



등록특허 10-2442736



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월16일
(11) 등록번호 10-2442736
(24) 등록일자 2022년09월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 31/5517* (2006.01)
A61K 31/573 (2021.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 31/5517 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7037482
- (22) 출원일자(국제) 2018년06월14일
심사청구일자 2021년06월11일
- (85) 번역문제출일자 2019년12월18일
- (65) 공개번호 10-2020-0016868
- (43) 공개일자 2020년02월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/065873
- (87) 국제공개번호 WO 2018/229222
국제공개일자 2018년12월20일
- (30) 우선권주장
1709440.0 2017년06월14일 영국(GB)
(뒷면에 계속)

- (56) 선행기술조사문현
 WO2014057117 A1
 WO2016166298 A1
 WO2015052534 A1

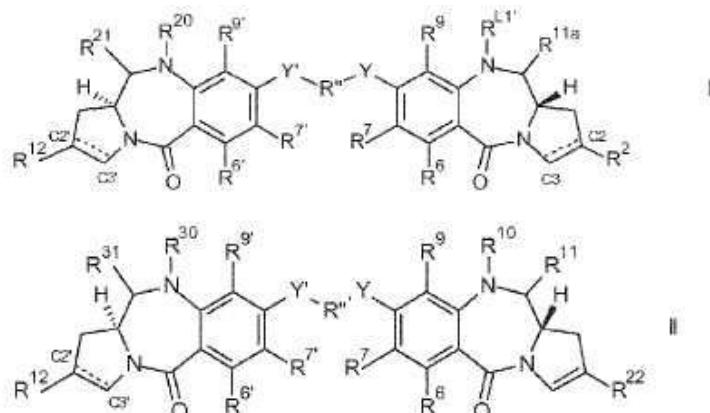
전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 항-CD19 ADC의 투여를 위한 투약량 체제

(57) 요약

본 개시내용은 항체 약물 콘주게이트 (ADC)로 병리 상태, 예컨대 암의 치료에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 CD19에 결합하는 ADC (CD19-ADC)의 투여에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/573 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/6803 (2017.08)
A61K 47/6867 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)

(30) 우선권주장

1709444.2	2017년06월14일	영국(GB)
1710495.1	2017년06월30일	영국(GB)
1710494.4	2017년06월30일	영국(GB)
1720542.8	2017년12월08일	영국(GB)
1720543.6	2017년12월08일	영국(GB)
1802679.9	2018년02월20일	영국(GB)
1808473.1	2018년05월23일	영국(GB)

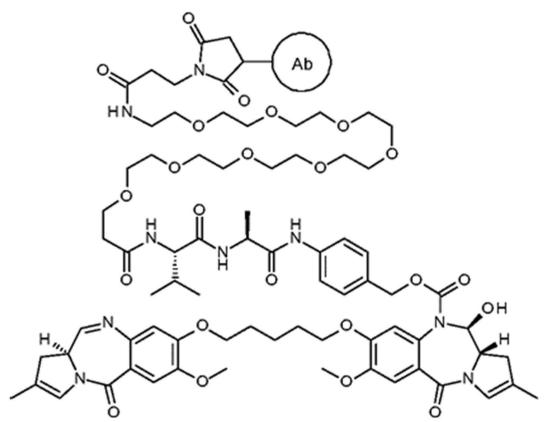
명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 CD19-항체-약물 콘주게이트(ADC)를 포함하는 B-세포 계통 비-호지킨 림프종 치료용 약학 조성물로서, 상기 CD19-ADC는 대상체에게 다수의 치료 주기를 포함하는 투약량 체제에서 투여되며, 상기 CD19-ADC의 용량은 제2 치료 주기 후 감소되고, 상기 CD19-ADC의 감소된 용량은 개시 용량의 50%이며, 각각의 치료 주기는 3 주이고;

상기 CD19-ADC는 하기 화학 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 약학 조성물:



여기서 Ab는 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 포함하는 CD19 항체이며, 약물 대 항체 비(DAR)는 1 내지 8임.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 CD19-ADC의 개시 용량은 투약량 체제 동안 1회 이하 감소되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 CD19-ADC의 개시 용량은 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 또는 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 CD19-ADC의 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 은 2번, 3-주 치료 주기 동안 투여되고, 이어서 주기 2 투여 후 3 주에서 시작하는 후속적인 3-주 주기에 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이 투여되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 B-세포 계통 비-호지킨 림프종은 미만성 큰 B-세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 외투 세포 림프종(MCL), 만성 림프 림프종(CL), 발렌스트롬 거대글로불린혈증, 및 변연부 B-세포 림프종(MZL)에서 선택되는 비-호지킨 림프종인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 대상체는 인간인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 CD19-ADC는 화학치료제와 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 화학치료제는 이브루티닙인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 이브루티닙은 QD 투약량 체제에서 투여되며; 상기 투여된 이브루티닙의 용량은 560mg/일인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 CD19-ADC는 대상체에게 추가 2번, 3-주 치료 주기 동안 투여되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 추가 2번의 CD19-ADC 치료 주기는 대상체가 초기 2번, 3-주 치료 주기의 완료 후 3개월 이내에 완전한 반응(CR)을 달성하지 못한 경우 투여되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 12

제7항에 있어서, 상기 화학치료제는 더발루맙인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 더발루맙의 용량은 1500 mg으로 Q4W 투약량 체제에서 투여되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 14

제7항에 있어서, 상기 화학치료제는 리툭시맙인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 리툭시맙은 Q3W 투약량 체제에서 투여되며; 상기 투여된 리툭시맙의 용량은 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 CD19-ADC는 스테로이드와 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 개시내용은 항체 약물 콘주게이트 (ADC)로 병리 상태, 예컨대 암의 치료에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 CD19에 결합하는 ADC (CD19-ADC)의 투여에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

항체 요법

[0003]

항체 요법은 면역학적 및 혈관신생 장애인, 암이 있는 대상체의 표적화된 치료에 대해 확립되었다 (Carter, P. (2006) *Nature Reviews Immunology* 6:343-357). 세포독성 또는 세포증식억제제, 즉 암의 치료에서 종양 세포를 죽이거나 억제하기 위한 약물의 국소 전달을 위한 항체-약물 콘주게이트 (ADC), 즉 면역접합체의 사용은 종양에 약물 모이어티의 전달, 및 그 안에 세포내 축적을 표적화하고, 반면에 이들 비접합된 약물 제제의 전신 투여는 정상 세포에 대해 허용될 수 없는 수준의 독성을 초래할 수 있다 (Xie et al (2006) *Expert.Opin.Biol.Ther.* 6(3):281-291; Kovtun et al (2006) *Cancer Res.* 66(6):3214-3121; Law et al (2006) *Cancer Res.* 66(4):2328-2337; Wu et al (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) *Current Opin. in Pharmacol.* 5:543-549; Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Trail et al (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614).

[0004]

CD19

[0005]

CD19는 B 세포 분화에서 조기에 발현되고 B 세포가 말단으로 분화하하는 것이 유발될 때까지 발현되는 것을 지속하는 95 kDa 막 수용체이다 (Pezzutto et al. (1987), J. Immunol 138:2793; Tedder et al (1994) *Immunol Today* 15:437). CD19 세포의 도메인은 더 작은 디설파이드-연결된 도메인에 의해 분리된 2개의 C2-유형 면역글로불린 (IG)-유사 도메인을 함유한다. CD19 세포질 도메인은 구조적으로 독특하지만, 인간, 마우스, 및 기니아피그 사이에서 고도로 보존된다 (Fujimoto et al., (1998) *Semin Immunol.* 10:267). CD19는 B-림프구의 세포 표면에서 발견된 단백질 복합체의 일부이다. 본 단백질 복합체는 CD19, CD21 (상보 수용체, 유형 2), CD81 (TAPA-1), 및 CD225 (Leu-13) (Fujimoto, 상동)를 포함한다.

[0006]

CD19는 B 세포에서 막관통 신호의 중요한 조절인자이다. CD19의 세포 표면 밀도에서의 증가 또는 감소는 B 세포 전개 및 기능에 영향을 주어, 질환 예컨대 자가면역 또는 저감마글로불린혈증을 초래한다. CD19 복합체는 B 세포막 상에서 발견된 2개의 별개의 신호 형질도입 복합체의 가교결합을 통해 생체내에서 항원에 대한 B 세포의 반응을 강력하게 한다. 막 IgM 및 CD19와 연관된 2개의 신호 형질도입 복합체는 상이한 기전에 의해 포스포리파제 C (PLC)를 활성화시킨다. CD19 및 B 세포 수용체 가교결합은 PLC를 활성화시키는데 요구된 IgM 분자의 수를 감소시킨다. CD19는 또한 Arc 계열 키나제의 증폭에 대한 특화된 어댑터 단백질로 기능한다 (Hasegawa et al, (2001) *J Immunol* 167:3190).

[0007]

CD19 결합은 (Tedder, 1994, *Immunol. Today* 15:437)에서 발생하는 가교결합의 양에 의존하여 B-세포 활성화

및 증식을 증진 및 억제 둘 모두를 하는 것으로 밝혀졌다. CD19는 B-세포 림프종의 90% 초과로 발현되고 시험관내 및 생체내에서 림프종의 성장에 영향을 주는 것으로 예상되었다.

[0008] 항-CD19 ADC의 치료 용도

예를 들어, 암의 치료에서 항-CD19 항체 (항-CD19-ADC)를 포함하는 항체 약물 콘주게이트의 효능은 개시되어 있다 - 예를 들어, WO2014/057117 및 WO2016/166298 참고한다.

[0010] 연구는 항-CD19 ADC의 효능, 내성, 및 임상 유용성을 더욱 개선하기 위해 지속한다. 이를 위해, 본 발명자들은 항-CD19 ADC의 투여에 대한 임상적으로 유리한 투약량 체제를 확인하였다.

발명의 내용

[0011] 요약

CD19-ADC로 대상체의 치료를 통해, 본 발명자들은 CD19-ADC 치료의 개선된 효능, 효율, 및/또는 내성을 허용하는 투약량 체제를 개발하였다. 흥미롭게, 최적의 치료 효능, 효율, 및/또는 내성을 위해 필요한 파라미터는 조짐 서브셋 사이에서 상이하였다는 것이 밝혀졌다.

[0013] 림프종

[0014] 3-주 치료 주기당 CD19-ADC의 단일 용량을 사용한 재발성 또는 불응성 B-세포 계통 비-호지킨 림프종 (B-NHL)'을 갖는 대상체 집단의 치료 동안, 본 발명자들은 매 3주마다 반복적인 투약은 잘 용인되지 않았거나 또는 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 더 높은 용량을 필요했다:

[0015] - 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 치료된 6명의 반응한 환자 중 (4명 완전한 차도, 2명 부분적인 차도), 4명은 유해 사례에 기인하여 치료 동안 (3 내지 7 치료 주기) 적어도 1회 용량 지연을 요구하였고 2명은 치료가 중단되었다.

[0016] - 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 치료된 3명의 환자 중 부작용이 용량 지연을 필요로 하기 전에 CD19-ADC의 2 내지 3 치료 주기를 받았다. 독성은 느리게 해결되었기 때문에 지연은 결국 연구로부터 배제를 초래했다.

[0017] - 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 치료된 6명의 환자 중, 5명은 완전한 반응을 획득하였고 다른 하나는 부분적인 반응을 획득하였다. 그러나, 모든 환자는 제2 또는 제3 치료 주기의 종단에서 독성의 일부 증거가 있었다.

[0018] 또한, 약동학적 연구는 CD19 ADC가 각각의 3-주 치료 주기의 종단에서 상대적으로 높은 수준으로, 또는 더욱이 각각의 치료 주기로 서서히 증가하는 최저치를 가져 혈류로부터 빠르게 제거되지 않는다는 것을 나타낸다.

[0019] 따라서, 본 발명자들은 CD19-ADC의 용량을 테이퍼링하는 것 및/또는 각각의 치료 주기의 길이를 증가시키는 것은 CD19-ADC 축적을 감소시키는 것을 통해 장기간 내성을 최대화하면서 효능을 제공하도록 CD19-ADC에 대한 합리적인 노출을 제공함에 의해 림프종 대상체의 더 효과적인 장기간 치료를 허용할 것이라는 것을 추론했다.

[0020] 따라서, 본 개시내용의 주제의 일부는 증식성 질환을 치료하기 위한 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제에서의 CD19-ADC의 사용에 관한 것이다. 이를 테이퍼링된 및/또는 연장된 체제는 감소된 독성 및 부작용, 그리고 알려진 투약량 체제의 부작용에 불내성인 대상체를 포함하도록 치료될 수 있는 모집단의 결과적인 팽창을 포함하여 광범위한 임상 이득과 연관되는 것으로 기대된다.

[0021] 바람직하게는, 여기에 기재된 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제는 증식성 질환이 림프종인 경우 이용된다. 예를 들어, 증식성 질환은 비-호지킨 림프종, 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 밸덴스트롬 마이크로글로불린증, 베켓 림프종, 및 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)일 수 있다.

[0022] -----

[0023] 제1 양태에서 본 개시내용은 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 대상체에게 CD19-ADC를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 CD19-ADC는 상기 대상체에게 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 투여된다.

[0024] CD19-ADC는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 ADCx19일 수 있다.

[0025] -----

[0026] 용어 "테이퍼링된 투약량 체제"는 제1 치료 주기에서 투여된 CD19-ADC의 총용량 (여기서 이후 일명 "개시 용

량")이 하나 이상의 후속적인 치료 주기에서 투여된 CD19-ADC의 총용량보다 큰 투약량 체제를 기술하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 테이퍼링된 투약량 체제는 개시 용량이 각각의 후속적인 치료 주기에서 투여된 총용량과 동일한 일정한 투약 체제와 대비된다 (하기 표 1에서 '일정한' 참고).

- [0027] 일부 경우에, 투여된 용량은 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득할 경우 (즉 SD 또는 더 나은 반응, 예컨대 PR 또는 CR)에만 감소된다.
- [0028] 바람직하게는 개시 용량은 대상체의 치료 동안 1회 이하 감소된다. 이들 경우에 용량 감소 후 총용량은 여기서 이후 일명 "감소된 용량"으로 된다.
- [0029] 일부 경우에 용량은 제1 치료 주기 후 감소된다. 즉, 개시 용량은 제1 치료 주기에서 투여되고 감소된 용량은 제2 및 후속적인 치료 주기에서 투여된다. 표 1에서 투약 체제 '테이퍼 6'은 이러한 투약 체제의 예이다.
- [0030] 일부 경우에 용량은 제2 치료 주기 후 감소된다. 즉, 개시 용량은 각각의 제1 및 제2 치료 주기에서 투여되고 감소된 용량은 각각의 제3 및 후속적인 치료 주기에서 투여된다. 표 1의 투약 체제 '테이퍼 3', '테이퍼 4', '테이퍼 5', 및 '테이퍼 7'은 이러한 투약 체제의 예이다.
- [0031] 일부 경우에 개시 용량은 적어도 $120 \mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 적어도 $150 \mu\text{g}/\text{kg}$, 예컨대 적어도 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 120 , 150 , 또는 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 개시 용량의 약 50%이다. 일부 경우에 감소된 용량은 약 $60 \mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 약 $75 \mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ 이고 감소된 용량은 약 $60 \mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 140 내지 $160 \mu\text{g}/\text{kg}$ 이고 감소된 용량은 약 70 내지 $80 \mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 $150 \mu\text{g}/\text{kg}$ 이고 감소된 용량은 약 $75 \mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.
- [0032] 일부 경우에 각각의 치료 주기의 길이는 3 주이다.
- [0033] 일부 경우에 각각의 치료 주기의 길이는 6 주이다.
- [0034] -----
- [0035] 용어 "연장된 투약량 체제"는 제1 치료 주기의 길이 (여기서 이후 일명 "개시 길이")가 하나 이상의 후속적인 치료 주기의 길이 보다 더 짧은 투약량 체제를 기술하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 연장된 투약량 체제는 개시 길이가 각각의 후속적인 치료 주기의 길이와 동일한 일정한 투약 체제와 대비된다 (하기 표 2에서 '일정한' 참고).
- [0036] 일부 경우에, 치료 주기 길이는 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득한 경우에만 증가된다.
- [0037] 바람직하게는 치료 주기 길이는 대상체의 치료 동안 1회 이하 증가된다. 이들 경우에 길이 증가 후 치료 주기 길이는 여기서 이후 일명 "증가된 길이"로 된다.
- [0038] 일부 경우에 주기 길이는 제1 치료 주기 후 증가된다. 즉, 제1 치료 주기는 개시 길이이고 각각의 제2 및 후속적인 치료 주기는 증가된 길이이다. 표 2에서 투약 체제 '긴(long) 4'는 이러한 투약 체제의 예이다.
- [0039] 일부 경우에 주기 길이는 제2 치료 주기 후 증가된다. 즉, 각각의 제1 및 제2 치료 주기는 개시 길이이고, 각각의 제3 및 후속적인 치료 주기는 증가된 길이이다. 표 2에서 투약 체제 '긴 3'은 이러한 투약 체제의 예이다.
- [0040] 일부 경우에 개시 길이는 3 주이다. 일부 경우에 증가된 길이는 6 주이다.
- [0041] -----
- [0042] 바람직하게는, 테이퍼링된 및 연장된 투약량 체제에서 대상체의 치료 동안 개시 용량은 1회 이하 감소되고 치료 주기 길이는 1회 이하 증가된다.
- [0043] 일부 경우에, 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득한 경우에만 투여된 용량은 감소되고/되거나 주기 길이는 증가된다.
- [0044] 일부 경우에 용량 감소 및 길이 증가는 제2 치료 주기 후에 이루어 진다. 즉, 각각의 제1 및 제2 치료 주기는 개시 용량 및 개시 길이를 가지고, 그리고 각각의 제3 및 후속적인 치료 주기는 감소된 용량 및 증가된 길이를 가진다.
- [0045] 일부 경우에 개시 용량은 적어도 $120 \mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 적어도 $150 \mu\text{g}/\text{kg}$, 예컨대 적어도

200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 120, 150, 또는 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 길이는 3 주이고 증가된 길이는 6 주이다. 일부 경우에 개시 용량 및 개시 길이는 각각 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 3 주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 6 주이다. 일부 경우에 개시 용량 및 개시 길이는 각각 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 3 주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 6 주이다. 일부 경우에 개시 용량 및 개시 길이는 각각 약 140 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 3주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 70 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 3주이다. 일부 경우에 개시 용량 및 개시 길이는 각각 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 3주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 3주이다.

[0046]

상기 대상체는 인간일 수 있다.

[0048]

상기 대상체는 암을 가질 수 있거나, 또는 암이 있는 것으로 결정되었을 수 있다. 상기 대상체는 CD19+ 암 또는 CD19+ 종양-연관된 비-종양 세포, 예컨대 CD19+ 침윤하는 세포를 가질 수 있거나, 또는 가지는 것으로 결정되었을 수 있다.

[0049]

바람직하게는, 여기에 기재된 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제는 대상체가 림프종을 가지거나 갖는 것으로 의심되거나 또는 있는 것으로 진단된 경우 이용된다. 예를 들어, 상기 대상체는 비-호지킨 림프종, 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 발렌스트롬 마이크로글로불린증, 버켓 림프종, 및 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)을 가질 수 있거나 또는 갖는 것으로 의심될 수 있거나 또는 있는 것으로 진단되었을 수 있다.

[0050]

다른, 덜-바람직한 구현예에서, 상기 대상체는 백혈병 예컨대 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 및 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 예컨대 필라델피아 염색체-양성 ALL (Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL (Ph-ALL)을 가질 수 있거나 또는 갖는 것으로 의심될 수 있거나 또는 있는 것으로 진단되었을 수 있다.

[0051]

증식성 질환은 저항성, 재발성 또는 불응성일 수 있다.

[0052]

상기 대상체는 재발성 또는 불응성 B-세포 계통 비-호지킨 림프종 (B-NHL)을 가질 수 있거나, 또는 가지는 것으로 결정되었을 수 있다.

[0053]

일부 경우에 상기 대상체는 CD19-ADC로 치료 시작 이전에 증식성 질환을 갖는 것으로 진단되었다.

[0054]

일부 경우에 본 방법은 추가로 CD19-ADC와 조합하여 제2 항암 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0055]

구체적으로 구상된 조합은 하기를 포함한다:이브루티닙과 함께 CD19-ADC, 더발루맙과 함께 CD19-ADC, 리툭시맙과 함께 CD19-ADC, 사이타라빈과 함께 CD19-ADC, 및 리툭시맙 및 사이타라빈과 함께 CD19-ADC.

[0056]

일부 경우에 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에 비교될 때 치료 독성 또는 부작용을 감소시킨다.

[0057]

일부 경우에 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에 비교될 때 치료 효능을 증가시킨다.

[0058]

일부 경우에 CD19-ADC는 정맥내로 투여된다.

[0059]

[0060]

제2 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 CD19-ADC의 투여와 연관된 독성 및/또는 부작용을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 CD19-ADC를 투여하는 것을 포함한다.

[0061]

[0062]

제3 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 CD19-ADC의 투여와 연관된 치료 효능을 증가시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 CD19-ADC를 투여하는 것을 포함한다.

[0063]

- [0064] 제4 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제에 의한 치료를 위한 대상체를 선택하는 방법을 제공하고, 이 선택 방법은 관심 있는 조직에서 CD19를 발현하는 치료 대상체에 대해 선택하는 것을 포함한다.
- [0065] -----
- [0066] 제5 양태에서, 본 개시내용은 CD19-ADC가 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 투여되어야 한다는 것을 알리는 표지 또는 삽입물과 조합하여 본 명세서에서 기재된 바와 같이 CD19-ADC를 포함하는 포장된 의약품을 제공한다.
- [0067] 개시내용은 또한 하기를 포함하는 키트를 제공한다:
- [0068] CD19-ADC를 포함하는 제1 약제; 및, 선택적으로,
- [0069] 본 명세서에서 기재된 바와 같이 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 CD19-ADC의 투여에 대한 지침을 포함하는 포장 삽입물 또는 표지.
- [0070] -----
- [0071] 제6 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 치료 방법에서 사용하기 위한 본 명세서에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC를 제공한다.
- [0072] -----
- [0073] 제7 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 치료 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에 본 명세서에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC의 사용을 제공한다.
- [0074] -----
- [0075] 백혈병
- [0076] 3-주 치료 주기당 단일 용량의 CD19-ADC를 사용하여 재발성 또는 불응성 급성 림프아구성 백혈병 (ALL)이 있는 인간 대상체 집단의 치료 동안, 본 발명자들 대부분의 환자의 경우, 측정된 혈장 ADC 농도가 정량화의 하한 근처에 있었고 약동학 (PK) 파라미터는 식별될 수 없었다는 것을 인지했다. 이들 환자에서, 신속한 약물 청소능은 초기 시간 경과에서 명백하였다. 이 관찰은 완전한 회복 (CR)을 달성한 다수의 환자가 혈장으로부터 ADC의 느린 청소능을 보여준 관찰과 연계하여 치료 주기 2에 의해 분명하였다.
- [0077] 따라서, 본 발명자들은 CD19-ADC 치료의 효능을 개선시키기 위해 변경된 투약량 체제를 찾았다. CD19+ 증식성 질환의 수많은 상이한 마우스 이종이식 모델로부터 수집된 데이터는 치료 주기의 1일째에 단일 용량으로 CD19-ADC의 투여가 효과적인 치료로 이어졌고, 일련의 더 작은 부분적인 용량으로 AD19-ADC의 동일한 총용량의 투여는 더 높은 사망률 수준을 초래한다는 것을 나타냈다 (도 2 및 3 참고).
- [0078] 그럼에도 불구하고, 본 발명자들은 CD19-ADC의 용량을 분별화하고 치료 주기 전체에 걸쳐 보다 규칙적인 간격으로 투여하는 것이 다음을 허용할 것이라고 추론했다: (1) 치료 주기 전반에 걸쳐 유지된 보다 일관된, 효과적인 ADC 노출의 정도, 및 (2) 더 높은 총용량을 사용이지만 줄어든 피크 수준을 가지고, 따라서 피크 노출 수준과 연관된 독성 감소.
- [0079] 이론에 의해 구속되기를 바라지 않으면서, 이러한 분별된 투약량 체제의 사용은 순환하는 골수아세포의 신속한 생산이 CD19-ADC에 대한 항원성 싱크로서 작용하는 질환 예컨대 급성 백혈병에서 잠재적으로 특히 유리하다. 이것은 백혈병이 있는 대상체의 일부 다른 치료에서 분별된 투약량 체제의 탐구 또는 채택과 일치한다 (Frey F, et al. Abstract 7002. Presented at: ASCO Annual Meeting; June 3-7, 2016; Chicago; Aue G, et al. Haematologica February 2010 95:329-332; Taksin A, et al. Leukemias (2007) 21, 66-71. Published online 19 October 2006).
- [0080] 따라서, 본 개시내용의 주제의 일부는 증식성 질환, 특히 백혈병을 치료하기 위해 분별된 투약량 체제로 CD19-ADC의 사용에 관한 것이다. 이들 분별된 체제는 개선된 효능, 감소된 독성 및 부작용, 그리고 알려진 투약량 체제의 보다 큰 부작용에 불내성인 대상체를 포함하도록 치료될 수 있는 모집단의 결과적인 팽창을 포함하여 광범위한 임상 이득과 연관되는 것으로 기대된다.
- [0081] 바람직하게는, 여기에 기재된 분별된 투약량 체제는 증식성 질환이 백혈병, 예컨대 모발 세포 백혈병 (HCL), 모

발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 및 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 예컨대 필라델피아 염색체-양성 ALL (Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL (Ph-ALL)인 경우 이용된다.

[0082]

제8 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 대상체에게 CD19-ADC를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 CD19-ADC는 상기 대상체에게 분별된 투약량 체제로 투여된다.

[0084]

CD19-ADC는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 ADCx19일 수 있다.

[0085]

용어 "분별된 투약량 체제"는 치료 주기 동안 투여된 CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 일련의 2 또는 그 초과의 부분적인 용량으로 투여되는 투약량 체제를 기술하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 용어 '부분적인 용량'은 치료 주기에서 투여되어 지는 ADC의 총용량의 분획인 ADC의 용량을 나타내기 위해 본 명세서에서 사용된다. 치료 주기에서 전달된 모든 부분적인 용량의 합은 총용량과 동등하다. 분별된 투약량 체제는 치료 주기에서 투여된 CD19-ADC의 총용량이 치료 주기의 개시에서 단일 용량으로 투여된 '단일-용량' 투약 체제와 대비된다.

[0086]

바람직하게는 CD19-ADC의 총용량은 치료 주기 전반에 걸쳐 규칙적으로 이격된 동등한 크기의 부분적인 용량으로 투여된다. 대상체에 대한 주당 1회 투여가 특히 바람직하다. 일부 경우에 CD19-ADC의 총용량은 1주 1회 투여된 부분적인 용량으로, 3개의 동등한 부분적인 용량에서 3 주 치료 주기에 걸쳐 투여된다. 예를 들어, 3 주 치료 주기 중 1, 8, 및 15 일째에 부분적인 용량의 투여로 된다. 분별된 투약량 체제의 추가의 특징이 본 명세서에서 논의된다.

[0087]

상기 대상체는 인간일 수 있다. 상기 대상체는 암을 가질 수 있거나, 또는 암이 있는 것으로 결정되었을 수 있다. 상기 대상체는 CD19+ 암 또는 CD19+ 종양-연관된 비-종양 세포, 예컨대 CD19+ 침윤하는 세포를 가질 수 있거나, 또는 가지는 것으로 결정되었을 수 있다.

[0088]

바람직하게는, 여기에 기재된 분별된 투약량 체제는 대상체가 백혈병을 가지거나 갖는 것으로 의심되거나 또는 있는 것으로 진단된 경우 이용된다. 예를 들어, 상기 대상체는 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 및 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 예컨대 필라델피아 염색체-양성 ALL (Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL (Ph-ALL)을 가질 수 있거나 또는 갖는 것으로 의심될 수 있거나 또는 있는 것으로 진단되었을 수 있다.

[0089]

다른, 덜-바람직한 구현예에서, 상기 대상체는 림프종을 가질 수 있거나 또는 갖는 것으로 의심될 수 있거나 또는 있는 것으로 진단되었을 수 있다. 예를 들어, 비-호지킨 림프종, 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 발텐스트롬 마이크로글로불린증, 베켓 림프종, 및 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)을 가짐.

[0090]

증식성 질환은 저항성, 재발성 또는 불응성일 수 있다

[0091]

상기 대상체는 재발성 또는 불응성 B-세포 계통 급성 림프아구성 백혈병 (B-ALL)을 가질 수 있거나, 또는 가지는 것으로 결정되었을 수 있다.

[0092]

일부 경우에 상기 대상체는 CD19-ADC로 치료 시작 이전에 증식성 질환을 갖는 것으로 진단되었다.

[0093]

일부 경우에 본 방법은 추가로 CD19-ADC와 조합하여 제2 항암 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0094]

일부 경우에 단편적인 투약량 체제는 치료 주기 체제당 단일 용량에 비교할 때 치료 독성 또는 부작용을 감소시킨다.

[0095]

일부 경우에 단편적인 투약량 체제는 치료 주기 체제당 단일 용량에 비교할 때 치료 효능을 증가시킨다.

[0096]

일부 경우에 CD19-ADC는 정맥내로 투여된다.

[0097]

제9 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 CD19-ADC의 투여와 연관된 독성 및/또는 부작용을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 분별된 투약량 체제로 CD19-ADC를 투여하는 것을 포함한다.

[0099]

제10 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 CD19-ADC의 투여와 연관된 치료 효능을 증가시키는 방법을 제공하고,

상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 분별된 투약량 체제로 CD19-ADC를 투여하는 것을 포함한다.

[0101]

제11 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 분별된 투약량 체제에 의한 치료를 위한 대상체를 선택하는 방법을 제공하고, 이 선택 방법은 관심 있는 조직에서 CD19를 발현하는 치료 대상체에 대해 선택하는 것을 포함한다.

[0103]

제12 양태에서, 본 개시내용은 CD19-ADC가 분별된 투약량 체제로 투여되어야 한다는 것을 알리는 표지 또는 삽입물과 조합하여 본 명세서에서 기재된 바와 같이 CD19-ADC를 포함하는 포장된 의약품을 제공한다.

[0105]

개시내용은 또한 하기를 포함하는 키트를 제공한다:

[0106]

CD19-ADC를 포함하는 제1 약제; 및, 선택적으로,

[0107]

본 명세서에서 기재된 바와 같이 분별된 투약량 체제로 CD19-ADC의 투여에 대한 지침을 포함하는 포장 삽입물 또는 표지.

[0108]

제13 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 치료 방법에 사용하기 위한 본 명세서에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC를 제공한다.

[0110]

제14 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 치료 방법에 사용하기 위한 약제의 제조에 본 명세서에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC의 사용을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0112]

개시내용의 원리를 예시하는 구현예 및 실현은 하기의 수반되는 도면과 관련하여 이제 논의될 것이다:

도 1.

서열

도 2.

피하 Ramos-e222 모델 - 젖과 이종이식

도 3.

NALM-6 종양 세포 접종 모델 - 젖과 이종이식

도 4.

환자 및 용량에 의한 총 항체 및 ADCx19 농도 대 시간 (주기 1)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0113]

이하에 더 상세히 기재된 바와 같이, 본 발명자들 림프종의 치료를 위해 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 투여될 때 본 명세서에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC는 ADC가 일정한 투약량 크기 및 치료 주기 길이를 갖는 체제로 투여될 때 관측된 것에 비교하여 개선된 효능 및/또는 감소된 독성을 가졌다는 것을 추론했다.

[0114]

따라서, 제1 양태에서 본 개시내용은 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 대상체에게 CD19-ADC를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 CD19-ADC는 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 상기 대상체에게 투여된다.

[0115]

또한, 본 발명자들은 백혈병의 치료를 위해 분별된 투약량 체제로 투여될 때 본 명세서에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC는 ADC의 동등량이 단일 용량으로 투여될 때 관측된 것에 비교하여 개선된 효능 및/또는 감소된 독성을 가졌다는 것을 추론했다.

[0116]

따라서, 제8 양태에서 본 개시내용은 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 대상체

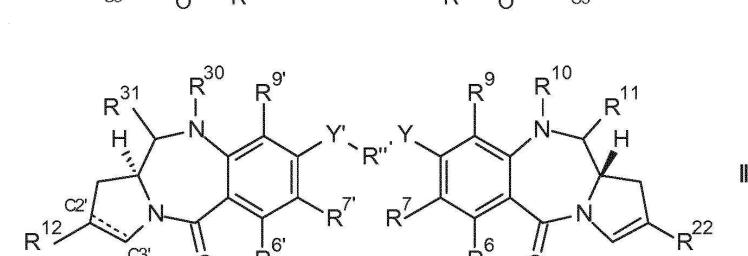
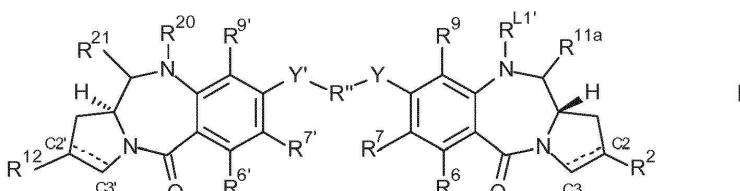
에게 CD19-ADC를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 CD19-ADC는 분별된 투약량 체제로 상기 대상체에게 투여된다.

[0117] 이를 발견은 이러한 CD19-ADC에 대한 추가의 유용성을 제공하며, 예를 들어 CD19-ADC 독성에 대한 고조된 민감성이 있는 환자 그룹 또는 효과적인 치료를 위해 더 많은 용량의 CD19-ADC를 요구하는 환자 그룹과 관련하여 사용하기 위한 새로운 치료적 상황을 암시한다.

[0118] 항-CD19 ADC

[0119] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "CD19-ADC"는 항체 성분이 항-CD19 항체인 ADC를 지칭한다. 용어 "PBD-ADC"는 약물 성분이 피롤로벤조디아제핀 (PBD) 탄두인 ADC를 지칭한다. 용어 "항-CD19-ADC"는 항체 성분이 항-CD19 항체이고, 약물 성분이 PBD 탄두인 ADC를 지칭한다.

[0120] ADC는 식 L - (D^L)_p의 콘주게이트를 포함할 수 있고, 여기서 D^L는 식 I 또는 II의 것이다:



[0121] [0122]

[0123] 식 중:

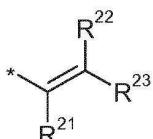
[0124] L은 CD19에 결합하는 항체인 항체 (Ab)이고;

[0125] C2'과 C3' 사이에 이중 결합이 존재하는 경우, R¹²는 하기로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0126] (ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 헤테로사이클릴 및 비스-옥시-C₁₋₃ 알킬렌을 포함하는 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, C₅₋₁₀ 아릴 기;

[0127] (ib) C₁₋₅ 포화된 지방족 알킬;

[0128] (ic) C₃₋₆ 포화된 사이클로알킬;



[0129] (id) 식 중 각각의 R²¹, R²² 및 R²³은 H, C₁₋₃ 포화된 알킬, C₂₋₃ 알케닐, C₂₋₃ 알키닐 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R¹² 기 내의 탄소 원자의 총수는 5 이하이고;

[0130] (ie) 식 중 R^{25a} 및 R^{25b} 중 하나는 H이고 다른 것은 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오페닐로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

[0131] (if) 식 중 R²⁴은 H; C₁₋₃ 포화된 알킬; C₂₋₃ 알케닐; C₂₋₃ 알키닐; 사이클로프로필; 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오페닐로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고;

[0132] C2'과 C3' 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,

[0133]  R¹²는 R^{26b}이고, 여기서 R^{26a} 및 R^{26b}은 H, F, C₁₋₄ 포화된 알킬, C₂₋₃ 알케닐로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬 및 알케닐 기는 C₁₋₄ 알킬 아미도 및 C₁₋₄ 알킬 에스테르로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는, R^{26a} 및 R^{26b} 중 하나가 H일 때, 다른 것은 니트릴 및 C₁₋₄ 알킬 에스테르로부터 선택되며;

[0134] R⁶ 및 R⁹는 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', 니트로, Me₃Sn 및 할로로부터 독립적으로 선택되며;

[0135] 여기서 R 및 R'는 선택적으로 치환된 C₁₋₁₂ 알킬, C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴 및 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 독립적으로 선택되며;

[0136] R⁷은 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NHRR', 니트로, Me₃Sn 및 할로로부터 선택되며;

[0137] R"는 C₃₋₁₂ 알킬렌 기이며, 사슬은 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 O, S, NR^{N2} (여기서 R^{N2}은 H 또는 C₁₋₄ 알킬임), 및/또는 방향족 고리, 예를 들어 벤젠 또는 피리딘에 의해 차단될 수 있으며;

[0138] Y 및 Y'는 O, S, 또는 NH로부터 선택되고;

[0139] R^{6'}, R^{7'}, R^{9'}는 각각 R⁶, R⁷ 및 R⁹와 동일한 기로부터 선택되고;

[0140] [식 I]

[0141] R^{L1'}는 항체 (Ab)에 대해 연결을 위한 링커이고;

[0142] R^{11a}는 OH, 또는 OR^A로부터 선택되고, 여기서 R^A는 C₁₋₄ 알킬, 및 SO₂M이고, 여기서 z는 2 또는 3이고 M은 1가의 약제학적으로 허용가능한 양이온이고;

[0143] R²⁰ 및 R²¹은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

[0144] R²⁰은 H 및 R^C로부터 선택되고, 여기서 R^C는 캡핑 기이고;

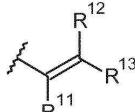
[0145] R²¹은 OH, 또는 OR^A 및 SO₂M으로부터 선택되고;

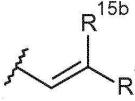
[0146] C2와 C3 사이에 단일 결합이 존재하는 경우, R²은 하기로 구성된 군으로부터 선택되고:

[0147] (ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 헤테로사이클릴 및 비스-옥시-C₁₋₃ 알킬렌을 포함하는 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, C₅₋₁₀ 아릴 기;

[0148] (ib) C₁₋₅ 포화된 지방족 알킬;

[0149] (ic) C₃₋₆ 포화된 사이클로알킬;

[0150] (id)  , 식 중 각각의 R¹¹, R¹² 및 R¹³은 H, C₁₋₃ 포화된 알킬, C₂₋₃ 알케닐, C₂₋₃ 알키닐 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R² 기 내의 탄소 원자의 총수는 5 이하이고;

[0151] (ie)  , 식 중 R^{15a} 및 R^{15b} 중 하나는 H이고 페닐로부터 선택되며, 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피

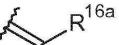
리딜; 및 티오페닐로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고; 및



[0152] (if) R^{14} , 여기서 R^{14} 는 H; C_{1-3} 포화된 알킬; C_{2-3} 알케닐; C_{2-3} 알키닐; 사이클로프로필; 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오페닐로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고;

[0153]

C_2 와 C_3 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,



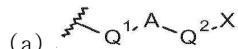
[0154] R^2 는 이며, 여기서 R^{16a} 및 R^{16b} 은 H, F, C_{1-4} 포화된 알킬, C_{2-3} 알케닐로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬 및 알케닐 기는 C_{1-4} 알킬 아미도 및 C_{1-4} 알킬 에스테르로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는, R^{16a} 및 R^{16b} 중 하나가 H일 때, 다른 것은 니트릴 및 C_{1-4} 알킬 에스테르로부터 선택되며;

[0155]

[식 II]

[0156]

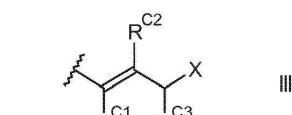
R^{22} 는 식 IIIa, 식 IIIb 또는 식 IIIc의 것이며:



[0158] 여기서 A는 C_{5-7} 아릴 기, 및 하기 중 어느 하나임:

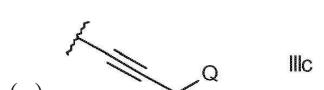
[0159] (i) Q^1 은 단일 결합이고, Q^2 는 단일 결합 및 $-Z-(CH_2)_n-$ 로부터 선택되며, 여기서 Z는 단일 결합, O, S 및 NH로부터 선택되고, n은 1 내지 3이거나; 또는

[0160] (ii) Q^1 은 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ 이고, 그리고 Q^2 는 단일 결합이고;



[0161] 여기서;

[0163] R^{C1} , R^{C2} 및 R^{C3} 은 H 및 비치환된 C_{1-2} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;



[0165] 여기서 Q는 $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$ 및 $NR^N-R^{L2'}$ 로부터 선택되고, R^N 은 H, 메틸 및 에틸로부터 선택되며,

[0166] X는 $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$, $CO_2-R^{L2'}$, $CO-R^{L2'}$, $NH-C(=O)-R^{L2'}$, $NHNH-R^{L2'}$, $CONHNH-R^{L2'}$,

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

[0167] $R^{L2'}$ 는 항체 (Ab)에 대해 연결을 위한 링커이고;

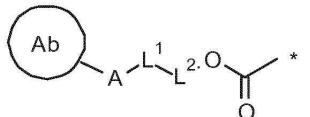
[0168] R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

[0169] R^{10} 은 H이고 R^{11} 은 OH, OR^A 및 SO_2M 로부터 선택됨;

[0170] R^{30} 및 R^{31} 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

[0171] R^{30} 은 H이고 R^{31} 은 OH, OR^A 및 SO_2M 로부터 선택된다.

[0172] 일부 구현예에서 $L-R^{L1'}$ 또는 $L-R^{L2'}$ 은 하기 기이다:



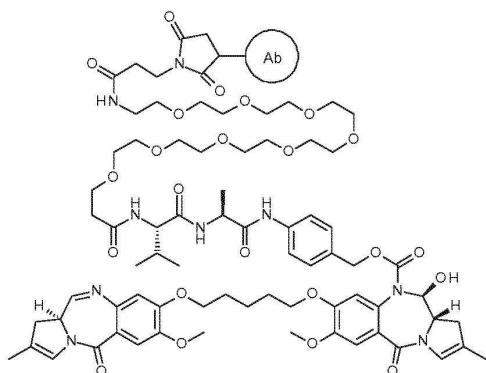
[0173]

[0174] 여기서 별표는 PBD에 대한 부착점을 나타내고, Ab는 항체이고, L^1 은 절단가능 링커이고, A는 항체에 L^1 을 연결하는 연결기이고, L^2 는 공유결합이거나 또는 $-OC(=O)-$ 과 함께 자기-희생 링커를 형성한다.

[0175] 이들 구현예들 중 일부에서, L^1 은 효소 절단가능하다.

[0176] 이러한 ADC가 CD19 발현 암의 치료에 유용하다는 것이 이전에 밝혀졌다 (하기 참고; 예를 들어, 본 명세서에서 전체적으로 참고로 편입된, WO2014/057117).

[0177] 용어 항-CD19-ADC는 WO2014/057117에 기재된 임의의 구현예를 포함할 수 있다. 특히, 바람직한 구현예에서 ADC는 하기 화학 구조를 가질 수 있다:



[0178]

여기서 Ab는 CD19 항체이고, DAR은 1 내지 8이다.

[0179] 항체는 서열번호 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 중 임의의 하나에 따른 서열을 갖는 VH 도메인을 포함할 수 있으며, 선택적으로 서열번호 7, 8, 9, 10, 11 또는 12 중 임의의 하나에 따른 서열을 갖는 VL 도메인을 추가로 포함한다.

[0180]

일부 양태에서 항-CD19-ADC에서 항체 성분은 하기를 포함하는 항체이다: VH 및 VL 도메인으로 각각 하기의 서열을 가짐: 서열번호 1 및 서열번호 7, 서열번호 2 및 서열번호 8, 서열번호 3 및 서열번호 9, 서열번호 4 및 서열번호 10, 서열번호 5 및 서열번호 11, 또는 서열번호 6 및 서열번호 12.

[0181]

바람직한 구현예에서 본 항체는 서열번호 2에 따른 서열을 갖는 VH 도메인을 포함한다. 바람직한 구현예에서 본 항체는 서열번호 8에 따른 서열을 갖는 VL 도메인을 포함한다.

[0182]

바람직한 구현예에서 본 항체는 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하고, 상기 VH 및 도메인은 서열번호 2의 서열을 가지고 상기 VL 도메인은 서열번호 8의 서열을 가진다.

[0183]

VH 및 VL 도메인(들)은 CD19에 결합하는 항체 항원 결합 부위를 형성하기 위해 쌍을 이룰 수 있다.

[0184]

일부 구현예에서 본 항체는 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 온전한 항체이고, 상기 VH 및 VL 도메인은 서열번호 2 및 서열번호 8의 서열을 가진다.

[0185]

일부 구현예에서 본 항체는 하기를 포함하는 항체이다: 서열번호 13의 서열을 갖는 중쇄 및 서열번호 14의 서열을 갖는 경쇄.

[0186]

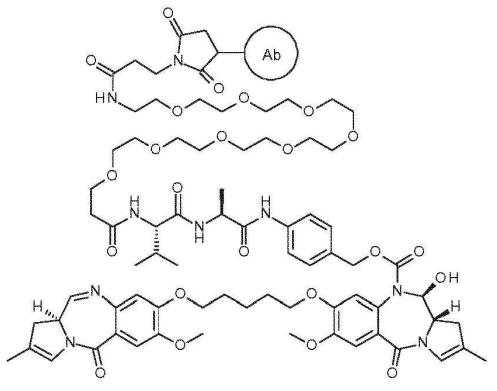
일부 구현예에서 본 항체는 완전 인간 단클론성 IgG1 항체, 바람직하게는 IgG1, κ이다.

- [0187] 일부 구현예에서 본 항체는 WO2014/057117에 기재된 RB4v1.2 항체이다.
- [0188] 일 양태에서 본 항체는 아래에 기재된 바와 같이 변형된 (또는 추가로 변형된) 본 명세서에서 기재된 바와 같은 항체이다. 일부 구현예에서 본 항체는 본 명세서에 개시된 항체의 인간화된, 탈면역화된 또는 재표면화된 버전이다.
- [0189] 본 개시내용의 양태로 사용하기 위한 가장 바람직한 항-CD19-ADC는 아래 본 명세서에서 기재된 바와 같은 ADCX19이다.

ADCX19

[0191] ADCX19는 절단가능 링커를 통해 피롤로벤조디아제핀 (PBD) 탄두에 부착된 인간 CD19에 대한 인간화된 항체로 구성된 항체 약물 콘주케이트이다. ADCX19의 작용 기전은 CD19 결합에 좌우된다. CD19 특이적 항체는 항체 약물 콘주케이트 (ADC)가 CD19를 발현하는 세포를 표적화하게 한다. 결합에 의해, ADC는 내재화되어 리소좀으로 수송되고, 여기서 프로테아제 감수성 링커는 절단되고 유리 PBD 이량체가 표적 세포 내부로 방출된다. 방출된 PBD 이량체는 RNA 중합효소의 직접적인 억제 또는 연관된 전사 인자의 상호작용의 억제 중 어느 하나에 기인한 서열-선택적 방식으로 전사를 억제한다. PBD 이량체는 DNA 이중 나선을 뒤틀리지 않게 하고 뉴클레오타이드 절개 치료 인자에 의해 인식되지 않는 공유 가교결합을 생성하여, 더 긴 효과적인 기간을 허용한다 (Hartley 2011). 이들 DNA 가교결합은 DNA 복제 포크가 이들에 도달할 때 가닥 절단을 야기하여, 세포자멸사 유도를 초래한다.

[0192] 이것은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0193]

[0194] Ab는 항체 RB4v1.2를 나타낸다 (각각 VH 및 VL 서열 서열번호 2 및 서열번호 8을 갖는 항체). 이것은 WO2014/057117 (RB4v1.2-E)에서 기재된 바와 같이 합성되고 전형적으로 $2 +/ - 0.3$ 의 DAR (약물 대 항체 비)를 갖는다.

CD19 결합

[0196] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "CD19에 결합한다"는 것은 항체가 비-특이적 파트너 예컨대 소파 혈청 일부만 보다 더 높은 친화도로 CD19에 결합하는 것을 의미하기 위해 사용된다 (BSA, 유전자은행 수탁 번호 CAA76847, 버전 번호 CAA76847.1 GI:3336842, 기록 업데이트 일자: 2011년 1월 7일, 오후 02:30). 일부 구현예에서 본 항체는 생리적 형태에서 측정될 때 BSA에 대한 항체의 결합 상수보다 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10^4 , 10^5 또는 10^6 -배 더 높은 결합 상수 (Ka)로 CD19에 결합한다. 본 개시내용의 항체는 고친화도로 CD19에 결합할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서 항체는 약 10^{-6} M, 예컨대 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} 또는 10^{-14} 이하의 KD로 CD19에 결합할 수 있다.

[0197] 일부 구현예에서, CD19 폴리펩타이드는 하기의 것에 상응한다: 유전자은행 수탁 번호 NP_001171569, 버전 번호 NP_001171569.1 GI:296010921, 기록 업데이트 일자: 2012년 9월 10일 오전 12:43. 일부 구현예에서, CD19 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산은 하기의 것에 상응한다: 유전자은행 수탁 번호 NM_001178098, 버전 번호 NM_001178098.1 GI:296010920, 기록 업데이트 일자: 2012년 9월 10일 오전 12:43. 일부 구현예에서, CD19 폴리펩타이드는 Uniprot/Swiss-Prot 수탁 번호 P15391에 상응한다.

[0198] 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제

[0199] 용어 "테이퍼링된 투약량 체제"는 제1 치료 주기에서 투여된 CD19-ADC의 총용량 (여기서 이후 일명 "개시 용

량")이 하나 이상의 후속적인 치료 주기에서 투여된 CD19-ADC의 총용량보다 큰 투약량 체제를 기술하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 테이퍼링된 투약량 체제는 개시 용량이 각각의 후속적인 치료 주기에서 투여된 총용량과 동일한 일정한 투약 체제와 대비된다 (하기 표 1에서 '일정한' 참고).

[0200] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 '총용량'은 단일 치료 주기 동안 투여된 ADC의 총량을 의미하기 위해 사용된다.

[0201] 대상체의 테이퍼링된 투약량 체제는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 그 초과의 치료 주기로 구성될 수 있다. 일부 경우에, 투약량 체제는 일단 대상체가 CR을 획득하면 종료된다. 일부 경우에, 투약량 체제는 대상체가 DLT를 경험하는 경우 종료된다. 일부 경우에, 투약량 체제는 이전의 치료 주기의 길이를 초과하는 용량 지연이 요구되는 경우 종료된 것으로 간주된다.

[0202] 테이퍼링된 투약량 체제에서, 개시 용량은 투약량 체제 동안 1회 이하, 2회 이하, 또는 3회 이하로 감소될 수 있다. 개시 용량에 대해 2 또는 그 초과의 감소가 있는 사례에서, 각각의 감소는 동일 또는 상이한 양에 의해 될 수 있다. 총용량은 감소되기 전에 1, 2, 3, 또는 3 초과 치료 주기 동안 일정하게 유지될 수 있다 (예를 들어, 하기 표 1 참고).

투약 체제	용량 (μg/kg)						
	주기 1	주기 2	주기 3	주기 4	주기 5	주기 6	주기 7
일정한	100	100	100	100	100	100	100
테이퍼 1	100	90	80	70	60	50	40
테이퍼 2	100	90	70	65	60	40	40
테이퍼 3	120	120	60	60	60	60	60
테이퍼 4	150	150	60	60	60	60	60
테이퍼 5	200	200	60	60	60	60	60
테이퍼 6	200	60	60	60	60	60	60
테이퍼 7	150	150	75	75	75	75	75

[0203] 표 1

[0204] 일부 경우에, 투여된 용량은 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득한 경우에만 감소된다.

[0205] 일부 경우에 개시 용량은 적어도 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 μg/kg이다. 일부 경우에 개시 용량은 적어도 120 μg/kg이다. 일부 경우에 개시 용량은 적어도 150 μg/kg, 예컨대 적어도 200 μg/kg이다.

[0206] 일부 경우에 개시 용량은 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 또는 600 μg/kg이다. 일부 경우에 개시 용량은 1 내지 10 μg/kg, 11 내지 20 μg/kg, 21 내지 30 μg/kg, 31 내지 40 μg/kg, 41 내지 50 μg/kg, 51 내지 60 μg/kg, 61 내지 70 μg/kg, 71 내지 80 μg/kg, 81 내지 90 μg/kg, 91 내지 100 μg/kg, 101 내지 120 μg/kg, 121 내지 140 μg/kg, 141 내지 160 μg/kg, 161 내지 180 μg/kg, 181 내지 200 μg/kg, 201 내지 220 μg/kg, 221 내지 240 μg/kg, 241 내지 260 μg/kg, 261 내지 280 μg/kg, 281 내지 300 μg/kg, 301 내지 320 μg/kg, 321 내지 340 μg/kg, 341 내지 360 μg/kg, 361 내지 380 μg/kg, 381 내지 400 μg/kg, 401 내지 420 μg/kg, 421 내지 440 μg/kg, 441 내지 460 μg/kg, 461 내지 480 μg/kg, 481 내지 500 μg/kg, 501 내지 520 μg/kg, 521 내지 540 μg/kg, 541 내지 560 μg/kg, 561 내지 580 μg/kg, 또는 581 내지 600 μg/kg이다.

[0207] 일부 경우에 개시 용량은 약 120, 150, 또는 200 μg/kg이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 140 내지 160 μg/kg이다 일부 경우에 개시 용량은 약 150 μg/kg이다.

[0208] 일부 경우에 개시 용량은 각각의 용량 감소는 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 적어도 95%까지 투여된 용량을 감소시킨다. 일부 경우에, 각각의 용량 감소는 약 50%까지 투여된 용량을 감소시킨다.

[0209] 바람직하게는 개시 용량은 대상체의 치료 동안 1회 이하 감소된다. 이를 경우에 용량 감소 후 총용량은 여기서 이후 일명 "감소된 용량"으로 된다.

- [0211] 일부 경우에 용량은 제1 치료 주기 후 감소된다. 즉, 개시 용량은 제1 치료 주기에서 투여되고 감소된 용량은 제2 및 후속적인 치료 주기에서 투여된다. 표 1에서 투약 체제 '테이퍼 6'은 이러한 투약 체제의 예이다.
- [0212] 일부 경우에 용량은 제2 치료 주기 후 감소된다. 즉, 개시 용량은 각각의 제1 및 제2 치료 주기에서 투여되고 감소된 용량은 각각의 제3 및 후속적인 치료 주기에서 투여된다. 표 1의 투약 체제 '테이퍼 3', '테이퍼 4', '테이퍼 5', 및 '테이퍼 7'은 이러한 투약 체제의 예이다.
- [0213] 일부 경우에 감소된 용량은 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250, 또는 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 1 내지 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 11 내지 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 21 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 31 내지 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 41 내지 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 51 내지 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 61 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 71 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 81 내지 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 91 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 101 내지 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 121 내지 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 141 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 161 내지 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 181 내지 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 201 내지 220 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 221 내지 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 241 내지 260 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 261 내지 280 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 281 내지 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.
- [0214] 일부 경우에 감소된 용량은 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.
- [0215] 일부 경우에 감소된 용량은 약 70 – 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.
- [0216] 일부 경우에 각각의 치료 주기의 길이는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 또는 9 주이다.
- [0217] 일부 경우에 각각의 치료 주기의 길이는 3 주이다. 일부 경우에 각각의 치료 주기의 길이는 6 주이다.
- [0218] -----
- [0219] 용어 "연장된 투약량 체제"는 제1 치료 주기의 길이 (여기서 이후 일명 "개시 길이")가 하나 이상의 후속적인 치료 주기의 길이 보다 더 짧은 투약량 체제를 기술하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 연장된 투약량 체제는 개시 길이가 각각의 후속적인 치료 주기의 길이와 동일한 일정한 투약 체제와 대비된다 (하기 표 2에서 '일정한' 참고).
- [0220] 대상체의 테이퍼링된 투약량 체제는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30 치료 주기로 구성될 수 있다. 일부 경우에 본 투약량 체제는 일단 대상체가 CR을 획득하면 종료된다. 일부 경우에 본 투약량 체제는 대상체가 DLT을 경험하는 경우 종료된다. 일부 경우에 본 투약량 체제는 이전의 치료 주기의 길이를 초과하는 용량 지연이 요구되는 경우 종료된 것으로 간주된다.
- [0221] 연장된 투약량 체제에서 치료 주기 길이는 투약량 체제 동안 1회 이하, 2회 이하, 또는 3회 이하로 증가될 수 있다. 길이에서 2 또는 그 초과 증가가 있는 사례에서, 각각의 증가는 동일 또는 상이한 양일 수 있다. 치료 주기의 길이는 증가되기 전에 1, 2, 3, 또는 3 초과 치료 주기 동안 일정하게 유지될 수 있다 (예를 들어, 하기 표 2 참고).
- | 투약 체제 | 주기 길이 (주) | | | | | | |
|-------|-----------|------|------|------|------|------|------|
| | 주기 1 | 주기 2 | 주기 3 | 주기 4 | 주기 5 | 주기 6 | 주기 7 |
| 일정한 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 긴 1 | 3 | 4 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 긴 2 | 3 | 3 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 긴 3 | 3 | 3 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 긴 4 | 3 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
- [0222]
- [0223] 표 2
- [0224] 일부 경우에, 치료 주기 길이는 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득한 경우에만 증가된다.
- [0225] 바람직하게는, 용량은 치료 주기의 1일째에 단일 용량으로 투여된다. 그래서, 예를 들어, '일정한' 투약 체제 이상을 개시하는 대상체는 본 체제가 중단될 때까지 1일 -(+3 주) \rightarrow 22일 -(+3 주) \rightarrow 43일 -(+6 주) \rightarrow 85일 -(+6 주) \rightarrow 127일 등에서 용량을 투여 받을 수 있다.
- [0226] 이 패턴에 이어서, '긴 3' 투약 체제 이상을 개시하는 대상체는 본 체제가 중단될 때까지 1일 -(+3 주) \rightarrow 22일 -(+3 주) \rightarrow 43일 -(+6 주) \rightarrow 85일 -(+6 주) \rightarrow 127일 등에서 용량을 투여 받을 수 있다. 그러나, 바람직

하계는 증가된 길이의 제1 치료 주기의 '1 일'은 지연되어 최종 더 짧은 치료 주기의 '1 일'과 증가된 길이의 제1 치료 주기의 '1 일' 사이의 경과된 시간이 증가된 치료 주기에 대한 길이에서 동등하다. 따라서, '긴 3' 투약 체제의 바람직한 투여 패턴에서 대상체는 본 체제가 중단될 때까지 1 일 -(+3 주) → 22 일 -(+3 주) → -(+3 주 지연) → 64 일 -(+6 주) → 106 일 -(+6 주) → 148 일 등에서 용량을 투여 받는다.

[0227] 일부 경우에 개시 길이는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 또는 9 주이다.

[0228] 일부 경우에 개시 길이는 3 주이다.

[0229] 일부 경우에 각각의 길이 증가는 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 적어도 100% 까지 치료 주기 길이를 증가시킨다. 일부 경우에 각각의 길이 증가는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 또는 6 주 까지 치료 주기 길이를 증가시킨다.

[0230] 바람직하게는 치료 주기 길이는 대상체의 치료 동안 1회 이하 증가된다. 이들 경우에 길이 증가 후 치료 주기 길이는 여기서 이후 일명 "증가된 길이"로 된다.

[0231] 일부 경우에 주기 길이는 제1 치료 주기 후 증가된다. 즉, 제1 치료 주기는 개시 길이이고 각각의 제2 및 후속적인 치료 주기는 증가된 길이이다. 표 2에서 투약 체제 '긴 4'는 이러한 투약 체제의 예이다.

[0232] 일부 경우에 주기 길이는 제2 치료 주기 후 증가된다. 즉, 각각의 제1 및 제2 치료 주기는 개시 길이이고, 각각의 제3 및 후속적인 치료 주기는 증가된 길이이다. 표 2에서 투약 체제 '긴 3'은 이러한 투약 체제의 예이다.

[0233] 일부 경우에 증가된 길이는 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 11 주, 또는 12 주이다.

[0234] 일부 경우에 개시 길이는 3 주이다. 일부 경우에 증가된 길이는 6 주이다. 일부 경우에 개시 길이는 3 주이고 증가된 길이는 6 주이다.

[0235]

[0236] 투약 체제는 테이퍼링, 연장될 수 있거나, 또는 테이퍼링 및 연장 둘 모두 될 수 있다.

[0237] 테이퍼링된 및 연장된 투약 체제는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 이들 요소의 둘 모두를 합체한다.

[0238] 일부 경우에, 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득한 경우에만 투여된 용량이 감소되고 및/또는 치료 주기 길이가 증가된다.

[0239] 바람직하게는, 테이퍼링된 및 연장된 투약량 체제에서 대상체의 치료 동안 개시 용량은 1회 이하 감소되고 치료 주기 길이는 1회 이하 증가된다.

[0240] 일부 경우에 용량 감소 및 길이 증가는 제1 치료 주기 후에 이루어 진다. 즉, 제1 치료 주기는 개시 용량 및 개시 길이를 가지고, 그리고 각각의 제2 및 후속적인 치료 주기는 감소된 용량 및 증가된 길이를 가진다.

[0241] 일부 경우에 용량 감소 및 길이 증가는 제2 치료 주기 후에 이루어 진다. 즉, 각각의 제1 및 제2 치료 주기는 개시 용량 및 개시 길이를 가지고, 그리고 각각의 제3 및 후속적인 치료 주기는 감소된 용량 및 증가된 길이를 가진다.

[0242] 일부 경우에 개시 용량은 적어도 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 적어도 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 적어도 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 예컨대 적어도 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

[0243] 일부 경우에 개시 용량은 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 또는 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 1 내지 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 11 내지 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 21 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 31 내지 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 41 내지 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 51 내지 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 61 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 71 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 81 내지 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 91 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 101 내지 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 121 내지 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 141 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 161 내지 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 181 내지 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 201 내지 220 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 221 내지 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 241 내지 260 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 261 내지 280 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 281 내지 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 301 내지 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 321 내지 340 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 341 내지 360 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 361 내지 380 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 381 내지 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 401 내지 420 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 421 내지 440 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 441 내지 460 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 461 내지 480 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 481 내지 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 501 내지 520 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 521 내지 540 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 541 내지 560 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 561 내지 580 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 581 내지 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

- [0244] 일부 경우에 감소된 용량은 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250, 또는 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 1 내지 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 11 내지 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 21 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 31 내지 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 41 내지 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 51 내지 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 61 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 71 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 81 내지 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 91 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 101 내지 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 121 내지 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 141 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 161 내지 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 181 내지 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 201 내지 220 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 221 내지 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 241 내지 260 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 261 내지 280 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 281 내지 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.
- [0245] 일부 경우에 개시 길이는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 또는 9 주이다.
- [0246] 일부 경우에 증가된 길이는 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 9 주, 10 주, 11 주, 또는 12 주이다.
- [0247] 일부 경우에 개시 용량은 약 120, 150, 또는 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 140 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 용량은 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 약 70 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 감소된 용량은 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에 개시 길이는 3 주이고 증가된 길이는 6 주이다. 일부 경우에 개시 용량 및 개시 길이는 각각 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 3 주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 6 주이다. 일부 경우에 개시 용량 및 개시 길이는 각각 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 3 주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 6 주이다.
- [0248] 일부 바람직한 사례에서 개시 용량 및 개시 길이는 각각 약 140 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 3 주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 70 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 3 주이다 (즉 본 체제는 테이퍼링되지만 연장되지 않음).
- [0249] 일부 특히 바람직한 사례에서 개시 용량 및 개시 길이는 각각 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 3 주이고 감소된 용량 및 증가된 길이는 각각 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 3 주이다 (즉 본 체제는 테이퍼링되지만 연장되지 않음).
- [0250] 일부 특히 바람직한 사례에서, 본 개시내용의 투약 체제는 하기 표에서 나타낸 바와 같고, [+21]은 감소된 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 용량이 ADC를 투여하는 의료 전문가에 의해 적절한 것으로 간주된 만큼의 많은 치료 주기 동안 매 3 주 간격으로 반복될 수 있음을 나타낸다.
- | 레지멘 일 | 1 | 22 | 43 | 65 | 86 | [+21] |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| ADC 용량 | 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | [75 $\mu\text{g}/\text{kg}$] |
- [0251] 분별된 투약량 체제
- [0253] 용어 "분별된 투약량 체제"는 치료 주기 동안 투여된 CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 일련의 2 또는 그 초과의 부분적인 용량으로 투여되는 투약량 체제를 기술하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 용어 '부분적인 용량'은 치료 주기에서 투여되어지는 ADC의 총용량의 분획인 ADC의 용량을 나타내기 위해 본 명세서에서 사용된다. 치료 주기에서 전달된 모든 부분적인 용량의 합은 총용량과 동등하다. 분별된 투약량 체제는 치료 주기에서 투여된 CD19-ADC의 총용량이 치료 주기의 개시에서 단일 용량으로 투여된 '단일-용량' 투약 체제와 대비된다.
- [0254] 예를 들어, CD19-ADC에 대한 실시에 단일-용량 투약 체제에서, 치료 주기 동안 투여된 CD19-ADC의 총용량의 100%는 3-주 치료 주기의 1일째에 투여된다. 상기 대상체는 그 다음 치료 주기가 반복, 중단, 또는 수정되어야 하는지를 결정하기 위해 주기 전반에 걸쳐 사용된 대상체의 반응 수준이 모니터링되었다. 그에 반해서, 분별된 투약량 체제는 3-주 치료 주기의 1일째에 치료 주기 동안 투여된 ADC의 총용량 중 단지 33%를, 8일째에 투여된 추가의 33%와 15일째에 투여된 최종 33%와 함께 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0255] 투여된 총용량은 대상체의 임상 조건에 따라 결정되는 수로, 임의의 별개의 용량의 수로 분별될 수 있다. 예를 들어, 투여된 총용량은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 10 초과의 용량으로 분별될 수 있다.
- [0256] 각각의 부분적인 용량에서 투여된 CD19-ADC의 양은 동일 또는 상이할 수 있다. 그래서, 예를 들어, 3개 부분적인 용량에서 전달된 ADC의 100 단위의 총용량은 (1 x 50 단위, 1 x 30 단위, 및 1 x 20 단위) 또는 (3 x 33 1/3 단위)로 전달될 수 있다. 바람직하게는 모든 부분적인 용량은 동일한 양의 CD19-ADC를 함유하고 즉 모든 부분적인 용량은 동등한 크기의 것이다.
- [0257] 하나의 부분적인 용량과 다음 부분적인 용량 사이의 시간 간격은 하나의 부분적인 용량과 이전의 부분적인 용량 사이의 시간 간격과 동일, 또는 상이할 수 있다. 바람직하게는, 하나의 부분적인 용량과 다음 부분적인 용량 사이의 시간 간격은 하나의 부분적인 용량과 이전의 부분적인 용량 사이의 시간 간격과 동일하다. 즉, 바람직하게는 부분적인 용량의 투여는 치료 주기 전반에 걸쳐 규칙적으로 이격된다. 이러한 규칙적 투여의 예는 3-주 (즉

21 일) 치료 주기 중 1, 8, 및 15일째에 3개 부분적인 용량의 투여이다.

[0258] 치료 주기의 길이는 CD19-ADC의 약동학 (PK) 및 대상체의 임상 요건에 의존하여 다양할 수 있다. 치료 주기는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주, 또는 9 주일 수 있다. 바람직하게는 치료 주기는 3 주 또는 6 주로, 3 주가 특히 바람직하다.

[0259] 치료 주기 동안 투여된 CD19-ADC의 총용량은 대상체의 임상 요건에 의존하여 다양할 수 있다. 예를 들어, 총용량은 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 또는 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 수 있다. 일부 경우에 총용량은 1 내지 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 11 내지 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 21 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 31 내지 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 41 내지 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 51 내지 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 61 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 71 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 81 내지 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 91 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 101 내지 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 121 내지 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 141 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 161 내지 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 181 내지 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 201 내지 220 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 221 내지 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 241 내지 260 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 261 내지 280 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 281 내지 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 301 내지 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 321 내지 340 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 341 내지 360 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 361 내지 380 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 381 내지 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 401 내지 420 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 421 내지 440 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 441 내지 460 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 461 내지 480 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 481 내지 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 501 내지 520 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 521 내지 540 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 541 내지 560 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 561 내지 580 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 581 내지 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

[0260] 부분적인 용량의 크기는 치료 주기 동안 투여된 CD19-ADC의 총용량 및 총용량이 분할되어 지는 부분적인 용량의 횟수, 및 부분적인 용량의 상대적인 크기에 의존할 것이다. 일부 경우에 각각의 부분적인 용량은 동등한 크기의 것이다. 일부 경우에 부분적인 용량은 약 3, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 일부에서 부분적인 용량은 1 내지 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 11 내지 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 21 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 31 내지 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 41 내지 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 51 내지 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 61 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 71 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 81 내지 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 91 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 101 내지 110 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 111 내지 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 121 내지 130 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 131 내지 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 141 내지 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 151 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 161 내지 170 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 171 내지 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 181 내지 190 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 191 내지 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

[0261] 바람직하게는 CD19-ADC의 총용량은 치료 주기 전반에 걸쳐 규칙적으로 이격된 동등한 크기의 부분적인 용량으로 투여된다. 대상체에 대한 주당 1회 투여가 특히 바람직하다. 바람직한 사례에서, 각각의 부분적인 용량은 40 내지 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 예컨대 45 내지 55 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 특히 바람직한 사례에서 각각의 부분적인 용량은 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

[0262] 일부 경우에 CD19-ADC의 총용량은 1주 1회 투여된 부분적인 용량으로, 3개의 동등한 부분적인 용량에서 3 주 치료 주기에 걸쳐 투여된다. 예를 들어, 3-주 치료 주기 중 1일, 8일, 및 15 일째에 부분적인 용량의 투여로 된다.

[0263] 치료된 장애

[0264] 본 명세서에서 기재된 요법의 방법은 항-암 요법에 유용성이 있는 것들을 포함한다. 특히, 특정 양태에서 본 요법은 PBD 약물 모이어티, 즉 독소에 링커에 의해 접합된, 즉 공유결합된 항체를 포함한다. 약물이 항체에 접합되지 않을 때, PBD 약물은 세포독성 효과를 갖는다. PBD 약물 모이어티의 생물학적 활성은 따라서 항체에 대한 콘주케이션에 의해 조절된다. 본 개시내용의 항체-약물 콘주케이트 (ADC)는 선택적으로 종양 조직에 효과적인 용량의 세포독성 약물을 전달하고 그것에 의하여 더 큰 선택성, 즉 더 큰 적정 약물 농도가 달성될 수 있다.

[0265] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 요법에서 사용하기 위한 CD19에 결합하는 ADC를 투여하는 것을 포함하는 요법의 방법을 제공하고, 여기서 상기 방법은 CD19의 발현에 기초한 대상체를 선택하는 것을 포함한다.

[0266] 일 양태에서, 본 개시내용은 요법에서 사용하기 위한 포장된 ADC를 제공하고, 여기서 상기 포장된 ADC는 요법이 이러한 사용에 적합한 것으로 결정된 대상체에 사용하기에 적합하다는 것을 명시하는 표지와 함께 공급된다. 상기 표지는 본 요법이 CD19의 발현을 갖는 즉, CD19+인 대상체에서 사용하는데 적합하다는 것을 명시할 수 있다.

[0267] 본 표지는 ADC가 본 명세서에서 기재된 바와 같은 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 투여된다는 것을 명시할 수 있다. 본 표지는 대상체가 특정 유형의 암, 예컨대 B-세포 계통 비 호지킨 림프종 (B-NHL) 같은 림프종을 가지고, 선택적으로 여기서 상기 림프종은 재발성 또는 불응성이다는 것을 명시할 수 있다. NHL 림프종의 예는 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 밸덴스트롬 마이크로글로불린증, 벼킷 림프종, 및 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)을 포함한다.

[0268] 표지는 ADC가 본 명세서에서 기재된 바와 같이 분별된 투약량 체제에서 투여된다는 것을 명시할 수 있다. 표지는 대상체가 특정 유형의 암, 예컨대 백혈병을 가지고, 선택적으로 B-ALL은 재발성 또는 불응성이다는 것을 명

시할 수 있다. 백혈병의 예는 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 및 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 예컨대 필라델피아 염색체-양성 ALL (Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL (Ph-ALL). B-세포 계통 급성 림프아구성 백혈병 (B-ALL)을 포함한다.

[0269] 본 명세서에서 개시된 방법에 의해 치료된 중식성 질환은 CD19+일 수 있다. 그러나 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 본 개시내용의 실시에서, 표적 위치에서 세포 (전형적으로 신생물)의 적어도 일부에서 항원은 부재할 수 있거나, 또는 무의미한 수준으로 세포 표면상에 존재할 수 있다. 예를 들어 표적 신생물에서 단지 예를 들어 80, 70, 60, 50, 30, 20%, 10% 또는 5% 미만의 세포가 CD19 양성일 수 있다. 질환이 백혈병, 예컨대 B-ALL인 일부 경우에, CD19+는 승인된 임상 실험실에서 평가될 때 골수 (흡인 또는 생검) 내에 ≥5%의 백혈병성 골수아 세포에 의한 CD19 발현의 결정으로 정의될 수 있다.

[0270] 일부 경우에 CD19+ve 세포는 종양 침윤하는 세포이다. 일부 경우에 신생물 또는 신생물성 세포는 혈액학적 암이거나, 또는 그 안에 존재한다. 일부 경우에 신생물 또는 신생물성 세포는 고형 종양이거나, 또는 그 안에 존재한다. 본 명세서에서 "고형 종양"은 아래에 더 상세히 논의된 고체 혈액학적 암 예컨대 림프종 (호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종)을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0271] 다른 고형 종양은 CD-19 양성 세포로 침윤된, 비-혈액학적 암을 포함한 신생물일 수 있다.

[0272] 일부 경우에 신생물 또는 신생물성 세포는 악성이다. 일부 경우에 신생물 또는 신생물성 세포는 전이성이다.

[0273] 본 명세서에서 기재된 요법은 중식성 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 용어 "중식성 질환"은 시험관내 또는 생체내에서 원하지 않는, 예컨대, 신생물성 또는 과형성 성장인 과도한 또는 비정상 세포의 원치않는 또는 조절되지 않는 세포 증식에 속한다.

[0274] 비제한적으로, 폐, 위장 (예를 들어 창자, 결장을 포함함), 유방 (유선), 난소, 전립선, 간(liver) (간, hepatic), 신장(kidney) (신장, renal), 방광, 췌장, 뇌, 및 피부를 포함한, 임의의 유형의 세포가 치료될 수 있다.

[0275] 본 개시내용의 요법은 예를 들어 종양 항원의 과발현을 특징으로 하는 다양한 질환 또는 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것이 고려된다. 과증식성 장애의 예시적인 형태는 양성 또는 악성 종양; 백혈병, 혈액학적, 및 림프양 악성종양을 포함한다. 다른 것은 뉴런, 신경교, 성상 세포, 시상하부, 선상, 대식세포, 상피, 간질, 자가면역 장애를 비롯한 소포성, 염증성, 혈관신생 및 면역적 장애 및 이식편 대 숙주 질환 (GVHD)을 포함한다.

[0276] 일반적으로, 치료되는 질환 또는 장애는 과증식성 질환 예컨대 암이다. 본 명세서에서 치료되는 암의 예는, 비제한적으로, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병 또는 림프양 악성종양을 포함한다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 편평상피 세포 암 (예를 들어 상피성 편평상피 세포 암), 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평상피 암종을 포함한 폐암, 복막의 암, 간세포 암, 위장 암을 포함한 위 또는 위암, 췌장 암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁암종, 타액샘 암종, 신장 또는 신장암, 전립선암, 외음부 암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 흑색종, 육종, 골육종, 뿐만 아니라 두경부 암을 포함한다.

[0277] 조합된 요법이 치료에서 사용될 수 있는 자가면역 질환은 류마티스 장애 (예컨대, 예를 들어, 류마티스성 관절염, 쇼그렌 증후군, 경피증, 낭창 예컨대 SLE 및 낭창성 신염, 다발성근염/피부근염, 한성글로불린혈증, 항-인자질 항체 증후군, 및 건선성 관절염), 골관절염, 자가면역 위장 및 간 장애 (예컨대, 예를 들어, 염증성 장 질환 (예를 들어 궤양성 대장염 및 크론병), 자가면역 위염 및 악성 빈혈, 자가면역 간염, 원발성 담도 간경변증, 원발성 경화 담관염, 및 소아지방변증), 혈관염 (예컨대, 예를 들어, ANCA-연관된 혈관염으로, 처그-스트라우스 혈관염, 베게너 육아종증, 및 다관절염을 포함함), 자가면역 신경적 장애 (예컨대, 예를 들어, 다발성 경화증, 안간대 간대성근경련 증후군, 중증 근무력증, 시신경척수염, 파킨슨병, 알츠하이머병, 및 자가면역 다발성신경병증), 신장 장애 (예컨대, 예를 들어, 사구체신염, 굿파스투어 증후군, 및 벼거 질환), 자가면역 피부과 장애 (예컨대, 예를 들어, 건선, 두드러기, 두드러기, 심상성 천포창, 수포성 유천포창, 및 피부 홍반성 낭창), 혈액성 장애 (예컨대, 예를 들어, 혈소판감소성 자반병, 혈전성 혈소판감소성 자반병, 후-수혈 자반병, 및 자가면역 용혈성 빈혈), 죽상경화증, 포도막염, 자가면역 청력 질환 (예컨대, 예를 들어, 내이 질환 및 청력 상실), 베체트병, 레이노 증후군, 장기 이식, 이식편 대 숙주 질환 (GVHD), 및 자가면역 내분비 장애 (예컨대, 예를 들어, 당뇨병성-관련된 자가면역 질환 예컨대 인슐린-의존적 진성 당뇨병 (IDDM), 애디슨병, 및 자가면역 갑상선 질환 (예를 들어 그레이브스병 및 갑상선염))을 포함한다. 더 바람직한 이러한 질환은, 예를 들어, 류마티스성 관절염, 궤양성 대장염, ANCA-연관된 혈관염, 낭창, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 그레이브스병, IDDM, 악성 빈

혈, 갑상선염, 및 사구체신염을 포함한다.

[0278] 특히 관심 대상의 증식성 장애는, 비제한적으로, 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, (FL), 버킷 림프종 (BL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 밸덴스트롬 마이크로글로불린증, 버킷 림프종, 및 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)을 비롯한 비-호지킨 림프종, 및 백혈병 예컨대 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 및 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 예컨대 필라델피아 염색체-양성 ALL (Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL (Ph-ALL)을 포함한다. [Fielding A., Haematologica.2010 Jan; 95(1):8-12].

[0279] 특정 양태에서, 상기 대상체는 역형성 대세포 림프종 및 혈관면역모세포 T 세포 림프종 아형을 포함한, 미만성 큰 B 세포 림프종 또는 주변 T 세포 림프종을 가진다.

[0280] 질환은 저항성, 재발성 또는 불응성일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 재발한 질환은 종래의 이미지 형성 기술에 의해 검출불가능 하게된 이전에 치료된 종양이 다시 검출가능하게 되는 병태; 암이 - 항종양 요법에도 불구하고 - 지속하여 성장하는 병태인 불응 질환을 구성한다.

[0281] 바람직하게는, 여기에 기재된 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제는 증식성 질환이 림프종인 경우 이용된다. 예를 들어, 증식성 질환은 비-호지킨 림프종, 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프 종, (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 밸덴스트롬 마이크로글로불린증, 버킷 림프종, 및 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)일 수 있다. 일부 경우에 증식성 질환은 재발성 또는 불응성 B-세포 계통 비 호지킨 림프종 (B-NHL)이다.

[0282] 바람직하게는, 여기에 기재된 분별된 투약량 체제는 증식성 질환이 백혈병, 예컨대 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 및 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 예컨대 필라델피아 염색체-양성 ALL (Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL (Ph-ALL)인 경우 이용된다. 일부 경우에 증식성 질환은 재발성 또는 불응성 B-세포 계통 급성 림프아구성 백혈병 (B-ALL)이다. 일부 경우에 증식성 질환은 CD19+ 급성 림프아구성 백혈병이다.

[0283] 감소된 독성 및 개선된 효능

림프종

[0285] 본 개시내용은 대상체에게 CD19-ADC의 투여와 연관된 독성 및/또는 부작용을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제에서 CD19-ADC를 투여하는 단계를 포함한다.

[0286] 일부 경우에 독성에서의 감소는 일정한 투약량 수준 및 주기 길이를 갖는 투약량 체제에 대비하여 측정된다. 일정한 비교기의 투약량 수준 및 주기 길이는 테이퍼링된 및/또는 연장된 체제의 개시 용량 및 개시 길이와 동일 할 수 있다.

[0287] 일부 경우에 독성의 수준은 주어진 총용량의 CD19-ADC에서 일 치료 주기 후 발생하는 치료 관련 유해 사례 (TEAE)의 발생률로 측정된다. 치료-발현 AE (TEAE)는 CD19-ADC에 노출되기 전에 존재하지 않는 임의의 사건 또는 CD19-ADC에 노출 후 강도 또는 빈도에서 악화되는 이미 존재한 임의의 사건으로 정의된다. 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 AE의 발생률은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서의 AE의 발생률의 95% 이하, 예컨대 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하일 수 있다. 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.

[0288] 예를 들어, 100명 대상체에서 단일-용량 체제의 단일 치료 주기가 10 AE를 유발시키고 단일 치료 주기 상응하는 테이퍼링된 및/또는 연장된 체제가 5 AE를 유발시키는 경우, 테이퍼링된 및/또는 연장된 체제로 AE의 발생률은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서 AE의 발생률의 50%이다.

[0289] 일부 경우에 독성의 수준은 주어진 총용량의 CD19-ADC에서 일 치료 주기 후 발생하는 심각한 유해 사례 (SAE)의 발생률로서 측정된다. 심각한 유해 사례 (SAE)는 사망을 초래하거나, 즉시 생명을 위협하거나, 환자 입원 또는 현준하는 입원의 연장을 필요로 하거나, 지속적 또는 심각한 장애/능력상실을 초래하거나, 또는 선천성 기형/선천적 기형인 임의의 사건으로 정의된다.

[0290] 선택 절차 또는 프로토콜 준수를 위한 입원은 SAE로 간주되지 않는다. 사망을 초래하지 않고, 생명을 위협하지 않거나 입원이 필요하지 않을 수 있는 중요한 의료 사건은 적절한 의학적 판단에 기초하여, 이들이 환자를 위태

롭게 하거나 이 정의에 열거된 결과 중 1을 예방하기 위해 의료 또는 수술적 개입이 필요할 때 SAE로 간주될 수 있다. 이러한 의료 사건의 예는 알러지성 기관지경련으로 응급실 또는 가정에서 집중적인 치료를 요하는 것, 환자 입원을 초래하지 않는 혈액 질환 또는 경련, 또는 약물 의존성 또는 약물 남용의 전개를 포함한다. 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 SAE의 발병률은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서의 SAE의 발병률의 95% 이하, 예컨대 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하일 수 있다. 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.

[0291] 일부 경우에 독성의 수준은 주어진 총용량의 CD19-ADC에서 일 치료 주기 후 발생하는 용량 제한 독성 (DLT)의 발병률로 측정된다. 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 DLT의 발병률은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서의 DLT의 발병률의 95% 이하, 예컨대 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하일 수 있다.

[0292] 예를 들어, 100명 대상체에서 단일-용량 체제의 단일 치료 주기가 10 DLT를 유발시키고 상응하는 테이퍼링된 및/또는 연장된 체제의 단일 치료 주기가 5 DLT를 유발시키는 경우, 테이퍼링된 및/또는 연장된 체제로 DLT의 발병률은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서 DLT의 발병률의 50%이다.

[0293] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 DLT는 기저 질환 또는 이질적인 원인에 기인한 것으로 분명한 것들을 제외한 임의의 하기 사건으로 정의된다:

[0294] · 혈액성 DLT는 아래와 같이 정의된다:

[0295] o 등급 3 또는 4 열병 호중구감소증 또는 호중구감소성 감염.

[0296] o >7 일 지속하는 등급 4 호중구감소증.

[0297] o 등급 4 혈소판감소증.

[0298] o 임상적으로 상당한 출혈이 있는 등급 3 혈소판감소증, 또는 혈소판 수혈을 요하는 등급 3 혈소판감소증.

[0299] o 등급 4 빈혈.

[0300] · 비-혈액성 DLT는 아래와 같이 정의된다:

[0301] o 등급 4 종양 용해 증후군 (등급 3 TLS는 비가역적 말단-장기 손상을 유발시키지 않는 한 DLT를 구성하지 않을 것이다).

[0302] o 등급 3 또는 더 높은 AE (메스꺼움, 구토, 설사, 및 최적의 요법에도 불구하고 48 시간보다 더 오래 지속하는 전해질 불균형을 포함함; 모든 등급의 탈모증 배제).

[0303] o 등급 3 또는 더 높은 과민증 반응 (사전약물치료와 무관함).

[0304] o 등급 2 또는 더 높은 피부 궤양화.

[0305] 상기 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.

[0306] -----

[0307] 본 개시내용은 또한 대상체에게 CD19-ADC의 투여와 연관된 치료 효능을 증가시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제에서 CD19-ADC를 투여하는 단계를 포함한다.

[0308] 일부 경우에 효능에서의 증가는 일정한 투약량 수준 및 주기 길이를 갖는 투약량 체제에 대비하여 측정된다. 일정한 비교기의 투약량 수준 및 주기 길이는 테이퍼링된 및/또는 연장된 체제의 개시 용량 및 개시 길이와 동일 할 수 있다.

[0309] 일부 경우에 효능의 수준은 주어진 총용량의 ADC에서 일 치료 주기 후 적어도 안정한 질환 [SD]을 달성하는 대상체의 비율 (즉, 안정한 질환 [SD], 부분적인 반응 [PR], 또는 완전한 반응 [CR] 중 하나를 달성하는 대상체의 비율)로 측정된다. 적어도 SD를 달성하는 대상체의 비율은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 달성하는 대상체의 비율의 적어도 110%, 예컨대 적어도 120%, 적어도 130%, 적어도

140%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 또는 적어도 200%일 수 있다.

[0310] 예를 들어, 100명 대상체에서 단일-용량 체제가 50명 대상체에서 적어도 SD를 유발시키고 상응하는 테이퍼링된 및/또는 연장된 체제가 80명 대상체에서 적어도 SD를 유발시키는 경우, 테이퍼링된 및/또는 연장된 체제로 적어도 SD를 달성하는 대상체의 비율은 상응하는 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서 적어도 부분적인 반응 [SD]을 달성하는 대상체의 비율의 160%이다.

[0311] ADC로 치료에 대한 반응의 평가는 각각의 치료 주기의 끝날 무렵에 취한 골수 샘플 (흡인 또는 흡인에 달성 불가능한 경우 생검)에 기초할 수 있다. 예를 들어, 21-일 치료 주기에서 19 ± 3 일째에 취함. ADC에 대한 대상체의 반응은 2014년 Lugano 분류 기준 (신규한 "Cheson" 기준을 사용함)에 따라 CR, PR, SD, 또는 PD로 분류될 수 있고, 여기서:

• 완전한 반응 (CR)은 각각의 하기를 달성하는 것으로 정의된다:

◦ 결절 질환 LD_i 내 <1.5 cm

◦ 결절외 질환: 부재

◦ 비장: 정상으로 회귀

◦ 신규한 병변 없음

◦ 골수: 형태에 의한 정상; 불확정인 경우, IHC 음성

• 부분적인 반응 (PR)은 각각의 하기를 달성하는 것으로 정의된다:

◦ 결절 질환 모든 표적 병변의 SPD에서 기준선으로부터 $\geq 50\%$ 감소

◦ 비-표적에서 증가 없음

◦ 비장: 확장된 비장의 부분 (≥ 13 cm)에서 기준선으로부터 $> 50\%$ 감소

◦ 신규한 병변 없음

• 안정한 질환 (SD)은 각각의 하기를 달성하는 것으로 정의된다:

◦ 결절 질환 모든 표적 병변의 SPD에서 기준선으로부터 $< 50\%$ 감소

◦ 결절 PD에 대한 기준은 충족되지 않음

◦ 비-표적에서 진행 없음

◦ 비장 확장에서 진행 없음

◦ 신규한 병변 없음

결절 PD 기준:

[0330] 개체 노드/병변은 하기로 비정상이어야 함:

• LD_i > 1.5 cm 및

• PPD 최하점 AND로부터 $\geq 50\%$ 까지 증가

• 최하점으로부터 LD_i 또는 SD_i에서의 증가

◦ ≤ 2 cm 병변 경우 ≥ 0.5 cm

◦ > 2 cm 병변 경우 ≥ 1.0 cm

백혈병

[0337] 본 개시내용은 대상체에게 CD19-ADC의 투여와 연관된 독성 및/또는 부작용을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 분별된 투약량 체제에서 CD19-ADC를 투여하는 단계를 포함한다.

[0338] 일부 경우에 독성에서의 감소는 동일한 투여된 총용량 및 치료 주기의 길이를 갖는 단일-용량 투약량 체제에 대비하여 측정된다. 이러한 단일 용량 체제에서, 총용량의 CD19-ADC는 치료 주기의 개시시에 단일 용량으로 투여

된다.

[0339] 일부 경우에 독성의 수준은 주어진 총용량의 CD19-ADC에서 일 치료 주기 후 발생하는 치료 관련 유해 사례 (TEAE)의 발병률로 측정된다. 치료-발현 AE (TEAE)는 CD19-ADC에 노출되기 전에 존재하지 않는 임의의 사건 또는 CD19-ADC에 노출 후 강도 또는 빈도에서 악화되는 이미 존재한 임의의 사건으로 정의된다. 분별된 투약량 체제로 AE의 발병률은 상응하는 단일 용량 체제에서의 AE의 발병률의 95% 이하, 예컨대 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하일 수 있다. 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.

[0340] 예를 들어, 100명 대상체에서 단일-용량 체제의 단일 치료 주기가 10 AE를 유발시키고 단일 치료 주기 상응하는 분별된 체제가 5 AE를 유발시키는 경우, 분별된 체제로 AE의 발병률은 상응하는 일정한 단일 용량 체제에서 AE의 발병률의 50%이다.

[0341] 일부 경우에 독성의 수준은 주어진 총용량의 CD19-ADC에서 일 치료 주기 후 발생하는 심각한 유해 사례 (SAE)의 발병률로서 측정된다. 심각한 유해 사례 (SAE)는 사망을 초래하거나, 즉시 생명을 위협하거나, 환자 입원 또는 현준하는 입원의 연장을 필요로 하거나, 지속적 또는 심각한 장애/능력상실을 초래하거나, 또는 선천성 기형/선천적 기형인 임의의 사건으로 정의된다.

[0342] 선택 절차 또는 프로토콜 준수를 위한 입원은 SAE로 간주되지 않는다. 사망을 초래하지 않고, 생명을 위협하지 않거나 입원이 필요하지 않을 수 있는 중요한 의료 사건은 적절한 의학적 판단에 기초하여, 이들이 환자를 위해롭게 하거나 이 정의에 열거된 결과 중 하나를 예방하기 위해 의료 또는 수술적 개입이 필요할 때 SAE로 간주될 수 있다. 이러한 의료 사건의 예는 응급실 또는 가정에서 집중적인 치료를 요하는 알려지성 기관지경련, 환자 입원을 초래하지 않는 혈액 질환 또는 경련, 또는 약물 의존성 또는 약물 남용의 전개를 포함한다. 분별된 투약량 체제로 SAE의 발병률은 상응하는 단일 용량 체제에서 SAE의 발병률의 95% 이하, 예컨대 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하일 수 있다. 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.

[0343] 일부 경우에 독성의 수준은 주어진 총용량의 CD19-ADC에서 일 치료 주기 후 발생하는 용량 제한 독성 (DLT)의 발병률로 측정된다. 분별된 투약량 체제로 DLT의 발병률은 상응하는 단일 용량 체제에서 DLT의 발병률의 95% 이하, 예컨대 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하일 수 있다.

[0344] 예를 들어, 100명 대상체에서 단일-용량 체제의 단일 치료 주기가 10 DLT를 유발시키고 상응하는 분별된 체제의 단일 치료 주기가 5 DLT를 유발시키는 경우, 분별된 체제로 DLT의 발병률은 상응하는 단일 용량 체제에서 DLT의 발병률의 50%이다.

[0345] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 DLT는 기저 질환 또는 이질적인 원인에 기인한 것으로 분명한 것들을 제외한 임의의 하기 사건으로 정의된다:

[0346] · 혈액성 DLT는 아래와 같이 정의된다:

[0347] o 호중구감소증 또는 혈소판감소증의 등급 3 또는 더 높은 사건, 또는 잔존 백혈병의 부재 (즉, <5% 골수아세포를 가짐)에서 주기의 개시 후 6 주 또는 그 초과 동안 지속하는 저세포성 골수를 갖는, 등급 4 빈혈. <5% 골수아세포를 갖는 정상세포성 골수의 경우에, 등급 ≥3 범혈구감소증이 있는 8 주는 DLT로 간주될 것이다.

[0348] · 비-혈액성 DLT는 아래와 같이 정의된다:

[0349] o 등급 4 종양 용해 증후군 (등급 3 TLS는 비가역적 말단-장기 손상을 유발시키지 않는 한 DLT를 구성하지 않을 것이다).

[0350] o 등급 3 또는 더 높은 AE (메스꺼움, 구토, 설사, 및 최적의 요법에도 불구하고 48 시간보다 더 오래 지속하는 전해질 불균형을 포함함; 모든 등급의 탈모증 배제).

[0351] o CTCAE 등급 3 또는 더 높은 과민증 반응 (사전약물치료와 무관함).

[0352] o CTCAE 등급 3 또는 더 높은 피부 궤양화.

[0353] 상기 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.

[0354]

[0355]

본 개시내용은 또한 대상체에게 CD19-ADC의 투여와 연관된 치료 효능을 증가시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 분별된 투약량 체제에서 CD19-ADC를 투여하는 단계를 포함한다.

[0356]

일부 경우에 효능에서의 증가는 투여된 동일한 총용량 및 치료 주기의 길이를 갖는 단일-용량 투약량 체제에 대비하여 측정된다. 이러한 단일 용량 체제에서, 총용량의 ADC는 치료 주기의 개시시에 단일 용량으로 투여된다.

[0357]

일부 경우에 효능의 수준은 주어진 총용량의 ADC에서 일 치료 주기 후 적어도 부분적인 반응 [PR]을 달성하는 대상체의 비율 (즉, 부분적인 반응 [PR], 불완전한 혈구 수 회복을 갖는 완전한 반응 [CR1], 또는 완전한 반응 [CR] 중 하나를 달성하는 대상체의 비율로 측정된다. 적어도 PR을 달성하는 대상체의 비율은 상응하는 단일 용량 체제에서 적어도 부분적인 반응 [PR]을 달성하는 대상체의 비율의 적어도 110%, 예컨대 적어도 120%, 적어도 130%, 적어도 140%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 또는 적어도 200%일 수 있다.

[0358]

예를 들어, 100명 대상체에서 단일-용량 체제가 50명 대상체에서 적어도 PR을 유발시키고 상응하는 분별된 체제가 80명 대상체에서 적어도 PR을 유발시키는 경우, 분별된 체제로 적어도 PR을 달성하는 대상체의 비율은 상응하는 단일 용량 체제에서 적어도 부분적인 반응 [PR]을 달성하는 대상체의 비율의 160%이다.

[0359]

ADC로 치료에 대한 반응의 평가는 각각의 치료 주기의 끝날 무렵에 취한 골수 샘플 (흡인 또는 흡인이 달성 불가능한 경우 생검)에 기초할 수 있다. ADC로 치료에 대한 반응의 평가는 선택된 치료 주기, 예를 들어, 매 다른 치료 주기의 끝날 무렵에 취한 골수 샘플 (흡인 또는 흡인이 달성 불가능한 경우 생검)에 기초할 수 있다. 예를 들어, 21-일 치료 주기에서 19 ± 3 일째에 취함. ADC에 대한 대상체의 반응은 하기 기준에 따라 CR, CRi, PR, PD 또는 NR로 분류될 수 있다:

[0360]

- 완전한 반응 (CR)은 각각의 하기를 달성하는 것으로 정의된다:

[0361]

- $\leq 5\%$ 모세포를 나타내는 골수 차별화,

[0362]

- 절대적인 중성구 수 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 및 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/L$,

[0363]

- 추가의-수질 질환의 부재,

[0364]

- 환자는 적혈구 (RBC) 수혈과 무관하다.

[0365]

- 불완전한 혈구 수 회복을 갖는 완전한 반응 (CRi)은 모든 CR 기준을 달성하는 것으로 정의되지만, 단, ANC에 대한 값은 $<1.0 \times 10^9/L$ 일 수 있고 및/또는 혈소판에 대한 값은 $<100 \times 10^9/L$ 일 수 있다.

[0366]

- 부분적인 반응 (PR)은 각각의 하기를 달성하는 것으로 정의된다:

[0367]

- $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$ 및 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/L$

[0368]

- 수준 $>5\%$ 및 $\leq 25\%$ 에 대한 골수 모세포의 백분율에서 기준선으로부터 $\geq 50\%$ 감소를 나타내는 골수 차별화.

[0369]

- 무 반응은 CR, CRi, 또는 PR을 달성하지 않는 것으로 정의된다

[0370]

- PD는 아래와 같이 정의된다:

[0371]

- CR 또는 CRi를 갖는 환자의 경우, 수준 $\geq 5\%$ 로 골수 및/또는 말초 혈액에서 모세포의 재출현의 제1 날자, 또는 골수외 질환의 전개.

[0372]

- PR을 갖는 환자의 경우, 환자가 PR에 대한 기준을 지속하여 충족하지 않도록 골수 및/또는 말초 혈액에서 모세포에서의 증가의 제1 날자.

[0373]

환자 선택

[0374]

특정 경우에, 대상체는 치료를 받기 전에 (a) 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제, 또는 (b) 분별된 투약량 체제 중 어느 하나로의 치료에 적합한 것으로 선택된다.

[0375]

바람직하게는, 대상체는 이들이 림프종을 가지거나, 가지는 것으로 의심되거나, 또는 진단된 경우 기재된 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로의 치료에 대해 선택된다. 예를 들어, 림프종은 비-호지킨 림프종, 예컨대

미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 발 ден스트롬 마이크로글로불린증, 버켓 림프종, 및 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)일 수 있다.

[0376] 바람직하게는, 대상체는 이들이 백혈병을 가지거나, 가지는 것으로 의심되거나, 또는 진단된 경우 기재된 분별된 투약량 체제로의 치료에 대해 선택되고, 예를 들어, 백혈병은 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 및 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 예컨대 필라델피아 염색체-양성 ALL (Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL (Ph-ALL)일 수 있다.

[0377] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 치료에 대해 적합한 것으로 간주된 대상체는 치료로부터 이점이 있는 것으로 기대되거나 치료에 반응하는 이를 대상체이다. 대상체는 암을 가질 수 있거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 가질 위험에 있을 수 있다. 대상체는 암의 진단을 받았을 수 있다. 특히, 대상체는 림프종 또는 백혈병을 가질 수 있거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 가질 위험에 있을 수 있다. 일부 경우에, 대상체는 CD19를 발현하는 종양 연관된 비-종양 세포, 예컨대 CD19를 발현하는 침윤하는 세포를 갖는 고형 암을 가질 수 있거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 가질 위험에 있을 수 있다.

[0378] 일부 경우에, 대상체는 CD19의 발현의 양 또는 패턴에 기반하여 선택된다. 일부 경우에, 선택은 세포 표면에서 CD19의 발현에 기초한다.

[0379] 일부 경우에, 관심 있는 특정 조직에서 CD19의 발현이 결정된다. 예를 들어, 림프양 조직 또는 종양 조직의 샘플 내. 일부 경우에, CD19의 전신 발현이 결정된다. 예를 들어, 순환하는 유체 예컨대 혈액, 혈장, 혈청 또는 림프의 샘플 내.

[0380] 일부 경우에, 상기 대상체는 샘플에서 CD19 발현의 존재에 기인하여 치료에 대해 적합한 것으로 선택된다. 이 경우에, CD19 발현이 없는 대상체는 치료에 적합하지 않은 것으로 간주될 수 있다.

[0381] 다른 사례에서, CD19 발현의 수준은 치료에 적합한 대상체를 선택하기 위해 사용된다. 여기서 CD19의 발현 수준은 역치 수준 이상이고, 상기 대상체는 치료에 대해 적합한 것으로 결정된다.

[0382] 일부 경우에, 샘플 내 세포에 CD19+의 존재는 상기 대상체가 ADC를 포함하는 조합으로 치료에 대해 적합하다는 것을 나타낸다. 다른 사례에서, CD19 발현의 양은 상기 대상체가 치료에 대해 적합한 것을 나타내는 역치 수준 이상이어야 한다. 일부 경우에, CD19 국소화가 대조군에 비교할 때 샘플에서 변경된 관찰은 상기 대상체가 치료에 대해 적합하다는 것을 나타낸다.

[0383] 일부 경우에, 대상체는 림프절 또는 추가의 결절 부위로부터 수득된 세포가 IHC에 의해 결정될 때 CD19에 대한 항체와 반응하는 경우 치료에 대해 적합한 것으로 나타난다.

[0384] 일부 경우에, 환자는 샘플 내 모든 세포 중 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 그 초과가 CD19를 발현하는 경우 치료에 대해 적합한 것으로 결정된다. 본 명세서에 개시된 일부 경우에, 환자는 샘플 내 세포 중 적어도 적어도 5%가 CD19를 발현하는 경우 치료에 대해 적합한 것으로 결정된다.

[0385] 일부 경우에, 환자는 이들이 ADC로 이전의 단일-용량 치료 주기에서 DLT를 갖는 경우 치료에 대해 적합한 것으로 결정된다.

[0386] 일부 경우에, 환자는 이들이 ADC로 이전의 단일-용량 치료 주기에서 ADC-유도된 독성의 임의의 징후를 나타내는 경우 치료에 대해 적합한 것으로 결정된다.

[0387] 일부 경우에, 환자는 이들이 ADC-유도된 독성에 대해 증가된 감수성을 갖는 경우 적합한 것으로 결정된다.

[0388] 일부 경우에, 환자는 그것의 질환이 재발성 또는 불응성인 경우 치료에 대해 적합한 것으로 결정된다.

[0389] -----

[0390] 일부 경우에, 대상체는 ADC로 치료하기 전에 신경적 검사를 받는다. 바람직하게는 신경적 검사는 강도, 감각 및 심부 반사의 시험을 포함한다.

[0391] 일부 경우에, 대상체는 이들이 신경 장애를 갖거나 최근에 있었던 경우 ADC로의 치료에 적합하지 않은 것으로 결정된다. 그러한 장애의 예는 회백수염 및 다발성 경화증을 포함한다 일반적으로, 대상체의 이전의 병력에 의해 설명되고 ADC로의 치료와 관련이 없거나 또는 위험 인자인 것으로 알려진 신경적 장애는 대상체를 ADC로의 치료에 부적합하게 하지 않다. 이러한 장애의 예는 이전의 뇌 혈관 사고, 예컨대 뇌출중의 결과인 것으로 알려

진 좌측 약화이다.

- [0392] 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 신경 장애는 다발성신경근병 (급성 염증성 탈수초 다발성근신경병증 (AIDP)을 포함함), 길랑-바레 증후군 (GBS), 중증 근무력증, 또는 다발신경근염, GBS, 또는 중증 근무력증에 연결되거나 또는 이들의 초기 지표인 신경 장애 (예를 들어 상승하는 (양측) 감각 손실 및/또는 운동 약화)일 수 있다.
- [0393] 일부 경우에, 대상체는 ADC의 투여 후 신경적 검사를 받는다. 일부 경우에 시험된 신경적 파라미터에서의 임의의 변화를 평가하기 위해 ADC의 투여 후 대상체의 신경적 검사 결과를 ADC의 투여 전의 결과와 비교한다. 일부 경우에, 대상체가 신경 독성을 경험하는 경우 ADC로 치료는 감소, 중지 또는 영구적으로 중단된다.
- [0394] 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 신경 독성은 다발성신경근병 (급성 염증성 탈수초 다발성근신경병증 (AIDP)을 포함함), 길랑-바레 증후군 (GBS), 중증 근무력증, 또는 다발신경근염, GBS, 또는 중증 근무력증에 연결되거나 또는 이들의 초기 지표인 신경 장애 (예를 들어 상승하는 (양측) 감각 손실 및/또는 운동 약화)일 수 있다.
- [0395] 일부 경우에, 대상체는 각각의 ADC의 투여 후 신경적 검사를 받는다. 일부 경우에 시험된 신경적 파라미터에서의 임의의 변화를 평가하기 위해 각각의 ADC의 투여 후 대상체의 신경적 검사의 결과를 가장 최근 ADC의 투여 전의 결과와 비교한다. 일부 경우에 시험된 신경적 파라미터에서의 임의의 변화를 평가하기 위해 각각의 ADC의 투여 후 대상체의 신경적 검사의 결과를 ADC의 제1 투여 전의 결과와 비교한다.
- [0396] 일부 경우에, 대상체는 이들이 ADC의 투여에 따른 신경 독성을 경험하는지 신경적 검사를 받는다.
- [0397] 일부 경우에, 대상체가 신경적 장애를 갖거나 신경 독성을 경험하는 경우 ADC로 치료는 감소, 중지 또는 영구적으로 중단된다. 예를 들어, 만일 대상체가 등급 ≥ 1 신경 독성, 예컨대 다발신경근염 (예를 들어 상승하는 (양측) 감각 손실 및/또는 운동 약화)에 연결되거나 또는 이들의 초기 지표인 등급 1 신경 독성을 경험하면 ADC로 치료는 감소, 또는 중지될 수 있다. 일부 경우에, 만일 대상체가 등급 ≥ 2 신경 독성 (예를 들어 등급 2 다발신경근염 또는 GBS)을 경험하면 ADC로 치료는 영구적으로 중단될 수 있다.
- [0398] 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.
- [0399] 일부 경우에, ADC로의 치료는 각각의 후속적인 치료 주기에서 대상체에게 투여되는 ADC의 용량을 감소시킴에 의해 감소된다. 일부 경우에, ADC로의 치료는 각각의 후속적인 치료 주기의 길이를 예를 들어 3 주 주기에서 6 주 주기로 증가시킴에 의해 감소된다. 일부 경우에, ADC로의 치료는 각각의 후속적인 치료 주기에서 대상체에게 투여되는 ADC의 용량을 감소시키고 각각의 후속적인 치료의 길이를 증가시킴에 의해 감소된다.
- [0400] 일부 경우에, ADC로의 치료는 독성이 해결될 때까지 ADC로의 치료를 중지함에 의해 중단된다. 일부 경우에, ADC로의 치료는 기준선으로 독성의 해결 후 재개된다. 대상체는 신경 독성이 해결될 때까지 매주 모니터링될 수 있다. 일부 경우에 치료는 최대 3 주 (21 일) 동안 중단된다.
- [0401] 예를 들어, 일부 경우에 대상체는 이들이 등급 ≥ 1 신경 독성, 예컨대 다발신경근염 (예를 들어 상승하는 (양측) 감각 손실 및/또는 운동 약화)에 연결되거나 또는 이들의 초기 지표인 등급 1 신경 독성을 경험하는지 신경적 검사를 받는다. 일부 경우에, 만일 대상체가 등급 ≥ 1 신경 독성 (예를 들어 등급 1 다발신경근염 또는 GBS)을 경험하면, ADC로의 치료는 기준선으로 독성의 해결 후 재개된다. 대상체는 신경 독성이 해결될 때까지 매주 모니터링될 수 있다.
- [0402] 일부 경우에, 만일 대상체가 등급 ≥ 2 신경 독성 (예를 들어 등급 2 다발신경근염 또는 GBS)을 경험하면, ADC로의 치료는 영구적으로 중단된다.
- [0403] -----
- [0404] 일부 경우에, 대상체는 신경 및/또는 면역-관련된 질환과 연관될 수 있는 병원체가 있든지, 최근에 가졌든지, 또는 병력적으로 가졌던 경우 ADC로 치료에 적합하지 않은 것으로 결정된다. 이러한 병원체의 예는 HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, 홍역, 인플루엔자 A, 지카 바이러스, 치쿤군야 바이러스, 마이코플라스마 폐렴, 캄필로박터 제주니, 또는 에테로바이러스 D68을 포함한다.
- [0405] 일부 경우에, 만일 대상체가 신경 및/또는 면역-관련된 질환과 연관될 수 있는 병원체에 의해 야기된 감염을 경험하였든지, 또는 획득한 경우 ADC로 치료는 감소, 중지 또는 영구적으로 중단된다. 이러한 병원체의 예는 HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, 홍역, 인플루엔자 A, 지카 바이러스, 치쿤군야 바이러스, 마이코플라스마 폐렴, 캄필로박터 제주니, 또는 에테로바이러스 D68을 포함한다. 일부 경우에, ADC로 치료는 감염의 증상이 해결된 후

적어도 4 주까지 중단된다.

[0406] 면역-관련된 질환의 예는 류마티스성 관절염, 전신 진행성 경화증 [경피증], 전신 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군 (**Sjögren's syndrome**), 자가면역 혈관염 [예를 들어, 베게너 육아종증]을 포함한다.

[0407] 일부 경우에, 대상체가 임의의 등급 ≥ 1 자가면역 독성 (예를 들어 내분비병증,)을 경험한 경우 ADC로 치료는 감소, 중지 또는 영구적으로 중단된다.

[0408] 샘플

[0409] 샘플은 하기를 포함할 수 있거나 또는 이로부터 유래될 수 있다: 혈액의 양; 피브린 응고 및 혈구의 제거 후 수득된 혈액의 유체 부분을 포함할 수 있는 대상체의 혈액으로부터 유래된 혈청의 양; 척추 텁으로부터의 체장액 또는 유체의 양; 조직 샘플 또는 생검; 또는 상기 대상체로부터 단리된 세포.

[0410] 샘플은 임의의 조직 또는 체액으로부터 채취될 수 있다. 특정 경우에, 샘플은 상기 대상체로부터 조직 샘플, 생검, 절제 또는 단리된 세포를 포함할 수 있거나 이로부터 유래될 수 있다.

[0411] 특정 경우에, 샘플은 조직 샘플이다. 샘플은 종양 조직, 예컨대 암성 종양 조직의 샘플일 수 있다. 샘플은 종양 생검에 의해 수득되었을 수 있다. 일부 경우에, 샘플은 림프양 조직 샘플, 예컨대 림프양 병변 샘플 또는 림프 절 생검이다. 일부 경우에, 샘플은 피부 생검이다.

[0412] 일부 경우에 샘플은 체액, 더 바람직하게는 신체를 통하여 순환하는 것으로부터 채취된다. 따라서, 샘플은 혈액 샘플 또는 림프 샘플일 수 있다. 일부 경우에, 샘플은 소변 샘플 또는 타액 샘플이다.

[0413] 일부 경우에, 샘플은 혈액 샘플 또는 혈액-유래된 샘플이다. 혈액 유래된 샘플은 대상체의 혈액의 선택된 분획, 예를 들어 선택된 세포-함유 분획 또는 혈장 또는 혈청 분획일 수 있다.

[0414] 선택된 세포-함유 분획은 백혈구 (WBC), 특히 말초 혈액 단핵 세포 (PBC) 및/또는 과립구, 및/또는 적혈구 (RBC)를 포함할 수 있는 관심 있는 세포 유형을 함유할 수 있다. 따라서, 본 개시내용에 따른 방법은 혈액에서, 백혈구, 말초 혈액 단핵 세포, 과립구 및/또는 적혈구에서 CD19 폴리펩타이드 또는 핵산의 검출을 포함할 수 있다.

[0415] 샘플은 신선한 또는 보관된 것일 수 있다. 예를 들어, 보관된 조직은 대상체의 제1 진단, 또는 재발시의 생검으로부터의 것일 수 있다. 특정 경우에, 샘플은 신선한 생검이다.

[0416] 대상체 상태

[0417] 대상체는 동물, 포유동물, 태반 포유동물, 유대류 (예를 들어, 캥거루, 웜뱃), 단공류 (예를 들어, 오리같은 부리를 가진 오리너구리), 설치류 (예를 들어, 기니아 피그, 햄스터, 랫트, 마우스), 젖과 (예를 들어, 마우스), 토끼목 (예를 들어, 토끼), 조류 (예를 들어, 새), 갯과 (예를 들어, 개), 고양이과 (예를 들어, 고양이), 말과 (예를 들어, 말), 돼지과 (예를 들어, 돼지), 양과 (예를 들어, 양), 소과 (예를 들어, 소), 영장류, 유인원 (예를 들어, 원숭이 또는 유인원), 원숭이 (예를 들어, 마모셋, 개코원숭이), 유인원 (예를 들어, 고릴라, 침팬지, 오랑우탕, 긴팔원숭이), 또는 인간일 수 있다.

[0418] 게다가, 대상체는 임의의 그것의 발달 형태, 예를 들어, 태아일 수 있다. 하나의 바람직한 구현예에서, 대상체는 인간이다. 용어들 "대상체", "환자" 및 "개체"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.

[0419] 본 명세서에 개시된 일부 경우에, 대상체는 암이 있거나, 또는 있는 것으로 의심되거나, 또는 위험이 있는 것으로 확인되었다. 본 명세서에 개시된 일부 경우에, 대상체는 이미 암 진단을 받았다.

[0420] 대상체는 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 밸덴스트롬 마이크로글로불린증, 베킷 림프종, 및 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)을 포함한 비-호지킨 림프종 같은 림프종이 있거나, 있는 것으로 의심되거나, 그 위험이 있는 것으로 확인되었거나 또는 진단을 받았을 수 있다. 이러한 대상체는 바람직하게는 본 명세서에서 개시된 바와 같이 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 치료된다.

[0421] 대상체는 백혈병, 예컨대 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 및 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 예컨대 필라델피아 염색체-양성 ALL (Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL (Ph-ALL)이 있거나, 있는 것으로 의심되거나, 그 위험이 있는 것으로 확인되었거나 또는 진단을 받았을 수 있다. [Fielding A., Haematologica.2010 Jan; 95(1):8-12]. 이러한 대상체는 바람직하게는 본 명세서에서 개시된 바와 같이 분별된

투약량 체제로 치료된다.

[0422] 일부 경우에, 상기 대상체는 CD19+ 발현 침윤하는 T-세포를 함유하는 고형 암의 진단을 받았다.

[0423] 대상체는 그 암에 대한 치료적 처치를 받고 있거나 받을 수 있다. 대상체는 이전에 ADCx19를 받았을 수도 있고 받지 않을 수도 있다. 일부 경우에 상기 암은 백혈병 또는 비-호지킨 림프종을 포함한 림프종이다.

[0424] 대조군

[0425] 일부 경우에, 대상체에서의 CD19 발현은 대조군에서의 표적 발현에 비교된다. 대조군은 염색의 유효성을 지지하고 실험 인공물을 식별하는데 유용하다.

[0426] 일부 경우에, 대조군은 기준 샘플 또는 기준 데이터세트일 수 있다. 기준은 공지된 정도의 적합성을 갖는 대상체로부터 이전에 수득된 샘플일 수 있다. 기준은 기준 샘플을 분석하여 수득된 데이터세트일 수 있다.

[0427] 대조군은 표적 분자가 존재하거나 또는 높은 수준으로 발현되는 것으로 알려진 양성 대조군, 또는 표적 분자가 부재하거나 낮은 수준으로 발현되는 것으로 알려진 음성 대조군일 수 있다.

[0428] 대조군은 치료로부터 이점이 있는 것으로 알려진 대상체로부터의 조직의 샘플일 수 있다. 조직은 시험되는 샘플과 동일한 유형일 수 있다. 예를 들어, 대상체로부터의 종양 조직의 샘플은 치료에 적합한 것으로 알려진 대상체, 예를 들어 이전에 치료에 반응한 대상체로부터의 종양 조직의 대조군 샘플과 비교될 수 있다.

[0429] 일부 경우에 대조군은 시험 샘플과 동일한 대상체에서 얻은 것이지만 건강한 것으로 알려진 조직에서 얻은 샘플일 수 있다. 따라서, 대상체로부터 암성 조직의 샘플은 비-암성 조직 샘플과 비교될 수 있다.

[0430] 일부 경우에, 대조군은 세포 배양 샘플이다.

[0431] 일부 경우에, 시험 샘플을 항체와의 인큐베이션 이전에 분석하여 그 샘플에 고유한 배경 염색의 수준을 결정한다.

[0432] 일부 경우에 아이소타입 대조군이 사용된다. 아이소타입 대조군은 표적 특이적 항체와 동일한 부류의 항체를 사용하지만, 샘플과 면역반응성이 아니다. 이러한 대조군은 표적 특이적 항체의 비-특이적 상호작용을 구별하는데 유용하다.

[0433] 본 방법은 테스트 결과의 정확한 해석을 보장하기 위해 형태 및 면역조직화학의 혈액병리학자의 해석을 포함할 수 있다. 본 방법은 발현의 패턴이 기대된 패턴과 상관관계가 있다는 확인을 포함할 수 있다. 예를 들어, CD19 발현의 양이 분석되는 경우, 본 방법은 테스트 샘플에서 발현이 세포질 성분을 갖는 막 염색으로 관찰된다는 확인을 포함할 수 있다. 본 방법은 표적 신호 대 노이즈의 비가 역치 수준을 초과한다는 확인을 포함할 수 있고, 그것에 의해 특이적 및 비-특이적 배경 신호 사이의 명확한 식별이 가능하다.

[0434] 치료 방법

[0435] 병태를 치료하는 맥락에서 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "치료"는 일반적으로 인간이든 또는 동물 (예를 들어, 수의과 응용분야)이든, 일부 원하는 치료 효과가 달성된, 예를 들어 병태의 진행의 억제가 달성되고, 진행 속도의 감소, 진행률의 정지, 병태의 퇴행, 병태의 개선 및 병태의 치료를 포함하는, 치료 및 요법에 대한 것이다. 예방적 조치 (즉, 예방, 방지)로서의 치료도 또한 포함된다.

[0436] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "치료적으로-유효량" 또는 "유효량"은 원하는 치료 레지멘에 따라 투여될 때, 합리적인 유익/유해 비율에 비례한 일부 원하는 치료적 효과를 생성하기에 효과적인 활성 화합물, 또는 활성 화합물을 포함하는 것으로부터의 물질, 조성물 또는 투약량의 그 양에 대한 것이다. 일반적으로, 치료 방법이 ADC의 사용을 기술할 때, ADC는 치료적으로-유효량으로 사용되는 것으로 의도된다.

[0437] 투여된 실제 양, 및 투여의 속도 및 시간경과는 치료되는 대상의 특성 및 중증도에 의존할 것이다. 치료의 처방전, 예를 들어 투약량에 대한 결정은 일반적인 종사자 및 다른 의사의 책임범위 내이다. 대상체는 본 명세서에 개시된 방법에 따른 치료를 받을 그 적격성을 결정하기 위해 시험되었을 수 있다. 본 치료 방법은 본 명세서에 개시된 방법을 사용하여, 대상체가 치료에 대해 적합한지 여부를 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0438] 유사하게, 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "예방적으로-유효량"은 원하는 치료 레지멘에 따라 투여될 때, 합리적인 유익/유해 비율에 비례한 일부 원하는 예방적 효과를 생성하기에 효과적인 활성 화합물, 또는 활성 화합물을 포함하는 것으로부터의 물질, 조성물 또는 투약량의 그 양에 대한 것이다.

- [0439] 요법의 방법이 본 명세서에서 개시된다. 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제에서 치료적으로-유효량의 ADC를 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 또한 제공된다.
- [0440] ADC는 항-CD19 항체를 포함할 수 있다. 항-CD19 항체는 RB4v1.2 항체일 수 있다. ADC는 PBD 이량체인 약물을 포함할 수 있다. ADC는 항-CD19-ADC, 및 특히, ADCX19일 수 있다. ADC는 WO2014/057117에 개시된 ADC일 수 있다.
- [0441] 치료는 단독으로 또는 다른 치료와 조합하여, 치료될 병태에 의존하여 동시에 또는 순차적으로, ADC의 투여를 포함할 수 있다. 순차적인 투여에서, 일부 사례의 경우 ADC는 다른 치료 전에 투여된다; 다른 사례의 경우 ADC는 다른 치료 후에 투여된다. 치료 및 요법의 예는, 비제한적으로, 화학요법 (예를 들어 약물, 예컨대 화학치료제를 포함한 활성제의 투여); 면역요법; 수술; 및 방사선 요법을 포함한다.
- [0442] "화학치료제"는 작용 기전에 무관하게 암의 치료에 유용한 화합물이다. 화학치료제의 부류는, 비제한적으로: 알킬화제, 항대사물질, 스플론들 독 식물성 알칼로이드, 세포독성/항중양 항생제, 토포이소머라제 억제제, 항체, 광감작제, 및 키나제 억제제를 포함한다. 화학치료제는 "표적 요법", 면역-종양학 약물 예컨대 관문 억제제, 및 종래의 화학요법에 사용된 화합물을 포함한다.
- [0443] 화학치료제의 예는 하기를 포함한다: 레날리도마이드 (REVLIMID®, Celgene), 보리노스타트 (ZOLINZA®, Merck), 파노비노스타트 (FARYDAK®, Novartis), 모세티노스타트 (MGCD0103), 에버롤리무스 (ZORTRESS®, CERTICAN®, Novartis), 벤다무스틴 (TREAKISYM®, RIBOMUSTIN®, LEVACT®, TREANDA®, Mundipharma International), 애를로티닙 (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), 도세탁셀 (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (플루오로우라실, 5-플루오로우라실, CAS 번호 51-21-8), 켐시타빈 (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS 번호 391210-10-9, Pfizer), 시스플라틴 (시스-디아민, 디클로로백금(II), CAS 번호 15663-27-1), 카보플라틴 (CAS 번호 41575-94-4), 파클리탁셀 (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), 트라스투주맙 (HERCEPTIN®, Genentech), 테모졸로마이드 (4-메틸-5-옥소-2,3,4,6,8-펜타자바이사이클로 [4.3.0] 노나-2,7,9-트리엔-9-카복사미드, CAS 번호 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), 타목시펜 ((Z)-2-[4-(1,2-디페닐부트-1-에닐)페녹시]-N,N-디메틸에탄아민, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), 및 독소루비신 (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD, 및 라파마이신.
- [0444] 화학치료제의 보다 많은 예는 하기를 포함한다: 옥살리플라틴 (ELOXATIN®, Sanofi), 보르테조닙 (VELCADE®, Millennium Pharm.), 수텐트 (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), 레트로졸 (FEMARA®, Novartis), 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (Mek 억제제, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (Mek 억제제, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca), SF-1126 (PI3K 억제제, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (PI3K 억제제, Novartis), XL-147 (PI3K 억제제, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), 풀베스트란트 (FASLODEX®, AstraZeneca), 류코보린 (풀린산), 라파마이신 (시롤리무스, RAPAMUNE®, Wyeth), 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나파르닙 (SARASARTM, SCH 66336, Schering Plough), 소라페닙 (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), 게피티닙 (IRESSA®, AstraZeneca), 이리노테칸 (CAMSOTOSAR®, CPT-11, Pfizer), 티피파르닙 (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), 아브락산™ (크레모포어-프리), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형 (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, IL), 반테타닙 (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), 클로람부실, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), 템시롤리무스 (TORISEL®, Wyeth), 파조파닙 (GlaxoSmithKline), 칸포스파마이드 (TELCYTA®, Telik), 티오테파 및 사이클로스포스파마이드 (CYTOXAN®, NEOSAR®); 알킬 설포네이트 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸로멜라민을 포함한 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸을 포함함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그것의 아도젤레신, 카르젤레신 및 바이겔레신 합성 유사체를 포함함); 크립토파이신 (특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1을 포함함); 엘류테로빈; 판크라티스타틴; 사르코디티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로르암부실, 클로르나파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜필란, 노벰비친, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님누스틴; 항생제 예컨대 엔디인 항생제 (예를 들어 칼리키아마이신, 칼리키아마이신 감마I1, 칼리키아마이신 오메가I1 (Angew Chem. Int. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); 다이네마이신, 다이네마이신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련된 색소단백질 엔디인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캥티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모

마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 모폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-페롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신), 에파루비신, 에소루비신, 이다루비신, 네모루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-미캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로페오네이트, 에페티오스타놀, 메페티오스탄, 테스토락톤; 항-부신 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물 예컨대 프롤린산; 아세글라تون; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레벨린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단몰; 니트라에린; 웬토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소크산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK® 다당류 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, OR); 라족산; 라이족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아진산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 사이클로포스파마이드; 티오태파; 6-티오구아닌; 미캅토퓨린; 메토트렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 애토포시드 (VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빙크리스틴; 비노렐빈 (NAVELBINE®); 노반트론; 테니포시드; 테다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (XELODA®, Roche); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레틴산; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체. 제제의 조합, 예컨대 CHP (독소루비신, 프레드니손, 사이클로포스파마이드), 또는 CHOP (독소루비신, 프레드니손, 사이클로포스파마이드, 빙크리스틴)가 사용될 수 있다.

[0445]

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

[0446]

또한 "화학치료제"의 정의에는 하기의 것이 포함된다: 치료적 항체 예컨대 알렙투주맙 (Campath), 베바시주맙 (AVASTIN®, Genentech); 세툭시맙 (ERBITUX®, Imclone); 파니투무맙 (VECTIBIX®, Amgen), 리툭시맙 (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), 오파투무맙 (ARZERRA®, GSK), 페르투주맙 (PERJETA™, OMNITARG™, 2C4, Genentech), 트拉斯투주맙 (HERCEPTIN®, Genentech), 토시투모맙 (벡사르, 코릭시아), MDX-060 (Medarex) 및 항체 약물 콘주게이트, 쟈투주맙 오조가마이신 (MYLOTARG®, Wyeth).

[0447]

본 개시내용의 콘주게이트와 조합하여 화학치료제로서 치료 잠재력을 갖는 인간화된 단클론성 항체는 하기를 포함한다: 알렙투주맙, 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피뉴주맙, 베바시주맙, 비바투주맙 메르탄신, 칸투주맙 메르탄신, 세렐리주맙, 세르톨리주맙 폐골, 시드푸시투주맙, 시드투주맙, 다클리주맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에를리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주맙, 쟈투주맙 오조가마이신, 이노투주맙 오조가마이신,

이필리무맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리바주맙, 파스콜리주맙, 펙푸시투주맙, 펙투주맙, 페르투주맙, 펙셀리주맙, 랄리비주맙, 라니비주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주맙, 로벨리주맙, 루플리주맙, 시브로투주맙, 시플리주맙, 손투주맙, 타카투주맙 테트락세탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 테피바주맙, 토실리주맙, 토랄리주맙, 트라스투주맙, 투코투주맙 셀모류킨, 투쿠시투주맙, 우마비주맙, 우르톡사주맙, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 더발루맙, 및 비실리주맙.

[0448] 일부 경우에 특히, ADC는 스테로이드, 이브루트닙, 더블라맙, 리툭시맙, 및/또는 사이타라빈과 조합하여 대상체에 투여된다.

[0449] 스테로이드와 조합

[0450] 본 명세서에 기재된 ADC 투약량 체제를 개발함에 있어서, 텍사메타손과 같은 스테로이드의 투여는 대상체에 의해 보고된 독성 증상의 빈도 및/또는 중증도를 감소시키는 것으로 관측되었다.

[0451] 따라서, 바람직한 구현예에서 ADC는 스테로이드, 예컨대 텍사메타손과 조합하여 투여된다.

[0452] 바람직하게는, 스테로이드는 텍사메타손이다. 다른 적합한 스테로이드는 코르티코스테로이드, 예컨대 글루코코르티코이드의 부류에서 발견된다. 글루코코르티코이드 예는 코르티솔 (하이드로코르티손), 코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 플루드로코르티손 아세테이트, 및 테옥시코르티코스테론 아세테이트이다.

[0453] CD19-ADC가 스테로이드, 예컨대 텍사메타손과 조합하여 투여되는 구현예가 구체적으로 구상중이다. 바람직하게는 스테로이드의 첫 번째 용량은 CD19-ADC가 투여되기 전, 예를 들어 ADC가 투여되기 적어도 2 시간 전에 제공된다. 스테로이드 예컨대 텍사메타손의 추가의 용량은 ADC가 투여된 후 다음날에 대상체에게 투여될 수 있다. 선택적으로, 스테로이드 예컨대 텍사메타손의 또 다른 추가의 용량은 ADC가 투여되기 전날에 대상체에게 투여될 수 있다.

[0454] 스테로이드는 ADC가 투여되기 전, 예를 들어 ADC가 투여되기 적어도 2 시간, 적어도 6 시간, 적어도 12 시간 전, 또는 전날에 투여될 수 있다.

[0455] 일부 구현예에서, 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC가 투여되기 전날에 투여된다. 스테로이드의 두 번째 용량은 그런 다음 ADC가 투여된 날, 바람직하게는 ADC가 투여되기 전날, 예컨대 ADC가 투여되기 적어도 2 시간 전에 투여될 수 있다. 스테로이드의 제3 용량은 그런 다음 ADC가 투여된 후 다음날 투여될 수 있다. 치료 주기당 ADC의 1 초과 투여를 포함하는 투약 체제 (예를 들어 분별된 투약량 체제)에서, 스테로이드는 바람직하게는 단지 각각의 치료 주기에서 ADC의 제1 투여와 공조하여서 투여된다.

[0456] 일부 구현예에서, 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC가 투여된 날, 바람직하게는 ADC가 투여되기 전, 예컨대 ADC가 투여되기 적어도 2 시간 전에 투여된다. 스테로이드의 두 번째 용량은 그런 다음 ADC가 투여된 후 다음날 투여될 수 있다. 치료 주기당 ADC의 1 초과 투여를 포함하는 투약 체제 (예를 들어 분별된 투약량 체제)에서, 스테로이드는 바람직하게는 단지 각각의 치료 주기에서 ADC의 제1 투여와 공조하여서 투여된다.

[0457] 스테로이드는 당해 분야에 알려진 임의의 방법, 예컨대 경구로, 비경구로 (예를 들어 주사 정맥내로, 근육내로, 또는 척추강내로), 흡입, 또는 국소적으로 투여될 수 있다. 바람직하게는 스테로이드는 경구로 투여된다.

[0458] 스테로이드는 투약량 체제의 범위내에서 투여될 수 있다. 예를 들어, 1일에 투여되는 스테로이드의 용량은 단일 용량, 2개 부분적인 용량, 3개 부분적인 용량, 또는 3개 초과의 부분적인 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는 부분적인 용량은 동등한 크기의 것이다. 바람직하게는, 1일에 투여되는 스테로이드의 용량은 2개의 동등한 부분적인 용량으로 투여된다.

[0459] 스테로이드의 각각의 용량은 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 11mg, 12mg, 14mg, 16mg, 18mg, 20mg, 22mg, 24mg, 26mg, 28mg, 또는 30mg일 수 있다.

[0460] 스테로이드의 각각의 부분적인 용량은 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 11mg, 12mg, 13mg, 14mg, 또는 15mg일 수 있다.

[0461] 일부 구현예에서 텍사메타손은 매일 2회 4mg으로 경구로 투여된다: (i) ADC 투여 전날, (ii) ADC 투여의 날, 및 (iii) ADC 투여 다음날. 스테로이드는 ADC 치료 스케줄에 무관하게 단지 각각의 주기의 1주째, 1일째에 투여된 ADC 공조하여 투여된다.

[0462] 일부 구현예에서 텍사메타손은 매일 2회 4mg으로 경구로 투여된다: (i) ADC 투여의 날, ADC 적어도 2 시간 전, 및 (ii) ADC 투여 다음날. 스테로이드는 ADC 치료 스케줄에 무관하게 단지 각각의 주기의 1주째, 1일째에 투여된 ADC 공조하여 투여된다.

[0463] 일부 구현예에서 텍사메타손은 매일 2회 8mg으로 경구로 투여된다: (i) ADC 투여 전날, (ii) ADC 투여의 날, 바람직하게는 ADC 전 적어도 2 시간, 및 (iii) ADC 투여 다음날. 스테로이드는 ADC 치료 스케줄에 무관하게 단지 각각의 주기의 1주째, 1일째에 투여된 ADC 공조하여 투여된다.

[0464] 일부 구현예에서 텍사메타손은 매일 2회 8mg으로 경구로 투여된다: (i) ADC 투여의 날, 바람직하게는 ADC 적어도 2 시간 전, 및 (ii) ADC 투여 다음날. 스테로이드는 ADC 치료 스케줄에 무관하게 단지 각각의 주기의 1주째, 1일째에 투여된 ADC 공조하여 투여된다.

[0465] -----

[0466] 텍사메타손:

[0467] (i) CaS 번호 → 50-02-2

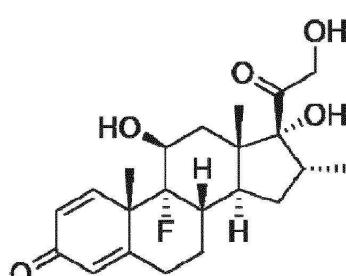
[0468] (<http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs> 참고)

[0469] (ii) 독특한 성분 식별자 (UNII) → 7S5I7G3JQL

[0470] (<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm> 참고)

[0471] (iii) IUPAC 명칭 →

[0472] (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9- 플루오로-11,17-디하이드록시-17-(2-하이드록시아세틸)-10,13,16-트리메틸-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카하이드로-3H-사이클로펜타[a]펜안트렌-3-온



[0473] (iv) 구조 →

[0474] -----

[0475] 이브루티닙과 조합

[0476] 이브루티닙과 조합한 CD19-ADC의 투여가, 특히 증식성 장애가 림프종인 구현예에서 고려된다.

[0477] 이브루티닙은 CD19-ADC 전, 동반하여, 또는 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직하게는, CD19-ADC 및 이브루티닙은 동반하여 투여된다. 예를 들어, 일부 경우에 이브루티닙의 투여는 본 명세서에서 기재된 CD19-ADC 투약량 체제의 치료 주기 1의 1일째에 시작한다.

[0478] 이브루티닙과 조합하여 투여될 때, CD19-ADC는 바람직하게는 2개의 Q3W (매 3 주마다 1회 용량) 치료 주기로 구성되는 투약량 체제에서 투여된다. 바람직하게는, 두 치료 주기 각각에서 투여된 용량은 동일하다. 대안적으로, 두 번째 용량은 감소된 용량일 수 있다; 즉, 투약량 체제는 본 명세서에서 정의된 바와 같이 테이퍼링된 투약 체제일 수 있다.

[0479] 이브루티닙과 조합하여 투여될 때, 개시 용량은 약 60 µg/kg, 약 90 µg/kg, 약 120 µg/kg, 또는 약 150 µg/kg일 수 있다. 일부 구현예에서 이브루티닙과 조합하여 투여될 때, CD19-ADC의 개시 용량은 약 140 내지 160 µg/kg일 수 있다.

[0480] 일부 경우에, CD19-ADC 및 이브루티닙은 순차적으로 투여된다. 예를 들어, 일부 경우에 이브루티닙의 투여는

CD19-ADC 치료의 완료 후에 시작한다.

[0481] 일부 경우에, 이브루티닙의 투여는 CD19-ADC의 완료 중에 중단된다. 그러나, 전형적으로 이브루티닙의 투여는 CD19-ADC 치료의 완료 후에 지속한다. 일부 경우에, 이브루티닙 투여는 CD19-ADC 치료의 완료 후 최대 1년 동안 지속한다.

[0482] 대상체가 CD19-ADC 및 이브루티닙 조합으로 초기 치료 후 CR을 달성하는 사례에서, 전형적으로 추가의 CD19-ADC가 상기 대상체에게 투여되지 않는다. 이들 경우에, 이브루티닙 투여는 전형적으로 CD19-ADC 치료의 완료 후 최대 1년 동안 지속한다.

[0483] 대상체가 CD19-ADC 및 이브루티닙 조합으로 초기 치료 후 SD 또는 PR을 달성하는 사례에서, 추가의 CD19-ADC가 상기 대상체에게 투여될 수 있다. 이들 경우에, 이브루티닙 투여는 전형적으로 CD19-ADC 및 이브루티닙 조합으로 초기 치료 후 지속한다. 대상체가 초기 CD19-ADC 치료의 완료 후 3개월 이내에 CR을 달성하지 못한 경우, 추가의 CD19-ADC가 상기 대상체에게 투여될 수 있다.

[0484] 추가의 CD19-ADC는 2개의 Q3W 치료 주기를 구성하는 투약량 체제에서 투여될 수 있다. 바람직하게는 두 치료 주기 각각에서 투여된 용량은 동일하다. 대안적으로, 두 번째 용량은 감소된 용량일 수 있다; 즉, 투약량 체제는 본 명세서에서 정의된 바와 같이 테이퍼링된 투약 체제일 수 있다. 전형적으로 추가의 CD19-ADC는 이브루티닙 치료와 조합하여 투여된다.

[0485] 이브루티닙은 QD (1일당 1회 용량) 투약량 체제로 투여될 수 있다; 즉, 이브루티닙은 1일 1회 투여될 수 있다. 바람직하게는 투여된 이브루티닙의 용량은 약 550 내지 570 mg/일, 예컨대 약 560mg/일이다. 감소된 1일 용량은 약 420mg/일 및 약 280 mg/일이다; 감소된 용량은 예를 들어, 대상체가 치료-관련된 독성을 나타내는 경우 투여될 수 있다.

[0486] CD19-ADC가 이브루티닙과 조합하여 투여된 일부 경우에 있어서, 대상체는 비-호지킨 림프종, 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL) 또는 외투 세포 림프종 (MCL)의 암을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 그 위험에 있는 것으로 확인되었거나, 또는 암 진단을 받았다.

[0487] -----

[0488] 이브루티닙 (임브루비카):

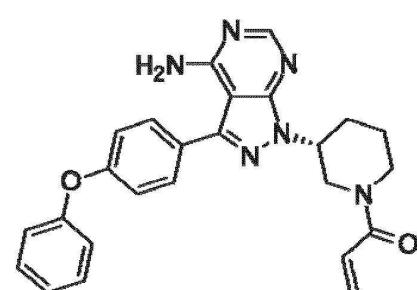
[0489] (i) CaS 번호 → 936563-96-1

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

[0491] (ii) 독특한 성분 식별자 (UNII) → 1X700SD4VX (
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm> 참고)

[0492] (iii) IUPAC 명칭 → 1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d] 피리미딘-1-일]프로프-2-엔-1-온

[0493] (iv) 구조 →



[0494] -----

[0495] -----

[0496] 더발루맙과 조합

- [0497] 더발루맙과 조합한 CD19-ADC의 투여가, 특히 증식성 장애가 림프종인 구현예에서 고려된다.
- [0498] 더발루맙은 CD19-ADC 전, 동반하여, 또는 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직하게는, CD19-ADC 및 더발루맙은 동반하여 투여된다; 즉 CD19-ADC 및 더발루맙은 동일한 치료 주기의 일부로 투여된다.
- [0499] 일부 경우에 CD19-ADC 및 더발루맙은 치료 주기의 같은 날에 투여되지 않는다. 예를 들어, 일부 경우에 CD19-ADC는 치료 주기의 1일째에 투여되고 더발루맙은 치료 주기의 8일째에 투여된다.
- [0500] 더발루맙과 조합하여 투여될 때, CD19-ADC는 바람직하게는 2개의 Q3W 치료 주기로 구성되는 투약량 체제에서 투여된다. 바람직하게는, 두 치료 주기 각각에서 투여된 CD19-ADC의 용량은 동일하다. 대안적으로, 두 번째 용량은 감소된 용량일 수 있다; 즉, 투약량 체제는 본 명세서에서 정의된 바와 같이 테이퍼링된 투약 체제일 수 있다.
- [0501] CD19-ADC와 조합하여 투여될 때, 더발루맙은 바람직하게는 Q3W 투약량 체제로 투여된다. 일부 구현예에서 투여된 더발루맙의 용량은 약 1400 내지 1600 mg이다. 투여된 더발루맙의 용량은 바람직하게는 1500 mg이다.
- [0502] CD19-ADC가 더발루맙과 조합하여 투여된 일부 경우에, 개시 용량은 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 더발루맙과 조합하여 투여된 일부 구현예에서, CD19-ADC의 개시 용량은 약 140 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 수 있다.
- [0503] 일부 경우에, CD19-ADC 및 더발루맙은 순차적으로 투여된다. 예를 들어, 일부 경우에 더발루맙의 투여는 CD19-ADC 치료의 완료 후에 시작한다.
- [0504] 일부 경우에, 더발루맙의 투여는 CD19-ADC의 완료 중에 중단된다. 그러나, 전형적으로 더발루맙의 투여는 CD19-ADC 치료의 완료 후에 지속한다. 일부 경우에, 더발루맙 투여는 CD19-ADC 치료의 완료 후 최대 1년 동안 지속한다.
- [0505] CD19-ADC 치료의 완료 후 투여될 때, 더발루맙은 바람직하게는 Q4W 투약량 체제에서 투여된다. 일부 구현예에서 투여된 더발루맙의 용량은 약 1400 내지 1600 mg이다. 투여된 더발루맙의 용량은 바람직하게는 1500 mg이다.
- [0506] 대상체가 CD19-ADC 및 더발루맙 조합으로 초기 치료 후 CR을 달성하는 사례에서, 전형적으로 추가의 CD19-ADC가 상기 대상체에게 투여되지 않는다. 이들 경우에, 더발루맙 투여는 전형적으로 CD19-ADC 치료의 완료 후 최대 1년 동안 지속한다.
- [0507] 대상체가 CD19-ADC 및 더발루맙 조합으로 초기 치료 후 SD 또는 PR을 달성하는 사례에서, 추가의 CD19-ADC가 상기 대상체에게 투여될 수 있다. 이들 경우에, 더발루맙 투여는 전형적으로 CD19-ADC 및 더발루맙 조합으로 초기 치료 후 지속한다. 대상체가 초기 CD19-ADC 치료의 완료 후 3개월 이내에 CR을 달성하지 못한 경우, 추가의 CD19-ADC가 상기 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0508] 추가의 CD19-ADC는 2개의 Q3W 치료 주기를 구성하는 투약량 체제에서 투여될 수 있다. 바람직하게는 두 치료 주기 각각에서 투여된 용량은 동일하다. 대안적으로, 두 번째 용량은 감소된 용량일 수 있다; 즉, 투약량 체제는 본 명세서에서 정의된 바와 같이 테이퍼링된 투약 체제일 수 있다. 전형적으로 추가의 CD19-ADC는 더발루맙 치료와 조합하여 투여된다.
- [0509] CD19-ADC가 더발루맙과 조합하여 투여된 일부 경우에 있어서, 대상체는 비-호지킨 림프종, 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 외투 세포 림프종 (MCL), 또는 여포성 림프종 (FL)의 암을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 그 위험에 있는 것으로 확인되었거나, 또는 암 진단을 받았다.
- [0510] -----
- [0511] 더발루맙/MEDI4736:
- [0512] (i) CAS 번호 → 1428935-60-7
- [0513] (참고 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- [0514] (ii) 독특한 성분 식별자 (UNII) → 28X28X90KV (참고 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

[0515] (iii) VH 서열

[0516] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGW
FGELAFDYWGQGTLTVSS

[0517] (iv) VL 서열

[0518] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPLWTFGQG
TKVEIK

[0519] -----

[0520] 리툭시맙과 조합

[0521] 리툭시맙과 조합한 CD19-ADC의 투여가, 특히 증식성 장애가 림프종인 구현예에서 고려된다.

[0522] 리툭시맙은 CD19-ADC 전, 동반하여, 또는 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직하게는, CD19-ADC 및 리툭시맙은 동반하여 투여된다. 예를 들어, 일부 경우에 리툭시맙 및 CD19-ADC의 투여는 기재된 CD19-ADC 투약량 체제의 치료 주기 1의 1일째에 시작한다.

[0523] 일부 경우에, CD19-ADC 및 리툭시맙은 순차적으로 투여된다. 예를 들어, 일부 경우에 리툭시맙의 투여는 CD19-ADC 치료의 완료 후에 시작한다.

[0524] 일부 경우에, 리툭시맙은 Q3W 투약량 체제에서 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여된 리툭시맙의 용량은 325 내지 425 mg/m²이다. 바람직하게는 투여된 리툭시맙의 용량은 375 mg/m²이다.

[0525] 바람직하게는, CD19-ADC가 리툭시맙과 조합하여 투여된 사례에서, 개시 용량은 약 90 μg/kg, 약 120 μg/kg, 또는 약 150 μg/kg이다. 일부 구현예에서 리툭시맙과 조합하여 투여될 때, CD19-ADC의 개시 용량은 약 140 내지 160 μg/kg일 수 있다.

[0526] CD19-ADC가 리툭시맙과 조합하여 투여된 일부 경우에 있어서, 대상체는 비-호지킨 림프종, 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL)의 임을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 그 위험에 있는 것으로 확인되었거나, 또는 암 진단을 받았다.

[0527] CD19-ADC가 리툭시맙과 조합하여 투여된 일부 경우에 있어서, 대상체는 리툭시맙으로 치료를 받고 있을 수 있거나, 또는 받았을 수 있다. 일부 경우에 개체는 리툭시맙으로 치료 (또는 추가의 치료)에 불응성일 수 있다. 개체가 리툭시맙으로 치료를 받고 있거나, 또는 받았던 구현예에서, 항 CD19 ADC는 리툭시맙과 조합하여, 또는 리툭시맙의 계속된 투여 없이 투여될 수 있다.

[0528] -----

[0529] 리툭시맙:

[0530] (i) CaS 번호 → 174722-31-7

[0531] (참고 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0532] (ii) 드러그뱅크 참조기준 → DB00073

[0533] (참고 <https://www.drugbank.ca/>)

[0534] (iii) 독특한 성분 식별자 (UNII) → 4F4X42SYQ6 (참고 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

[0535] (iv) 중쇄 서열:

[0536] QVQLQQGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYY
GGDWYFNWGAGTTVTVSAASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSVVTPSSLGTQTYIC
NVNHPKSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSF

FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0537] 경쇄 서열:

[0538] QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTK
LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDVDSTYLSSTLTLKADYEHKVYACEVTHQGLSSP
TKSFNRGEC

[0539] -----

[0540] 사이타라빈과 조합

[0541] 사이타라빈과 조합한 CD19-ADC의 투여가, 특히 증식성 장애가 림프종인 구현예에서 고려된다.

[0542] 사이타라빈은 CD19-ADC 전, 동반하여, 또는 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직하게는, CD19-ADC 및 사이타라빈은 동반하여 투여된다.

[0543] 바람직한 구현예에서 CD19-ADC는 Q3W 체제에서, 바람직하게는 치료 주기의 2일째에 투여된다. 바람직하게는 CD19-ADC는 2 치료 주기에 대해 개시 용량 및 후속적인 주기에서 개시 용량의 50%의 감소된 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서 개시 용량은 약 140 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고 감소된 용량은 약 70 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 바람직하게는 개시 용량은 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고 감소된 용량은 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

[0544] 바람직한 구현예에서, 사이타라빈은 Q3W 체제에서, 바람직하게는 각각의 주기의 1 내지 5일째에서 일당 하나의

부분적인 용량으로 분산된 5개 부분적인 용량으로 투여된다. 바람직하게는, 사이타라빈은 5개 동등한 부분적인 용량으로 투여된다. 부분적인 용량은 약 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, 약 $200 \text{ mg}/\text{m}^2$, 약 $300 \text{ mg}/\text{m}^2$, 또는 약 $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ 일 수 있다.

[0545] CD19-ADC가 사이타라빈과 조합하여 투여된 일부 경우에 있어서, 대상체는 비-호지킨 림프종, 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL)의 암을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 그 위험에 있는 것으로 확인되었거나, 또는 암 진단을 받았다.

[0546] -----

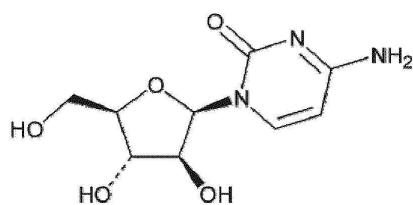
[0547] 사이타라빈:

[0548] (i) CaS 번호 → 147-94-4 (참고 <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0549] (ii) 독특한 성분 식별자 (UNII) → 04079A1RDZ (참고

<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

[0550] (iii) IUPAC 명칭: 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-3,4-디하이드록시-5- (하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온



[0551] (iv) 구조 →

[0552] -----

[0553] 사이타라빈 및 리툭시맙과 조합

[0554] 사이타라빈 및 리툭시맙과 조합한 CD19-ADC의 투여가, 특히 증식성 장애가 림프종인 구현예에서 고려된다.

[0555] 사이타라빈 및 리툭시맙은 CD19-ADC 전, 동반하여, 또는 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직하게는, CD19-ADC, 사이타라빈 및 리툭시맙은 동반하여 투여된다. 예를 들어, 일부 경우에 사이타라빈, 리툭시맙, 및 CD19-ADC의 투여는 기재된 CD19-ADC 투약량 체제의 치료 주기 1의 1일째에 시작한다.

[0556] 바람직한 구현예에서 리툭시맙은 Q3W 체제에서, 바람직하게는 치료 주기의 1일째에 투여된다. 일부 구현예에서

투여된 리툭시맙의 용량은 325 내지 425 mg/m²이다. 바람직하게는 투여된 리툭시맙의 용량은 375 mg/m²이다.

[0557] 바람직한 구현예에서 CD19-ADC는 Q3W 체제에서, 바람직하게는 치료 주기의 2일째에 투여된다. 바람직하게는 CD19-ADC는 2 치료 주기에 대해 개시 용량 및 후속적인 주기에서 개시 용량의 50%의 감소된 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서 개시 용량은 약 140 내지 160 μg/kg이고 감소된 용량은 약 70 내지 80 μg/kg이다. 바람직하게는 개시 용량은 약 150 μg/kg이고 감소된 용량은 약 75 μg/kg이다.

[0558] 바람직한 구현예에서, 사이타라빈은 Q3W 체제에서, 바람직하게는 각각의 주기의 1 내지 5일째에서 일당 하나의 부분적인 용량으로 분산된 5개 부분적인 용량으로 투여된다. 바람직하게는, 사이타라빈은 5개 동등한 부분적인 용량으로 투여된다. 부분적인 용량은 약 100 mg/m², 약 200 mg/m², 약 300 mg/m², 또는 약 400 mg/m²일 수 있다.

[0559] CD19-ADC가 리툭시맙 및 사이타라빈과 조합하여 투여된 일부 경우에 있어서, 대상체는 비-호지킨 림프종, 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL)의 암을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 그 위험에 있는 것으로 확인되었거나, 또는 암 진단을 받았다.

[0560] CD19-ADC가 사이타라빈 및 리툭시맙과 조합하여 투여된 일부 경우에 있어서, 대상체는 리툭시맙으로 치료를 받고 있을 수 있거나, 또는 받았을 수 있다. 일부 경우에 개체는 리툭시맙으로 치료 (또는 추가의 치료)에 불응성일 수 있다. 개체가 리툭시맙으로 치료를 받고 있거나, 또는 받았던 구현예에서, 항 CD19 ADC는 리툭시맙과 조합하여, 또는 리툭시맙의 계속된 투여 없이 투여될 수 있다.

[0561] -----

[0562] CD19-ADC가 이뇨제, 예컨대 스피로노락톤과 조합하여 투여되는 구현예가 구체적으로 구상중이다. 이뇨제는 체중 증가, 부종 또는 늑막 삼출을 나타내는 CD19-ADC를 투여 받은 대상체에게 투여될 수 있다.

[0563] CD19-ADC가 CNS 예방을 위한 척추강내 약물과 조합하여 투여되는 구현예가 구체적으로 구상중이다.

[0564] 본 개시내용에 따른 조성물은 바람직하게는 약제학적 조성물이다. 본 개시내용에 따라, 그리고 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물은 활성 성분, 즉 콘주케이트 화합물에 부가하여, 약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 완충액, 안정제 또는 당해 분야의 숙련가 잘 알려진 다른 물질을 포함할 수 있다. 이러한 물질은 무독성이어야 하고 활성 성분의 효능을 방해하지 않아야 한다. 담체 또는 다른 물질의 정확한 본성은 경구, 또는 주사로, 예를 들어 피부, 피하, 또는 정맥내일 수 있는 투여 경로에 따라 다를 것이다.

[0565] 경구 투여에 대한 약제학적 조성물은 정제, 캡슐, 분말 또는 액체 형태일 수 있다. 정제는 고체 담체 또는 아쥬 반트를 포함할 수 있다. 액체 약제학적 조성물은 일반적으로 액체 담체 예컨대 물, 석유, 동물 또는 식물성 오일, 광유 또는 합성 오일을 포함한다. 생리적 염수 용액, 텍스트로스 또는 다른 당류 용액 또는 글리콜 예컨대 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 포함될 수 있다. 캡슐은 젤라틴 같은 고체 담체를 포함할 수 있다.

[0566] 정맥내, 피부 또는 피하 주사, 또는 고통의 부위에서 주사의 경우, 활성 성분은 무발열원이고 적합한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는 비경구로 허용가능한 수용액의 형태일 것이다. 당업계에서 관련된 기술자는 예를 들어, 등장성 비히클 예컨대 염화나트륨 주사제, 링거 주사제, 락테이트화된 링거 주사제를 사용하여 적합한 용액을 제조할 수 있다. 보존제, 안정제, 완충액, 산화방지제 및/또는 다른 첨가제가 필요에 따라 포함될 수 있다.

투약량

[0568] ADC 및 이들 활성 요소를 포함하는 조성물의 적절한 투약량은 대상체 별로 다양할 수 있음을 당해 분야의 숙련가에 의해 인정될 것이다. 최적의 투약량을 결정하는 것은 일반적으로 임의의 위험 또는 유해한 부작용에 대한 치료적 이점의 수준의 균형을 포함할 것이다. 선택된 투약량 수준은 비제한적으로, 특정한 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 화합물의 배출 속도, 치료의 기간, 조합으로 사용된 다른 약물, 화합물, 및/또는 물질, 병태의 중증도, 및 대상체의 종, 성별, 연령, 체중, 상태, 일반적인 건강, 및 이전 병력을 포함한 다양한 인자에 의존할 것이다. 일반적으로 투약량은 실질적인 해로운 또는 유해한 부작용을 야기함이 없이 원하는 효과를 달성하는 작용 부위에서의 국소 농도를 달성하도록 선택될 것이지만, 화합물의 양 및 투여 경로는 궁극적으로 의사, 수의사, 또는 임상의의 재량에 달려있다.

[0569] 특정 양태에서, ADC 투약량은 대상체로부터 수득된 샘플에서 CD19의 발현에 의해 결정된다. 따라서, 샘플에서 CD19의 발현의 수준 또는 국소화는 더 높은 또는 더 낮은 용량의 ADC가 요구된다는 것을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 높은 발현 수준 CD19는 더 높은 용량의 ADC가 적합할 것이다는 것을 나타낼 수 있다. 일부 경우에, CD19

의 높은 발현 수준은 ADC에 부가하여 또 다른 제제의 투여에 대한 필요성을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 화학치료제와 공조한 ADC의 투여. CD19의 높은 발현 수준은 보다 공격적인 요법을 나타낼 수 있다.

[0570] 일반적으로, 각각의 활성 화합물의 적합한 용량은 1일당 대상체의 체중 킬로그램당 약 100 ng 내지 약 25 mg (더욱 전형적으로 약 1 μ g 내지 약 10 mg)의 범위이다. 여기서 활성 화합물은 염, 에스테르, 아미드, 전구약물, 등이고, 투여된 양은 모 화합물을 기준으로 계산되고 따라서 사용되는 실제 중량은 비례적으로 증가된다.

[0571] 일부 상황에서 신체 크기 파라미터 예컨대 체표면적 (BSA)에 기초한 투약량 정규화가 체중에 기초한 정규화보다 제거율과 같은 ADC 약동학에서의 대상체간 가변성을 더 잘 설명한다. 이들 상황에서, 신체 크기 파라미터를 사용한 투약량 수준의 계산은 보다 정확한 투약을 가능하게 한다.

[0572] 따라서, 일부 양태에서 대상체에 투여된 ADC의 용량은 대상체 신체 크기 (즉 대상체의 체중이 아님)에 대해 정규화된다. 일부 경우에, 대상체에 투여된 ADC의 용량은 대상체 체표면적 (BSA)에 대해 정규화된다. 바람직하게는, ADC 투약량은 DuBois 식을 사용하여 BSA에 대해 정규화된다 (예를 들어, Japanese Journal of Clinical Oncology, Volume 33, Issue 6, 1 June 2003, Pages 309-313, <https://doi.org/10.1093/jjco/hvg062>에서 개시된 바와 같음).

항체

[0573] 본 명세서에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고 구체적으로, 이들이 원하는 생물학적 활성, 예를 들어, 제1 표적 단백질에 결합하는 능력을 나타내는 한, 단클론성 항체, 다클론성 항체, 이량체, 다량체, 다중 특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 온전한 항체 (또한 "전장" 항체로 기재됨) 및 항체 단편을 포함한다 (Miller et al (2003) Jour. of Immunology 170:4854-4861). 항체는 젖과, 인간, 인간화된, 키메라일 수 있거나, 또는 다른 종 예컨대 토끼, 염소, 양, 말 또는 낙타로부터 유래될 수 있다.

[0574] 항체는 특이적 항원을 인식하고 결합할 수 있는 면역계에 의해 생성된 단백질이다. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immuno Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New York). 표적 항원은 일반적으로 다중 항체 상에 상보성 결정 영역 (CDR)에 의해 인식된, 수많은 결합 부위, 또한 소위 에피토프를 갖는다. 상이한 에피토프에 특이적으로 결합하는 각각의 항체는 상이한 구조를 갖는다. 따라서, 하나의 항원은 1 초과의 상응하는 항체를 가질 수 있다. 항체는 전장 면역글로불린 분자 또는 전장 면역글로불린 분자의 면역학적으로 활성부, 즉, 관심 있는 표적의 항원 또는 그것의 일부에 면역특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 포함할 수 있고, 이러한 표적은 비제한적으로, 암 세포 또는 자가면역 질환과 연관된 자가면역 항체를 생성하는 세포를 포함한다. 면역글로불린은 면역글로불린 분자의 임의의 유형 (예를 들어 IgG, IgE, IgM, IgD, 및 IgA), 부류 (예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 서브클래스, 또는 동종이인자형 (예를 들어 인간 G1m1, G1m2, G1m3, non-G1m1 [즉, G1m1 이외의 임의의 동종이인자형], G1m17, G2m23, G3m21, G3m28, G3m11, G3m5, G3m13, G3m14, G3m10, G3m15, G3m16, G3m6, G3m24, G3m26, G3m27, A2m1, A2m2, Km1, Km2 및 Km3]일 수 있다. 면역글로불린은 인간, 젖과, 또는 토끼 기원을 포함한 임의의 종으로부터 유래될 수 있다.

[0575] "항체 단편"은 전장 항체의 부분, 일반적으로 이들의 항원 결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 scFv 단편; 디아바디; 선형 항체; Fab 발현 라이브러리에 의해 생산된 단편, 항-개체특이형 (항-Id) 항체, CDR (상보적 결정 영역), 및 암 세포 항원, 바이러스 항원 또는 미생물 항원에 면역특이적으로 결합하는 임의의 상기의 에피토프-결합 단편, 단일-사슬 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이적 항체를 포함한다.

[0576] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 모집단으로부터 수득된 항체를 지칭하고, 즉 모집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고 동일하다. 단클론성 항체는 고도로 특이적으로, 단일 항원성 부위에 대해 지향된다. 게다가, 상이한 결정 인자 (에피토프)에 대해 지향된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 제제에 대조적으로, 각각의 단클론성 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 지향된다. 그것의 특이성에 부가하여, 단클론성 항체는 이들이 다른 항체로 오염되지 않고 합성될 수 있다는 점에서 유리하다. 변형형 "단클론성"은 실질적으로 균질한 항체의 모집단으로부터 수득된 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로 해석되지 않는다. 예를 들어, 본 개시내용에 따라 사용되는 단클론성 항체는 Kohler et al (1975) Nature 256:495에 의해 처음 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다 (US 4816567 참고). 단클론성 항체는 또한 Clackson et al (1991) Nature, 352:624-628; Marks et al (1991) J. Mol.

Biol., 222:581-597에 기재된 기술을 사용하여 파아지 항체 라이브러리로부터 또는 완전 인간 면역글로불린 시스템을 담지하는 형질전환 마우스로부터 단리될 수 있다 (Lonberg (2008) Curr. Opinion 20(4):450-459).

[0578] 본 명세서에서 단클론성 항체는 구체적으로 중쇄 및/또는 경쇄의 부분이 특정 종으로부터 유래된 또는 특정 항체 부류 또는 서브클래스에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 또는 상동성이고 반면에 나머지 사슬(들)은 또 다른 종으로부터 유래된 또는 또 다른 항체 부류 또는 서브클래스에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 또는 상동성인 "키메라" 항체, 뿐만 아니라, 이들이 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한 그러한 항체의 단편을 포함한다 (US 4816567; 및 Morrison et al (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855). 키메라 항체는 비-인간 영장류 (예를 들어 구대류 원숭이 또는 유인원) 및 인간 불변 영역 서열로부터 유래된 가변 도메인 항원-결합 서열을 포함하는 "프라이머화된" 항체를 포함한다.

[0579] 본 명세서에서 "온전한 항체"는 VL 및 VH 도메인뿐만 아니라 경쇄 불변 도메인 (CL) 및 중쇄 불변 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 것이다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인 (예를 들어 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 그것의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 온전한 항체는 항체의 Fc 영역 (천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 이들 생물학적 활성을 지칭하는 하나 이상의 "효과기 기능"을 가질 수 있다. 항체 효과기 기능의 예는 C1q 결합; 상보 의존적 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개된 세포독성 (ADCC); 식균작용; 및 세포 표면 수용체 예컨대 B 세포 수용체 및 BCR의 하향 조절을 포함한다.

[0580] 온전한 항체는, 그것의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 상이한 "부류"로 배정될 수 있다. 5가지 주요한 부류의 온전한 항체가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 그리고 이들 중 몇 개는 "서브클래스" (아이소타입), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, 및 IgA2로 추가로 분할될 수 있다. 상이한 부류의 항체에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α , δ , ϵ , γ , 및 μ 로 지칭된다. 상이한 부류의 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 배치형태는 잘 알려져 있다.

[0581] 본 개시내용은 그러한 조합이 분명히 허용되지 않거나 명시적으로 회피되는 경우를 제외하고 기재된 사례 및 바람직한 특징의 조합을 포함한다.

[0582] 본 명세서에서 사용된 섹션 제목은 단지 조직상의 목적을 위한 것이며 기재된 요지를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0583] 본 개시내용의 사례 및 구현예는 이제 수반되는 도면과 관련하여 예로써 설명될 것이다. 추가의 사례 및 구현예는 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 이 텍스트에 언급된 모든 문서는 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0584] 이어지는 청구항들을 포함하여, 본 명세서 전체에서, 문맥 상 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함한다" 및 변형태 예컨대 "포함하다" 및 "포함하는"은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹의 포함을 의미하지만 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹의 배제를 의미하지 않는 것으로 이해될 것이다.

[0585] 명세서 및 첨부된 청구항들에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥에서 달리 명확히 명시되지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다는 점에 유의해야 한다. 범위는 본 명세서에서 "약" 하나의 특정 값 내지, 및/또는 "약" 또 다른 특정 값으로 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현될 때, 또 다른 구현예는 하나의 특정 값 내지 및/또는 다른 특정 값을 포함한다. 유사하게, 선행된 "약"의 사용에 의해 값이 근사치로 표현될 때, 특정한 값이 또 다른 구현예를 형성하는 것이 이해될 것이다.

[0586] 일부 구현예

[0587] 림프종

[0588] 본 개시내용은 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 대상체에게 CD19-ADC를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 CD19-ADC는 상기 대상체에게 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제에서 투여된다.

[0589] 일부 경우에 투약량 체제는 2 주기 동안 매 3 주마다 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 6 주에서 시작하는, 매 6 주마다 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함한다. 바람직하게는 제2 주기 후 적어도 SD를 획득한 대상체만 감소된 용량 및 증가된 주기 길이로 지속할 것이다.

[0590] 일부 경우에 투약량 체제는 2 주기 동안 매 3 주마다 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 6 주에서 시작하는, 매 6 주마다 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포

함한다. 바람직하게는 제2 주기 후 적어도 SD를 획득한 대상체만 감소된 용량 및 증가된 주기 길이로 지속할 것이다.

[0591] 일부 바람직한 사례에서 투약량 체제는 2 주기 동안 매 3 주마다 약 140 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 3 주에서 시작하는, 매 3 주마다 약 70 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함한다. 바람직하게는 제2 주기 후 적어도 SD를 획득한 대상체만 감소된 용량으로 지속할 것이다.

[0592] 일부 특히 바람직한 사례에서 투약량 체제는 2 주기 동안 매 3 주마다 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 3 주에서 시작하는, 매 3 주마다 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함한다. 바람직하게는 제2 주기 후 적어도 SD를 획득한 대상체만 감소된 용량으로 지속할 것이다.

[0593] 일부 경우에 투약량 체제는 2 주기 동안 매 6 주마다 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 6 주에서 시작하는, 매 6 주마다 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함한다. 바람직하게는 제2 주기 후 적어도 SD를 획득한 대상체만 감소된 용량으로 지속할 것이다.

[0594] 일부 경우에 투약량 체제는 1 주기 동안 매 6 주마다 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 1 투여 후 6 주에서 시작하는, 매 6 주마다 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 감소된 용량으로 제2 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함한다. 바람직하게는 제1 주기 후 적어도 SD를 획득한 대상체만 감소된 용량으로 지속할 것이다.

[0595] 일부 경우에 투약량 체제는 최대 4 치료 주기 동안 매 3 주마다 약 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투약하고, 그 다음 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 또는 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (예컨대 20 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$)의 감소된 용량으로 매 3 주마다 치료를 지속하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 개시 용량은 용량이 감소되기 전 단지 1 치료 주기 동안에 투여된다. 일부 경우에, 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 개시 용량은 용량이 감소되기 전 단지 2 치료 주기 동안에 투여된다. 일부 경우에, 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 개시 용량은 용량이 감소되기 전 단지 3 치료 주기 동안에 투여된다. 일부 경우에, 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 개시 용량은 용량이 감소되기 전 4 치료 주기 동안에 투여된다.

[0596] 바람직하게는 CD19-ADC는 달리 구체화되지 않는 한 각각의 주기의 1일째에 단일 용량으로 투여된다.

[0597] 바람직하게는 CD19-ADC는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 ADCx19이다.

[0598] 바람직하게는 증식성 질환은 B-세포 계통 비 호지킨 림프종 (B-NHL), 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 발텐스트롬 마이크로글로불린증, 베켓 림프종, 및 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)이다. 질환은 재발성 또는 불응성일 수 있다.

[0599] 바람직하게는 대상체는 인간이다.

[0600] 바람직하게는 CD19-ADC는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 렉사메타손과 조합하여 투여된다.

이브루티닙과 조합

[0602] CD19-ADC가 이브루티닙과 조합하여 투여되는 구현예에서, CD19-ADC는 바람직하게는 2개의 동등한 Q3W 치료 주기로 구성되는 투약량 체제에서 투여된다.

[0603] 바람직하게는, CD19-ADC의 개시 용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

[0604] 이브루티닙은 바람직하게는 QD 체제에서 CD19-ADC와 동반하여 투여된다. 이브루티닙의 용량은 바람직하게는 약 560mg/일이다.

[0605] 바람직하게는, 이브루티닙의 투여는 CD19-ADC 치료의 완료 후 지속한다.

[0606] 대상체가 CD19-ADC 및 이브루티닙 조합으로 초기 치료 후 CR을 달성하는 사례에서, 바람직하게는 추가의 CD19-ADC는 상기 대상체에게 투여되지 않는다.

[0607] 대상체가 CD19-ADC 및 이브루티닙 조합으로 초기 치료 후 SD 또는 PR을 달성하는 사례에서, 바람직하게는, 이브루티닙의 투여는 CD19-ADC 치료의 완료 후 지속한다. 대상체가 초기 CD19-ADC 치료의 완료 후 3 개월 이내에 CR을 달성하지 못한 경우, 바람직하게는 추가의 CD19-ADC가 상기 대상체에게 투여된다.

[0608] 바람직하게는, 추가의 CD19-ADC는 상기에 기재된 바와 같이 이브루티닙과 조합하여 2개의 동등한 Q3W 치료 주기로 구성되는 투약량 체제에서 투여된다.

[0609] 더발루맙과 조합

[0610] CD19-ADC가 더발루맙과 조합하여 투여되는 구현예에서, CD19-ADC는 바람직하게는 2개의 동등한 Q3W 치료 주기로 구성되는 투약량 체제에서 투여된다.

[0611] 바람직하게는, CD19-ADC의 개시 용량은 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

[0612] 더발루맙은 바람직하게는 Q3W 체제에서 CD19-ADC와 동반하여 투여된다. 더발루맙의 용량은 바람직하게는 약 1500 mg이다.

[0613] Q3W 체제에서 동반하여 투여될 때, 바람직하게는 CD19-ADC는 Q3W 주기의 1일째에 투여되고 더발루맙은 Q3W 주기의 8일째에 투여된다.

[0614] 바람직하게는, 더발루맙의 투여는 CD19-ADC 치료의 완료 후 지속한다. CD19-ADC 치료의 완료 후 투여될 때, 더발루맙은 바람직하게는 Q4W 투약량 체제에서 투여된다. 투여된 더발루맙의 용량은 바람직하게는 약 1500 mg이다.

[0615] 대상체가 CD19-ADC 및 더발루맙 조합으로 초기 치료 후 CR을 달성하는 사례에서, 바람직하게는 추가의 CD19-ADC는 상기 대상체에게 투여되지 않는다.

[0616] 대상체가 CD19-ADC 및 더발루맙 조합으로 초기 치료 후 SD 또는 PR을 달성하는 사례에서, 바람직하게는, 더발루맙의 투여는 CD19-ADC 치료의 완료 후 지속한다. 대상체가 초기 CD19-ADC 치료의 완료 후 3 개월 이내에 CR을 달성하지 못한 경우, 바람직하게는 추가의 CD19-ADC가 상기 대상체에게 투여된다.

[0617] 바람직하게는, 추가의 CD19-ADC는 상기에 기재된 바와 같이 더발루맙과 조합하여 2개의 동등한 Q3W 치료 주기로 구성되는 투약량 체제에서 투여된다.

[0618] 리툭시맙과 조합

[0619] CD19-ADC가 리툭시맙과 조합하여 투여되는 일부 구현예에서, CD19-ADC는 2 주기 동안 매 3 주마다 약 140 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 3 주에서 시작하는, 매 3 주마다 약 70 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함하는 투약 체제에서 투여된다.

[0620] CD19-ADC가 리툭시맙과 조합하여 투여되는 일부 바람직한 구현예에서, CD19-ADC는 바람직하게는 2 주기 동안 매 3 주마다 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 3 주에서 시작하는, 매 3 주마다 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함하는 투약 체제에서 투여된다.

[0621] 리툭시맙은 바람직하게는 Q3W 체제에서 CD19-ADC와 동반하여; 예를 들어, 둘 모두 각각의 치료 주기의 1일째에 투여된다. 일부 구현예에서 리툭시맙의 용량은 약 325 내지 425 mg/m^2 이다. 리툭시맙의 용량은 바람직하게는 약 375 mg/m^2 이다.

[0622] 사이타라빈과 조합

[0623] CD19-ADC가 사이타라빈과 조합하여 투여되는 일부 구현예에서, CD19-ADC는 2 주기 동안 매 3 주마다 약 140 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 3 주에서 시작하는, 매 3 주마다 약 70 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함하는 투약 체제에서 투여된다.

[0624] CD19-ADC가 사이타라빈과 조합하여 투여되는 일부 바람직한 구현예에서, CD19-ADC는 바람직하게는 2 주기 동안 매 3 주마다 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 3 주에서 시작하는, 매 3 주마다 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함하는 투약 체제에서 투여된다.

[0625] 바람직하게는 CD19-ADC는 각각의 Q3W 치료 주기의 2일째에 투여된다.

[0626] 사이타라빈은 바람직하게는 Q3W 체제에서 CD19-ADC와 동반하여 투여된다. 바람직하게는 사이타라빈은 각각의 주기의 1 내지 5일째에서 일당 하나의 부분적인 용량으로 분산된 5개 동등한 부분적인 용량으로 투여된다. 부분적인 용량 수준은 부분적인 용량당 약 100 mg/m^2 , 약 200 mg/m^2 , 약 300 mg/m^2 , 또는 약 400 mg/m^2 일 수 있다.

[0627] 사이타라빈 및 리툭시맙과 조합

[0628] CD19-ADC가 사이타라빈 및 리툭시맙과 조합하여 투여되는 일부 구현예에서, CD19-ADC는 2 주기 동안 매 3 주마다 약 140 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 3 주에서 시작하는, 매 3 주마다 약 70 내지

80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함하는 투약 체제에서 투여된다.

[0629] CD19-ADC가 사이타라빈 및 리툭시맙과 조합하여 투여되는 일부 바람직한 구현예에서, CD19-ADC는 바람직하게는 2 주기 동안 매 3 주마다 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투약하고, 그 다음 주기 2 투여 후 3 주에서 시작하는, 매 3 주마다 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 감소된 용량으로 제3 및 후속적인 주기로 치료를 지속하는 것을 포함하는 투약 체제에서 투여된다.

[0630] 바람직하게는 CD19-ADC는 각각의 Q3W 치료 주기의 2일째에 투여된다.

[0631] 리툭시맙은 바람직하게는 Q3W 체제에서 CD19-ADC와 동반하여 투여된다. 일부 구현예에서 리툭시맙의 용량은 약 325 내지 425 mg/m^2 이다. 리툭시맙의 용량은 바람직하게는 약 375 mg/m^2 이다.

[0632] 바람직하게는 리툭시맙은 각각의 Q3W 치료 주기의 1일째에 투여된다.

[0633] 사이타라빈은 바람직하게는 Q3W 체제에서 CD19-ADC와 동반하여 투여된다. 바람직하게는 사이타라빈은 각각의 주기의 1 내지 5일째에서 일당 하나의 부분적인 용량으로 분산된 5개 동등한 부분적인 용량으로 투여된다. 부분적인 용량 수준은 부분적인 용량당 약 100 mg/m^2 , 약 200 mg/m^2 , 약 300 mg/m^2 , 또는 약 400 mg/m^2 일 수 있다.

백혈병

[0635] 부분적인 용량이 주당 1회 대상체에게 투여되는 분별된 투약량 체제가 구체적으로 고려된다. 예를 들어, 21 일 (3-주) 치료 주기의 1, 8, 및 15일째.

[0636] 바람직하게는 각각의 부분적인 용량은 동등한 크기의 것이고, 즉, 각각의 부분적인 용량은 대상체에게 동일한 양의 CD19-ADC를 전달한다.

[0637] 바람직하게는, 각각의 부분적인 용량은 40 내지 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 예컨대 45 내지 55 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다. 특히 바람직한 사례에서 각각의 부분적인 용량은 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이다.

[0638] 바람직하게는 CD19-ADC는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 ADCx19이다.

[0639] 바람직하게는 대상체는 인간이다.

[0640] 바람직하게는 증식성 질환은 백혈병, 예컨대 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 및 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 예컨대 필라델피아 염색체-양성 ALL (Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL (Ph-ALL)이다. 질환은 재발성 또는 불응성일 수 있다.

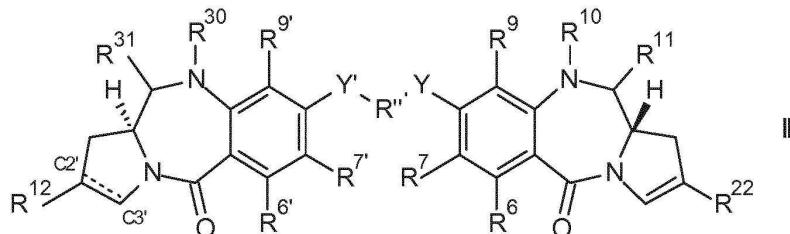
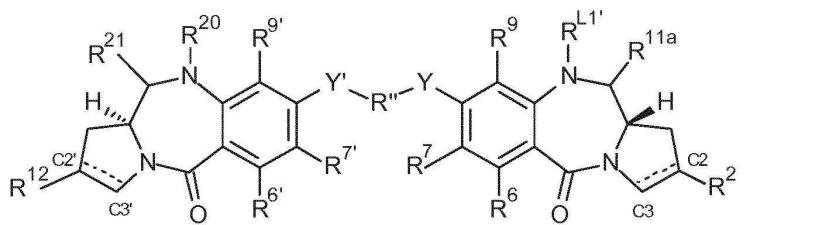
[0641] 혈액학적 암 예컨대 ALL을 치료하기 위해 이러한 유형의 분별된 투약량 체제의 사용이 특히 관심의 대상의 구현 예이다. 바람직하게는 ALL은 CD19+이고, 재발성 또는 불응성 유형일 수 있다.

[0642] 바람직하게는 CD19-ADC는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 텍사메타손과 조합하여 투여된다.

개시내용의 서술

림프종

[0645] 1. 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법으로, 상기 방법은 대상체에게 CD19-ADC를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 CD19-ADC는 식 $L - (D^L)_p$ 의 콘주게이트를 포함하고, 여기서 D^L 은 식 I 또는 II의 것인, 방법:



[0646]

식 중:

[0647]

L은 CD19에 결합하는 항체인 항체 (Ab)이고;

[0648]

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

[0649]

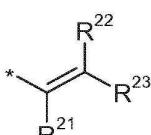
(ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르, C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>3-7</sub> 헤테로사이클릴 및 비스-옥시-C<sub>1-3</sub> 알킬렌을 포함하는 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, C<sub>5-10</sub> 아릴 기;

[0650]

(ib) C<sub>1-5</sub> 포화된 지방족 알킬;

[0651]

(ic) C<sub>3-6</sub> 포화된 사이클로알킬;



[0652]

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

[0653]

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

[0654]

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

[0655]

C2'과 C3' 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,

[0656]

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

[0657]

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

[0658]

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

고;

[0660] R^7 은 H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR , $NHRR'$, 니트로, Me_3Sn 및 할로로부터 선택되며;

[0661] R'' 은 C_{3-12} 알킬렌 기이며, 사슬은 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 O, S, NR^{N2} (여기서 R^{N2} 은 H 또는 C_{1-4} 알킬임), 및/또는 방향족 고리, 예를 들어 벤젠 또는 피리딘에 의해 차단될 수 있음;

[0662] Y 및 Y' 는 O, S, 또는 NH로부터 선택되고;

[0663] $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$ 는 각각 R^6 , R^7 및 R^9 와 동일한 기로부터 선택되고;

[0664] [식 I]

[0665] $R^{11'}$ 는 항체 (Ab)에 대해 연결을 위한 링커이고;

[0666] R^{11a} 는 OH, 또는 OR^A 로부터 선택되고, 여기서 R^A 는 C_{1-4} 알킬, 및 SO_2M 이고, 여기서 z는 2 또는 3이고 M은 1가의 약제학적으로 허용가능한 양이온이고;

[0667] R^{20} 및 R^{21} 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

[0668] R^{20} 은 H 및 R^C 로부터 선택되고, 여기서 R^C 는 캡핑 기이고;

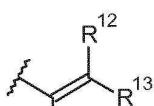
[0669] R^{21} 은 OH, 또는 OR^A 및 SO_2M 으로부터 선택되고;

[0670] C2와 C3 사이에 단일 결합이 존재하는 경우, R^2 은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

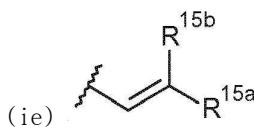
[0671] (ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 헤테로사이클릴 및 비스-옥시- C_{1-3} 알킬렌을 포함하는 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, C_{5-10} 아릴 기;

[0672] (ib) C_{1-5} 포화된 지방족 알킬;

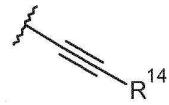
[0673] (ic) C_{3-6} 포화된 사이클로알킬;



[0674] (id) , 식 중 각각의 R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 H, C_{1-3} 포화된 알킬, C_{2-3} 알케닐, C_{2-3} 알키닐 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 기 내의 탄소 원자의 총수는 5 이하이고;

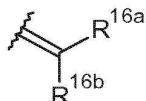


[0675] (ie) , 식 중 R^{15a} 및 R^{15b} 중 하나는 H이고 다른 것은 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오페닐로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고



[0676] (if) , 여기서 R^{14} 는 H; C_{1-3} 포화된 알킬; C_{2-3} 알케닐; C_{2-3} 알키닐; 사이클로프로필; 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오페닐로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고;

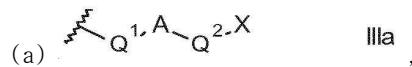
[0677] C2와 C3 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,



[0678] R^2 는 R^{16a} 및 R^{16b} 이고, 여기서 R^{16a} 및 R^{16b} 은 H, F, C_{1-4} 포화된 알킬, C_{2-3} 알케닐로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬 및 알케닐 기는 C_{1-4} 알킬 아미도 및 C_{1-4} 알킬 에스테르로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는, R^{16a} 및 R^{16b} 중 하나가 H일 때, 다른 것은 니트릴 및 C_{1-4} 알킬 에스테르로부터 선택되며;

[0679] [식 II]

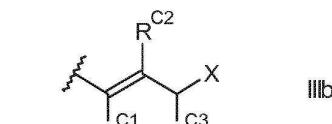
[0680] R^{22} 는 식 IIIa, 식 IIIb 또는 식 IIIc의 것임:



[0682] 여기서 A는 C_{5-7} 아릴 기, 및 하기 중 어느 하나임:

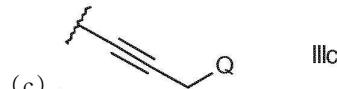
[0683] (i) Q^1 은 단일 결합이고, Q^2 는 단일 결합 및 $-Z-(CH_2)_n-$ 로부터 선택되며, 여기서 Z는 단일 결합, O, S 및 NH로부터 선택되고, n은 1 내지 3이거나; 또는

[0684] (ii) Q^1 은 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$ 고, 그리고 Q^2 는 단일 결합이고;



[0686] 여기서;

[0687] R^{C1} , R^{C2} 및 R^{C3} 은 H 및 비치환된 C_{1-2} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;



[0689] 여기서 Q는 $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$ 및 $NR^N-R^{L2'}$ 로부터 선택되고, 그리고 R^N 은 H, 메틸 및 에틸로부터 선택되고;

[0690] X는 $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$, $CO_2-R^{L2'}$, $CO-R^{L2'}$, $NH-C(=O)-R^{L2'}$, $NHNH-R^{L2'}$, $CONHNH-R^{L2'}$,

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

[0691] $R^{L2'}$ 는 항체 (Ab)에 대해 연결을 위한 링커이고;

[0692] R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

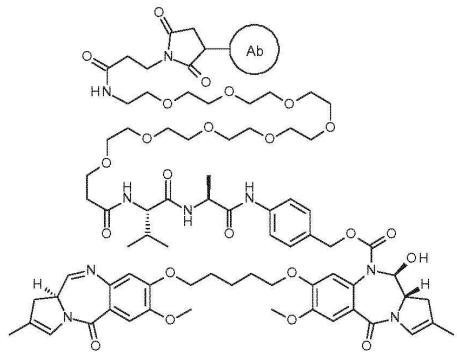
[0693] R^{10} 은 H이고 R^{11} 은 OH, 또는 OR^A 및 SO_2M 로부터 선택되며;

[0694] R^{30} 및 R^{31} 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

[0695] R^{30} 은 H이고 R^{31} 은 OH, 또는 OR^A 및 SO_2M 로부터 선택된다.

[0696] 2. CD19-ADC는 대상체에게 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제에서 투여되는 서술 1에 따른 방법.

[0697] 3. CD19-ADC 는 화학 구조를 가지는 서술 1 또는 2 중 하나에 따른 방법:



[0698] , 여기서 Ab는 CD19 항체이고, DAR은 1 내지 8임.

[0699] 4. Ab는 하기를 포함하는 서술 1 내지 3 중 어느 하나에 따른 방법: 서열번호 2의 서열을 갖는 VH 도메인; 및 서열번호 8의 서열을 갖는 VL 도메인.

[0700] 5. Ab는 하기를 포함하는 서술 1 내지 4 중 어느 하나에 따른 방법: 서열번호 13의 서열을 갖는 중쇄; 및 서열번호 14의 서열을 갖는 경쇄.

[0701] 6. CD19-ADC는 ADCx19인 서술 1 내지 5 중 어느 하나에 따른 방법.

[0702] 7. CD19-ADC의 개시 용량은 투약량 체제 동안 2회 이하 감소되는 서술 1 내지 6 중 어느 하나에 따른 방법.

[0703] 8. CD19-ADC의 개시 용량은 투약량 체제 동안 1회 이하 감소되는 서술 1 내지 7 중 어느 하나에 따른 방법.

[0704] 9. 용량은 제1 치료 주기에 이어서 감소되는 서술 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 방법.

[0705] 10. 용량은 제2 치료 주기에 이어서 감소되는 서술 1 내지 9 중 어느 하나에 따른 방법.

[0706] 11. 용량은 제3 치료 주기에 이어서 감소되는 서술 1 내지 10 중 어느 하나에 따른 방법.

[0707] 12. 용량은 제4 치료 주기에 이어서 감소되는 서술 1 내지 11 중 어느 하나에 따른 방법.

[0708] 13. 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득한 경우에만 용량이 감소되는 서술 1 내지 12 중 어느 하나에 따른 방법.

[0709] 14. 개시 용량은 40 내지 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 예컨대 약 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 13 중 어느 하나에 따른 방법.

[0710] 15. 개시 용량은 적어도 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 14 중 어느 하나에 따른 방법.

[0711] 16. 개시 용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 15 중 어느 하나에 따른 방법.

[0712] 17. 개시 용량은 적어도 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 16 중 어느 하나에 따른 방법.

[0713] 18. 개시 용량은 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 17 중 어느 하나에 따른 방법.

[0714] 19. 개시 용량은 적어도 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 18 중 어느 하나에 따른 방법.

[0715] 20. 개시 용량은 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 19 중 어느 하나에 따른 방법.

[0716] 21. 개시 용량은 적어도 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 20 중 어느 하나에 따른 방법.

[0717] 22. 개시 용량은 약 140 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 예컨대 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 21 중 어느 하나에 따른 방법.

[0718] 23. 개시 용량은 적어도 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 22 중 어느 하나에 따른 방법.

[0719] 24. 개시 용량은 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 23 중 어느 하나에 따른 방법.

[0720] 25. 감소된 용량은 개시 용량의 약 50%인 서술 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 방법.

[0721] 26. 감소된 용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 25 중 어느 하나에 따른 방법.

[0722] 27. 감소된 용량은 약 70 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이고, 선택적으로 감소된 용량은 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 26 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0723] 28. 감소된 용량은 15 내지 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 예컨대 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 또는 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 27 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0724] 29. 각각의 치료 주기는 동일한 길이인 서술 1 내지 28 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0725] 30. 각각의 치료 주기는 3 주인 서술 29에 따른 방법.
- [0726] 31. 각각의 치료 주기는 6 주인 서술 29에 따른 방법.
- [0727] 32. 서술 31에 따른 방법으로, 여기서 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 CD19-ADC는 2번, 6-주 치료 주기 동안 투여되고,
- [0728] 이어서 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 후속적인 6-주 주기가 주기 2 투여 6 주 후에 개시함.
- [0729] 33. 서술 31에 따른 방법 방법으로, 여기서 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 CD19-ADC는 1번, 6-주 치료 주기 동안 투여되고,
- [0730] 이어서 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 후속적인 6-주 주기가 주기 1 투여 6 주 후에 개시함.
- [0731] 34. 서술 30에 따른 방법 방법으로, 여기서 약 140 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 CD19-ADC는 2번, 3-주 치료 주기 동안 투여되고,
- [0732] 이어서 70 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 후속적인 3-주 주기가 주기 2 투여 3 주 후에 개시하고;
- [0733] 선택적으로 여기서 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 CD19-ADC는 2번, 3-주 치료 주기 동안 투여되고,
- [0734] 이어서 주기 2 투여 후 3 주에서 시작하는 후속적인 3-주 주기에 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이 투여되는, 방법.
- [0735] 35. 치료 주기 길이는 투약량 체제 동안 2회 이하 증가되는 서술 1 내지 27 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0736] 36. 치료 주기 길이는 투약량 체제 동안 1회 이하 증가되는 서술 1 내지 27 또는 31 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0737] 37. 치료 주기 길이는 제1 치료 주기에 이어 증가되는 서술 1 내지 27 또는 35 내지 36 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0738] 38. 치료 주기 길이는 제2 치료 주기에 이어 증가되는 서술 1 내지 27 또는 35 내지 37 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0739] 39. 대상체가 이전의 치료 주기의 종단에서 적어도 안정한 질환 [SD]을 획득한 경우에만 주기 길이가 증가되는 서술 1 내지 27 또는 35 내지 38 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0740] 40. 증가된 길이의 제1 치료 주기의 '1일째'는 지연되어 최종 더 짧은 치료 주기의 '1일째'와 증가된 길이의 제1 치료 주기의 '1일째' 사이의 경과된 시간은 증가된 치료 주기에 대한 길이에서 동등한 서술 1 내지 27 또는 35 내지 39 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0741] 41. 개시 길이는 3 주인 서술 1 내지 27 또는 35 내지 40 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0742] 42. 증가된 길이는 6 주인 서술 1 내지 27 또는 35 내지 41 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0743] 43. 서술 42에 따른 방법으로, 여기서 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 CD19-ADC는 2번, 3-주 치료 주기 동안 투여되고,
- [0744] 이어서 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 후속적인 6-주 주기가 주기 2 투여 6 주 후에 개시함.
- [0745] 44. 서술 42에 따른 방법으로, 여기서 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 CD19-ADC는 2번, 3-주 치료 주기 동안 투여되고,
- [0746] 이어서 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 후속적인 6-주 주기가 주기 2 투여 6 주 후에 개시함.
- [0747] 45. CD19-ADC는 단일 용량으로 투여되는 서술 1 내지 44 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0748] 46. CD19-ADC의 용량은 치료 주기의 1일째에 투여되는 서술 1 내지 45 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0749] 47. 종식성 질환은 CD19+ve 세포를 포함하는 신생물의 존재를 특징으로 하는 서술 1 내지 46 중 어느 하나에 따른 방법
- [0750] 48. 상기 대상체는 CD19-ADC로 치료 시작 이전에 종식성 질환을 갖는 것으로 진단된 서술 1 내지 47 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0751] 49. 질환은 B-세포 계통 비-호지킨 림프종 (B-NHL)인 서술 1 내지 48 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0752] 50. 상기 방법은 CD19의 발현에 기초하여 치료를 위한 대상체를 선택하는 단계를 포함하는 서술 1 내지 49 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0753] 51. 신생물 세포의 적어도 5%가 CD19를 발현하는 경우 대상체가 선택되는 서술 50에 따른 방법.
- [0754] 52. 증식성 질환은 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 밸텐스트롬 마이크로글로불린증, 베킷 림프종, 및 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)을 포함한 비-호지킨 림프종, 및 백혈병 예컨대 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 및 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 예컨대 필라델피아 염색체-양성 ALL (Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL (Ph-ALL)인 서술 1 내지 51 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0755] 53. 증식성 질환은 B-세포 계통 비-호지킨 림프종 (B-NHL)인 서술 1 내지 52 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0756] 54. 증식성 질환은 저항성, 재발성 또는 불응성인 서술 1 내지 53 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0757] 55. 상기 대상체는 인간인 서술 1 내지 54 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0758] 56. CD19-ADC는 정맥내로 투여되는 서술 1 내지 55 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0759] 57. 청구항 1 내지 56 중 어느 한 항에 있어서, CD19-ADC와 조합하여 화학치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0760] 58. 화학치료제는 관문 억제제인 서술 57에 따른 방법.
- [0761] 59. 화학치료제는 이브루티닙인 서술 57에 따른 방법.
- [0762] 60. 이브루티닙은 CD19-ADC와 동반하여 투여되는 서술 59에 따른 방법.
- [0763] 61. 이브루티닙은 QD 투약량 체제에서 투여되는 서술 59 또는 60 중 하나에 따른 방법.
- [0764] 62. 투여된 이브루티닙의 용량은 560mg/일, 420mg/일, 또는 280 mg/일인 서술 59 내지 61 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0765] 63. 투여된 이브루티닙의 용량은 560mg/일인 서술 59 내지 61 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0766] 64. CD19-ADC는 두 Q3W 주기 동안 상기 대상체에게 투여되는 서술 59 내지 63 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0767] 65. 각각의 두 3-주 치료 주기에서 투여된 CD19-ADC의 용량은 동일한 서술 64에 따른 방법.
- [0768] 66. CD19-ADC의 용량은 약 60 μ g/kg, 약 90 μ g/kg, 약 120 μ g/kg, 약 140 내지 160 μ g/kg, 또는 약 150 μ g/kg인 서술 59 내지 65 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0769] 67. 이브루티닙의 투여는 CD19-ADC 치료의 완료 후 지속하는 서술 59 내지 66 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0770] 68. CD19-ADC는 추가의 두 3-주 치료 주기 동안 상기 대상체에게 투여되는 서술 64 내지 67 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0771] 69. 상기 대상체가 초기 두 3-주 치료 주기의 완료 후 3 개월 이내에 CR을 달성하지 못한 경우 추가의 두 CD19-ADC 치료 주기가 투여되는 서술 68에 따른 방법.
- [0772] 70. 상기 대상체는 비-호지킨 림프종, 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL) 또는 외투 세포 림프종 (MCL)을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 그 위험에 있는 것으로 확인되었거나, 또는 그 진단을 받은 서술 59 내지 69 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0773] 71. 화학치료제는 더발루맙인 서술 57에 따른 방법.
- [0774] 72. 더발루맙은 CD19-ADC와 동반하여 투여되는 서술 71에 따른 방법.
- [0775] 73. 더발루맙은 Q3W 투약량 체제에서 투여되는 서술 71 또는 72 중 하나에 따른 방법.
- [0776] 74. 더발루맙의 용량은 1500 mg인 서술 71 내지 73 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0777] 75. CD19-ADC는 두 3-주 치료 주기 동안 상기 대상체에게 투여되는 서술 71 내지 74 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0778] 76. 각각의 두 3-주 치료 주기에서 투여된 CD19-ADC의 용량은 동일한 서술 75에 따른 방법.

- [0779] 77. CD19-ADC의 용량은 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 140 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 71 내지 76 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0780] 78. 더발루맙의 투여는 CD19-ADC 치료의 완료 후 지속하는 서술 71 내지 77 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0781] 79. CD19-ADC 치료의 완료 후 더발루맙은 Q4W 투약량 체제에서 투여되는 서술 78에 따른 방법.
- [0782] 80. CD19-ADC는 추가의 두 3-주 치료 주기 동안 상기 대상체에게 투여되는 서술 75 내지 79 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0783] 81. 상기 대상체가 초기 두 3-주 치료 주기의 완료 후 3 개월 이내에 CR을 달성하지 못한 경우 추가의 두 CD19-ADC 치료 주기가 투여되는 서술 80에 따른 방법.
- [0784] 82. 상기 대상체는 비-호지킨 림프종, 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종 (FL), 또는 외투 세포 림프종 (MCL)을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 그 위험에 있는 것으로 확인되었거나, 또는 그 진단을 받은 서술 59 내지 69 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0785] 83. 화학치료제는 리툭시맙인 서술 57에 따른 방법.
- [0786] 84. 리툭시맙은 CD19-ADC와 동반하여 투여되는 서술 83에 따른 방법.
- [0787] 85. 리툭시맙은 Q3W 투약량 체제에서 투여되는 서술 83 또는 84 중 하나에 따른 방법.
- [0788] 86. 서술 83 내지 85 중 어느 하나에 따른 방법으로, 여기서 투여된 리툭시맙의 용량은 325 내지 425 mg/m^2 이고;
- [0789] 선택적으로 투여된 리툭시맙의 용량은 375 mg/m^2 임.
- [0790] 87. CD19-ADC의 용량은 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 140 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 83 내지 86 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0791] 88. 상기 대상체는 비-호지킨 림프종, 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL)을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 그 위험에 있는 것으로 확인되었거나, 또는 그 진단을 받은 서술 83 내지 87 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0792] 89. 화학치료제는 사이타라빈인 서술 57에 따른 방법.
- [0793] 90. 사이타라빈은 CD19-ADC와 동반하여 투여되는 서술 89에 따른 방법.
- [0794] 91. CD19-ADC는 각각의 Q3W 치료 주기의 2일째에 투여되는 서술 89 또는 90 중 하나에 따른 방법.
- [0795] 92. 사이타라빈은 Q3W 투약량 체제에서 투여되는 서술 89 내지 91 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0796] 93. 사이타라빈은 각각의 주기의 1 내지 5일째에서 일당 하나의 부분적인 용량으로 분산된 5개 부분적인 용량으로 투여되는 서술 92에 따른 방법.
- [0797] 94. 사이타라빈의 각각의 부분적인 용량은 100 mg/m^2 , 200 mg/m^2 , 300 mg/m^2 , 또는 400 mg/m^2 인 서술 93에 따른 방법.
- [0798] 95. 상기 대상체는 비-호지킨 림프종, 예컨대 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL)을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 그 위험에 있는 것으로 확인되었거나, 또는 그 진단을 받은 서술 89 내지 94 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0799] 96. 사이타라빈은 서술 84 내지 88 중 어느 하나에서 기재된 바와 같은 리툭시맙과 추가의 조합으로 투여되는 서술 89 내지 95 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0800] 97. 화학치료제는 CD19-ADC 전, 동시에, 또는 후에 상기 대상체에게 투여되는 서술 57 또는 서술 58에 따른 방법.
- [0801] 98. CD19-ADC는 스테로이드와 조합하여 투여되는 서술 1 내지 97 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0802] 99. 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC와 같은 날에 투여되는 서술 98에 따른 방법.

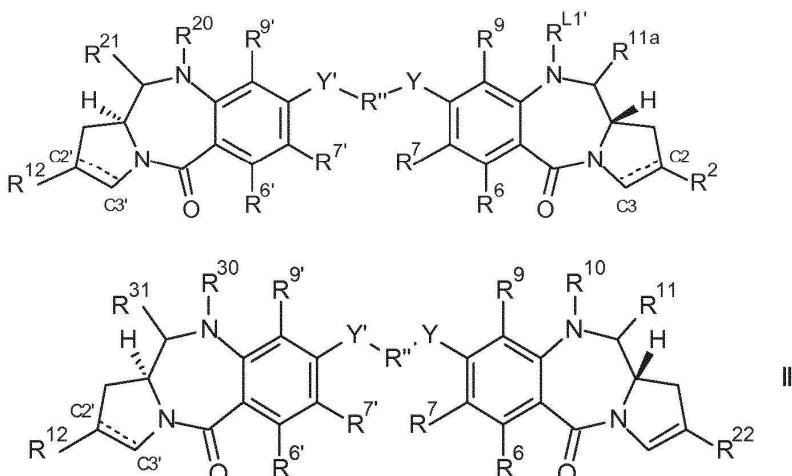
- [0803] 100. 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC 적어도 2 시간 전 투여되는 서술 99에 따른 방법.
- [0804] 101. 스테로이드의 두 번째 용량은 ADC 후 다음날 투여되는 서술 98 또는 99 중 하나에 따른 방법.
- [0805] 102. 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC 전날에 투여되는 서술 98에 따른 방법.
- [0806] 103. 스테로이드의 두 번째 용량은 ADC와 같은 날에 투여되는 서술 102에 따른 방법.
- [0807] 104. 스테로이드의 두 번째 용량은 ADC 적어도 2 시간 전에 투여되는 서술 103에 따른 방법.
- [0808] 105. 스테로이드의 제3 용량은 ADC 후 다음날에 투여되는 서술 103 또는 104 중 하나에 따른 방법.
- [0809] 106. 스테로이드 또는 스테로이드 용량은 단지 각각의 치료 주기에서 ADC의 제1 투여와 공조하여 투여되는 서술 98 내지 105 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0810] 107. 스테로이드는 경구로 투여되는 서술 98 내지 106 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0811] 108. 스테로이드의 각각의 용량은 8 mg인 서술 98 내지 107 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0812] 109. 스테로이드의 각각의 용량은 16 mg인 서술 98 내지 108 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0813] 110. 스테로이드의 각각의 용량은 2개의 동등한 부분적인 용량으로 투여되는 서술 98 내지 109 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0814] 111. 각각의 부분적인 용량은 4 mg인 서술 98 내지 110 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0815] 112. 각각의 부분적인 용량은 8 mg인 서술 96 내지 111 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0816] 113. 스테로이드는 텍사메타손인 서술 96 내지 112 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0817] 114. 4mg 또는 8mg 텍사메타손은 하기와 같이 매일 2회 경구로 투여되는 서술 98에 따른 방법: (i) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여 전날, (ii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여의 날, 및 (iii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여 다음날.
- [0818] 115. 4mg 또는 8mg 텍사메타손은 하기와 같이 매일 2회 경구로 투여되는 서술 98에 따른 방법: (i) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여의 날, 및 (ii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여 다음날.
- [0819] 116. ADC와 같은 날에 투여된 텍사메타손은 ADC 적어도 2 시간 전에 투여되는 서술 114 및 115 중 하나에 따른 방법.
- [0820] 117. 텍사메타손은 단지 각각의 치료 주기에서 ADC의 제1 투여와 공조하여 투여되는 서술 114 내지 115 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0821] 118. 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제는 일정한 투약량 수준 및 주기 길이를 갖는 투약량 체제인 단일-용량 투약량 체제보다 낮은 독성을 가지고, 선택적으로 비교기 체제의 일정한 용량 수준 및 주기 길이는 테이퍼링된 및/또는 연장된 체제의 개시 용량 및 개시 길이와 동일한 서술 1 내지 117 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0822] 119. 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 TEAE의 발병률은 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서의 TEAE의 발병률의 50% 이하인 서술 98에 따른 방법.
- [0823] 120. 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 SAE의 발병률은 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서의 SAE의 발병률의 50% 이하인 서술 119에 따른 방법.
- [0824] 121. 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 DLT의 발병률은 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제에서의 DLT의 발병률의 50% 이하인 서술 98에 따른 방법.
- [0825] 122. 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제는 일정한 투약량 수준 및 주기 길이를 갖는 투약량 체제보다 더 큰 효능을 가지고, 선택적으로 비교기 체제의 일정한 용량 수준 및 주기 길이는 테이퍼링된 및/또는 연장된 체제의 개시 용량 및 개시 길이와 동일한 서술 1 내지 121 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0826] 123. 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제로 적어도 PR을 달성하는 대상체의 비율은 하기 비율의 적어도 150%인 서술 122에 따른 방법: 하기에서의 적어도 부분적인 반응 [PR]을 달성하는 대상체의 비율: 일정한 용량 수준 및 주기 길이 체제.

- [0827] 124. 상기 대상체는 ADC로 치료 이전에 신경적 검사를 받는 서술 1 내지 123 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0828] 125. 상기 대상체는 ADC의 투여 후 신경적 검사를 받는 서술 1 내지 124 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0829] 126. 상기 대상체는 ADC의 각각의 투여 후 신경적 검사를 받는 서술 1 내지 125 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0830] 127. 상기 대상체는 ADC의 투여에 따른 신경 독성을 경험하는 경우 신경적 검사를 받는 서술 1 내지 126 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0831] 128. 신경적 검사는 강도, 감각, 및/또는 심부 반사의 시험을 포함하는 서술 124 내지 127 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0832] 129. ADC로의 치료는 상기 대상체가 신경적 장애를 갖거나 또는 신경 독성을 경험하는 경우 감소, 중지, 또는 영구적으로 중단되는 서술 1 내지 128 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0833] 130. ADC로의 치료는 상기 대상체가 등급 1 신경 독성을 경험하는 경우 감소 또는 중지되는 서술 1 내지 129 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0834] 131. ADC로의 치료는 상기 대상체가 등급 2 신경 독성을 경험하는 경우 영구적으로 중단되는 서술 1 내지 130 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0835] 132. ADC로의 치료는 각각의 후속적인 치료 주기에서 상기 대상체에게 투여되는 ADC의 용량을 감소시킴에 의해, 및/또는 각각의 후속적인 치료 주기의 길이를 증가시킴에 의해 감소되는 서술 129 내지 131 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0836] 133. 서술 1 내지 129 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 치료하기 위한 대상체를 선택하는 방법으로, 상기 방법은 상기 대상체가 신경 장애가 있거나 또는 최근에 있었는지를 결정하는 것을 포함하고, 여기서 상기 대상체가 신경 장애가 있거나 또는 최근에 있었던 경우 ADC로의 치료에 적합하지 않은 것으로 결정되는, 방법.
- [0837] 134. 서술 1 내지 132 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 치료하기 위한 대상체를 선택하는 방법으로, 상기 방법은 상기 대상체가 신경 및/또는 면역-관련된 질환과 연관될 수 있는 병원체에 의해 야기된 감염이 있거나 또는 최근에 있었는지를 결정하는 것을 포함하고, 여기서 상기 대상체가 이러한 감염 및/또는 면역-관련된 질환이 있거나 또는 최근에 있었던 경우 ADC로의 치료에 적합하지 않은 것으로 결정되는, 방법.
- [0838] 135. 신경 장애 또는 신경적 독성을 다발성신경근병, 급성 염증성 탈수초 (AIDP), 길랑-바레 증후군 (GBS), 중증 근무력증, 또는 다발신경근염, GBS, 또는 중증 근무력증에 연결되거나 또는 이들의 초기 지표인 신경 장애, 예컨대 상승하는 감각 손실 및/또는 운동 약화인 서술 127 내지 134 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0839] 136. 신경 장애 또는 신경적 독성을 길랑-바레 증후군 (GBS)인 서술 125 내지 132 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0840] 137. 대상체에게 CD19-ADC의 투여와 연관된 독성 및/또는 부작용을 감소시키는 방법으로, 상기 방법은 임의의 선행하는 서술의 방법에 따라 CD19-ADC를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0841] 138. 대상체에게 CD19-ADC의 투여와 연관된 치료 효능을 증가시키는 방법으로, 상기 방법은 임의의 선행하는 서술의 방법에 따라 CD19-ADC를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0842] 139. 서술 1 내지 138 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 치료하기 위한 대상체를 선택하는 방법으로, 상기 방법은 관심 있는 조직에서 CD19를 발현하는 치료 대상체에 대해 선택하는 것을 포함하는, 방법.
- [0843] 140. 대상체는 관심 있는 조직의 샘플 내 세포 중 적어도 5%가 CD19를 발현하는 경우 선택되는 서술 139에 따른 방법.
- [0844] 141. 관심 있는 조직이 림프양 조직 또는 종양 조직인 서술 139 및 140 중 하나에 따른 방법.
- [0845] 142. 상기 대상체는 CD19-ADC의 일정한 용량 및 또는 일정한 주기 길이 투약량 체제에서 DLT에 경험이 있는 서술 139 내지 141 중 하나에 따른 방법.
- [0846] 143. CD19-ADC가 서술 1 내지 92 중 어느 하나의 방법에 따라 투여되어야 한다는 것을 알리는 표지 또는 삽입물과 조합하여 서술 1 내지 5 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC를 포함하는 포장된 의약품.
- [0847] 144. 하기를 포함하는 키트:
- [0848] 서술 1 내지 6 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC를 포함하는 제1 약제; 및, 선택적으로,

- [0849] 서술 1 내지 136 중 어느 하나의 방법에 따라 CD19-ADC의 투여에 대한 지침을 포함하는 포장 삽입물 또는 표지.
- [0850] 145. 서술 1 내지 136 중 어느 하나의 방법에서 사용하기 위한 서술 1 내지 6 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC.
- [0851] 146. 서술 1 내지 136 중 어느 하나의 방법에서 사용하기 위한 서술 1 내지 6 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC를, 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물.
- [0852] 147. 서술 1 내지 136 중 어느 하나의 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에 서술 1 내지 6 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC의 사용.

백혈병

- [0854] 1. 대상체에서 증식성 질환을 치료하는 방법으로, 상기 방법은 대상체에게 CD19-ADC를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 CD19-ADC는 상기 대상체에게 분별된 투약량 체제에서 투여되고, 그리고;
- [0855] 여기서 CD19-ADC는 하기를 포함하는, 방법: 식 L - (D^l)_p의 콘주게이트로, 여기서 D^l은 식 I 또는 II의 것임:



[0856]

[0857] 식 중:

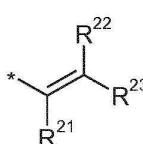
[0858] L은 CD19에 결합하는 항체인 항체 (Ab)이고;

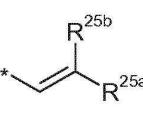
[0859] C2'과 C3' 사이에 이중 결합이 존재하는 경우, R¹²는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

[0860] (ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 헤테로사이클릴 및 비스-옥시-C₁₋₃ 알킬렌을 포함하는 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, C₅₋₁₀ 아릴 기;

[0861] (ib) C₁₋₅ 포화된 지방족 알킬;

[0862] (ic) C₃₋₆ 포화된 사이클로알킬;

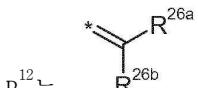
- [0863] (id)  , 식 중 각각의 R²¹, R²² 및 R²³은 H, C₁₋₃ 포화된 알킬, C₂₋₃ 알케닐, C₂₋₃ 알키닐 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R¹² 기 내의 탄소 원자의 총수는 5 이하이고;

- [0864] (ie)  , 식 중 R^{25a} 및 R^{25b} 중 하나는 H이고 다른 것은 페닐로부터 선택되고, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고



[0865] (if) R^{24} , 여기서 R^{24} 는 H; C₁₋₃ 포화된 알킬; C₂₋₃ 알케닐; C₂₋₃ 알키닐; 사이클로프로필; 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오페닐로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고;

[0866] C2'과 C3' 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,



[0867] R¹²는 R^{26b}이고, 여기서 R^{26a} 및 R^{26b}은 H, F, C₁₋₄ 포화된 알킬, C₂₋₃ 알케닐로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬 및 알케닐 기는 C₁₋₄ 알킬 아미도 및 C₁₋₄ 알킬 에스테르로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는, R^{26a} 및 R^{26b} 중 하나가 H일 때, 다른 것은 니트릴 및 C₁₋₄ 알킬 에스테르로부터 선택되며;

[0868] R⁶ 및 R⁹는 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', 니트로, Me₃Sn 및 할로로부터 독립적으로 선택되고;

[0869] 여기서 R 및 R'는 선택적으로 치환된 C₁₋₁₂ 알킬, C₃₋₂₀ 헤테로사이클릴 및 C₅₋₂₀ 아릴 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0870] R⁷은 H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NHRR', 니트로, Me₃Sn 및 할로로부터 선택되며;

[0871] R''는 C₃₋₁₂ 알킬렌 기이고, 사슬은 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 O, S, NR^{N2} (여기서 R^{N2}은 H 또는 C₁₋₄ 알킬임), 및/또는 방향족 고리, 예를 들어 벤젠 또는 피리딘에 의해 차단될 수 있으며;

[0872] Y 및 Y'는 O, S, 또는 NH로부터 선택되고;

[0873] R^{6'}, R^{7'}, R^{9'}는 각각 R⁶, R⁷ 및 R⁹와 동일한 기로부터 선택되고;

[0874] [식 I]

[0875] R^{11'}는 항체 (Ab)에 대해 연결을 위한 링커이고;

[0876] R^{11a}는 OH, 또는 OR^A로부터 선택되고, 여기서 R^A는 C₁₋₄ 알킬, 및 SO_zM이고, 여기서 z는 2 또는 3이고 M은 1가의 약제학적으로 허용가능한 양이온이고;

[0877] R²⁰ 및 R²¹은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

[0878] R²⁰은 H 및 R^c로부터 선택되고, 여기서 R^c는 캡핑 기이고;

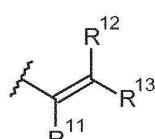
[0879] R²¹은 OH, 또는 OR^A 및 SO_zM으로부터 선택되고;

[0880] C2와 C3 사이에 단일 결합이 존재하는 경우, R²은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:

[0881] (ia) 할로, 니트로, 시아노, 에테르, 카복시, 에스테르, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 헤테로사이클릴 및 비스-옥시-C₁₋₃ 알킬렌을 포함하는 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, C₅₋₁₀ 아릴 기;

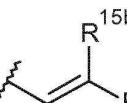
[0882] (ib) C₁₋₅ 포화된 지방족 알킬;

[0883] (ic) C₃₋₆ 포화된 사이클로알킬;



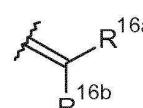
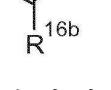
[0884] (id) 식 중 각각의 R¹¹, R¹² 및 R¹³은 H, C₁₋₃ 포화된 알킬, C₂₋₃ 알케닐, C₂₋₃ 알키닐 및 사이클로

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

[0885] (ie)  식 중 R^{15a} 및 R^{15b} 중 하나는 H이고 다른 것은 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오페닐로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고

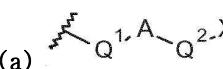
[0886] (if)  여기서 R^{14} 는 H; C_{1-3} 포화된 알킬; C_{2-3} 알케닐; C_{2-3} 알키닐; 사이클로프로필; 페닐로부터 선택되며, 상기 페닐은 할로, 메틸, 메톡시; 피리딜; 및 티오페닐로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되고;

[0887] C2와 C3 사이에 단일 결합이 존재하는 경우,

[0888]  R^2 는 이고, 여기서 R^{16a} 및 R^{16b} 은 H, F, C_{1-4} 포화된 알킬, C_{2-3} 알케닐로부터 독립적으로 선택되며, 상기 알킬 및 알케닐기는 C_{1-4} 알킬 아미도 및 C_{1-4} 알킬 에스테르로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는, R^{16a} 및 R^{16b} 중 하나가 H일 때, 다른 것은 니트릴 및 C_{1-4} 알킬 에스테르로부터 선택되며;

[0889] [식 II]

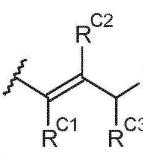
[0890] R^{22} 는 식 IIIa, 식 IIIb 또는 식 IIIc의 것임:

[0891] (a)  IIIa

[0892] 여기서 A는 C_{5-7} 아릴 기, 및 하기 중 어느 하나임:

[0893] (i) Q^1 은 단일 결합이고, Q^2 는 단일 결합 및 $-Z-(CH_2)_n-$ 로부터 선택되며, 여기서 Z는 단일 결합, O, S 및 NH로부터 선택되고, n은 1 내지 3이거나; 또는

[0894] (ii) Q^1 은 $-CH=CH-$ 이고, 그리고 Q^2 는 단일 결합이고;

[0895] (b)  IIIb

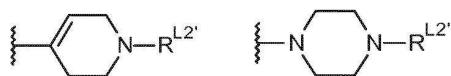
[0896] 여기서;

[0897] R^{C1} , R^{C2} 및 R^{C3} 은 H 및 비치환된 C_{1-2} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0898] (c)  IIIc

[0899] 여기서 Q는 $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$ 및 $NR^N-R^{L2'}$ 로부터 선택되고, 그리고 R^N 는 H, 메틸 및 에틸로부터 선택되고;

[0900] X는 $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$, $CO_2-R^{L2'}$, $CO-R^{L2'}$, $NH-C(=O)-R^{L2'}$, $NHNH-R^{L2'}$, $CONHNH-R^{L2'}$,



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

- [0901] R^{L^2} 는 항체 (Ab)에 대해 연결을 위한 링커이고;

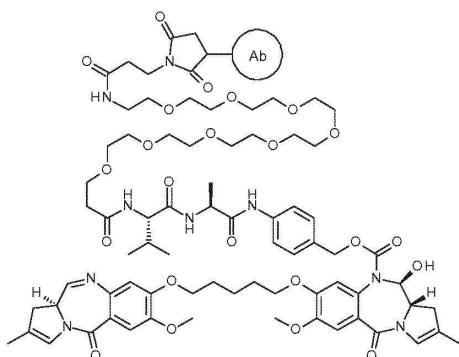
- [0902] R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

- [0903] R^{10} 은 H이고 R^{11} 은 OH, 또는 OR^A 및 SO_2M 로부터 선택되며;

- [0904] R^{30} 및 R^{31} 은 이들이 결합되는 질소와 탄소 원자 사이에서 함께 이중 결합을 형성하거나 또는;

- [0905] R^{30} 은 H이고 R^{31} 은 OH, 또는 OR^A 및 SO_2M 로부터 선택된다.

- [0906] 2. CD19-ADC 는 화학 구조를 가지는 서술 1에 따른 방법:



- [0907] 여기서 Ab는 CD19 항체이고, DAR은 1 내지 8임.

- [0908] 3. Ab는 하기를 포함하는 서술 1 및 2 중 하나에 따른 방법: 서열번호 2의 서열을 갖는 VH 도메인 및 서열번호 8의 서열을 갖는 VL 도메인.

- [0909] 4. Ab는 하기를 포함하는 서술 1 내지 3 중 어느 하나에 따른 방법: 서열번호 13의 서열을 갖는 중쇄 및 서열번호 14의 서열을 갖는 경쇄.

- [0910] 5. CD19-ADC는 ADCx19인 서술 1 내지 4 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0911] 6. 치료 주기 동안 투여된 CD19-ADC의 총 용량은 치료 주기 동안 일련의 2 또는 그 초과 부분적인 용량으로 투여되는 서술 1 내지 5 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0912] 7. CD19 ADC의 부분적인 용량은 치료 주기 전반에 걸쳐 규칙적으로 이격된 간격으로 투여되는 서술 1 내지 6 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0913] 8. CD19 ADC의 부분적인 용량은 상기 대상체에게 주당 1회 투여되는 서술 1 내지 7 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0914] 9. 치료 주기의 길이는 3 주인 서술 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0915] 10. 치료 주기의 길이는 6 주의 서술 1 내지 9 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0916] 11. CD19 ADC의 부분적인 용량은 3-주 치료 주기에서 1주 1회 투여되는 서술 1 내지 10 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0917] 12. CD19 ADC의 부분적인 용량은 3-주 치료 주기에서 1, 8, 및 15일째에 투여되는 서술 1 내지 11 중 어느 편에 따른 방법.

- [0918] 13. 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총 용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 12 중 어느 하나에 따른 백분율은?

- [0919] 14. 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 흡용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 13 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0920] 15. 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 흡용량이 치료 초기 통안 투여되는 서술 1 내지 14 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0921] 16. 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 15 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0922] 17. 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 16 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0923] 18. 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 17 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0924] 19. 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 18 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0925] 20. 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 19 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0926] 21. 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 20 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0927] 22. 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 21 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0928] 23. 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 22 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0929] 24. 약 140 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 예컨대, 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 23 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0930] 25. 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0931] 26. 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 25 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0932] 27. 약 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 26 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0933] 28. 약 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 27 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0934] 29. 약 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 28 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0935] 30. 약 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 29 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0936] 31. 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 30 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0937] 32. 약 550 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 31 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0938] 33. 약 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 32 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0939] 34. 약 1 내지 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 33 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0940] 35. 약 11 내지 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 34 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0941] 36. 약 21 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0942] 37. 약 31 내지 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 36 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0943] 38. 약 41 내지 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 37 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0944] 39. 약 51 내지 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 38 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0945] 40. 약 61 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 39 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0946] 41. 약 71 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 40 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0947] 42. 약 81 내지 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 41 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0948] 43. 약 91 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 42 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0949] 44. 약 101 내지 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 43 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0950] 45. 약 121 내지 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 44 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0951] 46. 약 141 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 45 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0952] 47. 약 161 내지 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 46 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0953] 48. 약 181 내지 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 47 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0954] 49. 약 201 내지 220 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 48 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0955] 50. 약 221 내지 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 49 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0956] 51. 약 241 내지 260 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 50 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0957] 52. 약 261 내지 280 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 51 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0958] 53. 약 281 내지 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 52 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0959] 54. 약 301 내지 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 53 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0960] 55. 약 321 내지 340 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 54 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0961] 56. 약 341 내지 360 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 55 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0962] 57. 약 361 내지 380 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 56 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0963] 58. 약 381 내지 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0964] 59. 약 401 내지 420 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 58 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0965] 60. 약 421 내지 440 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 59 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0966] 61. 약 441 내지 460 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 60 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0967] 62. 약 461 내지 480 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0968] 63. 약 481 내지 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 62 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0969] 64. 약 501 내지 520 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 63 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0970] 65. 약 521 내지 540 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 64 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0971] 66. 약 541 내지 560 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 65 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0972] 67. 약 561 내지 580 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 66 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0973] 68. 약 581 내지 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CD19-ADC의 총용량이 치료 주기 동안 투여되는 서술 1 내지 67 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0974] 69. 부분적인 용량은 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 68 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0975] 70. 부분적인 용량은 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 69 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0976] 71. 부분적인 용량은 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 70 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0977] 72. 부분적인 용량은 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 71 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0978] 73. 부분적인 용량은 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 72 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0979] 74. 부분적인 용량은 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 73 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0980] 75. 부분적인 용량은 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 74 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0981] 76. 부분적인 용량은 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 75 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0982] 77. 부분적인 용량은 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 76 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0983] 78. 부분적인 용량은 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 77 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0984] 79. 부분적인 용량은 약 110 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 78 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0985] 80. 부분적인 용량은 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 79 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0986] 81. 부분적인 용량은 약 130 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 80 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0987] 82. 부분적인 용량은 약 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 81 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0988] 83. 부분적인 용량은 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 82 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0989] 84. 부분적인 용량은 약 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 83 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0990] 85. 부분적인 용량은 약 170 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 84 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0991] 86. 부분적인 용량은 약 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 85 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0992] 87. 부분적인 용량은 약 190 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 86 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0993] 88. 부분적인 용량은 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 87 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0994] 89. 부분적인 용량은 1 내지 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 88 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0995] 90. 부분적인 용량은 11 내지 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 89 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0996] 91. 부분적인 용량은 21 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 90 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0997] 92. 부분적인 용량은 31 내지 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 91 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0998] 93. 부분적인 용량은 41 내지 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 92 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0999] 94. 부분적인 용량은 51 내지 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 93 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1000] 95. 부분적인 용량은 61 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 94 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1001] 95a. 부분적인 용량은 약 40 내지 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 예컨대 약 45 내지 55 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 94 중 어느 하나에 따른 방법.

- [1002] 96. 부분적인 용량은 71 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 95 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1003] 97. 부분적인 용량은 81 내지 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 96 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1004] 98. 부분적인 용량은 91 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 97 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1005] 99. 부분적인 용량은 101 내지 110 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 98 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1006] 100. 부분적인 용량은 111 내지 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 99 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1007] 101. 부분적인 용량은 121 내지 130 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 100 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1008] 102. 부분적인 용량은 131 내지 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 101 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1009] 103. 부분적인 용량은 141 내지 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 102 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1010] 104. 부분적인 용량은 151 내지 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 103 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1011] 105. 부분적인 용량은 161 내지 170 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 104 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1012] 106. 부분적인 용량은 171 내지 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 105 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1013] 107. 부분적인 용량은 181 내지 190 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 106 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1014] 108. 부분적인 용량은 191 내지 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 서술 1 내지 107 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1015] 109. 각각의 부분적인 용량에서 CD19-ADC의 양은 동일한 서술 1 내지 108 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1016] 110. 증식성 질환은 CD19+ve 세포를 포함하는 신생물의 존재를 특징으로 하는 서술 1 내지 109 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1017] 111. 상기 대상체는 CD19-ADC로 치료 시작 이전에 증식성 질환을 갖는 것으로 진단된 서술 1 내지 110 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1018] 112. 질환은 CD19+ALL인 서술 111에 따른 방법.
- [1019] 113. 상기 방법은 CD19의 발현에 기초하여 치료를 위한 대상체를 선택하는 단계를 포함하는 서술 1 내지 112 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1020] 114. 대상체는 신생물 세포 중 적어도 5%가 CD19를 발현하는 경우 선택되는 서술 113에 따른 방법.
- [1021] 115. 증식성 질환은 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, (FL), 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 림프 림프종 (CLL), 밸렌스트롬 마이크로글로불린증, 베킷 림프종, 및 변연부 B-세포 림프종 (MZBL)을 포함한 비-호지킨 림프종, 및 백혈병 예컨대 모발 세포 백혈병 (HCL), 모발 세포 백혈병 변이체 (HCL-v), 및 급성 림프구성 백혈병 (ALL) 예컨대 필라델피아 염색체-양성 ALL (Ph+ALL) 또는 필라델피아 염색체-음성 ALL (Ph-ALL)인 서술 1 내지 114 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1022] 116. 증식성 질환은 CD19+ ALL인 서술 1 내지 115 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1023] 117. 증식성 질환은 저항성, 재발성 또는 불응성인 서술 1 내지 116 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1024] 118. 상기 대상체는 인간인 서술 1 내지 117 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1025] 119. CD19-ADC는 정맥내로 투여되는 서술 1 내지 118 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1026] 120. 청구항 1 내지 119 중 어느 한 항에 있어서, CD19-ADC와 조합하여 화학치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [1027] 121. 화학치료제는 CD19-ADC 전, 동시에, 또는 후에 상기 대상체에게 투여되는 서술 120에 따른 방법.
- [1028] 122. CD19-ADC는 스테로이드와 조합하여 투여되는 서술 1 내지 121 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1029] 123. 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC와 같은 날에 투여되는 서술 122에 따른 방법.
- [1030] 124. 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC 적어도 2 시간 전 투여되는 서술 123에 따른 방법.
- [1031] 125. 스테로이드의 두 번째 용량은 ADC 후 다음날 투여되는 서술 123 또는 124 중 하나에 따른 방법.

- [1032] 126. 스테로이드의 첫 번째 용량은 ADC 전날에 투여되는 서술 122에 따른 방법.
- [1033] 127. 스테로이드의 두 번째 용량은 ADC와 같은 날에 투여되는 서술 126에 따른 방법.
- [1034] 128. 스테로이드의 두 번째 용량은 ADC 적어도 2 시간 전에 투여되는 서술 127에 따른 방법.
- [1035] 129. 스테로이드의 제3 용량은 ADC 후 다음날에 투여되는 서술 127 또는 128 중 하나에 따른 방법.
- [1036] 130. 스테로이드 또는 스테로이드 용량은 단지 각각의 치료 주기에서 ADC의 제1 투여와 공조하여 투여되는 서술 122 내지 129 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1037] 131. 스테로이드는 경구로 투여되는 서술 122 내지 130 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1038] 132. 스테로이드의 각각의 용량은 8 mg인 서술 122 내지 131 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1039] 133. 스테로이드의 각각의 용량은 16 mg인 서술 122 내지 132 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1040] 134. 스테로이드의 각각의 용량은 2개의 동등한 부분적인 용량으로 투여되는 서술 122 내지 133 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1041] 135. 각각의 부분적인 용량은 4 mg인 서술 122 내지 134 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1042] 136. 각각의 부분적인 용량은 8 mg인 서술 122 내지 135 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1043] 137. 스테로이드는 텍사메타손인 서술 122 내지 136 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1044] 138. 4mg 텍사메타손은 하기와 같이 매일 2회 경구로 투여되는 서술 122에 따른 방법: (i) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여 전날, (ii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여의 날, 및 (iii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여 다음날.
- [1045] 139. 4mg 텍사메타손은 하기와 같이 매일 2회 경구로 투여되는 서술 122에 따른 방법:(i) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여의 날, 및 (ii) 치료 주기의 1주째, 1일째에 ADC 투여 다음날.
- [1046] 140. ADC와 같은 날에 투여된 텍사메타손은 ADC 적어도 2 시간 전에 투여되는 서술 138 및 139 중 하나에 따른 방법.
- [1047] 141. 텍사메타손은 단지 각각의 치료 주기에서 ADC의 제1 투여와 공조하여 투여되는 서술 138 내지 140 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1048] 142. 분별된 투약량 체제는 동일한 투여된 총용량 및 치료 주기의 길이를 갖는 단일-용량 투약량 체제보다 더 낮은 독성을 갖는 서술 1 내지 141 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1049] 143. 분별된 투약량 체제로 TEAE의 발병률은 단일-용량 체제에서 TEAE의 발병률의 50% 이하인 서술 142에 따른 방법.
- [1050] 144. 분별된 투약량 체제로 SAE의 발병률은 단일-용량 체제에서 SAE의 발병률의 50% 이하인 서술 142에 따른 방법.
- [1051] 145. 분별된 투약량 체제로 DLT의 발병률은 단일-용량 체제에서 DLT의 발병률의 50% 이하인 서술 142에 따른 방법.
- [1052] 146. 분별된 투약량 체제는 동일한 투여된 총용량 및 치료 주기의 길이를 갖는 단일-용량 투약량 체제보다 더 큰 효능을 갖는 서술 1 내지 145 중 어느 하나에 따른 방법.
- [1053] 147. 분별된 투약량 체제로 적어도 PR을 달성하는 대상체의 비율은 하기 비율의 적어도 150%인 서술 146에 따른 방법: 단일 용량 체제에서 적어도 부분적인 반응 [PR]을 달성하는 대상체의 비율.
- [1054] 148. 대상체에게 CD19-ADC의 투여와 연관된 독성 및/또는 부작용을 감소시키는 방법으로, 상기 방법은 임의의 선행하는 서술의 방법에 따라 CD19-ADC를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1055] 149. 대상체에게 CD19-ADC의 투여와 연관된 치료 효능을 증가시키는 방법으로, 상기 방법은 임의의 선행하는 서술의 방법에 따라 CD19-ADC를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1056] 150. 서술 1 내지 141 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 치료하기 위한 대상체를 선택하는 방법으로, 상기 방법

은 관심 있는 조직에서 CD19를 발현하는 치료 대상체에 대해 선택하는 것을 포함하는, 방법.

[1057] 151. 대상체는 관심 있는 조직의 샘플 내 세포 중 적어도 5%가 CD19를 발현하는 경우 선택되는 서술 150에 따른 방법.

[1058] 152. 관심 있는 조직이 림프양 조직 또는 종양 조직인 서술 150 및 151 중 하나에 따른 방법.

[1059] 153. 상기 대상체는 CD19-ADC의 단일-용량 투약량 체제에서 DLT에 경험이 있는 서술 150 내지 152 중 하나에 따른 방법.

[1060] 154. CD19-ADC가 서술 1 내지 151 중 어느 하나의 방법에 따라 투여되어야 한다는 것을 알리는 표지 또는 삽입물과 조합하여 서술 1 내지 5 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC를 포함하는 포장된 의약품.

[1061] 155. 하기와 포함하는 키트:

[1062] 서술 1 내지 5 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC를 포함하는 제1 약제; 및, 선택적으로,

[1063] 서술 1 내지 151 중 어느 하나의 방법에 따라 CD19-ADC의 투여에 대한 지침을 포함하는 포장 삽입물 또는 표지.

[1064] 156. 서술 1 내지 151 중 어느 하나의 방법에서 사용하기 위한 서술 1 내지 5 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC.

[1065] 157. 서술 1 내지 151 중 어느 하나의 방법에서 사용하기 위한 서술 1 내지 5 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC를, 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물.

[1066] 158. 서술 1 내지 151 중 어느 하나의 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에 서술 1 내지 5 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 CD19-ADC의 사용.

실시예

실시예 1: ALL 환자에서 ADCx19의 약동학

[1069] 적어도 1회 용량의 ADCx19가 재발성 또는 불응성 B-세포 계통 비 호지킨 림프종 (B-NHL)이 있는 48명 환자에게 투여되었다 (15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 4명, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 4명, 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 4명, 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 5명, 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 12명, 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 3명, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 17명). 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서의 집단은 이들 용량 수준에서 나타난 초기 효능 신호를 추가로 탐색하기 위해 확장되었다.

[1070] 떠오르는 안전성, 약동학적 및 효능 데이터는 매 3주마다 반복적인 투약은 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 더 높은 용량에서 잘 용인되거나 또는 필요하지 않다는 것을 시사한다. 12명의 환자는 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 치료되어 (10 DLBCL, 1 FL 및 1 MCL) 4명 환자는 완전한 차도 (CR) 및 2 부분적인 차도 (PR)를 획득했다. 6명의 응답한 환자는 ADCx19의 3-7 주입을 투여 받아 이들 환자 중 4명은 유해 사례 (피로 (2), 부종 (3), 근육 통증 (2), 발진 (1), 상승된 GGT 및 알칼리성 포스파타제 (1))에 기인하여 적어도 1회 용량 지연을 가졌다. 2명의 환자는 이 집단에서 유해 사례에 기인하여 치료가 중단되었다 (둘 모두 CR을 획득함).

[1071] 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서, 3명의 초기 환자는 부작용이 용량 지연을 필요로 하기 전에 2 또는 3 주기의 ADCTx19를 투여 받아 독성이 느리게 해결되었기 때문에 결국 연구로부터의 제거를 초래했다.

[1072] 매 3 주마다 투여된 용량으로 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 집단에서 치료된 제1 6명의 평가가능한 환자는 (두 번째 용량 후) 주기 2의 종단에서 제1 회복 스캔에서 CR(5) 또는 PR(1)을 획득했다. 그러나, 모든 환자는 주기 2 (4 환자) 또는 주기 3 (1 환자)의 종단에서 일부 독성의 증거가 있었다. 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 집단에서 치료된 초기 3명 환자에 대한 처음 2 주기에 대한 약동학적 프로파일은 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 용량 수준에서 AUC 및 C_{max}가 더 낮은 용량에서 나타난 것보다 상당히 더 높았다는 것을 나타냈다. 주기 1의 종단에서의 최저치는 500-1000 ng/ml의 범위인 것으로 보인다.

[1073] 떠오르는 안전성 프로파일의 관점에서, 미래 대상체에 대한 투약량 체제를 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 또는 더 높은 용량으로 변경하여 이들이 본 명세서에서 기재된 바와 같이 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 체제가 되도록 하는 것이 제안된다. 특히, 하기 테이퍼링된 및 연장된 투약량 체제가 이용될 것이다:

[1074] A. 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$: 2 주기 동안 매 3 주 투약. 제2 주기 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 2 주입 후 6 주에서 시작하는 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1075] B. 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$: 2 주기 동안 매 3 주 투약. 제2 주기 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 2 주입 후 6 주에서 시작하는 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1076] C. 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$: 2 주기 동안 매 6 주 투약. 주기 2 6 주 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 2 주입 후 6 주에서 시작하는 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1077] D. 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$: 매 6 주 투약. 주기 1 6 주 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 1 주입 후 6 주에서 시작하는 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 매 6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1078] E. 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$: 2 주기 동안 매 3 주 투약. 제2 주기 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 2 주입 후 3 주에서 시작하는 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q3주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1079] 1일째에 투여된 단일-용량으로 3주 치료 주기에 대한 전체 임상 연구 프로토콜은 하기로 갖는 www.clinicaltrials.gov에서 공개적으로 이용가능하다: ClinicalTrials.gov 독특한 식별자: NCT02669017 (2017년 4월 25일 업데이트).

[1080] **실시예 2: 테이퍼링된 및/또는 연장된 투약량 프로토콜의 개요**

[1081] 조짐

[1082] 임의의 확립된 요법에 대해 실패하였거나 또는 불내성이거나; 또는 조사자의 의견에 따라 다른 치료 선택이 이용가능하지 않은 재발성 또는 불응성 B-세포 계통 비-호지킨 림프종 (B-NHL)이 있는 환자.

[1083] 용량 단계적 확대 운영 위원회 (DESC)는 1부로부터 떠오르는 효능 및 내성 프로파일에 기초한 연구의 2부에서 어떤 조직학적 하위유형을 조사할 것인지를 결정할 것이다.

[1084] B-세포 NHL은 아래와 같이 정의된다:

[1085] · 미만성 큰 B-세포 림프종 (DLBCL)

[1086] · 여포성 림프종 (FL)

[1087] · 만성 림프구성 백혈병 (CLL)

[1088] · 외투 세포 림프종 (MCL)

[1089] · 변연부 B-세포 림프종 (MZBCL)

[1090] · 버킷 림프종 (BL)

[1091] · 림프형질세포 림프종 (발덴스트롬 거대글로불린혈증 [WM]).

[1092] **목적**

[1093] 일차 목표:

[1094] - 안전성 및 내성을 평가하고, 그리고 재발성 또는 불응성 B-세포 계통 NHL이 있는 환자에서 ADCx19의 최대 내성 용량 (MTD)을 적절하게 결정한다 (1 부).

[1095] - 2 부 (팽창) 경우 ADCx19의 권고된 용량(들)을 결정한다.

[1096] - 1 부에서 권고된 용량 수준(들)에서 2 부 (팽창)에서 ADCx19의 안전성 및 내성을 평가한다.

[1097] 이차 목적:

[1098] - 전체적인 반응 속도 (ORR), 반응 기간 (DOR), 무진행 생존 (PFS), 및 전체 생존 (OS)으로 측정하여 ADCx19의 임상 활성을 평가한다.

[1099] - ADCx19의 약동학적 (PK) 프로파일 (총 항체; 약물 대-항체 비 $[\text{DAR}] \geq 0$), PBD-접합된 항체 ($\text{DAR} \geq 1$), 및 프리 탄두를 특성화한다.

[1100] - ADCx19로 치료 전, 치료 동안 및 후 혈액에서 항-약물 항체 (ADA)를 평가한다.

[1101] **효능 평가**

[1102] 질환 평가는 주기 3 및 5의 1일째 이전 6 일 이내 그리고 그 후에, 질환 진행까지 매 제3 주기 (즉, 주기 8, 11, 14, 등), 또는 임상적으로 나타난 경우 더 빈번하게 수행될 것이다. 질환의 부위를 식별하는 스크리닝에서 사용된 동일한 방법은 모든 후속적인 평가에 대해 균일하게 사용되어야 한다. PET-CT가 양성인 경우, 임상적으로 지시되지 않는 한 후속적인 진단 CT 및 MRI는 필요하지 않다. 스크리닝에서 PET-CT 시험이 음성인 경우 PET-

CT는 요구되지 않는다.

[1103] 투약 빈도가 감소하였고 6 주 스케줄을 따르는 환자의 경우, 질환 평가는 주기 1의 1일째 후 대략 6 주 및 12 주에서 그리고 그 후에 적어도 12 주마다 이루어져야 한다. 이들 환자의 회복을 위해 ± 6일 윈도우가 있을 것으로 이해된다.

[1104] 치료에 대한 환자의 반응은 2014년 Lugano 분류 기준에 기초하여 완전한 반응 (CR), 부분적인 반응 (PR), 안정한 질환 (SD), 또는 진행성 질환 (PD)으로 조사자에 의해 결정될 것이다.

PK 평가

[1106] ADCT-402 (총 항체; DAR ≥ 0), PBD-접합된 항체 (DAR ≥ 1), 및 프리 탄두 SG3199의 PK 프로파일은 입증된 생체 분석 방법으로부터의 측정을 사용하여 평가될 것이다. PK 프로파일은 표준 PK 파라미터 (예를 들어, 최대 농도 [Cmax], 시간 대 Cmax [Tmax])의 결정을 포함할 것이다.

[1107] 하기 약력학적 및 다른 탐구의 평가가 연구의 다양한 시점에서 수행될 것이다:

- CD19 단백질 발현에 대한 면역조직화학 (동의 환자에서 기록 종양 조직 또는 전-처리 종양 생검)

- 혈청에서 ADCx19에 대한 ADA의 수준.

- ADCx19로 치료 전, 치료 동안, 및 후 주변 WBC 모집단 및 CD 마커 패널 발현 (CD19, CD20, CD21, CD22)의 분석 (US 단독).

- ADCx19 및 프리 탄두의 혈청 농도가 결정될 것이다. QTc 간격 또한 측정될 것이다.

완전성 평가

[1113] 안전성은 연구 동안 다양한 시점에서 수득된 유해 사례 (AE), 심각한 AE (SAE), AE에 기인한 치료 중단, 용량 제한 독성(들) (DLT), 주기적 12-납 심전도 (ECG) 기록, 물리적 시험, 활력 징후 측정, ECOG 성능 상태, 및 혈액학, 응고 패널 및 임신 테스팅 (임신 가능성의 여성 경우), 생화학, 및 요검사 테스트 결과의 평가에 기초하여 평가될 것이다. 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.

생성물 투약량 및 투여 방식

[1115] ADCx19는 PBD-접합된 인간화된 단클론성 IgG1 항체 (DAR ≥ 1), 인간화된 단클론성 IgG1 항체 (DAR = 0), 및 SG3249을 함유하는 멀균 제형이다. 이것은 바이알 (5 mg/mL에서 추가의 0.3 mL 과충전을 갖는, 전달 가능한 용적 3.2 mL) 당 대략 16 mg ADCx19를 함유하는 10 mL 단일-사용 유리 바이알에 미리-제형화되어 제공된다.

[1116] 환자는 주기 1의 1일째에 ADCx19의 1-시간 정맥내 (IV) 주입을 투여받을 것이다. ADCx19가 제1 주입 후 잘 용인되는 경우, 주입 기간은 조사자의 재량으로 그 환자에 대해 후속적인 주기에 대해 30 분으로 단축될 수 있다.

용량 단계적 확대 디자인

[1118] 1 부에서, 환자는 3+3 연구 설계에 따라 상승하는 용량으로 ADCT-402로 치료에 배정될 것이다. ADCT-402의 초기 용량은 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (용량 수준 1)일 것이고, 최고 허용 용량은 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 것이다.

[1119] 평가된 추가의 용량 수준 및 스케줄은 하기를 포함한다:

[1120] A. **120 $\mu\text{g}/\text{kg}$** : 2 주기 동안 매 3 주 투약. 제2 주기 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 2 주입 후 6 주에서 시작하는 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1121] B. **150 $\mu\text{g}/\text{kg}$** : 2 주기 동안 매 3 주 투약. 제2 주기 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 2 주입 후 6 주에서 시작하는 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1122] C. **200 $\mu\text{g}/\text{kg}$** : 2 주기 동안 매 6 주 투약. 주기 2 6 주 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 2 주입 후 6 주에서 시작하는 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1123] D. **200 $\mu\text{g}/\text{kg}$** : 매 6 주 투약. 주기 1 6 주 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 1 주입 후 6 주에서 시작하는 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 매 6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1124] E. **150 $\mu\text{g}/\text{kg}$** : 2 주기 동안 매 3 주 투약. 제2 주기 후 적어도 SD를 갖는 환자는 주기 2 주입 후 6 주에서 시작

하는 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q6주의 감소된 용량에서 치료를 지속한다.

[1125] 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (용량 수준 1)에서의 연구에 등록된 제1 환자는 연구에서 제2 환자를 치료하기 이전에 AE의 발생에 대해 7 일 동안 관측되어야 한다. 용량 단계적 확대를 위한 DLT 관찰 기간은 1 주기이다.

[1126] 각각의 용량 수준에 대해, 그 수준에서 제1 3명의 환자 중 누구도 DLT를 경험하지 않는 경우, 새로운 환자는 다음의 더 높은 용량 수준으로 들어갈 수 있다. 3명 환자 중 1명이 DLT를 경험하는 경우, 최대 3명 이상의 환자가 동일한 용량 수준에서 치료되어야 한다. 그 용량 수준에서 추가의 3명 환자 중 어느 누구도 DLT를 경험하지 않는 경우, 새로운 환자는 다음 더 높은 용량 수준으로 들어갈 수 있다. 그러나, 추가의 3명 환자 중 1명 이상이 DLT를 경험하는 경우, 추가의 환자는 그 용량 수준에서 개시되지 않아야 하고, 이전의 용량이 MTD로 확인된다. MTD는 따라서 제1 3명의 치료받은 환자 중 어느 누구도, 또는 제1 6명의 치료받은 환자 중 1명 이하가 DLT를 경험하는 최고 용량 수준으로 정의된다.

[1127] 연구는 MTD의 성공적인 확인을 위해 안전성 및 조기 중단을 위해 계속해서 모니터링될 것이다.

용량 팽창 디자인

[1129] 2 부, (팽창)에서, 환자는 전개한 안전성, 효능 및 약동학적 데이터에 기초하여 1 부에서 확인된 ADCT-402의 용량 수준(들) 및/또는 스케줄(들)에 배정될 것이다.

[1130] 2 부 팽창에서 모집단은 1 부에서 관측된 활성 신호 및 안전성 둘 모두에 기초한 특이적 조직학으로 제한될 수 있다.

[1131] 또한, 2 부에서 평가된 용량 수준 및 스케줄은 상기 1 부에 대해 기재된 바와 같이 체제 A, B, C. 및 D를 포함할 수 있다.

실시예 3: ADCx19 치료 안전성 및 효능 연구의 요약

연구 설계

[1134] 혈청에서 PBD-접합된 Ab의 농도는 입증된 전기화학발광 면역검정을 사용하여 결정되었다. 데이터는 NONMEM (버전 7.3, 1차 조건적 추정)을 사용하여 모집단 PK 방법론에 의해 분석되었다.

[1135] 기본 PK 분석은 2-구획 개방 모델 및 영차 주입 속도로 로그 변환 양면 접근법을 이용했다. 곡선하 면적 (AUC) 값은 개별 환자 베이지안 사후 예측으로부터 추정되었다.

[1136] PK 가변성에 대한 다양한 공변량 인자의 영향이 평가되었고 연령, 성별, 인종, 체표면적 (BSA), 체질량 지수, 중량, 알부민, 알라닌 아미노기전달효소, 아스파르테이트 아미노기전달효소, 빌리루빈, 크레아티닌 청소능, 및 혈도글로빈 (Hb)을 포함했다.

[1137] 임의의 등급 TEAE에 대한 초기 (주기 1) 및 그 후 (모든 주기) TEAE, 빈혈, 혈소판, 중성구, Hb, 피로, 부종, 및 늑막 삼출의 최대 중증도를 갖는 PK 노출 경향이 그래프로 탐구되었다.

[1138] 명백한 경향은 AUC 및 인구통계적 인자 (연령, 성별, 체중, BSA, 및 최대 이스턴 협력 종양학 그룹 상태)와 함께 하기 2원 결과 변수의 개연성에 관한 로지스틱 회귀분석으로 정량적으로 평가되었다:

[1139] - 등급 ≥ 3 최대 중증도 TEAE

[1140] - 등급 ≥ 3 혈소판 감소

[1141] - 등급 ≥ 1 부종 또는 늑막 삼출.

[1142] 기준선 종양 크기로부터 최대 변화를 갖는 용량 및 PK의 연관성이 결정되어 노출과 활성 사이의 잠재적 관계를 확인하였다 (적어도 50% 감소; 완전한 반응 및 부분적인 반응).

결과

환자 특성

[1145] 1138 관찰을 포함한, 77명 환자 (53명 남성, 24명 여성)에 대한 데이터는 모집단 PK 모델에 포함되었다.

최종 모집단 PK 모델

[1147] 최종 모집단 PK 모델 파라미터는 하기 표에 제공되어 있다.

- [1148] 관측된 및 추정된 혈청 약물 농도 사이에는 강한 상관관계가 있었다.
- [1149] 대상체간 가변성의 연관된 규모와 노출은 용량에 따라 증가했다. 명백한 말단 반감기 값은 길었지만 중간 정도로 가변성이었다.
- [1150] 보통의 약물 축적은 반복된 투약으로 관찰되었다.
- [1151] BSA는 분포 용적에 상당히 영향을 미쳤다.
- [1152] 다른 상당한 공변량은 확인되지 않았다.

파라미터 (단위)	전형적인 값	SE (CV%)
CL (L/hr)	0.0155	15.5
Vc (L)	4.37	2.1
Q (L/hr)	0.0322	36
Vp (L)	5.41	37
잔기 에러 (CV%)	41.8	0.5
SHARE	0.102	31
Vc에 대한 BSA의 효과	1.69	5.2
Vp에 대한 BSA의 효과	7.86	21.4
IIV CL	81.9	17.8
IIV Q1	177	11.4
IIV Vp	144	12.8

BSA, 신체 기질 영역; CL, 전신 청소능; CV, 변동계수; IIV, 회귀 약동학적 항목의 개체간 변동성; Q1, 구획간 청소능; SE, 표준 에러; Vc, 분포의 중심 용적; Vp, 분포의 주위 용적

- [1153]
- [1154] 노출과 안전성 사이의 관계
- [1155] PBD-접합된 Ab의 증가된 노출 (AUC)은 주기 1 동안 등급 ≥ 3 혈소판 감소 ($p=0.0067$) 및 주기 1 및 모든 주기 동안 임의의 TEAE 등급 ≥ 3 (둘 모두; $p=0.031$)의 개연성과 연관되었다 (하기 표 참고). 임의의 TEAE 등급 ≥ 3 의 경우, 남성은 여성보다 더 민감성인 것으로 나타났다. 등급 ≥ 1 부종 또는 늑막 삼출의 개연성과 함께 증가된 AUC의 시각적 추세가 명백하였다.

식별된 잠재적 상관관계	모델/파라미터	용량 진단 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	15	30	60	90	120	200
		평균 예측의 AUC ($\mu\text{g}^{\cdot}\text{h}/\text{L}$) ^a	14820	31850	68060	124100	245400	517000
혈소판 감소 등급 ≥ 3 주기 1 ^b	AUC 주기 1	0.0087	0.008	0.007	0.011	0.023	0.11	
혈소판 감소 등급 ≥ 3 총 주기	평균 AUC	0.068	0.069	0.093	0.10	0.12	0.18	
부종/늑막 삼출 등급 ≥ 1 총 주기	평균 AUC	0.18	0.18	0.18	0.21	0.24	0.33	
TEAE 등급 ≥ 3 주기 1 ^b	AUC 주기 1	0.031	0.074	0.078	0.086	0.10	0.14	0.26
TEAE 등급 ≥ 3 총 주기	평균 AUC, 성=M	0.031	0.49	0.49	0.50	0.53	0.57	0.66
TEAE 등급 ≥ 3 총 주기	평균 AUC, 성=F	0.031	0.25	0.26	0.27	0.28	0.32	0.41

- [1156]
- [1157] 노출과 효능 사이의 관계
- [1158] ADCx19의 증가된 용량은 목표 반응의 증가된 개연성과 상당히 연관되었다 ($p=0.0439$).
- [1159] PBD-접합된 Ab의 증가된 노출 (AUC)은 목표 반응의 증가된 개연성과 상당히 연관되었다 ($p=0.0292$).
- [1160] 결론
- [1161] ADCx19의 투여 후 PBD-접합된 Ab의 PK 프로파일은 선형 2-구획 모델을 사용하여 기재되었다.
- [1162] BSA는 분포 용적의 상당한 공변량이었다
- [1163] PBD-접합된 Ab 노출 (AUC)과 주기 1에서 등급 ≥ 3 TEAE (주기 1 및 모든 주기), 및 등급 ≥ 3 혈소판 감소의 발생률 사이에 상당한 양성 상관관계가 관측되었다:
- [1164] 등급 ≥ 3 TEAE의 빈도는 장기 용량으로 더 높았다; 투여된 주기의 횟수를 제한하는 것은 중증 유해 사례의 비율을 제어할 것이다.
- [1165] 중증 유해 사례의 경우, 남성인 여성보다 더 민감성일 수 있다
- [1166] 관련된 추세는 AUC 및 등급 ≥ 1 부종 또는 늑막 삼출 사이에서 명백하였다.

[1167] 중간 효능 평가는 q3w 스케줄로 투여된 경우 ADCx19에 대한 상당한 용량-반응 및 노출-반응 관계를 나타냈다.

[1168] **실시예 4: 마우스 이종이식 생체내 모델에서 ADCx19 치료의 효능**

[1169] 피하 라모스-e222 모델

[1170] 암컷 중증 복합성 면역결핍 마우스 (Fox Chase SCID®, C.B-17/Icr-Prkdcscid, Charles River)는 8 주령으로, 연구의 1일째에 17.5 내지 25.6 그램의 체중 (BW) 범위를 가졌다.

[1171] 이식하는 날에, 라모스 세포는 대수 증식 성장 도중에 수확되었고 포스페이트 완충 식염수에 재현탁되었다. 이 종이식은 각각의 테스트 동물의 오른쪽 옆구리 안으로 1×107 라모스 세포 (0.1 mL 혼탁액)를 피하로 이식함에 의해 개시되었고 종양은 그것의 용적이 100 내지 150 mm³의 표적 범위에 도달하였을 때 모니터링되었다. 종양은 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 측정되었고, 부피는 하기 식을 사용하여 계산되었다:

[1172] 종양 부피 (mm³) = $w^2 \times l/2$

[1173] 여기서 w = 폭 및 l = 길이로, mm 단위로의 종양임. 종양 중량은 1 mg이 1 mm³의 종양 부피에 동등하다는 가정으로 추정될 수 있다.

[1174] 연구의 1일째로 지정된, 종양 이식 후 13일에, 동물은 108 내지 172 mm³의 범위인 개별 종양 부피와 120 mm³의 그룹 평균 종양 부피를 갖는 10마리 마우스로 구성되는 각각의 그룹으로 분류되었다. 모든 제제는 각각의 개별 동물의 체중으로 확장된, 20 그램의 체중당 0.2 mL (10 mL/kg)의 투약 용적으로 1일째에 1회 꼬리 정맥 주사를 통하여 정맥내로 (i.v.) 투여되었다. 종양은 매주 2회 캘리퍼를 사용하여 측정되었고, 각각의 동물은 그것의 종양이 2000 mm³의 종점 용적에 도달되었거나 또는 연구의 종단에 도달되었을 때 중 어느 것이나 처음 도달되었을 때 안락사되었다.

[1175] 일 그룹의 동물에, 1mg/kg ADCx19가 1일째에 단일 용량 (qd x 1)으로 투여되었다.

[1176] 2개 다른 그룹에, 동일한 용량의 ADCx19가 3개 분별된 용량 즉 각각 0.33mg/kg의 3개 용량으로 투여되었다. 하나의 그룹에서 용량은 1 주 간격 (qwk x 3)으로 투여되었고, 제2 그룹에서 용량은 4-일 간격 (q4d x 3)으로 투여되었다.

[1177] 분별된 용량을 투여 받은 양 그룹에서 종양 크기는 ~일 20부터 꾸준히 성장하였다는 것이 관측되었다. 그에 반해서, 1일째에 단일 용량을 투여 받은 그룹은 연구의 끝까지 상당한 종양 덩어리를 나타내지 않았다 (도 2 참고).

[1178] NALM-6 종양 세포 접종 모델

[1179] 인간 B-세포 백혈병 NALM-6이 iv-이종이식 모델로 사용되었다. 12계대에서 NALM-6 배양물이 종양 세포 접종을 위해 사용되었다. 접종된 세포의 생존력은 90%였다.

[1180] 성인 암컷 NOG 마우스는 5-8 주령이었고 실험 개시시에 17.2 g의 평균 체중을 가졌다. 7 일의 순응 시간 후, 시험관내 계대로부터 1×10^7 종양 세포가 각각의 암컷 NOG 마우스에 정맥내 접종되었다 (0 일째).

[1181] 치료는 NALM-6 접종 3일 후 개시되었다. 체중은 3회/주 측정되었고 모든 동물은 일반적인 건강 상황에 대해 매일 검사되었다.

[1182] 뒷다리 마비가 발생하거나 및/또는 체중이 $\geq 20\%$ 줄어들었을 때 개별 마우스는 희생되었고 부검이 수행되었다. 연구는 90일째에 완성되었다.

[1183] 일 그룹의 동물에, 1mg/kg ADCx19가 1일째에 단일 용량 (qd x 1)으로 투여되었다.

[1184] 다른 그룹에, 동일한 용량의 ADCx19가 3개 분별된 용량 즉, 4-일 간격 (q4d x 3)으로 투여된, 각각 0.33mg/kg의 3개 용량으로 투여되었다.

[1185] 분별된 용량을 투여 받은 그룹에서, 연구가 끝날 무렵에 일부 개체에서 사망이 발생하였다는 것이 관측되었다. 그에 반해서, 1일째에 단일 용량을 투여 받은 그룹에서는 연구의 끝까지 사망이 나타나지 않았다 (도 3 참고).

[1186] **실시예 5: ALL 환자에서 ADCx19의 약동학**

[1187] ADCx19는 1일째에 투여된 단일-용량으로 3-주 치료 주기를 사용하여, 3개 용량 집단 (15, 30, 및 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$)을 포함하는 재발성 또는 불응성 B-세포 계통 급성 림프아구성 백혈병 (B-ALL)이 있는 19명 환자에게 투여되었다.

[1188] 7명 환자 (15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 n=4; 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 n=2; 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 n=1)로부터의 예비 약동학적 (PK) 정보는 환자간 가변성을 나타낸다. 대부분 환자에 대해, 농도는 정량화의 하한 근처였고 PK 파라미터는 식별될 수 없었다. 이를 환자에서, 신속한 약물 청소능은 초기 시간 경과에서 명백하였다. CR을 나타낸 환자에서, 기타에 비교하여 느린 청소능이 주기 2까지 분명하였다.

[1189] 1일째에 투여된 단일-용량으로 3-주 치료 주기에 대한 전체 임상 연구 프로토콜은 하기로 갖는 www.clinicaltrials.gov에서 공개적으로 이용가능하다: ClinicalTrials.gov 독특한 식별자: NCT02669264 (2017년 2월 21일 업데이트).

[1190] **실시예 6: 분별된 투약량 프로토콜의 개요**

[1191] 조짐

[1192] 임의의 확립된 요법에 대해 실패하였거나 또는 불내성이거나; 또는 다른 치료 선택이 이용가능하지 않은 재발성 또는 불응성 B-세포 계통 급성 림프아구성 백혈병 (B-ALL)이 있는 환자.

[1193] 목적

[1194] 일차 목적:

[1195] - 안전성 및 내성을 평가하고, 그리고 재발성 또는 불응성 B-ALL이 있는 환자에서 ADCx19의 최대 내성 용량 (MTD)을 결정한다 (1 부).

[1196] - 2 부 (팽창) 경우 ADCx19의 권고된 용량을 결정한다.

[1197] - 1 부에서 권고된 용량 수준에서 2 부 (팽창)에서 ADCx19의 안전성 및 내성을 평가한다.

[1198] 이차 목적:

[1199] 연구의 1 부 및 2 부의 이차 목적은 하기와 같다:

[1200] - 치료에 대한 환자의 반응 (완전한 반응 [CR], 불완전한 혈구 수 회복을 갖는 CR [CRI], 부분적인 반응 [PR], 진행성 질환 [PD], 무 반응 [NR]) 및 전체적인 반응 속도의 결정 (ORR), 반응 기간 (DOR), 전체 생존 (OS), 및 무진행 생존 (PFS)에 기초하여 ADCx19의 임상 활성을 평가한다.

[1201] - ADCx19의 약동학적 (PK) 프로파일 (총 항체; 약물 대-항체 비 [DAR] ≥ 0), PBD-접합된 항체 (DAR ≥ 1), 및 프리 탄두를 특성화한다.

[1202] - ADCx19로 치료 전, 치료 동안 및 후 혈액에서 ADCx19에 대한 항-약물 항체 (ADA)를 평가한다.

[1203] 효능 평가

[1204] ADCx19로 치료에 대한 반응의 평가는 골수 샘플 (흡인 또는 흡인이 달성 불가능한 경우 생검)에 기초할 것이다. ADCx19의 활성을 하기와 같은 ADCx19에 대한 환자의 반응의 조사자의 평가에 기초하여 평가될 것이다: CR, CRI, PR, PD, 또는 NR로 본 명세서에서 정의된 바와 같음.

[1205] PK 평가

[1206] ADCx19 (총 항체; DAR ≥ 0), PBD-접합된 항체 (DAR ≥ 1), 및 프리 탄두의 PK 프로파일은 주기 1 및 2에서 집중적으로 평가될 것이다. PK 프로파일은 표준 PK 파라미터 (예를 들어, 최대 농도 [C_{max}], 시간 대 C_{max} [T_{max}])의 결정을 포함할 것이다. 하기 PD 및 다른 탐구의 평가가 연구의 다양한 시점에서 수행될 것이다:

[1207] - 골수 천자 및 전혈 (WB)로부터 단리된 단핵 세포 (MNC)에서 CD19 및 다른 CD 마커 발현의 유세포측정 평가가 ADCx19로 치료 전 수득된 샘플에서 중심 실험실에 의해 회귀적으로 시험되었다.

[1208] - ADCx19로 치료 전, 치료 동안 및 후 혈청에서 ADCx19에 대한 ADA의 수준.

[1209] - WB에서 유세포측정에 의한 ADCx19로 치료 (주기 1 및 2) 전, 치료 동안 및 후 주변 WBC 모집단 및 CD 마커 패널 발현 (예를 들어, CD19, CD20, CD21, CD22)의 분석.

[1210] - ADCx19 및 프리 탄두의 혈청 농도, QTc 간격.

[1211] - 골수에서 유세포측정에 의한 MRD의 측정.

[1212] 안전성 평가

[1213] 안전성은 AE, 심각한 AE (SAE), AE에 기인한 치료 중단, 혈청에서 사이토카인의 DLT (본 명세서에서 정의된 바와 같음) 측정, 주기적 12-납 심전도 (ECG) 기록, 물리적 시험, 활력 징후 측정, ECOG 성능 상태, 및 혈액학, 생화학, 응고 패널, 임신 테스팅 (임신 가능성의 여성 경우) 및 요검사 테스트 결과에 기초하여 평가될 것이다. 유해 사례는 CTCAE 버전 4.0 (2010년 6월 14일 공개된 v4.03; NIH 공개 번호 09-5410)에 따라 단계적일 것이다.

[1214] 생성물 투약량 및 투여 방식

[1215] ADCx19는 PBD-접합된 인간화된 단클론성 IgG1 항체 (DAR \geq 1), 인간화된 단클론성 IgG1 항체 (DAR = 0), 및 SG3249을 함유하는 멀균 제형이다. 이것은 바이알 (5 mg/mL에서 추가의 0.3 mL 과충전을 갖는, 전달가능한 용적 3.2 mL) 당 대략 16 mg ADCx19를 함유하는 10 mL 단일-사용 유리 바이알에 미리-제형화되어 제공된다.

[1216] 환자는 주기 1의 1일째에 ADCx19의 1-시간 정맥내 (IV) 주입을 투여 받을 것이다. ADCx19가 제1 주입 후 잘 용인되는 경우, 주입 기간은 조사자의 재량으로 그 환자에 대해 후속적인 주기에 대해 30 분으로 단축될 수 있다.

[1217] 조사적인 생성물 투여 계획은 아래와 같다:

[1218] 환자는 각각의 3-주 (21-일) 치료 주기의 1, 8, 및 15일째에 ADCx19가 주어질 것이다 (매주 [QW]).

[1219] 환자는 시험 기간 전반에 걸쳐 동일한 치료 스케줄을 유지할 것이다.

[1220] 일단 환자가 CR/CRi를 달성하면, 새로운 안전성, 효능, 및 PK 프로파일에 기초한 DESC에 의해 빈도 또는 용량이 조정될 수 있다.

[1221] 시험은 새로운 안전성, 효능 및/또는 PK 프로파일에 대해 계속해서 모니터링될 것이고, DESC는 QW 스케줄을 유지하는 것이 적절한지, 매 3-주 (Q3W) 스케줄로 전환, 또는 다른 투약 레지멘을 테스트하는 것이 적절한지를 결정할 것이다.

[1222] 용량 단계적 확대 디자인

[1223] 용량-단계적 확대 (1 부)는 3+3 디자인에 따라 수행될 것이다. ADCx19의 초기 용량은 15 μ g/kg (용량 수준 1) 일 것이고, 최고 허용 용량은 600 μ g/kg일 것이다.

[1224] 용량-단계적 확대를 위한 DLT 관찰 기간은 1 주기일 것이다. 환자는 순차적으로 각각의 용량 수준으로 진입할 것이다.

[1225] 각각의 용량 수준에 대해, 그 수준에서 제1 3명의 환자 중 누구도 DLT를 경험하지 않는 경우, 새로운 환자는 다음의 더 높은 용량 수준으로 들어갈 수 있다. 3명 환자 중 1명이 DLT를 경험하는 경우, 최대 3명 이상의 환자가 동일한 용량 수준에서 치료되어야 한다. 그 용량 수준에서 추가의 3명 환자 중 어느 누구도 DLT를 경험하지 않는 경우, 새로운 환자는 다음 더 높은 용량 수준으로 들어갈 수 있다. 그러나, 추가의 3명 환자 중 1명 이상이 DLT를 경험하는 경우, 추가의 환자는 그 용량 수준에서 개시되지 않아야 하고, 이전의 용량이 MTD로 확인된다. MTD는; 따라서 제1 3명의 치료받은 환자 중 어느 누구도, 또는 제1 6명의 치료받은 환자 중 1명 이하가 DLT를 경험하는 최고 용량 수준으로 정의된다.

[1226] 1 부 동안, 용량 단계적 확대 조정 위원회 (DESC)는 용량-단계적 확대 과정의 일부로서 현행 용량 수준 이하의 용량에서 등록을 확대할 수 있다. PR (또는 더 나은 것)을 달성한 적어도 하나의 환자가 있는 경우 추가의 환자가 더 낮은 용량 수준에만 추가될 수 있다. 10명 환자 중 \geq 3인 PR 또는 더 나은 것을 달성하지 않는 한 총 10명 이하 환자는 임의의 용량 수준에서 치료될 수 있다.

[1227] 용량 팽창 동안, 환자는 용량-단계적 확대 동안 이용된 동일한 DLT 기준을 사용하여 안전성에 대해 모니터링될 것이다. 치료 기간 동안, 환자의 >30%가 연구의 용량-단계적 확대 단계에서 DLT를 정의하는 기준을 충족하는 안전성 사건을 경험하고, 팽창 집단(들)의 등록이 정지될 것이고 추가의 모니터링 또는 다른 작용 (예컨대 대체 용량 수준)이 추가의 등록 이전에 평가되어야 하는지 여부를 결정하기 위해 연구 데이터가 검토된다.

[1228] 실시예 7: ADCx19 치료 안전성 및 효능 연구의 요약[1229] 연구 설계

[1230] 단계 1, 개방 라벨, 용량-단계적 확대 (1 부) 및 용량- 팽창 (2 부), 다중중심, US 연구는 R/R B-ALL이 있는 환

자를 등록하고 있다.

[1231] 1 부에서, 환자는 최대 내성 용량 (MTD)을 결정하기 위해 3+3 용량-단계적 확대 디자인에 따라 치료에 배정되었다. ADCx19의 초기 용량은 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (용량 수준 1)이었다. ADCx19는 매 3 주 치료된 환자에 대해 각각의 21-일 주기의 1일째 및 매주 투약 레지멘에 배정된 환자에 대해 1, 8, 및 15일째에 정맥내로 주어졌다.

[1232] 2 부는 1 부로부터 권고된 용량에서 ADCx19의 안전성, 내성, PK, 및 임상 활성을 추가로 평가할 것이다. 완전한 반응은 각각의 하기를 달성하는 것으로 정의된다:

- ≤5% 모세포를 나타내는 골수 차별화

- 절대적인 중성구 수 $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 및 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$

- 골수와 질환의 부재

- 환자는 적혈구 수혈에 무관하다.

주요 환자 포함 기준	주요 환자 제외 기준
12 세 이상 환자 임의의 확립된 요법에 대해 실패하였거나 또는 불내성이거나; 또는 다른 치료 선택이 이용가능하지 않은 R/R B-ALL 이 있음	알려진 활성 중추신경 시스템 백혈병 또는 벼켓 백혈병/림프종
이스턴 협력 종양학 그룹 성능 상태 0-2	스크리닝 이전 60 일 이내에 자가 또는 동종 이식 또는 활성 이식편 대 숙주 질환
백혈구 수 1 일째 이전 $< 15,000$ 세포/ μL	1 일째 치료 이전 14 일 이내에 주요 수술, 화학요법, 전신 요법, 또는 방사선요법
	활성 자가면역 질환

[1237]

결과

환자 특성

[1240] 2017년 10월 30일 현재 B-ALL이 있는 29명 환자 (18명 남성, 11명 여성)이 ADCx19로 치료되었다.

[1241] 환자는 이전 화학요법 2 (1, 12)의 중앙 (최소, 최대)을 투여 받았다. 11명 (37.9 %) 환자가 이전의 동종이계 줄기 세포 이식을 받았다. 3 주마다 한 번 (q3w) 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 최고 평가 용량에 이르기까지 용량-제한 독성 (DLT)은 관찰되지 않았다. 가장 최근에 치료된 집단은 매주 1회 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 ADCx19를 투여 받았다.

PK 데이터

[1243] PK 데이터는 21-일 치료 주기의 종료 훨씬 전에 각각 5.0 및 20 ng/L의 정량화가능 수준 이하로 PBD-접합된 항체 및 총 항체 농도를 나타냈다 (도 4 참고). PBD 이량체 농도는 시간 경과 전반에 걸쳐 측정가능한 수준보다 크게 낮아, 매주 투약에 대한 변화를 정당화했다.

안전성 데이터

[1245] DLT는 관측되지 않았다 치료-발생 유해 사례 (TEAE)는 총 보고된 265개 TEAE로 28/29 (96.6%) 환자에 의해 보고되었다. 12명 (41.4%) 환자는 ADCx19에 가능하게는 또는 아마 관련되는 것으로 간주된 유해 사례를 보고했다. 가장 흔한 TEAE는 다음과 같다:

- 메스꺼움 (n=9)

- 피로 (n=7)

- 열병 호중구감소증 (n=7)

- 두통 (n=7).

[1250] 등급 ≥ 3 TEAE는 24/29 (82.8%) 환자에서 보고되었고, 그 중 열병 호중구감소증 (n=7) 및 중성구 수 감소 (n=4)가 가장 흔하였다 (하기 표 참고).

[1251] 2명 환자는 치명적 결과 (폐 감염 및 폐혈증)가 있는 TEAE를 경험하였고, 둘 모두는 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q3w 투약 그룹

으로부터였다. 4명 환자는 용량 지연 또는 감소를 초래하는 TEAE를 경험하였지만 TEAE는 치료 회수를 초래하지는 않았다. 간독성 사건은 7명 환자에서 기록되었고, 1명 환자에서 용량 지연을 초래했다 (과빌리루빈혈증에 기인함) 4명 환자는 주기 1 동안을 포함하여 등급 3 간독성 사건을 경험하였다; 모두 가역적이었다 (중앙 [범위] 기간: 11.5 [5-36] 일) 그리고 정맥-폐쇄성 질환과 관련이 없었다. 각각의 등급 2 주입-관련된 반응 및 사이토카인 방출 증후군인 1개 경우, 및 1개 경우의 등급 1 빈맥을 포함한 3개 주입-관련된 반응이 있었다.

[1252] MTD는 여전히 도달되지 않았다.

[1253] 바람직한 기간에 의한 등급 ≥ 3 TEAE (안전성 분석 세트; ug/kg으로의 용량):

TEAEs (등급 ≥ 3)	q3w						qw	총 (N=29)
	15 (n=5)	30 (n=7)	60 (n=3)	90 (n=4)	120 (n=5)	150 (n=4)	50 (n=1)	
환자의 $\geq 10\%$ 까지 보고된 등급 \geq 3 TEAE, n(%)	5 (100)	4 (57.1)	3 (100)	3 (75.0)	5 (100)	4 (100)	0	24 (82.8)
열병 호중구감소증	0	1 (14.3)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (20.0)	2 (50.0)	0	7 (24.1)
감소된 중성구 수	1 (20.0)	2 (28.6)	0	0	1 (20.0)	0	0	4 (13.8)
복부 통증	0	1 (14.3)	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	3 (10.3)
균혈증	0	0	0	2 (50.0)	1 (20.0)	0	0	3 (10.3)
폐 감염	0	1 (14.3)	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	0	3 (10.3)
폐혈증	0	2 (28.6)	0	0	1 (20.0)	0	0	3 (10.3)

[1254]

효능 데이터

[1255]

2명의 환자는 각각 5 및 2 치료 주기 후 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q3w의 용량에서 최소 잔존 질환 (MRD) 없이 완전한 반응을 달성했다.

[1256]

양 반응군은 이전에 블리나투모맙을 투여 받았다.

[1257]

제3 환자는 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q3w의 용량에서 양성 MRD를 갖는 완전한 반응을 달성했다.

[1258]

제4 환자는 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ q3w의 용량에서 불완전 혈구 수 반응 및 골수외 질환의 진행을 갖는 완전한 골수 반응을 달성했다.

[1259]

결론

[1260]

R/R B-ALL이 있는 환자에서의 이 단계 1 연구에서, 단일-제제 ADCx19는 DLT 없이 잘 용인되었고, 심하게 사전 치료된 모집단에서 2 MRD-음성 완전한 차도를 나타냈다.

[1261]

용량 단계적 확대는 매주 레지멘에 대한 MTD를 모색하기 위해 지속할 것이다.

[1262]

본 연구의 2 부에서 용량- 팽창 단계는 ADCx19의 내성, 안전성, PK, 및 활성을 추가로 평가하기 위해 계획되어 있다.

[1263]

-

도면

도면 1a

서열목록

서열번호 1 (RB4v1.0 VH):

QVQLVQPGAEVVKPGASVVLKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQRPGQGLEWIGEIDPSDSYTN
YNQNFKGAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSVT
S

서열번호 2 (RB4v1.2 VH):

QVQLVQPGAEVVKPGASVVLKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQAPGQGLEWIGEIDPSDSYTN
YNQNFQGAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSVT
S

서열번호 3 (B43 VH):

QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPGDGDTN
YNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLRSEDSAVYSCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGT
TWT

서열번호 4 (HD37 VH):

QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPGDGDT
NYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQG
TSVTVS

서열번호 6 (FMC63 VH):

EVKLQQSGPELIKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTY
NEFKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLSEDSAVYYCARGTYYGSRVFDYWGQGTTTVS

서열번호 7 (RB4v1.0 VK):

EIVLTQSPAIMSASPGERVTMTCASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPAR
FSGSGSGTSLTISMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGTLEIK

도면 1b

서열번호 8 (RB4v1.2 VK):

EIVLTQSPAAMSASPGERVTMTCASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPAR
FSGSGSGTYSLSLTISMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGTKEIK

서열번호 9 (B43 VK):

ELVLTQSPASLAvgLQRATISCKASQSVYDGDSYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGI
PPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQSTEDPWTFGGGTKEIK

서열번호 10 (HD37 VK):

DILLTQTPASLAvgLQRATISCKASQSVYDGDSYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIP
PRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQSTEDPWTFGGGTKEIK

서열번호 11 (4G7 VK):

DIVMTQAAPSIPVTPGESVSISCRSSKSLLNSNGNTLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASG
VPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGAGTKLEIK

서열번호 12 (FMC63 VK):

DIQMTQTTSSLSASLGDRTVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKEIT

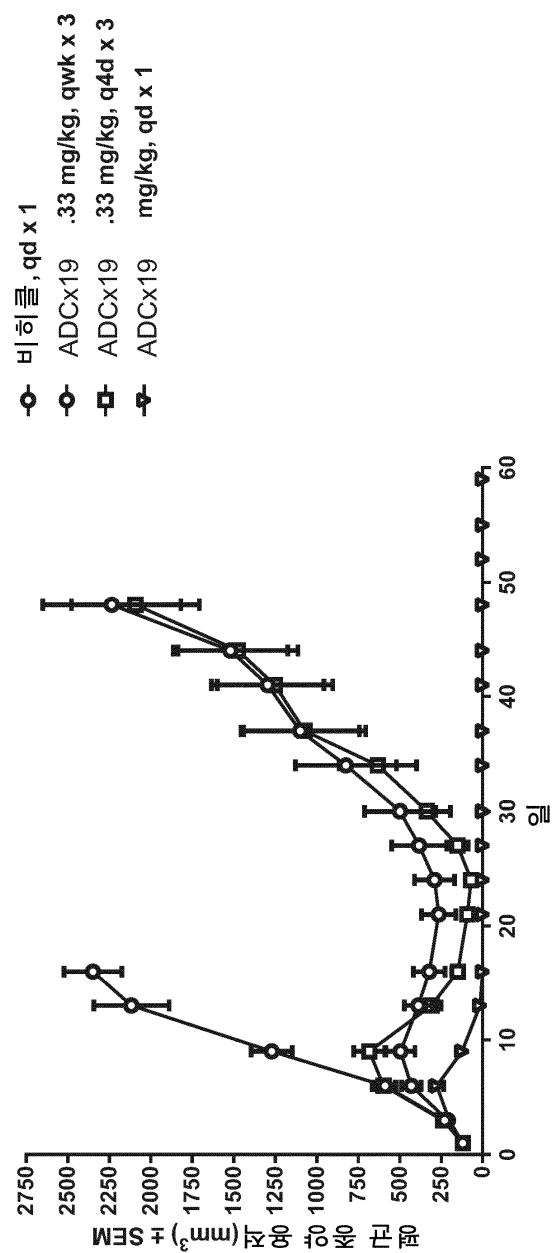
서열번호 13 (RB4v1.2-HC):

QVQLVQPGAEVVKGAVKLSCKTSGYFTTSNWMHWVKQAPGQGLEWIGEIDPSDSYTN
YNQNFQGAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSVT
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVPSQLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNS
TYRVSVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

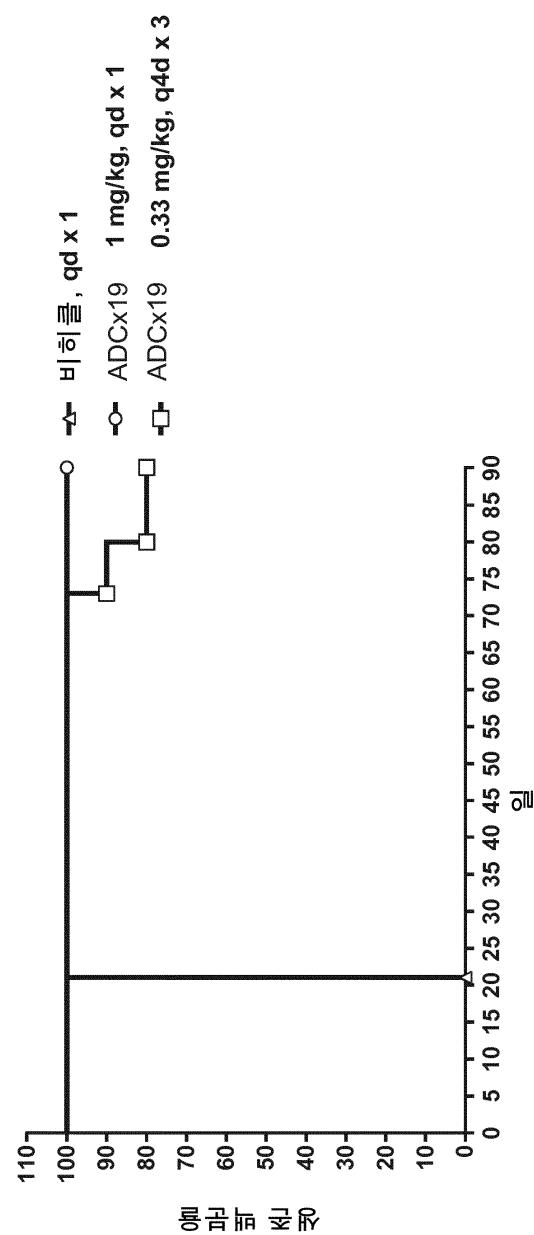
서열번호 14 (RB4v1.2-LC):

EIVLTQSPAAMSASPGERVTMTCASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPAR
FSGSGSGTYSLSLTISMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGTKEIKRTVAAPSVIFPPSDEQL
KSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

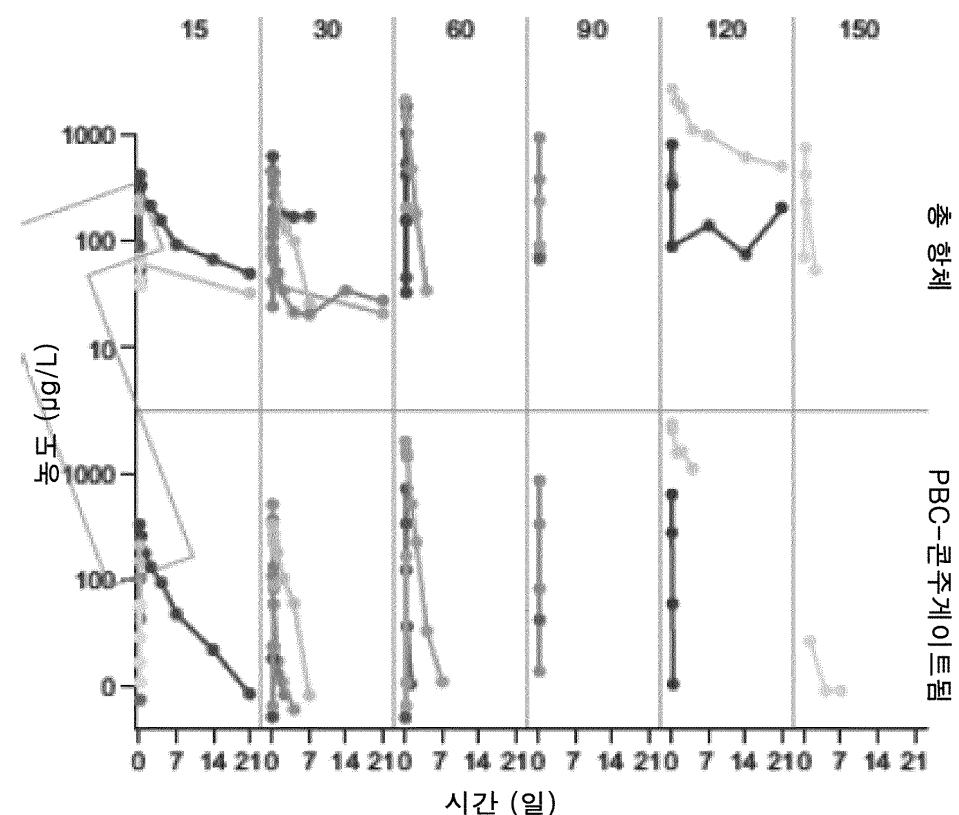
도면2



도면3



도면4



서 열 목 록

- <110> ADC Therapeutics SA
MedImmune Limited
- <120> DOSAGE REGIMES FOR THE ADMINISTRATION OF AN ANTI-CD19 ADC
- <130> Pi19-B314
- <150> 1709440.0
- <151> 2017-06-14
- <150> 1709444.2
- <151> 2017-06-14
- <150> 1710495.1
- <151> 2017-06-30
- <150> 1710494.4
- <151> 2017-06-30
- <150> 1720542.8
- <151> 2017-12-08
- <150> 1720543.6
- <151> 2017-12-08
- <150> 1802679.9

<151> 2018-02-20

<150> 1808473.1

<151> 2018-05-23

<160> 18

<170>

PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> RB4v1.0 VH

<400> 1

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

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

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100	105	110
-----	-----	-----

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser

115

<210> 2

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> RB4v1.2 VH

<400> 2

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn
20 25 30Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe

50 55 60

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser

115

<210> 3

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> B43 VH

<400> 3

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

50 55 60

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

65	70	75	80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys			
85	90	95	
Ala Arg Arg Glu Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Ala Met Asp			
100	105	110	
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr			
115	120		

<210>

> 4

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HD37 VH

<400> 4

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

50	55	60	
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys			
85	90	95	
Ala Arg Arg Glu Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Ala Met Asp			
100	105	110	
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser			
115	120		

<210> 5

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4G7 VH

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 6

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FMC63 VH

<400> 6

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50	55	60
Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu		
65	70	75
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala		
85	90	95
Lys His Tyr Tyr Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln		
100	105	110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser		
	115	
<210> 7		
<211> 104		

<212> PRT	<213> Artificial Sequence	
<220><223> RB4v1.0 VK		
<400> 7		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met		
20	25	30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Arg Arg Trp Ile Tyr		
35	40	45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser		

50	55	60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu		
65	70	75
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr Phe Gly		
85	90	95
Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
	100	
<210> 8		
<211> 104		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> RB4v1.2 VK

<400> 8

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

<210> 9

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> B43 VK

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 10

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HD37 VK

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 11

<211>

> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4G7 VK

<400> 11

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His

85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> FMC63 VK

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr

100 105

<210> 13
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RB4v1.2-HC
 <400> 13

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

1	5	10	15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn			
20	25	30	
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe			
50	55	60	
Gln Gly Lys Ala Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala			
130	135	140	
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
165	170	175	
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
180	185	190	
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
195	200	205	

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220

 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

 435 440 445
 Gly

<210> 14
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> RB4v1.2-LC

<400> 14

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val

100 105 110

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser

115 120 125

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg

195	200	205	
Gly Glu Cys			
210			
<210> 15			
<211> 121			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> VH sequence			
<400> 15			
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Ser Arg Tyr			
20	25	30	
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly			
100	105	110	
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 16			
<211> 108			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> VL sequence			
<400> 16			
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 17

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain sequence

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly

100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

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

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 18

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain sequence

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210