



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0008775
(43) 공개일자 2023년01월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2809 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7042426
- (22) 출원일자(국제) 2022년05월07일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년12월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2021/062231
- (87) 국제공개번호 WO 2021/224499
국제공개일자 2021년11월11일
- (30) 우선권주장
63/022,212 2020년05월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
젠맵 에이/에스
덴마크 1560 코펜하겐 브이 칼베보드 브뤼게 43
- (72) 발명자
아마디, 타함탄
미국 08536 뉴저지 플레인스보로 스쿠더스 밀 로드 777 젠맵 유에스 인크 내
굽타, 마니쉬
미국 08536 뉴저지 플레인스보로 스쿠더스 밀 로드 777 젠맵 유에스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

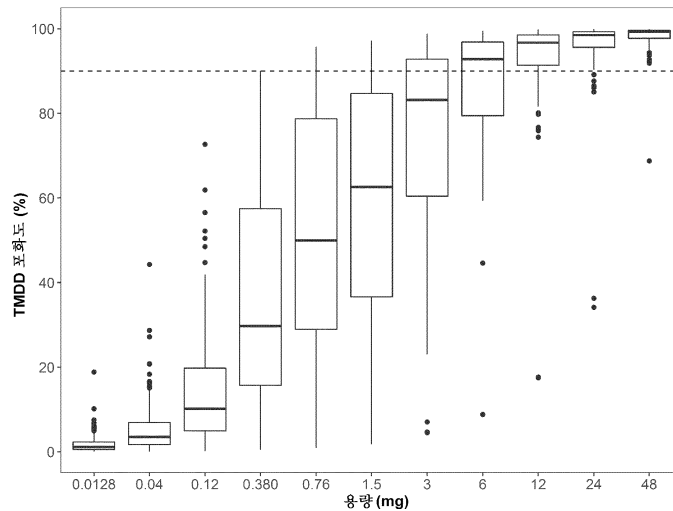
전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 발명의 명칭 CD3 및 CD20에 대한 이중특이적 항체

(57) 요약

본 발명은 이중특이적 항체 (bsAb) 및 대상체의 질환 치료에서 이러한 항체의 용도에 관한 것이다. 또한, B-세포 비-호지킨 림프종 (B-NHL)의 치료를 위한 유리한 치료 요법이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 16/2887 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)

(72) 발명자

리, 토미, 알,

미국 08536 뉴저지 플레인스보로 스쿠더스 밀 로드
777 젠맵 유에스, 인크. 내

올리베리, 로베르트

덴마크 1560 코펜하겐 브이 칼베보드 브뤼게 43 젠
맵 에이/에스 내

디마르코, 데나

미국 08536 뉴저지 플레인스보로 스쿠더스 밀 로드
777 젠맵 유에스, 인크. 내

힘스트라, 이다

네덜란드 3584 씨티 유티레호트 워살라란 15 젠맵
비. 브이. 내

치유, 크리스토퍼

미국 08536 뉴저지 플레인스보로 스쿠더스 밀 로드
777 젠맵 유에스, 인크. 내

엘리엇, 브라이언

미국 08536 뉴저지 플레인스보로 스쿠더스 밀 로드
777 젠맵 유에스, 인크. 내

아자리안, 아다

미국 08536 뉴저지 플레인스보로 스쿠더스 밀 로드
777 젠맵 유에스, 인크. 내

(30) 우선권주장

63/078,667 2020년09월15일 미국(US)

63/121,690 2020년12월04일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

B-세포 비-호지킨 림프종 (B-NHL)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게

(i) 서열식별번호: 6의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 7의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD3ε (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및

(ii) 서열식별번호: 13의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 14의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암

을 포함하는 전장 항체인 이중특이적 항체를 적어도 24 mg의 용량으로 피하 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 B-NHL을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 B-NHL이 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 고등급 B-세포 림프종 (HGBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종 (PMBCL), 맨틀 세포 림프종, 소포성 림프종 (FL), 변연부 림프종 및 소림프구성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 B-NHL이 FL, HGBCL, 또는 DLBCL인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이중특이적 항체로의 치료 전에 CD20 단일특이적 항체, 예컨대 리톡시맙으로 치료를 받았던 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, CD20 단일특이적 항체로의 상기 치료하는 동안, 암이 재발하였던 것인 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, CD20 단일특이적 항체로의 상기 치료 동안, 암이 상기 치료에 대해 불응성이었던 것인 방법.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD20 단일특이적 항체가 조합 치료에 사용되었던 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 상기 B-세포 NHL에 대한 추가의 이전 라인의 치료를 받았던 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체가 적어도 40 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체가 40 mg 내지 100 mg 범위의 용량으로 투여되

는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체가 적어도 48 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체가 적어도 60 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체가 48 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체가 60 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용량이 매주 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 매주 투여가 적어도 4회 수행되는 것인 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 매주 투여 후, 상기 항체가 2주에 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 격주 투여가 (적어도) 6회 수행되는 것인 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 2주에 1회 상기 투여 후, 상기 항체가 4주에 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 매주 용량을 투여하기 전에 상기 이중특이적 항체의 프라이밍 용량이 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 프라이밍 용량이 상기 매주 용량의 제1 용량을 투여하기 1주일 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 프라이밍 용량이 50 - 350 μg의 범위인 방법.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프라이밍 용량이 160 μg인 방법.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프라이밍 용량을 투여한 후 및 상기 매주 용량을 투여하기 전에 상기 이중특이적 항체의 중간 용량이 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 프라이밍 용량이 상기 매주 용량의 제1 용량을 투여하기 2주 전에 투여되고, 상기 중간 용량이 상기 매주 용량의 제1 용량을 투여하기 1주 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 중간 용량이 600 - 1200 μg 의 범위인 방법.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중간 용량이 800 μg 인 방법.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 방법이 28일 주기로 이중특이적 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하고, 여기서

- a) 제1 주기 동안, 제1 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 프라이밍 용량을 제1일에 투여하고, 중간 용량을 제8일에 투여하고, 48 mg의 용량을 제15, 22일에 투여하고;
 - b) 주기 2-3의 제1, 8, 15 및 22일에 48 mg의 용량을 투여하고;
 - c) 주기 4-9의 제1, 15일에 48 mg의 용량을 투여하고;
 - d) 추가 후속 주기의 제1일에 48 mg의 용량을 투여
- 하는 것인 방법.

청구항 29

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 방법이 28일 주기로 이중특이적 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하고, 여기서

- a) 제1 주기 동안, 제1 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 160 μg 의 프라이밍 용량을 제1일에 투여하고, 800 μg 의 중간 용량을 제8일에 투여하고, 48 mg의 용량을 제15, 22일에 투여하고;
 - b) 주기 2-3의 제1, 8, 15 및 22일에 48 mg의 용량을 투여하고;
 - c) 주기 4-9의 제1, 15일에 48 mg의 용량을 투여하고;
 - d) 추가 후속 주기의 제1일에 48 mg의 용량을 투여
- 하는 것인 방법.

청구항 30

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 방법이 28일 주기로 이중특이적 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하고, 여기서

- a) 제1 주기 동안, 제1 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 프라이밍 용량을 제1일에 투여하고, 중간 용량을 제8일에 투여하고, 60 mg의 용량을 제15, 22일에 투여하고;
 - b) 주기 2-3의 제1, 8, 15 및 22일에 60 mg의 용량을 투여하고;
 - c) 주기 4-9의 제1, 15일에 60 mg의 용량을 투여하고;
 - d) 추가 후속 주기의 제1일에 60 mg의 용량을 투여
- 하는 것인 방법.

청구항 31

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 방법이 28일 주기로 이중특이적 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하고, 여기서

- a) 제1 주기 동안, 제1 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 160 μ g의 프라이밍 용량을 제1일에 투여하고, 800 μ g의 중간 용량을 제8일에 투여하고, 60 mg의 용량을 제15, 22일에 투여하고;
- b) 주기 2-3의 제1, 8, 15 및 22일에 60 mg의 용량을 투여하고;
- c) 주기 4-9의 제1, 15일에 60 mg의 용량을 투여하고;
- d) 추가 후속 주기의 제1일에 60 mg의 용량을 투여하는 것인 방법.

청구항 32

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B-세포 NHL이 FL, DLBCL 및/또는 HGBCL인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 동안 등급 1 또는 등급 2의 다루기 쉬운 시토카인 방출 증후군 (CRS)을 갖는 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 중앙 용해 증후군을 겪지 않는 것인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 시토카인 방출 증후군 (CRS)에 대한 예방과 함께 치료되는 것인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 예방이 코르티코스테로이드의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 예방이 이중특이적 항체와 동일한 날에 투여되는 것인 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 예방이 후속 제2-3일, 및 임의적으로 제4일, 또는 후속 제2-4일에 투여되는 것인 방법.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 상기 예방이 이중특이적 항체와 동일한 날에 투여되는 경우, 상기 예방이 이중특이적 항체의 상기 투여 30-120분 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 40

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드가 프레드니솔론, 예컨대 100 mg의 정맥 내 용량, 또는 경구 용량을 포함하여, 이의 등가의 것인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체가 주사에 대한 반응을 감소시키기 위해 예비투약과 함께 치료되는 것인 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 예비투약이 항히스타민제의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 상기 예비투약이 해열제의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항히스타민제가 디펜히드라민, 예컨대 50 mg의 정맥내 또는 경구 용량, 또는 이의 등가의 것인 방법.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 상기 해열제가 아세트아미노펜, 예컨대 650-1000 mg의 경구 용량, 또는 이의 등가의 것인 방법.

청구항 46

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 예비투약이 이중특이적 항체와 동일한 날에 투여되는 것인 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 예비투약이 이중특이적 항체의 상기 투여 30-120분 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 48

제28항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 상기 예방이 제1 주기 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 49

제28항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 제41항 내지 제47항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 상기 예비투약이 제1 주기 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, 인간 대상체가 주기 1에서 이중특이적 항체의 제4 투여 후 등급 1 초과인 CRS를 경험하는 경우, 상기 예방이 제2 주기 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 이전 주기의 이중특이적 항체의 마지막 투여에서 인간 대상체가 등급 1 초과인 CRS를 경험하는 경우, 상기 예방이 후속 주기 동안 계속되는 것인 방법.

청구항 52

제49항 또는 제50항에 있어서, 상기 예비투약이 제2 주기 동안 임의적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 예비투약이 후속 주기 동안 임의적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이적 항체가

(i) 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암으로서, 여기서 상기 제1 항원-결합 영역은 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 중쇄 가변 (VH) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 각각 서열식별번호: 4에 제시된 바와 같은 서열, 서열 GTN 및 서열식별번호: 5에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 경쇄 가변 (VL) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 것인 제1 결합 아암, 및

(ii) 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암으로서, 여기서 상기 제2 항원-결합 영역은 각각 서열식별번호: 8, 9 및 10에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 중쇄 가변 (VH) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 각각 서열식별번호: 11에 제시된 바와 같은 서열, 서열 DAS 및 서열식별번호: 12에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 경쇄 가변 (VL) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 것인 제2 결합 아암

을 포함하는 것인 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체가

(i) 서열식별번호: 6을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 7을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및

(ii) 서열식별번호: 13을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 14를 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암

을 포함하는 것인 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체의 제1 결합 아암이 인간화 항체, 바람직하게는 전장 IgG1, λ (람다) 항체로부터 유래되는 것인 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 이종특이적 항체가 서열식별번호: 22에 정의된 바와 같은 λ 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체의 제2 결합 아암이 인간 항체, 바람직하게는 전장 IgG1, κ (카파) 항체로부터 유래되는 것인 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 이종특이적 항체가 서열식별번호: 23에 정의된 바와 같은 κ 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체가 인간 IgG1 불변 영역을 갖는 전장 항체인 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체가 불활성 Fc 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 이종특이적 항체가 제1 및 제2 중쇄에서 제1 중쇄 및 제2 중쇄 둘 다의 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에 각각 아미노산 F, E, 및 A를 포함하는 것인 방법.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체가 상기 제1 중쇄에서 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치에 아미노산 L을 포함하고, 상기 제2 중쇄가 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치에 아미노산 R을 포함하거나, 반대의 경우도 마찬가지인 것인 방법.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체가 제1 및 제2 중쇄에서 제1 중쇄 및 제2 중쇄 둘 다의 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에 각각 아미노산 F, E, 및 A를 포함하고, 상기 제1 중쇄가 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치에 아미노산 L을 포함하고, 상기 제2 중쇄가 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치에 아미노산 R을 포함하거나, 반대의 경우도 마찬가지인 것인 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 이중특이적 항체가 서열식별번호: 19 및 20에 정의된 바와 같은 불변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이적 항체가 각각 서열식별번호: 24 및 25에 정의된 바와 같은 중쇄 및 경쇄, 및 서열식별번호: 26 및 27에 정의된 바와 같은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이적 항체가 각각 서열식별번호: 24 및 25에 정의된 바와 같은 중쇄 및 경쇄, 및 서열식별번호: 26 및 27에 정의된 바와 같은 중쇄 및 경쇄로 이루어지는 것인 방법.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이적 항체가 엡코리타맵 또는 이의 바이오시밀러인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 CD3 및 CD20 둘 다를 표적화하는 이중특이적 항체 (bsAb) 및 대상체의 질환 치료에서 이러한 항체의 용도에 관한 것이다. 또한, 유리한 치료 요법이 제공된다.

발명의 내용

[0002] 모노클로날 항체 (mAb)는 암 치료에 매우 성공적인 것으로 나타났다. 항체 요법을 개선하기 위한 또 다른 유망한 접근법은 T 세포를 항원-발현 암 세포에 특이적으로 모집하는 것이다. 이는 T 세포 및 항원-발현 세포 둘 다를 표적화하는 bsAb를 활용함으로써 달성될 수 있다. 그러나, 초기 임상 연구는 주로 이중특이적 항체의 낮은 효능, 심각한 역효과 (시토카인 폭풍) 및 면역원성으로 인해 다소 실망스러웠다. 이중특이적 항체의 설계 및 적용의 발전은 시토카인 방출 증후군의 초기 장벽을 부분적으로 극복하고 용량-제한 독성 없이 임상 효율을 개선하였다 (Garber, 2014, Nat. Rev. Drug Discov. 13: 799-801).

[0003] 인간 B-림프구-제한된 분화 항원 또는 Bp35로도 불리는 CD20 분자는 말초 혈액 또는 림프 기관으로부터의 B 세포의 90% 초과에서 표면에서 발견되며 초기 프리-B 세포 (pre-B cell) 발달 동안 발현되어 형질 세포 분화까지 남아 있다. CD20은 정상 B 세포 뿐만 아니라 악성 B 세포 모두에 존재한다. 특히, CD20은 B 세포 비-호지킨 림프종 (B-NHL)의 90% 초과에서 발견되지만 조혈 줄기 세포, 프로-B 세포 (pro-B cell), 정상 형질 세포 또는 다른 정상 조직에서는 발견되지 않는다. CD20을 표적화함으로써 암 뿐만 아니라 자가면역 및 면역 질환을 치료하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0004] 예컨대, 키메라 CD20 항체 리툽시맵은 B-NHL 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL)과 같은 암 치료에 사용되었거나 사용을 위해 제안되었다. 인간 모노클로날 항-CD20 항체 오파투무맵은 특히 다양한 CLL 적응증, 소포성 림프종 (FL), 시신경척수염 (NMO), 미만성 및 재발-완화성 다발성 경화증 (RRMS)의 치료에 사용되었거나 사용을 위해 제안되었다.

[0005] 현재, CD20 및 CD3 둘 다를 표적화하는 이중특이적 항체가 개발 중에 있다. 예컨대, W02011028952는 특히 젠코 (Xencor)의 XmAb 이중특이적 Fc 도메인 기술을 이용하는 CD3xCD20 이중특이적 분자의 생성을 기재하고, W02014047231은 REGN1979 및 리제네론 파마슈티칼스 (Regeneron Pharmaceuticals)의 FcΔAdp 기술을 이용하여 생성되는 다른 CD3xCD20 이중특이적 항체를 기재하고, 문헌 (Sun et al., 2015, Science Translational Medicine 7, 287ra70)은 "뿔-인투-홀 (knob-into-hole)" 기술을 이용하여 구축된 B 세포-표적화 항-CD20/CD3 T 세포-의존적 이중특이적 항체를 기재한다. 이러한 이중특이적 항체는 현재 인간의 특정 적응증에 대한 임상 시험에서 시험되고 있다.

[0006] 개발 중인 특정 관심의 이중특이적 항체는 엡코리타맵 (듀오바디 (Duobody) CD3xCD20; GEN3013)이다 (Engelberts et al., 2020, EBioMedicine, Vol. 52, 102625, W02016110576, 및 W02019155008, 본원에 참조로

포함됨).

- [0007] 현재 B-NHL과 같은 CD20+ 암의 치료에 이용가능한 치료 요법이 있지만, 재발하거나 현재 이용가능한 치료에 대해 불응성인 환자가 여전히 남아 있기 때문에, 추가 치료 옵션이 여전히 필요하다. 엡코리타맙은 B-NHL과 같은 암을 앓는 환자에게 도움이 될 수 있는 치료 옵션의 레퍼토리에 추가할 수 있는 후보이다.
- [0008] 따라서, 본 발명의 하나의 목적은 엡코리타맙과 같은 본원에 기재된 바와 같은 CD3xCD20을 표적화하는 이중특이적 항체를 사용함으로써 암을 치료하기 위한 수단 및 방법을 제공할 뿐만 아니라, 암 치료에 사용하기 위해 엡코리타맙과 같은 본원에 기재된 바와 같은 CD3xCD20을 표적화하는 이중특이적 항체를 제공하는 것이다.
- [0009] 예컨대, B-NHL과 같은 CD20에 대해 양성인 것으로 공지되거나 확인된 암에 대해, 이러한 방법 또는 용도와 관련하여 유리한 특정 용량 범위 및/또는 투여 요법이 제공된다. 보다 특히, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 고등급 B-세포 림프종, FL을 앓는 환자의 치료와 관련하여 유리한 특정 용량 범위 및/또는 투여 요법이 본원에서 제공된다. 본원에 제공된 용량 범위 및/또는 투여 요법은 인간 사용에 안전한 것으로 평가되고/되거나 B-NHL의 치료에 매우 효과적인 것으로 나타났다.

도면의 간단한 설명

- [0010] 도 1. 집단 PK 모델은 표적-매개된 약물 배치 (target-mediated drug disposition: TMDD) 포화를 예측하였다. 각각의 용량에 대해, 100명의 가상 환자가 시뮬레이션되었고, 모델 예측된 TMDD 포화는 중앙값 (가운데 수평 막대), 25번째 및 75번째 백분위수 (하부 및 상부 힌지), 1.5*사분위간 범위 (1.5*inter-quartile range) (휘스커 (whisker)), 및 아웃라이어 (점)를 나타내는 박스 및 휘스커 플롯으로 요약되었다.
- 도 2: 인간 PK/PD 모델링 분석 개요.
- 도 3: 관찰 및 보정된 모델의 비교는 엡코리타맙 용량 증량 시험 반응물을 예측하였다. 엡코리타맙 노출 삼분위수 (tertile)의 함수로서 관찰된 엡코리타맙 용량 증량 시험 반응물 및 90% CI는 각각 단힌 원 및 오차 막대로 표시된다. 모델 예측된 시험 반응물 및 90% 예측 구간은 실선 및 음영 영역으로 표시된다.
- 도 4: FL에 대한 통합된 PK/PD 모델 예측된 삼량체 형성. 각각의 용량에 대해, 시뮬레이션을 위한 100명의 가상 환자 및 중앙 세포의 수로 정규화된 제1의 84일에 걸쳐 형성된 삼량체의 모델 예측된 평균 수는 중앙값 (가운데 수평 막대), 25번째 및 75번째 백분위수 (하부 및 상부 힌지), 1.5*사분위간 범위 (휘스커), 및 아웃라이어 (점)를 나타내는 박스 및 휘스커 플롯으로 요약되었다.
- 도 5: DLBCL/HGBCL에 대한 통합된 약동학/약역학 모델 예측된 삼량체 형성. 각각의 용량에 대해, 엡코리타맙 확장 시험에서 100명의 가상 환자가 시뮬레이션되고, 중앙 세포의 수로 정규화된 제1의 84일에 걸쳐 형성된 삼량체의 모델 예측된 평균 수는 박스 및 휘스커 플롯으로 요약되었다.
- 도 6: 통합된 PK/PD 모델은 FL 환자에 대한 엡코리타맙 확장 시험 반응물을 예측하였다. 각각의 용량에 대해, 엡코리타맙 확장 시험에서 100명의 가상 환자가 시뮬레이션되었고, 모델 예측된 시험 반응물은 중앙값 (가운데 수평 막대), 25번째 및 75번째 백분위수 (하부 및 상부 힌지), 1.5*사분위간 범위 (휘스커), 및 아웃라이어 (점)를 나타내는 박스 및 휘스커 플롯으로 요약되었다.
- 도 7: 통합 PK/PD 모델은 DLBCL/HGBCL 환자에 대한 엡코리타맙 확장 시험 반응물을 예측하였다. 각각의 용량에 대해, 엡코리타맙 확장 시험에서 100명의 가상 환자가 시뮬레이션되었고, 모델 예측된 시험 반응물은 중앙값 (가운데 수평 막대), 25번째 및 75번째 백분위수 (하부 및 상부 힌지), 1.5*사분위간 범위 (휘스커), 및 아웃라이어 (점)를 나타내는 박스 및 휘스커 플롯으로 요약되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0011] 본원에서 용어 "면역글로불린"은 2쌍의 폴리펩티드 쇄, 1쌍의 경쇄 (L) 저분자량 쇄 및 1쌍의 중쇄 (H)로 이루어진 구조적으로 관련된 당단백질의 부류를 지칭하며, 4개 모두 디설피이드 결합에 의해 상호 연결된다. 면역글로불린의 구조는 잘 특성화되어 있다. 예컨대, 문헌 (Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))을 참조한다. 간략하게, 각각의 중쇄는 전형적으로 중쇄 가변 영역 (본원에서 VH 또는 V_H로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역 (본원에서 CH 또는 C_H로 약칭됨)으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 전형적으로 CH1, CH2 및 CH3의 3개 도메인으로 구성된다. 힌지 영역은 중쇄의 CH1과 CH2 도메인 사이의 영역으로 매우 유연하다. 힌지 영역의 디설피이드 결합은 IgG 분자의 두 중쇄 사이의 상호작용의 일부이다. 각각의 경

쇄는 전형적으로 경쇄 가변 영역 (본원에서 VL 또는 V_L 로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역 (본원에서 CL 또는 C_L 로 약칭됨)으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 전형적으로 하나의 도메인, CL로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 더 보존된 영역이 산재된 상보성 결정 영역 (CDR)으로도 불리는 추가변 영역 (또는 구조적으로 정의된 루프의 서열 및/또는 형태가 추가변일 수 있는 추가변 영역)으로 더 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 전형적으로 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4의 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다 (또한, 문헌 (Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196, 901-917 (1987)) 참조). 문맥상 달리 언급되거나 모순되지 않는 한, 본원에서 CDR 서열은 IMGT 규칙에 따라 확인된다 (Brochet X., Nucl Acids Res. 2008;36: W503-508 and Lefranc MP., Nucleic Acids Research 1999;27:209-212; 또한, 인터넷 http 주소 <http://www.imgt.org/> 참조). 문맥상 달리 언급되거나 모순되지 않는 한, 본 발명에서 불변 영역의 아미노산 위치에 대한 언급은 EU-넘버링에 따른다 (Edelman et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1969 May;63(1):78-85; Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition. 1991 NIH Publication No. 91-3242). 예컨대, 본원에서 서열식별번호 (SEQ ID NO): 15는 IgG1 중쇄 불변 영역의 EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 118-447을 제시한다.

[0012] 본원에 사용된 용어 "위치...에 상응하는 아미노산"은 인간 IgG1 중쇄의 아미노산 위치 번호를 지칭한다. 다른 면역글로불린의 상응하는 아미노산 위치는 인간 IgG1과의 정렬에 의해 발견될 수 있다. 따라서, 또 다른 서열의 아미노산 또는 세그먼트에 "상응하는" 하나의 서열의 아미노산 또는 세그먼트는 전형적으로 디폴트 세팅에서 ALIGN, ClustalW 등과 같은 표준 서열 정렬 프로그램을 이용하여 다른 아미노산 또는 세그먼트와 정렬하는 것이며, 인간 IgG1 중쇄에 대해 적어도 50%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일성을 갖는다. 서열 또는 서열 내의 세그먼트를 정렬하여 서열 내의 상응하는 위치를 본 발명에 따른 아미노산 위치에 대해 결정하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지된 것으로 간주된다.

[0013] 본 발명과 관련하여 용어 "항체"(Ab)는 면역글로불린 분자, 면역글로불린 분자의 단편, 또는 이들 중 어느 하나의 유도체를 지칭하며, 이는 상당한 기간의 반감기, 예컨대 적어도 약 30분, 적어도 약 45분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 12시간, 약 24시간 또는 그 초과, 약 48시간 또는 그 초과, 약 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 초과 등, 또는 임의의 다른 관련된 기능적으로-정의된 기간 (예컨대, 항원에 결합하는 항체와 연관된 생리학적 반응을 유도, 촉진, 향상 및/또는 조정하기에 충분한 시간 및/또는 항체가 이펙터 활성을 모집하기에 충분한 시간)과 함께 전형적인 생리학적 조건 하에서 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 갖는다. 면역글로불린 분자의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 본원에 사용된 용어 "항체-결합 영역"은 항원과 상호작용하는 영역을 지칭하고 VH 및 VL 영역 둘 다를 포함한다. 본원에 사용된 용어 항체는 단일특이적 항체 뿐만 아니라 다중, 예컨대 2개 이상, 예컨대 3개 이상의 상이한 항원-결합 영역을 포함하는 다중특이적 항체를 포함한다. 항체 (Ab)의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예컨대, 이펙터 세포) 및 보체 시스템의 성분, 예컨대 보체 활성화의 고전적 경로의 제1 성분인 C1q를 포함하는 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 상기 나타낸 바와 같이, 본원에서 용어 항체는 달리 언급되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한 항원-결합 단편인, 즉 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체 단편을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 나타났다. 용어 "항체"에 포괄되는 항원-결합 단편의 예는 (i) Fab' 또는 Fab 단편, VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편, 또는 W02007059782 (Genmab)에 기재된 바와 같은 1가 항체; (ii) F(ab')₂ 단편, 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 본질적으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 본질적으로 이루어진 Fv 단편, (v) VH 도메인으로 본질적으로 이루어지고 도메인 항체 (Holt et al; Trends Biotechnol. 2003 Nov;21(11):484-90)로도 불리는 dAb 단편 (Ward et al., Nature 341, 544-546 (1989)); (vi) 낙타류 또는 나노바디 (Revetts et al; Expert Opin Biol Ther. 2005 Jan;5(1):111-24) 및 (vii) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 또한, Fv 단편의 2개의 도메인, VL 및 VH는 별도의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 재조합 방법을 이용하여 이들을 VL 및 VH 영역이 쌍을 형성하여 1가 분자 (단일쇄 항체 또는 단일쇄 Fv (scFv)로 공지됨, 예컨대, 문헌 (Bird et al., Science 242, 423-426 (1988) and Huston et al., PNAS USA 85, 5879-5883 (1988)) 참조)를 형성하는 단일 단백질 쇄로 만들 수 있는 합성 링커에 의해 결합될 수 있다. 이러한 단일쇄 항체는 달리 언급되거나 문맥에 의해 명확하게 나타내지 않는 한 용어 항체 내에 포괄된다. 이러한 단편은 일반적으로 항체의 의미에 포함되지만, 이들은 집합적으로 및 각각 독립적으로 본 발명의 독특한 특색으로서 상이한 생물학적 특성 및 유용성을 나타낸다. 본 발명과 관련하여 이들 및 다른 유용한 항체 단편 뿐만 아니라 이러한 단편의 이중특이적 포맷은 본원에서 추가로 논의된다. 또한, 용어 항체는 달리 명

시되지 않는 한 또한 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체 (mAb), 항체-유사 폴리펩티드, 키메라 항체 및 인간화 항체, 및 효소적 절단, 펩티드 합성 및 재조합 기술과 같은 임의의 공지된 기술에 의해 제공되는 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유한 항체 단편 (항원-결합 단편)을 포함하다는 것을 이해해야 한다. 생성되는 항체는 임의의 이소타입을 가질 수 있다. 본원에 사용된 용어 "이소타입"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 면역글로불린 부류 (예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, 또는 IgM)를 지칭한다. 특정 이소타입, 예컨대 IgG1이 본원에 언급될 때, 이 용어는 특정 이소타입 서열, 예컨대 특정 IgG1 서열에 제한되지 않고, 항체가 서열 상 다른 이소타입보다 그 이소타입, 예컨대 IgG1에 더 가깝다는 것을 나타내기 위해 사용된다. 따라서, 예컨대 본 발명의 IgG1 항체는 불변 영역의 변이를 포함하는 자연-발생 IgG1 항체의 서열 변이체일 수 있다.

[0014] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 단일 분자 조성의 항체 분자의 제제를 지칭한다. 모노클로날 항체 조성물은 특정 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타낸다. 따라서, 용어 "인간 모노클로날 항체"는 인간 배선 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 및 불변 영역을 갖는 단일 결합 특이성을 나타내는 항체를 지칭한다. 인간 모노클로날 항체는 불멸화된 세포에 융합된, 인간 중쇄 트랜스진 및 경쇄 트랜스진을 포함하는 계놈을 갖는 트랜스제닉 마우스와 같은 트랜스제닉 또는 트랜스염색체 비-인간 동물로부터 획득되는 B 세포를 포함하는 하이브리도마에 의해 생성될 수 있다.

[0015] 본 발명과 관련하여 용어 "이중특이적 항체" 또는 "bs" 또는 "bsAb"는 상이한 항체 서열에 의해 정의되는 2개의 상이한 항원-결합 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 이중특이적 항체는 임의의 포맷일 수 있다.

[0016] 본원에서 사용될 때, 용어 "반 (half) 분자", "Fab-아암" 및 "아암"은 하나의 중쇄-경쇄 쌍을 지칭한다.

[0017] 이중특이적 항체가 제1 모 항체로부터 "유래되는" 반-분자 항체 및 제2 모 항체로부터 "유래되는" 반-분자 항체를 포함하는 것으로 기재되는 경우, 용어 "~로부터 유래되는"은 이중특이적 항체가 임의의 공지된 방법에 의해 상기 제1 및 제2 모 항체 각각으로부터의 상기 반-분자를 생성된 이중특이적 항체로 재조합함으로써 생성되었음을 나타낸다. 이러한 맥락에서, "재조합"은 임의의 특정 재조합 방법에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 따라서 예컨대 반-분자 교환에 의한 재조합 ("제어된 Fab-아암 교환"으로도 공지됨) 뿐만 아니라 핵산 수준에서 및/또는 동일한 세포에서 2개의 반-분자의 공동 발현을 통한 재조합을 포함하여 하기의 본원에 기재된 이중특이적 항체를 생성하기 위한 모든 방법을 포함한다.

[0018] 항체와 관련하여 사용될 때 용어 "전장"은 항체가 단편이 아닌 자연에서 그 이소타입에 대해 일반적으로 발견되는 특정 이소타입의 모든 도메인, 예컨대 IgG1 항체에 대한 VH, CH1, CH2, CH3, 힌지, VL 및 CL 도메인을 함유하는 것을 나타낸다. 전장 항체는 조작될 수 있다. "전장" 항체의 예는 앵코리타말이다.

[0019] 본원에서 사용될 때, 문맥상 모순되지 않는 한, 용어 "Fc 영역"은 면역글로불린의 2개의 중쇄의 Fc 서열로 이루어진 항체 영역을 지칭하며, 여기서 상기 Fc 서열은 적어도 힌지 영역, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함한다.

[0020] 본원에서 사용될 때 용어 "제1 및 제2 CH3 영역 사이의 이종이량체 상호작용"은 제1-CH3/제2-CH3 이종이량체 단백질에서 제1 CH3 영역과 제2 CH3 영역 사이의 상호작용을 지칭한다.

[0021] 본원에서 사용될 때 용어 "제1 및 제2 CH3 영역의 동종이량체 상호작용"은 제1-CH3/제1-CH3 동종이량체 단백질의 제1 CH3 영역과 또 다른 제1 CH3 영역 사이의 상호작용 및 제2-CH3/제2-CH3 동종이량체 단백질에서 제2 CH3 영역과 또 다른 제2 CH3 영역 사이의 상호작용을 지칭한다.

[0022] 본원에 사용된 바와 같이, 미리 결정된 항원에 대한 항체의 결합과 관련하여 용어 "결합"은 전형적으로 리간드로 항체 및 분석물로 항원을 사용하여, 예컨대 옥테트 (Octet) HTX 기기에서 생물층 간섭측정 (BLI) 기술에 의해 결정될 때, 약 10^{-6} M 이하, 예컨대 10^{-7} M 이하, 예컨대 약 10^{-8} M 이하, 예컨대 약 10^{-9} M 이하, 약 10^{-10} M 이하, 또는 약 10^{-11} M 이하의 K_D 에 상응하는 친화도를 갖는 결합이고, 항체는 미리 결정된 항원 또는 밀접하게 관련된 항원 이외의 비-특이적 항원 (예컨대, BSA, 카세인)에 대한 결합의 K_D 보다 적어도 10배 낮은, 예컨대 적어도 100배 낮은, 예컨대 적어도 1,000배 낮은, 예컨대 적어도 10,000배 낮은, 예컨대 적어도 100,000배 낮은 K_D 에 상응하는 친화도로 미리 결정된 항원에 결합한다. 결합의 K_D 가 더 낮은 양은 항체의 K_D 에 의존하므로, 항체의 K_D 가 매우 낮을 때, 항원에 대한 결합의 K_D 가 비-특이적 항원에 대한 결합의 K_D 보다 낮은 양은 적어도 10,000배일 수 있다 (즉, 항체가 매우 특이적임).

[0023] 본원에 사용된 용어 " K_D " (M)는 특정 항체-항원 상호작용의 해리 평형 상수를 지칭한다. 본원에 사용된 친화도

및 K_D 는 역으로 관련되어 있으며, 즉 더 높은 친화도는 더 낮은 K_D 를 지칭하기 위한 것으로 의도되고 더 낮은 친화도는 더 높은 K_D 를 지칭하기 위한 것으로 의도된다.

- [0024] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 단리된다. 본원에 사용된 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다. 바람직한 실시양태에서, CD20 및 CD3에 특이적으로 결합하는 단리된 이중특이적 항체는 또한 CD20 또는 CD3에 특이적으로 결합하는 단일특이적 항체가 실질적으로 없다.
- [0025] 본원에 사용된 용어 "CD3"은 T-세포 공동-수용체 단백질 복합체의 일부이고 4개의 별개의쇄로 구성된 분화 3 단백질의 인간 클러스터를 지칭한다. CD3은 또한 다른 종에서도 발견되므로 용어 "CD3"은 문맥상 모순되지 않는 한 인간 CD3으로 제한되지 않는다. 포유동물에서, 복합체는 CD3 γ (감마)쇄 (인간 CD3 γ 쇄 UniProtKB/Swiss-Prot No P09693, 또는 시노몰구스 원숭이 CD3 γ UniProtKB/Swiss-Prot No Q95L17), CD3 δ (델타)쇄 (인간 CD3 δ UniProtKB/Swiss-Prot No P04234, 또는 시노몰구스 원숭이 CD3 δ UniProtKB/Swiss-Prot No Q95L18), 2개의 CD3 ϵ (엡실론)쇄 (인간 CD3 ϵ UniProtKB/Swiss-Prot No P07766; 시노몰구스 CD3 ϵ UniProtKB/Swiss-Prot No Q95L15; 또는 레수스 CD3 ϵ UniProtKB/Swiss-Prot No G7NCB9), 및 CD3 ζ -쇄 (제타)쇄 (인간 CD3 ζ UniProtKB/Swiss-Prot No P20963, 시노몰구스 원숭이 CD3 ζ UniProtKB/Swiss-Prot No Q09TK0)를 함유한다. 이러한 쇠는 T-세포 수용체 (TCR)로 공지된 분자와 회합하고 T 림프구에서 활성화 신호를 생성한다. TCR 및 CD3 분자는 함께 TCR 복합체를 포함한다.
- [0026] "CD3 항체" 또는 "항-CD3 항체"는 항원 CD3, 특히 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 특이적으로 결합하는 항체이다.
- [0027] 용어 "인간 CD20" 또는 "CD20"은 인간 CD20 (UniProtKB/Swiss-Prot No P11836)을 지칭하며, 종양 세포를 포함한 세포에 의해 자연적으로 발현되거나 CD20 유전자 또는 cDNA로 형질감염된 세포 상에서 발현되는 CD20의 임의의 변이체, 이소형 및 중 상동체를 포함한다. 중 상동체는 레수스 원숭이 CD20 (마카카 몰라타 (*macaca mulatta*); UniProtKB/Swiss-Prot No H9YXP1) 및 시노몰구스 원숭이 CD20 (마카카 파시쿨라리스 (*macaca fascicularis*); UniProtKB No G7PQ03)를 포함한다.
- [0028] "CD20 항체" 또는 "항-CD20 항체"는 항원 CD20, 특히 인간 CD20에 특이적으로 결합하는 항체이다.
- [0029] "CD3xCD20 항체", "항-CD3xCD20 항체", "CD20xCD3 항체" 또는 "항-CD20xCD3 항체"는 2개의 상이한 항원-결합 영역 (이 중 하나는 항원 CD20에 특이적으로 결합하고 하나는 CD3에 특이적으로 결합)을 포함하는 이중특이적 항체이다.
- [0030] 본원에서 "듀오바디-CD3xCD20"은 각각 서열식별번호: 24 및 서열식별번호: 25에 정의된 바와 같은 제1 중쇄 및 경쇄 쌍을 포함하고 서열식별번호: 26 및 서열식별번호: 27에 정의된 바와 같은 제2 중쇄 및 경쇄 쌍을 포함하는 IgG1 이중특이적 CD3xCD20 항체를 지칭한다. 제1 중쇄 및 경쇄 쌍은 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하는 결합 영역을 포함하고, 제2 중쇄 및 경쇄 쌍은 인간 CD20에 결합하는 결합 영역을 포함한다. 서열식별번호: 6 및 7에 의해 정의되는 바와 같은 VH 및 VL 서열을 포함하는 제1 결합 영역 및 서열식별번호: 13 및 14에 의해 정의되는 바와 같은 VH 및 VL 서열을 포함하는 제2 결합 영역. 이 이중특이적 항체는 WO 2016/110576에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0031] 본 발명은 또한 실시예의 항체의 중쇄, 경쇄, VL 영역, VH 영역, 또는 하나 이상의 CDR의 기능적 변이체를 포함하는 항체를 제공한다. 항체와 관련하여 사용되는 중쇄, 경쇄, VL, VH, 또는 CDR의 기능적 변이체는 여전히 항체가 CD20 및/또는 CD3의 특정 에피토프에 대한 친화성 및/또는 특이성/선택성, Fc 불활성 및 반감기, Tmax, Cmax와 같은 PK 파라미터를 포함하는 "참조" 및/또는 "모" 항체의 기능적 특색의 적어도 실질적인 비율 (적어도 약 90%, 95% 또는 그 초과)을 유지하도록 한다.
- [0032] 이러한 기능적 변이체는 전형적으로 모 항체에 대해 상당한 서열 동일성을 유지하고/하거나 실질적으로 유사한 길이의 중쇄 및 경쇄를 갖는다. 두 서열 사이의 동일성 백분율은 두 서열의 최적 정렬을 위해 도입되어야 하는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려하여 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수 (즉, 동일성 % = 동일한 위치의 # / 총 위치의 # x 100)이다. 2개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 사이의 동일성 백분율은, 예컨대 ALIGN 프로그램 (버전 2.0)에 포함된 문헌 (E. Meyers and W. Miller, *Comput. Appl. Biosci* 4, 11-17 (1988))의 알고리즘을 이용하여 PAM120 가중치 잔기 표, 12의 갭 길이 패널티 및 4의 갭 패널티를 사용하여 결정될 수 있다. 또한, 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성 백분율은 문헌 (Needleman and Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48, 444-453 (1970))의 알고리즘을 이용하여 결정될 수 있다.

[0033] 예시적인 변이체는 주로 보존적 치환에 의해 모 항체 서열의 중쇄 및/또는 경쇄, VH 및/또는 VL 및/또는 CDR 영역과 상이한 것을 포함하며; 예컨대, 변이체에서 10개, 예컨대 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 치환은 보존적 아미노산 잔기 대체될 수 있다.

[0034] 본 발명과 관련하여, 보존적 치환은 하기 표에 반영된 아미노산 부류 내의 치환에 의해 정의될 수 있다:

보존적 치환을 위한 아미노산 잔기 부류

산성 잔기	Asp (D) 및 Glu (E)
염기성 잔기	Lys (K), Arg (R), 및 His (H)
친수성 비하전된 잔기	Ser (S), Thr (T), Asn (N), 및 Gln (Q)
지방족 비하전된 잔기	Gly (G), Ala (A), Val (V), Leu (L), 및 Ile (I)
비-극성 비하전된 잔기	Cys (C), Met (M), 및 Pro (P)
방향족 잔기	Phe (F), Tyr (Y), 및 Trp (W)

[0035]

[0036] 본 발명과 관련하여, 달리 지시되지 않는 한, 돌연변이를 설명하기 위해 하기 표기가 사용된다; i) 소정의 위치에서 아미노산의 치환은, 예컨대 위치 409에서 라이신의 아르기닌으로의 치환을 의미하는 K409R로 기록되고; ii) 특정 변이체의 경우, 임의의 아미노산 잔기를 나타내기 위한 코드 Xaa 및 X를 포함하는, 특정한 3개 또는 1개 문자 코드가 사용된다. 따라서, 위치 409에서 라이신의 아르기닌으로의 치환은 K409R로 지정되고, 위치 409에서 라이신의 임의의 아미노산 잔기로의 치환은 K409X로 지정된다. 위치 409에서 라이신이 결실된 경우 K409*로 표시된다.

[0037] 용어 "에피토프"는 항체에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질 결정자를 의미한다. 에피토프는 일반적으로 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 표면 그룹으로 이루어지며, 일반적으로 특정한 3차원 구조적 특징 뿐만 아니라 특정 전하 특징을 갖는다. 입체구조적 에피토프 및 비-입체구조적 에피토프는 전자에 대한 결합은 변성 용매의 존재 하에 상실되나 후자는 그렇지 않다는 점에서 구별된다. 에피토프는 결합에 직접 관여하는 아미노산 잔기 및 결합에 직접적으로 관여하지 않는 다른 아미노산 잔기, 예컨대 특이적으로 항원 결합 펩티드에 의해 효과적으로 차단되거나 커버되는 아미노산 잔기를 포함할 수 있다 (즉, 아미노산 잔기는 특이적으로 항원 결합 펩티드의 풋프린트 내에 있음).

[0038] 본원에 사용된 용어 "키메라 항체"는 가변 영역은 비-인간 종으로부터 유래되고 (예컨대, 설치류로부터 유래됨) 불변 영역은 인간과 같은 상이한 종으로부터 유래되는 항체를 지칭한다. 치료 적용을 위한 키메라 모노클로날 항체는 항체 면역원성을 감소시키기 위해 개발되었다. 키메라 항체와 관련하여 사용된 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 면역글로불린의 중쇄 및 경쇄 둘 다의 CDR 및 프레임워크 영역을 포함하는 영역을 지칭한다. 키메라 항체는 문헌 (Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning: A laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15)에 기재된 바와 같은 표준 DNA 기술을 이용하여 생성될 수 있다. 키메라 항체는 유전적으로 또는 효소적으로 조작된 재조합 항체일 수 있다. 키메라 항체를 생성하는 것은 통상의 기술자의 지식 범위 내에 있으며, 따라서 본 발명에 따른 키메라 항체의 생성은 본원에 기재된 것과 다른 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0039] 본원에 사용된 용어 "인간화 항체"는 인간 가변 도메인에 대한 높은 수준의 서열 상동성을 함유하도록 변형된 인간 항체 불변 도메인 및 비-인간 가변 도메인을 함유하는 유전적으로 조작된 비-인간 항체를 지칭한다. 이는 항원 결합 부위를 함께 형성하는 6개의 비-인간 항체 상보성-결정 영역 (CDR)을 상동성 인간 역셉터 프레임워크 영역 (FR)에 접목함으로써 달성될 수 있다 (WO92/22653 및 EP0629240 참조). 모 항체의 결합 친화성 및 특이성을 완전히 재구성하기 위해, 모 항체 (즉, 비-인간 항체)로부터의 프레임워크 잔기를 인간 프레임워크 영역으로 치환 (역-돌연변이)해야 할 수 있다. 구조적 상동성 모델링은 항체의 결합 특성에 중요한 프레임워크 영역의 아미노산 잔기를 확인하는데 도움이 될 수 있다. 따라서, 인간화 항체는 비-인간 CDR 서열, 주로 비-인간 아미노산 서열에 대한 하나 이상의 아미노산 역-돌연변이를 임의적으로 포함하는 인간 프레임워크 영역, 및 완전한 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 본원에서 듀오바디-CD3xCD20에서 사용되는 CD3 아암의 VH 및 VL은 인간화 항원-결합 영역을 나타낸다. 임의적으로, 반드시 역-돌연변이일 필요는 없는 추가 아미노산 변형을 적용하여 친화성 및 생화학적 특성과 같은 바람직한 특징을 갖는 인간화 항체를 수득할 수 있다.

- [0040] 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 인간 배선 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 인간 항체는 인간 배선 면역글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기를 포함할 수 있다 (예컨대, 시험관내에서 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입되는 돌연변이). 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 마우스와 같은 또 다른 포유동물 종의 배선로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 접목된 항체를 포함하도록 의도되지 않는다. 듀오바디-CD3xCD20에서 본원에 사용된 CD20 아암의 VH 및 VL은 인간 항원-결합 영역을 나타낸다. 본 발명의 인간 모노클로날 항체는 통상적인 모노클로날 항체 방법론, 예컨대 문헌 (Kohler and Milstein, *Nature* 256: 495 (1975))의 표준 체세포 혼성화 기술을 포함한 다양한 기술에 의해 생성될 수 있다. 체세포 혼성화 절차가 원칙적으로 바람직하지만, 모노클로날 항체를 생성하기 위한 다른 기술, 예컨대 B-림프구의 바이러스 또는 종양원성 변환 또는 인간 항체 유전자 라이브러리를 사용한 파지 디스플레이 기술이 이용될 수 있다. 인간 모노클로날 항체를 분비하는 하이브리도마를 제조하기에 적합한 동물 시스템은 무린 시스템이다. 마우스에서 하이브리도마 생성은 매우 잘 확립된 절차이다. 융합을 위한 면역화된 비장세포의 단리를 위한 면역화 프로토콜 및 기술은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 융합 파트너 (예컨대, 무린 골수종 세포) 및 융합 절차도 공지되어 있다. 따라서, 인간 모노클로날 항체는, 예컨대 마우스 또는 래트 시스템보다는 인간 면역 시스템의 일부를 보유하는 트랜스제닉 또는 트랜스염색체 마우스 또는 래트를 사용하여 생성될 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 인간 항체는 동물 면역글로불린 서열 대신 인간 배선 면역글로불린 서열을 보유하는 트랜스제닉 동물, 예컨대 마우스 또는 래트로부터 획득된다. 이러한 실시양태에서, 항체는 동물에 도입된 인간 배선 면역글로불린 서열로부터 유래하지만, 최종 항체 서열은 상기 인간 배선 면역글로불린 서열이 내인성 동물 항체 기구에 의한 체세포 과돌연변이 및 친화성 성숙에 의해 추가로 변형된 결과이다 (예컨대, 문헌 (Mendez et al. 1997 *Nat Genet.* 15(2):146-56) 참조). 듀오바디-CD3xCD20에서 본원에 사용된 CD20 아암의 VH 및 VL은 인간 항원-결합 영역을 나타낸다.
- [0041] 용어 "환원 조건" 또는 "환원 환경"은 기질, 여기에서 항체의 힌지 영역에 있는 시스테인 잔기가 산화되기보다 환원되기 쉬운 조건 또는 환경을 지칭한다.
- [0042] 본원에 사용된 용어 "제조함 숙주 세포" (또는 간단히 "숙주 세포")는 발현 벡터, 예컨대 본 발명의 항체를 코딩하는 발현 벡터가 도입된 세포를 지칭하도록 의도된다. 제조함 숙주 세포는, 예컨대 CHO, CHO-S, HEK, HEK293, HEK-293F, Expi293F, PER.C6 또는 NSO 세포와 같은 트랜스펙토마, 및 림프구 세포를 포함한다.
- [0043] 용어 "치료"는 증상 또는 질환 상태를 완화, 개선, 저지 또는 근절 (치료)할 목적으로 유효량의 본 발명의 치료 활성 항체를 투여하는 것을 지칭한다.
- [0044] 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 원하는 치료 결과를 달성하기 위해 필요한 용량 및 기간 동안 유효한 양을 지칭한다. 항체의 치료 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중과 같은 인자, 및 개체에서 원하는 반응을 유도하는 항체의 능력에 따라 달라질 수 있다. 치료 유효량은 또한 치료학적으로 유의한 효과가 항체 또는 항체 부분의 임의의 독성 또는 유해한 효과보다 큰 양이다.
- [0045] 본원에 사용된 용어 "버퍼"는 제약상 허용되는 버퍼를 나타낸다. 용어 "버퍼"는 용액의 pH 값을, 예컨대 허용 가능한 범위로 유지하는 작용제를 포괄하며, 아세트이트, 히스티딘, 트리스(TRIS)® (트리스(히드록시메틸)아미노메탄), 시트레이트, 숙시네이트, 글리콜레이트 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일반적으로, 본원에 사용된 "버퍼"는 약 5 내지 약 6, 바람직하게는 약 5.5의 pH 범위에 적합한 pKa 및 완충 용량을 갖는다.
- [0046] 본원에 사용된 "계면활성제"는 표면에 대한 약물 흡착 및/또는 응집을 방지하기 위해 제약 제형에서 전형적으로 사용되는 화합물이다. 또한, 계면활성제는 두 액체 사이 또는 액체와 고체 사이의 표면 장력 (또는 계면 장력)을 낮춘다. 예컨대, 예시적인 계면활성제는 매우 낮은 농도 (예컨대, 5% w/v 이하, 예컨대 3% w/v 이하, 예컨대 1% w/v 이하, 예컨대 0.4% w/v 이하, 예컨대 0.1% w/v 이하, 예컨대 0.04% w/v)로 존재할 때 표면 장력을 상당히 낮출 수 있다. 계면활성제는 양친매성이며, 이는 일반적으로 둘 다의 친수성 및 소수성 또는 친유성 기로 구성되어 수용액에서 미셀 또는 유사한 자가-조립 구조를 형성할 수 있음을 의미한다. 제약 용도를 위한 공지된 계면활성제는 글리세롤 모노올레에이트, 벤제토늄 클로라이드, 나트륨 도쿠세이트, 인지질, 폴리에틸렌 알킬 에테르, 나트륨 라우릴 술페이트 및 트리카프릴린 (음이온성 계면활성제); 벤잘코늄 클로라이드, 시트림이드, 세틸피리디늄 클로라이드 및 인지질 (양이온성 계면활성제); 및 알파 토코페롤, 글리세롤 모노올레에이트, 미리스틸 알콜, 인지질, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 스테라레이트, 폴리옥실 히드록시스테아레이트, 폴리옥실글리세리드, 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80, 프로필렌 글리콜 디라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 소르비탄 에스테르 수크로스 팔미테이트, 수크로스 스테아레이트, 트

리카프릴린 및 TPGS (비이온성 및 쯔비터이온성 계면활성제)를 포함한다.

- [0047] 본원에서 관심 있는 "희석제"는 제약상 허용되고 (인간에게 투여하기에 안전하고 비-독성) 제약 조성물의 희석액의 제조에 유용하다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물의 이러한 희석은 항체 농도만 희석하고 버퍼 및 안정화제는 희석하지 않는다. 따라서, 바람직한 실시양태에서, 희석제는 본 발명의 제약 조성물에 존재하는 것과 동일한 농도의 버퍼 및 안정화제를 함유한다. 추가의 예시적인 희석제는 멸균수, 주사용 정균수 (BWF1), 바람직하게는 아세테이트 버퍼인 pH 완충 용액, 멸균 식염수 용액, 링거 용액 또는 텍스트로스 용액을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 희석제는 아세테이트 버퍼 및 소르비톨을 포함하거나 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0048] 용어 "제약 조성물" 및 "제약 제형"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0049] **실시양태**
- [0050] 한 측면에서, 본 발명은 B-세포 비-호지킨 림프종 (B-NHL)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게
- [0051] (i) 서열식별번호: 6의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 7의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD3ε (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및
- [0052] (ii) 서열식별번호: 13의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 14의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암
- [0053] 를 포함하는 이중특이적 항체를 적어도 24 mg의 용량으로 피하 (sc) 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 B-NHL을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0054] 또 다른 측면에서, 본 발명은 B-세포 비-호지킨 림프종 (B-NHL)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게
- [0055] (i) 서열식별번호: 6의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 7의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD3ε (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및
- [0056] (ii) 서열식별번호: 13의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 14의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암
- [0057] 을 포함하는, 불활성 Fc 영역을 갖는 전장 항체인, 이중특이적 항체를 적어도 적어도 24 mg의 용량으로 피하 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 B-NHL을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0058] 또 다른 측면에서, 본 발명은 B-세포 비-호지킨 림프종 (B-NHL)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게
- [0059] (i) 서열식별번호: 6의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 7의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD3ε (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및
- [0060] (ii) 서열식별번호: 13의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 14의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암
- [0061] 을 포함하는 전장 항체인 이중특이적 항체를 적어도 적어도 24 mg의 용량으로 피하 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 B-NHL을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0062] 또 다른 측면에서, 본 발명은 B-세포 비-호지킨 림프종 (B-NHL)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게
- [0063] (i) 서열식별번호: 6의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 7의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD3ε (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및
- [0064] (ii) 서열식별번호: 13의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 14의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암

- [0065] 을 포함하는, 불활성 Fc 영역을 포함하는, 전장 항체인 이중특이적 항체를 적어도 적어도 24 mg의 용량으로 피하 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 B-NHL을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0066] 본원에서 치료 방법, 즉 B-세포 비-호지킨 림프종 (B-NHL)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 바람직하게는 전장 항체이고/이거나 불활성 Fc 영역을 포함하는 본 발명에 따른 이중 특이적 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 B-NHL을 치료하는 방법이 언급될 때, 다르게 표현되는, 요도가 B-NHL의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 바람직하게는 전장 항체이고/이거나 불활성 Fc 영역을 포함하는 본 발명에 따른 이중 특이적 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 B-세포 비-호지킨 림프종 (B-NHL)의 치료에 사용하기 위한 본 발명에 따른 이중특이적 항체가 또한 언급된다는 것이 이해된다. 따라서, 본원에 정의된 바와 같은 CD3 및 CD20을 표적화하는 이중특이적 항체로 B-NHL을 치료하는 방법에 대한 언급이 있는 경우, 인간 대상체에서 B-NHL의 치료에 사용하기 위한 CD3 및 CD20을 표적화하는 상기 이중특이적 항체가 또한 언급된다.
- [0067] 추가 측면에서, 본 발명은 B-NHL을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 이중특이적 항체는
- [0068] (i) 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암으로서, 여기서 상기 제1 항원-결합 영역은 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 중쇄 가변 (VH) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 각각 서열식별번호: 4에 제시된 바와 같은 서열, 서열 GTN 및 서열식별번호: 5에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 경쇄 가변 (VL) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 것인 제1 결합 아암, 및
- [0069] (ii) 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암으로서, 여기서 상기 제2 항원-결합 영역은 각각 서열식별번호: 8, 9 및 10에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 중쇄 가변 (VH) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 각각 서열식별번호: 11에 제시된 바와 같은 서열, 서열 DAS 및 서열식별번호: 12에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 경쇄 가변 (VL) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 것인 제2 결합 아암
- [0070] 을 포함한다.
- [0071] 또 다른 측면에서, 본 발명은 B-NHL을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 이중특이적 항체는
- [0072] (i) 서열식별번호: 6을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 7을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및
- [0073] (ii) 서열식별번호: 13을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 14를 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암
- [0074] 을 포함한다.
- [0075] 비-호지킨 림프종 (NHL)은 림프 조직으로부터 세포의 악성 형질전환을 특징으로 하는 질환 실체를 나타낸다. 본원에 정의된 바와 같은 B-세포 기원의 NHL ("B-NHL" 또는 "B-세포 NHL")은 NHL의 더 큰 맥락 내에서 다양한 세트의 신생물을 구성한다. 조직학에 의한 형태학적 특색, 표면 마커 (면역조직화학/유동 세포측정), 염색체 이상/전좌 (핵형분석, 형광 제자리 혼성화 (FISH)) 및 분자 (유전자 돌연변이) 발견을 포함한, 병리학자에 의한 표준 분류 기준 (조직 생검 기반)을 이용하여 진단되고 B-NHL 서브타입의 구별이 결정된다. B-NHL은 본원에 참조로 포함된 WHO 분류에 따라 진단 및 분류된다 (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised ed. 4th). Lyon, France: IARC Press (2017); Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed. 4th). Lyon, France: IARC Press (2008)).
- [0076] 간단히 말해서, B-NHL은 전형적으로 무통성 (느린-성장) 서브타입 및 공격적인 서브타입으로 나뉜다. 공격적인 B-NHL은 Ki67 발현이 높은 반면, 무통성 B-NHL은 Ki67 발현이 상대적으로 낮다. 일반화하면, 무통성 림프종은 치료에 반응하고 수년의 장기 생존으로 제어 (관해)되지만 치유되지는 않는다. 공격적인 림프종은 일반적으로 집중 치료가 필요하며, 일부는 영구적인 치료에 대해 좋은 전망을 갖는다. 공격적인 B-NHL은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 고등급 B-세포 림프종 (HGBCL), 원발성 종결동 거대 B-세포 림프종 (PMBCL), 맨틀 세포 림프종 (MCL)을 포함한다. 무통성 B-NHL은 소포성 림프종 (FL), 변연부 림프종 (MZL) 및 소림프구성 림프종 (SLL)을 포함한다. 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)은 모든 NHL 진단의 약 30% 내지 40%를 차지하는 가장 흔한 유형의 NHL이며, 그 다음으로 FL (모든 NHL 진단의 20% 내지 25%)이 차지한다. 대부분의 B-세포 림프종은 CD19, CD20, CD22, 및 CD79b와 같은 B-세포 마커를 발현한다. B-세포 악성종양의 생물학적 이질성은 개별 질환의 임상 경과 및 결과에 반영된다. FL, MZL 및 SLL과 같은 무통성 질환은 서서히 진행되며 중앙값 생존은 8 내지 10년이다. 대조적으로, DLBCL/HGBCL과 같은 보다 공격적인 질환은 치료하지 않고 방치할 경우 중앙값 생존

이 6개월이다. 림프종을 갖는 대부분의 환자에 대한 진단 시 중앙값 연령은 약 60 내지 65세이다 (WHO, 2008).

- [0077] 따라서, 본 발명에 따른 방법은 B-NHL의 치료를 추가로 포함하고, 여기서 상기 B-NHL은 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 고등급 B-세포 림프종 (HGBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종 (PMBCL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 소포성 림프종 (FL), 변연부 림프종 (MZL) 및 소림프구성 림프종 (SLL)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0078] 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 본 발명에 따른 방법은 FL, HGBCL 또는 DLBCL의 치료를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 본 발명에 따른 방법은 FL의 치료를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 본 발명에 따른 방법은 HGBCL의 치료를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 본 발명에 따른 방법은 DLBCL의 치료를 포함한다. 또 다른 추가 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 본 발명에 따른 방법은 HGBCL 및/또는 DLBCL의 치료를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 본 발명에 따른 방법은 FL, MCL, HGBCL, 또는 DLBCL의 치료를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 본 발명에 따른 방법은 MCL의 치료를 포함한다.
- [0079] 본원에서 정의된 "DLBCL/HGBCL" 또는 "DLBCL 및 HGBCL" 또는, "DLBCL 또는 HGBCL"은, 문헌 (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed. 4th). Lyon, France: IARC Press (2008) and Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised ed. 4th). Lyon, France: IARC Press (2017), 본원에 참조로 포함됨)에서 정의되는 바와 같이 WHO 분류에 따라 미만성 거대 B-세포 림프종 또는 고등급 B-세포 림프종으로 분류된 B-NHL을 지칭한다.
- [0080] 본원에 정의된 "FL", 즉 소포성 림프종은 전형적으로 소포 또는 소포-유사 구조를 형성하는 중심세포 및 중심모세포로 공지된 특정 유형의 B-세포로부터 기원하는 B-NHL을 지칭한다. FL은 전형적으로 수년간 본질적으로 변하지 않는 느린 질환 경과를 갖는다. FL은 문헌 (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed. 4th). Lyon, France: IARC Press (2008) and Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised ed. 4th). Lyon, France: IARC Press (2017), 본원에 참조로 포함됨)에서 정의되는 바와 같이 WHO 분류에 따라 분류될 수 있다.
- [0081] "MCL", 즉 맨틀 세포 림프종은 또한 CD5+를 포함하는 사이클린 D1의 발현을 유도하는 염색체 전위 t(11;14)를 갖는 B-세포 림프종을 포함한다. 본원에 정의된 바와 같은 MCL은 문헌 (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed. 4th). Lyon, France: IARC Press (2008) and Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised ed. 4th). Lyon, France: IARC Press (2017), 본원에 참조로 포함됨)에서 정의되는 바와 같이 WHO 분류에 따라 MCL로 분류된 B-NHL을 포함한다.
- [0082] 투여될 이중특이적 항체의 적어도 24 mg의 용량, 또는 임의의 다른 특정 용량과 관련하여, 이 양은 실시예 섹션에서 정의된 바와 같은 엡코리타맙과 같은 전장 항체를 나타내는 이중특이적 항체의 양을 지칭하는 것으로 이해된다. 따라서, 다르게 표현하면, 본 발명에 따른 이중특이적 항체의 용량을 투여하는 것으로서 적어도 24 mg의 이중특이적 항체의 용량을 투여하는 것을 지칭할 수 있으며, 여기서 상기 용량은 엡코리타맙의 적어도 24 mg 용량에 상응한다. 예컨대, 엡코리타맙과 같은 전장 항체의 분자량과 분자량이 실질적으로 상이한 항체가 사용될 때 투여될 항체의 양을 결정할 수 있다. 따라서, 본원에 정의된 바와 같이 요구되는 항체의 양은 항체의 분자량을 엡코리타맙과 같은 전장 항체의 중량으로 나누고 이의 결과를 본원에 기재된 특정 용량과 곱함으로써 계산될 수 있다. 이중특이적 항체가 혈장 반감기, Fc 불활성 및/또는 CD3 및 CD20에 대한 결합 영역 특색, 즉 CDR 및 에피토프 결합 특색, 예컨대 듀오바디 CD3xCD20의 기능적 변이체와 관련하여 듀오바디 CD3xCD20와 매우 유사한 특색을 갖는 한, 이러한 항체는 본 발명에 따라 고려될 수 있고 엡코리타맙과 같은 전장 항체에 대해 본원에 정의된 바와 같은 용량에 상응하는 용량으로 투여될 수 있다.
- [0083] 상기한 바와 같이, CD3 및 CD20에 결합하는 이중특이적 항체는 피하 투여되어야 한다. 따라서, 이중특이적 항체는 피하 (s.c.) 투여와 양립할 수 있도록, 즉 본원에 정의된 바와 같은 선택된 용량으로 제약상 허용되는 s.c. 투여를 허용하는 제형 및/또는 농도를 갖도록 제약 조성물에 제형화된다. 바람직하게는, 피하 투여는 주사에 의해 수행된다. 예컨대, 고려될 수 있는 피하 제형과 양립가능한 듀오바디 CD3xCD20용 제형이 (예컨대, 본원에 참조로 포함된 WO2019155008에 기재되어 있는 바와 같이) 기재된다. 본 발명에 따른 이중특이적 항체에

대한 바람직한 제형은 pH가 5.5인 나트륨 아세테이트 삼수화물, 아세트산, 수산화나트륨, 소르비톨, 폴리소르베이트 80, 주사용수를 사용하여 제형화될 수 있다.

[0084] 본 발명에 따른 이중특이적 항체에 적합한 제약 조성물은 이중특이적 항체, 20-40 mM 아세테이트, 140-160 mM 소르비톨, 및 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있고, pH는 5.3-5.6이다. 본 발명에 따른 이중특이적 항체에 적합한 제약 제형은 5-100 mg/mL 범위의 항체 농도, 예컨대 48 또는 60 mg/mL의 이중특이적 항체, 30 mM 아세테이트, 150 mM 소르비톨, 0.04% w/v 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있고 pH는 5.5이다. 이러한 제형은 적절한 투여 및 피하 투여를 허용하기 위해, 예컨대 제형 버퍼로 적절하게 희석될 수 있다. 어떠한 경우에도, 제약 조성물의 부피는 항체의 피하 투여를 허용하도록 적절하게 선택된다. 예컨대, 투여될 부피는 약 0.3 mL 내지 약 3 mL, 예컨대 0.3 mL 내지 3 mL의 범위에 있다. 투여될 부피는 0.5 mL, 0.8 mL, 1 mL, 1.2 mL, 1.5 mL, 1.7 mL, 2 mL, 또는 2.5 mL일 수 있다. 투여될 부피는 0.5 mL일 수 있다. 투여될 부피는 0.8 mL일 수 있다. 투여될 부피는 1.2 mL일 수 있다. 투여될 부피는 1.5 mL일 수 있다. 투여될 부피는 1.7 mL일 수 있다. 투여될 부피는 2 mL일 수 있다. 투여될 부피는 2.5 mL일 수 있다. 한 실시양태에서, s.c. 투여를 위한 바람직한 부피는 약 1 mL이다. 또 다른 실시양태에서, s.c. 투여를 위한 바람직한 부피는 1 mL이다.

[0085] 상기한 바와 같이, 본 발명에 따른 방법 (또는 CD3xCD20 항체의 용도)은 B-NHL을 앓는 인간 환자의 치료를 위한 것이다. 본 발명에 따른 방법은 최초일 수 있거나 이러한 환자에게 제공되는 제1 치료의 일부일 수 있음이 이해된다. 그러나, 환자는 이전에 B-NHL 치료를 받았을 수 있다. 이전 치료는 화학요법, 방사선 요법, 면역요법 및 표적화된 요법 중 하나 이상 또는 이들의 조합을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않을 수 있다. 가장 일반적으로, 표준 치료는 CD20 모노클로날 항체, 알킬화제 및 안트라사이클린을 단독으로 또는 조합하여 사용하는 치료를 포함한다. 본 발명에 따른 방법 및 용도는 또한 다른 적합한 치료와 조합하여 사용될 수 있음이 이해된다.

[0086] 예컨대, 공격적인 NHL의 제1 치료를 위한 가장 흔한 화학요법 조합은 CHOP로 불리며, 4개의 약물: 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손을 함유한다. 리툭시매판과 같은 항-CD20 모노클로날 항체를 추가하는 것은 R-CHOP로도 지칭되는 CHOP 단독에 비해 개선된 것으로 나타났다. R-CHOP를 사용한 유도는 DLBCL의 제1선 치료에서 표준 치료일 뿐만 아니라 FL에서 더 많이 이용가능한 제1 표준 치료 중 하나이다. DLBCL에서, 제2선 치료는 집중 구제 치료 (리툭시매판/텍사메타손/고용량 시타라빈/시스플라틴 [R-DHAP], 리툭시매판/이포스파미드/카르보플라틴/에토포시드 [R-ICE], 또는 리툭시매판/젬시타빈/텍사메타신/시스플라틴 [R-GDP])에 이어 화학민감성인 경우 자가 조혈 줄기 세포 이식을 갖는 고용량 화학 요법 (HDT-ASCT)을 포함한다. 연령 또는 동반질환으로 인해 집중 구제 치료 및 HDT-ASCT에 적합하지 않은 DLBCL을 갖는 환자의 경우, 2선 치료는 리툭시매판/젬시타빈/옥살리플라틴 (R-GemOx) 및 리툭시매판/벤다무스틴 (RB)을 포함한다. DLBCL 후기 재발에 대한 명확한 표준 치료는 없지만 중재는 동종이형 조혈 줄기 세포 이식, 레날리도미드, 이브루티닙 및 키메라 항원 수용체 T (CAR-T) 세포 요법을 포함한다 (Chavez et al., Best Pract Res Clin Haematol, 2018 Jun;31(2):135-146).

[0087] 따라서, 추가 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법에서, B-NHL을 갖는 인간 대상체는 본 발명에 따른 치료 전에 적어도 1개 라인의 치료를 받았다. 또 다른 실시양태에서, B-NHL을 갖는 인간 대상체는 본 발명에 따른 치료 전에 1개 라인의 치료를 받았다. 또 다른 추가 실시양태에서, B-NHL을 갖는 인간 대상체는 본 발명에 따른 치료 전에 2개 라인의 치료를 받았다. 또 다른 추가 실시양태에서, B-NHL을 갖는 인간 대상체는 본 발명에 따른 치료 전에 3개 라인의 치료를 받았다. 또 다른 추가 실시양태에서, B-NHL을 갖는 대상체는 본 발명에 따른 치료 전에 3개 초과 라인의 치료를 받았다. 또 다른 추가 실시양태에서, B-NHL을 갖는 대상체는 본 발명에 따른 치료 전에 1, 2, 3개 또는 그 초과 라인의 치료를 받았다. 추가 실시양태에서, 이전 라인의 치료는 R-CHOP를 포함한다. 또 다른 추가 실시양태에서, 이전 라인 치료는 CAR-T 세포 요법을 포함한다.

[0088] B-NHL을 갖는 인간 대상체는 CD20 양성 암을 갖는 것으로 분류된다. 따라서, 이러한 인간 대상체가 받았을 수 있는 이전 암 치료는 항-CD20 mAb를 포함하고, 또한 CD20을 표적화하는 조작된 T 세포, 예컨대 CAR-T 요법을 포함할 수 있다 (Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2019;380(1):45-56). 이러한 치료 또는 임의의 다른 치료 동안, B-NHL은 불응성이거나 상기 치료에 대해 재발했었을 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 측면에서, 상기 인간 대상체는 이중특이적 항체로의 치료 전에 CD20 단일특이적 항체, 예컨대 리툭시매판으로 치료를 받았다. 또한, CD20 단일특이적 항체로의 상기 이전 치료 동안, B-NHL 암은 재발하였거나, B-NHL 암은 상기 치료에 대해 불응성이었다. CD20 단일특이적 항체로의 이러한 이전 치료는 CD20 단일특이적 항체가 조합 접근법에 사용되었던 치료일 수 있다.

- [0089] 추가 실시양태에서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 40 mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 추가 실시양태에서, 상기 이중특이적 항체는 30 mg 내지 100 mg, 또는 35 mg 내지 90 mg 범위의 용량으로 투여된다. 보다 바람직하게는, 또 다른 추가 실시양태에서, 상기 이중특이적 항체는 40 mg 내지 70 mg 범위의 용량으로 투여된다. 또 다른 추가 실시양태에서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 48 mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 추가 실시양태에서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 60 mg의 용량으로 투여된다. 상기 이중특이적 항체를 60 mg의 용량으로 투여하는 것이 또한 고려될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 이중특이적 항체는 72 mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 추가 실시양태에서, 상기 이중특이적 항체는 84 mg의 용량으로 투여된다.
- [0090] 또 다른 추가 실시양태에서, 상기 이중특이적 항체는 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 또는 69 mg의 용량으로 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 상기 이중특이적 항체는 48 mg의 용량으로 투여된다.
- [0091] 상기 용량은 바람직하게는 매주 투여되고, 바람직하게는 상기 용량은 (적어도) 4회 투여된다. 상기 매주 투여 후, 격주 투여로도 지칭되는 2주에 1회 투여로 투여 간격을 줄일 수 있다. 이러한 격주 투여는 (적어도) 6회 수행될 수 있다. 상기 격주 투여 후, 간격은 4주에 1회로 추가로 감소될 수 있다. 4주마다 이러한 투여는 연장된 기간 동안 수행될 수 있다.
- [0092] 본원에서 상기 본원에 언급된 바와 같은 상기 용량은 또한 상기 시나리오에서 전체 또는 균일 용량으로 지칭될 수 있으며, 여기서 예컨대 상기 매주 용량, 2주 마다의 상기 용량 및/또는 4주 마다의 상기 용량은 동일한 수준으로 투여된다. 따라서, 48 mg의 용량이 선택되는 경우, 바람직하게는, 예컨대 각각의 매주 투여, 각각의 격주 투여 및 각각의 4주마다의 투여에서, 48 mg의 동일한 용량이 투여된다. 상기 용량 (전체 용량 또는 균일 용량으로 지칭될 수 있음)을 투여하기 전에 프라이밍 또는 프라이밍 및 후속 중간 (제2 프라이밍) 용량이 투여될 수 있다. 이는 본 발명에 따라 CD3 및 CD20 둘 다에 결합하는 이중특이적 항체로 치료하는 동안 발생할 수 있는 부작용인 CRS 위험 및 심각성을 효과적으로 완화할 수 있기 때문에 유리할 수 있다. 이러한 프라이밍 또는 프라이밍 및 중간 용량은 균일 또는 전체 용량과 비교하여 낮은 용량이다.
- [0093] 따라서, 본 발명에 따른 방법 또는 용도에서, 상기 매주 용량을 투여하기 전에 상기 이중특이적 항체의 프라이밍 용량이 투여될 수 있다. 상기 프라이밍 용량은 바람직하게는 상기 매주 용량의 제1 용량을 투여하기 1주일 전에 투여된다. 프라이밍 용량은 20 - 2000 µg 범위, 바람직하게는 50 - 1000 µg 범위, 보다 바람직하게는 70 - 350 µg 범위에서 선택될 수 있다. 선택될 수 있는 프라이밍 용량은 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 또는 1000 µg이다. 선택될 수 있는 바람직한 프라이밍 용량은 160 µg의 전장 이중특이적 항체이다.
- [0094] 또한, 본 발명에 따른 방법 또는 용도에서, 상기 프라이밍 용량을 투여한 후 및 상기 매주 용량을 투여하기 전에 상기 이중특이적 항체의 중간 용량이 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 프라이밍 용량은 상기 매주 용량의 제1 용량을 투여하기 2 전에 투여되고, 상기 중간 용량은 상기 매주 용량의 제1 용량을 투여하기 1주 전에 투여된다. 상기 중간 용량은 전형적으로 프라이밍 용량과 균일 또는 전체 용량 사이의 범위로부터 선택된다. 상기 중간 용량은 200 - 8000 µg의 범위, 바람직하게는 400 - 4000, 보다 바람직하게는 600 - 2000 µg의 범위에서 선택될 수 있다. 선택될 수 있는 중간 용량은 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 또는 1600 µg이다. 선택될 수 있는 바람직한 중간 용량은 800 µg의 전장 이중특이적 항체이다.
- [0095] 따라서, 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법 및 용도에서 고려될 수 있는 유리한 투여 요법은 이중특이적 항체를 28일 주기로 피하 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서
- [0096] a) 제1 주기 동안, 제1 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 프라이밍 용량을 제1일에 투여하고, 중간 용량을 제8일에 투여하고, 48 mg의 용량을 제15, 22일에 투여하고;
- [0097] b) 주기 2-3의 제1, 8, 15 및 22일에 48 mg의 용량을 투여하고;
- [0098] c) 주기 4-9의 제1, 15일에 48 mg의 용량을 투여하고;
- [0099] d) 추가 후속 주기의 제1일에 48 mg의 용량을 투여한다.
- [0100] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법 및 용도에서 고려될 수 있는 유리한 투여 요법은 이중특이적 항체를 28일 주기로 피하 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서
- [0101] a) 제1 주기 동안, 제1 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 160 µg의 프라이밍 용량을 제1일에 투여하고, 800 µg의

중간 용량을 제8일에 투여하고, 48 mg의 용량을 제15, 22일에 투여하고;

[0102] b) 주기 2-3의 제1, 8, 15 및 22일에 48 mg의 용량을 투여하고;

[0103] c) 주기 4-9의 제1, 15일에 48 mg의 용량을 투여하고;

[0104] d) 추가 후속 주기의 제1일에 48 mg의 용량을 투여한다.

[0105] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법 및 용도에서 고려될 수 있는 유리한 투여 요법은 28일 주기로 이중특이적 항체를 피하 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서

[0106] a) 제1 주기 동안, 제1 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 프라이밍 용량을 제1일에 투여하고, 중간 용량을 제8일에 투여하고, 60 mg의 용량을 제15, 22일에 투여하고;

[0107] b) 주기 2-3의 제1, 8, 15 및 22일에 60 mg의 용량을 투여하고;

[0108] c) 주기 4-9의 제1, 15일에 60 mg의 용량을 투여하고;

[0109] d) 추가 후속 주기의 제1일에 60 mg의 용량을 투여한다.

[0110] 또 다른 추가 실시양태에서, 본 발명의 방법 및 용도에서 고려될 수 있는 유리한 투여 요법은 이중특이적 항체를 28일 주기로 피하 투여하는 것을 포함하며, 여기서

[0111] a) 제1 주기 동안, 제1 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 160 µg의 프라이밍 용량을 제1일에 투여하고, 800 µg의 중간 용량을 제8일에 투여하고, 60 mg의 용량을 제15, 22일에 투여하고;

[0112] b) 주기 2-3의 제1, 8, 15 및 22일에 60 mg의 용량을 투여하고;

[0113] c) 주기 4-9의 제1, 15일에 60 mg의 용량을 투여하고;

[0114] d) 추가 후속 주기의 제1일에 60 mg의 용량을 투여한다.

[0115] 한 실시양태에서, 대안적으로, 제1 주기의 제1 및 8일에, 80 µg의 프라이밍 용량 및 800 µg의 중간 용량이 선택된다. 한 실시양태에서, 대안적으로, 제1 주기의 제1 및 8일에, 80 µg의 프라이밍 용량 및 1200 µg의 중간 용량이 선택된다. 한 실시양태에서, 대안적으로, 제1 주기의 제1 및 8일에, 80 µg의 프라이밍 용량 및 1600 µg의 중간 용량이 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 제1 주기의 제1 및 8일에, 160 µg의 프라이밍 용량 및 1200 µg의 중간 용량이 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 제1 주기의 제1 및 8일에, 160 µg의 프라이밍 용량 및 1600 µg의 중간 용량이 선택된다.

[0116] 상기한 바와 같이, 이러한 용도 및 방법은 B-NHL의 치료, 보다 바람직하게는 FL, DLBCL 및/또는 HGBCL의 치료에 유리하다. 본 발명에 따른 상기 치료는 상기 요약된 치료 요법을 이용하여 지속적으로 유지된다. 진행성 질환이 발병하거나, 허용할 수 없는 독성이 발생하거나, 환자가 사망하는 경우, 치료가 종료될 수 있다.

[0117] 시토카인 방출 증후군 (CRS)은, 예컨대 CD3을 인게이징 (engaging)함으로써 면역 이펙터 세포의 활성화에 의해 기능하는 면역 세포- 및 이중특이적 항체-기반 접근법을 활용하는 수단 및 방법이 인간 대상체에서 사용될 때 발생할 수 있다 (Lee et al., Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Apr;25(4):625-638, 본원에 참조로 포함됨). 따라서, CRS 완화는 본 발명에 따른 방법 및 용도에서 바람직하다. CRS 완화의 일부로서, 프라이밍 용량 및/또는 중간 용량의 선택은 본 발명에 따라 적어도 24 mg 용량, 즉 전체 용량 또는 균일 용량을 투여하기 전에 매우 바람직하다. CRS는 (예컨대, 문헌 (Lee et al., Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Apr;25(4):625-638, 본원에 참조로 포함됨))에서 요약되는 바와 같이) 표준 관행에 따라 분류될 수 있다. CRS는 발열, 구역, 구토 및 오한과 같은 역효과를 초래할 수 있는 시토카인, 예컨대 전염증성 시토카인, 예컨대, IL-6, TNF-알파 또는 IL-8의 과도한 방출을 포함할 수 있다. 따라서, 앵코리타맙과 같은 이중특이적 항체의 독특한 항-중양 활성에도 불구하고, 이들의 면역학적 작용 방식은, 즉 원치 않는 염증 반응의 유도에서, 원치 않는 "부작용"을 유발할 수 있다. 따라서, 환자는 가능한 CRS 증상을 완화하기 위해, 예컨대 진통제, 해열제 및/또는 항-염증 약물과 함께 동시 치료, 예방 및/또는 예비투약을 받을 수 있다.

[0118] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법 및 용도에서 상기 인간 대상체는 시토카인 방출 증후군에 대한 예방과 함께 치료된다. 바람직하게는, 이러한 예방은 코르티코스테로이드 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 예방은 이중특이적 항체와 동일한 날에 투여된다. 상기 예방은 또한 후속 일, 보다 바람직하게는 후속 제2 및 3일에 투여될 수 있다. 임의적으로, 상기 예방은 제4일에 추가로 투여될 수 있다. 예방과 같은 추가 투약과 관련하여 제2, 3 및 4일은 제1일에 투여되는 이중특이적 항체의 투여에 관련된 것으로 이해된다. 따라서, 예컨대

대 하나의 주기에서 제15일에 항체가 투여되고 예방이 투여되는 경우, 제2, 3 및 4일에 상응하는 예방은 주기의 제16, 17 및 18일이다. 추가 실시양태에서, 상기 예방은 이중특이적 항체가 투여되는 날 및 후속 제2-3일에 투여되고, 제4일은 임의적이다. 상기 예방이 이중특이적 항체와 같은 날 투여되는 경우, 상기 예방은 바람직하게는 이중특이적 항체의 상기 투여 30-120분 전에 투여된다. 바람직할 수 있는 코르티코스테로이드는 프레드니솔론, 예컨대 100 mg의 정맥내 용량 또는 경구 용량을 포함하여, 이의 등가의 것이다.

[0119] 또한, 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법 및 용도에서 상기 인간 대상체는 주사에 대한 반응을 감소시키기 위한 예비투약과 함께 치료된다. 한 실시양태에서, 상기 예비투약은 항히스타민제의 투여를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 예비투약은 해열제의 투여를 포함한다. 추가 실시양태에서, 상기 예비투약은 전신 항히스타민제 및 해열제를 포함한다. 선택될 수 있는 항히스타민제는 디펜히드라민, 예컨대 정맥내 또는 경구 용량 50 mg, 또는 이의 등가의 것이다. 선택될 수 있는 해열제는 아세트아미노펜, 예컨대 650-1000 mg의 경구 용량, 또는 이의 등가의 것이다. 보다 바람직하게는, 상기 예비투약은 이중특이적 항체와 동일한 날, 가장 바람직하게는 이중특이적 항체의 상기 투여 30-120분 전과 같이 이중특이적 항체를 주사하기 전에 투여된다.

[0120] 상기 예비투약 및/또는 예방은 적어도 치료의 초기 단계에서, 보다 바람직하게는, 이중특이적 항체의 제1의 4회 투여 동안 투여되는 것으로 이해된다. 예컨대, 상기 예방은 이중특이적 항체 투여의 제1의 28일 주기 동안에 전술된 바와 같이 투여될 수 있다. 상기 예비투약은 바람직하게는 상기 제1 주기 동안 또한 투여된다.

[0121] 일반적으로, 초기 치료 중 반응 위험은 몇 번의 투여 후, 예컨대 제1의 4회 투여 (제1 주기) 후에 사라진다. 따라서, 인간 대상체가 CRS를 경험하지 않는 경우, CRS에 대한 예방 투약은 중단될 수 있다. 그러나, 바람직하게는 인간 대상체가 등급 1 초과 CRS를 겪는 경우, CRS 예방은 계속될 수 있다. 마찬가지로, 예비투약도 임의적으로 계속할 수 있다.

[0122] 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 본 발명에 따른 방법 및 용도에서, 상기 예방은 인간 대상체가 주기 1에서 이중특이적 항체의 제4 투여 후 등급 1 초과 CRS를 겪는 경우 제2의 28일 주기 동안 투여된다. 또한, 상기 예방은 이전 주기의 이중특이적 항체의 마지막 투여에서 인간 대상체가 등급 1 초과 CRS를 겪는 경우 후속 주기 동안 계속될 수 있다. 임의의 예비투약은 임의적으로 제2 주기 동안 투여될 수 있다. 추가 예비투약은 또한 후속 주기 동안 임의적으로 투여될 수 있다.

[0123] 한 실시양태에서, 항히스타민제, 및 해열제, 및 코르티코스테로이드를 포함하는 CRS에 대한 예비투약 및 예방이 투여되고, 상기 항히스타민제는 디펜히드라민, 예컨대 50 mg의 정맥내 또는 경구 용량, 또는 이의 등가의 것일 수 있고, 상기 해열제는 아세트아미노펜, 예컨대 650-1000 mg의 경구 용량, 또는 이의 등가의 것일 수 있고, 코르티코스테로이드는 프레드니솔론, 예컨대 100 mg의 정맥내 용량, 또는 이의 등가의 것일 수 있고, 상기 예비투약 및 예방은 이중특이적 항체의 투여 30-120분 전에 투여된다. 후속 제2, 3일, 및 임의적으로 제4일에, 코르티코스테로이드의 전신 투여를 포함하는 추가 예방이 투여되며, 코르티코스테로이드는 프레드니솔론, 예컨대 100 mg의 정맥내 용량, 또는 이의 등가의 것일 수 있다. 바람직하게는, 후속 제2, 3 및 4일에, 코르티코스테로이드의 전신 투여를 포함하는 상기 추가 예방이 투여되며, 코르티코스테로이드는 프레드니솔론, 예컨대 100 mg의 정맥내 용량, 또는 이의 등가의 것일 수 있다. 이러한 예비투약 및 예방 일정은 바람직하게는 본 발명에 따른 이중특이적 항체의 제1의 4회 투여 동안 투여된다. 예컨대, 본원에 기재된 바와 같은 이중특이적 항체 투여의 제1의 28일 주기 동안. 또한, 후속 주기는, 이전 주기의 마지막 투여 동안 발생하는 예컨대 등급 1 초과 CRS의 경우, 동일한 투여 일정을 포함할 수 있으며, 여기서 투여 일정의 일부로서 예비투약은 임의적이다.

[0124] 본원에 제공된 바와 같은 유리한 용량 및/또는 치료 요법에서 CRS는 B-NHL을 효과적으로 제어 및/또는 치료하는 동시에 잘 관리될 수 있다. 실시예 섹션에 나타난 바와 같이, 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 용도에서, 상기 인간 대상체에서 다루기 쉬운 시토카인 방출 증후군 CRS가 발생할 수 있다. 본 발명에 따른 치료를 받는 인간 대상체는 표준 관행에 따라 정의되는 바와 같은 등급 1의 CRS를 가질 수 있다. 본 발명에 따른 치료를 받는 인간 대상체는 표준 관행에 따라 정의되는 바와 같은 등급 2의 다루기 쉬운 CRS를 가질 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 치료를 받는 인간 대상체는 표준 관행에 따라 정의되는 바와 같은 등급 1 또는 등급 2의 다루기 쉬운 CRS를 가질 수 있다. CRS에 대한 표준 분류에 따르면, 등급 1 CRS는 적어도 38°C의 발열, 저혈압 없음, 저산소증 없음을 포함하고, 등급 2 CRS는 적어도 38°C의 발열 및 저혈압 (승압제를 필요로 하지 않음) 및/또는 저유량 비강 캐놀러 또는 블로우 바이 (blow by)에 의한 산소가 필요한 저산소증을 포함한다. 이러한 다루기 쉬운 CRS는 주기 1 동안 발생할 수 있다. 본 발명에 따른 치료를 받는 인간 대상체는 또한 상기 치료 동안 표준 관행에 따라 정의되는 바와 같은 등급 2 초과 CRS를 가질 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 치료를 받는 인간 대상체는 또한 상기 치료 동안 표준 관행에 따라 정의되는 바와 같은 등급 3의 CRS를 가질 수 있다. 이러

한 다루기 쉬운 CRS는 주기 1 및 후속 주기 동안 더 발생할 수 있다.

- [0125] 상기 인간 대상체는 본 발명에 따른 방법 및 용도에서 발열을 겪을 수 있다. 피로 및 주사 부위 반응도 발생할 수 있다. 인간 대상체는 신경독성, 부분 발작, CRS와 관련된 실서증, 또는 CRS와 관련된 혼동 상태를 겪을 수 있다. 또한, 상기 인간 대상체는 중앙 용해 증후군을 겪지 않는 것으로 관찰될 수 있다.
- [0126] 엡코리타맙의 안전성 프로파일 때문에 엡코리타맙을 투여하기 위해 환자를 입원시킬 필요가 없을 수 있다. 추가 실시양태에서, B-NHL의 치료를 위한 본 발명에 따른 방법 및 용도는 외래 환자 세팅에서 엡코리타맙의 투여를 포함한다. 외래 환자 세팅에서의 투여는 입원을 포함하지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 환자는 단지 제1 전체 용량의 투여를 위해 입원한다. 상기 제1 전체 용량은, 예컨대 주기 1의 제15일에 투여되며, 여기서 제1일 및 제8일은 각각 본원에 기재된 바와 같은 스텝 업 용량을 포함한다. 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 용도에서 엡코리타맙의 외래 환자 사용을 위한 바람직한 용량은 최대 60 mg일 수 있는 전체 용량을 포함한다. 보다 바람직하게는, 외래 환자 사용에서의 투여를 위한 용량은 48 mg이다. 또 다른 실시양태에서, B-NHL의 치료를 위한 본 발명에 따른 방법 및 용도는 외래 환자 세팅에서 독점적으로 엡코리타맙의 투여를 포함한다.
- [0127] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명에 따른 방법 및 용도에서, CD3 및 CD20을 표적화하는 것을 목표로 하는 본 발명에 따른 이중특이적 항체는
- [0128] (i) 서열식별번호: 6의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 7의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD3ε (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및
- [0129] (ii) 서열식별번호: 13의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 14의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암
- [0130] 을 포함한다.
- [0131] CDR1, CDR2 및 CDR3 영역은 관련 기술분야에 공지된 방법을 이용하여 가변 중쇄 및 경쇄 영역으로부터 확인될 수 있다. 상기 가변 중쇄 및 경쇄 영역의 CDR 영역은 IMGT에 따라 주석이 달릴 수 있다 (문헌 (Lefranc MP. et al., Nucleic Acids Research, 27, 209-212, 1999 and Brochet X. Nucl. Acids Res. 36, W503-508 (2008)) 참조). 따라서, 또한 본 발명에 따른 방법 및 용도에 개시되어 있는, CD3 및 CD20을 표적화하는 것을 목표로 하는 본 발명에 따른 이중특이적 항체는
- [0132] (i) 인간 CD3ε (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암으로서, 여기서 상기 제1 항원-결합 영역은 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 중쇄 가변 (VH) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 각각 서열식별번호: 4에 제시된 바와 같은 서열, 서열 GTN 및 서열식별번호: 5에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 경쇄 가변 (VL) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 것인 제1 결합 아암, 및
- [0133] (ii) 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암으로서, 여기서 상기 제2 항원-결합 영역은 각각 서열식별번호: 8, 9 및 10에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 중쇄 가변 (VH) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 각각 서열식별번호: 11에 제시된 바와 같은 서열, 서열 DAS 및 서열식별번호: 12에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 경쇄 가변 (VL) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 것인 제2 결합 아암
- [0134] 을 포함한다.
- [0135] 추가 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법 및 용도에서, 이중특이적 항체는
- [0136] (i) 서열식별번호: 6을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 7을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는 인간 CD3ε (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및
- [0137] (ii) 서열식별번호: 13을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 14를 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암
- [0138] 을 포함한다.
- [0139] 상기한 바와 같이, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 가장 바람직하게는 전장 항체이고, 불활성 Fc 영역을 가질 수 있다. 보다 바람직하게는, CD3에 대한 제1 결합 아암은 인간화 항체, 바람직하게는 전장 IgG1, λ (람다) 항체, 예컨대 W02015001085 (이는 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 H1L1로부터 유래되고/되거나 CD20에 대한 제

2 결합 아암은 인간 항체, 바람직하게는 전장 IgG1, κ (카파) 항체, 예컨대 W02004035607 (이는 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 클론 7D8로부터 유래된다. 이중특이적 항체는 2개의 반 분자 항체로부터 생성될 수 있다. 2개의 반 분자 항체 각각은, 예컨대 서열식별번호: 6 및 7, 및 서열식별번호: 13 및 14에 본원에 열거된 바와 같은 각각의 제1 및 제2 결합 아암을 포함한다. 반-항체는 CHO 세포에서 생성될 수 있고, 이중특이적 항체는, 예컨대 Fab-아암 교환에 의해 생성될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 상기 이중특이적 항체는 듀오바디 CD3xCD20의 기능적 변이체이다.

[0140] 다양한 불변 영역 또는 이의 변이체가 본 발명에 따라 고려될 수 있다. 그럼에도 불구하고, 가장 바람직하게는, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 인간 IgG1 불변 영역, 예컨대 서열식별번호: 15에 정의된 바와 같은 인간 IgG1 불변 영역, 또는 임의의 다른 적합한 IgG1 동종이형을 포함한다. 상기한 바와 같이, 이중특이적 항체의 제1 결합 아암은 바람직하게는 인간화 항체, 바람직하게는 전장 IgG1, λ (람다) 항체로부터 유래되고, 따라서 λ 경쇄 불변 영역을 포함한다. 보다 바람직하게는, 본원에 정의된 바와 같은 상기 제1 결합 아암은 서열식별번호: 22에 정의된 바와 같은 λ 경쇄 불변 영역을 포함한다. 또한, 이중특이적 항체의 상기 제2 결합 아암은 인간 항체, 바람직하게는 전장 IgG1, κ (카파) 항체로부터 유래되고, 따라서 κ 경쇄 불변 영역을 포함한다. 보다 바람직하게는, 상기 제2 결합 아암은 서열식별번호: 23에 정의된 바와 같은 κ 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0141] 상기 불변 영역은 이중특이적 항체의 일부이기 때문에 이중특이적 항체의 효율적인 형성/생성을 허용하고/하거나 불활성 Fc 영역을 제공하기 위한 변형을 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 이러한 변형은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0142] 이중특이적 항체의 상이한 포맷 및 용도는 관련 기술분야에 공지되어 있으며 (문헌 (Kontermann; Drug Discov Today, 2015 Jul;20(7):838-47 and; MAbs, 2012 Mar-Apr;4(2):182-97)에 의해 검토됨), 임의의 특정한 이중특이적 포맷 또는 이를 생성하는 방법에 반드시 제한되는 것은 아니다. 예컨대, 이중특이적 항체는 (i) 이중이량체화를 강제하는 상보적 CH3 도메인을 갖는 이중특이적 항체;), 소위 늑-인투-홀 분자 (Genentech, W09850431), CrossMAb (Roche, W02011117329) 또는 정전기적으로 일치하는 분자 (Amgen, EP1870459 및 W02009089004; Chugai, US201000155133; Oncomed, W02010129304)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0143] 바람직하게는, 본 발명의 이중특이적 항체는 제1 CH3 영역을 포함하는 제1 Fc 서열을 갖는 제1 중쇄, 및 제2 CH3 영역을 포함하는 제2 Fc 서열을 갖는 제2 중쇄를 포함하는 Fc-영역을 포함하고, 여기서 제1 및 제2 CH3 영역의 서열은 상이하고, 상기 제1 및 제2 CH3 영역 사이의 이중이량체 상호작용이 상기 제1 및 제2 CH3 영역의 동종이량체 상호작용 각각보다 강하도록 되어 있다. 이들 상호작용 및 이들이 달성될 수 있는 방법에 대한 더 자세한 내용은, 예컨대 본원에 참조로 포함되는 W02011131746 및 W02013060867 (Genmab)에 제공된다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법 및 용도에서 이중특이적 항체는 상기 제1 중쇄에서 (i) 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 내의 F405에 상응하는 위치에 아미노산 L을 포함하고, 상기 제2 중쇄에서 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 내의 K409에 상응하는 위치에 아미노산 R을 포함하거나, 그 반대인 경우도 마찬가지이다.

[0144] 본 발명에 따른 항체는 Fc 영역에 변형을 포함하여 항체의 Fc 영역을 불활성 또는 비-활성화되게 할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 이중특이적 항체, 하나 또는 둘 모두의 중쇄는 항체가 이러한 변형을 갖지 않는 이중특이적 항체에 비해 더 적은 정도로 Fc-매개된 이펙터 기능을 유도하도록 변형될 수 있다. Fc-매개된 이펙터 기능은 Fc γ 수용체에 대한 결합, C1q에 대한 결합, 또는 Fc γ R의 Fc-매개된 가교의 유도에 의한 T 세포 상의 Fc-매개된 CD69 발현 (즉, CD3 항체-매개된, Fc γ 수용체-의존적 CD3 가교의 결과로서 CD69 발현)을 결정함으로써 측정될 수 있다. 특히, 중쇄 불변 서열은 Fc-매개된 CD69 발현이 야생형 (비변형된) 항체와 비교할 때 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 99% 또는 100% 감소되도록 변형될 수 있으며, 여기서 상기 Fc-매개된 CD69 발현은, 예컨대 W02015001085의 실시예 3에 기재된 바와 같이 PBMC-기반 기능 검정에서 결정된다. 중쇄 및 경쇄 불변 서열의 변형은 또한 상기 항체에 대한 C1q의 감소된 결합을 초래할 수 있다. 비변형된 항체와 비교하여 감소는 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 100%일 수 있고, C1q 결합은 ELISA에 의해 결정될 수 있다. 추가로, Fc 영역은 상기 항체가 감소된 Fc-매개된 T-세포 증식을 비변형된 항체와 비교하여 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 99% 또는 100% 매개하도록 변형될 수 있으며, 여기서 상기 T-세포 증식은 PBMC-기반 기능 검정으로 측정된다. 예컨대, IgG1 이소타입 항체에서 변형될 수 있는 아미노산 위치의 예는 위치 L234 및 L235를 포함한다. 따라서, 본 발명에 따른 항체는 제1 및 제2 중쇄를 포함할 수 있고, 여기서 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서, Eu 넘버링에 따라 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치의 아미노산 잔기는 각각 F 및 E이다. 또한, D265A 아미노산 치환은 모든 Fc γ 수용체에 대한 결합을 감소시키고 ADCC를 예방할 수 있다 (Shields et

al., 2001, J. Biol. Chem. (276):6591-604). 따라서, 본 발명에 따른 항체는 제1 및 제2 중쇄를 포함할 수 있고, 여기서 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서, Eu 넘버링에 따라 인간 IgG1 중쇄의 위치 D265에 상응하는 위치의 아미노산 잔기 A이다.

[0145] 가장 바람직하게는, 본 발명에 따른 방법 및 용도에서 이중특이적 항체가 제공되며, 여기서 상기 제1 및 제2 중쇄에서, 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치의 아미노산은 각각 F, E, 및 A이다. 이들 위치에 이들 아미노산을 갖는 항체는 불활성 Fc 영역 또는 비-활성화 Fc 영역을 갖는 항체의 예이다.

[0146] 본 출원에서, 3개의 아미노산 치환 L234F, L235E 및 D265A의 조합 및 추가로 상기 본원에 개시된 K409R 또는 F405L 돌연변이를 갖는 항체는 각각 접미사 "FEAR" 또는 "FEAL"와 함께 지칭될 수 있다.

[0147] 상기한 바와 같이, 야생형 IgG1 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 본원에서 서열식별번호: 15로 확인된다. 상기 개시된 실시양태와 일치하게, 본 발명의 항체는 F405L 치환을 보유하고 서열식별번호: 17에 제시된 아미노산 서열을 가질 수 있는 IgG1 중쇄 불변 영역 및/또는 K409R 치환을 보유하고 서열식별번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 가질 수 있는 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함할 수 있고, Fc 영역을 불활성 또는 비-활성화하는 추가의 치환을 갖는다. 따라서, 가장 및 매우 바람직하게는, 본 발명에 따른 이중특이적 항체에서 포함되는 IgG1 중쇄 불변 영역의 조합은 본원에서 서열식별번호: 19로 확인되는 것과 같은 L234F, L235E, D265A 및 F405L 치환을 보유하는 IgG1 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열 및 본원에서 서열식별번호: 20으로 확인되는 것과 같은 L234F, L235E, D265A 및 K409R 치환을 보유하는 IgG1 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열이다.

[0148] 하나의 추가의 매우 바람직한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 용도에서 이중특이적 항체는 각각 서열식별번호: 24 및 25에 정의된 바와 같은 중쇄 및 경쇄를 갖는 제1 결합 아암, 및 서열식별번호: 26 및 27에 정의된 바와 같은 중쇄 및 경쇄를 갖는 제2 결합 아암을 포함한다. 이러한 항체는 본원에서 듀오바디 CD3xCD20으로 지칭될 수 있다. 또한, 이러한 항체의 변이체가 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 용도에 대해 고려될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 앱코리타맵 (CAS 2134641-34-0), 또는 이의 바이오시밀러이다.

[0149] **추가 실시양태**

[0150] 1. 인간 대상체에서 B-세포 비-호지킨 림프종 (B-NHL)의 치료에 사용하기 위한,

[0151] (i) 서열식별번호: 6의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 7의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD3ε (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및

[0152] (ii) 서열식별번호: 13의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 14의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암

[0153] 을 포함하는 이중특이적 항체로서, 상기 치료는 상기 이중특이적 항체를 B-NHL의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 적어도 24 mg의 용량으로 피하 투여하는 것을 포함하는 것인 이중특이적 항체.

[0154] 2. 인간 대상체에서 B-세포 비-호지킨 림프종 (B-NHL)의 치료에 사용하기 위한,

[0155] (i) 서열식별번호: 6의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 7의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD3ε (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및

[0156] (ii) 서열식별번호: 13의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 서열식별번호: 14의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역을 포함하는, 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암

[0157] 을 포함하는 전장 항체인 이중특이적 항체로서, 상기 치료는 상기 이중특이적 항체를 B-NHL의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 적어도 24 mg의 용량으로 피하 투여하는 것을 포함하는 것인 이중특이적 항체.

[0158] 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 상기 B-NHL이 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 고등급 B-세포 림프종 (HGBCL), 원발성 증격동 거대 B-세포 림프종 (PMBCL), 맨틀 세포 림프종, 소포성 림프종 (FL), 변연부 림프종 및 소림프구성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 이중특이적 항체.

- [0159] 4. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 상기 B-NHL이 FL, HGBCL, 또는 DLBCL인 이중특이적 항체.
- [0160] 5. 실시양태 1 내지 4 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 대상체가 이중특이적 항체로의 치료 전에 CD20 단일 특이적 항체, 예컨대 리투시맙으로 치료를 받았던 것인 이중특이적 항체.
- [0161] 6. 실시양태 5에 있어서, CD20 단일특이적 항체로의 상기 치료하는 동안, 암이 재발하였던 것인 이중특이적 항체.
- [0162] 7. 실시양태 5에 있어서, CD20 단일특이적 항체로의 상기 치료 동안, 암이 상기 치료에 대해 불응성이었던 것인 이중특이적 항체.
- [0163] 8. 실시양태 5 내지 7 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 CD20 단일특이적 항체가 조합 치료에 사용되었던 것인 이중특이적 항체.
- [0164] 9. 실시양태 1 내지 8 중 어느 한 실시양태에 있어서, 환자가 상기 B-세포 NHL에 대한 추가의 이전 라인의 치료를 받았던 것인 이중특이적 항체.
- [0165] 10. 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 이중특이적 항체가 적어도 40 mg의 용량으로 투여 되는 것인 이중특이적 항체.
- [0166] 11. 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 이중특이적 항체가 40 mg 내지 100 mg 범위의 용량으로 투여되는 것인 이중특이적 항체.
- [0167] 12. 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 이중특이적 항체가 적어도 48 mg의 용량으로 투여 되는 것인 이중특이적 항체.
- [0168] 13. 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 이중특이적 항체가 적어도 60 mg의 용량으로 투여 되는 것인 이중특이적 항체.
- [0169] 14. 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 이중특이적 항체가 48 mg의 용량으로 투여되는 것인 이중특이적 항체.
- [0170] 15. 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 이중특이적 항체가 60 mg의 용량으로 투여되는 것인 이중특이적 항체.
- [0171] 16. 실시양태 1 내지 15 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 용량이 매주 투여되는 것인 이중특이적 항체.
- [0172] 17. 실시양태 16에 있어서, 상기 매주 투여가 적어도 4회 수행되는 것인 이중특이적 항체.
- [0173] 18. 실시양태 16 또는 17에 있어서, 상기 매주 투여 후, 상기 항체가 2주에 1회 투여되는 것인 이중특이적 항체.
- [0174] 19. 실시양태 18에 있어서, 상기 격주 투여가 (적어도) 6회 수행되는 것인 이중특이적 항체.
- [0175] 20. 실시양태 18 또는 19에 있어서, 2주에 1회 상기 투여 후, 상기 항체가 4주에 1회 투여되는 것인 이중특이적 항체.
- [0176] 21. 실시양태 16 내지 20 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 매주 용량을 투여하기 전에 상기 이중특이적 항체의 프라이밍 용량이 투여되는 것인 이중특이적 항체.
- [0177] 22. 실시양태 21에 있어서, 상기 프라이밍 용량이 상기 매주 용량의 제1 용량을 투여하기 1주일 전에 투여되는 것인 이중특이적 항체.
- [0178] 23. 실시양태 21 또는 22에 있어서, 상기 프라이밍 용량이 50 - 300 μ g의 범위인 이중특이적 항체.
- [0179] 24. 실시양태 21 내지 23 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 프라이밍 용량이 160 μ g인 이중특이적 항체.
- [0180] 25. 실시양태 21 내지 24 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 프라이밍 용량을 투여한 후 및 상기 매주 용량을 투여하기 전에 상기 이중특이적 항체의 중간 용량이 투여되는 것인 이중특이적 항체.
- [0181] 26. 실시양태 25에 있어서, 상기 프라이밍 용량이 상기 매주 용량의 제1 용량을 투여하기 2주 전에 투여되고, 상기 중간 용량이 상기 매주 용량의 제1 용량을 투여하기 1주 전에 투여되는 것인 이중특이적 항체.
- [0182] 27. 실시양태 25 또는 26에 있어서, 상기 중간 용량이 600 - 1200 μ g의 범위인 이중특이적 항체.

- [0183] 28. 실시양태 25 내지 27 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 중간 용량이 800 μ g인 이중특이적 항체.
- [0184] 29. 실시양태 25 내지 28 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 사용이 28일 주기로 이중특이적 항체를 피하 투여하는 것을 포함하고, 여기서
- [0185] a) 제1 주기 동안, 제1 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 프라이밍 용량을 제1일에 투여하고, 중간 용량을 제8일에 투여하고, 48 mg의 용량을 제15, 22일에 투여하고;
- [0186] b) 주기 2-3의 제1, 8, 15 및 22일에 48 mg의 용량을 투여하고;
- [0187] c) 주기 4-9의 제1, 15일에 48 mg의 용량을 투여하고;
- [0188] d) 추가 후속 주기의 제1일에 48 mg의 용량을 투여
- [0189] 하는 것인 이중특이적 항체.
- [0190] 30. 실시양태 25 내지 28 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 사용이 28일 주기로 이중특이적 항체를 피하 투여하는 것을 포함하고, 여기서
- [0191] a) 제1 주기 동안, 제1 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 160 μ g의 프라이밍 용량을 제1일에 투여하고, 800 μ g의 중간 용량을 제8일에 투여하고, 48 mg의 용량을 제15, 22일에 투여하고;
- [0192] b) 주기 2-3의 제1, 8, 15 및 22일에 48 mg의 용량을 투여하고;
- [0193] c) 주기 4-9의 제1, 15일에 48 mg의 용량을 투여하고;
- [0194] d) 추가 후속 주기의 제1일에 48 mg의 용량을 투여
- [0195] 하는 것인 이중특이적 항체.
- [0196] 31. 실시양태 25 내지 28 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 사용이 28일 주기로 이중특이적 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하고, 여기서
- [0197] a) 제1 주기 동안, 제1 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 프라이밍 용량을 제1일에 투여하고, 중간 용량을 제8일에 투여하고, 60 mg의 용량을 제15, 22일에 투여하고;
- [0198] b) 주기 2-3의 제1, 8, 15 및 22일에 60 mg의 용량을 투여하고;
- [0199] c) 주기 4-9의 제1, 15일에 60 mg의 용량을 투여하고;
- [0200] d) 추가 후속 주기의 제1일에 60 mg의 용량을 투여
- [0201] 하는 것인 이중특이적 항체.
- [0202] 32. 실시양태 25 내지 28 중 어느 한 실시양태에 있어서, 치료 방법이 28일 주기로 이중특이적 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하고, 여기서
- [0203] a) 제1 주기 동안, 제1 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 160 μ g의 프라이밍 용량을 제1일에 투여하고, 800 μ g의 중간 용량을 제8일에 투여하고, 60 mg의 용량을 제15, 22일에 투여하고;
- [0204] b) 주기 2-3의 제1, 8, 15 및 22일에 60 mg의 용량을 투여하고;
- [0205] c) 주기 4-9의 제1, 15일에 60 mg의 용량을 투여하고;
- [0206] d) 추가 후속 주기의 제1일에 60 mg의 용량을 투여
- [0207] 하는 것인 이중특이적 항체.
- [0208] 33. 실시양태 29 내지 32 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 B-NHL이 FL, DLBCL 및/또는 HGBCL인 이중특이적 항체.
- [0209] 34. 실시양태 1 내지 33 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 대상체가 상기 사용 동안 등급 1 또는 등급 2의 다루기 쉬운 시토카인 방출 증후군 (CRS)을 갖는 것인 이중특이적 항체.
- [0210] 35. 실시양태 1 내지 34 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 대상체가 종양 용해 증후군을 겪지 않는 것인 이중특이적 항체.

- [0211] 36. 실시양태 1 내지 35 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 대상체가 시토카인 방출 증후군 (CRS)에 대한 예방과 함께 치료되는 것인 이종특이적 항체.
- [0212] 37. 실시양태 36에 있어서, 상기 예방이 코르티코스테로이드의 투여를 포함하는 것인 이종특이적 항체.
- [0213] 38. 실시양태 36 또는 37에 있어서, 상기 예방이 이종특이적 항체와 동일한 날에 투여되는 것인 이종특이적 항체.
- [0214] 39. 실시양태 38에 있어서, 상기 예방이 후속 제2-3일, 및 임의적으로 제4일, 또는 후속 제2-4일에 투여되는 것인 이종특이적 항체.
- [0215] 40. 실시양태 38 또는 39에 있어서, 상기 예방이 이종특이적 항체와 동일한 날에 투여되는 경우, 상기 예방이 이종특이적 항체의 상기 투여 30-120분 전에 투여되는 것인 이종특이적 항체.
- [0216] 41. 실시양태 37 내지 40 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 코르티코스테로이드가 프레드니솔론, 예컨대 100 mg의 정맥내 용량, 또는 경구 용량을 포함하여, 이의 등가의 것인 이종특이적 항체.
- [0217] 42. 실시양태 1 내지 41 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 인간 대상체가 주사에 대한 반응을 감소시키기 위해 예비투약과 함께 치료되는 것인 이종특이적 항체.
- [0218] 43. 실시양태 42에 있어서, 상기 예비투약이 항히스타민제의 투여를 포함하는 것인 이종특이적 항체.
- [0219] 44. 실시양태 42 또는 43에 있어서, 상기 예비투약이 해열제의 투여를 포함하는 것인 이종특이적 항체.
- [0220] 45. 실시양태 42 내지 44 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 항히스타민제가 디펜히드라민, 예컨대 50 mg의 정맥내 또는 경구 용량, 또는 이의 등가의 것인 이종특이적 항체.
- [0221] 46. 실시양태 43 내지 45 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 해열제가 아세트아미노펜, 예컨대 650-1000 mg의 경구 용량, 또는 이의 등가의 것인 이종특이적 항체.
- [0222] 47. 실시양태 42 내지 45 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 예비투약이 이종특이적 항체와 동일한 날에 투여되는 것인 이종특이적 항체.
- [0223] 48. 실시양태 47에 있어서, 상기 예비투약이 이종특이적 항체의 상기 투여 30-120분 전에 투여되는 것인 이종특이적 항체.
- [0224] 49. 실시양태 29 내지 48 중 어느 한 실시양태에 있어서, 실시양태 35 내지 41 중 어느 한 실시양태에 정의된 바와 같은 상기 예방이 제1 주기 동안 투여되는 것인 이종특이적 항체.
- [0225] 50. 실시양태 29 내지 49 중 어느 한 실시양태에 있어서, 실시양태 42 내지 48 중 어느 한 실시양태에 정의된 바와 같은 상기 예비투약이 제1 주기 동안 투여되는 것인 이종특이적 항체.
- [0226] 51. 실시양태 49 또는 50에 있어서, 인간 대상체가 주기 1에서 이종특이적 항체의 제4 투여 후 등급 1 초과 CRS를 경험하는 경우, 상기 예방이 제2 주기 동안 투여되는 것인 이종특이적 항체.
- [0227] 52. 실시양태 51에 있어서, 이전 주기의 이종특이적 항체의 마지막 투여에서 인간 대상체가 등급 1 초과 CRS를 경험하는 경우, 상기 예방이 후속 주기 동안 계속되는 것인 이종특이적 항체.
- [0228] 53. 실시양태 51 또는 52에 있어서, 상기 예비투약이 제2 주기 동안 임의적으로 투여되는 것인 이종특이적 항체.
- [0229] 54. 실시양태 53에 있어서, 상기 예비투약이 후속 주기 동안 임의적으로 투여되는 것인 이종특이적 항체.
- [0230] 55. 실시양태 1 내지 54 중 어느 한 실시양태에 있어서, 이종특이적 항체가
- [0231] (i) 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암으로서, 여기서 상기 제1 항원-결합 영역은 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 중쇄 가변 (VH) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 각각 서열식별번호: 4에 제시된 바와 같은 서열, 서열 GTN 및 서열식별번호: 5에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 경쇄 가변 (VL) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 것인 제1 결합 아암, 및
- [0232] (ii) 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암으로서, 여기서 상기 제2 항원-결합 영역은 각각 서열식별번호: 8, 9 및 10에 제시된 바와 같은 서열을 갖는 중쇄 가변 (VH) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 각각 서열식별번호: 11에 제시된 바와 같은 서열, 서열 DAS 및 서열식별번호: 12에 제시된 바와 같은

서열을 갖는 경쇄 가변 (VL) 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 것인 제2 결합 아암

- [0233] 을 포함하는 것인 이중특이적 항체.
- [0234] 56. 실시양태 1 내지 55 중 어느 한 실시양태에 있어서, 이중특이적 항체가
- [0235] (i) 서열식별번호: 6에 의해 정의되는 바와 같은 가변 중쇄 영역; 및 서열식별번호: 7에 의해 정의되는 바와 같은 가변 경쇄 영역을 포함하는 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및
- [0236] (ii) 서열식별번호: 13에 의해 정의되는 바와 같은 가변 중쇄 영역; 및 서열식별번호: 14에 의해 정의되는 바와 같은 가변 경쇄 영역을 포함하는 인간 CD20에 결합하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암
- [0237] 을 포함하는 것인 이중특이적 항체.
- [0238] 57. 실시양태 1 내지 56 중 어느 한 실시양태에 있어서, 이중특이적 항체의 제1 결합 아암이 인간화 항체, 바람직하게는 전장 IgG1, λ (람다) 항체로부터 유래되는 것인 이중특이적 항체.
- [0239] 58. 실시양태 57에 있어서, 상기 이중특이적 항체가 서열식별번호: 22에 정의된 바와 같은 λ 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 이중특이적 항체.
- [0240] 59. 실시양태 1 내지 58 중 어느 한 실시양태에 있어서, 이중특이적 항체의 제2 결합 아암이 인간 항체, 바람직하게는 전장 IgG1, κ (카파) 항체로부터 유래되는 것인 이중특이적 항체.
- [0241] 60. 실시양태 59에 있어서, 상기 이중특이적 항체가 서열식별번호: 23에 정의된 바와 같은 κ 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 이중특이적 항체.
- [0242] 61. 실시양태 1 내지 60 중 어느 한 실시양태에 있어서, 이중특이적 항체가 인간 IgG1 불변 영역을 갖는 전장 항체인 이중특이적 항체.
- [0243] 62. 실시양태 1 내지 61 중 어느 한 실시양태에 있어서, 이중특이적 항체가 불활성 Fc 영역을 포함하는 것인 이중특이적 항체.
- [0244] 63. 실시양태 62에 있어서, 이중특이적 항체가 제1 및 제2 중쇄에서 제1 중쇄 및 제2 중쇄 둘 다의 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에 각각 아미노산 F, E, 및 A를 포함하는 것인 이중특이적 항체.
- [0245] 64. 실시양태 1 내지 63 중 어느 한 실시양태에 있어서, 이중특이적 항체가 상기 제1 중쇄에서 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치에 아미노산 L을 포함하고, 상기 제2 중쇄가 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치에 아미노산 R을 포함하거나, 반대의 경우도 마찬가지로인 것인 이중특이적 항체.
- [0246] 65. 실시양태 1 내지 64 중 어느 한 실시양태에 있어서, 이중특이적 항체가 제1 및 제2 중쇄에서 제1 중쇄 및 제2 중쇄 둘 다의 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에 각각 아미노산 F, E, 및 A를 포함하고, 상기 제1 중쇄가 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄의 F405에 상응하는 위치에 아미노산 L을 포함하고, 상기 제2 중쇄가 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄의 K409에 상응하는 위치에 아미노산 R을 포함하거나, 반대의 경우도 마찬가지로인 것인 방법.
- [0247] 66. 실시양태 65에 있어서, 이중특이적 항체가 서열식별번호: 19 및 20에 정의된 바와 같은 불변 영역을 포함하는 것인 이중특이적 항체.
- [0248] 67. 실시양태 1 내지 66 중 어느 한 실시양태에 있어서, 이중특이적 항체가 각각 서열식별번호: 24 및 25에 정의된 바와 같은 중쇄 및 경쇄, 및 서열식별번호: 26 및 27에 정의된 바와 같은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인 이중특이적 항체.
- [0249] 68. 실시양태 1 내지 67 중 어느 한 실시양태에 있어서, 이중특이적 항체가 각각 서열식별번호: 24 및 25에 정의된 바와 같은 중쇄 및 경쇄, 및 서열식별번호: 26 및 27에 정의된 바와 같은 중쇄 및 경쇄로 이루어지는 것인 이중특이적 항체
- [0250] 69. 실시양태 1 내지 68 중 어느 한 실시양태에 있어서, 이중특이적 항체가 엡코리타맵, 또는 이의 바이오시밀러인 이중특이적 항체.

[0251] 서열

[0252] 표 1. 굵고 밑줄 그어진 것은 각각 위치 234 및 235; 265; 405 및 409에 상응하는 FE; A; L 및 R이며, 상기 위치는 EU-넘버링에 따른다. 가변 영역에서, IMG1 정의에 따라 주석이 달린 상기 CDR 영역은 밑줄 그어져 있다.

SEQ ID NO:	클론 명칭	서열
SEQ ID NO:1	huCD3 VH CDR1	GFTFNTYA
SEQ ID NO:2	huCD3 VH CDR2	IRSKYNNYAT
SEQ ID NO:3	huCD3 VH CDR3	VRHGNGNSYVSWFAY
SEQ ID NO:4	huCD3 VL CDR1	TGAVTTSNY
	huCD3 VL CDR2	GTN
SEQ ID NO:5	huCD3 VL CDR3	ALWYSLWV
SEQ ID NO:6	huCD3 VH1	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFNTY AMNWVRQA PGKGLEWVAR IRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKSSL YLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNGNSYVSWFAYWGQGT LTVSS
SEQ ID NO:7	huCD3 VL1	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLT CRSSTGAVTTSNY ANWVQQ TPGQAFRGLIG GTN KRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQA DDESIYFCALWYSLWVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:8	VH CD20 - 7D8 CDR1	GFTFHDYA
SEQ ID NO:9	VH CD20 - 7D8 CDR2	ISWNSGTI
SEQ ID NO:10	VH CD20 - 7D8 CDR3	AKDIOYGNYYYGMDV
SEQ ID NO:11	VL CD20 - 7D8 CDR1	QSVSSY
	VL CD20 - 7D8 CDR2	DAS
SEQ ID NO:12	VL CD20 - 7D8 CDR3	QQRSNWPIT
SEQ ID NO:13	VH CD20 - 7D8	EVQLVESGGGLVQ PDRSLRLS CAASG FTFHDY AMHWVRQA PGKGLEWVST ISWNSGTI GYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTALYY CAKDIOYGNYYYGMDV WGQGTTVTS S

[0253]

SEQ ID NO:14	VL CD20 - 7D8	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASN RA TGIPARFSGSGSGTDFTLTIS S LEPEDFA VYYCQORSNWPITFGQGRLEIK
SEQ ID NO:15	IgG1 중쇄 불변 영역 - WT (EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 118- 447). CH3 영역 이탤릭체	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRV EP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNV F SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO:16	IgG1-LFLEDA 중쇄 불변 영역 (EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 118- 447).	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRV EP KSCDKTHTCPPCPA PE FE EG GPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV A VSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNV F SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO:17	IgG1 F405L (EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 118- 447)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRV EP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FL LYSKLTVDKSRWQQGNV F SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
SEQ ID NO:18	IgG1-K409R (EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 118- 447)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRV EP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS

[0254]

		LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO:19	IgG1 -LFLEDA-F405L (FEAL) (EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 118-447)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFL LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
SEQ ID NO:20	IgG1 -LFLEDA-K409R (FEAR) (EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 118-447)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO:21	IgG1 CH3 영역	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO:22	불변 영역 인간 랩다 LC	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWKSRLR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO:23	불변 영역 인간 카파 LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKH KVVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:24	huCD3-LFLEDA-F405L (FEAL) 중쇄	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSL YLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTL TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWY

[0255]

		VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO:25	huCD3 VL+CL 경쇄	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVWQQTPGQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPPSKQSNKYAAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO:26	CD20-7D8-LFLEDA-K409R (FEAR) 중쇄	EVQLVESGGGLVQPDRLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGTIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYYGMDVWGQGTITVTSVASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO:27	CD20 - 7D8 VL+CL 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPITFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0256]

[0257]

실시예

[0258]

듀오바디-CD3xCD20

[0259]

듀오바디-CD3xCD20은 T-세포 항원 CD3 및 B-세포 항원 CD20을 인식하는 bsAb이다. 듀오바디-CD3xCD20은 CD20-발현 세포의 강력한 T-세포-매개된 사멸을 유발한다. 듀오바디-CD3xCD20은 일반적인 IgG1 구조를 갖는다.

[0260]

2개의 모 항체, IgG1-CD3-FEAL, 각각 서열식별번호: 24 및 25에 열거된 바와 같은 중쇄 및 경쇄 서열을 갖는 인간화 IgG1λ, CD3ε-특이적 항체, 및 각각 서열식별번호: 26 및 27에 열거된 바와 같은 중쇄 및 경쇄 서열을 갖는 인간 IgG1κ CD20-특이적 항체 7D8로부터 유래되는 IgG1-CD20-FEAR은 별도의 생물학적 중간체로서 제작되었다. 각각의 모 항체는 듀오바디 분자 생성에 필요한 CH3 도메인에 상보적 돌연변이 (각각, F405L 및 K409R) 중 하나를 함유한다. 모 항체는 Fc 영역에 3개의 추가 돌연변이 (L234F, L235E 및 D265A; FEA)를 포함하였다. 모 항체는 표준 현탁 세포 배양 및 정제 기술을 이용하여 포유동물 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포주에서 생성되었다. 듀오바디-CD3xCD20은 제어된 Fab-아암 교환 (cFAE) 공정에 의해 후속적으로 제작되었다 (Labrijn et al. 2013, Labrijn et al. 2014, Gramer et al. 2013). 모 항체를 혼합하고 제어된 환원 조건에 적용한다. 이는 재-산화 하에 재-조립되는 모 항체의 분리로 이어진다. 이러한 방식으로 듀오바디-CD3xCD20 (~93-95%)의 고순도 제제를 수득하였다. 추가 폴링싱/정제 후, 100% 순도에 가까운 최종 산물이 수득되었다. 듀오바디-CD3xCD20 농도는 이론적인 흡광 계수 $\epsilon = 1.597 \text{ mL} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ 을 사용하여 280 nm에서의 흡광도로 측정되었다. 최종 산물을 4°C에서 보관하였다. 듀오바디-CD3xCD20의 글리코실화 프로파일은 다양한 정도의 말단 갈락토스를 갖는 코어-푸코실화된 N 연결된 이중-안테나 글리칸을 주로 함유하는 것으로 나타났다. 생성된 산물에 대해 국제적 독점 명칭, 즉 엡코리타말을 얻었다.

[0261]

듀오바디-CD3xCD20은 피하 (SC) 주사용 용액에 대한 농축물로 공급되는 무색 투명한 무색 내지 연황색 용액으로 제조되었다 (5 mg/mL 또는 60 mg/mL). 듀오바디-CD3xCD20은 완충제 및 장성 조절제 (tonicifying agent)를 함

유한다. 제형화된 산물 중의 모든 부형제 (나트륨 아세테이트 삼수화물, 아세트산, 수산화나트륨, 소르비톨, 폴리소르베이트 80, 주사용수) 및 이들의 양은 피하 주사 제품에 대해 제약상 허용가능하였다. 적절한 용량을 피하 주사를 위해 약 1 mL의 부피로 재구성하였다.

[0262] **임상 시험: 용량 증량**

[0263] GCT3013-01 (NCT03625037)은 문서화된 CD20+ 성숙 B-세포 신생물 및 재발성 및/또는 불응성 B-세포 NHL를 갖는 환자, 18세 이상의 인간 대상체에서의 공개-라벨, 2-파트 (용량 증량 및 확장) 시험이다.

[0264] T-세포, 즉 GEN3013의 기능을 위한 이펙터 세포의 수가 환자의 체중 및/또는 체표면적과 상관관계가 있을 것으로 예상되지 않았기 때문에 고정 용량 투여 접근법이 용량 투여를 단순화하기 위해 선택되었다. 인간에서 항-암 의약품 평가에 관한 EMA 지침 (EMA, 2012; EMA, 2017)은 신체 크기-기반 투여에 대한 과학적 지원이 약함을 인정하고, 투여 전략을 정의하기 위해 i.a. PK 데이터를 사용하는 모델링 및 시뮬레이션 접근법을 권장한다. 따라서, 본원에서 용량 증량 파트의 목적은 최대 허용 용량 (MTD)을 설정하고/하거나 엡코리타말에 대한 투여 전략에 도달하는 것이었다.

[0265] 용량 증량 파트는 가속 및 표준 적정을 포함한다. 초기 용량-수준은, 추가 약동학 (PK)/약역학 및 바이오마커 데이터를 획득하는 목적으로 최대 2명의 추가 대상체로 코호트를 확장하는 옵션을 갖는, 단일-대상체 코호트 (가속 적정)였다. 표준 적정 파트는, 용량 제한 독성 (DLT) 평가 기간 (즉, 제1 주기, 28일) 동안 등급 ≥ 2 를 겪지 않는 경우 등록된 최소 2명의 평가가능한 대상체와 함께, DLT 평가를 위한 표준 3명의 대상체 코호트를 포함한다. 용량 증량은 모든 이용가능한 데이터를 기반으로 하며, 증분은 가속 적정 파트에서는 $1/2 \log_{10}$ (3.2 배) 증가를 초과하지 않고 표준 적정 파트에서는 100% (2배) 증가를 초과하지 않는다.

[0266] 용량 증량 파트에서, 현재 61명의 대상체가 치료를 받았다 (표 2). 초기 코호트 1-5에서, 대상체들은 전체 (고정) 용량의 엡코리타말에 노출되었으며 더 낮은 프라이밍 용량이 선행되었다. 프라이밍 용량 외에, 코호트 6에 중간 용량 (1.5 mg)을 도입하여 프라이밍 용량과 지속적으로 증량하는 전체 용량 사이의 벌어지는 격차를 최소화하고 시토카인 방출 증후군 (CRS)의 위험 및 발병을 감소시켰다. DLT는 발생하지 않았으며, 0.004 mg (코호트 1에 대한 프라이밍 용량) 내지 48 mg (코호트 11 및 11A에 대한 전체 용량)의 용량이 등록을 계속하기에 안전했던 것으로 검토되었다. MTD에 도달되지 않았다.

[0267] 대상체의 코호트에 투여되는 계획된 주기 1 용량은 표 2에 열거되어 있다. 예컨대, 코호트 8에서 제1의 28일 주기의 제1일에 0.04 mg의 프라이밍 용량이 투여되고, 제8일에 0.5 mg의 중간 용량이 투여된 후, 제15일 및 제22일에 6 mg의 전체 (고정) 용량이 투여되었다. 후속 28일 주기는, 투여 시, 주기 2에서 28일 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 균일 용량의 투여, 주기 3-6에서 28일 주기의 제1 및 15일에 균일 용량의 투여, 및 주기 7+에서 28일 주기의 제1일에 균일 용량의 투여를 포함하였다.

[0268]

<표 2>

GCT3013-01에서 코호트에 의한 계획된 투여

코호트	계획된 주기 1 용량 (제1, 8, 15 및 22일) ¹ (mg)	치료된 대상체의 수 (N=61)
1	0.004 mg, 0.0128 mg, 0.0128 mg, 0.0128 mg	1
2 ²	0.0128 mg, 0.04 mg, 0.04 mg, 0.04 mg	2
3	0.04 mg, 0.12 mg, 0.12 mg, 0.12 mg	4
3a	0.04 mg, 0.38 mg, 0.38 mg, 0.38 mg	1
4	0.12 mg, 0.38 mg, 0.38 mg, 0.38 mg	1
5	0.04 mg, 0.76 mg, 0.76 mg, 0.76 mg	7
6	0.04 mg, 0.250 mg, 1.5 mg, 1.5 mg	5
7	0.04 mg, 0.5 mg, 3 mg, 3 mg	6
8	0.04 mg, 0.5 mg, 6 mg, 6 mg	7
8a ³	0.08 mg, 0.5 mg, 6 mg, 6 mg	2
9	0.04 mg, 0.8 mg, 12 mg, 12 mg	3
9a ³	0.08 mg, 1.6 mg, 12 mg, 12 mg	4
10	0.04 mg, 0.8 mg, 24 mg, 24 mg	6
10a ³	0.16 mg, 0.8 mg, 24 mg, 24 mg	4
11	0.08 mg, 0.8 mg, 48 mg, 48 mg	3
11a ³	0.16 mg, 0.8 mg, 48 mg, 48 mg	2
12	0.16 mg, 0.8 mg, 60 mg, 60 mg	3

주: 프라이밍과 지속적으로 증량하는 전체 용량 사이의 격차를 메우기 위해, 1.5 mg 전체 용량 수준을 투여하기 전에 (즉, 코호트 6부터) 중간 용량의 엡코리타맵을 추가하였다.

1. 주기 1의 마지막 용량은 주기 2 및 그 이후에서 계속된다.
2. 1명의 대상체는 프라이밍 용량만 받았지만 이 대상체에 대한 계획된 전체 용량을 기준으로 0.04 mg 용량 수준에 포함된다. 대상체는 8일 동안 치료를 받았다.
3. 병렬 평가 코호트 (즉, 또 다른 프라이밍 용량을 조사한 후 이전에 선인된 안전한 전체 용량을 조사함)

[0269]

[0270]

급성 주사 반응을 예방하기 위한 예비투약은 디펜히드라민 50 mg IV 또는 경구 (PO) (또는 등가의 것) 및 파라세타몰 (아세트아미노펜) 650 내지 1000 mg PO (또는 등가의 것)로 이루어지고, 주기 1 동안 엡코리타맵 투여 30-120분 전에 투여되었다. CRS 완화 약물 예방은 엡코리타맵 투여 30-120분 전에 투여되는 프레드니솔론 100 mg IV (또는 동등한 경구 또는 IV 용량의 코르티코스테로이드), 이어 주기 1의 제1의 4회 용량의 엡코리타맵에 대한 엡코리타맵 투여 후 제2일 및 제3일에 추가의 프레드니솔론 100 mg IV (또는 경구 용량을 포함하여, 등가의 것) (즉, 연속 총 3일 동안 코르티코스테로이드)로 이루어졌다. 제4 엡코리타맵 투여 후 등급 1 초과와 CRS가 발생하는 경우, 임의적인 예비투약과 함께 예방 투여가 주기 2 (제1, 2 및 3일) 및 그 이후에 계속된다.

[0271]

혼동에서 치명적인 대뇌 부종에 이르는 신경학적 증상이 CD3를 표적화하는 다른 화합물 또는 약물에서 보고되었다. 따라서, 연구에서, 치료 종료 시 및 임상적으로 지시될 때, 각각의 용량으로 초기에 키메라 항원 수용체 T-세포 (CAR-T) 요법을 위해 개발된 관련된 평가 도구, CAR-T-세포-연관된 독성 10-포인트 신경학적 평가 (CAR-T-cell-associated toxicity 10-point neurological assessment: CARTOX-10) 및 미국 이식 세포 치료 학회 (American Society for Transplantation and Cellular Therapy:ASCTC) 면역 이펙터 세포-연관된 신경독성 증후군 (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome: ICANS) 평가를 활용하여 신경학적 증상에 대한 면밀한 모니터링이 수행되었다. 위험 및 중증도 시토카인 방출-연관된 ICANS를 줄이기 위해 투여되는 약물 계획은 CRS 예방 계획, 즉 엡코리타맵 투여일에 프레드니솔론 100 mg IV (또는 경구 용량을 포함하여, 등가의 것), 디펜히드라민 50 mg IV 또는 경구 (PO) (또는 등가의 것), 및 파라세타몰 (아세트아미노펜) 650 내지 1000 mg PO (또는 등가의 것)에 이어 엡코리타맵 투여 후 제2일 및 제3일에 추가 프레드니솔론 100 mg IV (또는 경구 용량을 포함하여, 등가의 것) (즉, 연속 총 3일 동안 프레드니솔론)에 의해 커버되었다.

[0272] **인구통계**

[0273] 등록된 다양한 B-세포 NHL 서브타입 중에서 환자를 WHO 2008 또는 WHO 2016 지침 (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon, France: IARC Press; 2008; Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised ed 4th). Lyon, France: IARC Press; 2017)에 따라 분류하였다. WHO 2016과 WHO 2008 지침 사이에서 DLBCL과 HGBCL 분류 사이에 중복이 있기 때문에, DLBCL 또는 HGBCL로 진단되는 환자는 DLBCL/HGBCL로 분류되는 하나의 그룹으로 정의된다.

[0274] 다양한 B-세포 NHL 서브타입을 갖는 치료되는 61명의 환자 중에서 45명 (73.8%)은 DLBCL/HGBCL로 분류되는 질환을 갖고 11명의 대상체 (18.0%)는 FL로 분류되는 질환을 가졌다. 포함된 다른 B-세포 NHL은 MCL (3명의 환자), MZL (1명의 환자) 및 SLL (1명의 환자)이었다.

[0275] 58명의 환자로부터의 베이스라인 질환 특징 데이터가 임상 데이터베이스에서 이용가능하였으며, 대부분의 환자는 스크리닝 시 앤 아버 (Ann Arbor) 병기 III (25.9%) 또는 IV (51.7%)였으며, 대부분이 림프절외 질환을 가졌다 (58.6%). 림프종 진단 이후 중앙값 시간은 26.7 mo (범위 6-330)였고, 마지막 재발 또는 진행 이후 중앙값 시간은 1.6 mo (범위 0-88)였다. 대부분의 환자는 마지막 라인의 요법 (67.2%) 및/또는 가장 최근의 항-CD20 요법 (63.8%)에 불응성이었으며, 6.9%는 이전 CAR T 요법을 받았다. 이전 요법 라인의 중앙값 수는 3 (범위 1-18)이었으며, 가장 일반적으로 리툭시맙 (100%), 알킬화제 (98.3%) 및 안트라사이클린 (89.7%)이었으며; 23명의 대상체 (39.7%)는 >3의 이전 라인의 이전 요법을 받았다.

[0276] **임상 효능**

[0277] 치료에 대한 반응은 FDG-PET에 대사 활성을 포함하는 루가노 (Lugano) 기준 (Cheson, et al. (2014). J Clin Oncol 32, 3059-3068), CT/MRI에 의한 제한된 수의 표적 병변의 크기, 및 임의의 새로운 병변의 존재의 평가 둘다에 따라 지정된 시점에서 방사선 이미징 및 필요한 경우 조직 생검에 의해 평가되었다. 스크리닝에서 FDG-avid 종양을 갖는 환자는 도빌 (Deauville) 5-포인트 스케일 (DS)를 이용하여, 예컨대 FDG PET-CT로 수행된 후속 질환 평가를 받았다 (Barrington, et al. (2014) J Clin Oncol 32, 3048-3058). 비-avid 또는 가변적으로 FDG-avid 종양을 갖는 환자의 경우, 목/가슴/복부/골반/추가로 공지된 병변의 IV 콘트라스트를 사용한 CT 스캔 또는 일부 경우에는 MRI를 수행하여 반응을 평가하였다. 반응 기준은 최대 6개의 측정가능한 우세한 병변에 대한 수직 직경 (SPD)의 곱의 합을 계산하고 각각의 후속 스캔에서 이 SPD의 변화를 비교하고 임의의 새로운 병변의 출현을 고려하는 것을 포함하였다. FDG-PET을 시행할 때 가장 높은 흡수를 나타내는 표적 병변에 따라 전체 DS를 적용하였다. 일부 경우에서, 반응을 명확히 하거나 확인하기 위해 조직 생검이 필요하였다.

[0278] 표 3은 반응-평가가능한 집단 (n=53)에 대한 최고 전체 반응 (BOR)을 제시하며, 이는 적어도 1회 용량의 시험 약물 및 적어도 하나의 포스트-베이스라인 (post-baseline) 반응 평가를 받았거나 2020년 5월 5일자로 사망한 모든 조직학 및 모든 용량에 걸친 대상체를 포함한다. 연구 동안 관상동맥 우회로 이식 (CABG) 수술을 받은 1명의 대상체 및 COVID-19에 걸린 후 사망한 1명의 대상체는 제외되었다. 전체 반응률 (ORR)은 34.0%이고, 질환 제어율 (DCR)은 52.8%였다.

[0279] <표 3>

시험 **GCT3013-01** 최고 전체 반응, 조사자 평가에 의한 루가노 분류

대상체의 수	반응-평가가능한 집단		
	DLBCL/HGBCL 전체 용량 ≥ 6 mg (N=19)	FL 전체 용량 ≥ 0.76 mg (N=8)	총 모든 용량 수준 (N=53) ^a
완전 반응 (CR), n (%)	4 (21.1%)	0	7 (13.2%)
부분 반응 (PR), n (%)	4 (21.1%)	7 (87.5%)	11 (20.8%)
안정한 질환 (SD), n (%)	4 (21.1%)	1 (12.5%)	10 (18.9%)
진행성 질환 (PD), n (%)	7 (36.8%)	0	25 (47.2%)
ORR (CR + PR), n (%)	8 (42.1%)	7 (87.5%)	18 (34.0%)
질환 제어 (CR + PR + SD), n (%):	12 (63.2%)	8 (100%)	28 (52.8%)
^a 치료된 대상체의 총 수 (n=61). 2020년 5월 5일자로 6명의 대상체가 후속 평가를 받지 않았고, 1명의 대상체는 연구 동안 관상동맥 우회로 이식 (CABG) 수술을 받았고, 1명의 대상체는 COVID-19에 걸린 후 사망하였으므로 평가가능한 대상체의 총 수 (n=53).			

[0280]

[0281] 적어도 6.0 mg의 전체 용량을 받은 R/R DLBCL/HGBCL을 갖는 반응-평가가능한 대상체 중, 8/19명 (42.1%)이 반응하였으며, 4명 (21.1%)은 CR을 달성하고, 4명 (21.1%)은 PR을 달성하고, 4명의 추가 대상체 (21.1%)가 SD를 달성하였다. 데이터 컷오프 시점에 적어도 0.76 mg의 전체 용량을 받은 반응-평가가능한 FL 대상체 중, 7/8명 (87.5%)이 PR을 달성하고, 1/8명 (12.5%)이 SD를 가졌다.

[0282] DLBCL/HGBCL (전체 용량 ≥ 6 mg) 및 FL(전체 용량 ≥ 0.76 mg)을 갖는 대상체에 대한 조사자에 의한 표적 병변 (즉, 모든 표적 병변의 SPD에서 최고 변화 백분율) 및 BOR의 최대 감소를 열거하는 표가 하기에 열거되어 있다.

[0283] <표 4>

GCT3013-01에서 용량 증량 파트로부터의 효능 결과

대상체 ID	B-세포 NHL 서브타입	전체 용량 수준	마지막 투여 방문	여전히 치료 중	베이스라인 으로부터 SPD의 최고 변화%	최고 전체 반응	PET 스코어
01	HGBCL	6 mg	주기 4 제15일	아니오	-40.909	PR	4
02	DLBCL	12 mg	주기 8 제1일	예	-100.000	CR	1
03	DLBCL	6 mg	주기 2 제1일	아니오	39.175	PD	5
04	HGBCL	6 mg	주기 3 제15일	아니오	-11.935	SD	5
05	DLBCL	48 mg	주기 2 제8일	예	-16.053	SD	5
06	DLBCL	24 mg	주기 2 제1일	아니오	127.876	PD	5
07	DLBCL	12 mg	주기 7 제1일	아니오	-73.898	CR	2
08	DLBCL	12 mg	주기 1 제15일	아니오	102.905	PD	
09	DLBCL	12 mg	주기 7 제1일	예	-95.141	CR	2
10	DLBCL	6 mg	주기 2 제1일	아니오	101.342	PD	
11	DLBCL	6 mg	주기 1 제22일	아니오	-12.039	SD	5
12	DLBCL	24 mg	주기 2 제8일	아니오	3.048	PD	5
13	DLBCL	48 mg	주기 2 제15일	예	-57.565	PR	5
14	DLBCL	6 mg	주기 7 제1일	예	-100.000	CR	1
15	DLBCL	24 mg	주기 2 제1일	아니오	69.212	PD	
16	DLBCL	12 mg	주기 3 제15일	예	-44.007	SD	
17	DLBCL	24 mg	주기 2 제15일	예	-46.535	PR	3
18	DLBCL	24 mg	주기 1 제22일	예	122.222	PD	
19	DLBCL	48 mg	주기 2 제22일	예	-64.86	PR	5
20	FL	6 mg	주기 6 제15일	아니오	-78.562	PR	
21	FL	24 mg	주기 2 제22일	예	-60.772	PR	4
22	FL	0.76 mg	주기 6 제15일	아니오	-81.057	PR	5
23	FL	12 mg	주기 3 제15일	예	-7.843	SD	5
24	FL	3 mg	주기 9 제1일	예	-79.093	PR	
25	FL	3 mg	주기 8 제1일	예	-79.910	PR	
26	FL	3 mg	주기 8 제1일	아니오	-85.478	PR	
27	FL	24 mg	주기 6 제1일	예	-74.341	PR	4

[0284]

[0285] - 대상체 ID는 익명의 환자 확인자 번호를 열거한다.

[0286] - B-세포 NHL 서브타입은 DLBCL/HGBCL 및 FL을 포함한다.

[0287] - 반응 범주는 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 안정한 질환 (SD) 및 진행성 질환 (PD)을 포함하며, 여기서 반응은 상기 기재된 바와 같은 널리 인정되는 루가노 기준에 따라 정의된 세트의 대표적인 병변의 SPD의 측정 및 임의의 새로운 병변의 출현을 포함하여 방사선 이미징을 베이스라인 스캔과 비교하여 평가되었다.

[0288] - 이용가능한 경우, SPD에서 최고 변화 %를 갖는 방문으로부터의 5-포인트 PET 스코어가 보고되고; SPD에서 동일한 최고 변화 %를 갖는 다수의 방문이 있는 경우, 이러한 방문 중 최소 5-포인트 PET 스코어가 보고된다.

[0289] DLBCL/HGBCL 및 FL로 분류되지 않은 환자와 관련하여, 0.76 mg의 전체 용량으로 치료된 MZL을 갖는 환자는 제8 주 이미징 스캔에서 SD를 나타내었다. MCL의 경우, 1명의 환자는 CR을 달성하고, 또 다른 환자는 SD를 달성하였다.

[0290] 요약하면, 피하 투여된 앵코리타맙은 일부 환자에서 매우 낮은 용량에서 여러 반응을 포함하여, 용량 증량 동안, B-NHL, 특히 DLBCL/HGBCL 및 FL에서 항-중양 활성을 입증하였다. DLBCL/HGBCL 그룹에서 대부분의 반응 (CR, PR)은 적어도 6 mg의 전체 용량에서 나타났고, FL 그룹에서 모든 반응은 적어도 0.76 mg의 전체 용량에서 나타났다.

[0291] **임상 안전성**

[0292] 모든 대상체의 모든 치료-긴급 유해 사례의 개요는 표 5A 및 5B에 열거되어 있다.

[0293] <표 5A>

치료 긴급 유해 사례 요약

	전체 용량 대상체의 수 (%)					
	0.0128 mg (N=1)	0.04 mg (N=2)	0.12 mg (N=4)	0.38 mg (N=2)	0.76 mg (N=7)	1.5 mg (N=5)
적어도 하나의 TEAE 를 갖는 대상체의 수	1 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	2 (100%)	7 (100%)	5 (100%)
AESI	0	0	3 (75.0%)	0	5 (71.4%)	3 (60.0%)
시토키인 방출 증후군	0	0	3 (75.0%)	0	4 (57.1%)	3 (60.0%)
등급 1	0	0	1 (25.0%)	0	2 (28.6%)	3 (60.0%)
등급 2	0	0	2 (50.0%)	0	2 (28.6%)	0
임상적 종양 용해 증후군	0	0	0	0	0	0
신경학적 증상	0	0	0	0	1 (14.3%)	0
DLT 기간 동안의 AE	1 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	2 (100%)	7 (100%)	5 (100%)
관련된* AE	1 (100%)	1 (50.0%)	4 (100%)	1 (50.0%)	7 (100%)	4 (80.0%)
투여 중단으로 이어지는 AE	1 (100%)	1 (50.0%)	0	0	3 (42.9%)	1 (20.0%)
치료의 영구적 중단으로 이어지는 AE	0	0	1 (25.0%)	1 (50.0%)	2 (28.6%)	0
심각한 AE	0	1 (50.0%)	3 (75.0%)	2 (100%)	5 (71.4%)	4 (80.0%)
심각한 관련된* AE	0	0	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)	1 (20.0%)
등급 3/4 AE	1 (100%)	1 (50.0%)	4 (100%)	1 (50.0%)	4 (57.1%)	5 (100%)
치명적 AE ^a	0	0	1 (25.0%)	2 (100%)	2 (28.6%)	0

[0294]

[0295] <표 5B>

	전체 용량 대상체의 수 (%)					
	3 mg (N=6)	6 mg (N=9)	12 mg (N=7)	24 mg (N=10)	48 mg (N=5)	총 (N=58) ¹
적어도 하나의 TEAE 를 갖는 대상체의 수	6 (100%)	9 (100%)	7 (100%)	10 (100%)	5 (100%)	58 (100%)
AESI	2 (33.3%)	6 (77.8%)	6 (85.7%)	7 (58.3%)	3 (60.0%)	35 (60.3%)
시토키인 방출 증후군	2 (33.3%)	6 (77.8%)	5 (71.4%)	7 (58.3%)	3 (60.0%)	33 (56.9%)
등급 1	0	4 (%)	2 (28.6%)	4 (33.3%)	1 (20.0%)	17 (29.3%)
등급 2	2 (33.3%)	2 (22.2%)	3 (42.9%)	3 (25.0%)	2 (40.0%)	16 (27.6%)
임상적 종양 용해 증후군	0	0	0	0	0	0
신경학적 증상	0	0	2 (28.6)	1 (33.3%)	0	4 (6.9%)
DLT 기간 동안의 AE	6 (100%)	9 (100%)	7 (100%)	10 (100%)	5 (100%)	58 (100%)
관련된* AE	6 (100%)	9 (100%)	7 (100%)	9 (90.0%)	5 (100%)	54 (93.1%)
투여 중단으로 이어지는 AE	4 (66.7%)	3 (33.3%)	0	2 (20.0%)	2 (40.0%)	19 (32.8%)
치료의 영구적 중단으로 이어지는 AE	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	0	0	7 (12.1%)
심각한 AE	4 (66.7%)	7 (77.8%)	1 (14.3%)	6 (60.0%)	4 (80.0%)	39 (67.2%)
심각한 관련된* AE	1 (16.7%)	4 (44.4%)	0	5 (50.0%)	3 (60.0%)	18 (31.0%)
등급 3/4 AE	3 (50.0%)	7 (77.8%)	3 (42.9%)	4 (40.0%)	4 (80.0%)	40 (69.0%)
치명적 AE ²	2 (33.3%)	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	1 (20.0%)	11 (19.0%)

[0296]

[0297] 관찰된 TEAE를 열거하는 GCT3013-01 용량 증량으로부터의 안전성 데이터세트.

[0298] 주: 동일한 AE를 갖는 다수의 유해 사례는 각각의 대상체에 대해 1회만 계산된다. 백분율은 코호트 또는 전체 당 대상체의 수 N을 기반으로 한다.

[0299] 관련* = (아마도) 관계가 누락된 AE를 포함하여 관련됨.

[0300] 1. 코호트 12 (전체 용량 60 mg)에서 3명의 환자에 대한 데이터는 상기 안전성 분석에 포함되지 않았다. 코호트 12에서 3명의 환자 모두는 60 mg의 1-2회 용량을 받았고, 60 mg 용량 후에 유해 사례가 보고되지 않았다.

[0301] 2. 치명적인 AE는 질환 진행/안락사로 인한 것이며 치료와 관련되지 않았다.

[0302] 안전성 분석에서 평가된 58명의 대상체 중, 58명의 대상체 (100%)가 적어도 하나의 치료-긴급 유해 사례 (TEAE)를 겪었으며; 대상체의 69.0%는 등급 3 또는 등급 4 TEAE를 가졌다 (표 5A 및 5B). 4가지의 가장 흔한 TEAE는 발열 (69.0%), CRS (56.9%), 피로 (41.4%) 및 주사 부위 반응 (41.4%)이었다. 11명의 대상체 (19.0%)가 사망으로 이어지는 TEAE를 가졌고, 악성 신생물 진행 (림프종의 진행)이 있는 9명의 대상체 (15.5%) 및 "안락사"로 인한 1명 (1.7%) (또한 진행성 질환과 관련)이 있었다. 1명의 환자 (1.7%)는 코로나바이러스 감염 (COVID-19)으로 사망하였다. 이러한 사례 중 어떠한 것도 엡코리타맙과 관련되는 것으로 간주되지 않았다.

[0303] 심각한 유해 사례 (SAE)는 39명의 대상체 (67.2%)에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 SAE는 발열 (25.9%), 악성 신생물 진행 (15.5%) 및 폐 감염 (6.9%)이었다.

[0304] 영구적인 치료 중단으로 이어지는 TEAE의 발생은 7명의 대상체 (12.1%)로 제한되었으며, 이들 모두는 질환 진행을 수반하였다. 5명의 대상체 (8.6%)는 악성 신생물 진행의 사례를 보고하였고, 1명의 대상체 (1.7%)는 부분 발작 (림프종과 함께 가능한 CNS 병발과 관련)을 겪었으며, 1명의 대상체 (1.7%)는 기저 질환으로 인한 호흡곤란을 겪었다.

- [0305] 35명의 대상체 (60.3%)에서 특별한 관심의 유해 사례 (AESI)가 발생하였으며; 이 중 33명의 대상체 (56.9%)가 등급 1 또는 등급 2 CRS를 겪었고; CRS로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다. 4명의 대상체 (6.9%)가 신경독성을 겪었다 (1명의 대상체 [1.7%] [0.76 mg]는 등급 1 부분 발작을 겪었고; 1명의 대상체 [1.7%] [12 mg]는 CRS와 관련된 등급 1 실서증을 가졌고; 1명의 대상체 [1.7%] [12 mg]는 CRS와 관련된 등급 3 혼동 상태를 가졌고, 1명의 대상체 [1.7%] [12 mg]는 인플루엔자 및 연수막 질환의 세팅에서 등급 3 혼동을 가졌음).
- [0306] 요약하면, 치료는 최대 60 mg으로 투여되는 용량으로 내약성이 우수하였다. 용량 제한 독성은 관찰되지 않았으므로 최대 허용 용량에 도달하지 않았다. 심각한 (등급 3 이상) CRS 사례가 없었고 치료-관련된 사망도 없었다.
- [0307] **임상 반응 및 작용 메커니즘의 평가**
- [0308] 약역학 (PD) 바이오마커는 또한 엡코리타맵에 대한 임상 반응 및 작용 메커니즘 (MOA)을 평가하기 위해 연구되었다. 각각 유동 세포측정 및 면역검정을 이용하여 순환 면역 세포 및 시토카인에 대한 엡코리타맵의 영향을 평가하기 위해 말초 혈액을 사용하여 바이오마커 분석을 수행하였다. 엡코리타맵은 (이전 항-CD20 요법 후 베이스라인으로 존재하는 경우) 순환 B 세포의 신속하고 지속적인 고갈을 유도하였다. 말초 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 일시적인 감소가 제1 용량 6시간 이내에 관찰되었으며, 후속 투여는 베이스라인으로부터 CD8+ 및 CD4+ T 세포 모두의 확장을 유도하였다. 추가로, 활성화 마커 CD69 및 CD279는 CD4+ 및 CD8+ T 세포에서 상향조절되었다. 임상 반응과 연관된 바이오마커에 대한 탐색적 분석은 엡코리타맵에 대해 부분 또는 완전 반응을 갖는 환자에서 활성화된 T 세포 및 전체 T 세포 (CD8+ 및 CD4+ 모두)의 더 큰 확장 및 더 높은 IFN γ 수준에 대한 경향을 나타내었다.
- [0309] CRS를 완화하기 위해 용량 증량 동안 엡코리타맵의 스텝-업 투여 및 SC 투여가 실시되었다. CRS 관련된 시토카인, IL-6 및 TNF의 중간 상승이 관찰되었다. T 세포 및 시토카인의 이러한 PD 바이오마커 변화는 상이한 B-NHL 분류에서 일관되게 관찰되었다. 추가 바이오마커 분석이 진행 중이며 업데이트된 데이터가 제공될 것이다.
- [0310] 엡코리타맵의 작용 메커니즘은 T-세포 표면 항원 CD3 및 B-세포 표면 항원 CD20을 표적화하여 CD20 양성 세포의 T 세포-매개된 사멸을 유발하는 것을 포함한다. 듀오바디-CD3xCD20은 악성 B 세포에 대한 강력한 T 세포-매개된 세포독성으로 이어지는 T-세포 활성화 및 확장을 유도하는 것으로 나타났으며, 관찰된 데이터는 B-NHL 치료에 대한 엡코리타맵의 임상 활성을 입증하는 작용 메커니즘과 일치한다.
- [0311] **모델링**
- [0312] 코호트 그룹당 본 발명자들의 임상 시험에서 평가된 환자 수가 적었기 때문에, 본 발명자들은 DLBCL 및 FL 치료에서 엡코리타맵에 대한 최적의 피하 용량에 도달하기 위해 모델링 접근법으로 환자 데이터를 분석하였다.
- [0313] 혈장 엡코리타맵 농도 대 시간 약동학 (PK) 데이터는 0.0128 mg 내지 48 mg 전체 용량으로 치료된 환자로부터 입수할 수 있었다. 엡코리타맵의 피하 투여를 위해 이용가능한 PK 데이터 및 모노릭스 (Monolix) 집단 PK 모델링 소프트웨어 (모노릭스슈트 (MonolixSuite))를 사용하여 집단 PK 모델을 개발하였다. 1차 흡수, 선형 및 미하엘리스-멘텐 (Michaelis-menten) 제거를 갖는 하나의 구획 모델이 PK 데이터를 가장 잘 설명하는 모델로 결정되었다.
- [0314] 집단 PK 모델에 기초하여, 엡코리타맵은 2.96일 (48.7%) (기하학적 평균 및 CV)의 Tmax로 느린 흡수를 나타낸다. 모델은 엡코리타맵의 최종 반감기를 9.58일 (112%) (기하학적 평균 및 CV)로 예측한다. 참고로, s.c. 투여된 엡코리타맵은 흡수 속도가 제거 속도보다 느린 플립-플롭 (flip-flop) 동역학을 나타낸다. 이와 같이, 최종 반감기는 흡수 반감기를 나타내며 용량과 무관하다. 48 mg의 전체 용량에서, 정상 상태에서의 Cmax는 3.30E6 pg/mL (75.0%) (기하학적 평균 및 CV)이다. 집단 PK 분석은 엡코리타맵이 표적-매개된 약물 배치 (TMDD)를 나타냄을 나타내었다. 집단 PK 모델을 사용한 시뮬레이션은 표적-매개된 약물 배치의 포화 (> 90%)가 >12 mg 용량 수준에서 발생하였음을 나타내었으며, 이는 혈장에서 CD3 및 CD20의 인게이지먼트 및 포화를 나타낸다 (도 1 참조).
- [0315] 그러나, 집단 PK 모델에 의해 예측되는 바와 같이, 혈장 중 표적의 인게이지먼트 및 포화는 효능 평가와 가장 관련이 없다. (중양 근처의) 작용 부위에서의 인게이지먼트 및 포화가 더 관련이 있다. 또한, 이중특이적 항체의 경우, 두 표적의 포화가 순차적으로 발생하며, 친화도가 더 높은 표적화 아암 (CD20)이 먼저 포화에 도달한 다음, 친화도가 더 낮은 표적화 아암 (CD3)이 뒤따른다. 삼량체의 형성 (이중특이적 항체에 의한 CD3 및 CD20의 가교)은 이중특이적 항체의 농도가 CD20 아암의 KD 값에 접근함에 따라 증가한다. 이중특이적 항체 농

도가 CD20 아암의 KD 값을 넘어 증가함에 따라 삼량체 농도는 결국 안정기에 도달한다. 안정기에 이어, 이중특이적 항체 농도가 CD3 아암의 KD 값을 초과하면 삼량체 농도는 감소하기 시작한다. 따라서, CD3 및 CD20이 완전히 포화되기 전에 최대 삼량체 형성이 발생한다. 따라서, 이중특이적 항체가 최대 삼량체 형성을 달성하고 차례로 최대 효능을 달성할 최적 범위가 있다.

[0316] 종양에서 삼량체 형성을 정량적으로 예측하기 위해, 반-기계적 모델이 개발되었다. 초기에, 반-기계적 PK/PD 모델은 전임상 원숭이 데이터를 사용하여 개발되었다. 원숭이에서 엡코리타맙의 조사는 i.v. 및 s.c. 투여되는 다양한 용량 (3자릿수에 걸침, 단일 용량 및 다중 용량), 집중 PK 데이터, 시간 경과에 따른 혈액 T-세포 수 데이터, 시간 경과에 따른 혈액 B-세포 수 데이터 뿐만 아니라, 시간 경과에 따른 활성화된 T-세포 서브세트 수 데이터를 포함한 풍부한 데이터를 생성하였다.

[0317] 개발된 모델은 최소 생리학 기반 PK 모델 (mPBPK)을 사용하여 조직에서 엡코리타맙 농도의 생리학적으로 관련된 예측을 제공한다. 이 모델은 또한 T-세포 및 B-세포의 혈액으로부터 조직으로 및 그 반대로의 트래피킹 (trafficking), T/B 세포의 동적 생성 및 사멸 뿐만 아니라 T/B 세포의 항상성을 유지하는 피드백 메커니즘을 고려한다. 이 모델은 CD3 및 CD20에 대해 측정된 KD 값을 기반으로 T-세포 상의 CD3 및 B-세포 상의 CD20에 대한 (혈액 내 및 조직 내) 엡코리타맙의 결합 뿐만 아니라 CD3 및 CD20의 가교를 통합한다. 이 모델은 삼량체의 형성을 T-세포의 활성화에 이어 T-세포의 확장과 연결한다. 이어서, 활성화된 T-세포는 B-세포의 제거를 유도한다. 개발된 PK/PD 모델은 집단-기반 모델링 접근법 및 모노릭스 소프트웨어를 사용하여 PK, T-세포 수, 활성화된 T-세포 수 및 B-세포 수 데이터에 동시에 피팅되었다.

[0318] PK/PD 모델은 관측 대 예측, 잔차 대 예측, 잔차 대 시간, 모델 파라미터 추정 정밀도와 같은 모델 진단에 기초하여 PK/PD 데이터 (혈장 농도, 혈액 T-세포 수, 혈액 활성화된 T 세포 수 및 혈액 B-세포 수 데이터)를 합리적으로 잘 설명할 수 있었다.

[0319] 다음으로, 원숭이 데이터를 기반으로 개발된 PK/PD 모델의 구조를 기반으로 통합된 인간 PK/PD 모델을 후속적으로 개발하였다. 인간 PK/PD 모델링 분석의 개요는 도 2에 나타나 있다. 이 모델은 비-임상 및 임상 PK 및 효능 데이터를 모두 활용하여 삼량체 형성 및 효능을 예측한다. 모노릭스 소프트웨어는 모델 (집단 PK 모델 및 원숭이 PK/PD 모델 모두)의 피팅에 사용되었다. 시뮬레이션은 엠알지솔브 (mrgsolve) 패키지와 함께 R (마이크로소프트 (Microsoft))을 사용하여 수행되었다. 이 모델은 mPBPK 모델을 통합하여 종양 병변에서 엡코리타맙 농도를 예측한다. 이 모델은 또한 T-세포, B-세포 및 종양 세포의 수 뿐만 아니라 이들 세포 상의 CD3 및 CD20의 발현을 통합한다. 또한, 이 모델은 CD3 및 CD20에 대한 엡코리타맙의 동적 결합 뿐만 아니라 삼량체의 형성을 통합한다. 마지막으로, PK/PD 모델은 삼량체 형성 및 T-세포 활성화의 결과로 종양 동역학 및 종양 사멸을 통합한다.

[0320] 인간 PK/PD 모델은 원숭이 PK/PD 모델에 의해 추정된 일부 관련된 파라미터를 사용한다. 인간 PK/PD 모델 파라미터는 이용가능한 임상 데이터 또는 문헌으로부터의 인간 특이적 값을 기반으로 하였다. mPBPK 모델을 임상 PK 데이터에 피팅함으로써 PK 서브-모델 파라미터가 제공되었다. 삼량체 형성 서브-모델 파라미터는 환자 바이오마커 데이터 (예컨대, T-세포 수, B-세포 수, 종양 세포 수), 시험관내 측정 (예컨대, CD3 및 CD20에 대한 엡코리타맙 KD (각각, 16 및 5.4 nM) 및/또는 문헌 값 (예컨대, T-세포에서 CD3 발현, B-세포/종양 세포에서 CD20 발현)에 기초하였다. 종양 동적 서브-모델 파라미터는 문헌 값 (예컨대, 종양 성장 속도), 환자 종양 크기 데이터 (예컨대, 베이스라인 종양 크기)를 기반으로 하거나, 인간 PK/PD 모델 예측된 반응물을 엡코리타맙 용량 증량 시험으로부터의 관측된 반응물 (예컨대, 종양 사망률)로 보정하여 추정되었다. 보정된 모델은 엡코리타맙 용량 증량 시험에서 관찰된 반응물 (병변 크기의 변화를 기반으로 함)을 잘 설명하였으며 (도 3), 이 모델은 최적의 투여를 예측하기 위해 인실리코 (in silico) 분석에 대해 검증되었다.

[0321] 따라서, 임상 시험 시뮬레이션은 주요 모델 파라미터의 개별 가변성을 통합하는 통합된 인간 PK/PD 모델을 사용하여 후속적으로 수행되었다. 모델 파라미터의 가변성은 엡코리타맙 용량 증량 시험 (예컨대, T-세포, B-세포 및 베이스라인 종양 크기, PK 파라미터)으로부터 관찰된 개체간 가변성을 기반으로 하거나 문헌 값 (예컨대, CD3, CD20 발현, 종양 성장 속도)을 기반으로 한다. 상이한 종양 성장 속도로 구별되는 FL 및 DLBCL/HGBCL에 대해 별도의 시뮬레이션이 수행되었다. DLBCL/HGBCL의 경우 1개월의 종양 배가 시간이 사용되고, FL의 경우 6개월의 종양 배가 시간이 사용되었다.

[0322] 인간 PK/PD 모델 (도 4 및 5)은 FL 및 DLBCL/HGBCL 둘 다에서 엡코리타맙 용량 ≥ 48 mg으로 삼량체 형성 안정기를 나타내었다. 또한, PK/PD 모델은 FL 및 DLBCL/HGBCL 둘 다에서 엡코리타맙 용량 ≥ 48 mg (도 6 및 7)으로 발생하는 효능 (예측된 확장 시험 반응률)의 안정화를 예측한다. 모델 예측에 기초하여, 환자로부터 이용가

능한 임상 데이터를 활용하는 선택될 수 있는 최적의 엡코리타맵 용량은 48 mg이다.

[0323]

추가 분석 I

[0324]

상기에 제시된 결과에 따라 환자는 계속 평가 및/또는 치료를 받았으며, 또한 추가 환자가 엡코리타맵으로 치료되었다.

[0325]

이 후기 평가 시점에, 등록된 총 환자 수는 67명이었고, 이는 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 갖는 환자 45명 (67%), 소포성 림프종 (FL)을 갖는 환자 12명 (18%), 맨틀 세포 림프종 (MCL)을 갖는 환자 4명 (6%)을 포함하였다. DLBCL을 갖는 환자의 경우 3 (1-6), FL을 갖는 환자의 경우 4.5 (1-18), MCL을 갖는 환자의 경우 4 (3-5)의 이전 라인의 요법의 중앙값 (범위)으로 환자는 심하게 사전 치료를 받았으며; 총 6명의 환자가 이전 CAR-T 요법을 받았다. 절반을 초과하는 환자 (37/67, 55%)가 가장 최근의 전신 요법에 불응성이었고, 35/67(52%)가 가장 최근의 항-CD20 mAb 요법에 불응성이었다.

[0326]

8.3개월의 중앙값 전체 추적에서, 25명의 환자 (37%)에서 치료가 진행 중이다. 중앙값 추적은 DLBCL을 갖는 환자의 경우 8.3개월, FL을 갖는 환자의 경우 8.8개월이다. 엡코리타맵은 내약성이 우수하였으며, 치료-관련된 유해 사례 (AE)로 인한 중단은 없었다. 가장 흔한 치료-긴급 AE (TEAE)는 발열 (70%), 국소 주사-부위 반응 (48%) 및 피로 (45%)였다. 용량을 증가시키는 경우, 특별한 관심의 TEAE는 이전 보고와 일치하였으며: CRS 사례는 모두 등급 1/2 (58%)이었고, 등급 3/4 사례는 없었고, 제한된 신경독성이 관찰되었다 (6%; 등급 1: 3%; 등급 3: 3%; 모두 일시적).

[0327]

용량-제한 독성, 중앙 용해 증후군 또는 열성 호중구감소증 사례가 없었고, 치료-관련된 AE로 인한 사망도 없었다. DLBCL 및 FL을 갖는 평가가능한 환자에서 항-중앙 활성은 표 6에 나타나 있다. 엡코리타맵 ≥12 mg을 받은 DLBCL을 갖는 18명의 환자에서, 전체 반응률 (ORR)은 66.7%였으며, 6명의 환자가 완전 반응 (CR)을 달성하였다. 엡코리타맵 ≥48 mg (48 mg RP2D n=4; 60 mg n=3)을 받은 7명의 환자는 2명의 환자에서의 CR을 포함하여 모두 반응에 도달하였다. 이전에 CAR-T 요법으로 치료된 DLBCL을 갖는 모든 환자는 반응을 달성하였다 (4/4: 2 CR; 2 부분 반응 [PR]). 엡코리타맵 ≥0.76 mg을 받은 FL을 갖는 8명의 환자 모두에서 ORR은 100%였으며 2명의 환자는 CR을 달성하였다.

[0328]

<표 6>

R/R B-NHL을 갖는 평가가능한 환자에서 엡코리타맵의 항-중앙 활성

	DLBCL		FL	
	≥12 mg	≥48 mg	≥0.76 mg	≥12 mg
평가가능한 환자	18 ^a	7	8	3
전체 반응률, %	66.7	100	100	100
완전 반응, n (%)	6 (33.3)	2 (28.6)	2 (25.0)	2 (66.7)
부분 반응, n (%)	6 (33.3)	5 (71.4)	6 (75.0) ^b	1 (33.3)
안정한 질환, n (%)	1 (5.6)	0	0	0
진행성 질환, n (%)	5 (27.8)	0	0	0

[0329]

데이터 스냅샷을 기반으로 함. 반응 평가는 조사자 평가 (변형된 반응 평가가능한 집단)에 의한 루가노 2014 반응 기준을 기반으로 함.

[0331]

^a COVID-19를 갖는 1명의 환자 제외.

[0332]

^b 4명의 환자만 PET 스캔을 받음 (최근 프로토콜 수정 전까지는 필수 사항 아님).

[0333]

또한, MCL을 갖는 총 4명의 환자가 엡코리타맵으로 치료를 받았고, 1명의 환자 (블라스토이드 (blastoid), 6 mg에서)는 프라이밍 용량 (C1D1)을 받은 후 1주일내 급속한 질환 악화 후 사망하였고, 1명의 환자 (12 mg에서)는 제6주 평가에서 SD를 나타내었으나 제12주에 PD를 나타내었고, 1명의 환자 (블라스토이드, 48 mg에서)는 제6주 평가에서 PR을 나타내었으나 제12주에 PD를 나타내었고, 1명의 환자 (다형태; 프라이밍 용량 0.16 mg, 중간 용량 0.8 mg, 24 mg)는 제6주 평가에서 깊은 구조적 및 대사적 CR을 나타내었으며, 이는 가장 최근 반응 평가 (제

24주: SPD = 0 cm²; DS = 1)에서 지속되었다. MCL을 갖는 4명의 환자 중 3명은 주기 1 동안 6개의 CRS 사례를 겪었으며, 이는 모두 등급 1 (즉, 발열만 발견)이었고 발병 48시간 이내에 해결되었다 (#1, 프라이밍 용량 40 µg, 중간 용량, 전체 용량 6 mg, 프라이밍 용량 후 24시간 이내에 1개의 CRS 에피소드; #2, 프라이밍 용량 0.16 mg, 중간 용량 0.8 mg, 전체 용량 24 mg, 2개의 CRS 에피소드: 프라이밍 용량 후 4일에 제1 에피소드, 중간 용량 후 4일에 또 다른 에피소드; #3 프라이밍 용량 0.16 mg, 중간 용량 0.8 mg, 전체 용량 48 mg, 3개의 CRS 에피소드: 프라이밍 용량 후 24시간 이내에 제1 에피소드, 중간 용량 후 또 다른 3일, 및 제1 전체 용량 후 24시간에 제3 에피소드). CRS 사례 중 어떠한 것도 계획된 다음 엡코리타맵 투여 지연, 엡코리타맵 용량 변경 또는 연구 중단으로 이어지지 않았다. 결론적으로, 엡코리타맵은 MCL에서 활성 및 우수한 내약성을 입증하였다.

[0334] 이러한 결과는 엡코리타맵이 외래 환자 투여를 지지하여 어떠한 등급 ≥3 CRS 사례 및 제한된 신경독성도 없이 유리한 안전성 프로파일을 계속해서 나타냄을 나타낸다. 이 결과는 FL, MCL 및 DLBCL을 갖는 과도하게 사전 치료된 환자에서 완전한 반응을 포함하여 실질적인 단일-작용제 효능을 나타낸다.

[0335] 안전성 및 효능 파라미터를 평가하는 것 외에, 추가 PK/PD 분석을 위해 환자 (0.0128 - 60 mg 범위의 엡코리타맵을 받은 환자 포함)로부터 추가 데이터를 수집하였다. 이 추가 데이터 분석은 엡코리타맵이 2.8일의 Tmax, 8.67일의 최종 반감기 및 표적-매개된 배치 (TMD)와 함께 느린 흡수를 나타낸다는 것을 가리킨다. 상기와 같이, 이 모델은 ≥48 mg 용량 수준에서 TMD의 포화가 발생하는 것을 예측하며, 이는 혈액 내 CD3 및 CD20의 인 게이지먼트 및 포화를 나타낸다. 또한, 이 모델은 진료소에서 관찰된 노출-반응 관계를 설명할 수 있었으며, PK/PD 모델을 사용한 임상 시험 시뮬레이션은 48-mg 용량이 FL 및 DLBCL 둘 다에서 최적의 삼량체 형성 및 임상 반응을 달성할 수 있음을 다시 입증하였다. 노출-유해 사례 분석은 평가된 용량 범위에서 엡코리타맵 노출과 시토카인 방출 증후군 (CRS)의 위험 사이에 수평 관계를 나타내었다.

[0336] **추가 분석 II**

[0337] 상기에 제시된 결과로부터 또 다른 추가 추적에서, 환자는 계속해서 엡코리타맵으로 평가되고/되거나 치료를 받았다.

[0338] 이 후기 평가 시점에, 등록된 총 환자 수는 68명이었고, 이는 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 갖는 환자 46명 (68%), 소포성 림프종 (FL)을 갖는 환자 12명 (18%), 맨틀 세포 림프종 (MCL)을 갖는 환자 4명 (6%)을 포함하였다. DLBCL을 갖는 환자의 경우 3 (1-6), FL을 갖는 환자의 경우 4.5 (1-18), MCL을 갖는 환자의 경우 4 (3-5)의 이전 라인의 요법의 중앙값 (범위)으로 환자는 심하게 사전 치료를 받았으며; 총 6명의 환자 (9%)가 이전 CAR-T 요법을 받았다. 대부분의 환자 (59/68명; 87%)가 가장 최근의 전신 요법에 불응성이었고, 60/68명 (88%)이 가장 최근의 항-CD20 mAb 요법에 불응성이었다.

[0339] 10개월의 중앙값 추적 기간에, 17명의 환자 (25%)에서 치료가 진행 중이다. 중앙값 추적 기간은 DLBCL을 갖는 환자의 경우 7개월, FL을 갖는 환자의 경우 12개월이다. 최대 60 mg을 투여한 용량의 경우, 용량-제한 독성은 관찰되지 않았으며 최대 허용 용량에 도달하지 않았다. 엡코리타맵은 내약성이 우수하였으며, 치료-관련된 유해 사례 (AE)로 인한 중단은 없었다. 가장 흔한 치료-긴급 AE (TEAE)는 발열 (69%), 국소 주사-부위 반응 (47%) 및 피로 (43%)였다. 대부분의 유해 사례는 등급 1-2였다. 용량을 증가시키는 경우, 특별한 관심의 TEAE는 이전 보고와 일치하였으며: CRS 사례는 모두 등급 1/2 (59%)이었고, 등급 3/4 사례는 없었고 (표 7 참조), 제한된 신경독성이 관찰되었다 (6%; 등급 1: 3%; 등급 3: 3%; 1.5일 [$<1-3$]의 중앙값 [범위]으로 모두 일시적 및 표준 치료로 다루기 쉬움). 질환 진행과 관련된 등급 3의 중앙 용해 증후군을 갖는 1명의 환자가 있었다.

[0340] 대부분의 CRS 사례는 주기 1에서 발생하는 것으로 관찰되었고, 48 mg의 제2 전체 용량으로는 CRS 사례가 없었다. 대부분의 사례는 주기 1에서 발생하고 해결되었다. 해결까지의 중앙값 시간 (범위)은 2일 (1.0 - 9.0)이었다. 48 mg 및 또한 60 mg의 권장 투여로 용량을 증량했음에도 불구하고 등급 3 이상의 CRS 사례는 없었다. CRS의 위험은 투여 경로, 스텝-업 투여 및 코르티코스테로이드로의 사전 치료에 의해 완화되었다.

[0341] <표 7>

CRS와 관련된 유해 사례

특별한 관심의 유해 사례	모든 조직학 (N=68)
CRS, n (%)	40 (59)
등급 1	20 (29)
등급 2	20 (29)
CRS ≥10%의 증상, n (%)	
발열	40 (59)
저혈압	16 (24)
저산소증	12 (18)
빈맥	10 (15)
오한	7 (10)

[0342]

[0343] DLBCL, FL 및 MCL을 갖는 평가가능한 환자의 항-종양 활성은 표 8에 나타나 있다. 엡코리타맙 12-60 mg을 받은 DLBCL을 갖는 22명의 환자에서, 전체 반응률 (ORR)은 68%였으며 10명의 환자가 완전 반응 (CR)을 달성하였다. 엡코리타맙 48-60 mg (48 mg RP2D n=8; 60 mg n=3)을 받은 11명의 DLBCL 환자 중, 6명의 환자에서 CR을 포함하여 10명의 환자가 반응을 달성하였다. 이전에 CAR-T 요법으로 치료를 받았고 반응-평가가능한 DLBCL을 갖는 환자는 모두 반응을 달성하였다 (4/4: 2 CR; 2 부분 반응 [PR]). 엡코리타맙 0.76-48 mg을 받은 FL을 갖는 10명의 환자 중, ORR은 90%였으며, 5명의 환자는 CR을 달성하였다. 엡코리타맙 12-48 mg을 받은 FL을 갖는 5명의 환자 중, ORR은 80%였으며, 3명의 환자는 CR을 달성하였다.

[0344] MCL을 갖는 추가 환자는 엡코리타맙으로의 치료를 받지 않았다. 간단히 말해서, 4명의 환자 중 1명의 환자 (블라스토이드; 6 mg에서)는 추정된 급속한 질환 악화 후 프라이밍 용량 (CID1)을 받은 지 1주일 후에 반응 평가 없이 사망하였고, 1명의 환자 (12 mg에서)는 제6주 평가에서 SD를 나타내었으나 제12주에 PD를 나타내었고, 1명의 환자 (블라스토이드, 48 mg)는 제6주 평가에서 PR을 나타내었으나 제12주에 PD를 나타내었고, 1명의 환자 (다형성; 프라이밍 용량 0.16 mg, 중간 용량 0.8 mg, 24 mg)는 제6주 평가에서 깊은 구조적 및 대사적 CR을 나타내었고, 이는 가장 최근 반응 평가 (제24주: SPD = 0 cm²; DS = 1)에서 지속되었다.

[0345] <표 8>

R/R B-NHL을 갖는 평가가능한 환자에서 엡코리타맙의 항-종양 활성

반응*	DLBCL (n=46)		FL (n=12)		MCL [‡] 0.76-48 mg(n=4)
	12-60 mg (n=23)	48-60 mg [†] (n=12)	0.76-48 mg (n=11)	12-48 mg (n=5)	
평가가능한 환자, n	22 [§]	11 [§]	10 [‡]	5	4 ^{**}
ORR, n (%) [¶]	15 (68)	10 (91)	9 (90) ^{††}	4 (80)	2 (50)
CR	10 (46)	6 (55)	5 (50)	3 (60)	1 (25)
PR	5 (23)	4 (36)	4 (40)	1 (20)	1 (25)
안정한 질환, n (%)	1 (5)	0	0	0	1 (25)
진행성 질환, n (%)	5 (23)	0	1 (10)	1 (20)	0

[0346]

[0347] *반응 평가는 조사자 평가 (변형된 반응-평가가능한 집단)에 의한 루가노 2014 반응 기준을 기반으로 하였다.

[†]RP2D가 결정되기 전에 60-mg 용량을 받은 3명의 환자를 포함. [‡]3명의 환자는 블라스토이드/다형성 MCL을 갖

고; 1명은 미지의 조직학을 가짐. [§] COVID-19로 인해 제1 평가 전에 중단된 1명의 환자 제외. ^{||} 심장 (CABG) 수술로 인해 제1 평가 전에 중단된 1명의 환자 제외. [¶] 반응률은 평가가능한 환자의 수를 기준으로 함 (적어도 하나의 포스트-베이스라인 질환 평가를 받았거나 포스트-베이스라인 질환 평가 없이 사망한 환자로 정의됨). ^{**} 반응 평가 전에 사망한 1명의 환자를 포함. ^{††} 6/10명의 환자는 PET 스캔으로 반응 평가를 받음 (최근 프로토콜 수정 전까지는 필수 사항 아님).

[0348] 상기 기재된 바와 같은 PK/PD 모델과 관련하여, 이는 환자로부터 수득되는 추가 데이터로 지속적으로 업데이트되었다. 수득된 결과는, 예컨대 도 1 및 3-7에 도시된 결과와 매우 유사하였다. 전반적인 결론은 FL 및 DLBCL 둘 다에 대해 동일하게 유지되었으며, 예측된 삼량체 형성은 48-192 mg에서 안정되었고, 예측된 반응률은 48 mg에서 안정되기 시작하였다. 노출 - 유해 사례 분석도 수행되었으며, 프라이밍, 중간 및 전체 용량으로 등급 2 CRS의 전반적으로 낮은 위험이 있고, 앱코리타맵 Cmax와 등급 2 CRS 사이에 수평 관계가 있음을 나타낸다. 모델 및 임상 시험 시뮬레이션을 기반으로, 48 mg의 전체 용량이 생물학적 유효 용량으로 확인되었으며, 결과적으로 유해 사례의 위험에 대비한 적절한 표적 조정 및 임상 활성을 초래한다.

[0349] **결론**

[0350] 완전 반응을 포함하여 높은 반응률을 갖는 인상적인 효능 프로파일과 조합된 유리한 안전성 프로파일을 기반으로 하여, 앱코리타맵은 적어도 재발성 또는 불응성 DLBCL/HGBCL, FL 및 MCL을 갖는 환자에 대해 등급 최강의 치료제가 될 가능성이 있다. 이들 데이터는 앱코리타맵의 향후 외래 환자 투여를 뒷받침한다. 임상 효능, 안전성 데이터 및 PK/PD 모델링을 기반으로 하여, 권장되는 전체 용량은 DLBCL/HGBCL 및 FL 둘 다에 대해, 및 일반적으로 B-NHL에 대해 적어도 48 mg일 수 있다. 현재 이용가능한 데이터에 기초하여 60 mg의 전체 용량이 고려될 수 있다. 48 mg의 전체 용량이 권장될 수 있다. 0.16 mg의 프라이밍 용량 및 0.80 mg의 중간 용량에서 관찰된 안전성 데이터는, 이들 용량 이후의 모든 CRS 사례가 단지 약한-중간 (\leq gr. 2) 중증도였고 표준 CRS 관리로 해결되었다는 관찰과 함께, 각각 0.16 mg 및 0.80 mg의 프라이밍 용량 및 중간 용량이 권장될 수 있다는 것을 나타낸다. 따라서, 주기 1은 28일 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 각각 0.16 mg, 0.80 mg, 48 mg 및 48 mg의 투여를 포함하도록 권장될 수 있다. 또한, 주기 1 이후에 투여되는 주기는 주기 2-3에 28일 주기의 제1, 8, 15 및 22일에 전체 용량의 투여, 주기 4-9에 28일 주기의 제1 및 15일에 전체 용량의 투여, 및 주기 10 및 그 이후에 28일 주기의 제1일에 전체 용량의 투여를 포함하도록 권장될 수 있다. 본원에서 요약되는 바와 같이 CRS 완화를 위한 예방 및 예비투약은 주기 1의 모든 4회의 매주 용량에 대해 연속 3일 내지 4일이 권장될 수 있으며, CRS $>$ gr. 1이 주기 1에서 제4주 앱코리타맵 투여 후 나타나는 경우 계속될 수 있다. 현재 임상 시험은 권장된 48 mg의 전체 용량으로 이 투여 요법을 활용하고 i.a. FL, MCL 및 DLBCL/HGBCL에서 확대되고 있으며, 제 III상 시험은 HDT-ASCT에 대해 실패하였거나 부적절한 재발성, 불응성 DLBCL에서 시작되었다.

[0351] **용량 증량 및 확장 파트 및 제III상 시험.** 총 169명의 대상체를 앱코리타맵의 3개의 진행중인 시험에 걸쳐 치료하였다: GCT3013-01 (총 n=153명의 대상체; 용량 증량 파트에 68명의 대상체, 확장 파트에 85명의 대상체), GCT3013-04 (n=14명의 대상체; 용량 증량 파트에 7명의 대상체, 확장 파트에 7명의 대상체), 및 GCT3013-05 (n=2명의 대상체).

[0352] GCT3013-01은 재발성, 진행성 또는 불응성 B-세포 림프종을 갖는 대상체에서 앱코리타맵의 안전성 및 예비 효능을 조사하는 제I/II상 공개-라벨 시험이다. 환자는 용량 증량 파트에서 치료되었으며, 이의 결과는 상기에서 광범위하게 설명되었다. 상기에 기재된 바와 같은 결과에 대한 추가 업데이트가 하기에 제공된다. 용량 증량에 이어 확장 파트에서, 환자는 28일 주기로 주기 1, 제1일, 0.16 mg, 제8일 0.8 mg, 제15 및 22일, 48 mg; 주기 2-3, 제1, 8, 15 및 22일, 48 mg; 주기 4-9, 제1, 15일, 48 mg; 및 주기 10+, 제1일에 48 mg으로 피하 투여되는 앱코리타맵으로 치료를 받는다. 153명의 대상체가 이 시험에 등록되었다.

[0353] GCT3013-05는 앱코리타맵의 무작위 공개 라벨 제III상 임상 시험으로, 제1 환자가 치료되었다. 등록된 환자는 이전 ASCT에 실패하였거나 스크리닝 시 ASCT에 부적절한 R/R DLBCL을 갖는 대상체이다. 효능은 첼시타빈 및 옥살리플라틴과 조합된 리투시맵; 및 벤다무스틴과 조합된 리투시맵인 R-GemOx를 포함하는 표준 치료와 비교된다. 앱코리타맵은 28일 주기로 주기 1, 제1일, 0.16 mg, 제8일 0.8 mg, 제15 및 22일, 48 mg; 주기 2-3, 제1, 8, 15 및 22일, 48 mg; 주기 4-9, 제1 및 15일, 48 mg; 및 주기 10+, 제1일에 48 mg으로 피하 투여된다. 2명의 대상체가 이 시험에 등록되었다.

[0354] GCT3013-04는 재발성 또는 불응성 (R/R) B-NHL을 갖는 일본인 대상체에서 앱코리타맵의 안전성 및 예비 효능을

조사하는 제I/II상 공개-라벨 시험 코호트이다. 환자는 용량 증량 및 확장 파트에서 치료를 받았으며, 여기서 환자는 28일 주기로 주기 1; 제1일, 0.16 mg, 제8일 0.8 mg, 제15 및 22일, 48 mg; 주기 2-3, 제1, 8, 15 및 22일, 48 mg; 주기 4-9, 제1 및 15일, 48 mg; 및 주기 10+, 제1일에 48 mg으로 피하 투여되는 엡코리타말로 치료를 받는다. 14명의 대상체가 이 시험에 등록되었다.

[0355] <표 9>

코호트별 용량 - GCT3013-01 용량 증량 파트

코호트	주기 1 용량 (제1, 8, 15, 및 22일)	대상체의 수 (N=68)
1	0.004 mg, 0.0128 mg, 0.0128 mg, 0.0128 mg	1
2 a	0.0128 mg, 0.04 mg, 0.04 mg, 0.04 mg	2
3	0.04 mg, 0.12 mg, 0.12 mg, 0.12 mg	4
3 b	0.04 mg, 0.38 mg, 0.38 mg, 0.38 mg	1
4	0.12 mg, 0.38 mg, 0.38 mg, 0.38 mg	1
5	0.04 mg, 0.76 mg, 0.76 mg, 0.76 mg	7
6	0.04 mg, 0.25 mg, 1.5 mg, 1.5 mg	5
7	0.04 mg, 0.5 mg, 3 mg, 3 mg	6
8	0.04 mg, 0.5 mg, 6 mg, 6 mg	7
g b	0.08 mg, 0.5 mg, 6 mg, 6 mg	2
9	0.04 mg, 0.8 mg, 12 mg, 12 mg	3
g b	0.08 mg, 1.6 mg, 12 mg, 12 mg	4
10	0.04 mg, 0.8 mg, 24 mg, 24 mg	6
10 b	0.16 mg, 0.8 mg, 24 mg, 24 mg	4
11	0.08 mg, 0.8 mg, 48 mg, 48 mg	3
11 b	0.16 mg, 0.8 mg, 48 mg, 48 mg	9
12	0.16 mg, 0.8 mg, 60 mg, 60 mg	3

[0356] 주: 프라이밍 용량과 지속적으로 증량하는 전체 용량 사이의 격차를 메우기 위해, 중간 용량의 엡코리타말로 1.5 mg 전체 용량 수준으로 투여하기 전에 추가되었다.

[0358] 주기 1의 마지막 용량 (즉, 전체 용량)은 주기 2 및 그 이후에서 계속된다.

[0359] a. 코호트 2의 1명의 대상체는 용량-제한 독성 기간 (즉, 28일)이 완료되기 전에 시험 중단 (질환 진행)으로 인해 프라이밍 용량만 받고 대체되었다.

[0360] b. 병렬 평가를 위한 코호트.

[0361] 데이터 컷오프 시점에 3 내지 60 mg 투여 그룹에서 엡코리타말을 계속 받고 있던 15명의 대상체 (22.1%) (3 mg에서 2명의 대상체, 6 mg에서 1명의 대상체, 12 mg에서 2명의 대상체, 24 mg에서 4명의 대상체, 48 mg에서 4명의 대상체, 및 60 mg에서 2명의 대상체)를 포함하여, 68명의 대상체가 GCT3013-01 용량 증량 파트에서 엡코리타말로 치료를 받았다. 치료를 중단한 53명의 대상체 중 46명의 대상체가 질환 진행으로 인해 중단하였다. GCT3013-01 용량 증량 파트에서 치료된 68명의 대상체의 중앙값 연령은 67.5세였으며, 대부분의 대상체 (45명, 66.2%)는 남성이었다. 림프종 진단으로부터 제1 용량까지의 중앙값 시간은 29.7개월이었다. 가장 최근의 재발 (recurrence), 재발 (relapse) 또는 진행 이후의 중앙값 시간은 1.6개월이었다. 등록된 다양한 B-NHL 서브타입 중에서 46명의 대상체 (67.6%)는 DLBCL을 갖고, 12명의 대상체 (17.6%)는 FL을 가졌다. 등록된 환자는 하기의 질환 유형을 가졌다: 미만성 거대 B-세포 림프종, 즉 신생 (28명), 변환 (17명) 또는 미지 (1명); 고등급 B-세포 림프종 (3명), 원발성 중격동 거대 B-세포 림프종 (1명), 소포성 림프종 (12명), 맨틀-세포 림프종 (4명),

소림프구성 림프종 (1명) 및 변연부 림프종 (1명). 전체 용량을 받은 환자는 미만성 거대 B-세포 림프종, 즉 신생 (9명), 원발성 중격동 거대 B-세포 림프종 (1명), 소포성 림프종 (1명), 및 맨틀-세포 림프종 (1명)을 포함하였다.

[0362] 데이터 컷오프 시점에 엡코리타맘을 계속 받고 있던 61명의 대상체 (71.8%)를 포함하여, 85명의 대상체가 GCT3013-01 확장 파트에서 엡코리타맘으로 치료를 받았으며; 50명의 대상체는 공격적인 B-세포 비-호지킨 림프종 (aNHL) 코호트에서 계속되었고 11명의 대상체는 무통성 B-세포 비-호지킨 림프종 (iNHL) 코호트에 있었다. 치료를 중단한 24명의 대상체 (28.2%) 중 14명의 대상체가 질환 진행으로 인해 중단하였다. GCT3013-01 확장 파트에서 치료된 85명의 대상체의 중앙값 연령은 68.0세였으며, 대부분의 대상체 (60명, 70.6%)는 남성이었다. 림프종 진단으로부터 제1 용량까지의 중앙값 시간은 24.9개월이었다. 가장 최근의 불응성 또는 재발 이후의 중앙값 시간은 1.13개월이었다. 등록된 다양한 B-NHL 서브타입 중에서 71명의 대상체 (83.5%)는 DLBCL을 갖고, 13명의 대상체 (15.3%)는 FL을 가졌다. 공격적인 NHL 코호트에서, 대부분의 대상체는 DLBCL, 즉 신생 (44명), 변환 (17명), 해당 없음 (5명), 미지 (3명), 누락 (1명)을 가졌으며; 1명의 환자는 고등급 B-세포 림프종을 가졌다. 무통성 B-세포 비-호지킨 림프종 코호트의 대상체 중 12명은 소포성 림프종 등급 1-3A를 갖고, 1명은 등급 미상이었다.

[0363] <표 10>

대상체 배치 - GCT3013-01 확장 파트

대상체의 수(%) ^a	코호트		총
	aNHL	iNHL	
전체 분석 세트 (FAS)	72 (100%)	13 (100%)	85 (100%)
안전성 세트	72 (100%)	13 (100%)	85 (100%)
치료된 대상체			
진행 중인 시험 치료	50 (69.4%)	11 (84.6%)	61 (71.8%)
시험 치료로부터 중단됨	22 (30.6%)	2 (15.4%)	24 (28.2%)
진행성 질환 ^b	12 (16.7%)	2 (15.4%)	14 (16.5%)
유해 사례	4 (5.6%)	0	4 (4.7%)
대상체에 의한 철회	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
사망	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
기타	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
누락	3 (4.2%)	0	3 (3.5%)
시험으로부터 중단됨	11 (15.3%)	1 (7.7%)	12 (14.1%)
사망	7 (9.7%)	1 (7.7%)	8 (9.4%)
추적 불가	0	0	0
대상체에 의한 철회	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
기타	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
누락	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)

[0364] 주: 백분율은 FAS 중의 대상체의 수를 기준으로 계산되었다.

[0366] aNHL = 공격적인 B-세포 비-호지킨 림프종; FAS = 전체 분석 세트; iNHL = 무통성 B-세포 비-호지킨 림프종.

[0367] a. FAS 및 안전성 세트는 엡코리타맘에 노출된 모든 대상체를 포함한다.

[0368] b. 진행성 질환은 임상적 진행 및 문서화된 방사선적 질환 진행 둘 다를 포함한다.

[0369] 약역학

[0370] 앵코리타맵은 (이전 항-CD20 요법으로 인해 대부분의 대상체에서 존재하지 않는 검출가능한 B-세포를 갖는 환자의 서브세트에서) 순환 B-세포의 신속하고 지속적인 고갈을 유도하였다. B-세포는 CD19에 대한 항체로 검출되었다. 후속 투여는 베이스라인으로부터 순환 T-세포의 확장을 유도하고 12 mg 초과 용량에서 (혈청 면역검정에 의해) 순환 IFN γ , IL-6 및 TNF α 의 중간 상승을 유도하였다. 말초 CD4+ 및 CD8+ T-세포의 일시적인 감소는 제1 SC 용량 후 6시간 이내에 관찰되었으며, 이는 다른 이중특이체 (bispecifics)에서 보여지는 T-세포 변연화와 일치한다. 중요하게도, 후속 투여는 베이스라인으로부터 T-세포의 확장을 유도하였다. CRS를 완화하기 위해 앵코리타맵의 스텝-업 투여 및 SC 투여가 실시되었다. 앵코리타맵의 SC 투여는 중간적인 IFN γ , IL-6 및 TNF α 상승을 초래하였다.

[0371] 효능

[0372] 용량 증량 파트에서 치료에 대한 반응 평가는 루가노 기준 (Cheson et al., 2014)에 따른 조사자 평가를 기반으로 하였다. 전체 분석 세트를 사용하여 DLBCL을 갖는 18/46명의 대상체 (39.1%)가 반응을 달성하였다 (부분 반응 또는 완전 반응을 갖는 대상체는 반응자로 간주됨). FL을 갖는 대상체에서 9/12명 (75.0%)이 반응을 달성하였다 (표 11).

[0373] <표 11>

전환별 최고 전체 반응, 조사자 평가에 의한 루가노 분류 - GCT3013-01 용량 증량 파트 - DLBCL 및 FL 대상체

대상체의 수 (N)	전체 용량									
	<0.76 mg	≥0.76 mg	<12 mg	≥12 mg	12 mg	24 mg	48 mg	48-60 mg	총	
미만성 거대 B-세포 림프종	N=7	N=39	N=23	N=23	N=5	N=6	N=9	N=12	N=46	
최고 전체 반응										
완전 반응 (CR)	1 (14.3%)	12 (30.8%)	3 (13.0%)	10 (43.5%)	3 (60.0%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)	6 (50.0%)	13 (28.3%)	
부분 반응 (PR)	0	5 (12.8%)	0	5 (21.7%)	1 (20.0%)	0	4 (44.4%)	4 (33.3%)	5 (10.9%)	
안정된 질환 (SD)	0	4 (10.3%)	3 (13.0%)	1 (4.3%)	0	1 (16.7%)	0	0	4 (8.7%)	
진행성 질환	6 (85.7%)	16 (41.0%)	17 (73.9%)	5 (21.7%)	1 (20.0%)	4 (66.7%)	0	0	22 (47.8%)	
평가 불가능	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
평가 없음 ^a	0	2 (5.1%)	0	2 (8.7%)	0	0	2 (22.2%)	2 (16.7%)	2 (4.3%)	
전체 반응률 (CR + PR) (95% CI) ^b	1 (14.3%)	17 (43.6%)	3 (13.0%)	15 (65.2%)	4 (80.0%)	1 (16.7%)	7 (77.8%)	10 (83.3%)	18 (39.1%)	
완전 반응률 (95% CI) ^b	1 (14.3%)	12 (30.8%)	3 (13.0%)	10 (43.5%)	3 (60.0%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)	6 (50.0%)	13 (28.3%)	

[0374]

결합 제어율 (CR + PR + SD)	57.9%)	47.6%)	33.6%)	65.5%)	94.7%)	64.1%)	70.1%)	78.9%)	43.5%)
(95% CI) ^b	1 (14.3%)	21 (53.8%)	6 (26.1%)	16 (69.6%)	4 (80.0%)	2 (33.3%)	7 (77.8%)	10 (83.3%)	22 (47.8%)
	(0.4 %, 57.9%)	(37.2%, 69.9%)	(10.2%, 48.4%)	(47.1%, 86.8%)	(28.4%, 99.5%)	(4.3%, 77.7%)	(40.0%, 97.2%)	(51.6%, 97.9%)	(32.9%, 63.1%)
소포성 랩프종	N=1	N=11	N=7	N=5	N=1	N=3	N=1	N=1	N=12
최고 전체 반응									
완전 반응 (CR)	0	5	2	3	1 (100%)	2 (66.7%)	0	0	5 (41.7%)
		(45.5%)	(28.6%)	(60.0%)					
부분 반응 (PR)	0	4	3	1	0	1 (33.3%)	0	0	4 (33.3%)
		(36.4%)	(42.9%)	(20.0%)					
안정된 질환 (SD)	1 (100%)	0	1	0	0	0	0	0	1 (8.3%)
			(14.3%)						
진행성 질환	0	2	1	1	0	0	1 (100%)	1 (100%)	2 (16.7%)
		(18.2%)	(14.3%)	(20.0%)					
평가 불가능	0	0	0	0	0	0	0	0	0
평가 없음 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
전체 반응률 (CR + PR)	0	9	5	4	1 (100%)	3 (100%)	0	0	9 (75.0%)
		(81.8%)	(71.4%)	(80.0%)					
(95% CI) ^b	(0.0%, 97.5%)	(48.2%, 97.7%)	(29.0%, 96.3%)	(28.4%, 99.5%)	(2.5%, 100%)	(29.2%, 100%)	(0.0%, 97.5%)	(0.0%, 97.5%)	(42.8%, 94.5%)

대상체의 수 (%)	전체 용량								
	<0.76 mg	≥0.76 mg	<12 mg	≥12 mg	12 mg	24 mg	48 mg	48-60 mg	총
안전 반응률 (95% CI) ^b	0 (0.0%, 97.5%)	5 (45.5%, 16.7%, 76.6%)	2 (28.6%, 3.7%, 71.0%)	3 (60.0%, 14.7%, 94.7%)	1 (100%) (2.5%, 100%)	2 (66.7%) (9.4%, 99.2%)	0 (0.0%, 97.5%)	0 (0.0%, 97.5%)	5 (41.7%) (15.2%, 72.3%)
관련 케어율 (CR + PR + SD) (95% CI) ^b	1 (100%) (2.5%, 100%)	9 (81.8%, 48.2%, 97.7%)	6 (85.7%, 42.1%, 99.6%)	4 (80.0%, 28.4%, 99.5%)	1 (100%) (2.5%, 100%)	3 (100%) (29.2%, 100%)	0 (0.0%, 97.5%)	0 (0.0%, 97.5%)	10 (83.3%, 51.6%, 97.9%)

[0376]

[0377]

DLBCL 및 FL 대상체에 대한 전체 분석 세트. 맨틀-세포 림프종에 등록된 4명의 대상체 중 2명이 반응하였다 (1명은 CR, 1명은 PR). 나머지 대상체는 다른 B-세포 비-호지킨 림프종 조직학을 가졌다.

[0378]

a. 대상체는 어떠한 포스트-베이스라인 평가 없이 사망하였다.

[0379]

b. 클로퍼 (Clopper) 및 피어슨 (Pearson) 방법을 기반으로 함.

[0380]

안전성 및 내약성

[0381]

GCT3013-01 용량 증량 파트의 모든 68명의 대상체는 적어도 하나의 치료-긴급 유해 사례 (TEAE)을 겪었다. 가장 흔한 4개의 TEAE는 발열 (69.1%), CRS (58.8%), 주사 부위 반응 (47.1%) 및 피로 (44.1%)였다. 전체적으로, 대상체의 80.9%는 적어도 하나의 등급 3 이상의 TEAE를 가졌다. 사망에 이른 TEAE를 갖는 대상체는 13명이었다 (악성 신생물 진행을 갖는 11명의 대상체, 안락사 [또한 진행성 질환과 관련하여]를 갖는 1명의 대상체, COVID-19 [코로나바이러스 질환 2019] 폐렴을 갖는 1명의 대상체). 엡코리타말과 관련된 것으로 간주된 것은 없었다. 심각한 유해 사례 (SAE)은 46명의 대상체 (67.6%)에 대해 보고되었다. 시험 약물과 관련된 것으로 간주되는 가장 흔한 SAE는 발열 (19명의 대상체, 27.9%)이었고, 이는 CRS의 증상으로 보고되었다 (섹션 4.6.2.2 참조). 영구적인 치료 중단으로 이어지는 TEAE의 발생은 낮았다 (대상체의 13.2%). 특별한 관심의 유해 사례 (AESI)는 하기를 포함하였다: 40명의 대상체 (58.8%)는 CRS를 겪었고, 4명의 대상체 (5.9%)는 조사자가 면역 매개된 것으로 간주되는 신경학적 증상을 겪었으며, 1명의 대상체 (1.5%)는 임상적 중앙 용해 증후군을 겪

었다. AESI는 eCRF의 별도 AESI 페이지에서 포착되었다. 심각성 기준을 충족하는 AESI와 관련된 증상을 SAE로 보고하였으며 전체 진단을 주요 사례로 하였다. GCT3013-01 용량 증량 파트에서 치료된 68명의 대상체 중 46명 (67.6%)이 적어도 하나의 SAE를 겪었다. 총 24명의 대상체 (35.3%)가 엡코리타맙과 관련된 것으로 간주되는 SAE를 겪었다. 시험 약물과 관련되는 것으로 간주되는 가장 흔한 SAE는 발열 (19명의 대상체, 27.9%)이었고, 이는 CRS의 증상으로 보고되었다.

[0382] GCT3013-01 확장 파트의 85명의 대상체 중 76명 (89.4%)이 적어도 하나의 TEAE를 겪었다 (표 12). 가장 흔한 3개의 TEAE는 CRS (47.1%), 피로 (18.8%) 및 발열 (18.8%)이었다 (표 13). 전체적으로, 대상체의 40.0%는 적어도 하나의 등급 3 이상의 TEAE를 가졌다 (표 14). 사망에 이르는 TEAE를 갖는 7명의 대상체가 있었다. 1명의 대상체는 조사자에 의해 엡코리타맙과 관련되는 것으로 간주되는 사망으로 이어지는 TEAE를 겪었다 (면역 이펙터 세포-연관된 신경독성 증후군 [ICANS]). SAE는 대상체의 55.3%에 대해 보고되었다. 시험 약물과 관련되는 것으로 간주되는 가장 흔한 SAE는 CRS (25명의 대상체, 29.4%)였다. 영구적인 치료 중단으로 이어지는 TEAE의 발생은 낮았다 (대상체의 5.9%). AESI는 하기를 포함하였다: 40명의 대상체 (47.1%)는 CRS를 겪었고, 3명의 대상체 (3.5%)는 ICANS를 겪었으며, 1명의 대상체 (1.2%)는 임상적 중양 용해 증후군을 겪었다.

[0383] 상기한 바와 같이, GCT3013-01 확장 파트에서 치료된 85명의 대상체 중 7명 (8.2%)이 사망으로 이어지는 TEAE를 겪었다. 1명의 대상체는 조사자에 의해 엡코리타맙과 관련되는 것으로 간주되는 사망으로 이어지는 TEAE를 겪었다. 이 대상체는 IV 기 비-GCB DLBCL 및 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 뿐만 아니라 폐암으로 인한 우측 상부 엡절 제술의 병력을 갖는 72세 여성이었다. 스크리닝에서 대상체는 췌장, 비장 및 대동맥 주위 림프종 병발을 가졌다. 대상체는 0.16 mg의 엡코리타맙의 프라이밍 투여 2일 후 지속적인 복통을 겪었고, 나중에 등급 3 췌장염으로 진단되었고, 모르핀의 다중 반복 투여로 치료되었고, 이미징에 기초하여 진행성 림프종이 결정되었다. 0.8 mg의 엡코리타맙의 중간 용량을 투여한 지 4일 후, 등급 2 ICANS가 보고되었으며, 이는 나중에 등급 4로 악화되었다. 또한, 뇌 이미징에서 등급 1 대뇌 허혈이 관찰되었다. 연구 약물은 철회되었다. 대상체의 병태가 악화되었고 대상체는 0.8 mg의 엡코리타맙의 중간 용량 투여 후 17일에 사망하였으며 사망은 ICANS로 기인한 것으로 보고되었다. 그러나, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 가능한 미세혈관병증 (새로운 다초점 뇌경색, 비장 경색, 응고병증의 실험실 증거 및 신장 기능장애에 의해 제안됨) 뿐만 아니라 모르핀 사용의 활성 대사물 축적 (제거를 위해 기능하는 신장에 따라 다름)의 오랜 병력이 있는 대상체에서 고암모니아혈증으로 인한 대사성 뇌병증은 신경독성에 대한 교란 요인일 가능성이 매우 높다. CRS가 없는 상태에서 신경학적 증상을 치료하기 위한 토실리주맙의 부당한 투여는 IL-6의 순환 수준을 증가시킴으로써 신경독성의 가능성을 증가시키는 것으로 공지되어 있으며, 이 경우 신경독성의 악화에 기여하였을 가능성이 있다.

[0384] <표 12>

치료-긴급 유해 사례의 요약 - GCT3013-01 확장 파트

	코호트		총 (N=85)
	aNHL (N=72)	iNHL (N=13)	
적어도 하나를 갖는 대상체의 수 (%)			
TEAE	64 (88.9%)	12 (92.3%)	76 (89.4%)
관련된 TEAE	47 (65.3%)	10 (76.9%)	57 (67.1%)
등급 3 이상의 TEAE	28 (38.9%)	6 (46.2%)	34 (40.0%)
등급 3 이상의 관련된 TEAE	11 (15.3%)	1 (7.7%)	12 (14.1%)
최악의 독성 등급별 TEAE			
등급 1	19 (26.4%)	5 (38.5%)	24 (28.2%)
등급 2	16 (22.2%)	1 (7.7%)	17 (20.0%)
등급 3	17 (23.6%)	5 (38.5%)	22 (25.9%)
등급 4	5 (6.9%)	0	5 (5.9%)
등급 5	6 (8.3%)	1 (7.7%)	7 (8.2%)
누락	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
심각한 TEAE	40 (55.6%)	7 (53.8%)	47 (55.3%)
심각한 관련된 TEAE	23 (31.9%)	5 (38.5%)	28 (32.9%)
치료 중단으로 이어지는 TEAE	5 (6.9%)	0	5 (5.9%)

[0385]

용량 조절로 이어지는 TEAE	16 (22.2%)	4 (30.8%)	20 (23.5%)
치명적 TEAE	6 (8.3%)	1 (7.7%)	7 (8.2%)
특별한 관심의 유해 사례			
시토카인 방출 증후군	33 (45.8%)	7 (53.8%)	40 (47.1%)
ICANS	3 (4.2%)	0	3 (3.5%)
임상적 종양 용해 증후군	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)

[0386]

[0387] 주: 백분율은 안전성 세트 중의 대상체의 수를 기준으로 계산되었다.

[0388]

유해 사례는 조절 활성화에 대한 의학 사전 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) v23.1 및 유해 사례에 대한 공통 용어 기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) v5.0을 사용하여 분류되고, 범주당 1회만 계산된다. 시토카인 방출 증후군은 문헌 (Lee et al., 2019)에 따라 등급이 매겨지고, 임상적 종양 용해 증후군은 카이로-비숍 (Cairo-Bishop) (Coiffier et al., 2008)에 따라 등급이 매겨진다.

[0389]

aNHL = 공격적인 B-세포 비-호지킨 림프종; ICANS = 면역 이펙터 세포-연관된 신경독성 증후군; iNHL = 무통성 B-세포 비-호지킨 림프종; TEAE = 치료-긴급 유해 사례.

[0390] <표 13>

>10%의 대상체에서 발생하는 치료-긴급 유해 사례 - GCT3013-01 확장 파트

우선순위 용어	총 (N=85) n (%)
시토키인 방출 증후군	40 (47.1%)
피로	16 (18.8%)
발열	16 (18.8%)
빈혈	13 (15.3%)
구역	12 (14.1%)
주사 부위 반응	11 (12.9%)
혈소판감소증	11 (12.9%)
복부 통증	9 (10.6%)
설사	9 (10.6%)
호흡곤란	9 (10.6%)

[0391]

[0392] 주: 백분율은 안전성 세트 중의 대상체의 수를 기반으로 계산되었다.

[0393] 유해 사례는 조절 활성화에 대한 의학 사전 (MedDRA) v23.1을 사용하여 분류되고, 우선순위 용어당 최대 1회 계산된다.

[0394]

<표 14>

등급 3 이상의 치료-긴급 유해 사례, 기관계 분류 및 우선순위 용어별 - GCT3013-01 확장 파트

기관계 분류 우선순위 용어	코호트		총 (N=85)
	aNHL (N=72)	iNHL (N=13)	
적어도 하나의 등급 3 이상의 TEAE를 갖는 대상체의 수 (%)	28 (38.9%)	6 (46.2%)	34 (40.0%)
혈액 및 림프계 장애	8 (11.1%)	4 (30.8%)	12 (14.1%)
빈혈	3 (4.2%)	1 (7.7%)	4 (4.7%)
호중구감소증	3 (4.2%)	1 (7.7%)	4 (4.7%)
혈소판감소증	2 (2.8%)	1 (7.7%)	3 (3.5%)
열성 호중구감소증	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
림프구감소증	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
림프 마디 통증	0	1 (7.7%)	1 (1.2%)
감염 및 침습	7 (9.7%)	1 (7.7%)	8 (9.4%)
COVID-19	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
폐혈 쇼크	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
연조직염	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
감염성 흉막 삼출	0	1 (7.7%)	1 (1.2%)
신우신염	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
호흡기 감염	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
조사	8 (11.1%)	0	8 (9.4%)
호중구 수 감소	5 (6.9%)	0	5 (5.9%)
혈액 락테이트 데히드로게나제 증가	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
C-반응성 단백질 증가	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
혈소판 수 감소	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
트랜스아미나제 증가	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)

[0395]

일반적 장애 및 투여 부위 병태	5 (6.9%)	1 (7.7%)	6 (7.1%)
피로	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
절환 진행	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
일반적 신체 건강 악화	0	1 (7.7%)	1 (1.2%)
전신 부종	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
권태감	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
발열	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	5 (6.9%)	0	5 (5.9%)
호흡곤란	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
흉막 삼출	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
호흡 부전	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
신생물 양성, 악성 및 상세불명 (낭 및 폴립 포함)	3 (4.2%)	0	3 (3.5%)
폐 신생물	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
악성 신생물 진행	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
종양 통증	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
혈관 장애	3 (4.2%)	0	3 (3.5%)
저혈압	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
고혈압	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)

[0396]

기관계 분류 우선순위 용어	코호트		총 (N=85)
	aNHL (N=72)	iNHL (N=13)	
심장 장애	1 (1.4%)	1 (7.7%)	2 (2.4%)
심방 피브릴화	0	1 (7.7%)	1 (1.2%)
심부전	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
위장 장애	1 (1.4%)	1 (7.7%)	2 (2.4%)
복부 통증	0	1 (7.7%)	1 (1.2%)
헤장염	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
면역계 장애	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
시토키인 방출 증후군	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
대사 및 영양 장애	1 (1.4%)	1 (7.7%)	2 (2.4%)
고혈당증	0	1 (7.7%)	1 (1.2%)
대사 산증	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
중양 용해 증후군	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
근골격 및 결합 조직 장애	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
누공	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
근골격 흉통	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
신경계 장애	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
면역 이펙터 세포-연관된 신경독성 증후군	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
적수 압박	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)

[0397]

내분비 장애	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
부신 부전	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
간담도 장애	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
간독성	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
고빌리루빈혈증	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
피부 및 피하 조직 장애	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
피부 병변	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)

[0398]

[0399] 주: 백분율은 안전성 세트 중의 대상체의 수를 기반으로 계산되었다.

[0400] 유해 사례는 조절 활성화에 대한 의학 사전 (MedDRA) v23.1 및 유해 사례에 대한 공통 용어 기준 (CTCAE) v5.0을 사용하여 분류되고, 기관계 분류당 최대 1회 및 우선순위 용어당 최대 1회 계산된다.

[0401] aNHL = 공격적인 B-세포 비-호지킨 림프종; COVID-19 = 코로나바이러스 질환 2019; iNHL = 무통성 B-세포 비-호지킨 림프종; TEAE = 치료-긴급 유해 사례.

[0402] GCT3013-01 확장 파트에서 치료된 85명의 대상체 중 47명 (55.3%)이 적어도 1개의 SAE를 겪었다 (표 23). 총

28명의 대상체 (32.9%)가 엡코리타맙과 관련된 것으로 간주되는 SAE를 겪었다. 시험 약물과 관련되는 것으로 간주되는 가장 흔한 SAE는 CRS (25명의 대상체, 29.4%)였다 (표 15).

[0403] <표 15>

엡코리타맙과 관련되는 것으로 간주된 심각한 치료-긴급 유해 사례, 기관계 분류 및 우선순위 용어별 -

GCT3013-01 확장 파트

기관계 분류 우선순위 용어	코호트		총 (N=85)
	aNHL (N=72)	iNHL (N=13)	
적어도 하나의 심각한 관련된 TEAE를 갖는 대상체의 수 (%)	23 (31.9%)	5 (38.5%)	28 (32.9%)
면역계 장애	21 (29.2%)	4 (30.8%)	25 (29.4%)
시토키인 방출 증후군	21 (29.2%)	4 (30.8%)	25 (29.4%)
신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭 및 폴립 포함)	1 (1.4%)	1 (7.7%)	2 (2.4%)
증양 발적	1 (1.4%)	1 (7.7%)	2 (2.4%)
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
호흡곤란	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
흉막 삼출	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
내분비 장애	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
부신 부전	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
위장관 장애	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
췌장염	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
조사	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
C-반응성 단백질 증가	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
신경계 장애	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)

[0404]

면역 이펙터 세포-연관된 신경독성 증후군	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
혈관 장애	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
저혈압	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)

[0405]

주: 백분율은 안전성 세트 중의 대상체 수를 기반으로 계산되었다.

[0406]

유해 사례는 조절 활성화에 대한 의학 사전 (MedDRA) v23.1을 사용하여 분류되고, 기관계 분류 당 최대 1회 및 우선순위 용어당 최대 1회 계산된다.

[0407]

aNHL = 공격적인 B-세포 비-호지킨 림프종; iNHL = 무통성 B-세포 비-호지킨 림프종; TEAE = 치료-긴급 유해 사례.

[0408]

GCT3013-01 확장 파트에서 치료된 85명의 대상체 중 총 5명 (5.9%)이 시험 약물의 영구적 중단으로 이어지는 TEAE를 겪었다: 1명의 대상체는 각각 폐 신생물, 악성 신생물 진행, 복통, 간독성, 고빌리루빈혈증, 진행성 다초점 백질뇌병증, 트랜스아미나제 증가, 면역 이펙터 세포-연관된 신경독성 증후군, 및 호흡 부전을 겪었다 (표 16). 2명의 대상체는 치료의 영구적 중단으로 이어지는 다수의 TEAE를 겪었다: 1명의 대상체는 폐 신생물 및

[0409]

호흡 부전을 겪었고; 1명의 대상체는 복통, 간독성, 고빌리루빈혈증 및 질환 진행으로 인한 트랜스아미나제 증가를 겪었다.

[0410] <표 16>

치료의 영구적 중단으로 이어지는 치료-긴급 유해 사례, 기관계 분류 및 우선순위 용어별 - GCT3013-

01 확장 파트

기관계 분류 우선순위 용어	코호트		총 (N=85)
	aNHL (N=72)	iNHL (N=13)	
영구적 치료 중단으로 이어지는 적어도 하나의 TEAE를 갖는 대상체의 수 (%)	5 (6.9%)	0	5 (5.9%)
신생물 양성, 악성 및 상세불명 (남 및 풀립 포함)	2 (2.8%)	0	2 (2.4%)
폐 신생물	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
악성 신생물 진행	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
위장관 장애	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
복부 통증	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
간담도 장애	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
간독성	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
고빌리루빈혈증	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
감염 및 침습	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
진행성 다초점성 백질뇌병증	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
조사	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
트랜스아미나제 증가	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
신경계 장애	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
면역 이펙터 세포-연관된 신경독성 증후군	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
호흡 부전	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)

[0411] 주: 백분율은 안전성 세트 중의 대상체의 수를 기반으로 계산되었다.

[0412] 유해 사례는 조절 활성화에 대한 의학 사전 (MedDRA) v23.1을 사용하여 분류되고, 기관계 분류당 최대 1회 및 우선순위 용어당 최대 1회 계산된다.

[0413] aNHL = 공격적인 B-세포 비-호지킨 림프종; iNHL = 무통성 B-세포 비-호지킨 림프종; = 치료-긴급 유해 사례.

[0414] 특별한 관심의 유해 사례

[0415] 하기는 옴코리타맵 AESI의 요약이다:

[0416] 시토카인 방출 증후군은 GCT3013-01 용량 증량 파트에서 40명, GCT3013-01 확장 파트에서 40명, 및 GCT3013-04 용량 증량 파트에서 6명을 포함하여 86명의 대상체에서 보고되었다. CRS는 문헌 (Lee et al., 2019)에 따라 등급이 매겨졌다. 모든 CRS 사례는 등급 3인 GCT3013-01 확장 파트에서 2개의 사례 및 GCT3013-04 용량 증량 파트에서 1개의 사례를 제외하고 등급 1 또는 2였다.

[0417] 신경독성은 옴코리타맵 프로토콜에 AESI로 열거되어 있다. GCT3013-01 시험의 용량 증량 파트에서, 신경학적 평가는 CARTOX-10 스케일 (Neelapu et al., 2017)에 따라 수행되었다. ICANS와 일치하는 의심되는 면역-매개된 신경학적 증상은 별도의 AESI로 포착되었다. GCT3013-01 시험 및 GCT3013-04 시험의 확장 파트에서, ICANS 사례는 ICANS의 정확한 용어를 사용하여 보고된다. AESI로 보고된 신경학적 증상은 GCT3013-01에서 용량 증량

파트에서 4명의 대상체, 확장 파트에서 3명의 대상체를 포함하여 7명의 대상체에서 보고되었으며, GCT3013-04 용량 증량 파트에서는 대상체가 없었다.

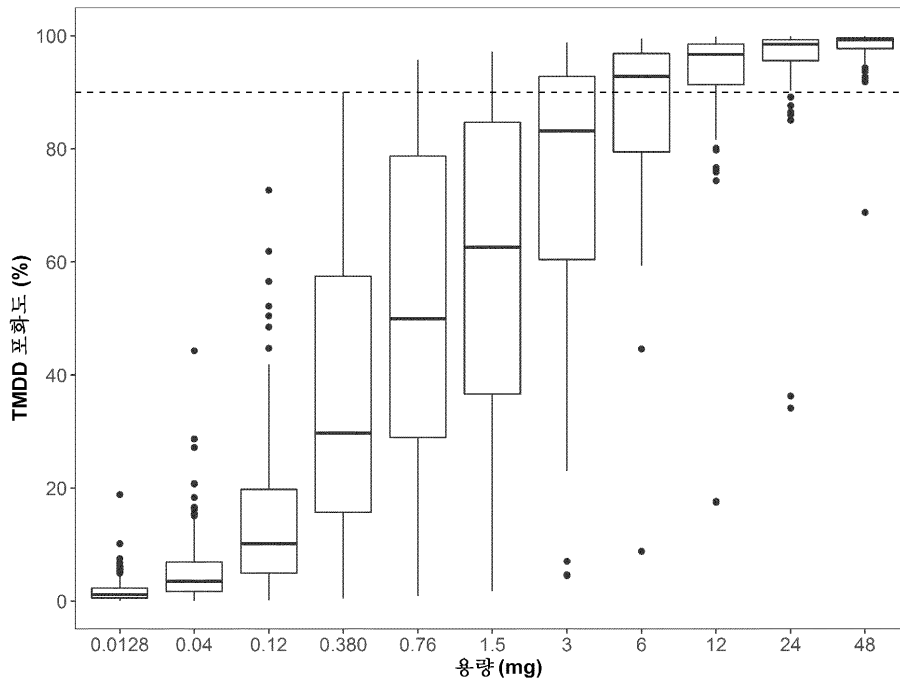
- [0419] 임상적 종양 용해 증후군은 GCT3013-01 용량 증량 파트에서 1명의 대상체, GCT3013-01 확장 파트에서 1명의 대상체를 포함하여 2명의 대상체에서 보고되었으며, GCT3013-04 용량 증량 파트에서는 대상체가 없었다. 임상적 종양 용해 증후군은 카이로-비숍 (Coiffier et al., 2008)에 따라 등급이 매겨졌다. 종양 용해 증후군의 두 사례 모두는 등급 3이었다.
- [0420] *임상 데이터의 요약*
- [0421] 이는 GCT3013-01에 대한 데이터 (용량-증량 및 확장 파트에 대한 안전성, 용량 증량 파트에 대한 효능 및 용량 증량 파트에 대한 PK) 및 GCT3013-04 용량 증량 파트에 대한 안전성 데이터를 요약한다. DLT가 발생하지 않았고, MTD에 도달하지 않았으며, RP2D는 48 mg의 전체 용량으로 선언되었다. GCT3013-01 용량 증량 파트의 모든 68명의 대상체는 적어도 1개의 TEAE를 겪었고; 대상체의 80.9%는 적어도 하나의 등급 3 이상의 TEAE를 가졌다. 가장 흔한 TEAE는 발열, CRS, 주사 부위 반응 및 피로였다. 사망으로 이어지는 TEAE를 갖는 대상체는 13명이었다 (악성 신생물 진행을 갖는 11명의 대상체, 안락사 [또한 진행성 질환과 관련하여]을 갖는 1명의 대상체, COVID-19 폐렴을 갖는 1명의 대상체). SAE는 대상체의 67.6%에 대해 보고되었다. 시험 약물과 관련된 것으로 간주되는 가장 흔한 SAE는 발열이었고, 이는 CRS의 증상으로 보고되었다. 영구적 치료 중단으로 이어지는 TEAE는 대상체의 13.2%에서 보고되었다. AESI는 하기를 포함하였다: 40명의 대상체는 CRS를 겪었고, 4명의 대상체는 조사자에 의해 면역 매개된 것으로 간주되는 신경학적 증상을 겪었고, 1명의 대상체는 임상적 종양 용해 증후군을 겪었다.
- [0422] GCT3013-01 확장 파트의 총 76명의 대상체 (89.4%)가 적어도 1개의 TEAE를 겪었고; 대상체의 40.0%는 적어도 하나의 등급 3 이상의 TEAE를 가졌다. 가장 흔한 TEAE는 CRS, 피로 및 발열이었다. 사망으로 이어지는 TEAE를 갖는 대상체는 7명이었다 (각각 질환 진행, 전반적인 신체 건강 악화, COVID-19, 간독성, 악성 신생물 진행 및 면역 이펙터 세포-연관된 신경독성 증후군을 갖는 1명의 대상체). SAE는 대상체의 55.3%에 대해 보고되었다. 시험 약물과 관련된 것으로 간주되는 가장 흔한 SAE는 CRS였다. 영구적 치료 중단으로 이어지는 TEAE는 대상체의 5.9%에서 보고되었다. AESI는 하기를 포함하였다: 40명의 대상체는 CRS를 겪고, 3명의 대상체는 ICANS를 겪고, 1명의 대상체는 임상적 종양 용해 증후군을 겪었다.
- [0423] GCT3013-04 용량 증량 파트의 모든 7명의 대상체는 적어도 1개의 TEAE를 겪었고; 대상체의 71.4%는 적어도 하나의 등급 3 이상의 TEAE를 가졌다. 가장 흔한 TEAE는 CRS 및 주사 부위 홍반이었다. 어떠한 대상체도 치료 중단으로 이어지는 TEAE, SAE 또는 사망으로 이어지는 TEAE를 겪지 않았다. 2명의 대상체가 용량 조절로 이어지는 TEAE를 겪었다. CRS의 AESI는 6명의 대상체 (85.7%)에서 발생하였다.
- [0424] 엡코리타맵 투여는 (이전의 항-CD20 요법으로 인해 대부분의 환자에서 존재하지 않는 검출가능한 B-세포를 갖는 대상체의 서브세트에서) 순환 B-세포의 신속하고 지속적인 고갈 및 말초 T-세포 및 순환 IFN γ 의 증가를 유도하였다.
- [0425] 환자에서 엡코리타맵에 대한 유의한 ADA (역가 ≥ 1)는 관찰되지 않았다.
- [0426] GCT3013-01 용량 증량 파트에서, 조합된 모든 용량 수준에 대해 ORR은 44.1%였고; RP2D 수준 (48 mg)에 대해 ORR은 66.7%였다.
- [0427] *부류 효과*
- [0428] 엡코리타맵이 속하는 화합물의 부류, 즉 이중특이적 T 세포 인게이지 (engager)에 대해 보고된 유해 반응은 CRS, 신경학적 증상 및 감염을 포함한다.
- [0429] B-세포가 고갈되면 감염 위험이 증가할 수 있다. 감염은 최고의 의료 행위에 따라 관리되어야 한다. 위험에 처한 대상체에 대한 잠복 바이러스 감염, 예컨대, B형 간염 또는 거대세포바이러스에 대한 모니터링은 엡코리타맵 치료 동안 및 치료 후에 수행되어야 한다. GCT3013-01 시험 및 GCT3013-04 시험 증량 파트에서 총 58명의 대상체가 감염을 겪었다. GCT3013-01 확장 또는 GCT3013-04 용량 증량 파트에서는 엡코리타맵-관련된 감염이 보고되지 않았다.
- [0430] CRS는 엡코리타맵, 및 CD3 및 키메라 항원 수용체 T-세포를 표적화하는 다른 화합물 또는 약물로 보고되었다. 활력 징후, 특히 온도, 혈압, 및 산소 포화도 뿐만 아니라 혈액학, 간 및 신장 파라미터의 실험실 평가에 대한 면밀한 모니터링은 필요에 따라 지원 치료를 적시에 시작하는데 중요하다. 문헌 (Lee et al., 2019) 및

(Neelapu et al., 2017)에 기반한 지원 치료는 하기를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다:

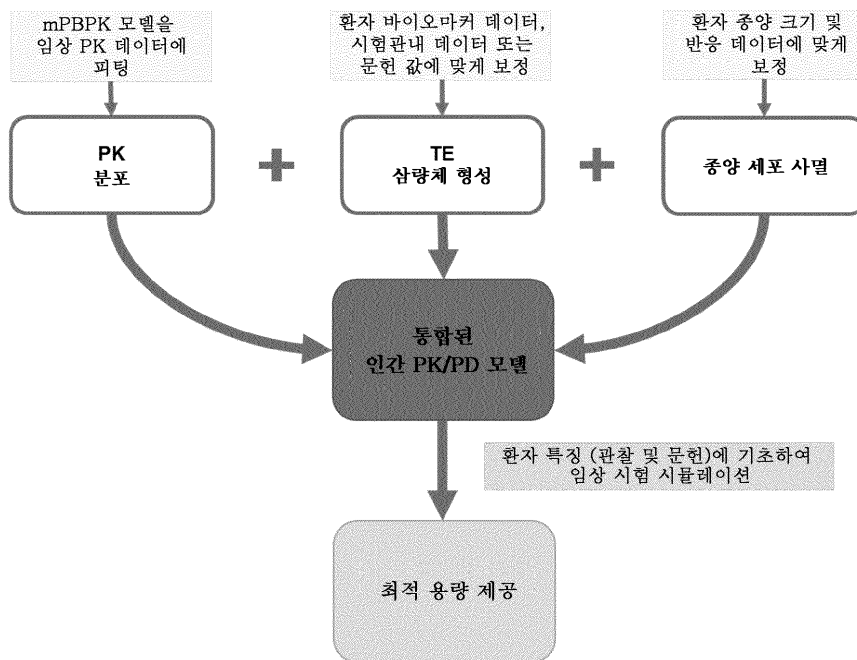
- [0431] · 식염수 주입
- [0432] · 전신성 글루코코르티코스테로이드, 항히스타민제, 해열제
- [0433] · 혈압 지원
- [0434] · 환기 지원
- [0435] · IL-6R, IL-6, IL-1에 대한 모노클로날 항체 (예컨대, 토실리주맙, 실투시맙, 아나킨라)
- [0436] 주기 1에서 엡코리타맙 투여와 관련하여 연속 4일 동안 예방적 코르티코스테로이드 투여를 포함하는 추가 CRS 위험 감소 조치가 시행되었다. 대부분의 CRS 사례는 등급 1 및 2로 보고되었고; 3명의 대상체만이 등급 3 CRS를 보고하였다.
- [0437] 총 86명의 대상체가 GCT3013-01 및 GCT3013-04 용량 증량 파트에서 적어도 1개의 CRS 사례를 보고하였다. 대부분의 사례는 등급 1 또는 등급 2 CRS인 반면, 등급 3 CRS는 3명의 환자에서만 발생하였으며, 이는 등급 1 또는 등급 2 CRS는 매우 흔한 사례임을 나타내는 반면, 등급 3 CRS는 일반적으로 보인다. 이 중 40명의 대상체 (58.8%) (20명의 대상체 - 등급 1; 20명의 대상체 - 등급 2)는 GCT3013-01 용량 증량 파트에 있었고, 40명의 대상체 (47.1%) (24명의 대상체 - 등급 1; 14명의 대상체 - 등급 2; 2명의 대상체 - 등급 3)는 GCT3013-01 확장 파트에 있었고, 6명의 대상체 (85.7%) (4명의 대상체 - 등급 1; 1명의 대상체 - 등급 2; 1명의 대상체 - 등급 3)는 GCT3013-04 용량 증량 파트에 있었다. CRS 사례를 겪은 86명의 대상체 중 25명이 SAE로 보고되었다. CRS의 모든 사례는 엡코리타맙과 관련되는 것으로 평가되었고 회복/해결되었다. 생명을 위협하거나 치명적인 CRS 사례는 보고되지 않았다. CRS는 치료 중단으로 이어지지 않았다.
- [0438] 혼동에서 치명적인 대뇌 부종에 이르는 신경학적 증상이 CD3를 표적화하는 다른 화합물 또는 약물에서 보고되었다. 신경학적 평가는 ICANS 평가 (Lee et al., 2019)에 따라 수행되어야 한다. ICANS의 등급을 매기기 위해서는 10-포인트 면역 이펙터 세포-연관된 뇌병증 스코어의 평가 뿐만 아니라 뇌병증 유무에 관계없이 발생할 수 있는 4개의 다른 신경학적 도메인: 의식 수준, 발작, 운동 증상, 및 증가된 두개내압/대뇌 부종의 징후의 평가가 필요하다 (프로토콜 참조). 치료 동안 정신 상태를 면밀히 모니터링하는 것은 필요에 따라 지원 치료를 적시에 시작하는데 중요하다. 지원 치료는 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다:
- [0439] · IV 수화 개시
- [0440] · 경구섭취 보류
- [0441] · 중추신경계 억제제를 유발하는 약물 피하기
- [0442] · 코르티코스테로이드의 개시
- [0443] · 항-시토카인 요법
- [0444] · 항-경련 요법
- [0445] 총 7명의 대상체가 신경학적 증상과 관련된 유해 사례 (AESI)를 겪었다. GCT3013-01 확장 파트에서 3명의 대상체에 ICANS가 발병되었으며, 1명의 대상체에서 치명적이었다. 7명의 대상체 중 4명은 GCT3013-01 용량 증량 파트로부터 발생하였으며, 등급 3의 우울한 의식 수준, 등급 3의 과다수면, 등급 1의 부분 발작의 3건의 심각한 AESI, 및 등급 1의 난독증 및 등급 1의 실서증의 2건의 심각하지 않은 AESI를 겪었다.

도면

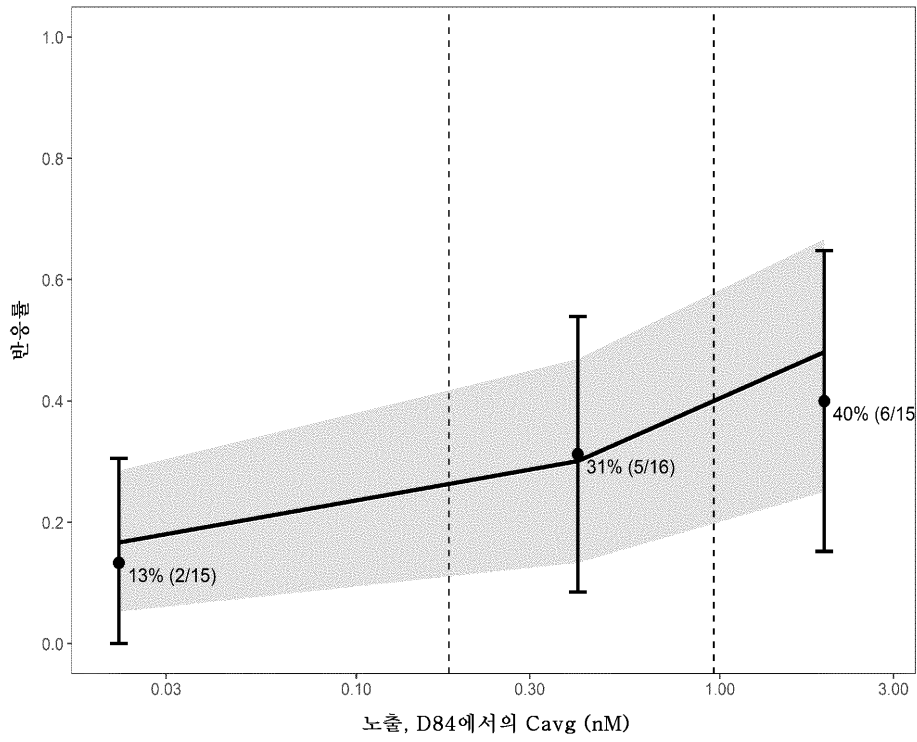
도면1



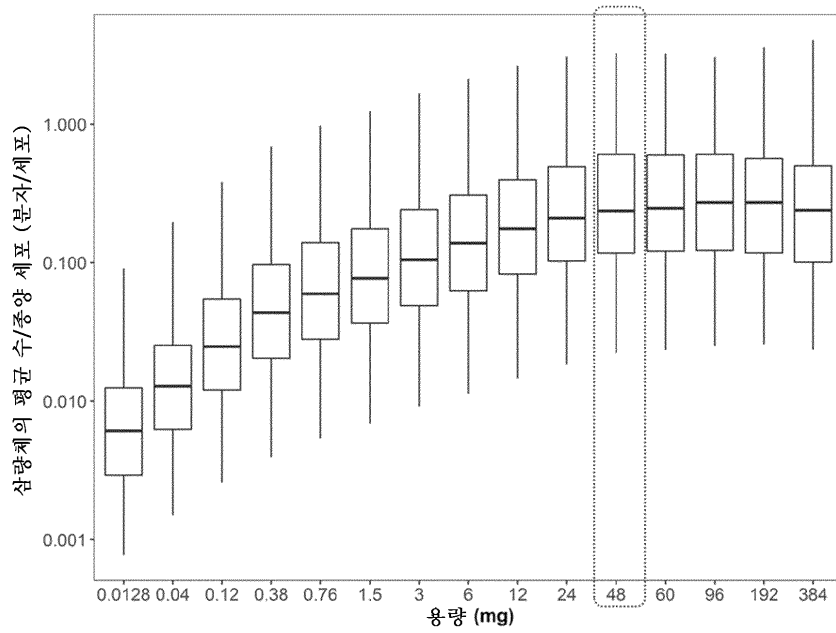
도면2



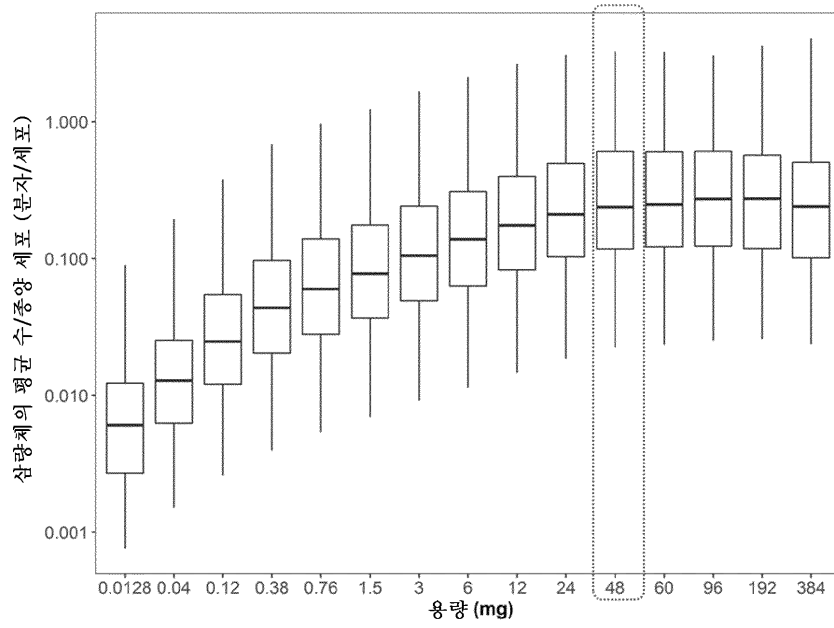
도면3



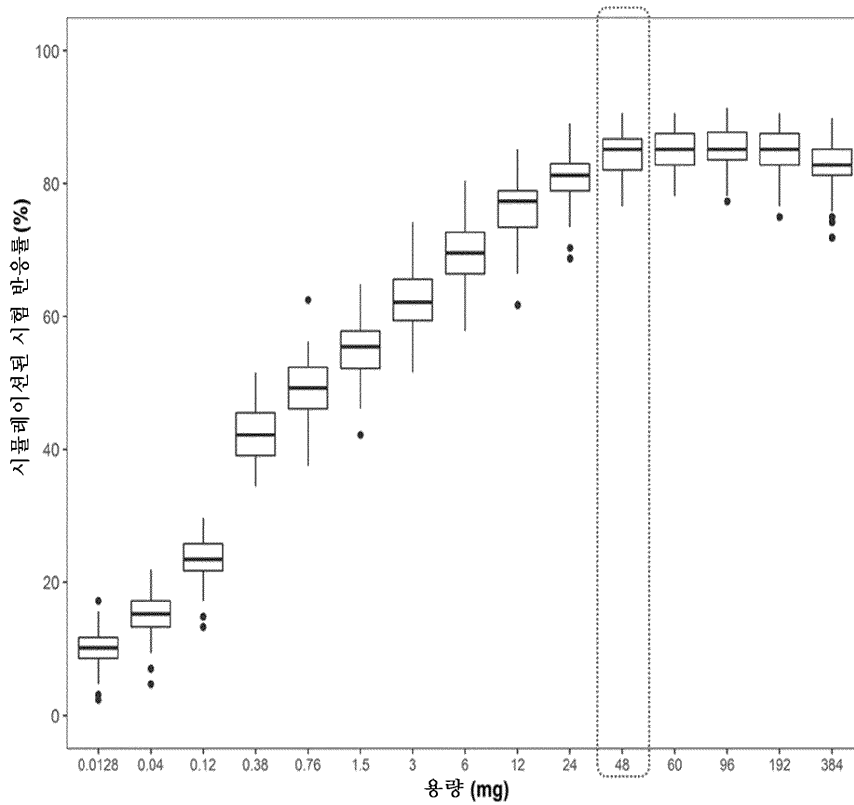
도면4



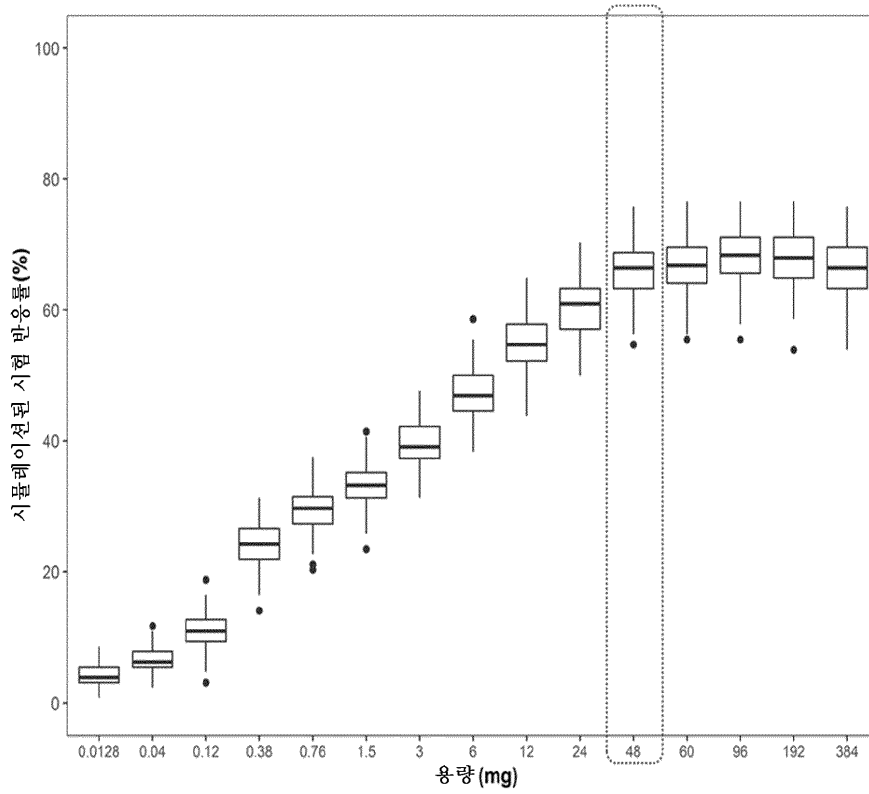
도면5



도면6



도면7



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Genmab A/S

<120> Bispecific antibodies against CD3 and CD20

<130> P158-WO-PCT

<160> 27

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Antibody CDR sequence

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala

1 5

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Antibody CDR sequence

<400> 2

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Antibody CDR sequence

<400> 3

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Antibody CDR sequence

<400> 4

Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr

1 5

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Antibody CDR sequence

<400> 5

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 6

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Antibody variable domain sequence

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 7

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Antibody variable domain sequence

<400> 7

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Antibody CDR sequence

<400> 11

Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Antibody CDR sequence

<400> 12

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr

1 5

<210> 13

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Antibody variable domain sequence

<400> 13

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

 85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 14
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Antibody variable domain sequence
 <400> 14

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 15
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 15

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

 <210> 19
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Antibody constant region
 <400> 19
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

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

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

 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 20

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Antibody constant region

<400> 20

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

<400> 21

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 1 5 10 15
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 20 25 30
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 35 40 45

 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 50 55 60
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 65 70 75 80
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 85 90 95
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 100 105

<210> 22

<211> 106

<212>

> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 22

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
 35 40 45
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60

 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 23

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 23

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 24

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Antibody heavy chain sequence

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser
 405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 25
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Antibody light chain sequence
 <400> 25

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
 20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
 35 40 45
 Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 65 70 75 80
 Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95
 Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
 100 105 110
 Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
 115 120 125
 Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
 165 170 175
 Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
 180 185 190
 Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
 195 200 205
 Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215
 <210> 26
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Antibody heavy chain sequence
 <400> 26
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Asp Arg
 1 5 10 15

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

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

Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu
 225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser

260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285

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

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

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Pro Gly
 450

<210> 27

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Antibody light chain sequence

<400> 27

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

1 5 10 15

 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

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

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

 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210