373] 일부 실시형태에서, 단위 투여 형태는
- [0374] 약 1,200 mg 내지 약 1,800 mg의 양의 항-CD38 항체, 및
- [0375] 선택적으로, 약 30,000 U 내지 약 45,000 U의 양의 rHuPH20을 포함한다.
- [0376] 일부 실시형태에서, 단위 투여 형태는
- [0377] 약 1,200 mg 내지 약 5,000 mg(예: 약 1,800 mg)의 양의 항-CD38 항체,
- [0378] 약 5 mM 내지 약 15 mM(예: 약 7.9 mM)의 농도의 히스티딘,
- [0379] 약 100 mM 내지 약 300 mM(예: 270 mM)의 농도의 소르비톨,
- [0380] 약 0.01% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v)(예: 0.04% (w/v))의 농도의 PS-20,
- [0381] 약 0.8 mg/mL 내지 약 2 mg/mL(예: 약 0.9 mg/mL)의 농도의 메티오닌, 및

- [0382] 선택적으로, 약 30,000 U 내지 약 75,000 U(예: 약 30,000 U)의 양의 rHuPH20을 포함하며,
- [0383] 여기서 약제학적 조성물은 pH가 약 5.5 내지 약 5.6이다.
- [0384] 일부 실시형태에서, 단위 투여 형태는
- [0385] 약 1,200 mg 내지 약 2,400 mg(예: 1,800 mg)의 양의 항-CD38 항체,
- [0386] 약 5 mM 내지 약 10 mM(예: 7.9 mM)의 농도의 히스티딘,
- [0387] 약 250 mM 내지 약 300 mM(예: 270 mM)의 농도의 소르비톨,
- [0388] 약 0.03 내지 약 0.05% (w/v)(예: 0.04% (w/v))의 농도의 PS-20,
- [0389] 약 0.8 내지 1 mg/mL(예: 약 0.9 mg/mL)의 농도의 메티오닌, 및
- [0390] 선택적으로, 약 30,000 U 내지 약 45,000 U(예: 약 30,000 U)의 양의 rHuPH20을 포함하며,
- [0391] 여기서 약제학적 조성물은 pH가 약 5.5 내지 약 5.6이다.
- [0392] 일부 실시형태에서, 단위 투여 형태는
- [0393] 약 1,800 mg의 양의 항-CD38 항체,
- [0394] 약 7.9 mM의 농도의 히스티딘,
- [0395] 약 270 mM의 농도의 소르비톨,
- [0396] 약 0.04% (w/v)의 농도의 PS-20,
- [0397] 약 0.9 mg/mL의 농도의 메티오닌, 및
- [0398] 선택적으로, 약 30,000 U의 양의 rHuPH20을 포함하며,
- [0399] 여기서 약제학적 조성물은 pH가 약 5.5 또는 약 5.6이다.
- [0400] 일부 실시형태에서, 단위 투여 형태는
- [0401] 약 1,800 mg의 양의 항-CD38 항체,
- [0402] 약 7.9 mM의 농도의 히스티딘,
- [0403] 약 270 mM의 농도의 소르비톨,
- [0404] 약 0.04% (w/v)의 농도의 PS-20,
- [0405] 약 0.9 mg/mL의 농도의 메티오닌, 및
- [0406] 선택적으로, 약 45,000 U의 양의 rHuPH20을 포함하며,
- [0407] 여기서 약제학적 조성물은 pH가 약 5.5 또는 약 5.6이다.
- [0408] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 단위 투여 형태는 바이알, 카트리지, 주사기, 사전충전형 주사기 또는 일회용 펜으로부터 선택되는 용기 내에 저장된다.
- [0409] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체의 총 투여량은 단회 피하 주사로 또는 다회 피하 주사로, 예컨대 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 그 이상의 횟수의 피하 주사로 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0410] 일부 실시형태에서, 각각의 피하 주사는 약 1분 내지 약 60분, 예를 들어 약 10 내지 55, 15 내지 55, 15 내지 50, 20 내지 50, 20 내지 45, 25 내지 45, 25 내지 40, 30 내지 40, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 3 내지 10, 3 내지 9, 3 내지 8, 3 내지 7, 3 내지 6 또는 3 내지 5분 동안 지속된다. 소정 실시형태에서, 각각의 피하 주사는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 또는 60분 동안 지속된다. 특정 실시형태에서, 각각의 피하 주사는 약 3분 내지 약 5분 동안 지속된다.
- [0411] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 9개월, 1년, 18개월, 또는 2년 또는 그 이상의 기간 동안, 1일 1회, 1주 1회, 2주마다 1회, 1개월당 1회, 2개월

마다 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 6개월마다 1회, 9개월마다 1회 투여된다.

- [0412] 약제학적 조성물(예를 들어, 항-CD38 항체 및 히알루로니다제를 포함함)의 투여는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월 또는 그 이상 후에 반복될 수 있다. 만성 투여인 바와 같이, 반복된 치료 과정이 또한 가능하다. 반복 투여는 동일한 용량으로 또는 상이한 용량으로 행해질 수 있다. 예를 들어, 항-CD38 항체 및 히알루로니다제를 포함하는 약제학적 조성물은 8주 동안 매주 1회, 이어서 16주 동안 2주에 1회, 이어서 4주에 1회 투여될 수 있다.
- [0413] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 28일 주기 동안 매주, 2주마다 또는 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 1주기 동안 매주, 2 내지 5주기 동안 2주마다, 그리고 이후 4주마다 1회 투여된다.
- [0414] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 총 투여량은 투여당 단위 피하 주사로 대상체에게 투여된다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 15 mL의 총 부피로 투여된다.
- [0415] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 총 투여량은 투여당 다회 피하 주사로, 예컨대 2회, 3회, 4회, 또는 5회의 피하 주사로 대상체에게 투여된다.
- [0416] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 (예를 들어, 정맥내 주입에 의해) 정맥내 투여된다.
- [0417] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체의 총 투여량은 투여당 약 10 mg 내지 약 600 mg, 예를 들어 투여당 약 10 내지 550, 15 내지 550, 15 내지 500, 25 내지 500, 25 내지 450, 40 내지 450, 40 내지 400, 60 내지 400, 60 내지 350, 100 내지 350, 100 내지 300, 150 내지 300, 150 내지 250 또는 200 내지 250 mg이다. 소정 실시형태에서, 항-CD38 항체의 총 투여량은 투여당 약 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575 또는 600 mg이다.
- [0418] 항-CD38 항체의 투여는 반복될 수 있다. 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 일, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7주, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 이상 후. 만성 투여인 바와 같이, 반복된 치료 과정이 또한 가능하다. 반복 투여는 동일한 용량으로 또는 상이한 용량으로 행해질 수 있다. 예를 들어, 항-CD38 항체는 정맥내 주입에 의해 8주 동안 매주 간격으로 8 mg/kg 또는 16 mg/kg으로 투여된 후, 추가의 16주 동안 2주마다 8 mg/kg 또는 16 mg/kg으로 투여된 후, 4주마다 8 mg/kg 또는 16 mg/kg으로 투여될 수 있다.
- [0419] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 8주 동안 주 1회 16 mg/kg으로 투여된 후, 16주 동안 2주마다 1회 16 mg/kg으로 투여된 후, 중단될 때까지 4주마다 1회 16 mg/kg으로 투여된다.
- [0420] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 8주 동안 주 1회 8 mg/kg으로 투여된 후, 16주 동안 2주마다 1회 8 mg/kg으로 투여된 후, 중단될 때까지 4주마다 1회 8 mg/kg으로 투여된다.
- [0421] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 4주 동안 주 1회 16 mg/kg으로 투여된 후, 16주 동안 2주마다 1회 16 mg/kg으로 투여된 후, 중단될 때까지 4주마다 1회 16 mg/kg으로 투여된다.
- [0422] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 4 주 동안 주 1회 8 mg/kg으로 투여된 후, 16주 동안 2주마다 1회 8 mg/kg으로 투여된 후, 중단될 때까지 4주마다 1회 8 mg/kg으로 투여된다.
- [0423] 일부 실시형태에서, 정맥내 주입은 15, 30, 45, 또는 60분에 걸쳐 제공된다. 일부 실시형태에서, 정맥내 주입은 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12시간에 걸쳐 제공된다.
- [0424] 환자에게 제공되는 항-CD38 항체의 용량은 치료되는 질환을 경감시키거나 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분하다("치료적 유효량"). 치료적 유효량의 비제한적인 예는 약 0.005 mg 내지 약 100 mg/kg, 예를 들어 약 0.05 내지 30, 5 내지 25, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 mg/kg을 포함한다.
- [0425] 예를 들어, 항-CD38 항체는 치료 개시 후 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, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40일 중 하나 이상에, 또는 대안적으로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20주 중 하나 이상에, 또는 이들의 임의의 조합에, 24, 12, 8, 6, 4, 또는 2시간마다의 단일 용량 또는 분할 용량, 또는 이들의 임의의 조합을 사용하여, 매일 투여량으로서 1일당 약 0.1 내지 100 mg/kg, 예컨대 약 0.5, 0.9, 1.0, 1.1, 1.5, 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, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 mg/kg의 양으로 제공될 수 있다.

- [0426] 고정 단위 용량, 예를 들어, 50, 100, 200, 500, 또는 1000 mg이 또한 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용량은 환자의 표면적에 기초하며, 예를 들어, 500, 400, 300, 250, 200, 또는 100 mg/m²이다. 투여량은 또한 질환에 따라 달라질 수 있다. MM을 치료하기 위해 일반적으로 1 내지 8회 용량, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8회의 용량이 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20회 이상의 용량이 투여될 수 있다.
- [0427] 항-CD38 항체는 유지 요법으로서, 예컨대 6 개월 이상의 기간 동안 주 1회 투여될 수 있다.
- [0428] 소정 실시형태에서, 약 1,800 mg의 항-CD38 항체(예: 다라투무맙) 및 약 30,000 U의 히알루로니다제(예: rHuPH20 재조합 히알루로니다제)를 포함하는 약제학적 조성물은 28일 주기로, 1주기 동안 매주, 2 내지 5주기 동안 2주마다, 그리고 그 후 4주마다 1회 투여된다.
- [0429] 특정 실시형태에서, 약 1,800 mg의 항-CD38 항체(예: 다라투무맙) 및 약 30,000 U의 히알루로니다제(예: rHuPH20 재조합 히알루로니다제)를 포함하는 약제학적 조성물은 28일 주기로, 1주기 동안 매주 1회(예: 1, 8, 15 및 22일차에), 2 내지 5주기 동안 2주마다(예: 1일 및 15일차) 그리고 그 후 4주마다(예: 1일차) 투여된다.
- [0430] 일부 실시형태에서, 방법의 투여 요법은 대상체에 의한 코르티코스테로이드 사용의 감소, 제거 또는 감소 및 제거를 초래한다.
- [0431] **코르티코스테로이드 감량**
- [0432] 일 양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체 및 코르티코스테로이드를 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양(예: MM과 같은 CD38-양성 혈액 악성종양)을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 투여 요법은 대상체에 대한 코르티코스테로이드 투여의 감소, 제거, 또는 감소 후 제거를 포함한다.
- [0433] 항-CD38 항체는 본 명세서에 기술된 항-CD38 항체 중 어느 하나일 수 있다.
- [0434] 코르티코스테로이드의 비제한적인 예에는 베타메타손, 코르티솔, 코르티손, 텍사메타손, 글루코코르티코이드, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론(MP), 프레드니솔론, 프레드니손 및 트리암시놀론이 포함된다. 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 부신 피질에서 생성되거나 합성적으로 생성되는 스테로이드 호르몬의 부류를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 이로 이루어진다.
- [0435] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 항-CD38 항체의 투여(예: 피하 투여)와 동시에 투여된다.
- [0436] 코르티코스테로이드는 당업계에 알려진 임의의 적합한 방법에 의해 투여될 수 있다.
- [0437] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 경구 투여된다.
- [0438] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 비경구 투여된다.
- [0439] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 항-CD38 항체의 투여와 동시에 재투여된다.
- [0440] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 항-CD38 항체의 투여에 후속하여(예를 들어, 직후에) 재투여된다.
- [0441] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 항-CD38 항체의 투여 후 약 1분 내지 약 15분 후에 재투여된다.
- [0442] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 항-CD38 항체의 투여 후 약 0.5시간 내지 약 10시간, 예를 들어 항-CD38 항체의 투여 후 약 1 내지 10, 2 내지 10, 4 내지 10, 6 내지 10 또는 7 내지 10시간 후에 재투여된다.
- [0443] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 항-CD38 항체의 투여 후 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10시간 후에 재투여된다.
- [0444] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체의 투여 전에 투여되는 코르티코스테로이드와 항-CD38 항체의 투여에 후속하여 재투여되는 코르티코스테로이드는 동일하다.
- [0445] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체의 투여 전에 투여되는 코르티코스테로이드와 항-CD38 항체의 투여에 후속하여 재투여되는 코르티코스테로이드는 상이하다.
- [0446] 일부 실시형태에서, 프레드니손은 항-CD38 항체를 피하 투여하기 약 1시간 내지 약 2시간 전에 경구 투여되고, 항-CD38 항체의 투여 후 약 7 내지 9시간 후에 경구 재투여된다.

- [0447] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체는 28일 주기 동안 매주, 2주마다 또는 4주마다 1회 투여된다. 소정 실시형태에서, 항-CD38 항체는 1주기 동안 매주, 2 내지 5주기 동안 2주마다, 그리고 이후 4주마다 1회 투여된다.
- [0448] 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 코르티코스테로이드는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 적어도 약 20%만큼 감소하고, 예를 들어, (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%만큼 감소한다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 코르티코스테로이드는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 적어도 약 20 내지 95%만큼 감소하고, 예를 들어, (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 25 내지 95%, 25 내지 90%, 30 내지 90%, 30 내지 85%, 35 내지 85%, 35 내지 80%, 40 내지 80%, 40 내지 75%, 45 내지 75%, 45 내지 70%, 50 내지 70%, 55 내지 65% 또는 55 내지 60%만큼 감소한다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 코르티코스테로이드는 약 60%만큼 감소한다. 소정 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 제거된다. 특정 실시형태에서, 대상체에게 투여된 코르티코스테로이드는 28일 치료 주기 동안 약 60%만큼 감소된 후 제거된다.
- [0449] 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 코르티코스테로이드는 28일 치료 주기 동안 적어도 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회 투여된 후 제거된다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 코르티코스테로이드는 28일 치료 주기 동안 1회 투여된 후 제거된다.
- [0450] 일부 실시형태에서, 방법은 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0451] a) 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 히알루로니다제를 피하 투여하는 단계; 및
- [0452] b) 1일차에 약 20 mg 전용량 코르티코스테로이드를 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.
- [0453] 일부 실시형태에서, 방법은 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0454] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 rHuPH20 히알루로니다제를 투여하는 단계;
- [0455] 1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0456] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0457] 8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 및
- [0458] 8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0459] 일부 실시형태에서, 방법은 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0460] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 히알루로니다제를 투여하는 단계;
- [0461] 1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0462] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0463] 8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0464] 8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0465] 15일차에 약 30 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 및
- [0466] 15일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0467] 또 다른 양태에서, 본 발명은 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양의 치료가 필요한 대상체에게 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0468] a) 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U를 투여하는 단계; 및
- [0469] b) 1일차에 약 20 mg(또는 등가물) 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0470] 또 다른 양태에서, 본 발명은 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양의 치료

가 필요한 대상체에게 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 요법은 28일 주기 중,

- [0471] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 rHuPH20 히알루로니다제를 투여하는 단계;
- [0472] 1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0473] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0474] 8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 및
- [0475] 8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0476] 또 다른 양태에서, 본 발명은 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양의 치료가 필요한 대상체에게 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0477] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 히알루로니다제를 투여하는 단계;
- [0478] 1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0479] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0480] 8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0481] 8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0482] 15일차에 약 30 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 및
- [0483] 15일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0484] *텍사메타손*
- [0485] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손을 포함하거나 이로 본질적으로 이루어지거나 이로 이루어진다. 텍사메타손은 상표명 DECARON[®]으로 시판된다.
- [0486] 다라투무맙은 텍사메타손과 병용하여 다발성 골수종 또는 경쇄 아밀로이드증이 있는 성인 환자의 치료에 사용된다. "와 병용하여"는 둘 이상의 치료제가 대상체에게 혼합물 상태로 함께 투여되거나, 단제(single agent)로서 동시에 투여되거나, 또는 단제로서 임의의 순서로 순차적으로 투여됨을 의미한다. 예를 들어, 자가유래 줄기 세포 이식에 부적격한 새로 진단받은 다발성 골수종 환자에서, 그리고 하나 이상의 이전 요법을 받은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 갖는 환자에서 레날리도미드 및 텍사메타손과 병용하여; 자가유래 줄기 세포 이식에 적절한 새로 진단된 다발성 골수종 환자에서 보르테조미드, 탈리도미드, 및 텍사메타손과 병용하여; 1가지 이상의 이전 요법을 받은 다발성 골수종 환자에서 보르테조미드 및 텍사메타손과 병용하여; 1 내지 3가지의 이전 요법을 받은 다발성 골수종 환자에서 카르필조미드 및 텍사메타손과 병용하여; 레날리도마이드와 프로테아좀 억제제를 포함하여 2가지 이상의 이전 요법을 받은 다발성 골수종 환자에서 포말리도마이드 및 텍사메타손과 병용하여; 그리고 새로 진단된 경쇄 아밀로이드증 환자에서 보르테조미드, 사이클로포스파마이드, 텍사메타손과 병용하여. 다라투무맙과 텍사메타손 병용에 관한 추가의 정보는, 예를 들어, DARZALEX[®]에 대한 처방 정보 제품 설명서 (www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX-pi.pdf)에서 확인할 수 있으며, 이는 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0487] 일부 실시형태에서, 대상체에게 (예를 들어, 경구 또는 정맥내로) 투여된 텍사메타손은 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 적어도 약 20%만큼 감소되고, 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 텍사메타손은 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 20 내지 95%만큼 감소되고, 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 25 내지 95%, 25 내지 90%, 30 내지 90%, 30 내지 85%, 35 내지 85%, 35 내지 80%, 40 내지 80%, 40 내지 75%, 45 내지 75%, 45 내지 70%, 50 내지 70%, 55 내지 65% 또는 55 내지 60%만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 텍사메타손은 적어도 약 60% 감소된다. 소정 실시형태에서, 텍사메타손은 제거된다. 특정 실시형태에서, 대상체에게 투여된 텍사메타손은 28일 치료 주기 동안 약 적어도 60%만큼 감소된 후 제거된다.
- [0488] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여(예를 들어, DARZALEX FASPRO[®] 투여) 이전의 텍사메타손 투여가 감소된

다.

- [0489] 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 텍사메타손은 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 20 mg(또는 등가물) 미만, 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 mg(또는 등가물) 미만이다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 텍사메타손은 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 0 내지 20 mg(또는 등가량), 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 0 내지 19, 1 내지 19, 1 내지 18, 2 내지 18, 2 내지 17, 3 내지 17, 3 내지 16, 4 내지 16, 4 내지 15, 5 내지 15, 5 내지 14, 6 내지 14, 6 내지 13, 7 내지 13, 7 내지 12, 8 내지 12, 8 내지 11, 9 내지 11 또는 9 내지 10 mg(또는 등가물)이다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 텍사메타손은 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 8 mg(또는 등가물) 미만이다. 소정 실시형태에서, 텍사메타손은 제거된다. 특정 실시형태에서, 대상체에게 투여된 텍사메타손은 28일 치료 주기 동안 약 8 mg(또는 등가물) 미만 감소된 후 제거된다.
- [0490] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여(예를 들어, DARZALEX FASPRO® 투여) 이후 텍사메타손 투여가 감소된다.
- [0491] 일부 실시형태에서, 방법은 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0492] a) 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다제를 피하 투여하는 단계; 및
- [0493] b) 1일차에 약 20 mg(또는 등가물) 전용량 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0494] 또 다른 양태에서, 본 발명은 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양의 치료가 필요한 대상체에게 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0495] a) 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U를 투여하는 단계; 및
- [0496] b) 1일차에 약 20 mg(또는 등가물) 전용량 텍사메타손을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0497] 메틸프레드니솔론(MP)
- [0498] 일 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 메틸프레드니솔론(MP)이다. 약물 투여 전 또는 투여 후 MP 투여에 대해서는 예를 들어 DARZALEX®의 처방 정보 제품 삽입물을 참조한다.
- [0499] 일부 실시형태에서, 대상체에게 (예를 들어, 경구 또는 정맥내로) 투여된 MP는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 적어도 약 20%만큼 감소되고, 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 MP는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 20 내지 95%만큼 감소되고, 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 25 내지 95%, 25 내지 90%, 30 내지 90%, 30 내지 85%, 35 내지 85%, 35 내지 80%, 40 내지 80%, 40 내지 75%, 45 내지 75%, 45 내지 70%, 50 내지 70%, 55 내지 65% 또는 55 내지 60% 약 25 내지 95%, 25 내지 90%, 30 내지 90%만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 MP는 적어도 약 60%만큼 감소된다. 소정 실시형태에서, MP는 제거된다. 특정 실시형태에서, 대상체에게 투여된 MP는 28일 치료 주기 동안 약 적어도 60%만큼 감소된 후 제거된다.
- [0500] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여(예를 들어, DARZALEX FASPRO® 투여) 이전의 MP 투여가 감소된다.
- [0501] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 MP는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 100 mg(또는 등가물) 미만, 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 90, 80, 70, 60, 50, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1 mg(또는 등가물) 미만이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 MP는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 0 내지 100 mg(또는 등가물), 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 0 내지 90, 1 내지 90, 1 내지 80, 2 내지 80, 2 내지 70, 3 내지 70, 3 내지 60, 4 내지 60, 4 내지 50, 5 내지 50, 5 내지 40, 10 내지 40, 10 내지 35, 15 내지 35, 15 내지 30, 20 내지 30 또는 20 내지 25 mg(또는 등가물)이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 MP는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 40 mg(또는 등가물) 미만이다. 소정 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 MP는 제거된다. 특정 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 MP는 28일 치료 주기 동안 약 40 mg(또는 등가물) 미만인 후 제거된다.
- [0502] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 MP는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 60 mg(또는 등가물) 미만, 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15,

10, 5, 4, 3, 2 또는 1 mg(또는 등가물) 미만이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 MP는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 0 내지 60 mg(또는 등가물), 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 0 내지 55, 1 내지 55, 1 내지 50, 2 내지 50, 2 내지 45, 3 내지 45, 3 내지 40, 4 내지 40, 4 내지 35, 5 내지 35, 5 내지 30, 10 내지 30, 10 내지 25, 15 내지 25 또는 15 내지 20 mg(또는 등가물)이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 MP는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 24 mg(또는 등가물) 미만이다. 소정 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 MP는 제거된다. 특정 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 MP는 28일 치료 주기 동안 약 24 mg(또는 등가물) 미만인 후 제거된다.

[0503] 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 MP는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 30 mg(또는 등가물) 미만, 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 25, 20, 18, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 or 1 mg(또는 등가물) 미만이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 MP는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 0 내지 30 mg(또는 등가물), 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 0 내지 25, 1 내지 25, 1 내지 20, 2 내지 20, 2 내지 18, 3 내지 18, 3 내지 15, 4 내지 15, 4 내지 10, 5 내지 10, 5 내지 9, 6 내지 9, 6 내지 8 또는 7 내지 8 mg(또는 등가물)이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 MP는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 12 mg(또는 등가물) 미만이다. 소정 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 MP는 제거된다. 특정 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 MP는 28일 치료 주기 동안 약 12 mg(또는 등가물) 미만인 후 제거된다.

[0504] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여(예를 들어, DARZALEX FASPRO® 투여) 이후 MP 투여가 감소된다.

[0505] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 이후 대상체에게 투여된 MP는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 20 mg(또는 등가물) 미만, 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 mg(또는 등가물) 미만이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 이후 대상체에게 투여된 MP는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 0 내지 20 mg(또는 등가물), 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 0 내지 19, 1 내지 19, 1 내지 18, 2 내지 18, 2 내지 17, 3 내지 17, 3 내지 16, 4 내지 16, 4 내지 15, 5 내지 15, 5 내지 14, 6 내지 14, 6 내지 13, 7 내지 13, 7 내지 12, 8 내지 12, 8 내지 11, 9 내지 11 또는 9 내지 10 mg(또는 등가물)이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 이후 대상체에게 투여된 MP는 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 8 mg(또는 등가물) 미만이다. 소정 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 이후 대상체에게 투여된 MP는 제거된다. 특정 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 이후 대상체에게 투여된 MP는 28일 치료 주기 동안 약 8 mg(또는 등가물) 미만인 후 제거된다.

[0506] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전 MP 투여 및 항-CD38 항체 투여 후 MP 투여가 둘 다 감소된다.

[0507] 일부 실시형태에서, 방법은 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중,

[0508] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 rHuPH20 히알루로니다제를 투여하는 단계;

[0509] 1일차에 약 100 mg 전용량 MP를 투여하는 단계;

[0510] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 MP를 투여하는 단계;

[0511] 8일차에 약 60 mg 전용량 MP를 투여하는 단계; 및

[0512] 8일차에 약 20 mg 후용량 MP를 투여하는 단계를 포함한다.

[0513] 일부 실시형태에서, 방법은 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중,

[0514] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다아제를 피하 투여하는 단계;

[0515] 1일차에 약 100 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;

[0516] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계;

[0517] 8일차에 약 60 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;

- [0518] 8일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계;
- [0519] 15일차에 약 30 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계; 및
- [0520] 15일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계를 포함한다.
- [0521] 프레드니손
- [0522] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손이다.
- [0523] 다라투무맙은 텍사메타손과 병용하여 다발성 골수종이 있는 성인 환자의 치료에 적용된다. 예를 들어, 자가유래 줄기 세포 이식에 부적절한 새로 진단된 환자에서 보르테조미, 멜팔란, 및 프레드니손과 병용하여. 다라투무맙과 프레드니손의 병용에 관한 추가의 정보는, 예를 들어, DARZALEX[®]에 대한 처방 정보 제품 삽입물에서 확인할 수 있다.
- [0524] 일부 실시형태에서, 대상체에게 (예를 들어, 경구로) 투여된 프레드니손은 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 적어도 약 20%만큼 감소, 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 (예를 들어, 경구로) 투여된 프레드니손은 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 적어도 약 20% 내지 95%만큼 감소, 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 25 내지 95%, 25 내지 90%, 30 내지 90%, 30 내지 85%, 35 내지 85%, 35 내지 80%, 40 내지 80%, 40 내지 75%, 45 내지 75%, 45 내지 70%, 50 내지 70%, 55 내지 65% 또는 55 내지 60%만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 프레드니손은 적어도 약 60%만큼 감소된다. 소정 실시형태에서, 대상체에게 투여된 프레드니손은 제거된다. 특정 실시형태에서, 대상체에게 투여된 프레드니손은 28일 치료 주기 동안 약 적어도 60%만큼 감소된 후 제거된다.
- [0525] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여(예를 들어, DARZALEX FASPRO[®] 투여) 이후 프레드니손 투여가 감소된다.
- [0526] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 이후 대상체에게 투여된 프레드니손은 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 60 mg/m²(또는 등가물) 미만, 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1 mg/m²(또는 등가물) 미만이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 이후 대상체에게 투여된 프레드니손은 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 0 내지 60 mg/m²(또는 등가물), 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 0 내지 55, 1 내지 55, 1 내지 50, 2 내지 50, 2 내지 45, 3 내지 45, 3 내지 40, 4 내지 40, 4 내지 35, 5 내지 35, 5 내지 30, 10 내지 30, 10 내지 25, 15 내지 25 또는 15 내지 20 mg/m²(또는 등가물)이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 이후 대상체에게 투여된 프레드니손은 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 24 mg/m²(또는 등가물) 미만이다. 소정 실시형태에서, 대상체에게 투여된 프레드니손은 제거된다. 특정 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 이후 대상체에게 투여된 프레드니손은 28일 치료 주기 동안 약 24 mg/m²(또는 등가물) 미만인 후 제거된다.
- [0527] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여(예를 들어, DARZALEX FASPRO[®] 투여) 전에 프레드니손 투여가 감소된다.
- [0528] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 프레드니손은 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 60 mg/m²(또는 등가물) 미만, 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1 mg/m²(또는 등가물) 미만이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 프레드니손은 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 0 내지 60 mg/m²(또는 등가물), 예를 들어 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 0 내지 55, 1 내지 55, 1 내지 50, 2 내지 50, 2 내지 45, 3 내지 45, 3 내지 40, 4 내지 40, 4 내지 35, 5 내지 35, 5 내지 30, 10 내지 30, 10 내지 25, 15 내지 25 또는 15 내지 20 mg/m²(또는 등가물)이다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 프레드니손은 (예를 들어, 28일 치료 주기 동안) 약 24 mg/m²(또는 등가물) 미만이다. 소정 실시형태에서, 프레드니손은 제거된다. 특정 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전에 대상체에게 투여된 프레드니손은 28일 치료 주기 동안 약 24 mg/m²(또는 등가물) 미만이고 이후 제거된다.
- [0529] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 투여 전 프레드니손 투여 및 항-CD38 항체 투여 이후 프레드니손 투여가 둘

다 감소된다.

[0530] "코르티손-부제" 치료

- [0531] 또 다른 양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 코르티코스테로이드를 병용하지 않고 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0532] 또 다른 양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체 및 <math><2.0\text{ mg/kg/일}</math> 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0533] 또 다른 양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 질병 조절 또는 완전 관해는 $\leq 2.0\text{ mg/kg/일}$ 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량에서 달성 및/또는 유지된다.
- [0534] 코르티코스테로이드의 비제한적인 예에는 베타메타손, 코르티솔, 코르티손, 텍사메타손, 글루코코르티코이드, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론(MP), 프레드니솔론, 프레드니손 및 트리암시놀론이 포함된다. 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 부신 피질에서 생성되거나 합성적으로 생성되는 스테로이드 호르몬의 부류를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손을 포함하거나, 본질적으로 이루어지거나, 이로 이루어진다.
- [0535] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드 용량은 약 2.0, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1.0, 0.8, 0.5, 0.2, 0.1, 0.08, 0.05, 0.02, 0.01, 0.008, 0.005, 0.002 or 0.001 mg/kg/일 또는 등가물 미만이다.
- [0536] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드 용량은 약 2.0, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1.0, 0.8, 0.5, 0.2, 0.1, 0.08, 0.05, 0.02, 0.01, 0.008, 0.005, 0.002 or 0.001 mg/m²/일 또는 등가물 미만이다.
- [0537] 일부 실시형태에서, 방법은 대상체에게 이전 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 이전 요법은 28일 주기를 갖는다.
- [0538] 일부 실시형태에서, 이전 요법은 28일 주기 중,
- [0539] a) 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다제를 피하 투여하는 단계; 및
- [0540] b) 1일차에 약 20 mg 전용량 텍사메타손을 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 28일 주기를 가진다.
- [0541] 소정 실시형태에서, 이전 요법은 28일 주기 중,
- [0542] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다아제를 피하 투여하는 단계;
- [0543] 1일차에 약 100 mg 전용량 메틸프레드니솔론(MP)을 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;
- [0544] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계;
- [0545] 8일차에 약 60 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계; 및
- [0546] 8일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계를 포함하는 28일 주기를 가진다.
- [0547] 특정 실시형태에서, 이전 요법은 28일 주기 중,
- [0548] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다아제를 피하 투여하는 단계;
- [0549] 1일차에 약 100 mg 전용량 메틸프레드니솔론(MP)을 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;
- [0550] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계;
- [0551] 8일차에 약 60 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;

- [0552] 8일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계;
- [0553] 15일차에 약 30 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계; 및
- [0554] 15일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계를 포함하는 28일 주기를 가진다.
- [0555] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 항-CD38 항체의 투여(예를 들어, 피하 투여) 전(예를 들어, 직전)에 투여된다.
- [0556] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 항-CD38 항체의 투여 전 약 1분 내지 약 5시간 전에, 예를 들어 항-CD38 항체의 투여(예를 들어, 피하 투여) 전 약 1 내지 15분, 5 내지 15분, 10 내지 15분, 0.5 내지 5시간, 0.5 내지 4시간, 1 내지 4시간 또는 1 내지 2시간 전에 투여된다. 소정 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 항-CD38 항체의 투여(예를 들어, 피하 투여) 전 약 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5시간 전에 투여된다.
- [0557] 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 프레드니손은 이전 요법에서 항-CD38 항체를 투여(예를 들어, 피하 투여)한 다음날 투여된다.
- [0558] **혈액 악성종양**
- [0559] 일부 실시형태에서, 혈액 악성종양은 CD38-양성 혈액 악성종양이다. "CD38-양성 혈액 악성종양"은 백혈병, 림프종, 및 골수종을 포함하는 CD38을 발현하는 종양 세포의 존재를 특징으로 하는 혈액 악성종양을 지칭한다. 그러한 CD38-양성 혈액 악성종양의 비제한적 예는 전구체 B 세포 림프아구성 백혈병/림프종 및 B 세포 비-호지킨 림프종, 급성 전골수구성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 및 성숙 B 세포 신생물, 예컨대 B 세포 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL), B 세포 급성 림프구성 백혈병, B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포 림프종, 외부 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 예를 들어, 저-등급, 중간-등급, 및 고-등급 FL, 피부 여포 중심 림프종, 변연부 B 세포 림프종(MALT 유형, 결절 및 비장 유형), 털세포 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 버킷 림프종(BL), 형질세포종, 다발성 골수종, 형질 세포 백혈병, 이식-후 림프증식성 장애, 경쇄 아밀로이드증, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 형질 세포 백혈병, 및 역형성 거대-세포 림프종(ALCL)을 포함한다.
- [0560] 일부 실시형태에서, CD38-양성 혈액 악성종양은 형질 세포 질환이다. 일부 실시형태에서, CD38-양성 혈액 악성종양은 다발성 골수종(MM), 급성 림프구성 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 외부 세포 림프종, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 무증상 다발성 골수종(SMM) 또는 이들의 조합. 소정 실시형태에서, 형질 세포 질환은 경쇄 아밀로이드증, MM 또는 발덴스트롬 거대글로불린혈증이다.
- [0561] 특정 실시형태에서, 형질 세포 질환은 MM이다. 일부 실시형태에서, MM은 경쇄 MM(LCMM), 비분비성 MM(NSMM), 고립성 형질세포종(SP), 골수외 형질세포종(EMP), 의미 불명 단클론 감마병증(MGUS), 무증상 MM(SMM), 면역글로불린 D MM(IgD) MM 또는 면역글로불린 E(IgE) MM, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, MM은 새로 진단된 MM(NDM)이다. 일부 실시형태에서, MM은 재발성 또는 불응성 MM(RRMM)이다.
- [0562] 일부 실시형태에서, 혈액 악성종양은 혈액 악성종양이다. "암"이라는 용어는 신체 일부에서 세포의 조절되지 않는 분열로 인해 발생하는 질병을 의미한다.
- [0563] **추가 치료제**
- [0564] 일부 실시형태에서, 방법은 하나 이상의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0565] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 및 하나 이상의 추가 치료제는 동시에 투여된다. 다른 실시형태에서, 항-CD38 항체 및 하나 이상의 추가 치료제는 별도로(예를 들어, 순차적으로) 투여된다.
- [0566] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포(CAR-T 세포), CAR을 발현하는 자연 살해 세포(CAR-NK 세포), CAR을 발현하는 대식세포(CAR-M 세포), 화학요법제, 이중특이성 항체, 면역 관문 억제제, T 세포 재지향인자, 방사선 요법, 수술, 표준 치료 약물 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0567] *키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포(CAR-T 세포)*
- [0568] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포(CAR-T 세포)를 포함한다. CAR T 세포는 국제 출원 번호 PCT/IB2018/001619호에 설명되어 있으며, 그 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

- [0569] 일부 실시형태에서, CAR은 세포의 항원 결합 도메인, 막형단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0570] 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 T 세포 표면 당단백질 CD3 제타 사슬 성분을 포함한다.
- [0571] 일부 실시형태에서, 세포의 항원 결합 도메인은 G-단백질 결합 수용체 패밀리의 C 그룹 5 구성원 D(GPRC5D)에 결합한다. 용어 "G-단백질 결합 수용체 패밀리의 C 그룹 5 구성원 D" 및 "GPRC5D"는 구체적으로, 예를 들어 GenBank 수탁 번호 BC069341, NCBI 참조 서열: NP_061124.1, 및 UniProtKB/Swiss-Prot 수탁 번호 Q9NZD1에 기재된 바와 같은 인간 GPRC5D 단백질을 포함한다(또한 문헌[Bräuner-Osborne et al., Biochim Biophys Acta. 1518(3):237-48 (2001)]을 참조). 용어 "GPRC5D"는 전장 야생형 인간 GPRC5D의 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실 및 스플라이스 변이체를 포함하는 단백질을 포함한다. 용어 "GPRC5D"은 또한, GPRC5D 아미노산 서열의 번역후 변형을 포함한다. 번역후 변형은 N- 및 O-연결된 글리코실화를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0572] 일부 실시형태에서, 세포의 항원 결합 도메인은 GPRC5D 및 CD3에 결합한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 항-GPRC5D CAR-T 및 항-GPRC5D CAR-NK, 또는 이들의 조합을 포함한다. GPRC5D를 표적으로 하는 CAR의 비제한적인 예는 W02016090312호 및 W02020148677호에서 찾을 수 있으며, 그 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0573] 일부 실시형태에서, 세포의 항원 결합 도메인은 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 결합한다. 인간 및 무린 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스(예를 들어, GenBank, UniProt 및 Swiss-Prot)에서 찾을 수 있다. 예를 들어, UniProt/Swiss-Prot Accession Nos. Q02223 (인간 BCMA) 및 O88472 (무린 BCMA)을 참조한다.
- [0574] 일부 실시형태에서, 세포의 항원 결합 도메인은 BCMA 및 CD3에 결합한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 항-BCMA CAR-T 및/또는 항-BCMA CAR-NK, 또는 이들의 조합을 포함한다. BCMA를 표적으로 하는 CAR의 비제한적인 예는 W02013154760호, W02016014789호, W02016094304호, W02017025038호 및 W02018028647호에서 찾을 수 있으며, 이들의 내용은 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다.
- [0575] *T 세포 제지항인자*
- [0576] 일부 실시형태에서, T 세포 제지항인자는 가용성 이중특이성 항체(bsAb) 또는 막 고정 키메라 항원 수용체, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0577] 일부 실시형태에서, 가용성 이중특이성 항체는 GPRC5D 및 CD3에 결합한다. GPRC5D 및 CD3에 결합하는 이중특이성 항원 결합 분자의 비제한적 예는 W02018017786호에서 찾을 수 있으며, 이의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0578] 일부 실시형태에서, 가용성 이중특이성 항체는 BCMA 및 CD3와 결합한다. BCMA 및 CD3에 결합하는 이중특이성 항원 결합 분자의 비제한적 예는 W02017031104호에서 찾을 수 있으며, 이의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0579] *면역 관문 억제제*
- [0580] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 면역 관문 억제제를 포함한다.
- [0581] 일부 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-LAG3 항체, 항-TIM3 항체, 또는 항-CTLA-4 항체이다.
- [0582] 일부 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 항-PD-1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는
- [0583] a) 각각 서열 번호 23 및 서열 번호 24;
- [0584] b) 각각 서열 번호 25 및 서열 번호 26;
- [0585] c) 각각 서열 번호 33 및 서열 번호 34; 또는
- [0586] d) 각각 서열 번호 35 및 서열 번호 36의 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0587] 일부 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는
- [0588] a) 각각 서열 번호 27 및 서열 번호 28;
- [0589] b) 각각 서열 번호 29 및 서열 번호 30; 또는

- [0590] c) 각각 서열 번호 31 및 서열 번호 32의 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0591] 일부 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 항-PD-L2 항체이다.
- [0592] 일부 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 항-LAG3 항체이다. 항-LAG-3 항체의 비제한적인 예는 국제 특허 출원 공개 WO 2010/019570호에 기재된 것들을 포함한다.
- [0593] 일부 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 항-TIM-3 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIM-3 항체는
- [0594] a) 각각 서열 번호 37 및 서열 번호 38; 또는
- [0595] b) 각각 서열 번호 39 및 서열 번호 40의 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0596] 일부 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 항-CTLA-4 항체이다. 항-CTLA-4 항체의 비제한적인 예는 이필리무맙이다.
- [0597] 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PD-L2, 항-LAG3, 항-TIM3, 및 항-CTLA-4 항체는 새로 생성될 수 있다.
- [0598] 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 및 면역 관문 억제제는 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-CD38 항체 및 면역 관문 억제제는 순차적으로 또는 별도로 투여된다.
- [0599] 조혈 줄기 세포 이식(HSCT)
- [0600] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 조혈 줄기 세포 이식(HSCT)을 포함한다. "조혈 줄기 세포 이식"은 골수(이 경우에는 골수 이식으로 알려짐), 혈액(예컨대 말초 혈액 및 체대 혈액), 또는 양수로부터 유래된 혈액 줄기 세포의 이식이다. "조혈 줄기 세포 이식을 받는다"는 환자가 HSCT를 이미 받았거나, 받고 있거나, 받을 것임을 의미한다.
- [0601] 일부 실시형태에서, HSCT는 동종이계이다. 일부 실시형태에서, HSCT는 자가유래 또는 동계이다(즉, 공여자는 쌍둥이임). 자가 HSCT는 대상체로부터의 HSC의 추출 및 채취된 HSC의 동결을 포함한다. 골수제거(myeloablation) 후에, 대상체의 저장된 HSC를 대상체 내로 이식한다. 동종이계 HSCT는 대상체와 매칭되는 HLA 유형을 갖는 동종이계 HSC 공여자로부터 얻어진 HSC를 수반한다.
- [0602] 일부 실시형태에서, 대상체는 HSCT 전에 화학요법 및/또는 방사선 요법을 완료하였다.
- [0603] 환자는 이식 전에 환자의 조혈 세포의 일부 또는 전부를 근절하기 위하여 HSCT 전에 화학요법 및/또는 방사선 요법으로 치료될 수 있다(이른바 이식전 준비(pre-transplant preparation)). 환자는 또한 동종이계 HSCT의 경우에 면역억제제로 치료될 수 있다. 예시적인 이식-전 준비 요법은 고-용량 멜팔란이다(예를 들어, 문헌 [Skinner *et al.*, Ann. Intern. Med. 140:85-93 (2004)], 문헌[Gertz *et al.*, Bone Marrow Transplant 34:1025-31 (2004)], 문헌[Perfetti *et al.*, Haematologica 91:1635-43 (2006)] 참조). 이식-전 치료에 사용될 수 있는 방사선 요법은 이 분야에 일반적으로 알려진 프로토콜에 따라 실행될 수 있다. 방사선 요법은 항-CD38 항체와 동시에, 순차적으로, 또는 별도로 제공될 수 있다.
- [0604] e. 방사선 요법
- [0605] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 방사선 요법, 수술, 또는 이들의 조합의 형태를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 방사선 요법의 비제한적인 예는 외부 빔 방사, 세기 조절 방사선 요법(intensity modulated radiation therapy, IMRT), 집중 방사(focused radiation), 및 Gamma Knife, Cyberknife, 리낙(Linac), 및 조직내 방사(interstitial radiation)(예를 들어, 이식된 방사성 시드, GliaSite 별론)를 포함하는 임의의 형태의 방사선 수술을 포함한다.
- [0606] 사용될 수 있는 집중 방사 방법에는 정위적 방사선 수술(stereotactic radiosurgery), 분할 정위적 방사선 수술(fractionated stereotactic radiosurgery) 및 세기-조절 방사선 요법(IMRT)이 포함된다. 정위적 방사선 수술은 주위 비종양성 정상 조직을 피하면서 종양성 조직, 예를 들어, 뇌 종양으로의 방사선의 정밀한 전달을 수반한다는 것이 명백하다. 정위적 방사선 수술을 사용하여 적용되는 방사선의 선량은 전형적으로 1 Gy 내지 약 30 Gy로 변동될 수 있고, 예를 들어 1 내지 5, 10, 15, 20, 25, 최대 30 Gy 선량을 포함한 중간 범위를 포함할 수 있다. 비침습적 고정 장치로 인해, 정위적 방사선은 단회 치료로 전달될 필요는 없다. 치료 계획은 신뢰성 있게 매일(day-to-day) 중복될 수 있으며, 그림으로써 전달되는 방사선의 다회 분할 선량을 가능하게 한다. 시간 경과에 따라 종양을 치료하는 데 사용되는 경우, 이러한 방사선 수술은 "분할 정위적 방사선 수술" 또는 FSR로 지칭된다. 대조적으로, 정위적 방사선 수술은 1회(one-session) 치료를 지칭한다. 분할 정위적 방사선 수술은

높은 치료 비율(therapeutic ratio), 즉 종양 세포의 높은 사멸률 및 정상 조직에 대한 낮은 효과를 유발할 수 있다. 종양 및 정상 조직은 다회의 더 작은 선량의 방사선과 대비하여 높은 단회 선량의 방사선에 대해 상이하게 반응한다. 단회의 큰 선량의 방사선은 수회의 더 작은 선량의 방사선보다 더 많은 정상 조직을 치사시킬 수 있다. 따라서, 다회의 더 작은 선량의 방사선은 정상 조직은 그대로 두면서 더 많은 종양 세포를 치사시킬 수 있다. 분할 정위적 방사를 사용하여 적용되는 방사선의 선량은 1 Gy 내지 약 50 Gy 범위로 변동될 수 있고, 예를 들어 1 내지 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 최대 50 Gy 저분할(hypofractionated) 선량을 포함한 중간 범위를 포함할 수 있다. 세기-변조 방사선 요법(IMRT)이 또한 사용될 수 있다. IMRT는, 컴퓨터-제어 선형 가속기를 사용하여 악성 종양 또는 종양 내의 특이적 영역에 정밀한 방사선 용량을 전달하는 고-정밀도 3-차원 입체조형 방사선 요법(3DCRT)의 선진 방식이다. 3DCRT에서, 각각의 방사선 빔의 프로파일은 다엽 시준기(MLC)를 사용하여 빔 방향상(beam's eye view, BEV)으로부터의 표적의 프로파일에 적합되도록 형상화됨으로써, 다수의 빔을 생성한다. IMRT는 다수의 작은 부피에서 방사선 빔의 세기를 조절함으로써 방사 선량이 종양의 3차원(3-D) 형상에 더 정확하게 정합될 수 있게 한다. 따라서, IMRT는 주위의 정상 중요 구조에 대해서는 선량을 최소화하면서, 더 높은 방사 선량이 종양 내의 영역에 집중될 수 있게 한다. IMRT는 예를 들어, 종양이 척수 또는 주요 기관 또는 혈관과 같은 취약한 구조 주위를 둘러싸고 있을 때, 치료 용량을 오목한 종양 형상에 정합하는 능력을 개선한다.

[0607] **대상체**

[0608] 용어 "대상체"와 "환자"는 본 명세서에서 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. "이를 필요로 하는 환자" 또는 "이를 필요로 하는 대상체"는 질병으로 진단받았거나 이를 갖는 것으로 의심되는 포유류 대상체, 바람직하게는 인간을 지칭하며, 이들에게는 본 발명의 방법에 따라 항-CD38 항체가 투여될 것이거나 투여되었다. "이를 필요로 하는 환자" 또는 "이를 필요로 하는 대상체"는 원치 않는 생리학적 변화 또는 질병을 이미 갖는 대상체뿐만 아니라 생리학적 변화 또는 질병을 갖기 쉬운 대상체도 포함한다.

[0609] 일부 실시형태에서, 대상체는 18세 이상, 예를 들어 18세 내지 40세 미만, 18세 내지 45세 미만, 18세 내지 50세 미만, 18세 내지 55세 미만, 18세 내지 60세 미만, 18세 내지 65세 미만, 18세 내지 70세 미만, 18세 내지 75세 미만, 40세 내지 75세 미만, 45세 내지 75세 미만, 50세 내지 75세 미만, 55세 내지 75세 미만, 60세 내지 75세 미만, 65세 내지 75세 미만, 60세 내지 75세 미만, 40세 이상, 45세 이상, 50세 이상, 55세 이상, 60세 이상, 65세 이상, 70세 이상 또는 75세 이상이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 어린이이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 18세 이하, 예를 들어 0 내지 18세, 0 내지 12세, 0 내지 16세, 0 내지 17세, 2 내지 12세, 2 내지 16세, 2 내지 17세, 2 내지 18세, 3 내지 12세, 3 내지 16세, 3 내지 17세, 3 내지 18세, 4 내지 12세, 4 내지 16세, 4 내지 17세, 4 내지 18세, 6 내지 12세, 6 내지 16세, 6 내지 17세, 6 내지 18세, 9 내지 12세, 9 내지 16세, 9 내지 17세, 9 내지 18세, 12 내지 16세, 12 내지 17세 또는 12 내지 18세이다.

[0610] 일부 실시형태에서, 대상체는 I기(예를 들어, ISS I기) 다발성 골수종을 갖는다. 다른 실시형태에서, 대상체는 II기(예를 들어, ISS II기) 다발성 골수종을 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 대상체는 III기(예를 들어, ISS III기) 다발성 골수종을 갖는다.

[0611] 일부 실시형태에서, 대상체는 IgG 골수종을 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 IgA 골수종을 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 경쇄성 골수종을 갖는다.

[0612] 일부 실시형태에서, 대상체는 적어도 약 1개월 동안, 예를 들어 적어도 약 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 18개월, 2년, 30개월, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 11년, 12년, 13년, 14년, 15년, 16년, 17년, 18년, 19년 또는 20년 동안 다발성 골수종으로 진단받았다.

[0613] 일부 실시형태에서, 대상체는 적어도 1가지 치료법에 불응성이다. 소정 실시형태에서, 대상체는 1가지 이상의 이전 항골수종 요법, 예를 들어 적어도 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차 또는 8차의 이전 항골수종 요법을 받은 적이 있다. 소정 실시형태에서, 대상체는 2가지 이상의 이전의 항골수종 요법을 받은 적이 있다. 특정 실시형태에서, 2가지 이상의 이전의 항골수종 요법은 조혈 줄기 세포 이식(HSCT), 프로테아좀 억제제(PI), 면역조절 약물(IMiD), 유지 요법 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이전의 항골수종 요법은 프로테아좀 억제제 및 면역조절 약물을 포함한다.

[0614] 일부 실시형태에서, 조혈 줄기 세포 이식은 동종 줄기 세포 이식(ASCT)이다.

[0615] 일부 실시형태에서, 프로테아좀 억제제는 보르테오미프, 카르필조미프 또는 익사조미프이다. 소정 실시형태에서, 프로테아좀 억제제는 보르테오미프이다.

- [0616] 특정 실시형태에서, 면역조절제는 레날리도마이드이다.
- [0617] 일부 실시형태에서, 암은 표준 위험 세포유전학적 프로파일을 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 고위험 세포유전학적 프로파일을 갖는다. 세포유전학적 이상은 당업자에게 공지된 적합한 방법, 예를 들어 형광 제자리 혼성화 또는 핵형 시험에 기초하여 결정될 수 있다.
- [0618] 일부 실시형태에서, 대상체는 항-CD38 요법에 대해 경험이 없다(즉, 대상체는 항-CD38 요법을 투여받은 적이 없다).
- [0619] **효능**
- [0620] 본 발명의 실시형태에 따르면, 특정 치료 요법(예를 들어, 전용량 스테로이드 감량, 후용량 스테로이드 감량, 또는 둘 다)이 혈액 악성종양(예를 들어, RRMM)을 치료하는 데 효과적인 접근법인지 여부를 결정하기 위해 다양한 요인이 분석될 수 있다.
- [0621] 일부 실시형태에서, 방법은 다음을 초래한다:
- [0622] a) 혈청 M-단백질의 $\geq 50\%$ 감소 및 24시간 소변 M-단백질 $\geq 90\%$ 감소
- [0623] b) 혈청 M-단백질의 $\geq 50\%$ 감소 및 24시간 소변 M-단백질 < 200 mg/24시간으로의 감소;
- [0624] c) 관련된 FLC 수준과 관련되지 않은 FLC 수준 간의 차이 $\geq 50\%$ 감소;
- [0625] d) 골수 PC의 $\geq 50\%$ 감소;
- [0626] e) 연조직 형질세포종 크기의 $\geq 50\%$ 감소, 또는
- [0627] 이들의 조합.
- [0628] 일부 실시형태에서, 방법은 (예를 들어, 국제 골수종 실무 그룹(IMWG) 기준에 따라) 대상체에서 적어도 부분 반응(PR)을 유도한다. PR에 대한 IMWG 기준: 혈청 M-단백질이 50%(%) 이상 감소하고 24시간 소변 M-단백질이 $\geq 90\%$ 만큼 또는 200 밀리그램(mg)/24시간 미만으로 감소함, 혈청과 소변의 M-단백질을 측정할 수 없는 경우, M-단백질 기준 대신에 관련 및 관련되지 않은 유리 경쇄(FLC) 수준 간의 차이의 $\geq 50\%$ 감소가 필요함, 혈청 및 소변 M-단백질을 측정할 수 없고 무혈청 광 분석도 측정할 수 없는 경우, M-단백질 대신 골수 형질 세포(PC)의 $\geq 50\%$ 감소가 필요하되, 단 기본 골수 형질 세포 백분율이 $\geq 30\%$ 임. 상기 기준에 더하여, 기준선에 존재하는 경우, 연조직 형질세포종 크기의 $\geq 50\%$ 감소도 필요했다. 또한, 예를 들어 문헌[Lokhorst HM, *et al.* *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-19]의 보충 부록을 참조한다.
- [0629] 일부 실시형태에서, 방법은 혈청 M-단백질의 $\geq 90\%$ 감소 + 소변 M-단백질 < 100 mg/24시간을 초래한다. 소정 실시형태에서, 혈청 및 소변 M-성분은 면역고정에 의해 검출가능하지만 전기영동으로는 검출가능하지 않다.
- [0630] 소정 실시형태에서, 방법은 (예를 들어, IMWG 기준에 따라) 대상체에서 적어도 매우 양호한 부분 반응(VGPR)을 유도한다.
- [0631] 일부 실시형태에서, 방법은 다음을 초래한다:
- [0632] a) 혈청과 소변에 대한 음성 면역고정;
- [0633] b) 연조직 형질세포종의 소실;
- [0634] c) 골수에서의 $< 5\%$ PC, 또는
- [0635] 이들의 조합.
- [0636] 일부 실시형태에서, 방법은 다음을 초래한다:
- [0637] a) 혈청과 소변에 대한 음성 면역고정;
- [0638] b) 연조직 형질세포종의 소실; 및
- [0639] c) 골수에서의 $< 5\%$ PC.
- [0640] 소정 실시형태에서, 방법은 (예를 들어, IMWG 기준에 따라) 대상체에서 완전 반응(CR)을 유도한다.
- [0641] 일부 실시형태에서, 방법은 다음을 초래한다:

- [0642] a) 혈청과 소변에 대한 음성 면역고정;
- [0643] b) 연조직 형질세포종의 소실;
- [0644] c) 골수에서의 <5% PC;
- [0645] d) 정상 FLC 비; 및
- [0646] e) 면역조직화학, 면역형광 또는 2색 내지 4색 유세포측정에 의한 클론성 PC의 부재.
- [0647] 특정 실시형태에서, 방법은 (예를 들어, IMWG 기준에 따라) 대상체에서 엄격한 완전 반응(sCR)을 유도한다.
- [0648] 일부 실시형태에서, 방법은 IMWG 기준에 따라 안정한 질환(SD)을 초래한다.
- [0649] 일부 실시형태에서, 방법은 환자 집단을 치료하는데 사용된다.
- [0650] 일부 실시형태에서, 환자 집단은 적어도 약 25.0%, 예를 들어 적어도 약 30.0%, 35.0%, 40.0%, 45.0%, 50.0% 또는 55.0%의 전체 반응률(ORR)을 달성한다. "ORR"은 연구 치료 중 또는 치료 후에 IMWG 기준에 따라 완전 반응 또는 부분 반응을 달성한 대상체의 백분율을 의미한다. 특정 실시형태에서, ORR은 적어도 약 35.0% 또는 40.0%이다. 일부 실시형태에서, ORR은 약 25.0 내지 55.0%, 예를 들어 약 30.0 내지 55.0%, 30.0 내지 50.0%, 35.0 내지 50.0%, 35.0 내지 45.0% 또는 40.0 내지 45.0%이다. 특정 실시형태에서, ORR은 적어도 약 40.0 내지 45.0%이다. 일부 실시형태에서, ORR은 약 25.0%, 30.0%, 35.0%, 40.0%, 45.0%, 50.0% 또는 55.0%이다.
- [0651] 일부 실시형태에서, 환자 집단은 치료 동안 또는 치료 후에 적어도 약 5.0%, 예를 들어 치료 동안 또는 치료 후에 적어도 약 10%, 11.0%, 12.0%, 13.0%, 14.0%, 15.0%, 16.0%, 17.0%, 18.0%, 19.0%, 20.0%, 21.0%, 22.0%, 23.0%, 24.0%, 25.0%, 26.0%, 27.0%, 28.0%, 29.0%, 30%, 31.0%, 32.0%, 33.0%, 34.0%, 35.0%, 36.0%, 37.0%, 38.0%, 39.0% 또는 40%의 매우 양호한 부분 반응(VGPR) 비율을 달성한다. 특정 실시형태에서, VGPR 이상의 비율은 적어도 약 10%, 15.0%, 20.0%, 25.0% 또는 30.0%이다. 일부 실시형태에서, VGPR 이상의 비율은 약 5.0 내지 50.0%, 예를 들어 약 10.0 내지 50.0%, 10.0 내지 45.0%, 15.0 내지 45.0%, 15.0 내지 40.0% 15.0 내지 37.5.0%, 20.0 내지 37.5.0%, 20.0 내지 35.0.0%, 25.0 내지 35.0.0%, 25.0 내지 30.0.0% 또는 30.0 내지 35.0%이다.
- [0652] 일부 실시형태에서, 방법은 적어도 약 9개월, 예를 들어 적어도 약 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 또는 60개월의 반응 지속시간(DR)을 초래한다. "반응 기간" 또는 "DR"은 IMWG 기준에 정의된 대로 초기 반응(PR 이상)의 기록 날짜부터 처음으로 기록된 진행성 질환(PD) 날짜까지의 시간을 의미한다. PD에 대한 IMWG 기준: 하기 중 임의의 하나에서의 최저 반응 값으로부터 25%의 증가: 혈청 M 성분(절대 증가는 0.5 g/dL 이상이어야 함), 소변 M-성분(절대 증가는 200 mg/24 시간 이상이어야 함), 측정가능한 혈청 및 소변 M-단백질 수준이 없는 참가자: 관련된 유리형 경쇄(FLC) 수준과 관련되지 않은 유리형 경쇄(FLC) 수준의 차이(절대 증가는 10 mg/dL 초과이어야 함), 측정가능한 혈청 및 소변 M-단백질 수준이 없고 FLC 수준으로 측정 가능한 질병이 없는 참가자, 골수 PC%(절대 백분율은 10% 이하이어야 함), 새로운 뼈 병변 또는 연조직 형질세포종의 확실한 발생 또는 뼈 병변 또는 조직 형질세포종의 크기 증가 및 PC 증식 장애에만 기인할 수 있는 고칼슘혈증(혈청 칼슘 >11.5 mg/dL)의 발생. 또한, 예를 들어 문헌[Lokhorst HM, *et al.* *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-19]의 보충 부록을 참조한다.
- [0653] 일부 실시형태에서, 방법은 적어도 약 9개월, 예를 들어 적어도 약 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 또는 60개월의 무진행 생존(PFS)을 초래한다. "무진행 생존" 또는 "PFS"는 무작위화 날짜부터 질병의 진행(PD), 임의 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생하는 날짜까지의 시간을 의미한다.
- [0654] 일부 실시형태에서, 방법은 약 12개월 이하, 예를 들어 약 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개월 이하의 부분 반응(PR) 이상까지의 시간을 초래한다. "부분 반응(PR) 이상까지의 시간"은 연구 치료제의 첫 번째 투여 일로부터 관찰된 반응(CR 또는 PR 또는 PR보다 나은)이 처음으로 기록된 날짜까지의 시간을 의미한다.
- [0655] 일부 실시형태에서, 방법은 대상체의 하나 이상의 결과 측정을 개선한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 결과 측정은 무진행 생존, 반응 지속시간, 또는 적어도 부분 반응, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 결과 측정은 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응, 또는 엄격한 완전 반응을 포함한다.
- [0656] 일부 실시형태에서, 대상체는 항-CD38 항체 투여 및 지속적인 코르티코스테로이드 투여를 받은 대상체와 일치하는 하나 이상의 결과 측정의 개선을 경험한다. 즉, 본 명세서에 언급된 방법으로 치료된 대상체와 코르티코스

테로이드 투여의 감소 또는 제거 없이 치료된 대상체의 개선 차이는 (통계적으로) 유의하지 않다.

[0657] 일부 실시형태에서, 대상체는 항-CD38 항체 투여 및 지속적인 코르티코스테로이드 투여를 받은 대상체와 비교하여 하나 이상의 결과 측정의 개선을 경험한다. 즉, 본 명세서에 언급된 방법으로 치료된 대상체와 코르티코스테로이드 투여의 감소 또는 제거 없이 치료된 대상체에 개선이 있다.

[0658] **안전성**

[0659] 본 발명의 실시형태에 따르면, 특정 치료 요법(예를 들어, 투여 전 스테로이드 감량, 투여 후 스테로이드 감량, 또는 둘 다)이 혈액 악성종양(예를 들어, RRMM)을 치료하는 데 안전한 접근법인지 여부를 결정하기 위해 다양한 요인이 분석될 수 있다.

[0660] 본 명세서에 사용된 용어 "안전한"은 항-CD38 항체(예: 다라투무맙)를 포함하는 치료제 또는 약물을 사용한 조성물, 용량, 투약 요법, 치료 또는 방법과 관련하여 유리한 이점을 의미한다: 표준 치료 또는 다른 비교약물과 비교하여 허용 가능한 빈도 및/또는 허용 가능한 부작용(AE) 및/또는 치료 관련 부작용(TEAE)의 심각도에 따른 위험 비율.

[0661] "안전한 치료를 제공하는 방법" 또는 "안전한 투여를 제공하는 방법"은 대상체에게 투여될 때 허용 불가능한 부작용을 야기하지 않으면서 치료제 또는 약제학적 조성물의 효과를 제공하기에 효과적인 투여 방법을 지칭한다.

[0662] "부작용" 또는 "AE"는 CD38에 특이적으로 결합하는 항체, 예컨대 다라투무맙을 투여한 대상체에서의 임의의 바람직하지 않은 의료 사건을 지칭한다. AE는 치료와 반드시 인과 관계를 가져야 하는 것은 아니다. 따라서, AE는 CD38에 특이적으로 결합하는 항체, 예컨대 다라투무맙과 관련되든 아니든 관계 없이, 의약품(시험용 또는 비시험용)의 사용과 일시적으로 연관된 임의의 불리하고 의도되지 않은 징후(이상 소견을 포함함), 증상, 또는 질병일 수 있다.

[0663] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료 유발 부작용"(TEAE)은 임상 시험을 설계, 수행, 또는 검토하는 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 그의 통상적인 의미를 가지며, 속성이 가능성 있음(possible), 상당히 가능성 있음(probable), 또는 매우 가능성 높음(very likely)인 경우 CD38에 특이적으로 결합하는 항체의 사용과 연관된 것으로 간주되는 AE를 지칭한다.

[0664] 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 동안 또는 치료 후에 임의의 등급의 TEAE가 결여되어 있다. 모든 등급의 TEAE의 비제한적인 예에는 빈혈, 관절통, 무력증, 기침, 설사, 현기증, 홍반, 피로, 두통, 근육 경련, 비인두염, 메스꺼움, 말초 부종, 사지 통증, 발열 및 상부 호흡기 감염이 포함된다.

[0665] 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 동안 또는 치료 후에 3/4 등급의 TEAE가 결여되어 있다. 3/4등급 TEAE의 비제한적인 예로는 빈혈, 뼈 통증, 림프구 감소증 및 호중구 감소증이 있다.

[0666] "허용 불가능한 부작용" 및 "허용 불가능한 유해 반응"은 약제학적 조성물 또는 치료제의 투여와 연관되거나 그것에 의해 야기된 모든 유해하거나 원치 않는 결과를 의미할 것이며, 유해하거나 원치 않는 결과는 규제 기관이 약제학적 조성물 또는 치료제가 제안된 용도에 대해 허용 불가능한 것으로 여기는 중증도 수준에 도달한다. 항-CD38 항체의 피하 투여와 관련하여 사용될 때 허용 불가능한 부작용 또는 유해 반응의 예에는 혈소판감소증, 호중구감소증, 중증 전신 주사 관련 반응, 및 소정의 지정된 수준 미만으로의 CD38⁺ 세포의 고갈이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0667] 피하 투여된 항-CD38 항체의 소정 투여량의 안전성은 예를 들어 면역원성 연구(예를 들어, 항-다라투무맙 항체의 생성을 측정); CD38 발현 수준의 변화의 평가; CD38 발현 세포 카운트(예를 들어, 형질 세포, 자연 살해(NK) 세포, % 총 림프구)의 고갈의 정도 및 지속기간의 평가; 및 단백질 프로파일링에 의한 혈액 바이오마커, 예컨대 혈청 단백질(예를 들어, 사이토카인, 케모카인, 및 염증 단백질)에 대한 효과의 결정에 의해 평가될 수 있다. 피하 투여되는 항-CD38 항체의 안전성은 또한 대상체의 신체 검사; 국부 주사 부위 반응, 전신 주사 관련 반응 및 다른 알레르기 반응의 관찰; 심전도; 임상 실험실 검사; 바이탈 사인; 동시 투약물(concomitant medication); 및 다른 유해 사건의 모니터링에 의해 모니터링될 수 있다.

[0668] **약동학적 특성 및 면역원성**

[0669] 일부 실시형태에서, 방법은 항-CD38 항체의 피하 투여 후에 대상체에서 항-CD38 항체에 특이적인 항체의 생성을 측정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0670] 일부 실시형태에서, 방법은 항-CD38 항체의 피하 투여 후에 대상체에서 CD38 발현 수준의 변화를 측정하는 단계

를 추가로 포함한다.

- [0671] 일부 실시형태에서, 방법은 항-CD38 항체의 피하 투여 후에 대상체에서 CD38 발현 세포의 고갈의 정도를 측정하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0672] 일부 실시형태에서, 방법은 예를 들어 3주기 1일차(투약전)에 항-CD38 항체의 혈청 농도를 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 소정 실시형태에서, 항-CD38 항체(예를 들어, 다라투무맙)의 혈청 농도는 약 500 µg/mL 내지 약 800 µg/mL, 예를 들어 약 525 내지 800, 525 내지 775, 550 내지 775, 550 내지 750, 575 내지 750, 575 내지 725, 600 내지 725 또는 600 내지 700 µg/mL이다. 특정 실시형태에서, 항-CD38 항체(예를 들어, 다라투무맙)의 혈청 농도는 약 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775 또는 800 µg/mL이다.
- [0673] 일부 실시형태에서, 방법은 항-CD38 항체의 피하 투여 후에 대상체에서 CD38 발현 세포의 고갈의 지속기간을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 소정 실시형태에서, CD38 발현 세포는 형질 세포, NK 세포, 림프구, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0674] 일부 실시형태에서, 방법은 항-CD38 항체의 피하 투여 후에 대상체에서 바이오마커를 프로파일링하는 단계를 추가로 포함한다. 소정 실시형태에서, 바이오마커는 혈액 바이오마커를 포함한다. 특정 실시형태에서, 바이오마커는 혈청 단백질(예를 들어, 사이토카인, 케모카인, 및 염증 단백질)을 포함한다.
- [0675] 일부 실시형태에서, 방법은 항-CD38 항체의 피하 투여 후에 대상체를 신체 검사하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0676] 일부 실시형태에서, 방법은 대상체에서 알레르기 반응(예를 들어, 국부 주사 부위 반응 또는 전신 주사 관련 반응)을 검출하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0677] 일부 실시형태에서, 방법은 항-CD38 항체의 피하 투여 후에 대상체에서 심전도를 수행하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0678] 일부 실시형태에서, 다라투무맙의 피하 투여와 관련하여 사용될 때 "안전한 치료" 및 "안전한 투여"는 CD38⁺ 세포, 예컨대 형질 세포, NK 세포, T 세포, B 세포 등, 특히 NK 세포 및/또는 형질 세포의 감소된 고갈을 포함하지만 이로 한정되지 않는 감소된 부작용을 의미한다. 특정 실시형태에서, "안전한 치료" 및 "안전한 투여"는 항-CD38 항체(예: 다라투무맙)의 피하 투여가, 바람직하게는 다라투무맙의 투여 후 적어도 4주 동안, CD38⁺ 세포(예를 들어, 형질 세포, NK 세포, T 세포, B 세포 등)의 80% 미만 고갈을 초래하는 것을 의미한다. NK 세포는 림프구(백혈구)의 유형이고 선천 면역 시스템의 성분이다. NK 세포는 세포독성이며, 예를 들어 종양 및 바이러스 감염된 세포의 숙주 거부반응에 있어서 역할을 한다.
- [0679] NK 세포는 선천 면역 시스템에 중요한 세포독성 림프구의 유형이며, CD38⁺ 세포의 ADCC-매개 고갈에 있어서의 주요 이펙터 세포들 중 하나이다. NK 세포는 CD38을 발현하는 것으로 알려져 있으며, 이에 따라 순환 중인 NK 세포의 수는 항-CD38 항체 치료 후에 감소될 수 있다. 추가적으로, 형질 세포가 CD38을 발현하며, 이에 따라 항-CD38 항체 매개 세포 용해에 취약할 것이다. 형질 세포는 항체 분자를 분비하는 백혈구로서, 이때 항체 분자는 외래 물질을 인식하고 그에 결합하고, 그 물질의 중화 또는 파괴를 개시한다. NK 세포 및 형질 세포의 고갈은 항-CD38 항체의 투여 전의 대상체에서의 NK 세포 및 형질 세포의 양에 대비하여 측정된다. 본 개시내용을 고려하여 당업계에 알려진 임의의 방법이 NK 세포 및 형질 세포의 고갈을 결정하는 데 사용될 수 있으며, 이에 는 유세포측정이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.
- [0680] 일부 실시형태에서, 대상체는 항-CD38 항체의 피하 투여 후 약 4주 후에 NK 세포가 약 80% 미만, 예를 들어 항-CD38 항체의 피하 투여 후 약 4주 후에 NK 세포가 약 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10% 미만 고갈된다.
- [0681] 일부 실시형태에서, 대상체는 항-CD38 항체의 피하 투여 후 약 2주 후에 NK 세포가 약 80% 미만, 예를 들어 항-CD38 항체의 피하 투여 후 약 2주 후에 NK 세포가 약 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10% 미만 고갈된다.
- [0682] 일부 실시형태에서, 대상체는 항-CD38 항체의 피하 투여 후 약 4주 후에 형질 세포가 약 80% 미만, 예를 들어 항-CD38 항체의 피하 투여 후 약 4주 후에 형질 세포가 약 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10% 미만 고갈된다.
- [0683] 일부 실시형태에서, 대상체는 항-CD38 항체의 피하 투여 후 약 2주 후에 형질 세포가 약 80% 미만, 예를 들어 항-CD38 항체의 피하 투여 후 약 2주 후에 형질 세포가 약 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10% 미만 고갈된다.

- [0684] 달리 언급되지 않는 한, 목록이 제시되는 경우, 그러한 목록의 각각의 개별 요소, 및 그러한 목록의 하나하나의 모든 조합은 별개의 실시형태임이 이해되어야 한다. 예를 들어, "A, B 또는 C"로 표현된 실시형태의 목록은 실시형태 "A", "B", "C", "A 또는 B", "A 또는 C", "B 또는 C" 또는 "A, B 또는 C"를 포함하는 것으로 해석된다.
- [0685] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 그렇지 않으면, 본 명세서에 사용되는 소정의 용어는 본 명세서에 기재된 바와 같은 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허, 공개된 특허 출원 및 간행물은 마치 본 명세서에 완전히 기재되어 있는 것처럼 참고로 포함된다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태(부정 관사 및 정관사)는, 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않으면, 복수의 지시 대상을 포함한다는 것에 유의해야 한다.
- [0686] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 농도 또는 농도 범위와 같은 임의의 수치 값은 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 수치 값은 전형적으로 인용된 값의 $\pm 10\%$ 를 포함한다. 예를 들어, 10 mg의 투여량은 9 mg 내지 11 mg을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 문맥이 명백히 달리 지시하지 않는 한, 수치 범위의 사용은 모든 가능한 하위범위, 그 범위 내의 모든 개별 수치 값, 예를 들어 그러한 범위 내의 정수 및 값의 분율을 명시적으로 포함한다.
- [0687] 본 명세서 및 후술되는 청구범위 전체에 걸쳐, 문맥상 달리 필요로 하지 않는 한, 단어 "포함하다" 및 변형 형태, 예컨대 "포함한다" 및 "포함하는"은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 균을 포함하지만, 어떠한 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 균을 배제하지는 않음을 내포하는 것으로 이해될 것이다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "포함하는"은 용어 "함유하는" 또는 "구비하는"으로 치환될 수 있거나, 경우에 따라서는 본 명세서에 사용될 때 용어 "갖는"으로 치환될 수 있다.
- [0688] 본 명세서에서 사용될 때, "~로 이루어진"은 청구범위 요소에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 구성성분을 배제한다. 본 명세서에서 사용될 때, "~로 본질적으로 이루어진"은 청구범위의 기본적인 신규한 특징에 실질적으로 영향을 주지 않는 재료 또는 단계를 배제하지 않는다. 본 발명의 양태 또는 실시형태와 관련하여 본 명세서에 사용되는 모든 경우에, 임의의 전술한 용어 "포함하는", "함유하는", "구비하는" 및 "갖는"은 본 발명의 범주를 변동시키기 위해 용어 "~로 이루어진" 또는 "~로 본질적으로 이루어진"으로 대체될 수 있다.
- [0689] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 다수의 언급된 요소들 사이의 접속 용어 "및/또는"은 개별 선택지 및 조합된 선택지 둘 모두를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 2개의 요소들이 "및/또는"에 의해 결합되는 경우, 제1 선택지는 제2 요소 없이 제1 요소의 적용가능성을 지칭한다. 제2 선택지는 제1 요소 없이 제2 요소의 적용가능성을 지칭한다. 제3 선택지는 제1 요소와 제2 요소가 함께 적용가능함을 지칭한다. 이들 선택지 중 어느 것이든 하나는 이 의미 내에 속하는 것으로 이해되며, 이에 따라 본 명세서에 사용되는 바와 같이 용어 "및/또는"의 요건을 충족시킨다. 이들 선택지 중 하나 초과와 동시 적용가능성 또한 이 의미 내에 속하는 것으로 이해되며, 이에 따라 용어 "및/또는"의 요건을 충족시킨다.
- [0690] "약"은 당업자에 의해 결정된 바와 같이 특정 값에 대한 허용가능한 오차 범위 내에 있음을 의미하며, 이는 그 값이 측정되거나 결정되는 방법, 즉, 측정 시스템의 제한사항에 부분적으로 좌우될 것이다. 특정 검정, 결과 또는 실시형태와 관련하여 실시예에서 또는 명세서에서의 어딘가 다른 곳에서 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, "약"은 당업계의 관행에 따른 1 표준 편차, 또는 최대 5%의 범위 어느 쪽이든 더 큰 값 이내에 있음을 의미한다.
- [0691] **실시예**
- [0692] 다라투무맵은 CD38을 표적으로 하는 인간 IgGk 단일클론 항체로, 종양에 대한 직접 작용(문헌[Weers *et al.*, *J Immunol* 186(3):1840-48 (2011)]; 문헌[Lammerts *et al.*, *Blood* 124(21):3474 (2014)]; 문헌[Overdijk *et al.*, *J Immunol* 197(3):807-13 (2016)]; 문헌[Overdijk *et al.*, *MAbs* 7(2):311-21 (2015)]) 및 면역조절(문헌[Adams *et al.*, *Cytometry A* 95(3):279-89 (2019)]; 문헌[Casneuf *et al.*, *Leukemia* 35:573-84 (2020)]; 문헌[Krejci *et al.*, *Blood* 128(3):384-94 (2016)]) 작용 메커니즘을 갖는다. 다라투무맵은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종(RRMM) 치료를 위한 단독요법 또는 표준 치료법과의 병용요법으로 승인됐다. 다라투무맵 16 mg/kg은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종(RRMM) 또는 새로 진단된 다발성 골수종(NDMM)(정맥 사용을 위한 DARZALEX® (다라투무맵) 주사(www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX-pi.pdf) (2022)); (DARZALEX FASPRO® (피하 사용을 위한 다라투무맵 및 히알루로니다제-fihj) 주사([- 46 -](http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-</p>
</div>
<div data-bbox=)

information/DARZALEX+Faspro-pi.pdf) (2022))의 치료를 위한 단독 요법 또는 병용 요법으로 정맥(IV) 주사용으로 승인되어 있다.

[0693] 임상 연구에서 첫 번째, 두 번째 및 후속 다라투무맙 IV 주입 기간의 중위값은 각각 약 7시간, 4시간, 3시간이었다(정맥 사용을 위한 DARZALEX® (다라투무맙) 주사(www_janssenlabels_com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX-pi.pdf) (2022)). 또한, 다라투무맙 사용 시 주입 관련 반응(IRR)이 보고되었는데, 이는 주로 첫 번째 주입 시 발생하고 일반적으로 경증 내지 중등도이며 관리가 가능하다(정맥 사용을 위한 DARZALEX® (다라투무맙) 주사(www_janssenlabels_com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX-pi.pdf) (2022); 문헌[Chari *et al.*, *Blood* 130(8):974-81 (2017)]; 문헌[Dimopoulos *et al.*, *N Engl J Med* 375(14):1319-31 (2016)]; 문헌[Lokhorst *et al.*, *N Engl J Med* 373(13):1207-19 (2015)]; 문헌[Lonial *et al.*, *Lancet* 387(10027):1551-60 (2016)]; 문헌[Mateos *et al.*, *N Engl J Med* 378(6):518-28 (2018)]; 문헌[Palumbo *et al.*, *N Engl J Med* 375(8):754-66 (2016)]).

[0694] 다라투무맙의 IV 투여에 필요한 주입 시간이 길어지고 치료 관련 IRR이 발생함에 따라, 다라투무맙 치료제의 안전성과 유효성을 손상시키지 않으면서 주입 시간을 단축하여 환자와 의료 서비스 제공자의 편의성을 향상시키는 것을 목표로 피하 전달 방법이 개발되었다(문헌[Chari *et al.*, *Blood* 134(5):421-31 (2019)]; 문헌[Mateos *et al.*, *Lancet Haematol* 7(5):e370-e380 (2020)]; 문헌[San-Miguel *et al.*, *Haematologica* 106(6):1725-32 (2021)]; 문헌[Usmani *et al.*, *Blood* 134(8):668-77 (2019)]).

[0695] PAVO 1상 임상 시험은 RRMM 환자에서 재조합 인간 히알루로니다제 PH20의 피하(SC) 투여(rHuPH20; ENHANZE® 약물 전달 기술, Halozyme, Inc., San Diego, CA)(DARA SC)의 안전성, 약동학 및 효능을 평가한 최초의 연구였다. PAVO 파트 1에서는 주사기 펌프를 통해 20 내지 30분에 걸쳐 1,200 mg 및 1,800 mg의 용량을 투여한 다라투무맙(20 mg/mL)과 rHuPH20(DARA MD)의 혼합 전달 제형은 RRMM 환자에서 DARA SC 투여가 가능한 것으로 나타났다. DARA MD 1,800 mg 용량의 안전성, 약동학(PK), 면역원성 및 효능 결과는 다라투무맙 IV와 관련된 결과와 일치했으며 깊고 지속적인 반응을 유도했다(문헌[Usmani *et al.*, *Blood* 134(8):668-77 (2019)]). 연구의 파트 2에서는, 다라투무맙의 농축된 사전 혼합 SC 제형(DARA SC; 30,000U rHuPH20(2,000 U/mL, 15 mL)과 병용 제형화된 1,800 mg 다라투무맙)을 환자에게 수동 피하 주사로 3 내지 5분에 걸쳐 복부에 투여했다. DARA SC의 내약성 프로파일은 다라투무맙 IV의 내약성 프로파일과 일치했으며, 새로운 안전성 문제는 관찰되지 않았다. DARA SC는 RRMM 환자에서 투여 시간을 단축하고 낮은 IRR 비율을 입증했다. DARA SC는 투여 시간을 단축하고 새로운 안전성 문제 없이 다라투무맙 IV에서 도달한 값과 비슷하거나 더 큰 최대 C_{trough} 값을 달성했다(문헌[San-Miguel *et al.*, *Haematologica* 106(6):1725-32 (2020)]). 중요한 것은 DARA SC의 효능이 이전에 다라투무맙 IV에서 관찰된 것과 유사했다는 것이다(문헌[Usmani *et al.*, *Blood* 128(1):37-44 (2016)]). PAVO 파트 2에서 14.2개월의 추적 조사 후 전체 반응률(ORR)은 52%, 중위 반응 지속시간은 15.7개월이었다(문헌[San-Miguel *et al.*, *Haematologica* 106(6):1725-32 (2020)]). 3상 COLUMBA 연구에서 7.5개월의 추적 관찰 후 전체 반응률은 DARA SC의 경우 41%, DARA IV의 경우 37%이었고; 두 그룹 모두 중위 반응 지속시간에 도달하지 않았다(문헌[Mateos *et al.*, *Lancet Haematol* 7(5):e370-e380 (2020)]). 다발성 골수종 환자를 대상으로 한 DARA SC의 유효성 및 안전성 데이터를 바탕으로(문헌[Mateos *et al.*, *Lancet Haematol* 7(5):e370-e380 (2020)), DARA SC는 미국, 유럽연합 및 전 세계 기타 국가에서 RRMM에 대한 단독 요법과 RRMM 또는 NDMM 치료를 위한 병용 요법으로 승인을 받았다(DARZALEX FASPRO® (피하 사용을 위한 다라투무맙 및 히알루로니다제-fihj) 주사(www_janssenlabels_com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/DARZALEX+Faspro-pi.pdf) (2022)).

[0696] 코르티코스테로이드는 다발성 골수종 환자의 치료 요법에서 중요한 구성 요소로 사용된다. 그러나, 코르티코스테로이드를 장기간 사용하면 현재 최대 4가지 개별 약물이 포함된 치료 요법에 추가적인 독성이 발생할 수 있으며 결과적으로 다발성 골수종 환자의 삶의 질에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 실제로, 환자들은 제한된 스테로이드 사용을 포함하는 치료 요법을 선호하는 것으로 나타났다(문헌[Parsons *et al.*, *BMC Cancer* 19(1):264 (2019)]). 또한, 코르티코스테로이드의 면역억제 효과는 관문 억제제, T 세포 제지항인자, 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 치료 등 암 치료를 위한 면역요법의 효능을 감소시킬 수 있다(문헌[Arbour *et al.*, *J Clin Oncol* 36(28):2872-78 (2018)]; 문헌[Namuduri *et al.*, *Expert Rev Hematol.* 9(6):511-13 (2016)]; 문헌[Strati P, *et al.*, *Blood* 137(23):3272-76 (2021)]; 문헌[Kauer J, *et al.*, *J Immunother Cancer* 8(1):e000621 (2020)]). 따라서, 암 환자의 경우 코르티코스테로이드를 병용 요법의 일부로 계속 사용할 수 있지만, 특히 DARA SC의 경우 코르티코스테로이드 감량은 효능 손실 없이 일관된 내약성을 달성할 수 있다. PAVO 연구의 파트 3에서는 DARA SC 투여 중 다양한 전용량 및 후용량 코르티코스테로이드 감량 일정의 안전성을 평가하기 위해

수행되었다.

- [0697] 실시예 1. 방법
- [0698] 연구 설계 및 환자 집단
- [0699] PAVO(MMY1004) 시험은 공개 라벨, 비무작위, 다기관, 3개 파트로 구성된 1b상 연구이다. 자세한 자격 기준은 이전에 게시되었다(문헌[San-Miguel *et al.*, *Haematologica* 106(6):1725-32 (2021)]; 문헌[Usmani *et al.*, *Blood* 134(8):668-77 (2019)]). 간단히 말하면, 18세 이상의 적격 환자는 측정 가능한 RRMM, 프로테아좀 억제제(PI) 및 면역조절제(IMiD)를 포함하여 2가지 이상의 이전 치료를 받았고, ECOG PS(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 점수 2점 이하이고, 이전에 다라투무맙이나 다른 항-CD38 치료법으로 치료받은 적이 없다(도 1). IRR에 중점을 두고 안전성을 평가했으며 코르티코스테로이드를 줄이고 중단했다.
- [0700] 치료
- [0701] 파트 3의 목적은 코르티코스테로이드가 없는 SC 다라투무맙 투여의 안전성을 평가하기 위해 3주, 2주, 1주 감량 일정 후에 전용량 및 후용량 코르티코스테로이드 없이 다라투무맙 1,800 mg SC 전달의 안전성을 평가하는 것이었다. 총 42명의 참가자가 치료를 받았다. 파트 3에서, 환자는 승인된 IV 단독요법 투여 일정(도 1)에 따라 수동 SC 주사(3 내지 5분에 걸쳐; 복부 위치 교대로)를 통해 DARA SC(15 mL 중 DARA 1,800 mg + rHuPH20 30,000 U)를 투여받았다: 1 및 2주기 동안 매주 1회; 3 내지 6주기 동안 2주마다 1회; 및 그 후 4주마다. 이와 함께 환자들은 또한 3주, 2주 또는 1주 스테로이드 감량 일정을 받았다(도 2). 3주 감량 일정(1주기 22일차까지 코르티코스테로이드 없음)은 경구(PO)/IV 전용량(1주기 1일차, 100 mg; 1주기 8일차, 60 mg; 1주기 15일차, 30 mg) 및 PO 후용량(1주기 1일차, 2일 동안 20 mg; 1주기 8일차, 1일 동안 20 mg; 1주기 15일차, 1일 동안 20 mg) 제공된 메틸프레드니솔론(MP)으로 구성되었다. 2주 감량 일정(1주기 15일차까지 코르티코스테로이드 없음)은 경구(PO)/IV 전용량(1주기 1일차, 100 mg; 1주기 8일차, 60 mg) 및 PO 후용량(1주기 1일차, 2일 동안 20 mg; 1주기 8일차, 1일 동안 20 mg) 제공된 MP로 구성되었다. 1주 감량 일정(1주기 8일차까지 코르티코스테로이드 없음)은 후용량 투여 없이 1주기 1일차에 IV 전용량의 텍사메타손 20 mg으로 구성되었다.
- [0702] 3주, 2주 및 1주 스테로이드 감량 일정은 "3+3" 설계로 평가되었으며, 이어서 코호트를 약 15명의 환자(3주 및 2주 감량 코호트) 또는 12명의 환자(1주 감량 코호트)로 확장했다. 3주, 2주 및 1주 테이퍼링 코호트의 용량 제한 독성(DLT) 평가 기간은 각각 1주기 1일차 내지 2주기 4일차, 1주기 1일차 내지 2주기 4일차, 1주기 1일차 내지 1주기 25일차, 및 1주기 1일차 내지 1주기 11일차이었다. DLT는 주사를 늦추거나 중단해도 해결되지 않고 지지 요법과 증상 치료가 포함된 주사 72시간 이내 4등급 IRR 또는 주사 72시간 이내 3등급 IRR로 정의되었다. 3등급 또는 4등급 IRR은 코르티코스테로이드 감소 또는 중단 중(1주기 1일차가 아님)에 발생한 경우에만 DLT로 자격이 부여된다. 3주 및 2주 그룹의 경우, 1주기 1일차에 보고된 IRR은 코르티코스테로이드가 아직 감소되거나 중단되지 않았기 때문에 DLT로 간주되지 않았다. IRR을 포함하여 안전성을 평가하기 위해 최대 약 12명의 환자가 1주 감량 일정에 등록될 수 있다.
- [0703] 평가변수 및 평가
- [0704] 1차 평가변수는 전용량 및 후용량 스테로이드 감량의 안전성이었다. 주요 2차 평가변수에는 전체 반응률(ORR)과 완전 반응률(CR)이 포함되었다.
- [0705] 안전성 평가에는 치료 관련 부작용(TEAE), 심각한 부작용 및 IRR이 포함되었다. 모든 독성은 국립 암 연구소의 부작용 분류를 위한 공통 용어(NCI-CTCAE) 버전 4.03(National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE): 버전 4.03.)에 따라 등급이 지정되었다.
- [0706] 약동학적 분석을 위해, DARA SC 혈청 농도는 3주기 1일차에 투여 전 채취한 혈액 샘플로부터 평가되었다. 면역원성을 평가하기 위해, 혈청 내 항-다라투무맙 항체와 혈장 내 항-rHuPH20 항체를 1주기 1일차, 1주기 15일차, 2주기 22일차, 4주기 1일차, 및 처리 후 4주 및 8주에 전용량 평가했다. 항-다라투무맙 및/또는 항-rHuPH20 항체의 존재를 중화 항체로 분류하기 위해 평가했다.
- [0707] 효능 평가를 위해 국제 골수종 실무 그룹(IMWG) 합의 권장 사항에 따라 반응을 평가했다(문헌[Durie *et al.*, *Leukemia* 20(9):1467-73 (2006)]; 문헌[Rajkumar *et al.*, *Blood* 117(18):4691-95 (2011)]). 질병 평가는 중앙 실험실에서 수행되었다.
- [0708] 통계 분석

- [0709] PAVO 파트 3에서는 공식적인 통계적 가설 테스트가 수행되지 않았다. 데이터는 설명적으로 요약되었다. 연속 변수는 적절한 경우에 관찰의 수, 평균 및 표준 편차(SD), 변동 계수, 중위값, 및 범위를 사용하여 요약되었다. 카테고리 변수는 적절한 경우에 관찰의 수 및 백분율을 사용하여 요약되었다. Kaplan-Meier 방법을 사용하여 반응 지속시간과 PFS를 추정했다.
- [0710] 연구 약물을 1회 이상 투여받은 모든 환자로 정의된 안전성 및 효능 집단이 분석을 위한 주요 집단이었다. 약동학 분석 세트에는 연구 약물을 1회 이상 투여받고 첫 번째 약물 투여 후 1회 이상의 약동학 샘플 농도 값을 가진 모든 피험자가 포함되었다. 약동학 평가 가능한 집단은 1회 이상의 연구 약물을 투여받고 1회 이상의 주입 후 약동학적 샘플을 제공한 모든 환자로 정의되었다. 면역원성 집단은 1회 이상의 연구 약물을 투여받고 1회 이상의 주입 후 면역원성 샘플을 제공한 모든 환자로 정의되었다.
- [0711] 실시예 2. 환자 성향 및 인구통계
- [0712] PAVO 파트 3에는 총 42명의 환자가 등록되었다(3주 테이퍼링 코호트, n=15; 2주 테이퍼링 코호트, n=15; 1주 테이퍼링 코호트, n=12). 전체적으로 중위 연령은 69.5세(범위: 52 내지 86세), 중위 체중은 77.8 kg(범위: 44.0 내지 151.3)이었다. 기준선에서 환자의 92.9%(39/42)가 ECOG PS 점수가 ≤1이었다. 진단 후 중위 시간은 5.9년(범위: 0.7 내지 19.2년)이었고, 이전 치료 차수의 중위값은 3회(범위: 2 내지 7회)였다. 총 19명(45.2%)의 환자가 PI 및 IMiD에 불응성이었다. 이용 가능한 세포유전학적 데이터가 있는 31명의 환자 중 8명(25.8%)의 환자는 높은 세포유전학적 위험 이상을 나타냈다(표 2).
- [0713] 추적 기간 중위값(범위)은 모든 치료를 받은 집단의 경우 8.3개월이었다: 3주 테이퍼링 코호트의 경우 9.2(1.9 내지 25.5)개월, 2주 테이퍼링 코호트의 경우 11.1(1.7 내지 24.0)개월, 1주 테이퍼링 코호트의 경우 8.3(0.4 내지 13.1)개월. 모든 치료 집단에는 연구 약물을 1회 이상 투여받은 모든 환자가 포함되었다. 모든 스테로이드 테이퍼링 그룹에서 중위 치료 기간은 6.5개월이었다. 3주간 테이퍼링 코호트의 환자는 18(5 내지 38) DARA SC 용량의 중위값(범위)을 받았다. 2주간 테이퍼링 코호트의 환자는 17(5 내지 33) DARA SC 용량의 중위값(범위)을 받았다. 1주간 테이퍼링 코호트의 환자는 18(2 내지 25) DARA SC 용량의 중위값(범위)을 받았다. 3주 및 2주 테이퍼링 코호트에서는 각각 13명(86.7%)의 환자가 치료를 중단했고, 1주 테이퍼링 코호트에서는 7명(58.3%)의 환자가 치료를 중단했고; 대부분의 중단은 진행성 질환으로 인한 것이었다(각각 환자 10명[66.7%], 12명[80.0%], 5명[41.7%]). 분석 당시 3주, 2주, 1주 테이퍼링 코호트에서 각각 총 2명(13.3%), 2명(13.3%), 5명(41.7%)의 환자가 여전히 치료를 받고 있었다.
- [0714] 실시예 3. 안전성, 약동학, 면역원성 및 효능
- [0715] 치료-유발 부작용
- [0716] 스테로이드 테이퍼링 코호트에 관계없이 모든 환자는 1회 이상의 TEAE를 경험했다(표 3 내지 표 5). 총 21명(50.0%)의 환자가 3등급 이상의 TEAE를 보고했고, 총 18명(42.9%)의 환자가 3/4등급 TEAE를 보고했으며, 16명(38.1%)의 환자가 심각한 TEAE를 경험했다. 3주간의 테이퍼링 코호트에서 가장 흔한 모든 등급 TEAE는 메스꺼움으로 8명(53.5%)의 환자에서 발생했으며 가장 흔한 3등급 TEAE는 림프감소증으로 2명(13.3%)의 환자에서 발생했다(표 3). 2주간의 테이퍼링 코호트에서 가장 흔한 TEAE는 비인두염(5명[33.3%] 환자)이었고, 가장 흔한 3등급 이상의 TEAE는 호중구감소증(3명[20.0%] 환자)이었다. 1주간의 테이퍼링 코호트에서 가장 흔한 TEAE는 빈혈, 설사, 무력증 및 말초 부종(각각 4명[33.3%] 환자)이었고, 가장 흔한 3등급 이상의 TEAE는 빈혈이었는데, 이는 2명(16.7%) 환자에서 발생했다. 연구 기간 동안 총 6명의 환자가 사망했다. 5등급 TEAE는 1주 테이퍼링 코호트(포도상구균 폐렴 및 폐색전증)에서 2명(16.7%)의 환자에서 발생했고, 2주 테이퍼링 그룹(전반적인 신체 건강 악화)에서는 1명(6.7%)의 환자에서 발생했다. 3주간의 테이퍼링 코호트에서 1명의 환자는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)의 합병증으로 사망했다. 또한 연구 기간 동안 3명의 환자(각 코호트당 1명)가 진행성 질환으로 사망했다. 사망을 초래하는 TEAE는 1주 테이퍼링 코호트(폐색전증 및 폐렴 포도구균)의 참가자 2명에게서 보고되었으며; 어느 사건도 치료와 관련이 없었다. 2주 및 3주 테이퍼링 코호트에서는 사망이 보고되지 않았다.
- [0717] 전신 장애 및 투여 부위 상태의 기관계 대분류(SOC)에서 TEAE는 3 파트 모두에서 가장 흔했으며(파트 1의 경우 71.1%, 파트 2의 경우 72.0%, 및 파트 3의 경우 71.4%) 이후 감염 및 침입의 SOC(각각 71.1%, 72.0%, 및 64.3%)이었다. 가장 자주 보고된 심각한 TEAE는 감염 및 침입 SOC(파트 1에서 17.8%, 파트 2에서 12.0%, 및 파트 3에서 11.9%)와 일반 장애 및 투여 부위 상태(각각 6.7%, 8.0%, 및 4.8%)이었다. 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 TEAE는 림프구감소증(파트 2에서 20.0%) 및 빈혈(파트 1에서 15.6%, 및 파트 3에서 9.5%)이었다.

- [0718] 이전 파트 1, 파트 2, 파트 3 분석에 대한 임상 컷오프(CCO) 이후 연구 치료제 마지막 투여 후 30일 이내에 새로운 사망 발생은 보고되지 않았다. 코로나 19와 관련된 사망자는 없었다.
- [0719] 이전 분석의 CCO 이후 추가 IRR은 보고되지 않았다.
- [0720] 메스꺼움은 2주 및 1주 테이퍼링 코호트에서 각각 20% 및 16.7%에 비해 3주 테이퍼링 코호트(참가자의 53%)에서 더 빈번했다. 심각한 TEAE는 3주 그룹에서 6명(40.0%), 2주 그룹에서 6명(40.0%), 1주 그룹에서 4명(33.3%)에서 발생했다. 신경계 장애는 2주 코호트(26.7%)와 1주 코호트(16.7%)에 비해 3주 코호트(46.7%)에서 더 자주 발생했다. 가장 흔한 TEAE(>10%)에 대한 자세한 내용은 표 3과 4에 나와 있다.
- [0721] 3등급 이상의 TEAE는 3주 테이퍼링 코호트 참가자의 60%, 2주 테이퍼링 코호트 참가자의 53.3%, 1주 테이퍼링 코호트 참가자의 33.3%에서 보고되었다. 3주간의 테이퍼링 코호트에서 가장 흔한 모든 등급의 TEAE는 메스꺼움으로 8명(53.3%)의 환자에서 발생했고, 가장 흔한 3등급(3/4등급) TEAE는 림프감소증으로 2명(13.3%)의 환자에서 발생했다(표 3 및 표 4). 2주 그룹에서, 가장 흔한 TEAE는 비인두염(5명[33.3%]의 환자)이었고, 가장 흔한 \geq 3등급(3/4등급) TEAE는 호중구감소증(3명[20.0%]의 환자)이었다. 1주 그룹에서, 가장 흔한 TEAE는 빈혈, 설사, 무력증 및 말초 부종(각각 4명[33.3%] 환자)이었고, 가장 흔한 \geq 3등급(3/4등급) TEAE는 빈혈이었으며, 이는 2명(16.7%)의 환자에서 발생했다. 자세한 내용은 표 3 내지 표5를 참조한다.
- [0722] 주입-관련 반응
- [0723] 총 5명(11.9%)의 환자가 IRR을 경험했으며, 모두 DARA SC의 첫 번째 투여에서 발생했다. 3주, 2주, 1주 테이퍼링 코호트에서 IRR은 각각 0명(0%), 3명(20.0%), 2명(16.7%)의 환자에서 보고되었다. 가장 흔한 IRR(환자의 \geq 5%에서 발생)은 오한과 발열이었다(각각 3명[7.1%]의 환자). 빈맥, 혈압 상승, 구인두 통증의 IRR은 각각 1명(2.4%)의 환자에서 보고되었다. 모든 IRR은 첫 번째 DARA SC 투여(1주기 1일차 투여)에서 발생했으며 중위 발병 시간은 79(범위, 31 내지 555)분이었고 당일 해결되었으며, 스테로이드 감량 후에는 발생하지 않았다. IRR은 일반적으로 3등급 IRR이 1개로 경미했다(혈압 증가; 2주 테이퍼링 코호트, 발병 당일 해소), 용량 제한 독성에 대한 자격은 없었다(4등급 IRR은 보고되지 않음). IRR 중 어느 것도 DLT의 정의를 충족하지 않았거나 환자들 사이에서 치료 중단 또는 중단을 초래하지 않았다.
- [0724] 약동학적 특성
- [0725] 전체 약동학적 평가가 가능한 모집단(n = 37)에서 평균(표준 편차(SD)) 다라투무맙 혈청 농도는 3주기 1일차에 676(314) μ g/mL였다. 3주, 2주, 및 1주 테이퍼링 코호트에서, 3주기 1일차 다라투무맙의 평균(SD) 혈청 농도는 각각 604(280), 731(382) 및 706(270) μ g/mL였으며, 이후 DARA SC를 매주 투여한다. DARA SC 1,800 mg 투여 후 약동학적 결과는 3주, 2주, 1주 스테로이드 감량과 유사했으며 DARA SC의 이전 보고와 일치했다(문헌 [Mateos et al., Lancet Haematol. 7(5):e370-e380 (2020)]). 1주기 동안 다라투무맙의 혈청 농도 변화를 도 3에 나타내고, 2주기부터의 다라투무맙의 혈청 농도 변화를 도 4에 나타낸다.
- [0726] 면역원성
- [0727] 다라투무맙 면역원성 평가 대상 집단(n = 41)의 환자 중 항-다라투무맙 항체의 존재에 대해 양성 반응을 보인 환자는 없었다. 3주, 2주 및 1주 테이퍼링 코호트에서 rHuPH20 면역원성 평가 가능한 환자 중 6명(40.0%), 3명(20.0%), 및 1명(9.1%)의 환자가 치료 관련 항-rHuPH20 항체에 대해 양성 반응을 보였다. 항-rHuPH20 항체 중 어느 것도 중화 항체가 아니거나 주사 부위 반응과 상관관계가 없었다.
- [0728] 효능
- [0729] 전체 치료 집단(n = 42)에서 평균 추적 기간은 8.3개월이었고 ORR은 40.5%(95% CI: 25.6%, 56.7%)이었으며, 전체 치료 환자 중 VGPR 이상을 달성한 환자는 10명(23.8%(95% CI: 12.1%, 39.5%))이고, 치료받은 전체 환자 중 CR 이상을 달성한 환자는 2명(4.8%(95% CI: 0.6%, 16.2%))이었다(도 5). 3주 테이퍼링 코호트에서 ORR은 40.0%였으며, 3명(20.0%)의 환자가 VGPR 이상을 달성했고 1명(6.7%)의 환자가 CR 이상을 달성했다. 2주 테이퍼링 코호트에서 ORR은 40.0%였으며, 5명(33.3%)의 환자가 VGPR 이상을 달성했고 CR 이상을 달성한 환자는 없었다. 1주 테이퍼링 코호트에서 ORR은 41.7%였으며, 3명(16.7%)의 환자가 VGPR 이상을 달성했고 1명(8.3%)의 환자가 CR 이상을 달성했다.
- [0730] 반응 평가 가능 모집단(n = 17)의 반응자 중 첫 번째 반응과 최상의 반응까지 걸린 시간의 중위값은 각각 1.0개월과 1.1개월이었다. 3주, 2주, 1주 테이퍼링 코호트에서 최고 반응까지 걸리는 시간의 중위값은 각각 1.5개월, 1.9개월, 1.0개월이었다. 반응 기간 중위값은 2주 테이퍼링 코호트에서 16.7개월이었고, 3주 및 1주

테이퍼링 코호트에서는 임상 중단 시점에 도달하지 못했다. 9개월 응답률은 3주, 2주, 및 1주 테이퍼링 코호트에서 각각 83.3%, 83.3%, 및 100%였다.

- [0731] 임상 중단 시점에서 평균 PFS는 5.9개월이었으며, 치료받은 모든 환자의 9개월 PFS 비율은 40.7%로 추정되었다. 3주, 2주, 및 1주 테이퍼링 코호트에 대한 평균 추적 관찰 기간은 9.2개월, 11.1개월, 및 8.3개월이었고, 3주, 2주, 및 1주 테이퍼링 코호트의 평균 PFS는 각각 5.9개월, 4.7개월, 및 7.4개월이었다. 추정된 9개월 PFS 비율은 3주, 2주 및 1주 테이퍼링 코호트에 대해 각각 40.0%, 36.1% 및 46.7%였다.
- [0732] 반응률(도 5)은 3상 COLUMBA 시험의 1차 분석에서 관찰된 반응률과 일치했다(문헌[Mateos et al., Lancet Haematol. 7(5):e370-e380 (2020)]). 전체 반응률은 3주 그룹과 2주 그룹 모두 40.0%(95% CI, 16.3% 내지 67.7%), 1주 그룹은 41.7%(95% CI, 15.2% 내지 72.3%)였다. 매우 양호한 부분 반응 이상의 반응률은 각각 3주 그룹에서 20.0%(95% CI, 4.3% 내지 48.1%), 2주 그룹에서 33.3%(95% CI, 11.8% 내지 61.6%), 1주 그룹에서 16.7%(95% CI, 2.1% 내지 48.4%)였다. 반응자 중 반응 기간 중위값은 2주 그룹에서 16.7개월이었으며; 3주 그룹이나 1주 그룹 모두 평균 반응 기간에 도달하지 못했다. 파트 3에서 치료받은 모든 환자(N = 42)의 무진행 생존율(PFS) 중위값은 5.9개월이었고 추정 9개월 PFS 비율은 40.7%였다. COLUMBA의 1차 분석에서 DARA SC의 PFS 중앙값은 5.6개월이었다(문헌[Mateos et al., Lancet Haematol. 7(5):e370-e380 (2020)]).
- [0733] 결과는 DARA SC를 투여받는 RRMM 환자에서 신속한 코르티코스테로이드 감량이 허용 가능하며 이러한 환자에서 DARA SC의 효능을 감소시키지 않음을 시사한다. 이러한 데이터는 동시 코르티코스테로이드 제한이 선호될 수 있는 향후 DARA SC 조합(예: T 세포 재지형인자, CAR-T 또는 관문 억제제)을 사용한 치료를 안내하는 데 도움이 될 것이다.
- [0734] DARA SC를 투여받은 RRMM 환자 42명을 대상으로 한 이 연구에서는 DARA SC를 투여받은 RRMM 환자에서 1 내지 3주에 걸쳐 코르티코스테로이드를 빠르게 감량하는 것이 용인될 수 있으며 PK, 면역원성 및 DARA SC의 이전 보고와 일치하는 안전성 결과가 나타났다. 코르티코스테로이드 감량과 함께 DARA SC를 투여받은 환자는 DARA IV를 투여받은 환자와 유사한 효능을 나타냈다(문헌[Lokhorst HM, et al. N Engl J Med. 2015;373(13):1207-19] 및 문헌[Lonial et al., Lancet 387(10027):1551-60 (2016)]).
- [0735] 텍사메타손과 프레드니손을 포함한 코르티코스테로이드는 50년 이상 다발성 골수종 치료에 널리 사용되어 왔다. 그러나, 다발성 골수종에 대한 강력한 활성에도 불구하고 코르티코스테로이드를 장기간 사용하면 누적 독성 및 기타 임상적 후유증을 초래할 수 있다는 것이 잘 알려져 있다(문헌[Burwick et al., Ann Hematol 98(1):19-28 (2019)]). 그러므로 다발성 골수종에서 코르티코스테로이드 사용의 임상적 이점은 독성 및 삶의 질 측면에서 환자에 대한 잠재적 위험과 비교하여 균형을 이루어 평가되어야 한다. 실제로, RRMM 환자의 치료 선호도를 평가한 캐나다 연구에서 환자들은 불면증, 인지 장애, 기분 장애 등 코르티코스테로이드 사용의 부정적인 영향으로 인해 기대 수명을 늘리는 치료와 코르티코스테로이드 사용을 제한하는 치료를 우선시했다(문헌[Parsons et al., BMC Cancer 19(1):264 (2019)]). 따라서 관련 독성을 경험하는 환자에 대해 코르티코스테로이드 사용을 제한하는 효과적인 치료 요법을 식별하는 것이 중요하다.
- [0736] 약동학 및 면역원성 결과는 이전에 연구 파트 1과 파트 2에서 보고된 결과와 일치했다. 3주, 2주, 1주 코르티코스테로이드 감량 일정에 따라 DARA SC를 피하 투여하면 평균 혈청 다라투무맙 농도가 비슷한 것으로 나타났다. 파트 3의 3개 코호트 모두에서 다라투무맙 면역원성을 평가할 수 있는 환자는 항-다라투무맙 항체에 양성 반응을 보이지 않았는데, 이는 다라투무맙을 피하 투여할 때 면역원성에 대한 위험이 낮다는 것을 나타낸다.
- [0737] 다라투무맙 기반 요법은 NDMM 및 RRMM 환자에서 지속적으로 효능을 입증했다. 그러나, 다라투무맙 치료는 IRR 완화를 위해 텍사메타손 및 프레드니손을 포함한 코르티코스테로이드와 함께 투여된다. PAVO 연구의 파트 3에서는 DARA SC 치료와 함께 코르티코스테로이드를 감량하는 것이 IRR 발생 상황에서 효능 손실 없이 적절한 내약성을 유지하는지 확인하는 것을 목표로 했다. 여기에 제시된 결과는 DARA SC를 받는 RRMM 환자에서 코르티코스테로이드를 줄이는 것이 안전하다는 것을 보여준다. 구체적으로, 코르티코스테로이드 감량 일정이 서로 다른 3개 코호트의 내약성 프로파일은 IRR 비율의 증가 없이 다라투무맙에 대한 이전 보고서와 유사했다(문헌[Mateos et al., Lancet Haematol. 7(5):e370-e380 (2020)]; 문헌[San-Miguel et al., Haematologica 106(6):1725-32 (2021)]; 문헌[Usmani et al., Blood 134(8):668-77 (2019)]).
- [0738] 중요한 것은, 이러한 결과는 코르티코스테로이드를 감량하는 동안 DARA SC를 투여받은 환자가 코르티코스테로이드의 존재 하에 다라투무맙 SC 단독 요법을 받은 환자와 비교하여 반응률 및 반응 지속시간 측면에서 유사한 효

능을 얻었기 때문에, 코르티코스테로이드를 감량해도 DARA SC의 효능이 감소하지 않는다는 것을 시사한다(문헌[Mateos *et al.*, *Lancet Haematol.* 7(5):e370-e380 (2020)]; 문헌[San-Miguel *et al.*, *Haematologica* 106(6):1725-32 (2021)]; 문헌[Usmani *et al.*, *Blood* 134(8):668-77 (2019)]). 3개 코호트를 합친 경우 ORR은 40.5%(95% CI: 25.6%, 56.7%)였으며, 10명(23.8%(95% CI: 12.1%, 39.5%))의 환자가 \geq VGPR을 달성했다. 비교를 위해 PAVO 파트 1에서 DARA MD 1,800 mg으로 관찰된 ORR(중위 추적 기간 8.3개월)은 42.2%였다(문헌[Usmani *et al.*, *Blood* 134(8):668-77 (2019)]). PAVO 파트 2(중위 추적 조사, 14.2개월)에서 DARA SC의 ORR은 52%였다(문헌[San-Miguel *et al.*, *Haematologica* 106(6):1725-32 (2021)]). COLUMBA 연구에서 중위값 7.5개월의 추적 조사에서 ORR은 DARA SC의 경우 41%, DARA IV의 경우 37%였다(문헌[Mateos *et al.*, *Lancet Haematol.* 7(5):e370-e380 (2020)]).

[0739] 이중특이성 T 세포 재지향 항체와 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법을 포함한 최신 면역치료법이 RRMM 환자에게 효능을 입증했다(문헌[Zhou *et al.*, *Front Immunol.* 11:620312 (2020)]; 문헌[Usmani *et al.*, *Lancet* 398(10301):665-74 (2021)]; 문헌[Verkleij *et al.*, *Blood Adv.* 5(8):2196-2215 (2021)]). 그러나, 사이토카인 방출 증후군을 포함한 치료에 대한 독성을 경험하는 환자의 경우 부작용 관리를 돕기 위해 코르티코스테로이드를 투여할 수 있다. 불행하게도 코르티코스테로이드는 새로운 면역치료제의 항종양 효과를 방해할 수 있다. 예를 들어, 코르티코스테로이드는 CAR T 세포의 활성을 억제할 수 있으므로 CAR T 세포 주입에는 금기된다(문헌[Zhou *et al.*, *Front Immunol.* 11:620312 (2020)]; 문헌[Yakoub-Agha *et al.*, *Haematologica* 105(2):297-316 (2020)]). 또한, 후향적 연구에서는 CAR T세포 요법으로 치료받은 재발성 또는 불응성 거대 B 세포 림프종 환자에서 더 높은 누적 용량의 코르티코스테로이드를 사용하는 것이 PFS 및 OS 결과를 단축시키는 것과 관련이 있는 것으로 나타났다(문헌[Strati *et al.*, *Blood.* 137(23):3272-76 (2021)]). 또한, 별도의 후향적 연구에서는 기본 코르티코스테로이드 사용이 PDL1 차단 치료를 받은 비소세포폐암 환자의 결과가 더 좋지 않은 것과 관련이 있음을 보여주었다(문헌[Arbour *et al.*, *J Clin Oncol* 36(28):2872-78 (2018)]). 추가 연구가 필요하지만, 여기에 제시된 결과는 동시 코르티코스테로이드가 없거나 제한적으로 선회될 수 있는 CAR T 세포 요법, 이중특이성 항체 및 체크포인트 억제제를 포함한 DARA SC 병용 요법의 향후 사용을 안내하는 데 도움이 될 것이다.

[0740] DARA SC를 투여받은 RRMM 환자 42명에서의 이 연구는 1 내지 3주에 걸쳐 코르티코스테로이드를 빠르게 감량하는 것이 IRR의 위험 증가 없이 안전하고 약동학, 면역원성 및 안전성 결과가 DARA SC의 이전 보고와 일치하는 것으로 나타났다. 결론적으로, 이러한 발견은 DARA SC를 투여받고 있는 재발성/불응성 다발성 골수종 환자에서 1 내지 3주에 걸쳐 코르티코스테로이드를 감량하는 것이 안전하고 효능을 손상시키지 않는다는 것을 입증한다.

[0741] 다라투무맙은 다발성 골수종(MM) 환자의 치료를 적응증으로 한다. 피하 다라투무맙(DARA SC) 요법 중 3가지 전용량 및 후용량 코르티코스테로이드 감량 일정을 조사하는 1b상 PAVO 연구의 파트 3에서 얻은 안전성, 약동학 및 효능이 보고되어 있다. 2가지 이상의 이전 치료를 받은 MM 환자는 DARA SC(15 mL 중의 다라투무맙 1,800 mg + rHuPH20 30,000 U)를 1 내지 2주기에서 QW, 3 내지 6주기에서 Q2W, 그 이후에는 Q4W를 투여받았다. 환자들은 또한 메틸프레드니솔론(PO/IV 전용량; PO 후용량)을 사용하여 3주 감량 일정(1주기 22일까지 코르티코스테로이드 없음), 메틸프레드니솔론(PO/IV 전용량; PO 후용량)을 사용하여 2주 감량 일정(1주기 15일까지 코르티코스테로이드 없음), 또는 텍사메타손(IV 전용량)을 사용하여 1주 감량 일정(1주기 8일까지 코르티코스테로이드 없음)을 받았다. 1차 평가변수는 안정성이었다. 환자(3주: n=15; 2주: n=15; 1주: n=12)는 평균 3가지의 이전 치료를 받았다. 신속한 코르티코스테로이드 감량 시 새로운 안전성 문제나 IRR 비율 증가는 관찰되지 않았다. IRR은 5명(11.9%)의 환자에서 보고되었으며, 이는 일반적으로 경증이었으며 첫 번째 DARA SC 투여 시 발생했다. 후속 DARA SC 관리에서는 IRR이 발생하지 않았다. 3주기 1일차(전용량)의 평균 혈청 DARA 농도(μ g/mL)는 3주, 2주 및 1주 그룹에서 각각 604, 731 및 706 μ g/mL였다. 전체적으로, 평균 8.3개월의 추적 관찰 기간이었으며, 전체 반응률은 40.5%였다. 3주, 2주, 1주 그룹의 각각 평균 9.2개월, 11.1개월, 8.3개월 추적 관찰에서 전체 반응률은 40.0%, 40.0%, 41.7%였다. DARA SC를 투여받는 재발성/불응성 다발성 골수종(MM) 환자의 경우 3주에 걸쳐 신속하게 코르티코스테로이드를 감량하는 것이 안전하다. 이러한 데이터는 동시 코르티코스테로이드 사용을 제한하는 것이 선호되는, 향후 DARA SC 치료 요법을 안내하는 데 도움이 될 것이다.

[0742]

[표 2]

기준 인구통계 및 질병 특성.

	DARA SC 1,800 mg			
	3주 그룹 (n = 15)	2주 그룹 (n = 15)	1주 그룹 (n = 12)	총계 (N = 42)
중위 연령(범위), 세	66.0 (59-81)	69.0 (52-86)	72.5 (58-84)	69.5 (52-86)
연령 카테고리, n (%)				
18-<65 y	4 (26.7)	6 (40.0)	2 (16.7)	12 (28.6)
65-<75 y	9 (60.0)	7 (46.7)	5 (41.7)	21 (50.0)
≥75 y	2 (13.3)	2 (13.3)	5 (41.7)	9 (21.4)
중위(범위) 체중, kg	77.0 (56.0-151.3)	81.0 (50.0-100.0)	76.1 (44.0-103.0)	77.8 (44.0-151.3)
ECOG PS 점수, n (%)				
0	5 (33.3)	8 (53.3)	4 (33.3)	17 (40.5)
1	9 (60.0)	7 (46.7)	6 (50.0)	22 (52.4)
2	1 (6.7)	0	2 (16.7)	3 (7.1)
ISS 질병 단계, ^a n (%)				
I	9 (60.0)	8 (53.3)	5 (41.7)	22 (52.4)
II	4 (26.7)	2 (13.3)	6 (50.0)	12 (28.6)
III	2 (13.3)	5 (33.3)	1 (8.3)	8 (19.0)
다발성 골수종의 유형, ^b n (%)				
IgG	9 (60.0)	8 (53.3)	7 (58.3)	24 (57.1)
IgA	1 (6.7)	3 (20.0)	3 (25.0)	7 (16.7)
경쇄	5 (33.3)	4 (26.7)	2 (16.7)	11 (26.2)
진단부터의 중위(범위) 시간, y	6.3 (2.3-19.2)	5.6 (0.7-14.3)	5.8 (2.0-17.2)	5.9 (0.7-19.2)
중위(범위) 이전 치료 차수	2 (2-7)	2 (2-4)	4 (2-6)	3 (2-7)
이전 치료 차수, n (%)				
≤3	11 (73.3)	14 (93.3)	6 (50.0)	31 (73.8)
>3	4 (26.7)	1 (6.7)	6 (50.0)	11 (26.2)
이전 ASCT, n (%)	14 (93.3)	12 (80.0)	3 (25.0)	29 (69.0)
이전 PI, n (%)				
보르테오미드	15 (100.0)	15 (100.0)	12 (100.0)	42 (100.0)
이전 IMiD, n (%)				
레날리도미드	15 (100.0)	14 (93.3)	10 (83.3)	39 (92.9)
불응성, n (%)				
보르테오미드	6 (40.0)	4 (26.7)	6 (50.0)	16 (38.1)
레날리도미드	7 (46.7)	8 (53.3)	9 (75.0)	24 (57.1)
PI 및 IMiD	4 (26.7)	7 (46.7)	8 (66.7)	19 (45.2)
마지막 요법 차수	6 (40.0)	10 (66.7)	9 (75.0)	25 (59.5)
세포유전학적 프로파일, ^c n (%)				
표준 위형	n = 12	n = 12	n = 7	n = 31
표준 위형	9 (75.0)	9 (75.0)	5 (71.4)	23 (74.2)
고위형	3 (25.0)	3 (25.0)	2 (28.6)	8 (25.8)

ECOG PS, 미 동부 종양학 협력 그룹 수행도; ISS: 국제 병기 분류 시스템(International Staging System); ASCT, 자가 줄기 세포 이식; PI, 프로테아좀 억제제; IMiD, 면역조절 약물.

^aISS 병기는 혈청 β2-미크로글로불린 및 알부민에 기초하여 유래됨.

^b면역고정에 의해.

^c세포유전학적 이상은 형광 인시츄 혼성화 또는 핵형 검사에 기초함. 백분율은 분모로서 각각의 치료군 내의 환자의 수를 사용하여 계산하였다.

[0743]

[0744]

[표 3]

선호 기간 별 가장 흔한 TEAE

	3 주 그룹 (n = 15)	2 주 그룹 (n = 15)	1 주 그룹 (n = 12)	총계 (n = 42)
모든 TEAE, n (%)	15 (100)	15 (100)	12 (100)	42 (100)
모든 등급 ≥3 TEAE, n (%)	9 (60.0)	8 (53.3)	4 (33.3)	21 (50.0)
가장 흔한(≥25%) TEAE(모든 등급), n (%)				
혈액학				
빈혈	1 (6.7)	2 (13.3)	4 (33.3)	7 (16.7)
비혈액학				
메스꺼움	8 (53.3)	3 (20.0)	2 (16.7)	13 (31.0)
상기도 감염	6 (40.0)	3 (20.0)	1 (8.3)	10 (23.8)
비인두염	5 (33.3)	5 (33.3)	1 (8.3)	11 (26.2)
두통	5 (33.3)	1 (6.7)	1 (8.3)	7 (16.7)
피로	4 (26.7)	4 (26.7)	1 (8.3)	9 (21.4)
설사	4 (26.7)	3 (20.0)	4 (33.3)	11 (26.2)
발열	4 (26.7)	2 (13.3)	3 (25.0)	9 (21.4)
사지통증	4 (26.7)	1 (6.7)	3 (25.0)	8 (19.0)
현기증	4 (26.7)	1 (6.7)	0	5 (11.9)
관절통	3 (20.0)	4 (26.7)	3 (25.0)	10 (23.8)
기침	3 (20.0)	4 (26.7)	0	7 (16.7)
홍반	2 (13.3)	4 (26.7)	0	6 (14.3)
무력증	1 (6.7)	2 (13.3)	4 (33.3)	7 (16.7)
말초 부종	1 (6.7)	0	4 (33.3)	5 (11.9)
근육 경련	1 (6.7)	0	3 (25.0)	4 (9.5)
가장 흔한(≥5%) 등급 ≥3 TEAEs, n (%)				
혈액학				
빈혈	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (16.7)	4 (9.5)
림프구감소증	2 (13.3)	0	1 (8.3)	3 (7.1)
호중구감소증	0	3 (20.0)	0	3 (7.1)
비혈액학				
배통증	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (8.3)	3 (7.1)

TEAE, 치료로 인한 부작용.

[0745]

[0746]

[표 4]

기관계 대분류 및 선호 기간 별 가장 흔한(최소 10%) 치료로 인한 부작용;
모든 치료 분석 세트

	파트 3 (1800 mg CF)			
	3주 테이퍼	2주 테이퍼	1주 테이퍼	총계
분석 세트: 전체 치료	15	15	12	42
TEAE 총 피험자 수	15 (100.0%)	15 (100.0%)	12 (100.0%)	42 (100.0%)
MedDRA 기관계 대분류/선호 기간				
전신성 장애 및 부위 부위 병태	11 (73.3%)	10 (66.7%)	9 (75.0%)	30 (71.4%)
피로	4 (26.7%)	4 (26.7%)	1 (8.3%)	9 (21.4%)
발열	4 (26.7%)	2 (13.3%)	3 (25.0%)	9 (21.4%)
무력증	1 (6.7%)	2 (13.3%)	4 (33.3%)	7 (16.7%)
오한	2 (13.3%)	1 (6.7%)	2 (16.7%)	5 (11.9%)
말초 부종	1 (6.7%)	0	4 (33.3%)	5 (11.9%)
감염 및 침입	12 (80.0%)	9 (60.0%)	6 (50.0%)	27 (64.3%)
비인두염	5 (33.3%)	5 (33.3%)	1 (8.3%)	11 (26.2%)
상기도 감염	6 (40.0%)	3 (20.0%)	1 (8.3%)	10 (23.8%)
위장 장애	9 (60.0%)	7 (46.7%)	8 (66.7%)	24 (57.1%)
메스꺼움	8 (53.3%)	3 (20.0%)	2 (16.7%)	13 (31.0%)
설사	4 (26.7%)	3 (20.0%)	4 (33.3%)	11 (26.2%)
변비	2 (13.3%)	3 (20.0%)	2 (16.7%)	7 (16.7%)
구토	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (16.7%)	6 (14.3%)
근골격계 및 결합 조직 장애	6 (40.0%)	9 (60.0%)	8 (66.7%)	23 (54.8%)
관절통	3 (20.0%)	4 (26.7%)	3 (25.0%)	10 (23.8%)
사지통증	4 (26.7%)	1 (6.7%)	3 (25.0%)	8 (19.0%)
백 통증	2 (13.3%)	3 (20.0%)	2 (16.7%)	7 (16.7%)
요통	1 (6.7%)	3 (20.0%)	2 (16.7%)	6 (14.3%)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	6 (40.0%)	8 (53.3%)	1 (8.3%)	15 (35.7%)
기침	3 (20.0%)	4 (26.7%)	0	7 (16.7%)
구인두통	2 (13.3%)	3 (20.0%)	0	5 (11.9%)
신경계 장애	7 (46.7%)	4 (26.7%)	2 (16.7%)	13 (31.0%)
두통	5 (33.3%)	1 (6.7%)	1 (8.3%)	7 (16.7%)
현기증	4 (26.7%)	1 (6.7%)	0	5 (11.9%)
대사 및 영양 장애	7 (46.7%)	4 (26.7%)	1 (8.3%)	12 (28.6%)
식욕 감소	3 (20.0%)	1 (6.7%)	1 (8.3%)	5 (11.9%)
혈액 및 림프계 질환	4 (26.7%)	3 (20.0%)	4 (33.3%)	11 (26.2%)
빈혈	1 (6.7%)	2 (13.3%)	4 (33.3%)	7 (16.7%)
피부 및 피하 조직 장애	6 (40.0%)	5 (33.3%)	0	11 (26.2%)
홍반	2 (13.3%)	4 (26.7%)	0	6 (14.3%)

주: CF=공동 제형화.

부작용은 MedDRA 버전 23.1을 사용하여 보고된다.

백분율은 분모로서 각 그룹의 피험자 수를 이용하여 계산된다.

[0747]

[0748] [표 5]

기관계 대분류 및 선호 기간 별 가장 흔한(최소 5%) 치료 관련 3등급 이상의 부작용: 모든 치료 분석 세트

분석 세트: 전체 치료	파트 3 (1800 mg CF)			총계
	3 주 테이퍼	2 주 테이퍼	1 주 테이퍼	
3 등급 이상의 TEAE 총 피험자 수	15	15	12	42
3 등급 이상의 TEAE 총 피험자 수	9 (60.0%)	8 (53.3%)	4 (33.3%)	21 (50.0%)
MedDRA 기관계 대분류/선호 기간				
혈액 및 림프계 질환	3 (20.0%)	3 (20.0%)	2 (16.7%)	8 (19.0%)
빈혈	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (16.7%)	4 (9.5%)
림프구감소증	2 (13.3%)	0	1 (8.3%)	3 (7.1%)
호중구감소증	0	3 (20.0%)	0	3 (7.1%)
근골격계 및 결합 조직 장애	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (8.3%)	4 (9.5%)
뼈 통증	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (8.3%)	3 (7.1%)

주: CF=공동 제형화.
부작용은 MedDRA 버전 23.1 을 사용하여 보고된다.
백분율은 분모로서 각각의 군 내의 대상체의 수를 이용하여 계산된다.

[0749]

본원에 인용된 모든 특허, 공개된 특허출원 및 참조문헌은 그 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0750]

예시적인 실시형태가 특허 제시되어 설명되어 있지만, 당업자는, 첨부된 청구범위에 포함되는 실시형태의 범위에서 벗어나지 않는 한 형태와 세부사항에 있어서의 다양한 변경이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

[0751]

실시형태

[0752]

1. 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체 및 코르티코스테로이드를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양을 치료하는 방법으로서, 여기서 투여 요법은 대상체에 대한 코르티코스테로이드 투여의 감소, 제거, 또는 감소 후 제거를 포함하는, 방법.

[0753]

2. 실시형태 1에 있어서, 대상체에게 투여된 코르티코스테로이드는 28일 치료 주기 동안 약 60%만큼 감소된 후 제거되는, 방법.

[0754]

3. 실시형태 1에 있어서, 대상체에게 투여된 코르티코스테로이드는 28일 치료 주기 동안 약 60%만큼 감소된 후 약 30%만큼 감소된 다음 제거되는, 방법.

[0755]

4. 실시형태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 투여된 코르티코스테로이드는 28일 치료 주기 동안 1회 투여된 후 제거되는, 방법.

[0756]

5. 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 항-CD38 항체는 28일 주기 동안 매주, 2주마다 또는 4주마다 1회 투여되는, 방법.

[0757]

6. 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 항-CD38 항체는 1주기 동안 매주, 2 내지 5주기 동안 2주마다, 그리고 이후 4주마다 1회 투여되는, 방법.

[0758]

7. 실시형태 1에 있어서, 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중,

[0759]

1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 히알루로니다제를 투여하는 단계;

[0760]

1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;

[0761]

1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;

[0762]

8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;

[0763]

8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;

[0764]

15일차에 약 30 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 및

[0765]

- [0766] 15일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0767] 8. 실시형태 1에 있어서, 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0768] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다아제를 피하 투여하는 단계;
- [0769] 1일차에 약 100 mg 전용량 메틸프레드니솔론(MP)을 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;
- [0770] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계;
- [0771] 8일차에 약 60 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;
- [0772] 8일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계;
- [0773] 15일차에 약 30 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계; 및
- [0774] 15일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0775] 9. 실시형태 1에 있어서, 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0776] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 rHuPH20의 히알루로니다아제를 투여하는 단계;
- [0777] 1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0778] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0779] 8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 및
- [0780] 8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0781] 10. 실시형태 1에 있어서, 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0782] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다아제를 피하 투여하는 단계;
- [0783] 1일차에 약 100 mg 전용량 메틸프레드니솔론(MP)을 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;
- [0784] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계;
- [0785] 8일차에 약 60 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계; 및
- [0786] 8일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0787] 11. 실시형태 1에 있어서, 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0788] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 히알루로니다아제를 피하 투여하는 단계; 및
- [0789] 1일차에 약 20 mg 전용량 코르티코스테로이드를 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0790] 12. 실시형태 1에 있어서, 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0791] a) 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다아제를 피하 투여하는 단계; 및
- [0792] b) 1일차에 약 20 mg 전용량 텍사메타손을 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0793] 13. 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양 치료가 필요한 대상체에게 혈액 악성종양을 치료하는 방법으로서, 상기 요법은 28일 주기 중,

- [0794] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 히알루로니다제를 투여하는 단계;
- [0795] 1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0796] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0797] 8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0798] 8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0799] 15일차에 약 30 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 및
- [0800] 15일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0801] 14. 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양 치료가 필요한 대상체에게 혈액 악성종양을 치료하는 방법으로서, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0802] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U의 rHuPH20 히알루로니다제를 투여하는 단계;
- [0803] 1일차에 약 100 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0804] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계;
- [0805] 8일차에 약 60 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계; 및
- [0806] 8일차에 약 20 mg 후용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0807] 15. 28일 주기로 대상체에게 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양의 치료가 필요한 대상체에게 혈액 악성종양을 치료하는 방법으로서, 상기 요법은 28일 주기 중,
- [0808] a) 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 항-CD38 항체 및 약 30,000 U를 투여하는 단계; 및
- [0809] b) 1일차에 약 20 mg 전용량 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0810] 16. 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체 및 <math><0.05\text{ mg/kg/일}</math> 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양을 치료하는 방법.
- [0811] 17. 실시형태 16에 있어서, <math><0.01\text{ mg/kg/일}</math> 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량이 투여되는, 방법.
- [0812] 18. 혈액 악성종양을 치료하기에 충분한 시간 동안 치료적 유효량의 항-CD38 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양을 치료하는 방법으로서, 여기서 질병 조절 또는 완전 관해는 $\leq 0.05\text{ mg/kg/일}$ 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량에서 달성 및/또는 유지되는, 방법.
- [0813] 19. 실시형태 18에 있어서, 질병 조절 또는 완전 관해는 $\leq 0.01\text{ mg/kg/일}$ 또는 등가량의 코르티코스테로이드 용량에서 달성 및/또는 유지되는, 방법.
- [0814] 20. 실시형태 18에 있어서, 코르티코스테로이드를 공동 투여하지 않고도 질병 조절 또는 완전 관해가 달성 및/또는 유지되는, 방법.
- [0815] 21. 실시형태 16 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 28일 주기로 대상체에게 이전 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 상기 이전 요법은 28일 주기 중,
- [0816] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다아제를 피하 투여하는 단계;
- [0817] 1일차에 약 100 mg 전용량 메틸프레드니솔론(MP)을 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;
- [0818] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계;
- [0819] 8일차에 약 60 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;
- [0820] 8일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계;
- [0821] 15일차에 약 30 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계; 및

- [0822] 15일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0823] 22. 실시형태 16 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 28일 주기로 대상체에게 이전 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 상기 이전 요법은 28일 주기 중,
- [0824] 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다아제를 피하 투여하는 단계;
- [0825] 1일차에 약 100 mg 전용량 메틸프레드니솔론(MP)을 경구 또는 정맥내 투여하는 단계;
- [0826] 1일 및 2일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계;
- [0827] 8일차에 약 60 mg 전용량 MP를 경구 또는 정맥내 투여하는 단계; 및
- [0828] 8일차에 약 20 mg 후용량 MP를 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0829] 23. 실시형태 16 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 28일 주기로 대상체에게 이전 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 상기 이전 요법은 28일 주기 중,
- [0830] a) 1일, 8일, 15일 및 22일차에 약 1,800 mg의 다라투무맙 및 약 30,000 U의 rHuPH20 재조합 히알루로니다아제를 피하 투여하는 단계; 및
- [0831] b) 1일차에 약 20 mg 전용량 텍사메타손을 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0832] 24. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 코르티코스테로이드는 베타메타손, 코르티솔, 코르티손, 텍사메타손, 글루코코르티코이드, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론(MP), 프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.
- [0833] 25. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.
- [0834] 26. 실시형태 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 혈액 악성종양은 CD38-양성 혈액 악성종양인, 방법.
- [0835] 27. 실시형태 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 혈액 악성종양은 다발성 골수종인, 방법.
- [0836] 28. 실시형태 27에 있어서, 다발성 골수종은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종인, 방법.
- [0837] 29. 실시형태 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 항-CD38 항체는
- [0838] a) 각각 서열 번호 6, 7, 및 8의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, 및 HCDR3 아미노산 서열; 및
- [0839] b) 각각 서열 번호 9, 10, 및 11의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, 방법.
- [0840] 30. 실시형태 29에 있어서, 항-CD38 항체는 서열 번호 4의 중쇄 가변 영역(VH), 서열 번호 5의 경쇄 가변 영역(VL), 또는 둘 모두를 포함하는, 방법.
- [0841] 31. 실시형태 29에 있어서, 항-CD38 항체는 서열 번호 12의 중쇄 서열 및 서열 번호 13의 경쇄 서열, 또는 둘 모두를 포함하는, 방법.
- [0842] 32. 실시형태 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 항-CD38 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아형의 것인, 방법.
- [0843] 33. 실시형태 32에 있어서, 항-CD38 항체는 IgG1 아형의 것인, 방법.
- [0844] 34. 실시형태 33에 있어서, 항-CD38 항체는 IgG1/ κ 아형의 것인, 방법.
- [0845] 35. 실시형태 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 항-CD38 항체는 다라투무맙인, 방법.
- [0846] 36. 실시형태 1 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 항-CD38 항체는 약 1,200 mg 내지 약 5,000 mg의 항-CD38 항체를 포함하는 약제학적 조성물로 투여되는, 방법.
- [0847] 37. 실시형태 36에 있어서, 약제학적 조성물은 약 1,800 mg의 항-CD38 항체를 포함하는, 방법.
- [0848] 38. 실시형태 36 또는 37에 있어서, 약제학적 조성물은 히알루로니다아제를 추가로 포함하는, 방법.

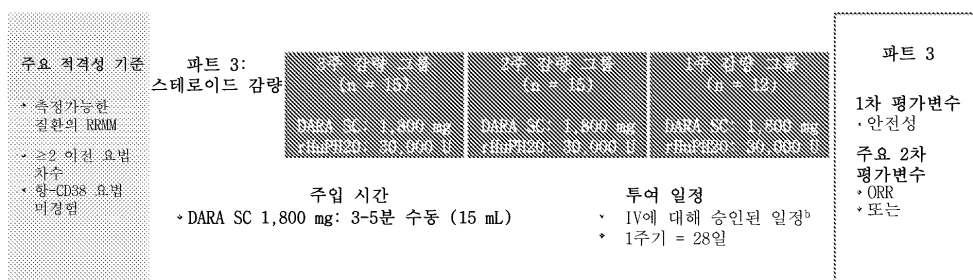
- [0849] 39. 실시형태 38에 있어서, 히알루로니다제는 rHuPH20 재조합 히알루로니다제인, 방법.
- [0850] 40. 실시형태 38 또는 39에 있어서, 약제학적 조성물은 약 750 U 내지 약 75,000 U의 히알루로니다제를 포함하는, 방법.
- [0851] 41. 실시형태 40에 있어서, 약제학적 조성물은 약 30,000 U/mL의 히알루로니다제를 포함하는, 방법.
- [0852] 42. 실시형태 36 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 항-CD38 항체 및 히알루로니다제는 공동 제형으로 투여되는, 방법.
- [0853] 43. 실시형태 36 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은
- [0854] 약 4.9 mg L-히스티딘;
- [0855] 약 18.4 mg L-히스티딘 염산염 일수화물;
- [0856] 약 13.5 mg L-메티오닌;
- [0857] 약 6 mg 폴리소르베이트 20 (PS-20); 및
- [0858] 약 735.1 mg 소르비톨을 추가로 포함하는 방법.
- [0859] 44. 실시형태 36 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은 약 pH 5.5의 pH를 갖는, 방법.
- [0860] 45. 실시형태 36 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은 약 pH 5.6의 pH를 갖는, 방법.
- [0861] 46. 실시형태 36 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은 약 15 mL의 총 부피를 갖는, 방법.
- [0862] 47. 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 항-CD38 항체는 피하 투여되는, 방법.
- [0863] 48. 실시형태 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 18세 이상인, 방법.
- [0864] 49. 실시형태 1 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 항-CD38 요법에 대해 경험이 없는, 방법.
- [0865] 50. 실시형태 1 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 2가지 이상의 이전의 항골수종 요법을 받은 적이 있는, 방법.
- [0866] 51. 실시형태 50에 있어서, 항골수종 요법의 2가지 이상의 이전 요법은 프로테아좀 억제제(PI), 면역조절 약물(IMiD), 조혈 줄기 세포 이식(HSCT), 유지 요법 또는 이들의 조합을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0867] 52. 실시형태 51에 있어서, IMiD는 레날리도마이드인 방법.
- [0868] 53. 실시형태 51 또는 52에 있어서, PI는 보르테오미, 카르필조미 또는 익사조미인 방법.
- [0869] 54. 실시형태 51 내지 53 중 어느 하나에 있어서, HSCT는 자가 HSCT인, 방법.
- [0870] 55. 실시형태 51 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 2가지 요법은 IMiD와 PI를 포함하는, 방법.
- [0871] 56. 실시형태 1 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 한 가지 이상의 요법에 불응성인, 방법.
- [0872] 57. 실시형태 1 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체에게 적어도 부분 반응을 이끌어내는, 방법.
- [0873] 58. 실시형태 57에 있어서, 방법은 대상체에서 부분 반응을 이끌어내는, 방법.
- [0874] 59. 실시형태 1 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체에게 적어도 매우 양호한 부분 반응을 이끌어내는, 방법.
- [0875] 60. 실시형태 59에 있어서, 방법은 대상체에서 완전 반응을 이끌어내는, 방법.
- [0876] 61. 실시형태 59에 있어서, 방법은 대상체에서 엄격한 완전 반응을 이끌어내는, 방법.
- [0877] 62. 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체의 하나 이상의 결과 측정을 향상시키는, 방법.
- [0878] 63. 실시형태 62에 있어서, 하나 이상의 결과 측정은 무진행 생존, 반응 지속시간, 또는 적어도 부분 반응, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.
- [0879] 64. 실시형태 62에 있어서, 하나 이상의 결과 측정은 부분 반응, 매우 양호한 부분 반응, 완전 반응, 또는

엄격한 완전 반응을 포함하는, 방법.

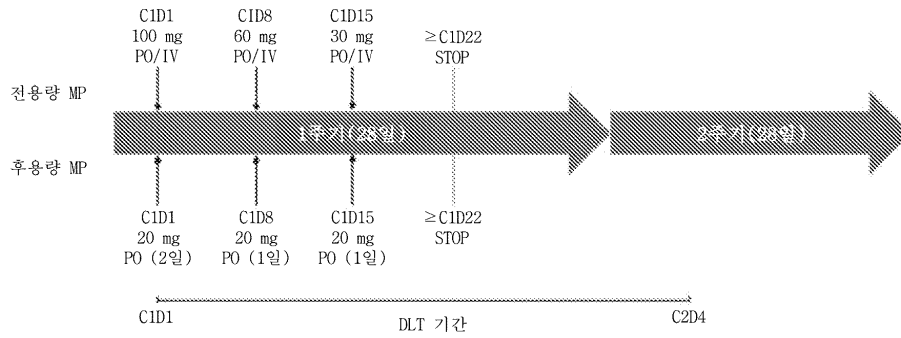
- [0880] 65. 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 항-CD38 항체 투여 및 지속적인 코르티코스테로이드 투여를 받은 대상체와 일치하는 하나 이상의 결과 측정의 개선을 경험하는, 방법.
- [0881] 66. 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 항-CD38 항체 투여 및 지속적인 코르티코스테로이드 투여를 받은 대상체와 비교하여 하나 이상의 결과 측정의 개선을 경험하는, 방법.
- [0882] 67. 실시형태 1 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0883] 68. 실시형태 67에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포(CAR-T 세포), CAR을 발현하는 자연 살해 세포(CAR-NK 세포), CAR을 발현하는 대식세포(CAR-M 세포), 화학요법제, 이중특이성 항체, 면역 관문 억제제, T 세포 재지향인자, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.
- [0884] 69. 실시형태 68에 있어서, CAR-T 세포, CAR-NK 세포, 또는 CAR-M 세포가 동종이계인, 방법.
- [0885] 70. 실시형태 68 또는 69에 있어서, CAR은 세포의 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는, 방법.
- [0886] 71. 실시형태 70에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 T 세포 표면 당단백질 CD3 제타 사슬 성분을 포함하는, 방법.
- [0887] 72. 실시형태 70 또는 71에 있어서, 세포의 항원 결합 도메인은 G-단백질 결합 수용체 패밀리의 C 그룹 5 구성원 D(GPRC5D)에 결합하는, 방법.
- [0888] 73. 실시형태 72에 있어서, 세포의 항원 결합 도메인은 GPRC5D 및 CD3에 결합하는, 방법.
- [0889] 74. 실시형태 72 또는 73에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 항-GPRC5D CAR-T 및 항-GPRC5D CAR-NK, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.
- [0890] 75. 실시형태 70에 있어서, 세포의 항원 결합 도메인은 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 결합하는, 방법.
- [0891] 76. 실시형태 75에 있어서, 세포의 항원 결합 도메인은 BCMA 및 CD3에 결합하는, 방법.
- [0892] 77. 실시형태 75 또는 76에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 항-BCMA CAR-T 및 항-BCMA CAR-NK, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.
- [0893] 78. 실시형태 68 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, 면역 관문 억제제는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-L2 항체, 항-LAG3 항체, 항-TIM3 항체, 항-CTLA-4 항체, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.
- [0894] 79. 실시형태 68 내지 78 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 재지향인자는 가용성 이중특이성 항체(bsAb) 또는 막 고정 키메라 항원 수용체, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.
- [0895] 80. 실시형태 79에 있어서, 가용성 이중특이성 항체는 GPRC5D 및 CD3에 결합하는, 방법.
- [0896] 81. 실시형태 79에 있어서, 가용성 이중특이성 항체는 BCMA 및 CD3에 결합하는, 방법.

도면

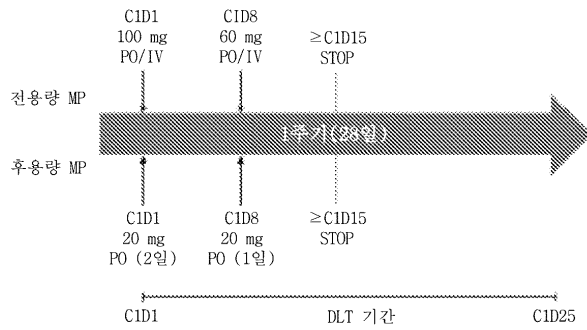
도면1



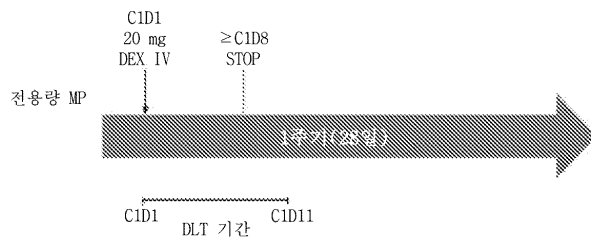
도면2a



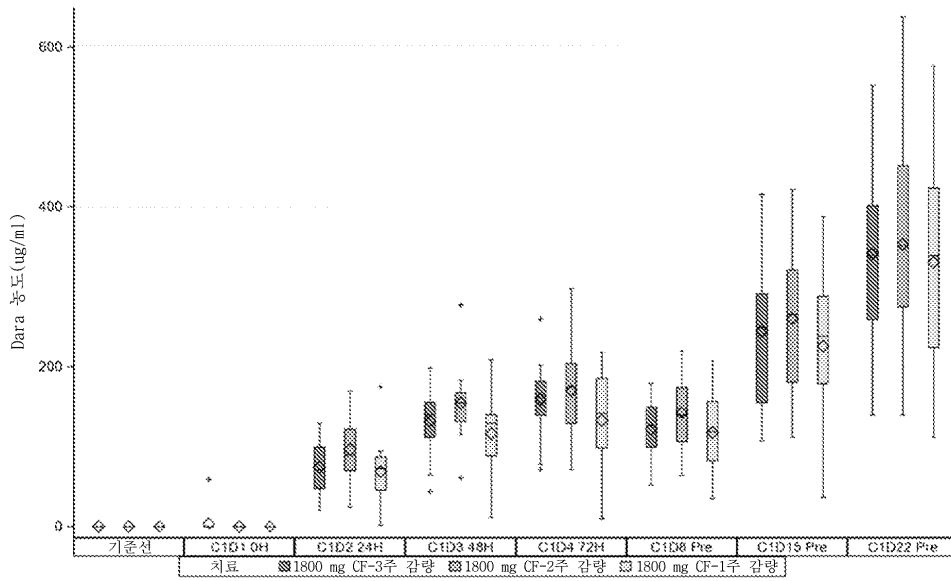
도면2b



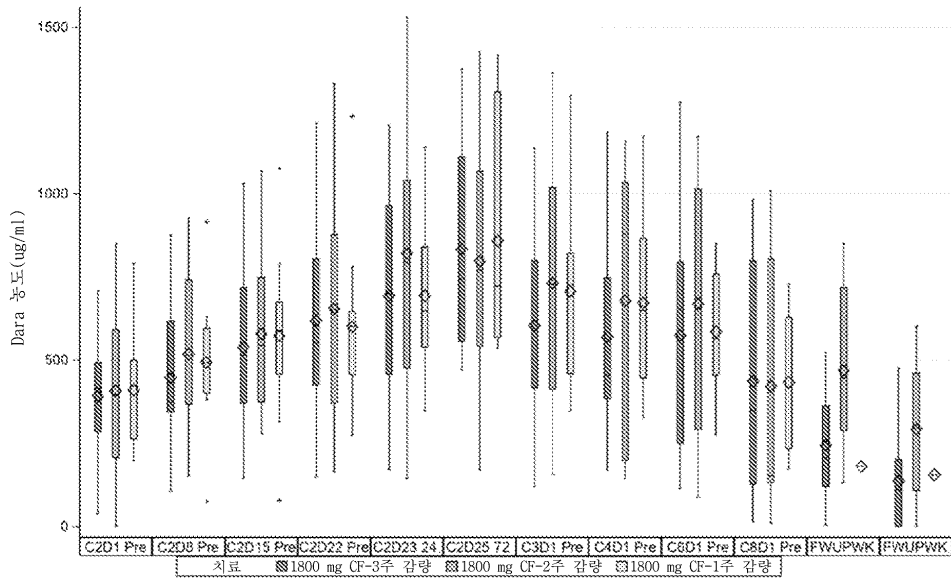
도면2c



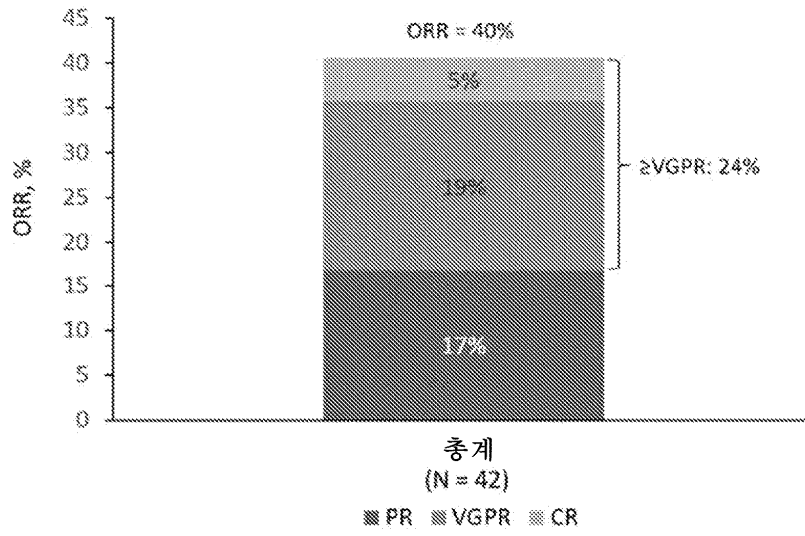
도면3



도면4



도면5



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.