



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0095119
(43) 공개일자 2023년06월28일

<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07K 16/28 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01) A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 C07K 16/2887 (2013.01) A61K 31/573 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7018368</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년11월02일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년05월31일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/057694</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/098638 국제공개일자 2022년05월12일</p> <p>(30) 우선권주장 63/109,863 2020년11월04일 미국(US) 63/188,545 2021년05월14일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인 제넨테크, 인크. 미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우 쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1</p> <p>(72) 발명자 리, 치-충 미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 오'히어, 캐롤, 일레인 미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 벤더, 브랜든, 크리스천 미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1</p> <p>(74) 대리인 장덕순, 이귀동</p>
--	---

전체 청구항 수 : 총 138 항

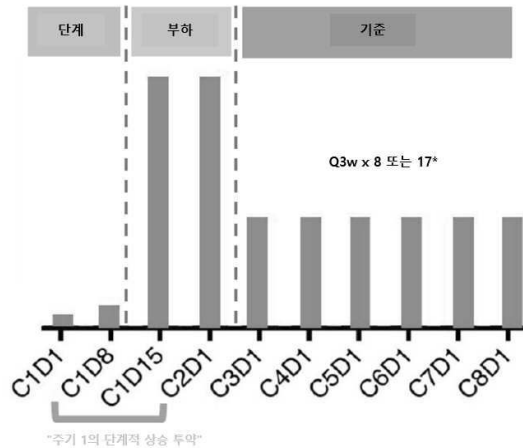
(54) 발명의 명칭 **항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체를 사용한 치료를 위한 투약**

(57) 요약

항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체를 사용한 치료를 위한 투약

본 발명은 CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, 비-호지킨 림프종과 같은 B 세포 증식성 장애)를 갖는 대상체의 치료에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체(예를 들어, 모수네투주맵)의 정맥내 투여에 의한 B 세포 증식성 장애를 갖는 대상체의 치료에 관한 것이다.

대표도 - 도1



*8회 주기의 치료 이후 CR을 달성하지 못한 환자의 경우

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2809 (2013.01)

C07K 16/2827 (2013.01)

C07K 16/2866 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/507 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서: (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 50 mg 초과이고; 그리고 (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

C1D3은 50 mg 내지 200 mg인, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

C1D3은 약 60 mg인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

C1D1은 약 1 mg인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

C1D2는 약 2 mg인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

C2D1은 양적으로 C1D3와 대략 동일한, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 제1 투약 주기의 1일, 8일 및 15일차에 또는 대략 1일, 8일 및 15일차에 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

C2D1은 제2 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 및 제2 투약 주기는 21일 투약 주기인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 투약 주기는 21일 투약 주기이고, 제2 투약 주기는 28일 투약 주기인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

투약 요법은 제2 투약 주기 이후 1회 이상의 추가 투약 주기를 더 포함하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

투약 요법은 제2 투약 주기 이후 6 내지 15회의 추가 투약 주기를 포함하는, 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서,

추가 투약 주기가 21일 투약 주기인, 방법.

청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서,

추가 투약 주기가 28일 투약 주기인, 방법.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

1회 이상의 추가 투약 주기는 이종특이적 항체의 추가의 단일 용량을 포함하는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

이종특이적 항체의 추가의 단일 용량이 각각의 추가 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서,

이종특이적 항체의 추가의 단일 용량이 C1D1보다 크고 C1D3 및/또는 C2D1보다 작은, 방법.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

이종특이적 항체의 추가의 단일 용량이 C1D3 및/또는 C2D1의 20% 내지 80%인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

이종특이적 항체의 추가의 단일 용량이 C1D3 및/또는 C2D1의 약 50%인, 방법.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

이종특이적 항체의 추가의 단일 용량이 약 30 mg인, 방법.

청구항 21

적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이

중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서:

(a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;

(b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하며; 그리고

(c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작은, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

C1D3 및 C2D1은 각각 20 mg 내지 200 mg인, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

C1D3 및 C2D1은 각각 약 60 mg인, 방법.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

C3D1은 C2D1의 20% 내지 80%인, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, C3D1은 C2D1의 약 50%인, 방법.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

C3D1은 약 30 mg인, 방법.

청구항 27

제21항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

C1D1은 약 1 mg인, 방법.

청구항 28

제21항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

C1D2는 약 2 mg인, 방법.

청구항 29

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 제1 투약 주기의 1일, 8일 및 15일차에 또는 대략 1일, 8일 및 15일차에 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 30

제21항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

C2D1은 제2 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되고, C3D1은 제3 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되는,

방법.

청구항 31

제21항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,
제1, 제2, 및 제3 투약 주기는 21일 투약 주기인, 방법.

청구항 32

제21항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,
제1 투약 주기는 21일 투약 주기이고, 제2 및 제3 투약 주기는 28일 투약 주기인, 방법.

청구항 33

제21항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,
투약 요법은 제3 투약 주기 이후 1회 이상의 추가 투약 주기를 더 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서,
투약 요법은 제3 투약 주기 이후 5 내지 14회의 추가 투약 주기를 포함하는, 방법.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서,
추가 투약 주기가 21일 투약 주기인, 방법.

청구항 36

제33항 또는 제34항에 있어서,
추가 투약 주기가 28일 투약 주기인, 방법.

청구항 37

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,
1회 이상의 추가 투약 주기는 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량을 포함하는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서,
이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 각각의 추가 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서,
이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 양적으로 C3D1과 대략 동일한, 방법.

청구항 40

8회 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서:

- (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
- (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동

일하고;

(c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작고;

(d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;

(e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;

(f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;

(g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하고; 그리고

(h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,

여기서 C3D1-C8D1은 양적으로 대략 동일한, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서,

C1D3 및 C2D1은 각각 20 mg 내지 200 mg인, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서,

C1D3 및 C2D1은 각각 약 60 mg인, 방법.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

C3D1은 C2D1의 20% 내지 80%인, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서,

C3D1은 C2D1의 약 50%인, 방법.

청구항 45

제40항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,

C3D1은 약 30 mg인, 방법.

청구항 46

제40항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

C1D1은 약 1 mg인, 방법.

청구항 47

제40항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

C1D2는 약 2 mg인, 방법.

청구항 48

제40항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 제1 투약 주기의 1일, 8일 및 15일차에 또는 대략 1일, 8일 및 15일차에 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 49

제40항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,
C2D1-C8D1은 각각 제2-제8 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 50

제40항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,
투약 주기들은 21일 투약 주기인, 방법.

청구항 51

제40항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,
제1 투약 주기는 21일 투약 주기이고, 제2-제8 투약 주기는 28일 투약 주기인, 방법.

청구항 52

제40항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,
투약 요법은 제8 투약 주기 이후 1회 이상의 추가 투약 주기를 포함하는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서,
추가 투약 주기가 21일 투약 주기인, 방법.

청구항 54

제52항에 있어서,
추가 투약 주기가 28일 투약 주기인, 방법.

청구항 55

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,
1회 이상의 추가 투약 주기는 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량을 포함하는, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서,
이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 각각의 추가 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서,
이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 양적으로 C3D1-C8D1 중 임의의 하나와 대략 동일한, 방법.

청구항 58

8회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서:

- (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
- (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
- (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;

- (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
 - (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
 - (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 방법.

청구항 59

1회의 21일 투약 주기 및 7회 이상의 28일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서:

- (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
 - (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
 - (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
 - (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
 - (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하고; 그리고
 - (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,
대상체가 CD20-양성 세포 증식성 장애에 대해 사전 전신 요법(systemic therapy)을 받은, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서,
대상체가 CD20-양성 세포 증식성 장애에 대해 제1차 전신 요법 및 제2차 전신 요법을 받은, 방법.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서,
대상체가 사전 전신 요법 후 24개월 이내에 CD20-양성 세포 증식성 장애의 진행을 나타낸, 방법.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,
사전 전신 요법은 항-CD20 항체를 포함하는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서,
항-CD20 항체는 리투시맙인, 방법.

청구항 65

제63항에 있어서,
항-CD20 항체는 오비누투주맙인, 방법.

청구항 66

제60항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,
사전 전신 요법은 화학요법제(chemotherapeutic agent)를 포함하는, 방법.

청구항 67

제66항에 있어서,
화학요법제는 알킬화제인, 방법.

청구항 68

제67항에 있어서,
알킬화제는 벤다무스틴(bendamustine)인, 방법.

청구항 69

제66항에 있어서,
화학요법제는 레날리도마이드(lenalidomide)인, 방법.

청구항 70

제60항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,
사전 전신 요법은 방사선-면역요법을 포함하는, 방법.

청구항 71

제70항에 있어서,
방사선-면역요법은 이브리투모맙 티옥세탄(ibritumomab tiuxetan)인, 방법.

청구항 72

제60항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서,
사전 전신 요법은 포스포이노시티드 3-키나아제 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 73

제72항에 있어서,
포스포이노시티드 3-키나아제 억제제는 이텔라리십, 알펠리십, 코판리십, 및 두벨리십으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 74

제60항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,
사전 전신 요법은 CAR-T 요법을 포함하는, 방법.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서,
이중특이적 항체는 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 77

적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체들에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법으로서:

- (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 50 mg 초과이며; 그리고
- (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하는, 방법.

청구항 78

적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체들에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법으로서:

- (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
- (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하며; 그리고
- (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작은, 방법.

청구항 79

8회 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체들에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법으로서:

- (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
- (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하고;
- (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작고;
- (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
- (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
- (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
- (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
- (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
여기서 C3D1-C8D1은 양적으로 대략 동일한, 방법.

청구항 80

8회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체들에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법으로서:

- (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
 - (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
 - (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
 - (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
 - (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
 - (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 방법.

청구항 81

1회의 21일 투약 주기 및 7회 이상의 28일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체들에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법으로서:

- (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
 - (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
 - (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
 - (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
 - (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
 - (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 방법.

청구항 82

제77항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체 모집단은 완전 반응률을 가지고, 여기서 완전 반응률은 모집단 내의 완전 반응을 갖는 대상체들의 비율이고, 완전 반응률은 약 15% 이상인, 방법.

청구항 83

제82항에 있어서,

완전 반응률은 약 25% 이상인, 방법.

청구항 84

제83항에 있어서,

완전 반응률은 약 35% 이상인, 방법.

청구항 85

제84항에 있어서,
완전 반응률은 약 45% 이상인, 방법.

청구항 86

제77항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,
모집단은 객관적 반응률을 가지고, 여기서 객관적 반응률은 집단 내의 객관적 반응을 갖는 대상체들의 비율이고, 객관적 반응률은 약 60% 이상인, 방법.

청구항 87

제77항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서,
치료 개시 후 약 20개월에서의 객관적 반응률이 약 70% 이상인, 방법.

청구항 88

제77항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서,
치료 개시 후 약 24개월에서의 객관적 반응률이 약 75% 이상인, 방법.

청구항 89

제77항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서,
대상체 모집단은 중간 반응 기간(mDOR)을 갖고, mDOR은 모집단 내의 대상체들의 반응 기간의 중간값이고, mDOR은 약 12개월 이상인, 방법.

청구항 90

제89항에 있어서,
mDOR은 약 20개월 이상인, 방법.

청구항 91

제77항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서,
대상체 모집단이 12개월 이상의 DOR을 갖는 모집단 중 대상체의 비율을 갖고, 12개월 이상의 DOR을 갖는 모집단 중 대상체의 비율은 약 60% 이상인, 방법.

청구항 92

제77항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서,
대상체 모집단이 이중특이적 항체를 투여한 후에 사이토카인 방출 증후군을 나타내고, 대상체 모집단에서의 사이토카인 방출 증후군의 비율은 약 40% 이하인, 방법.

청구항 93

제92항에 있어서,
대상체 모집단에서 사이토카인 방출 증후군의 비율이 약 10% 이하인, 방법.

청구항 94

제77항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,
2 이상의 등급을 갖는 사이토카인 방출 증후군(미국 이식 및 세포 치료 학회(ASTCT, 2018)에 의해 정의된 바와 같음)의 비율이 약 20% 이하인, 방법.

청구항 95

제94항에 있어서,

2 이상의 등급을 갖는 사이토카인 방출 증후군(ASTCT에 의해 정의된 바와 같음)의 비율이 약 5% 이하인, 방법.

청구항 96

제77항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서,

3 이상의 등급을 갖는 사이토카인 방출 증후군(ASTCT에 의해 정의된 바와 같음)의 비율이 약 0%인, 방법.

청구항 97

제77항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이적 항체는 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 98

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서,

CD20-양성 세포 증식성 장애가 B 세포 증식성 장애인, 방법.

청구항 99

제1항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서,

CD20-양성 세포 증식성 장애가 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애인, 방법.

청구항 100

제1항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서,

CD20-양성 세포 증식성 장애가 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma; NHL) 또는 만성 림프성 백혈병(chronic lymphoid leukemia; CLL)인, 방법.

청구항 101

제100항에 있어서,

NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)인, 방법.

청구항 102

제101항에 있어서,

DLBCL은 리히터 변환(Richter's transformation)인, 방법.

청구항 103

제100항에 있어서,

NHL은 여포성 림프종(FL)인, 방법.

청구항 104

제103항에 있어서,

FL은 등급 1, 2, 3a, 또는 3b FL인, 방법.

청구항 105

제103항 또는 제104항에 있어서,

FL은 변형된 FL인, 방법.

청구항 106

제100항에 있어서,

NHL은 외부층 세포 림프종(MCL) 또는 변연부 림프종(MZL)인, 방법.

청구항 107

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이적 항체는 하기 6개의 초가변 영역(HVR):

- (a) GYTFTSYNMH(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- (b) AIYPGNGDTSYNQKFKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) VVYYSNSYWYFDV(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- (d) RASSSVSYMH(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (E) APSNLAS(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- (f) QQWSFNPT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 제1 결합 도메인을 포함하는 항-CD20 군(arm)을 포함하는, 방법.

청구항 108

제1항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이적 항체는, (a) 서열번호 7의 아미노산 서열과 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인; (b) 서열번호 8의 아미노산 서열과 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는 (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함하는 제1 결합 도메인을 포함하는 항-CD20 군을 포함하는, 방법.

청구항 109

제108항에 있어서,

제1 결합 도메인은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 110

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이적 항체는 하기 6개의 HVR:

- (a) NYIIH(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- (b) WIYPGDGNTKYNEKFKG(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) DSYSNYYFDY(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- (d) KSSQSLNLSRTRKNYLA(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) WASTRES(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- (f) TQSFILRT(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함하는 항-CD3 군을 포함하는, 방법.

청구항 111

제1항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이적 항체는, (a) 서열번호 15의 아미노산 서열과 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함

하는 VH 도메인; (b) 서열번호 16의 아미노산 서열과 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인; 또는 (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함하는 항-CD3 군을 포함하는, 방법.

청구항 112

제111항에 있어서,

제2 결합 도메인은 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 113

제1항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이적 항체는, (a) 항-CD20 군으로서 (i) 서열번호 51의 아미노산 서열과 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 (ii) 서열번호 52의 아미노산 서열과 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-CD20 군; 및 (b) 항-CD3 군으로서 (i) 서열번호 53의 아미노산 서열과 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 (ii) 서열번호 54의 아미노산 서열과 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-CD3 군을 포함하는, 방법.

청구항 114

제113항에 있어서,

(a) 항-CD20 군은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, (b) 항-CD3 군은 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 115

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이적 항체는 인간화 항체인, 방법.

청구항 116

제1항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이적 항체는 키메라 항체인, 방법.

청구항 117

제1항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이적 항체는 CD20 및 CD3에 결합하는 항체 단편인, 방법.

청구항 118

제117항에 있어서,

항체 단편은 Fab, Fab'-SH, Fv, scFv 및 (Fab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 119

제1항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이적 항체는 전장 항체인, 방법.

청구항 120

제1항 내지 제116항 및 제119항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이적 항체는 IgG 항체인, 방법.

청구항 121

제120항에 있어서,

IgG 항체는 IgG₁ 항체인, 방법.

청구항 122

제120항 또는 제121항에 있어서,

IgG 항체는 글리코실화의 부재를 발생시키는 아미노산 잔기 N297(EU 넘버링)에서의 돌연변이를 포함하는, 방법.

청구항 123

제122항에 있어서,

아미노산 잔기 N297에서의 돌연변이는 치환 돌연변이인, 방법.

청구항 124

제122항 또는 제123항에 있어서,

아미노산 잔기 N297에서의 돌연변이는 Fc 영역의 효과기 기능을 감소시키는, 방법.

청구항 125

제122항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서,

돌연변이는 N297G 또는 N297A 돌연변이인, 방법.

청구항 126

제121항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서,

이중특이적 항체는 효과기 기능을 감소시키는 Fc 영역 내 돌연변이를 포함하는, 방법.

청구항 127

제126항에 있어서,

돌연변이는 치환 돌연변이인, 방법.

청구항 128

제127항에 있어서,

치환 돌연변이는 아미노산 잔기 L234, L235, D265, 및/또는 P329(EU 넘버링)에 존재하는, 방법.

청구항 129

제128항에 있어서,

치환 돌연변이는 L234A, L235A, D265A 및 P329G로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 130

제1항 내지 제116항 및 제118항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이중특이적 항체는 하나 이상의 중쇄 불변 도메인을 포함하고, 상기 하나 이상의 중쇄 불변 도메인은 제1 CH1(CH1₁) 도메인, 제1 CH2(CH2₁) 도메인, 제1 CH3(CH3₁) 도메인, 제2 CH1(CH1₂) 도메인, 제2 CH2(CH2₂) 도메인, 및 제2 CH3(CH3₂) 도메인으로부터 선택되는, 방법.

청구항 131

제130항에 있어서,
하나 이상의 중쇄 불변 도메인 중 적어도 하나가 다른 중쇄 불변 도메인과 쌍을 이루는, 방법.

청구항 132

제130항 또는 제131항에 있어서,
CH3₁ 및 CH3₂ 도메인은 각각 돌기 또는 공동을 포함하고, CH3₁ 도메인의 돌기 또는 공동은 각각 CH3₂ 도메인의 공동 또는 돌기 내에 위치가능한, 방법.

청구항 133

제132항에 있어서,
CH3₁ 및 CH3₂ 도메인은 돌기와 공동 사이의 계면에서 만나는, 방법.

청구항 134

제108항 또는 제109항에 있어서,
항-CD20 군은 T366W 및 N297G 치환 돌연변이(EU 넘버링)를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 135

제111항 또는 제112항에 있어서,
항-CD3 군은 T366S, L368A, Y407V 및 N297G 치환 돌연변이(EU 넘버링)를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 136

제113항 또는 제114항에 있어서,
(a) 항-CD20 군은 T366W 및 N297G 치환 돌연변이를 추가로 포함하고, (b) 항-CD3 군은 T366S, L368A, Y407V 및 N297G 치환 돌연변이(EU 넘버링)를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 137

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,
이중특이적 항체는 모수네투주맙인, 방법.

청구항 138

제1항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서,
대상체는 인간인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

서열 목록

[0002]

본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 이의 내용은 그 전체가 본원에 원용된다. 2021년 10월 28일 목요일에 작성된 상기 ASCII 사본은 파일명을 "50474-234W03_Sequence_Listing_10_28_21_ST25"라고 하고, 크기는 35,298 바이트이다.

[0003]

본 발명은 CD20-양성 세포 증식성 장애의 치료에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 항-분화 클러스터 20(CD20) 및 항-분화 클러스터 3(CD3)에 결합하는 이중특이적 항체의 투여에 의한 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체의 치료에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 암은 세포 소집단의 통제되지 않은 성장을 특징으로 한다. 암은 선진국에서 주요 사망 원인이자 개발도상국에서 두 번째 주요 사망 원인으로, 매년 1,400만 건 이상의 새로운 암 사례가 진단되고 800만 명이 넘는 암 사망이 발생한다. 따라서, 암 치료는 유의적이고 지속적으로 증가하는 사회적 부담이 되고 있다.
- [0005] CD20-양성 세포 증식성 장애, 예컨대, B 세포 증식성 장애는 암-관련 사망의 주요 원인이다. 예를 들어, 비호지킨 림프종(NHL)은 빠르게 진행하며 치료하지 않을 경우 치명적이다. 미국에서, B-세포 림프종은 NHL의 모든 경우의 대략 80%-85%를 구성한다. 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)은 모든 NHL 진단의 대략 30%-40%를 차지하는 가장 흔한 유형의 NHL이고, 이어서 여포성 림프종(FL; 모든 NHL 진단의 20%-25%) 및 외투 세포 림프종(MCL; 모든 NHL 진단의 6%-10%)이 그 뒤를 따른다. B-세포 만성 림프구성 백혈병(CLL)은 성인에게 가장 흔한 백혈병이며, 미국(미국 암 협회, 2015)에 따르면 매년 약 15,000명의 새로운 사례가 발생한다.
- [0006] 이중특이적 항체는 결합된 세포독성 세포가 결합된 암 세포를 파괴할 것이라는 의도로, 세포독성 세포(예를 들어, T 세포, 분화 클러스터 3(CD3)에 대한 결합을 통해) 및 암 세포(예를 들어, B 세포, CD20에 대한 결합을 통해) 상의 세포 표면 항원에 동시에 결합할 수 있다. 하지만, 이러한 항체-기반 면역요법의 사용은 사이토카인-유도 독성(예를 들어, 사이토카인 방출 증후군(CRS)), 주입-관련 반응(IRR), 중증 중양 용해 증후군(TLS), 및 중추 신경계(CNS) 독성을 포함하는 원치 않는 효과에 의해 제한될 수 있다.
- [0007] 따라서, 보다 유리한 이익-위험 프로필을 달성하는 CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애)의 치료를 위해 치료적 이중특이적 항체(예를 들어, CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체)를 투여하는 효과적인 방법의 개발을 위한 당업계의 충족되지 않은 요구가 존재한다.

발명의 내용

- [0008] 본 발명은 CRS와 같은 사이토카인-유도 독성과 같은 원치 않는 부작용의 위험을 감소시키는, 항-분화 클러스터 20(CD20) 및 항-분화 클러스터 3(CD3)에 결합하는 이중특이적 항체를 투여(예를 들어, 정맥내 투여)함으로써 CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애)를 갖는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0009] 본 발명은 비교적 높은 제3 용량(C1D3) 및/또는 제3 투약 주기(C3D1)의 용량보다 더 많은 양의 제2 투약 주기(C2D1)의 용량("로딩 용량") 및/또는 추가의 투약 주기("기본 용량")를 포함하는 다수의 투약 주기(예를 들어, 여기서 제1 투약 주기는 단계적 상승의 분획화된 투약 주기임)에 걸쳐 CD20 및 CD3(예를 들어, 모수네투주맙)에 결합하는 이중특이적 항체의 투여를 수반하는 투약 요법이 독성(예를 들어, 사이토카인 방출 증후군)을 감소시키면서 CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애)를 갖는 대상체를 효과적으로 치료할 수 있다는 발견에 부분적으로 기초한다. 로딩 용량은 환자가 이전의 요법으로부터 존재하는 잔류 항-CD20 단일클론 항체를 가질 수 있는 임계 0-42일 기간에 그리고 높은 중양 부담을 갖는 환자에 대해 효능을 증가시킬 수 있다. 단계적 상승 투약은 사이토카인 방출 증후군 독성을 감소시키고, 로딩 용량보다 낮은 기본 용량을 투여하는 것은 잠재적으로 만성 독성(예를 들어, 호중구감소증, 감염 등)을 감소시킬 수 있다.
- [0010] 일 양태에서, 본 발명은, 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL 또는 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 특징으로 하고, 여기서: (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg(예를 들어, 약 0.02 내지 약 1.8 mg, 약 0.02 내지 약 1.6 mg, 약 0.02 내지 약 1.4 mg, 약 0.02 내지 약 1.2 mg, 약 0.05 내지 약 1.8 mg, 약 0.1 내지 약 1.8 mg, 약 0.4 내지 약 1.8 mg, 약 0.6 내지 약 1.8 mg, 약 0.8 내지 약 1.8 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg; 예를 들어, 약 1 mg)이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg(예를 들어, 약 0.05 내지 약 3.5 mg, 약 0.05 내지 약 3.0 mg, 약 0.05 내지 약 2.5 mg, 약 0.05 내지 약 2.2 mg, 약 0.1 내지 약 3.5 mg, 약 0.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.5 mg, 약 1.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.8 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.0 mg, 약 1.5 내지 약 2.5 mg; 예를 들어, 약 2 mg)이며; 그리고 C1D3은 약 50 mg 초과이며; 그리고 (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체

의 단일 용량(C2D1)을 포함한다.

- [0011] 일부 구현예들에서, C1D3은 50 mg 내지 200 mg(예를 들어, 50 mg 내지 175 mg, 50 mg 내지 150 mg, 50 mg 내지 125 mg, 50 mg 내지 100 mg, 50 mg 내지 75 mg, 50 mg 내지 70 mg, 52 mg 내지 100 mg, 52 mg 내지 75 mg, 50 mg 내지 180 mg, 55 mg 내지 150 mg, 55 mg 내지 100 mg, 55 mg 내지 70 mg, 55 mg 내지 65 mg, 58 mg 내지 62 mg; 예를 들어, 약 60 mg)이다. 일부 구현예들에서, C1D3은 약 60 mg이다. 일부 구현예들에서, C1D1은 약 1 mg이다. 일부 구현예들, C1D2는 약 2 mg이다. 일부 구현예들에서, C2D1은 C1D3과 양적으로 대략 동일하다.
- [0012] 일부 구현예들에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 제1 투약 주기의 1일, 8일 및 15일차에 또는 대략 1일, 8일 및 15일차에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예들에서, C2D1은 제2 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여된다.
- [0013] 일부 구현예들에서, 제1 및 제2 투약 주기는 21일 투약 주기이다. 일부 구현예들에서, 제2 투약 주기는 28일 투약 주기이다.
- [0014] 일부 구현예들에서, 투약 요법은 제2 투약 주기 이후 1회 이상의 추가 투약 주기를 더 포함한다. 일부 구현예들에서, 투약 요법은 제2 투약 주기 이후 6 내지 15회의 추가 투약 주기(예를 들어, 6 내지 10회의 추가 투약 주기(예를 들어, 6회의 추가 투약 주기, 7회의 추가 투약 주기, 8회의 추가 투약 주기, 9회의 추가 투약 주기, 또는 10회의 추가 투약 주기) 또는 11-15회의 추가 투약 주기(예를 들어, 11회의 추가 투약 주기, 12회의 추가 투약 주기, 13회의 추가 투약 주기, 14회의 추가 투약 주기, 또는 15회의 추가 투약 주기)를 포함한다. 일부 구현예들에서, 추가 투약 주기는 21일 투약 주기이다. 일부 구현예들에서, 추가 투약 주기는 28일 투약 주기이다.
- [0015] 일부 구현예들에서, 1회 이상의 추가 투약 주기는 이종특이적 항체의 추가의 단일 용량을 포함한다. 일부 구현예들에서, 이종특이적 항체의 추가의 단일 용량이 각각의 추가 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여된다.
- [0016] 일부 구현예들에서, 이종특이적 항체의 추가의 단일 용량(예를 들어, 기준 용량)은 C1D1보다 크고 C1D3 및/또는 C2D1(예를 들어, 로딩 용량)보다 작다. 일부 구현예들에서, 이종특이적 항체의 추가의 단일 용량(예를 들어, 기준 용량)은 C1D3 및/또는 C2D1(예를 들어, 로딩 용량)의 20% 내지 80%(예를 들어, 20% 내지 70%, 20% 내지 60%, 20% 내지 55%, 30% 내지 80%, 30% 내지 70%, 40% 내지 70%, 45% 내지 70%, 40% 내지 60%, 45% 내지 55%, 48% 내지 52%; 예를 들어, 약 50%)이다. 일부 구현예들에서, 이종특이적 항체의 추가의 단일 용량은 C1D3 및/또는 C2D1(예를 들어, 로딩 용량)의 약 50%이다.
- [0017] 일부 구현예들에서, 이종특이적 항체의 추가의 단일 투여량은 약 30 mg이다.
- [0018] 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이종특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 특징으로 하고: (a) 제1 투약 주기는 이종특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg(예를 들어, 약 0.02 내지 약 1.8 mg, 약 0.02 내지 약 1.6 mg, 약 0.02 내지 약 1.4 mg, 약 0.02 내지 약 1.2 mg, 약 0.05 내지 약 1.8 mg, 약 0.1 내지 약 1.8 mg, 약 0.4 내지 약 1.8 mg, 약 0.6 내지 약 1.8 mg, 약 0.8 내지 약 1.8 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg; 예를 들어, 약 1 mg)이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg(예를 들어, 약 0.05 내지 약 3.5 mg, 약 0.05 내지 약 3.0 mg, 약 0.05 내지 약 2.5 mg, 약 0.05 내지 약 2.2 mg, 약 0.1 내지 약 3.5 mg, 약 0.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.5 mg, 약 1.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.8 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.0 mg, 약 1.5 내지 약 2.5 mg; 예를 들어, 약 2 mg)이며; 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고; (b) 제2 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 C1D3과 양적으로 대략 동일하며; 그리고 (c) 제3 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작다.
- [0019] 일부 구현예들에서, C1D3 및 C2D1(예를 들어, 로딩 용량)은 각각 20 mg 내지 200 mg(예를 들어, 20 mg 내지 175 mg, 20 mg 내지 150 mg, 20 mg 내지 100 mg, 20 mg 내지 75 mg, 30 mg 내지 175 mg, 40 mg 내지 175 mg, 45 mg 내지 175 mg, 50 mg 내지 175 mg, 30 mg 내지 150 mg, 40 mg 내지 100 mg, 45 mg 내지 75 mg, 50 mg 내지 70 mg, 55 mg 내지 65 mg, 58 mg 내지 62 mg; 약 20 mg, 약 30 mg, 약 45 mg, 또는 예를 들어, 약 60 mg)이다. 일부 구현예들에서, C1D3 및 C2D1은 각각 약 60 mg이다. 일부 구현예들에서, C3D1은 C2D1의 약 20% 내지 약 80%(예를 들어, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 55%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 70%, 약 45% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 60%, 약 45% 내지 약 55%, 또는 약 48% 내지 약 52%; 예를 들어, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 또는 약 60%)이다. 일부 구현예들에서,

C3D1은 C2D1의 약 50%이다. 일부 구현예들에서, C3D1은 약 12 mg 내지 약 48 mg(예를 들어, 약 12 mg 내지 약 42 mg, 약 12 mg 내지 약 36 mg, 약 12 mg 내지 약 30 mg, 약 18 mg 내지 약 48 mg, 약 18 mg 내지 약 42 mg, 약 24 mg 내지 약 42 mg, 약 27 mg 내지 약 42 mg, 약 24 mg 내지 약 36 mg, 약 27 mg 내지 약 33 mg, 약 28 mg 내지 약 32 mg; 예를 들어, 약 24 mg, 약 27 mg, 약 30 mg, 약 33 mg, 또는 약 36 mg)이다. 특정 구현예에서, C3D1은 약 30 mg이다.

[0020] 일부 구현예들에서, C3D1은 약 30 mg이다. 일부 구현예들에서, C1D1은 약 1 mg이다. 일부 구현예들에서, C1D2는 약 2 mg이다.

[0021] 일부 구현예들에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 제1 투약 주기의 1일, 8일 및 15일차에 또는 대략 1일, 8일 및 15일차에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예들에서, C2D1은 제2 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되고, C3D1은 제3 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예들에서, 제1, 제2 및 제3 투약 주기는 21일 투약 주기이다. 일부 구현예들에서, 제2 및/또는 제3 투약 주기는 28일 투약 주기이다.

[0022] 일부 구현예들에서, 투약 요법은 제3 투약 주기 이후 1회 이상의 추가 투약 주기를 더 포함한다. 일부 구현예들에서, 투약 요법은 제3 투약 주기 이후 5 내지 14회의 추가 투약 주기(예를 들어, 5 내지 10회의 추가 투약 주기(예를 들어, 5회의 추가 투약 주기, 6회의 추가 투약 주기, 7회의 추가 투약 주기, 8회의 추가 투약 주기, 9회의 추가 투약 주기, 또는 10회의 추가 투약 주기) 또는 11-14회의 추가 투약 주기(예를 들어, 11회의 추가 투약 주기, 12회의 추가 투약 주기, 13회의 추가 투약 주기, 14회의 추가 투약 주기)를 포함한다. 일부 구현예들에서, 추가 투약 주기는 21일 투약 주기이다. 일부 구현예들에서, 추가 투약 주기는 28일 투약 주기이다.

[0023] 일부 구현예들에서, 1회 이상의 추가 투약 주기는 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량(예를 들어, 기준 용량)을 포함한다. 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 각각의 추가 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량은 양적으로 C3D1과 대략 동일하다.

[0024] 추가의 양태에서, 본 발명은 8회 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 특징으로 하고: (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg(예를 들어, 약 0.02 내지 약 1.8 mg, 약 0.02 내지 약 1.6 mg, 약 0.02 내지 약 1.4 mg, 약 0.02 내지 약 1.2 mg, 약 0.05 내지 약 1.8 mg, 약 0.1 내지 약 1.8 mg, 약 0.4 내지 약 1.8 mg, 약 0.6 내지 약 1.8 mg, 약 0.8 내지 약 1.8 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg; 예를 들어, 약 1 mg)이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg(예를 들어, 약 0.05 내지 약 3.5 mg, 약 0.05 내지 약 3.0 mg, 약 0.05 내지 약 2.5 mg, 약 0.05 내지 약 2.2 mg, 약 0.1 내지 약 3.5 mg, 약 0.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.5 mg, 약 1.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.8 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.0 mg, 약 1.5 내지 약 2.5 mg; 예를 들어, 약 2 mg)이며; 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고; (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 C1D3과 양적으로 대략 동일하고; (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작고; (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고; (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고; (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고; (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고 (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고, 여기서 C3D1-C8D1(예를 들어, 기준 용량)은 양적으로 대략 동일하다.

[0025] 일부 구현예들에서, C1D3 및 C2D1(예를 들어, 로딩 용량)은 각각 20 mg 내지 200 mg(예를 들어, 20 mg 내지 175 mg, 20 mg 내지 150 mg, 20 mg 내지 100 mg, 20 mg 내지 75 mg, 30 mg 내지 175 mg, 40 mg 내지 175 mg, 45 mg 내지 175 mg, 50 mg 내지 175 mg, 30 mg 내지 150 mg, 40 mg 내지 100 mg, 45 mg 내지 75 mg, 50 mg 내지 70 mg, 55 mg 내지 65 mg, 58 mg 내지 62 mg; 예를 들어, 약 60 mg)이다. 일부 구현예들에서, C1D3 및 C2D1은 각각 약 60 mg이다.

[0026] 일부 구현예들에서, C3D1은 C2D1의 약 20% 내지 약 80%(예를 들어, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 55%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 70%, 약 45% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 60%, 약 45% 내지 약 55%, 또는 약 48% 내지 약 52%; 예를 들어, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 또는 약 60%)이다. 일부 구현예들에서, C3D1은 C2D1의 약 50%이다. 일부 구현예들에서, C3D1은 약 12 mg 내지 약 48 mg(예를 들어, 약 12 mg 내지 약 42 mg, 약 12 mg 내지 약 36 mg, 약 12 mg 내지 약 30 mg, 약 18 mg 내지 약 48 mg, 약 18 mg 내지 약 42 mg, 약 24 mg 내지 약 42 mg, 약 27 mg 내지 약 42 mg, 약 24 mg

내지 약 36 mg, 약 27 mg 내지 약 33 mg, 약 28 mg 내지 약 32 mg; 예를 들어, 약 24 mg, 약 27 mg, 약 30 mg, 약 33 mg, 또는 약 36 mg)이다. 특정 구현예에서, C3D1은 약 30 mg이다.

- [0027] 일부 구현예들에서, C3D1은 약 30 mg이다. 일부 구현예들에서, C1D1은 약 1 mg이다. 일부 구현예들에서, C1D2는 약 2 mg이다.
- [0028] 일부 구현예들에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 제1 투약 주기의 1일, 8일 및 15일차에 또는 대략 1일, 8일 및 15일차에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예들에서, C2D1-C8D1은 각각 제2-제8 투약 주기의 1일차에 대상체에게 각각 투여된다. 일부 구현예들에서, 투약 주기는 21일 투약 주기이다. 일부 구현예들에서, 제1 투약 주기 이후의 투약 주기는 28일 투약 주기이다.
- [0029] 일부 구현예들에서, 투약 요법은 제8 투약 주기 이후 1회 이상의 추가 투약 주기를 포함한다. 일부 구현예들에서, 추가 투약 주기는 21일 투약 주기이다. 일부 구현예들에서, 추가 투약 주기는 28일 투약 주기이다.
- [0030] 일부 구현예들에서, 1회 이상의 추가 투약 주기는 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량을 포함한다. 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 각각의 추가 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량은 양적으로 C3D1-C8D1(예를 들어, 기준 용량) 중 어느 하나와 대략 동일하다.
- [0031] 추가의 양태에서, 본 발명은 8회 이상의 21일 또는 28일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 특징으로 하고: (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고; (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고; (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고; (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고; (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고; (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고; (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고 (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고, 여기서 C3D1-C8D1(예를 들어, 기준 용량)은 각각 약 30 mg이다. 일부 구현예들에서, 제1 투약 주기 이후의 투약 주기는 28일 투약 주기이다.
- [0032] 일부 구현예들에서, 대상체는 CD20-양성 세포 증식성 장애에 대해 사전 전신 요법(systemic therapy)을 받은 적이 있다. 일부 구현예들에서, 대상체는 CD20-양성 세포 증식성 장애에 대해 제1차 전신 요법 및 제2차 전신 요법을 받은 적이 있다. 일부 구현예들에서, 대상체는 사전 전신 요법 후 24개월 이내에 CD20-양성 세포 증식성 장애의 진행을 나타낸 적이 있다.
- [0033] 일부 구현예들에서, 사전 전신 요법은 항-CD20 항체를 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 항-CD20 항체는 리톡시맙이다. 일부 구현예들에서, 상기 항-CD20 항체는 오비누투주맙이다.
- [0034] 일부 구현예들에서, 사전 전신 요법은 화학요법제를 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 화학요법제는 알킬화제이다. 일부 구현예들에서, 알킬화제는 벤다무스틴이다. 일부 구현예들에서, 화학요법제는 레날리도마이드이다.
- [0035] 일부 구현예들에서, 사전 전신 요법은 방사선-면역요법을 포함한다. 일부 구현예들에서, 방사선-면역요법은 이브리투모맙 티옥세탄(ibritumomab tiuxetan)이다.
- [0036] 일부 구현예들에서, 사전 전신 요법은 포스포이노시티드 3-키나아제 억제제를 포함한다. 일부 구현예들에서, 포스포이노시티드 3-키나아제 억제제는 이텔라리십, 알펠리십, 코판리십, 및 두벨리십으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0037] 일부 구현예들에서, 사전 전신 요법은 CAR-T를 포함한다.
- [0038] 일부 구현예들에서, 상기 대상체는 인간이다.
- [0039] 본 발명의 방법들 중 임의의 것의 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체는 정맥내로 투여된다.
- [0040] 또 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체들에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법을 특징으로 하고: (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용

량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg(예를 들어, 약 0.02 내지 약 1.8 mg, 약 0.02 내지 약 1.6 mg, 약 0.02 내지 약 1.4 mg, 약 0.02 내지 약 1.2 mg, 약 0.05 내지 약 1.8 mg, 약 0.1 내지 약 1.8 mg, 약 0.4 내지 약 1.8 mg, 약 0.6 내지 약 1.8 mg, 약 0.8 내지 약 1.8 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg; 예를 들어, 약 1 mg)이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg(예를 들어, 약 0.05 내지 약 3.5 mg, 약 0.05 내지 약 3.0 mg, 약 0.05 내지 약 2.5 mg, 약 0.05 내지 약 2.2 mg, 약 0.1 내지 약 3.5 mg, 약 0.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.5 mg, 약 1.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.8 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.0 mg, 약 1.5 내지 약 2.5 mg; 예를 들어, 약 2 mg)이며; 그리고 C1D3은 50 mg 초과이며; 그리고 (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함한다.

[0041] 일부 구현예들에서, C1D3은 50 mg 내지 200 mg(예를 들어, 50 mg 내지 175 mg, 50 mg 내지 150 mg, 50 mg 내지 125 mg, 50 mg 내지 100 mg, 50 mg 내지 75 mg, 50 mg 내지 70 mg, 52 mg 내지 100 mg, 52 mg 내지 75 mg, 50 mg 내지 180 mg, 55 mg 내지 150 mg, 55 mg 내지 100 mg, 55 mg 내지 70 mg, 55 mg 내지 65 mg, 58 mg 내지 62 mg; 예를 들어, 약 60 mg)이다.

[0042] 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법을 특징으로 하고: (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg(예를 들어, 약 0.02 내지 약 1.8 mg, 약 0.02 내지 약 1.6 mg, 약 0.02 내지 약 1.4 mg, 약 0.02 내지 약 1.2 mg, 약 0.05 내지 약 1.8 mg, 약 0.1 내지 약 1.8 mg, 약 0.4 내지 약 1.8 mg, 약 0.6 내지 약 1.8 mg, 약 0.8 내지 약 1.8 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg; 예를 들어, 약 1 mg)이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg(예를 들어, 약 0.05 내지 약 3.5 mg, 약 0.05 내지 약 3.0 mg, 약 0.05 내지 약 2.5 mg, 약 0.05 내지 약 2.2 mg, 약 0.1 내지 약 3.5 mg, 약 0.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.5 mg, 약 1.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.8 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.0 mg, 약 1.5 내지 약 2.5 mg; 예를 들어, 약 2 mg)이며; 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고; (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 C1D3과 양적으로 대략 동일하며; 그리고 (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작다.

[0043] 또 다른 양태에서, 본 발명은 8회 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법을 특징으로 하고: (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg(예를 들어, 약 0.02 내지 약 1.8 mg, 약 0.02 내지 약 1.6 mg, 약 0.02 내지 약 1.4 mg, 약 0.02 내지 약 1.2 mg, 약 0.05 내지 약 1.8 mg, 약 0.1 내지 약 1.8 mg, 약 0.4 내지 약 1.8 mg, 약 0.6 내지 약 1.8 mg, 약 0.8 내지 약 1.8 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg; 예를 들어, 약 1 mg)이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg(예를 들어, 약 0.05 내지 약 3.5 mg, 약 0.05 내지 약 3.0 mg, 약 0.05 내지 약 2.5 mg, 약 0.05 내지 약 2.2 mg, 약 0.1 내지 약 3.5 mg, 약 0.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.5 mg, 약 1.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.8 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.0 mg, 약 1.5 내지 약 2.5 mg; 예를 들어, 약 2 mg)이며; 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고; (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 C1D3과 양적으로 대략 동일하고; (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작고; (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고; (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고; (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고; (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고 (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고, 여기서 C3D1-C8D1(예를 들어, 기준 용량)은 양적으로 대략 동일하다.

[0044] 일부 구현예들에서, C1D3 및 C2D1(예를 들어, 로딩 용량)은 각각 20 mg 내지 200 mg(예를 들어, 20 mg 내지 175 mg, 20 mg 내지 150 mg, 20 mg 내지 100 mg, 20 mg 내지 75 mg, 30 mg 내지 175 mg, 40 mg 내지 175 mg, 45 mg 내지 175 mg, 50 mg 내지 175 mg, 30 mg 내지 150 mg, 40 mg 내지 100 mg, 45 mg 내지 75 mg, 50 mg 내지 70 mg, 55 mg 내지 65 mg, 58 mg 내지 62 mg; 예를 들어, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 45 mg, 또는 약 60 mg)이다. 일부 구현예들에서, C1D3 및 C2D1은 각각 약 60 mg이다.

[0045] 추가의 양태에서, 본 발명은 8회 이상의 21일 또는 28일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법을 특징으로 하고: (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2

용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고; (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고; (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고; (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고; (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고; (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고; (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고 (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고, 여기서 C3D1-C8D1(예를 들어, 기준 용량)은 각각 약 30 mg이다. 일부 구현예들에서, 제1 투약 주기 이후의 투약 주기는 28일 투약 주기이다.

[0046] 일부 구현예들에서, 완전 반응률은 적어도 약 15%(예를 들어, 약 15% 내지 약 30%, 약 15% 내지 약 40%, 약 15% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 60%, 약 15% 내지 약 75%, 약 15% 내지 약 80%, 약 15% 내지 약 90%, 약 15% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 75%, 약 20% 내지 약 50%, 약 25% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 75%, 약 25% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 75%, 약 30% 내지 약 100%, 또는 약 30% 내지 약 50%; 예를 들어, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 45%)이다. 일부 구현예들에서, 완전 반응률은 적어도 약 45%(예를 들어, 약 45% 내지 약 60%, 약 45% 내지 약 70%, 약 45% 내지 약 80%, 약 45% 내지 약 95%, 약 45% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 95%, 또는 약 50% 내지 약 75%; 예를 들어, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 또는 약 60%)이다.

[0047] 일부 구현예들에서, 객관적 반응률은 적어도 약 60%(예를 들어, 약 60% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 90%, 또는 약 60% 내지 약 100%; 예를 들어, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 또는 약 85%)이다. 일부 구현예들에서, 치료 개시 후 약 20개월에서의 객관적 반응률은 적어도 약 70%(예를 들어, 약 70% 내지 약 80%, 약 70% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 95%, 또는 약 70% 내지 약 100%; 예를 들어, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 또는 약 90%)이다.

[0048] 일부 구현예들에서, 치료 개시 후 약 24개월에서의 객관적 반응률은 적어도 약 75%(예를 들어, 약 75% 내지 약 80%, 약 75% 내지 약 90%, 약 75% 내지 약 95%, 약 75% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 100%, 또는 약 90% 내지 약 100%; 예를 들어, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 또는 약 90%)이다.

[0049] 일부 구현예들에서, 중간 반응 기간(mDOR)은 적어도 약 12개월(예를 들어, 적어도 약 14개월, 적어도 약 16개월, 적어도 약 18개월; 예를 들어, 약 12개월 내지 약 14개월, 약 12개월 내지 약 16개월, 약 12개월 내지 약 18개월, 또는 약 12개월 내지 약 20개월; 예를 들어, 약 12개월, 약 14개월, 약 16개월, 또는 약 18개월)이다. 일부 구현예들에서, mDOR은 적어도 약 20개월(예를 들어, 적어도 약 22개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 26개월, 적어도 약 28개월, 적어도 약 30개월, 적어도 약 32개월, 적어도 약 34개월, 또는 적어도 약 36개월; 예를 들어, 약 20개월 내지 약 24개월, 약 20개월 내지 약 30개월, 약 20개월 내지 약 36개월, 약 20개월 내지 약 48개월, 약 20개월 내지 약 60개월, 약 20개월 내지 약 72개월, 약 24개월 내지 약 36개월, 약 24개월 내지 약 48개월, 약 24개월 내지 약 60개월, 약 36개월 내지 약 48개월, 또는 약 36개월 내지 약 60개월; 예를 들어, 약 20개월, 약 24개월, 약 28개월, 약 32개월, 약 36개월, 약 40개월, 약 48개월, 약 56개월, 또는 약 60개월)이다. 일부 구현예들에서, 대상체 모집단은 모집단 내의 12개월 이상의 DOR을 갖는 대상체의 비율을 가지며, 그리고 여기서 모집단 내의 12개월 이상의 DOR을 갖는 대상체의 비율은 약 60% 이상(예를 들어, 약 60% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 90%, 또는 약 60% 내지 약 100%; 예를 들어, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95%)이다.

[0050] 일부 구현예들에서, 대상체 모집단은 이중특이적 항체를 투여한 후에 사이토카인 방출 증후군을 나타내며, 그리고 여기서 대상체 모집단에서의 사이토카인 방출 증후군의 비율은 약 25% 이하(예를 들어, 약 23% 이하, 약 20% 이하, 약 18% 이하, 약 16% 이하, 약 15% 이하, 약 14% 이하, 약 13% 이하, 약 12% 이하, 약 11% 이하, 약 10% 이하; 예를 들어, 약 1% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 25%, 약 15% 내지 약 25%, 약 20% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 15%, 또는 약 1% 내지 약 10%; 예를 들어, 약 24%, 약 22%, 약 20%, 약 18%, 약 16%, 약 14%, 약 12%, 약 10%, 약 8%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 또는 약 0%)이다. 일부 구현예들에서, 대상체 모집단에서 사이토카인 방출 증후군의 비율은 약 10% 이하이다.

[0051] 일부 구현예들에서, 2 이상의 등급을 갖는 사이토카인 방출 증후군(미국 이식 및 세포 치료 학회(ASCT, 2018)에 의해 정의된 바와 같음; 예를 들어, 2 내지 5 사이의 등급, 예를 들어, 등급 2, 3, 4, 또는 5)의 비율은 약 10% 이하(예를 들어, 약 9% 이하, 약 8% 이하, 약 7% 이하, 약 6% 이하, 약 5% 이하, 약 4% 이하, 약 3% 이하,

약 2% 이하, 약 1% 이하; 예를 들어, 약 0.1% 내지 약 10%, 약 0.5% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 7%, 약 1% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 3%, 또는 약 5% 내지 약 10%; 예를 들어, 약 10%, 약 8%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 또는 약 0%)이다. 일부 구현예들에서, 2 이상의 등급을 갖는 사이토카인 방출 증후군(ASTCT에 의해 정의된 바와 같음)의 비율은 약 5% 이하(예를 들어, 약 4% 이하, 약 3% 이하, 약 2% 이하, 약 1% 이하; 예를 들어, 약 0% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 5%, 약 2% 내지 약 5%, 약 3% 내지 약 5%, 약 4% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 3%, 약 2% 내지 약 5%, 또는 약 0% 내지 약 2%; 예를 들어, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 또는 약 0%)이다. 일부 구현예들에서, 3 이상의 등급을 갖는 사이토카인 방출 증후군(ASTCT에 의해 정의된 바와 같음, 예를 들어, 3 내지 5 사이의 등급, 예를 들어, 등급 3, 4, 또는 5)의 비율은 약 0이다.

[0052] 일부 구현예들에서, CD20-양성 세포 증식성 장애는 B 세포 증식성 장애이다. 일부 구현예들에서, CD20-양성 세포 증식성 장애는 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애이다. 일부 구현예들에서, CD20-양성 세포 증식성 장애가 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma; NHL) 또는 만성 림프성 백혈병(chronic lymphoid leukemia; CLL)이다. 일부 구현예들에서, NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다. 일부 구현예들에서, DLBCL은 리히터 형질전환이다. 일부 구현예들에서, NHL은 여포성 림프종(FL)이다. 일부 구현예들에서, FL은 등급 1, 2, 3a, 또는 3b FL이다. 일부 구현예들에서, FL은 변형된 FL이다. 일부 구현예들에서, NHL은 외투층 세포 림프종(MCL) 또는 변연부 림프종(MZL)이다.

[0053] 일부 구현예들에서, 이종특이적 항체는 하기 6개의 추가변 영역(HVR): (a) GYTFTSYNMH(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) AIYPGNGDTSYNQKFKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) VVYYSNSYWYFDV(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) RASSSVSYMH(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) APSNLAS(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) QQWSFNPT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 제1 결합 도메인을 포함하는 항-CD20 군(arm)을 포함한다.

[0054] 일부 구현예들에서, 이종특이적 항체는 (a) 서열번호 7의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인; (b) 서열번호 8의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는 (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함하는 제1 결합 도메인을 포함하는 항-CD20 군을 포함한다.

[0055] 일부 구현예들에서, 제1 결합 도메인은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0056] 일부 구현예들에서, 이종특이적 항체는 하기 6개의 HVR: (a) NYYIH(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) WIYPGDGNTKYNEKFKG(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) DSYSNYYFDY(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) KSSQSLLSRTRKNYLA(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) WASTRES(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) TQSFILRT(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함하는 항-CD3 군을 포함한다.

[0057] 일부 구현예들에서, 이종특이적 항체는 (a) 서열번호 15의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; (b) 서열번호 16의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인; 또는 (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함하는 항-CD3 군을 포함한다.

[0058] 일부 구현예들에서, 제2 결합 도메인은 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0059] 일부 구현예들에서, 이종특이적 항체는 (a) 항-CD20 군으로서 (i) 서열번호 51의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 (ii) 서열번호 52의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-CD20 군; 및 (b) 항-CD3 군으로서 (i) 서열번호 53의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 (ii) 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-CD3 군을 포함한다. 일부 구현예들에서, (a) 항-CD20 항체는 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, (b) 항-CD3 군은 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

- [0060] 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체는 인간화 항체이다. 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체는 키메라 항체이다.
- [0061] 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체는 CD20 및 CD3에 결합하는 항체 단편이다. 일부 구현예들에서, 항체 단편은 Fab, Fab' -SH, Fv, scFv, 및 (Fab')₂ 단편들로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0062] 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체는 전장 항체이다.
- [0063] 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체는 IgG 항체이다. 일부 구현예들에서, IgG 항체는 IgG1 항체이다.
- [0064] 일부 구현예들에서, 인간 IgG 항체는 당화의 부재를 발생시키는 아미노산 잔기 N297(EU 넘버링)에서의 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예들에서, 아미노산 잔기 N297에서의 돌연변이는 치환 돌연변이이다. 일부 구현예들에서, 아미노산 잔기 N297에서의 돌연변이는 Fc 영역의 효과기 기능을 감소시킨다. 일부 구현예들에서, 돌연변이는 N297G 또는 N297A 돌연변이이다.
- [0065] 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체는 효과기 기능을 감소시키는 Fc 영역의 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예들에서, 돌연변이는 치환 돌연변이이다. 일부 구현예들에서, 치환 돌연변이는 아미노산 잔기 L234, L235, D265, 및/또는 P329(EU 넘버링)에 존재한다. 일부 구현예들에서, 치환 돌연변이는 L234A, L235A, D265A, 및 P329G로 이루어진 군으로부터 선택된다: .
- [0066] 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체는 하나 이상의 중쇄 불변 도메인을 포함하고, 상기 하나 이상의 중쇄 불변 도메인은 제1 CH1(CH1₁) 도메인, 제1 CH2(CH2₁) 도메인, 제1 CH3(CH3₁) 도메인, 제2 CH1(CH1₂) 도메인, 제2 CH2(CH2₂) 도메인, 및 제2 CH3(CH3₂) 도메인으로부터 선택된다. 일부 구현예들에서, 하나 이상의 중쇄 불변 도메인 중 적어도 하나는 다른 중쇄 불변 도메인과 쌍을 이룬다.
- [0067] 일부 구현예들에서, CH3₁ 및 CH3₂ 도메인 각각은 돌출부 또는 공동을 포함하고, 여기서 CH3₁ 도메인에서 돌기 또는 공동은 각각 CH3₂ 도메인에서 공동 또는 돌기 내에 위치가능하다. 일부 구현예들에서, CH3₁ 및 CH3₂ 도메인은 돌기와 공동 사이의 계면에서 만난다.
- [0068] 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체의 항-CD20 군은 T366W 및 N297G 치환 돌연변이(EU 넘버링)를 추가로 포함한다. 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체의 항-CD3 군은 T366S, L368A, Y407V, 및 N297G 치환 돌연변이(EU 넘버링)를 추가로 포함한다. 일부 구현예들에서, (a) 항-CD20 군은 T366W 및 N297G 치환 돌연변이를 추가로 포함하고, (b) 항-CD3 군은 T366S, L368A, Y407V 및 N297G 치환 돌연변이(EU 넘버링)를 추가로 포함한다.
- [0069] 일부 구현예들에서, 투약 요법은 대상체에게 PD-1 축 결합 길항제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다 일부 구현예들에서, PD-1축 결합 길항제는 약 1100 mg 내지 약 1300 mg(예를 들어, 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 약 1175 mg 내지 약 1225 mg, 약 1190 mg 내지 약 1210 mg; 예를 들어, 1200 mg ± 5 mg, 예를 들어, 1200 ± 2.5 mg, 예를 들어, 1200 ± 1.0 mg, 예를 들어, 1200 ± 0.5 mg; 예를 들어, 약 1200 mg)의 용량으로 투여된다. 특정 구현예들에서, PD-1 축 결합 길항제는 약 1200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예들에서, PD-1 축 결합 길항제는 이중특이적 항체의 투여를 포함하는 제1 투약 주기 이후 각각의 투약 주기의 1일 (± 1일)차에 투여된다. 일부 구현예들에서, PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙이다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체는 인간이다.

도면의 간단한 설명

- [0070] 출원 파일은 유색으로 작성된 적어도 하나의 도면을 내포한다. 유색 도면을 갖는 본 특허 또는 특허 출원의 사본은 요구 및 수수료의 납부 시에 사무국에 의해 제공될 것이다.

도 1은 모수네투주맙의 단계-부하-기준(step-load-base) 투약의 개요를 도시하는 개략도이다. 세로 막대는 투여된 모수네투주맙의 상대적인 양을 나타낸다. 1/2/60/30(mg)의 단계 부하-기반 투여가 기재된다. 환자에게 주기 1의 1일(C1D1) 차에 약 1 mg의 모수네투주맙의 제1 단계 용량을 투여한 후, 주기 1의 8일(C1D8) 차에 약 2 mg의 모수네투주맙의 제2 단계 용량을 투여한다. 그런 다음, 환자에게 주기 1의 15일(C1D15) 차에 약 60 mg의 모수네투주맙의 제1 로딩 용량을 투여한 후, 주기 2의 1일(C2D1) 차에 약 60 mg의 모수네투주맙의 제2 로딩 용량을 투여한다. 이 후, 환자에게 각각의 후속 주기의 1일차에 약 30 mg의 모수네투주맙의 기준 용량을 투여한다. 환자에게 초기에 주기 3의 1일(C3D1) 차 내지 주기 8의 1일(C8D1) 차에 6회의 기준 용량을 투여한다. 8회 주기의 치료 후 CR을 달성하지 못하는 환자는 8 또는 17회의 추가 주기의 치료 동안 약 30 mg 모수네투주맙의

기준 용량을 계속 받는다. 기준 = 기준 용량; C = 주기; CR = 완전 반응; D = 일; 부하 = 로딩 용량; Q3w = 매 투약 주기마다 한 번, 즉 약 3주마다 한 번 투약이 발생함; 단계 = 단계 용량.

도 2는 모수네투주맙의 단계-부하-기준 투약(즉, 1/2/60/30 투약)으로 투여된 환자에서 기준선으로부터의 종양 변화 %를 도시하는 그래프이다. 화살표는 진행성 질병(PD) 또는 부분 반응(PR)을 갖는 환자를 나타내는 선을 나타낸다. 검은 선은 안정 병변을 가진 환자들을 나타낸다. 나머지 선들은 완전 반응(CR)을 갖는 환자들을 나타낸다.

도 3은 G029781 연구의 용량 증가부의 설계를 도시하는 개략도이다. 초기에, 모수네투주맙은 각 주기의 1일차에 단일 비-분획화된 정맥내(IV) 용량으로서 주어진다(군 A). 후속적으로, 주기 1의 투약은 군 A의 용량 증가 중단 및 모수네투주맙 용량 증가가 다음과 같이 실시되도록 변형된다: 군 B: 주기 1의 단계적 상승 IV 투약 계획을 활용하는 모수네투주맙 용량 증가; 및 군 E: 주기 2에서 시작하여 IV 주입에 의한 아테졸리주맙 (항-PD-L1 단일클론 항체(mAb))의 병용 투여를 갖는 주기 1의 단계적 상승 IV 투약 계획을 활용하는 모수네투주맙 용량 증가; 참조를 위해, A = 아테졸리주맙; C = 주기; D = 일; DL = 용량 수준; MAD = 최대 평가 용량.

도 4는 G029781 연구의 비-호지킨 림프종(NHL) 확장 코호트 및 만성 림프구성 백혈병(CLL) 용량 증가/확장 코호트의 설계를 나타내는 개략도이다. DLBCL = 미만성 거대 B-세포 림프종; FL = 여포성 림프종; MCL = 외투 세포 림프종; NHL = 비-호지킨 림프종; RP2D = 권장 II상 용량; R/R = 재발성/불응성; trFL = 형질전환된 여포성 림프종. ^a군 A, B, 및 E 용량 증가에 기초한 다수의 확장 코호트가 시험될 수 있다. ^bR/R DLBCL/trFL에서의 확장 코호트는 약 80명 이하의 환자를 등록하는 군 B RP2D에 기초한 확장 코호트를 제외하고 약 20명 이하의 환자를 등록한다. ^cR/R FL에서의 확장 코호트는 약 80명 이하의 환자를 등록하는 군 B RP2D에 기초한 확장 코호트를 제외하고 약 20명 이하의 환자를 등록한다. ^d군 B의 용량 증가에만 기초한 확장 코호트를 시험한다. ^e용량 증가는 NHL에 대한 것과 유사하게 실시되었다(도 3을 참조). ^f군 B의 용량 증가에 기초한 다수의 확장 코호트가 시험될 수 있다.

도 5는 G029781 연구의 군 B에 대한 예시적인 용량 증가 진행을 도시하는 개략도이다. 열거된 용량은 단지 예시적인 목적을 위한 것이다. AE = 이상 반응; DLT = 용량-제한 독성; HLH = 혈구탐식성 림프조직구증; MTD = 최대 허용 용량. 용량 수준은 밀리그램(mg)이다. ^a프로토콜은 최대 12.8 mg으로의 군 A의 증가를 허용하며; 여기서 2.8 mg이 군 A에서 가장 높은 C1 용량임을 나타낸다. ^bC1D1 용량의 결정에 대한 기준은 실시예에 제공된다. ^c모수네투주맙의 확인된 또는 잠재적 위험과 관련된 이상 반응, 예를 들어, 사이토카인 방출 증후군(CRS), HLH, 신경독성, 종양 용해 증후군(TLS), 호중구감소증, 혈소판감소증 및 상승된 간 효소.

도 6a는 G029781 연구에서 주기 1의 용량 증가(군 B)에서 용량-제한 독성(DLT) 평가 구간을 도시하는 개략도이다. 구간 A: C1D1-C1D8에 대한 모수네투주맙 투여; 구간 B: C1D8-C1D15에 대한 모수네투주맙 투여; 구간 C: C1D15-C1D21.

도 6b는 G029781 연구에서 주기 1의 용량 증가(군 B)에서 DLT의 관찰을 위한 3개의 예시적인 시나리오를 도시하는 개략도의 세트이다. 도는 6명 환자의 용량-증가 코호트에서 2개의 DLT의 타이밍을 도시하는 예를 나타내며, 모든 가능한 시나리오를 나타내는 것은 아니다. ^aDLT-평가 대상 환자는 C1D1, C1D8 및 C1D15 용량을 받거나, 또는 DLT가 발생하는 환자이다.

도 7은 G029781 연구의 군 E에서의 평가 구간을 도시하는 개략도이다.

도 8은 G029781 연구의 군 E에 대한 예시적인 용량 증가 진행을 도시하는 개략도이다. 열거된 용량은 단지 예시적인 목적을 위한 것이다. 용량 수준은 mg 단위이다. ^a주어진 군 E 코호트의 개시는 군 B 증가에서 다음에 따라 달라진다: 1) 주기 1의 DLT 평가 기간을 클리어링(clearing)하는 것; 및 2) 주기 2에서의 안전성 및 내약성의 입증. ^b모수네투주맙의 잠재적인 위험을 구성하는 등급 ≥ 2 의 이상 반응 및 DLT의 부재 시, 주기 2의 모수네투주맙 증가는 대응하는 군 B 용량의 증가를 따른다. ^c17% 미만의 환자에서 주기 2의 DLT는 이전의 주기 2의 1일차 모수네투주맙 용량 수준에 걸쳐 주기 2 용량 증가 증분을 $\leq 50\%$ 로 감소시키는 결과를 발생시킨다. 상기 예에서, 군 B의 용량-증가 규칙이 100% 용량-증가 증분을 허용한다면, 주기 2의 용량 증가는 군 B에서 대응하는 주기 2의 용량 수준과 정렬될 필요가 없다. ^d주기 2의 MTD에 도달하면, 주기 2의 용량 수준은 더 이상

증가되지 않을 수 있다. 군 B의 증가에 기초한 더 높은 주기 1의 용량 수준은 아테졸리주맙과 조합하여 가장 높은 클리어된 주기 2의 모수네투주맙 용량 수준을 사용하여 시험될 수 있다.

도 9는 G029781 연구에서의 초기 연구 치료 기간 및 재치료 또는 계속된 연구 치료를 위한 옵션을 도시하는 개략도이다. CR = 완전 반응; PD = 진행성 질환; PR = 부분 반응; SD = 안정 병변. ^a추가적인 차례의 재치료가 허용되며, 초기 치료에 대한 처리 흐름을 따른다. ^b모수네투주맙 + 아테졸리주맙 초기 치료를 위한 처리 흐름을 따른다. ^c스캔은 가능한 한 주기 8과 주기 9 사이의 임의의 용량 지연을 피하고/최소화하도록 예정되어야 한다.

도 10은 군 A, B, 및 E로부터의 환자에서 상이한 투약 요법을 갖는 모수네투주맙의 투여시 혈장 샘플 내의 IL-6의 수준을 도시하는 그래프의 세트이다. 혈장 샘플은 주기 1의 1, 8, 및 15일차에 C1D1, C1D2, 및 C1D3 용량("C1D1", "C1D8", 및 "C1D15"로 각각 표시됨) 투여 후 0시간(즉시), 4시간, 10시간, 및 24시간뿐만 아니라 C2D1 및 C4D1 용량의 투여 후 0시간(즉시) 및 4시간에 다양하게 취해진다. 혈장 IL-6 수준은 pg/mL 단위로 보고된다.

도 11은 상이한 용량의 모수네투주맙(x-축)을 투여한 군 B 환자에서 임의의 등급, 등급 2 및 등급 3+ 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 비율을 도시하는 그래프이다. AE = 이상 반응, 즉 CRS.

도 12는 모수네투주맙 용량으로 군 분류된 군 A의 환자들이 경험한 이상 반응을 보고하는 표이다. AE = 이상 반응; PD = 진행성 질환.

도 13은 모수네투주맙 용량으로 군 분류된 군 B의 환자들이 경험한 이상 반응을 보고하는 표이다. AE = 이상 반응; PD = 진행성 질환.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0071] 본 발명은, 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체(예를 들어, 모수네투주맙)를 대상체에게 투여(정맥내 투여)함으로써, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL 또는 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL)) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 수반한다. 일부 경우들에서, 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 50 mg 초과이다. 일부 경우들에서, 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함한다. 일부 경우들에서, C1D3 및 C2D1은 집합적으로 "로딩 용량"으로 지칭된다.

[0072] 일부 경우들에서, 본 발명은 적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3(예를 들어, 모수네투주맙)에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 것을 특징으로 하고, 여기서 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고; 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하며; 그리고 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작다.

[0073] 이전에 언급된 바와 같이, 본 발명은 비교적 높은 제3 용량(C1D3) 및/또는 제3 투약 주기(C3D1)의 용량보다 더 많은 양의 제2 투약 주기(C2D1)의 용량("로딩 용량") 및/또는 추가의 투약 주기("기본 용량")를 포함하는 다수의 투약 주기(예를 들어, 여기서 제1 투약 주기는 단계적 상승의 분획화된 투약 주기임)에 걸쳐 CD20 및 CD3(예를 들어, 모수네투주맙)에 결합하는 이중특이적 항체의 투여를 수반하는 투약 요법이 독성(예를 들어, 사이토카인 방출 증후군)을 감소시키면서 CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애)를 갖는 대상체를 효과적으로 치료할 수 있다는 발견에 부분적으로 기초한다. 로딩 용량은 환자가 이전의 요법으로부터 존재하는 잔류 항-CD20 단일클론 항체를 가질 수 있는 임계 0-42일 기간에 그리고 높은 중량 부담을 갖는 환자에 대해 효능을 증가시킬 수 있다. 단계적 상승 투약은 사이토카인 방출 증후군 독성을 감소시키고, 로딩 용량보다 낮은

기본 용량을 투여하는 것은 잠재적으로 만성 독성(예를 들어, 호중구감소증, 감염 등)을 감소시킬 수 있다.

[0074] I. 일반적인 기술

[0075] 본원에 기재되거나 참조된 기술 및 절차는 해당 분야의 숙련가에 의하여 통상적인 방법, 예컨대, 예를 들어, 하기에 기재된 널리 이용되는 방법들을 사용하여 일반적으로 잘 이해되고 통상적으로 사용될 것이다: Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, et al., eds., (2003)); the series *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1987)); *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait, ed., 1984); *Methods in Molecular Biology*, Humana Press; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney), ed., 1987); *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987); *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis et al., eds., 1994); *Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan et al., eds., 1991); *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999); *Immunobiology* (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); *Antibodies* (P. Finch, 1997); *Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); *The Antibodies* (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); and *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita et al., eds., J.B. Lippincott Company, 1993).

[0076] II. 정의

[0077] 본원에서 설명된 발명의 양태 및 구현에는 “포함하는”, “구성되는” 및 “본질적으로 구성되는” 양태 및 구현예를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0078] 본원에서 사용되는, 단수 형태 "하나" 및 "그것"은 달리 지시되지 않는 한 복수의 지칭을 포함한다.

[0079] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 본 발명의 기술 분야의 당업자에게 널리 공지된 바와 같이, 각각의 값에 대한 통상적인 오차 범위를 지칭한다. 본원에서 값 또는 매개변수에서 “약”에 대한 언급은 상기 값 또는 매개변수 자체에 관한 구현예를 포함한다(및 설명한다).

[0080] "암" 및 "암성"이라는 용어는 전형적으로 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 병태를 지칭하거나 설명한다. 암의 예는 혈액암, 예컨대, 호지킨 림프종을 제외하지만 비-호지킨 림프종(NHL), 예컨대, 재발성 또는 불응성 DLBCL일 수 있는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)을 포함하는 성숙 B 세포 암을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 암은 B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL 또는 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외부 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL일 수 있다. 일부 경우들에서, 암의 구체적인 예는 생식-중심 B 세포 유사(GCB) 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 활성화된 B 세포-유사(ABC) DLBCL, 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구양 백혈병(CLL), 변연부 림프종(MZL), 고등급 B 세포 림프종, 원발성 종격동(흉선) B형 대세포 림프종(PMBCL), 소림프구성 백혈병(SLL), 림프형질구성 림프종(LL), 발렌스트롬 마크로글로불린혈증(WM), 중추신경계 림프종(CNSL), 버킷 림프종(BL), B 세포 전림프구성 백혈병, 비장 변연부 림프종, 털 세포 백혈병, 비장 림프종/백혈병, 비분류, 비장 미만성 적색 수질 소형 B 세포 림프종, 털 세포 백혈병 변이체, 중쇄 질환, α 중쇄 질환, γ 중쇄 질환, μ 중쇄 질환, 형질 세포 골수종, 뼈의 고립성 형질세포종, 골의 형질세포종, 점막 관련 림프 조직의 결절의 변연부 림프종(MALT 림프종), 결절 변연부 림프종, 소아 결절 변연부 림프종, 소아 여포성 림프종, 원발성 피부 여포 중심 림프종, T 세포/조직구가 풍부한 B형 대세포 림프종, CNS의 원발성 DLBCL, 원발성 피부 DLBCL, 다리

유형, 노인의 EBV-양성 DLBCL, 만성 염증과 관련된 DLBCL, 림프종양 육아종증, 혈관내 B형 대세포 림프종, ALK 양성 B형 대세포 림프종, 형질모세포성 림프종, HHV8 관련 다발성 캐슬만병에서 발생하는 B형 대세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종: DLBCL과 버킷 림프종 사이의 중간 특성을 가진 분류 불가능한 B 세포 림프종, 및 DLBCL 과 고전적 호지킨 림프종 사이의 중간 특성을 가진 분류 불가능한 B 세포 림프종을 포함한다. 추가적인 암의 예는, 비제한적으로, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병 또는 B 세포 림프종을 비롯한 림프구양 악성종양을 포함한다. 이러한 암의 보다 구체적인 예는 다발성 골수종(MM); 낮은 등급/여포성 NHL; 소형 림프구성(SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급 미만성 NHL; 높은 등급 면역모세포성 NHL; 높은 등급 림프구성 NHL; 높은 등급 소형 비-절단 세포 NHL; 부피가 큰 질환 NHL; AIDS 관련 림프종; 및 급성 림프구성 백혈병(ALL); 만성 골수성 백혈병; 및 이식후 림프증식성 장애(PTLD)를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

- [0081] 본원에서 사용되는 "종양"은, 악성 또는 양성이든, 모든 신생물성 세포 성장 및 증식, 그리고 모든 전-암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다.
- [0082] 용어 "암", "암성", "세포 증식성 장애", "증식성 장애" 및 "종양"은 본원에서 사용된 바와 같이 상호 배타적이지 않다.
- [0083] "장애"는 포유동물을 문제되는 장애에 취약하게 만드는 병리학적 상태를 비롯한 만성과 급성 장애 또는 질환을 포함하지만 이들에 한정되지 않는, 치료로부터 유익성을 얻을 임의의 상태이다.
- [0084] 용어 "세포 증식성 장애" 및 "증식성 장애"는 일정 정도의 이상 세포 증식과 관련된 장애를 지칭한다. 일 구현예에서, 세포 증식성 장애는 암이다. 다른 구현예에서, 세포 증식성 장애는 종양이다.
- [0085] 용어 "B 세포 증식성 장애" 또는 "B 세포 악성종양"은 어느 정도의 비정상적인 B 세포 증식과 관련된 장애를 지칭하며, 예를 들어, 림프종, 백혈병, 골수종 및 골수이형성 증후군을 포함한다. 일 구현예에서, B 세포 증식성 장애는 림프종, 예컨대, 비-호지킨 림프종(NHL), 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL 또는 리히터 형질전환), FL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 FL 또는 형질전환 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 변연부 림프종(MZL), 고등급 B 세포 림프종, 또는 PMLBCL)이다. 다른 구현예에서, B 세포 증식성 장애는 만성 림프구성 백혈병(CLL)과 같은 백혈병이다.
- [0086] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료(treatment)"(및 이의 문법적 변화형, 예컨대, "치료하다(treat)" 또는 "치료하는(treating)")는 치료될 대상체의 자연적인 과정을 변경시키려는 시도에 있어서의 임상적 중재과정을 지칭하며, 예방을 위해 또는 임상적 병리학 과정 동안 실행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과에는 질환의 발생 또는 재발 예방, 증상의 완화, 상기 질환의 임의의 직접 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 전이 예방, 질환 진행 속도 감소, 상기 질환 상태의 개선 또는 경감, 그리고 차도 또는 개선된 예후가 포함되나, 이에 국한되지 않는다. 일부 구현예들에서, 본 발명의 항체는 질환 또는 질환의 발달을 지연 또는 질환의 진행을 느리게 하는데 이용된다.
- [0087] 본원에서 사용된, 장애 또는 질병의 "진행 지연"은 장애 또는 질병(예컨대, CD20-양성 세포 증식성 장애, 예컨대, B 세포 증식성 장애, 예컨대, NHL, 예컨대, DLBCL)의 진행을 보류, 방해, 지체, 저지, 안정화, 및/또는 연기하는 것을 지칭한다. 이러한 지연은 병력 및/또는 치료받는 개체에 따라 시간의 길이가 다양할 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의미한 지연은, 사실상, 개체에서 질환이 발병하지 않는다는 점에서, 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 말기 암, 예컨대 전이의 발병이 지연될 수 있다.
- [0088] "감소하다" 또는 "억제하다"는 예를 들어, 20% 이상, 50% 이상, 또는 75%, 85%, 90%, 95% 이상의 전체 감소를 유발하는 능력을 의미한다. 특정 구현예들에서, 감소 또는 억제는 이중특이적 항체를 사용한 정맥내 투여에 비해 본 발명의 분획화된 용량-증가 투약 요법을 사용하여 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체로 처리한 후, 사이토카인-유도 독성(예를 들어, 사이토카인 방출 증후군(CRS)), 주입-관련 반응(IRR), 대식세포 활성화 증후군(MAS), 신경학적 독성, 중증 종양 용해 증후군(TLS), 호중구감소증, 혈소판감소증, 상승된 간 효소 및/또는 중추 신경계(CNS) 독성과 같은 바람직하지 않은 사례의 감소 또는 억제를 지칭할 수 있다. 특정 구현예들에서, 감소하다 또는 억제하다는 항체 Fc 영역에 의해 매개되는 항체의 효과기 기능, 예컨대, 보체-의존성 세포 독성(CDC), 항체-의존적 세포 독성(ADCC), 및 항체-의존성 세포 식균작용(ADCP)을 포함한 효과기 기능을 지칭할 수 있다.
- [0089] 본원에서 사용된 바와 같이, "투여하는"은 소정의 투여량의 화합물(예를 들어, 이중특이적 항체) 또는 조성물(예를 들어, 약학적 조성물, 예를 들어, 이중특이적 항체를 포함하는 약학적 조성물)을 대상체에게 투여하는 방법을 의미한다. 본원에 기재된 방법에 사용되는 화합물 및/또는 조성물은 정맥내로(예를 들어, 정맥내 주입에

의해) 투여될 수 있다.

- [0090] 본원에서 치료제(예를 들어, 이중특이적 항체)의 "고정된" 또는 "편평" 용량은 환자의 체중 또는 체표면적(BSA)을 고려하지 않고 환자에 투여된 용량을 지칭한다. 고정된 또는 편평 용량은 이런 이유로, mg/kg 용량 또는 mg/m^2 용량으로서 제공되지 않고, 오히려 치료제의 절대량(예를 들면, mg)으로서 제공된다.
- [0091] "대상체" 또는 "개체" 는 포유동물이다. 포유동물은 영장류(예를 들어, 인간 및 원숭이와 같은 인간이 아닌 영장류), 가축(예를 들어, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 토끼 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예들에서, 대상체 또는 개체는 인간이다.
- [0092] "개별 반응" 또는 "반응"은 (1) 질병 진행(예를 들어, CD20-양성 세포 증식성 장애, 예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL); 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FI; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL 또는 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외부 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL), 예를 들어, 느린 진행 및 완전 정지를 포함하는 것; (2) 종양 크기의 감소; (3) 인접한 말초 기관 및/또는 조직으로의 암 세포 침윤의 억제(즉, 감소, 느린 진행 또는 완전 정지); (4) 전이의 억제(즉, 감소, 느린 진행 또는 완전 정지); (5) CD20-양성 세포 증식성 장애와 연관된 하나 이상의 증상, 예를 들어, B 세포 증식성 장애를 어느 정도 경감; (6) 전체 생존 및 무진행 생존을 포함하는 생존 기간의 증가 또는 연장; 및/또는 (7) 치료 후 소정의 시점에서 감소된 사망률을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 대상체에 대한 이득을 나타내는 임의의 평가변수를 사용하여 평가할 수 있다.
- [0093] 본원에서 사용되는 "완전 반응" 또는 "CR" 은 모든 표적 병변들(즉, 질병의 모든 증거)이 사라짐을 지칭한다.
- [0094] 본원에 사용되는 바와 같이, "부분 반응" 또는 "PR"은 기준 SLD를 기준으로 하여 표적 병변의 최장 직경(SLD)의 합에서의 적어도 30% 감소, 또는 기준 SPD를 기준으로 하여 표적 병변의 직경(SPD)의 곱에서의 적어도 50% 감소를 지칭한다.
- [0095] 본원에서 사용되는 "객관적 반응율(ORR)"은 완전 반응(CR) 비율과 부분 반응(PR) 비율의 합을 지칭한다.
- [0096] 본원에서 사용된 "객관적 반응의 지속기간" 또는 "반응 지속기간" (DOR)은 기록된 객관적 반응의 최초 발생시 부터 질병 진행 또는 치료제 최종 투약 후 30일 이내 임의의 원인으로 인한 사망(어느 것이든 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의된다.
- [0097] "지속적인 반응"은 치료 중단 후 종양 성장 감소에 대한 지속적인 효과를 지칭한다. 예를 들어, 종양 크기는 투여 단계 초기의 크기와 비교하여 동일하거나 더 작게 유지 될 수 있다. 일부 구현예들에서, 지속된 반응은 치료 지속 기간과 적어도 동일하거나, 치료 지속 기간의 적어도 1.5x, 2.0x, 2.5x, 또는 3.0x 길어진 지속 기간을 갖는다.
- [0098] 대상체의 "효과적인 반응" 또는 약제를 이용한 치료에 대한 대상체의 "반응성" 및 유사한 용어는 질병 또는 장애, 예컨대 암의 위험에 처해 있거나, 또는 이것을 앓는 환자에게 부여된 임상적 또는 치료적 유익성을 지칭한다. 일 구현예에서, 이런 유익성은 생존(전체 생존 및 진행 없는 생존 포함) 연장; 객관적인 반응(완전 반응 또는 부분 반응 포함) 유발; 또는 암의 징후 또는 증상 향상 중에서 한 가지 또는 그 이상을 포함한다.
- [0099] 치료에 대한 "효과적인 반응을 갖지 않는" 대상체는 생존(전체 생존 및 진행 없는 생존 포함) 연장; 객관적인 반응(완전 반응 또는 부분 반응 포함) 유발; 또는 암의 징후 또는 증상 향상 중 어느 것도 갖지 않는 대상체를 지칭한다.
- [0100] 본원에서 사용되는 "생존"은 살아남은 환자를 말하며 전체 생존 및 무진행 생존을 포함한다.
- [0101] 본원에서 사용된 바와 같이, "전체 생존" (OS)은 특정 지속 기간, 예를 들어, 진단 또는 치료의 시점으로부터 1 년 또는 5 년 후 살아있는, 군에서 개체의 백분율을 지칭한다.
- [0102] 본원에서 사용되는 바와 같이, "무진행 생존"(PFS)은 치료되는 질병(예를 들어, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FI; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등

급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL 또는 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)이 악화되지 않는 동안 및 치료 후 시간의 길이를 지칭한다. 무진행 생존은 환자가 완전 반응 또는 부분 반응을 경험한 시간의 양뿐만 아니라 환자가 안정 병변을 경험한 시간의 양을 포함할 수 있다.

- [0103] 본원에서 사용된 바와 같이, "안정 병변" 또는 "SD"는 치료 시작 이후 최소 SLD를 기준으로 하여, PR에 적합한 충분한 표적 병변의 수축도, PD에 적합한 충분한 증가도 의미하지 않는다.
- [0104] 본원에서 사용된 "진행성 질병" 또는 "PD"는 치료가 시작되거나, 또는 하나 이상의 새로운 병변의 존재 이후로 기록된 가장 작은 SLD를 기준으로서 간주할 때, 표적 병변의 SLD에서 적어도 20% 증가, 또는 가장 작은 SLD를 기준으로 간주할 때, 표적 병변의 SLD에서 적어도 50% 증가를 지칭한다.
- [0105] 본원에 사용된 바와 같이, 장애 또는 질병의 "진행 지연"은 질병 또는 장애(예를 들어, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, NHL(예를 들어, DLBCL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 DLBCL 또는 리히터 형질전환), FL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 FL 또는 형질전환된 FL), MCL, MZL, 고급 B 세포 림프종, 또는 PMLBCL) 또는 CLL))의 발병을 지연, 방해, 지체, 연기, 안정화 및/또는 지연시키는 것을 의미한다. 이러한 지연은 질병의 이력 및/또는 치료받는 대상체에 따라 시간의 길이가 다양할 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의미한 지연은, 효과에 있어서, 대상체에서 질병이 발병하지 않는다는 점에서, 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 말기 암에서, 중추 신경계(CNS) 전이의 발병이 지연될 수 있다.
- [0106] 본원에서 사용되는 용어 "암 재발 감소 또는 억제"는 종양 또는 암 재발 또는 종양 또는 암 진행을 감소 또는 억제하는 것을 의미한다.
- [0107] "감소시키거나 또는 억제한다"는 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 그 이상의 전반적인 감소를 유발하는 능력인 것으로 의미된다. 감소 또는 억제는 치료되는 장애의 증상(예를 들어, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, NHL(예를 들어, DLBCL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 DLBCL 또는 리히터 형질전환)), FL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 FL 또는 형질전환된 FL), MCL, MZL, 고급 B 세포 림프종, 또는 PMLBCL) 또는 CLL)), 전이의 존재 또는 크기, 또는 일차 종양의 크기를 지칭할 수 있다.
- [0108] "생존을 연장하는"은 치료되지 않은 환자에 비하여 (예를 들면, 약제로 치료되지 않은 환자에 비하여), 또는 바이오마커를 지정된 수준에서 발현하지 않는 환자에 비하여 및/또는 승인된 항암제로 치료된 환자에 비하여, 치료된 환자에서 전체 또는 진행 없는 생존을 증가시키는 것으로 의미된다. "객관적인 반응"은 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 포함한 측정 가능한 반응을 지칭한다.
- [0109] 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고, 이들이 원하는 항원-결합 활성을 나타내는 한, 비제한적으로 단클론 항체, 다클론 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 및 항체 단편을 포함하는, 다양한 항체 구조를 포괄한다.
- [0110] "항체 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예로는 Fv, Fab, Fab', Fab' -SH, F(ab')₂; 디아바디; 선형 항체; 단일 쇠 항체 분자(예컨대, scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0111] 용어 "전장 항체", "온전한 항체", 및 "전체 항체"는 본 명세서에서 호환적으로 사용되며, 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖는 또는 본 명세서에서 정의된 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭한다.
- [0112] "결합 도메인"은 표적 에피토프, 항원, 리간드, 또는 수용체에 특이적으로 결합하는 화합물 또는 분자의 일부를 의미한다. 결합 도메인은 항체(예를 들어, 단클론, 다클론, 재조합, 인간화 및 키메라 항체), 항체 단편 또는 이의 일부(예를 들어, Fab 단편, Fab'₂, scFv 항체, SMIP, 도메인 항체, 디아바디, 미니바디, scFv-Fc, 아피바디, 나노바디 및 항체의 VH 및/또는 VL 도메인), 수용체, 리간드, 압타머 및 확인된 결합 짝을 갖는 기타 분자를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0113] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 상기 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226, 또는 Pro230에서 중쇄의 카르복실-말단까지 연장된다. 하지만, Fc 영역의 C 말단 리신

(Lys447)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 다르게 명시되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991에 기재된 바와 같이 EU 인덱스라고도 하는 EU 넘버링 시스템에 따른다.

- [0114] 항체의 "분류(class)"란 항체의 중쇄가 보유하는 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 지칭한다. 항체에는 5가지 주요 분류가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 그리고 이들중 몇몇은 하위분류(아이소형), 예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂로 더욱 세분될 수 있다. 상이한 면역글로불린 분류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 차례로 α , δ , ϵ , γ 및 μ 로 불린다.
- [0115] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 IgG “아이소타입” 또는 “하위부류”는 그들의 불변 영역의 화학적 및 항원성 특징에 의해 규정되는 면역글로불린의 임의의 하위부류인 것으로 의미된다.
- [0116] "프레임워크" 또는 "FR"은 초가변 영역 (HVR) 잔기들 이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4개의 FR 도메인들로 구성된다: FR1, FR2, FR3, 및 FR4. 따라서, HVR 및 FR 서열들은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 다음의 순서로 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.
- [0117] "인간 공통 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선별에 있어서 가장 일반적으로 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열은 가변 도메인 서열의 하위군으로부터 선택된다. 일반적으로, 서열들의 하위군들은 Kabat 외, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3에서와 같은 하위군이다. 일 구현예에서, VL의 경우, 하위군은 상기 Kabat 외의 문헌에서와 같은 하위군 카파 I이다. 일 구현예에서, VH의 경우, 하위군은 상기 Kabat 외의 문헌에서와 같은 하위군 III이다.
- [0118] 본원의 목적과 관련하여 "수용체 인간 프레임워크"는 하기 정의된 바와 같이, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크로부터 유래된 경쇄 가변 도메인(VL) 프레임워크 또는 중쇄 가변 도메인(VH) 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크로부터 "유래된" 수용체 인간 프레임워크는 이의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 구현예들에서, 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다. 일부 구현예들에서, VL 수용체 인간 프레임워크는 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 공통 프레임워크 서열과 서열에서 동일하다.
- [0119] "인간화" 항체는 비인간 HVR로부터의 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터의 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체를 지칭한다. 특정 구현예들에서, 인간화 항체는 1개 이상, 및 전형적으로는 2개의 가변 도메인의 실질적으로 전체를 포함할 것이며, 여기서 HVR(예를 들어, CDR)의 전체 또는 실질적으로 전체가 비-인간 항체에 상응하고, FR의 전체 또는 실질적으로 전체가 인간 항체에 상응한다. 인간화 항체는 선택적으로 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체의 "인간화 형태", 예를 들어, 비-인간 항체는 인간화를 거친 항체를 지칭한다.
- [0120] "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생성되거나 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체-인코딩 서열을 이용하는 비-인간 출처로부터 유래된 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체이다. 인간 항체의 정의는 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 특정하게 제외시킨다. 인간 항체는 파지-디스플레이 라이브러리를 비롯하여 해당 분야에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생성될 수 있다. Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). 인간 단일클론 항체의 제조를 위해, Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner et al., *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)에서 설명된 방법이 또한 입수 가능하다. 또한, van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001)를 참조한다. 인간 항체는 항원 유발접종에 반응하여 상기 항체를 생성하기 위해 개질되었지만, 그 내인성 유전자좌가 불활성화된 형질전환(transgenic) 동물, 예컨대 면역화된 제노마우스(예컨대, 제노마우스(XENOMOUSE)TM 기술에 대한 미국 특허 제6,075,181호 및 제6,150,584호를 참조)에 항원을 투여함으로써 제조할 수 있다. 또한, 예를 들어, 인간 B 세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체에 관한 Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)를 참조한다.
- [0121] “가변 영역” 또는 “가변 도메인”은 항체가 항원에 결합하는데 관여하는 항체 중쇄 또는 경쇄 도메인을 지칭한다. 천연 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인(각각 VH 및 VL)은 일반적으로 유사한 구조를 가지며, 이때 각

각의 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역(framework region, FR) 및 3개의 초가변 영역(hypervariable region, HVR)을 포함한다. 예컨대, Kindt et al., *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)을 참조.) 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원-결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 더욱이, 특정 항원에 결합하는 항체는 상보성 VH 또는 VL 도메인의 라이브러리를 스크리닝하기 위하여 항원에 결합하는 항체의 VH 또는 VL 도메인을 이용하여 단리될 수 있다. 예컨대, Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991)을 참조한다.

- [0122] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 “초가변 영역” 또는 “HVR”은 서열에서 초가변성 (“상보성 결정 영역” 또는 “CDR”)이고 및/또는 구조적으로 규정된 루프 (“초가변 루프”)를 형성하고 및/또는 항원 접촉 잔기 (“항원 접촉”)를 내포하는, 항체 가변 도메인의 각 영역을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVR: VH에서 3개(H1, H2, H3) 및 VL에서 3개(L1, L2, L3)를 포함한다. 본원에서 예시적인 HVR은 하기를 포함한다:
- [0123] (a) 아미노산 잔기 26-32(L1), 50-52(L2), 91-96(L3), 26-32(H1), 53-55(H2), 및 96-101(H3)에서 발생하는 초가변 루프(Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987));
- [0124] (b) 아미노산 잔기 24-34(L1), 50-56(L2), 89-97(L3), 31-35b(H1), 50-65(H2), 및 95-102(H3)에서 발생하는 CDR(Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));
- [0125] (c) 아미노산 잔기 27c-36(L1), 46-55(L2), 89-96(L3), 30-35b(H1), 47-58(H2), 및 93-101(H3)에 발생하는 항원 접촉(MacCallum et al., *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)); 및
- [0126] (d) HVR 아미노산 잔기 46-56 (L2), 47-56 (L2), 48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3), 그리고 94-102 (H3)를 비롯한, (a), (b) 및/또는 (c)의 조합.
- [0127] 달리 명시되지 않는 한, 가변 도메인의 HVR 잔기 및 기타 잔기 (예를 들어, FR 잔기)는 상기 Kabat 외의 문헌에 따라 넘버링된다.
- [0128] “면역접합체”는, 비제한적으로 세포독성제를 포함한, 하나 이상의 이중 분자(들)에 접합된 항체이다.
- [0129] 본원에 개시된 다양한 항체를 설명하기 위해 사용될 때 용어 “단리된 항체”는 그것이 발현된 세포 또는 세포 배양물로부터 식별 및 분리 및/또는 회수된 항체를 의미한다. 자연 환경의 오염 성분은 해당 폴리펩티드에 대한 진단 또는 치료적 사용을 통상적으로 방해하는 물질이며, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 항체는, 예를 들어 전기영동(예컨대, SDS-PAGE, 등전초점조절(IEF), 모세관 전기이동) 또는 크로마토그래피(예컨대, 이온 교환 또는 역상 HPLC)로 측정할 때 95% 또는 99% 순도를 초과하여 정제된다. 항체 순도를 평가하는 방법들을 검토하려면, 예컨대 Flatman et al., *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)을 참조한다. 바람직한 구현예들에서, 항체는 (1) 스피닝 컵 서열분석기를 사용하여 N 말단 또는 내부 아미노산 서열의 15개 이상의 잔기를 획득하기에 충분한 정도로, 또는 (2) 쿠마씨 블루(Coomassie blue) 또는 바람직하게는 은 염색법을 사용하는 비환원 또는 환원 조건하에서 SDS-PAGE에 의해 균질해질 때까지 정제될 것이다. 단리된 항체는 폴리펩티드 자연 환경의 최소한 하나의 성분이 존재하지 않기 때문에, 재조합 세포 내에 *인시튜(in situ)* 항체를 포함한다. 그러나, 통상적으로, 단리된 폴리펩티드는 최소한 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.
- [0130] 본원에서 사용되는 용어 “단클론 항체”는 실질적으로 동질성 항체 모집단으로부터 획득된 항체를 말하는데, 예를 들어, 개별 항체는 동일한 모집단 및/또는 같은 에피토프에 결합하는 모집단을 포함하는데, 다만, 변이체 항체, 예를 들어, 자연 발생적 돌연변이 또는 단클론 항체 체제를 만드는 동안 발생하는 돌연변이를 가진 변이체 항체 가능성이 있으며, 이러한 변이체들은 일반적으로 소량으로 존재한다. 상이한 결정부위(에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 통상적으로 포함하는 다클론 항체 체제와 대조적으로, 단클론 항체 체제의 각각의 단클론 항체는 항원 상의 단일 결정부위에 대해 지시된다. 따라서, 수식어 “단클론(monoclonal)”은 실질적으로 동질성 항체 모집단으로부터 획득되는 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체 제조를 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들면, 본 발명에 따라 사용되는 단클론 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지-디스플레이 방법 그리고 인간 면역 글로불린 좌위의 전부 또는 일부를 포함하는 유전자삽입 동물을 이용하는 방법들을 비롯한 (그러나 이에 제한되지 않음) 다양한 기술에 의해 제조될 수 있으며, 이러한 방법 및 단클론 항체를 제조하는 다른 예시적인 방법이 본원에 기재되어 있다.
- [0131] “친화도”는 분자의 단일 결합 부위(예를 들어, 항체)와 이의 결합 짝(예를 들어, 항원) 사이의 비공유 상호작용

의 총 강도를 의미한다. 달리 표시되지 않은 한, 본원에 기재된 "결합 친화도"는 결합쌍(예를 들면, 항체 및 항원)의 구성원 간의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 의미한다. 분자 X의 그 짝 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수(K_D)로 나타낼 수 있다. 친화도는 본원에 기재된 것을 포함하여 해당 분야에 공지된 일반적인 방법에 의해 측정 될 수 있다. 결합 친화도를 측정하기 위한 구체적인 설명적 및 예시적 구현예들은 아래에 기재되어 있다.

- [0132] "친화도 성숙된" 항체는 하나 이상의 초가변 영역(HVR)에 하나 이상의 변형을 보유하지 않는 모 항체와 비교하여 이러한 변형이 있는 항체를 지칭하며, 이러한 변형은 항원에 대한 항체의 친화도를 개선한다.
- [0133] 용어 "항-CD3 항체" 및 "CD3에 결합하는 항체"는 항체가 CD3를 표적하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 CD3에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 일 구현예에서, 관련없는, 비-CD3 단백질에 항-CD3 항체의 결합 정도는, 예를 들어, 방사면역검정(RIA)에 의해 측정된 것으로 CD3에 대한 항체의 약 10% 미만의 결합이다. 특정 구현예들에서, CD3에 결합하는 항체는 $\leq 1\mu\text{M}$, $\leq 100\text{ nM}$, $\leq 10\text{ nM}$, $\leq 1\text{ nM}$, $\leq 0.1\text{ nM}$, $\leq 0.01\text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001\text{ nM}$ (예컨대, 10^{-8} M 또는 그 이하, 예컨대 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예컨대 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수(K_D)를 갖는다. 특정 구현예들에 있어서, 항-CD3 항체는 상이한 종의 CD3에서 보존되는 CD3의 에피토프에 결합한다.
- [0134] 본원에서 사용되는 용어 "분화 클러스터" 또는 "CD3"은, 달리 지시가 없는 한, 영장류(예컨대, 인간) 및 설치류(예컨대, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 공급원의 천연 CD3을 지칭하며, 예를 들어, CD3 ϵ , CD3 γ , CD3 α , 및 CD3 β 사슬을 포함한다. 이 용어는 "전장"의 비가공 CD3(예컨대, 비가공 또는 비변형 CD3 ϵ 또는 CD3 γ), 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 야기되는 임의의 형태의 CD3를 포함한다. 용어는 또한 CD3의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. CD3는, 예를 들어, 207개 아미노산 길이의 인간 CD3 ϵ 단백질(NCBI 참조서열 번호 NP_000724), 및 182개 아미노산 길이의 인간 CD3 γ 단백질(NCBI 참조서열 번호 NP_000064)을 포함한다.
- [0135] 용어 "항-CD20 항체" 및 "CD20에 결합하는 항체"는 항체가 CD20를 표적하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 CD20에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 일 구현예에서, 관련없는, 비-CD20 단백질에 항-CD20 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정(RIA)으로 측정된 CD20에 대한 항체 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구현예들에서, CD20에 결합하는 항체는 $\leq 1\mu\text{M}$, $\leq 100\text{ nM}$, $\leq 10\text{ nM}$, $\leq 1\text{ nM}$, $\leq 0.1\text{ nM}$, $\leq 0.01\text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001\text{ nM}$ (예컨대, 10^{-8} M 또는 그 이하, 예컨대 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예컨대 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수(K_D)를 갖는다. 특정 구현예들에서, 항-CD20 항체는 상이한 종의 CD20에서 보존되는 CD20의 에피토프에 결합한다.
- [0136] 본원에서 사용되는 용어 "분화 클러스터 20" 또는 "CD20"은, 달리 명시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 출처로부터의 임의의 천연 CD20를 나타낸다. 상기 용어는 "전장"의 비가공 CD20, 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 발생하는 CD20의 임의의 형태를 포함한다. 용어는 또한 CD20의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. CD20은, 예를 들어, 인간 CD20 단백질(예를 들어, NCBI RefSeq Nos. NP_068769.2 and NP_690605.1을 참조)을 포함하고, 이는 길이가 297개의 아미노산이고, 예를 들어, 5' UTR의 일부가 결합된 변이체 mRNA 전사체(예를 들어, NCBI RefSeq No. NM_021950.3 참조) 또는 더 긴 변이체 mRNA 전사체(예를 들어, NCBI RefSeq No. NM_152866.2 참조)로부터 생성될 수 있다.
- [0137] 용어 "항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체", "이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체", 및 "CD20 및 CD3에 결합하는 항체" 또는 이들의 변이체는 CD20 및/또는 CD3을 표적화하는데 있어서 진단 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 CD20 및 CD3에 결합할 수 있는 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체)를 지칭한다. 일 구현예에서, CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체가 무관한, 비-CD20 단백질 및/또는 비-CD20 단백질에 결합하는 정도는 예를 들어, 방사면역분석(RIA)으로 측정하였을 때, 상기 항체가 CD3 및/또는 CD20에 결합하는 정도의 약 10% 미만이다. 특정 구현예들에서, CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체는 $\leq 1\mu\text{M}$, $\leq 100\text{ nM}$, $\leq 10\text{ nM}$, $\leq 1\text{ nM}$, $\leq 0.1\text{ nM}$, $\leq 0.01\text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001\text{ nM}$ (예컨대, 10^{-8} M 또는 그 이하, 예컨대 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예컨대 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수(K_D)를 갖는다. 특정 구현예들에서, CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체는 상이한 종으로부터의 CD3 중에서 보존되는 CD3의 에피토프 및/또는 상이한 종으로부터의 CD20 중에서 보존되는 CD20의 에피토프에 결합한다. 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체의 예는 "치료적 방법 -

CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체" 하에 하기에 논의된다. 한 구현예에서, CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체는 모수네투주맙이다.

[0138] 본원에서 사용되는 용어 "모수네투주맙"은 제약 물질에 대한 국제 일반명(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances; INN) List 117(WHO Drug Information, Vol. 31, No. 2, 2017, p. 303), 또는 CAS 등록 번호 1905409-39-3을 갖는 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체를 지칭한다.

[0139] 본원에서 사용된 용어 "결합하다," "~에 특이적으로 결합하는" 또는 "~에 특이적인"은 표적 및 항체 간의 결합과 같은 측정가능하고 재현가능한 상호작용을 지칭하며, 이는 생물학적 분자를 비롯한 분자의 이중성 모집단의 존재하에서 표적의 존재를 결정한다. 예를 들어, 표적(에피토프일 수 있음)에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 표적에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 더욱 쉽게, 및/또는 더 긴 지속시간으로 상기 표적에 결합하는 항체이다. 일 구현예에서, 비관련 표적에 대한 항체의 결합 정도는, 예를 들어, 방사면역분석법(RIA)으로 측정 시, 표적에 대한 항체 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구현예들에서, 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수(K_D)를 갖는다. 특정 구현예들에서, 항체는 상이한 종으로부터 단백질 사이에서 보존되는 단백질 상에 에피토프에 특이적으로 결합한다. 다른 구현예에서, 특이적 결합은 배타적 결합을 포함할 수 있지만, 이를 필요로 하지는 않는다. 본원에서 사용되는 이 용어는, 예를 들어, 표적에 대해 10^{-4} M 이하, 대안적으로 10^{-5} M 이하, 대안적으로 10^{-6} M 이하, 대안적으로 10^{-7} M 이하, 대안적으로 10^{-8} M 이하, 대안적으로 10^{-9} M 이하, 대안적으로 10^{-10} M 이하, 대안적으로 10^{-11} M 이하, 대안적으로 10^{-12} M 이하의 K_D 또는 10^{-4} M 내지 10^{-6} M 또는 10^{-6} M 내지 10^{-10} M 또는 10^{-7} M 내지 10^{-9} M 범위의 K_D 를 가지는 분자를 나타낼 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 친화도 및 K_D 값은 반비례한다. 항원에 대한 높은 친화도는 낮은 K_D 값으로 측정된다. 일 구현예에서, 용어 "특이적 결합"이란 임의의 다른 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 에피토프에 실질적으로 결합하지 않으면서, 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 상의 에피토프에 분자가 결합하는 결합을 의미한다.

[0140] 참조 폴리펩티드 서열에 대한 "아미노산 서열 동일성 퍼센트 (%)"는, 서열들을 정렬하고 필요에 따라 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 갭을 도입한 후 참조 폴리펩티드 서열의 아미노산 잔기들과 동일한, 후보 서열의 아미노산 잔기들의 백분율로 정의되며, 보존적 치환은 서열 동일성의 일부로 고려하지 않는다. 아미노산 서열 동일성 퍼센트를 결정하기 위한 정렬은 해당 분야의 기술 범위에 속하는 다양한 방식으로, 예를 들어, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEGALIGN® (DNASTAR®) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 이루어질 수 있다. 당업자는 비교되는 서열들의 전체 길이에 걸쳐 최대 정렬을 구현하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 서열들을 정렬하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다. 그러나, 본원의 목적을 위해, 아미노산 서열 동일성 % 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 Genentech, Inc.에서 제작되었으며 소스 코드는 미국 워싱턴 D.C., 20559에 소재한 미국 저작권청에 사용자 문서와 함께 제출되었으며, 미국 저작권 등록 번호 TXU510087로 등록되었다. ALIGN-2 프로그램은 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코에 소재한 Genentech, Inc.사로부터 공개적으로 이용가능하거나 소스 코드로부터 컴파일될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX® V4.0D를 포함한 UNIX® 운영 체제에서 사용되도록 컴파일해야 한다. 모든 서열 비교 매개변수는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되며 변경되지 않는다.

[0141] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교에 사용되는 경우에, 소정의 아미노산 서열 B에 대한, 이것과, 또는 이에 대항한 소정의 아미노산 서열 A의 % 아미노산 서열 동일성(대안적으로 소정의 아미노산 서열 B에 대한, 이것과, 또는 이에 대항한 소정의 % 아미노산 서열 동일성을 갖거나 포함하는 소정의 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있음)은 아래와 같이 계산된다:

[0142] $100 \times \frac{\text{분율 } X}{Y}$

[0143] 이때 X는 A와 B의 프로그램 정렬에서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의해 동일한 매치로 기록되는 아미노산 잔기의 수를 말하며, Y는 B의 전체 아미노산 잔기 수가 된다. 아미노산 서열 A의 길이는 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않는 경우, B에 대한 A의 아미노산 서열 동일성 %는 A에 대한 B의 아미노산 서열 동일성 %와 동일하지 않은 것으로 인정된다. 달리 특정 언급이 없는 한, 본원에서 이용된 모든 아미노산 서열 동일성 % 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 이용하여 바로 전 단락에서 설명된 바와 같이 수득된다.

[0144] 용어 "약학 제형 (pharmaceutical formulation)"이란 내부에 포함된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과가 있

도록 하기 위한 형태의 제제를 지칭하며, 제제가 투여되는 대상체에게 허용불가능한 독성을 주는 추가 성분들은 포함하지 않는다.

[0145] 약학적으로 허용가능한 담체는 활성 성분 이외에 약학 제형 안에 있는 성분을 말하며, 대상체에게 비독성이다. 약학적으로 허용되는 담체는 완충액, 부형제, 안정화제, 또는 보존제를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0146] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "화학치료제"는 암, 예컨대, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL, 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)의 치료에 유용한 화합물을 지칭한다. 화학치료제의 예는 EGFR 억제제(예를 들어, 소분자 억제제를 포함(예를 들어, 엘로티닙(TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.); PD 183805(CI 1033, 2-프로펜아미드, N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-6-퀴나졸리닐]-, 디히드로클로라이드, Pfizer Inc.); ZD1839, 게피티닙(IRESSA®) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린, 아스트라제네카); ZM 105180 ((6-아미노-4-(3-메틸페닐-아미노)-퀴나졸린, 제네카); BIBX-1382 (N8-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-N2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,8-디아민, 베링거 인겔하임); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-페닐에틸)아미노]-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀); (R)-6-(4-히드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘); CL-387785 (N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-퀴나졸리닐]-2-부티나미드); EKB-569 (N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드) (Wyeth); AG1478(화이자); AG1571(SU 5271; 화이자); 및 이중 EGFR/HER2 티로신 키나아제 억제제, 예컨대, 라파티닙(TYKERB®, GSK572016 또는 N-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]페닐]-6[5[[[2메틸술폰]에틸]아미노]메틸]과 같은 -2-푸라닐]-4-퀴나졸린아민)); 티로신 키나아제 억제제(예를 들어, EGFR 억제제; TAK165(다케다)와 같은 소분자 HER2 티로신 키나아제 억제제; CP-724,714, ErbB2 수용체 티로신 키나아제의 경구 선택적 억제제(화이자 및 OSI); EGFR에 우선적으로 결합하지만 HER2 및 EGFR-과발현 세포 둘 다를 억제하는 EKB-569(Wyeth로부터 입수가능함)와 같은 이중 HER 억제제; PKI-166 (노바티스); 카너티닙(CI-1033; 파마시아)과 같은 pan-HER 억제제; Raf-1 신호전달을 억제하는 안티센스 작용제 ISIS-5132(이시스 파마슈티칼스)와 같은 Raf-1 억제제; 이마티닙 메실레이트(글리벡®, 글락소 스미스클라인)와 같은 비-HER-표적화된 티로신 키나아제 억제제; 수니티닙(수텐트®, 화이자)과 같은 다중-표적화된 티로신 키나아제 억제제; 바탈라닙(PTK787/ZK222584, Novartis/Schering AG)과 같은 VEGF 수용체 티로신 키나아제 억제제; MAPK 세포외 조절된 키나아제 I 억제제 CI-1040(파마시아); 퀴나졸린, 예컨대, PD 153035, 4-(3-클로로아닐리노)퀴나졸린; 피리도피리미딘; 피리미도피리미딘; 피롤로피리미딘, 예컨대, CGP 59326, CGP 60261 및 CGP 62706; 피라졸로피리미딘, 4-(페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘; 쿠르쿠민(디페롤로일 메탄, 4,5-비스 (4-플루오로아닐리노)프탈아미드); 니트로티오펜 모이어티를 함유하는 티르포스틴; PD-0183805(워너-람버); 안티센스 분자(예를 들어, HER-코딩 핵산에 결합하는 분자); 퀴녹살린(미국 특허 제5,804,396호); 트립토스틴(미국 특허 제5,804,396호); ZD6474(아스트라 제네카); PTK-787(노바티스/쉐어링 AG); pan-HER 억제제, 예컨대, CI-1033(화이자); 아피타닙(ISIS 3521; Isis/Lilly); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); EKB-569(Wyeth); 세막시닙(Pfizer); ZD6474(아스트라제네카); PTK-787(Novartis/Schering AG); INC-1C11(임클론); 및 라파마이신(시클리무스, RAPAMUNE®)); 보르테조미(벨케이트®, 밀레니엄 팜.)과 같은 프로테아솜 억제제; 디술포람; 에피갈로카테킨 갈레이트; 살리노스포라미드 A; 카르필조미; 17-AAG (겔다나마이신); 라디시콜; 락테이트 테하이드로게나제 A(LDH-A); 폴베스트란트(파슬로텍스®, 아스트라제네카); 레트로졸 (페마라®, 노바티스), 피나선에이트(바탈라닙®, 노바티스); 옥살리플라틴(엘록사틴®, 사노피); 5-FU(5-플루오로우라실); 류코보린; 로나파닙(SCH 66336); 소라페닙(NEXAVAR®, Bayer Labs); AG1478, 알킬화제, 예컨대 티오테과 및 시톡산® 시클로스포스파미드; 알킬 술폰에이트, 예컨대 부술폰, 임프술폰 및 피포술폰; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌디오포스포르아미드 및 트리에틸렌멜라민을 포함하는 에틸렌아민 및 메틸아멜라민; 아세트게닌(특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신(토포테칸 및 이리노테칸 포함); 브리오스타틴; 칼릴스타틴; CC-1065(그의 아도젤렌, 카르젤렌 및 비젤렌 합성 유사체 포함); 크립토펜(특히 크립토펜 및 크립토펜 8); 부신피질호르몬(프레드니손 및 프레드니솔론 포함); 사이프로테론 아세테이트; 피나스테리드 및 두타스테리드를 포함하는 5 α -리덕타제); 보리노스타트, 로미덱신, 파노비노스타트, 발프로산, 모세티노스타트 돌라스타틴; 알테스류킨, 탈크 듀오카르마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘류테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스포니스타틴; 클로람부실, 클

로마파진, 클로포스포미드, 에스트라무스틴, 이포스포미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 벨팔란, 노벤비신, 펜스테린, 프레드니무스틴, 트로포스포미드, 우라실 머스타드와 같은 질소 머스타드; 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴과 같은 니트로소우레아; 항상제, 예컨대, 엔디인 항생제(예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 γ 1 및 칼리케아미신 ω 1); 디네미신 A를 포함하는 디네미신; 클로드로네이트와 같은 비스포네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오키리노스타틴 크로모포어 및 관련 단백질 엔디인 항생제 발색소), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 C와 같은 미토마이신, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 메토크세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU)과 같은 항-대사물; 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트와 같은 엽산 유사체; 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 안시타빈, 아자시타딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘과 같은 피리미딘 유사체; 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스톨락톤과 같은 안드로겐; 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄과 같은 항-아드레날; 프로린산과 같은 엽산 보충제; 아세토글라톤; 알도포스포미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스란실; 에다트렉세이트; 디포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니데이닌; 메이탄신 및 안사미토신과 같은 메이탄시노이드; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다놀; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소잔트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK® 폴리사카라이드 복합체(JHS 천연 생성물); 라족산; 리족신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센(특히, T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우르탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토프로니톨; 미톨라크톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 시클로포스포미드; 티오데파; 클로란부실; GEMZAR®(젬스타빈); 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토크세이트; 에토포시드(VP-16); 이포스포미드; 미톡산트론; 노브트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈(XELODA®); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노산과 같은 레티노이드; 및 약학적으로 허용가능한 염, 산, 전구약물 및 상기 중 임의의 것의 유도체를 포함한다.

[0147] 화학치료제는 또한 (i) 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 억제하는 작용을 하는 항-호르몬제, 예를 들어, 예를 들면, 타목시펜 (NOLVADEX®; 타목시펜 시트레이트 포함), 랄록시펜, 드롤록시펜, 아이오독시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON® (토레미핀 시트레이트)를 비롯한 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERMs); (ii) 부신에서의 에스트로겐 생성을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예를 들어, 예를 들면, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE® (메게스트롤 아세테이트), AROMASIN® (엑세메스테인; Pfizer), 포르메스타니에, 파드로졸, RIVISOR® (보로졸), FEMARA® (레트로졸; Novartis), 및 ARIMIDEX® (아나스트로졸; AstraZeneca); (iii) 항-안드로겐, 예를 들어, 플루타미드, 날루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 부세렐린, 트립테렐린, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 다이에틸스틸베스트롤, 프레마린, 플루옥시메스테론, 모든 트랜스레티오닉 애시드, 펜레티나이드, 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-다이옥솔레인 뉴클레오시드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나아제 억제제; (v) 지질 키나아제 억제제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히, 이상 세포 증식에 관여하는 신호전달 경로의 유전자, 예를 들어, 예를 들면, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras의 발현을 억제하는 것들; (vii) 리보자임, 예를 들어, VEGF 발현 억제제 (예컨대, ANGIOZYME®) 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신, 예를 들어, 유전자 치료 백신, 예를 들면, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, 및 VAXID®; (ix) 빈카스(예를 들어, 빈크리스틴 및 빈블라스틴), NAVELBINE®(비노렐빈), 탁산(예를 들어, 파클리탁셀, nab-파클리탁셀 및 도세탁셀), 토포이소머라제 II 억제제(예를 들어, 독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 에토포시드, 및 블레오마이신), 및 DNA 알킬화제(예를 들어, 타목시펜, 다카르바진, 메클로레타민, 시스플라틴, 메토크세이트, 5-플루오로우라실 및 ara-C)를 포함하는 성장 억제제; 및 (x) 약학적으로 허용가능한 염, 산, 전구약물 및 상기 중 임의의 것의 유도체를 포함한다.

[0148] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 “세포독성 작용제”는 세포에게 유해한 (예를 들면, 세포 사멸을 유발하거나, 증식을 저해하거나, 또는 만약 그렇지 않으면 세포 기능을 방해하는) 임의의 작용제를 지칭한다. 세포독성 작용제는 방사성동위원소 (예를 들면, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 Lu

의 방사성동위원소); 화학요법제; 효소 및 이들의 단편, 예컨대 핵산분해 효소; 그리고 독소, 예컨대 소형 분자 독소, 또는 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적으로 활성 독소뿐만 아니라 이들의 단편 및/또는 변이체를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 예시적인 세포독성 작용제는 항미소관 작용제, 백금 배위 복합체, 알킬화제, 항생제, 국소이성화효소 II 저해제, 대사길항물질, 국소이성화효소 I 저해제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 저해제, 비-수용체 티로신 키나아제 혈관형성 저해제, 면역치료제, 친아포토시스성 작용제, LDH-A의 저해제, 지방산 생합성의 저해제, 세포 주기 신호전달 저해제, HDAC 저해제, 프로테아좀 저해제, 그리고 암 물질대사의 저해제에서 선택될 수 있다. 일 경우에서, 상기 세포독성제는 백금계 화학요법제(예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴)이다. 일 경우에서, 상기 세포독성제는 EGFR의 길항제, 예컨대, N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민(예컨대, 에를로티닙)이다. 일 경우에서, 상기 세포독성제는 RAF 억제제, 예컨대, BRAF 및/또는 CRAF 억제제이다. 일 경우에서, 상기 RAF 저해제는 베무라페닙이다. 일 경우에서, 상기 세포독성 작용제는 PI3K 저해제이다.

[0149] 용어 “PD-1 축 결합 길항제”는 PD-1 신호전달 축에서 신호전달로부터 발생하는 T 세포 기능장애를 제거하기 위해 - 결과적으로 T 세포 기능(예컨대, 증식, 사이토킨 생산, 표적 세포 사멸)을 복원하거나 또는 증강하기 위해, PD-1 축 결합 파트너의 이의 결합 파트너 중 어느 하나 또는 그 이상과의 상호작용을 저해하는 분자를 지칭한다. 본원에서 이용된 바와 같이, PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제 및 PD-L2 결합 길항제를 포함한다.

[0150] 용어 "PD-1 결합 길항제"는 PD-1과 이의 하나 또는 그 이상의 결합 짝, 이를 테면 PD-L1, PD-L2와의 상호작용으로 인하여 신호전달을 감소, 차단, 억제, 소멸 또는 간섭하는 분자를 지칭한다. 일부 구현예들에서, PD-1 결합 길항제는 결합 파트너 중 하나 또는 그 이상에 대한 PD-1의 결합을 저해하는 분자이다. 특정 양태에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-1이 PD-L1 및/또는 PD-L2에 결합하는 것을 억제한다. 예를 들면, PD-1 결합 길항제들은 PD-1과 PD-L1 및/또는 PD-L2와의 상호작용으로 인하여 생성되는 신호 전달을 감소, 차단, 억제, 소멸 또는 간섭하는 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 단편들, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 기타 분자를 포함한다. 일 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 기능장애성 T 세포를 더 적게 기능장애성이 되도록 만들기 위해(예컨대, 항원 인식에 대한 효과 반응을 증강하기 위해), PD-1를 통한 T 림프구 매개된 신호전달에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이것을 통해 매개되는 음성 동시자극성 신호를 감소시킨다. 일부 구현예들에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체이다. 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 MDX-1106(니볼루맵)이다. 다른 특정한 양태에서, PD-1 결합 길항제는 펙브롤리주맵(이전 램브롤리주맵(MK-3475))이다. 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 AMP-224이다. 일부 구현예들에서, PD-1 결합 길항제는 MDX-1106이다. 일부 구현예들에서, PD-1 결합 길항제는 MK-3475이다. 일부 구현예들에서, PD-1 결합 길항제는 MEDI-0680이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 PDR001(스파르탈리주맵)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 REGN2810(세미플리맵)이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 BGB-108이다. 다른 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 프롤골리맵, 캄렐리주맵, 신틸리맵, 티스렐리주맵, 또는 토리팔리맵이다.

[0151] PD-1 축 결합 길항제의 또 다른 예들에는 세미플리맵, 프롤골리맵, 캄렐리주맵, 신틸리맵, 티스렐리주맵, 토리팔리맵, 도스탈리맵, 레티판리맵, 스파탈리주맵, 사산리맵, 펜폴리맵, CS1003, HLX10, SCT-I10A, SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맵, TQB2450, ZKAB001, LP-002, 짐베렐리맵, 발스틸리맵, 게놀리주맵, BI 754091, 세트렐리맵, YBL-006, BAT1306, HX008, CX-072, IMC-001, KL-A167, 부디갈리맵, CX-188, JTX-4014, 609A, Sym021, LZM009, F520, SG001, APL-502, 코시벨리맵, 로다폴리맵, GS-4224, INCB086550, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, MAX-10181, RC98, BION-004, AM0001, CB201, ENUM 244C8, ENUM 388D4, AUNP-012, STI-1110, ADG104, AK-103, LBL-006, hAb21, AVA-004, PDL-GEX, INCB090244, KD036, KY1003, LYN192, MT-6035, VXM10, YBL-007, ABSK041, GB7003, JS-003, 및 HS-636이 포함된다.

[0152] 용어 “PD-L1 결합 길항제”는 PD-L1과 이의 하나 또는 그 이상의 결합 짝, 이를 테면 PD-1 또는 B7-1과의 상호작용으로 인하여 신호전달을 감소, 차단, 억제, 소멸 또는 간섭하는 분자를 지칭한다. 일부 구현예들에 있어서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 그 결합 짝에 대한 결합을 억제하는 분자다. 특정 양태에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1이 PD-1 및/또는 B7-1에 결합하는 것을 억제한다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 PD-L1 결합 길항제들은 PD-L1과 하나 또는 그 이상의 이의 결합 짝, 이를 테면 PD-1 또는 B7-1과의 상호작용으로 인하여 생성되는 신호 전달을 감소, 차단, 억제, 소멸 또는 간섭하는 항-PD-L1 항체, 이의 항원 결합 단편들, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 기타 분자를 포함한다. 일 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 기능장애성 T 세포를 더 적게 기능장애성이 되도록 만들기 위해(예컨대, 항원 인식에 대한 효과 반응을 증강하기 위해), PD-L1을 통한 T 림프구 매개된 신호전달에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이들을 통해 매개되는 음성 동

시자극성 신호를 감소시킨다. 일부 구현예들에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 특정 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 MPDL3280A로도 공지된 아테졸리주맙이다. 다른 특정한 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 MDX-1105이다. 또 다른 특정한 양태에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736이다.

[0153] 본원에서 사용되는 용어 "아테졸리주맙"은 제약 물질에 대한 국제 일반명(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances; INN) List 112(WHO Drug Information, Vol. 28, No. 4, 2014, p. 488), 또는 CAS 등록 번호 1380723-44-3을 갖는 항-PD-L1 길항제 항체를 지칭한다.

[0154] 용어 "PD-L2 결합 길항제"는 PD-2와 이의 하나 또는 그 이상의 결합 짝, 예를 들어, PD-1과의 상호작용으로 인하여 신호전달을 감소, 차단, 억제, 소멸 또는 간섭하는 분자를 지칭한다. 일부 구현예들에서, PD-L2 결합 길항제는 결합 파트너 중 하나 또는 그 이상에 대한 PD-L2의 결합을 저해하는 분자이다. 특정 양태에서, 상기 PD-L2 결합 길항제는 PD-L2가 PD-1에 결합하는 것을 억제한다. 일부 구현예들에서, PD-L2 길항제는 PD-L2의 이의 결합 파트너 중 하나 또는 그 이상, 예컨대 PD-1과의 상호작용으로부터 발생하는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 저해하거나, 제거하거나 또는 간섭하는 항-PD-L2 항체, 이들의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 올리고펩티드 및 기타 분자를 포함한다. 일 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 기능장애성 T 세포를 더 적게 기능장애성이 되도록 만들기 위해(예컨대, 항원 인식에 대한 효과 반응을 증강하기 위해), PD-L2를 통한 T 림프구 매개된 신호전달에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이것을 통해 매개되는 음성 동시자극성 신호를 감소시킨다. 일부 구현예들에 있어서, PD-L2 결합 길항제는 면역억제제이다.

[0155] "약품 설명서"라는 용어는 치료 제품의 사용에 관한 적응증, 사용법, 투여량, 투여, 병용 요법, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 포함하는 치료 제품의 상용 패키지에 관계적으로 포함된 지침을 지칭하는 데 사용된다.

[0156] III. 치료적 방법

[0157] 본원에서는, 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기(예를 들어, 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기)를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체(예를 들어, 모수네투주맙)를 대상체에게 투여(정맥내 투여)함으로써, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL, 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0158] 또한 본원에서는, 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기(예를 들어, 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기)를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체(예를 들어, 모수네투주맙)를 하나 이상의 대상체에게 투여(정맥내 투여)함으로써, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL, 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)을 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법이 제공된다.

[0159] 일부 경우들에서, 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 50 mg 초과이다. 일부 경우들에서, 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함한다. 일부 경우들에서, 본 발명은 적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3(예를 들어, 모수네투주맙)에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 것을 특징으로 하고, 여기서 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고; 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하며; 그리고 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작다. 본 발명의 방법들 중 임의의 것의 일부 경우들에서, 투약 요법은 사이토카인 방출 증후군의 비율의 감소를 제공한다.

- [0160] 먼저, 투약 요법에 대해 논의하고, 이어서 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체를 논의한다. 이어서, 항체의 다양한 포맷 및 특성뿐만 아니라 개시된 방법에 사용될 수 있는 추가의 치료제가 논의된다.
- [0161] A. 투약 요법
- [0162] 일부 경우들에서, 본 발명은, 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체(예를 들어, 모수네투주맙)를 대상체에게 투여함으로써, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL, 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)을 갖는 대상체(예컨대, 인간 대상체)를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서: (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg(예를 들어, 약 0.02 내지 약 1.8 mg, 약 0.02 내지 약 1.6 mg, 약 0.02 내지 약 1.4 mg, 약 0.02 내지 약 1.2 mg, 약 0.05 내지 약 1.8 mg, 약 0.1 내지 약 1.8 mg, 약 0.4 내지 약 1.8 mg, 약 0.6 내지 약 1.8 mg, 약 0.8 내지 약 1.8 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg; 예를 들어, 약 1 mg)이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg(예를 들어, 약 0.05 내지 약 3.5 mg, 약 0.05 내지 약 3.0 mg, 약 0.05 내지 약 2.5 mg, 약 0.05 내지 약 2.2 mg, 약 0.1 내지 약 3.5 mg, 약 0.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.5 mg, 약 1.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.8 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.0 mg, 약 1.5 내지 약 2.5 mg; 예를 들어, 약 2 mg)이며; 그리고 C1D3은 약 50 mg 초과이며; 그리고 (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함한다.
- [0163] 일부 경우들에서, C1D3은 50 mg 내지 200 mg(예를 들어, 50 mg 내지 175 mg, 50 mg 내지 150 mg, 50 mg 내지 125 mg, 50 mg 내지 100 mg, 50 mg 내지 75 mg, 50 mg 내지 70 mg, 52 mg 내지 100 mg, 52 mg 내지 75 mg, 50 mg 내지 180 mg, 55 mg 내지 150 mg, 55 mg 내지 100 mg, 55 mg 내지 70 mg, 55 mg 내지 65 mg, 58 mg 내지 62 mg; 예를 들어, 약 60 mg)이다. 일부 구현예들에서, C1D3은 약 60 mg이다. 일부 구현예들에서, C1D1은 약 1 mg이며, 그리고/또는 C1D2는 약 2 mg이다. 일부 구현예들에서, C2D1은 C1D3과 양적으로 대략 동일하다.
- [0164] 일부 경우들에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 제1 투약 주기(예를 들어, 21일 투약 주기)의 1일, 8일 및 15일차에 또는 대략 1일, 8일 및 15일차에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예들에서, C2D1은 제2 투약 주기(예를 들어, 21일 또는 28일 투약 주기)의 1일차에 대상체에게 투여된다.
- [0165] 일부 경우들에서, 투약 요법은 제2 투약 주기 이후 1회 이상의 추가 투약 주기를 더 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예들에서, 투약 요법은 제2 투약 주기 이후 6 내지 15회의 추가 투약 주기(예를 들어, 6 내지 10회의 추가 투약 주기(예를 들어, 6회의 추가 투약 주기, 7회의 추가 투약 주기, 8회의 추가 투약 주기, 9회의 추가 투약 주기, 또는 10회의 추가 투약 주기) 또는 11-15회의 추가 투약 주기(예를 들어, 11회의 추가 투약 주기, 12회의 추가 투약 주기, 13회의 추가 투약 주기, 14회의 추가 투약 주기, 또는 15회의 추가 투약 주기)를 포함한다.
- [0166] 일부 구현예들에서, 1회 이상의 추가 투약 주기는 이중특이적 항체(예컨대, 모수네투주맙)의 추가의 단일 용량을 포함한다. 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 각각의 추가 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여된다.
- [0167] 일부 경우들에서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량은 C1D1보다 크고 C1D3 및/또는 C2D1보다 작다. 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량은 C1D3 및/또는 C2D1의 20% 내지 80%(예를 들어, 20% 내지 70%, 20% 내지 60%, 20% 내지 55%, 30% 내지 80%, 30% 내지 70%, 40% 내지 70%, 45% 내지 70%, 40% 내지 60%, 45% 내지 55%, 48% 내지 52%; 예를 들어, 약 50%)이다. 특정 경우들에서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량은 C1D3 및/또는 C2D1의 약 50%이다.
- [0168] 일부 경우들에서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량은 약 30 mg이다.
- [0169] 일부 경우들에서, 본 발명은, 적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체(예를 들어, 모수네투주맙)를 대상체에게 투여(예를 들어, 정맥내 투여)함으로써, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어,

어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL, 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 특징으로 하고, 여기서: (a) 제1 투약 주기는 이종특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg(예를 들어, 약 0.02 내지 약 1.8 mg, 약 0.02 내지 약 1.6 mg, 약 0.02 내지 약 1.4 mg, 약 0.02 내지 약 1.2 mg, 약 0.05 내지 약 1.8 mg, 약 0.1 내지 약 1.8 mg, 약 0.4 내지 약 1.8 mg, 약 0.6 내지 약 1.8 mg, 약 0.8 내지 약 1.8 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg; 예를 들어, 약 1 mg)이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg(예를 들어, 약 0.05 내지 약 3.5 mg, 약 0.05 내지 약 3.0 mg, 약 0.05 내지 약 2.5 mg, 약 0.05 내지 약 2.2 mg, 약 0.1 내지 약 3.5 mg, 약 0.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.5 mg, 약 1.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.8 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.0 mg, 약 1.5 내지 약 2.5 mg; 예를 들어, 약 2 mg)이며; 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고; (b) 제2 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 C1D3과 양적으로 대략 동일하며; 그리고 (c) 제3 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작다. 일부 경우들에서, C1D3 및 C2D1은 각각 20 mg 내지 200 mg(예를 들어, 20 mg 내지 175 mg, 20 mg 내지 150 mg, 20 mg 내지 100 mg, 20 mg 내지 75 mg, 30 mg 내지 175 mg, 40 mg 내지 175 mg, 45 mg 내지 175 mg, 50 mg 내지 175 mg, 30 mg 내지 150 mg, 40 mg 내지 100 mg, 45 mg 내지 75 mg, 50 mg 내지 70 mg, 55 mg 내지 65 mg, 58 mg 내지 62 mg; 예를 들어, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 45 mg, 또는 약 60 mg)이다. 일부 구현예들에서, C1D3 및 C2D1은 각각 약 60 mg이다. 일부 구현예들에서, C3D1은 C2D1의 20% 내지 약 80%(예를 들어, 20% 내지 70%, 20% 내지 60%, 20% 내지 55%, 30% 내지 80%, 30% 내지 70%, 40% 내지 70%, 45% 내지 70%, 40% 내지 60%, 45% 내지 55%, 또는 48% 내지 52%; 예를 들어, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 또는 약 60%)이다. 일부 구현예들에서, C3D1은 C2D1의 약 50%이다. 일부 구현예들에서, C3D1은 약 12 mg 내지 약 48 mg(예를 들어, 약 12 mg 내지 약 42 mg, 약 12 mg 내지 약 36 mg, 약 12 mg 내지 약 30 mg, 약 18 mg 내지 약 48 mg, 약 18 mg 내지 약 42 mg, 약 24 mg 내지 약 42 mg, 약 27 mg 내지 약 42 mg, 약 24 mg 내지 약 36 mg, 약 27 mg 내지 약 33 mg, 약 28 mg 내지 약 32 mg; 예를 들어, 약 24 mg, 약 27 mg, 약 30 mg, 약 33 mg, 또는 약 36 mg)이다. 특정 구현예에서, C3D1은 약 30 mg이다.

[0170] 일부 경우들에서, C3D1은 약 30 mg이다. 일부 구현예들에서, C1D1은 약 1 mg이다. 일부 구현예들에서, C1D2는 약 2 mg이다. 예를 들어, 특정 경우들에서, C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 30 mg이다.

[0171] 일부 경우들에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 제1 투약 주기(예를 들어, 21일 투약 주기)의 1일, 8일 및 15일차에 또는 대략 1일, 8일 및 15일차에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예들에서, C2D1은 제2 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되고, C3D1은 제3 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여된다(예를 들어, 여기서 제2 및 제3 투약 주기는 21일 또는 28일 투약 주기이다).

[0172] 일부 구현예들에서, 본 발명의 투약 요법은 제3 투약 주기 이후 1회 이상의 추가 투약 주기를 더 포함한다. 예를 들어, 일부 경우들에서, 투약 요법은 제3 투약 주기 이후 5 내지 14회의 추가 투약 주기(예를 들어, 5 내지 10회의 추가 투약 주기(예를 들어, 5회의 추가 투약 주기, 6회의 추가 투약 주기, 7회의 추가 투약 주기, 8회의 추가 투약 주기, 9회의 추가 투약 주기, 또는 10회의 추가 투약 주기) 또는 11-14회의 추가 투약 주기(예를 들어, 11회의 추가 투약 주기, 12회의 추가 투약 주기, 13회의 추가 투약 주기, 14회의 추가 투약 주기)를 포함한다.

[0173] 일부 구현예들에서, 1회 이상의 추가 투약 주기는 이종특이적 항체의 추가의 단일 용량을 포함한다. 일부 구현예들에서, 이종특이적 항체의 추가의 단일 용량이 각각의 추가 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예들에서, 이종특이적 항체의 추가의 단일 용량은 양적으로 C3D1과 대략 동일하다.

[0174] 본 발명은 또한, 8회 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이종특이적 항체(예를 들어, 모수네투주맙)를 대상체에게 투여(예를 들어, 정맥내 투여)함으로써, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL, 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는

불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 특징으로 하고, 여기서: (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg(예를 들어, 약 0.02 내지 약 1.8 mg, 약 0.02 내지 약 1.6 mg, 약 0.02 내지 약 1.4 mg, 약 0.02 내지 약 1.2 mg, 약 0.05 내지 약 1.8 mg, 약 0.1 내지 약 1.8 mg, 약 0.4 내지 약 1.8 mg, 약 0.6 내지 약 1.8 mg, 약 0.8 내지 약 1.8 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg; 예를 들어, 약 1 mg)이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg(예를 들어, 약 0.05 내지 약 3.5 mg, 약 0.05 내지 약 3.0 mg, 약 0.05 내지 약 2.5 mg, 약 0.05 내지 약 2.2 mg, 약 0.1 내지 약 3.5 mg, 약 0.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.5 mg, 약 1.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.8 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.0 mg, 약 1.5 내지 약 2.5 mg; 예를 들어, 약 2 mg)이며; 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고; (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 C1D3과 양적으로 대략 동일하고; (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작고; (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고; (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고; (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고; (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고 (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고, 여기서 C3D1-C8D1은 양적으로 대략 동일하다.

[0175] 일부 경우들에서, C1D3 및 C2D1은 각각 20 mg 내지 200 mg(예를 들어, 20 mg 내지 175 mg, 20 mg 내지 150 mg, 20 mg 내지 100 mg, 20 mg 내지 75 mg, 30 mg 내지 175 mg, 40 mg 내지 175 mg, 45 mg 내지 175 mg, 50 mg 내지 175 mg, 30 mg 내지 150 mg, 40 mg 내지 100 mg, 45 mg 내지 75 mg, 50 mg 내지 70 mg, 55 mg 내지 65 mg, 58 mg 내지 62 mg; 예를 들어, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 45 mg, 또는 약 60 mg)이다. 일부 구현예들에서, C1D3 및 C2D1은 각각 약 60 mg이다. 일부 구현예들에서, C3D1은 C2D1의 20% 내지 약 80%(예를 들어, 20% 내지 70%, 20% 내지 60%, 20% 내지 55%, 30% 내지 80%, 30% 내지 70%, 40% 내지 70%, 45% 내지 70%, 40% 내지 60%, 45% 내지 55%, 또는 48% 내지 52%; 예를 들어, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 또는 약 60%)이다. 일부 구현예들에서, C3D1은 C2D1의 약 50%이다. 일부 구현예들에서, C3D1은 약 12 mg 내지 약 48 mg(예를 들어, 약 12 mg 내지 약 42 mg, 약 12 mg 내지 약 36 mg, 약 12 mg 내지 약 30 mg, 약 18 mg 내지 약 48 mg, 약 18 mg 내지 약 42 mg, 약 24 mg 내지 약 42 mg, 약 27 mg 내지 약 42 mg, 약 24 mg 내지 약 36 mg, 약 27 mg 내지 약 33 mg, 약 28 mg 내지 약 32 mg; 예를 들어, 약 24 mg, 약 27 mg, 약 30 mg, 약 33 mg, 또는 약 36 mg)이다. 특정 구현예에서, C3D1은 약 30 mg이다. 일부 구현예들에서, C1D1은 약 1 mg이다. 일부 구현예들에서, C1D2는 약 2 mg이다.

[0176] 일부 경우들에서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 제1 투약 주기의 1일, 8일 및 15일차에 또는 대략 1일, 8일 및 15일차에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예들에서, C2D1-C8D1은 각각 제2-제8 투약 주기의 1일차에 대상체에게 각각 투여된다. 일부 구현예들에서, 투약 주기는 21일 또는 투약 28일 투약 주기이다. 일부 구현예들에서, 투약 요법은 제8 투약 주기 이후 1회 이상의 추가 투약 주기를 포함한다. 일부 구현예들에서, 추가 투약 주기는 21일 투약 주기이다. 일부 구현예들에서, 추가 투약 주기는 28일 투약 주기이다.

[0177] 일부 경우들에서, 1회 이상의 추가 투약 주기는 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량을 포함한다. 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 각각의 추가 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예들에서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량은 양적으로 C3D1-C8D1 중 어느 하나와 대략 동일하다.

[0178] 일부 구현예들에서, 투약 요법은 대상체에게 PD-1 축 결합 길항제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예들에서, PD-1 축 결합 길항제는 약 1100 mg 내지 약 1300 mg(예를 들어, 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 약 1175 mg 내지 약 1225 mg, 약 1190 mg 내지 약 1210 mg; 예를 들어, 1200 mg ± 5 mg, 예를 들어, 1200 ± 2.5 mg, 예를 들어, 1200 ± 1.0 mg, 예를 들어, 1200 ± 0.5 mg; 예를 들어, 약 1200 mg)의 용량으로 투여된다. 특정 구현예들에서, PD-1 축 결합 길항제는 약 1200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예들에서, PD-1 축 결합 길항제는 이중특이적 항체의 투여를 포함하는 제1 투약 주기 이후 각각의 투약 주기의 1일 (± 1일)차에 투여된다. 일부 구현예들에서, PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙이다. 일부 구현예들에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0179] 본 발명은, 8회 이상의 21일 또는 28일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체(예를 들어, 모수네투주맙)를 대상체에게 투여(예를 들어, 정맥내 투여)함으로써, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL, 등급 3b FL), 또는 형질전환된

FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 추가로 제공하고, 여기서: (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고; (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고; (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고; (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고; (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고; (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고; (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고 (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고, 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg이다. 일부 구현예들에서, 제1 투약 주기 이후의 투약 주기는 28일 투약 주기이다.

[0180] 전술된 방법들 중 임의의 것의 일부 경우들에서, 대상체는 CD20-양성 세포 증식성 장애에 대한 사전 전신 요법(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애)에 대한 사전 전신 요법), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL, 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투층 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL)을 받았다. 일부 경우들에서, 대상체는 CD20-양성 세포 증식성 장애에 대한 제1차 전신 요법 및 제2차 전신 요법을 받았다(예를 들어, 본원에 제공된 투약 요법은 제3차 요법일 수 있다). 일부 구현예들에서, 대상체는 임의의 사전 전신 요법 후 24개월 이내에 CD20-양성 세포 증식성 장애의 진행을 나타낸 적이 있다.

[0181] 일부 경우들에서, 사전 전신 요법은 항-CD20 항체(예를 들어, 리툭시맙 또는 오비누투주맙)를 포함한다. 일부 경우들에서, 사전 전신 요법은 화학요법제, 예를 들어, 알킬화제(예를 들어, 벤다무스틴)를 포함한다. 일부 경우들에서, 사전 전신 요법은 레날리도마이드(lenalidomide)를 포함한다. 일부 경우들에서, 사전 전신 요법은 방사선-면역요법(예를 들어, 이브리투모맙 티옥세탄(ibrutinomab tiuxetan))을 포함한다. 일부 경우들에서, 사전 전신 요법은 포스포이노시티드 3-키나아제 억제제(예를 들어, 이델라리십(idelalisib), 알펠리십(alpelisib), 코판리십(copanlisib), 또는 두벨리십(duvelisib))를 포함한다. 일부 경우들에서, 사전 전신 요법은 CAR-T를 포함한다.

[0182] 본 발명은, 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체(예를 들어, 모수네투주맙)를 하나 이상의 대상체에게 투여(정맥내 투여)함으로써, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL 또는 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL)) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)을 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법을 또한 제공하고, 여기서: (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg(예를 들어, 약 0.02 내지 약 1.8 mg, 약 0.02 내지 약 1.6 mg, 약 0.02 내지 약 1.4 mg, 약 0.02 내지 약 1.2 mg, 약 0.05 내지 약 1.8 mg, 약 0.1 내지 약 1.8 mg, 약 0.4 내지 약 1.8 mg, 약 0.6 내지 약 1.8 mg, 약 0.8 내지 약 1.8 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg; 예를 들어, 약 1 mg)이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg(예를 들어, 약 0.05 내지 약 3.5 mg, 약 0.05 내지 약 3.0 mg, 약 0.05 내지 약 2.5 mg, 약 0.05 내지 약 2.2 mg, 약 0.1 내지 약 3.5 mg, 약 0.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.5 mg, 약 1.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.8 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.0 mg, 약 1.5 내지 약 2.5 mg; 예를 들어, 약 2 mg)이며; 그리고 C1D3은 50 mg 초과이며; 그리고 (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함한다.

[0183] 다른 특정 경우들에서, 본 발명은, 적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체(예를 들어, 모수네투주맙)를 하나 이상의 대상체에게 투여(예를 들어, 정맥내 투여)함으로써, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL, 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL))

또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)을 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법을 포함하고, 여기서: (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg(예를 들어, 약 0.02 내지 약 1.8 mg, 약 0.02 내지 약 1.6 mg, 약 0.02 내지 약 1.4 mg, 약 0.02 내지 약 1.2 mg, 약 0.05 내지 약 1.8 mg, 약 0.1 내지 약 1.8 mg, 약 0.4 내지 약 1.8 mg, 약 0.6 내지 약 1.8 mg, 약 0.8 내지 약 1.8 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg; 예를 들어, 약 1 mg)이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg(예를 들어, 약 0.05 내지 약 3.5 mg, 약 0.05 내지 약 3.0 mg, 약 0.05 내지 약 2.5 mg, 약 0.05 내지 약 2.2 mg, 약 0.1 내지 약 3.5 mg, 약 0.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.5 mg, 약 1.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.8 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.0 mg, 약 1.5 내지 약 2.5 mg; 예를 들어, 약 2 mg)이며; 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고; (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 C1D3과 양적으로 대략 동일하며; 그리고 (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작다.

[0184]

본원에서는 또한, 8회 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 하나 이상의 대상체에게 투여함으로써, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL, 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)을 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서: (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg(예를 들어, 약 0.02 내지 약 1.8 mg, 약 0.02 내지 약 1.6 mg, 약 0.02 내지 약 1.4 mg, 약 0.02 내지 약 1.2 mg, 약 0.05 내지 약 1.8 mg, 약 0.1 내지 약 1.8 mg, 약 0.4 내지 약 1.8 mg, 약 0.6 내지 약 1.8 mg, 약 0.8 내지 약 1.8 mg, 약 0.5 내지 약 1.5 mg, 약 0.8 내지 약 1.2 mg; 예를 들어, 약 1 mg)이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg(예를 들어, 약 0.05 내지 약 3.5 mg, 약 0.05 내지 약 3.0 mg, 약 0.05 내지 약 2.5 mg, 약 0.05 내지 약 2.2 mg, 약 0.1 내지 약 3.5 mg, 약 0.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.5 mg, 약 1.5 내지 약 3.5 mg, 약 1.8 내지 약 3.5 mg, 약 1.0 내지 약 3.0 mg, 약 1.5 내지 약 2.5 mg; 예를 들어, 약 2 mg)이며; 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고; (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 C1D3과 양적으로 대략 동일하고; (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작고; (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고; (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고; (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고; (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고 (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고, 여기서 C3D1-C8D1은 양적으로 대략 동일하다.

[0185]

본 발명의 방법은 또한 8회 이상의 21일 또는 28일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체(예를 들어, 모수네투주맙)를 하나 이상의 대상체에게 투여(예를 들어, 정맥내 투여)함으로써, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL, 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)을 갖는 대상체 모집단을 치료하는 단계를 포함하고, 여기서: (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고; (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고; (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고; (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고; (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고; (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고; (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고 (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고, 여기서 C3D1-C8D1은 각각

약 30 mg이다. 일부 구현예들에서, 제1 투약 주기 이후의 투약 주기는 28일 투약 주기이다.

[0186] 일부 구현예들에서, 2 이상의 등급을 갖는 사이토카인 방출 증후군(미국 이식 및 세포 치료 학회(ASCT, 2018)에 의해 정의된 바와 같음)의 비율은 약 10% 이하(예를 들어, 약 9% 이하, 약 8% 이하, 약 7% 이하, 약 6% 이하, 약 5% 이하, 약 4% 이하, 약 3% 이하, 약 2% 이하, 약 1% 이하; 예를 들어, 약 0.1% 내지 약 10%, 약 0.5% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 7%, 약 1% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 3%, 또는 약 5% 내지 약 10%; 예를 들어, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 또는 약 0%)이다. 일부 구현예들에서, 2 이상의 등급을 갖는 사이토카인 방출 증후군(ASCT에 의해 정의된 바와 같음)의 비율은 약 5% 이하(예를 들어, 약 4% 이하, 약 3% 이하, 약 2% 이하, 약 1% 이하; 예를 들어, 약 0% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 5%, 약 2% 내지 약 5%, 약 3% 내지 약 5%, 약 4% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 3%, 약 2% 내지 약 5%, 또는 약 0% 내지 약 2%; 예를 들어, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 또는 약 0%)이다. 일부 구현예들에서, 3 이상의 등급을 갖는 사이토카인 방출 증후군(ASCT에 의해 정의된 바와 같음)의 비율은 약 0이다.

[0187] 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것은 사이토카인 방출 증후군(CRS), 예를 들어, 상기 기재된 방법들 중 임의의 것의 개시 후 CRS 사례에 대해 대상체를 모니터링하는 단계를 수반할 수 있다. 현재의 임상 관리는 개별 징후 및 증상을 치료하고, 지지 요법을 제공하고, 고용량 코르티코스테로이드를 사용하여 염증 반응을 완화시키려는 시도에 중점을 둔다. 그러나 이 접근 방식이 항상 성공적인 것은 아니며, 특히 개입이 늦은 경우에는 더욱 그러하다. 본원에 기재된 방법에 의해 사용되는 CRS 등급 기준은 미국 이식 및 세포 요법 학회(ASCT)에 의해 공개되어 경증, 중등도, 중증 또는 생명을 위협하는 CRS를 정의하고 임상 시험에 걸친 보고를 조절하여 CRS의 신속한 인식 및 치료를 가능하게 한다(Lee et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(4): 625-638, 2019). ASCT 기준은 객관적이고, 적용하기 용이하며, CRS의 심각도를 보다 정확하게 분류하도록 의도된다. 이와 같이 개정된 CRS 등급 체계는 아래 표 1과 같다.

[0188] 표 1. CRS 등급 체계

표 1

CRS 매개변수	등급 1	등급 2	등급 3	등급 4
열	온도 $\geq 38^\circ\text{C}$	온도 $\geq 38^\circ\text{C}$	온도 $\geq 38^\circ\text{C}$	온도 $\geq 38^\circ\text{C}$
저혈압	없음	승압제 필요 없음	바소프레신이 있거나 없는 승압제 필요	다수의 승압제 필요(바소프레신 제외)
저산소증	없음	저유량 비강 캐놀러 또는 블로바이(blow-by) 필요	고유량 비강 캐놀러, 안면 마스크, 비호흡기 마스크 또는 벤투리 마스크 필요	양압 필요(예: CPAP, BiPAP, 삽관 및 기계적 환기)

[0190] ASCT = 미국 이식 및 세포 요법 학회; BiPAP = 양단식 양성 기압; CPAP = 연속 양성 기압; CRS = 사이토카인 방출 증후군; CTCAE = 이상 반응에 관한 공통 용어 기준.

[0191] 열은 다른 원인에 기인하지 않는 $\geq 38^\circ\text{C}$ 의 온도로 정의된다. CRS가 있는 대상체에서 토실리주맙 또는 스테로이드와 같은 해열제 또는 항사이토카인 요법을 받는 경우, 후속 CRS 중증도를 등급화하기 위해 열이 더 이상 필요하지 않다. 이 경우, CRS 등급화는 저혈압 및/또는 저산소증에 의해 결정된다.

[0192] CRS 등급은 보다 중증 사건: 다른 원인에 기인하지 않는 저혈압 또는 저산소증에 의해 결정된다. 예를 들어, 39.5°C 의 체온, 1개의 승압제가 필요한 저혈압, 저유량 비강 캐놀러가 필요한 저산소증 환자는 등급 3 CRS로 분류된다.

[0193] 저유량 비강 캐놀러는 $\leq 6\text{L}/\text{분}$ 으로 전달되는 산소로 정의된다. 저유량에는 소아과에서 종종 사용되는 블로바이(blow-by) 산소 전달도 포함된다. 고유량 비강 캐놀러는 $>6\text{L}/\text{분}$ 으로 전달되는 산소로 정의된다.

[0194] CRS는 IFN γ , IL-6 및 TNF- α 수준의 현저한 상승을 포함하여 다양한 사이토카인의 상승과 관련이 있다. 새로운 증거는 IL-6를, 특히 CRS의 중요 중개인자임을 암시한다. IL-6는 다양한 세포 유형에 의해 생성되는 전염증성 다기능 사이토카인으로, T 세포 활성화를 비롯한 다양한 생리적 과정에 관여하는 것으로 나타났다. 자극제에 관계없이, CRS는 높은 IL-6 수준과 연관된다(Nagorsen et al., *Cytokine*, 25(1): 31-5, 2004; Lee et

al., *Blood*. 124(2): 188-95, 2014); Doeseegger et al., *Clin. Transl. Immunology*. 4(7): e39, 2015), 및 IL-6은 CRS를 경험하지 않거나 보다 온화한 CRS(등급 0 내지 3)를 경험하는 대상체와 비교하여 훨씬 더 높은 IL-6 수준을 갖는 등급 4 또는 5 CRS 사례를 경험하는 대상체와 CRS의 중증도와 상관된다(Chen et al., *J. Immunol. Methods*. 434:1-8, 2016).

- [0195] 따라서, 이중-단계 분획화된 용량-증가 투여 요법 동안 대상체에서 관찰된 CRS를 관리하기 위해 IL-6-매개 신호 전달을 억제하는 제제를 사용하여 IL-6의 염증 작용을 차단하는 것은, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애)의 치료에서 T 세포 기능에 부정적인 영향을 미치거나 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체 요법의 효능 또는 임상적 이익을 감소시키는 것으로 예상되지 않는 스테로이드 치료에 대한 대안이다.
- [0196] 토실리주맙(ACTEMRA® / RoACTEMRA®)은 가용성 및 막-결합된 IL-6R에 대해 지시된 재조합, 인간화, 항-인간 단 일클론 항체이고, 이는 IL-6-매개 신호전달을 억제한다(예를 들어, WO 1992/019579 참조, 이는 본원에 그 전체 가 인용된다).
- [0197] 대상체가 이중특이적 항체의 투여 후에 사이토카인 방출 증후군(CRS) 사례를 갖는 경우, 방법은 사례를 관리하 기 위해 유효량의 인터루킨-6 수용체(IL-6R) 길항제(예를 들어, 항-IL-6R 항체, 예를 들어, 토실리주맙(ACTEMRA ® / RoACTEMRA®))를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 경우들에서, 토실리주맙은 약 8 mg/kg의 단일 용량으로서 대상체에게 정맥내 투여된다. 토실리주맙을 대신하여 또는 이와 병용될 수 있는 다른 항-IL-6R 항체에는 사릴루맙, 보바릴리주맙(ALX-0061), SA-237 및 이의 변이체가 포함된다.
- [0198] 대상체가 CRS 사례의 증상을 치료하기 위해 IL-6R 길항제를 투여한 후 24시간 이내에 분해되지 않거나 악화되는 CRS 사례를 갖는 경우, 상기 방법은 CRS 사례를 관리하기 위해 하나 이상의 추가 용량의 IL-6R 길항제(예를 들 어, 항-IL-6R 항체, 예를 들어, 토실리주맙)를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. CRS 사례 가 IL-6R 길항제만을 투여하여 관리되지 않는 경우 대상체에게 코르티코스테로이드, 예컨대, 메틸프레드니솔론 또는 텍사메타손을 투여할 수 있다.
- [0199] CRS 사례의 관리는 CRS의 등급 및 동반질환의 존재에 기초하여 조정될 수 있다. 예를 들어, 대상체에게 이중특 이적 항체의 투여 후 등급 2의 사이토카인 방출 증후군(CRS) 사례(동반질환이 없거나 최소한의 동반질환이 존재 하는)이 발생한 경우, 상기 방법은 이중특이적 항체 치료를 중단하는 동안 등급 2의 CRS 사례의 증상들을 치료 하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 그런 다음, 등급 2의 CRS 사례가 적어도 연속 3일 동안 등급 ≤ 1의 CRS 사례로 해결되는 경우, 상기 방법은 용량을 변경하지 않고 이중특이적 항체 치료를 재개하는 단계를 추가로 포 함할 수 있다. 한편, 등급 2의 CRS 사례가 등급 2의 CRS 사례의 증상을 치료한지 24시간 이내에 해결되지 않거 나 등급 ≥ 3의 CRS 사례로 악화되는 경우, 상기 방법은 등급 2 또는 등급 ≥ 3의 CRS 사례를 관리하기 위해 대 상체에게 유효량의 인터루킨-6 수용체(IL-6R) 길항제(예를 들어, 항-IL-6R 항체, 예를 들어, 토실리주맙 (ACTEMRA® / ROACTEMRA®))를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 경우들에서, 토실리주맙은 약 8 mg/kg의 단일 용량으로서 대상체에게 정맥내 투여된다. 토실리주맙을 대신하여 또는 이와 병용될 수 있는 다른 항-IL-6R 항체에는 사릴루맙, 보바릴리주맙(ALX-0061), SA-237 및 이의 변이체가 포함된다.
- [0200] 이중특이적 항체의 투여 후 광범위한 동반질환의 존재하에 대상체에게 등급 2, 3 또는 4의 CRS 사례가 발생한 경우, 상기 방법은 이중특이적 항체 치료를 중단하는 동안 등급 2의 CRS 사례를 완화하기 위해 당업계에서 이해 되는 방법들, 예컨대, 대상체에게 IL-6R 길항제(예를 들어, 항-IL-6R 항체, 예를 들어, 토실리주맙(ACTEMRA® / ROACTEMRA®))의 제1 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 토실리주맙을 대신하여 또는 이와 병용 될 수 있는 다른 항-IL-6R 항체에는 사릴루맙, 보바릴리주맙(ALX-0061), SA-237 및 이의 변이체가 포함된다. 일부 경우들에서, 상기 방법은 대상체에게 유효량의 코르티코스테로이드, 예컨대, 메틸프레드니솔론 또는 텍사 메타손을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0201] 일부 경우들에서, 본 발명의 방법은 적어도 약 15%(예를 들어, 15% 내지 30%, 15% 내지 40%, 15% 내지 50%, 15% 내지 60%, 15% 내지 75%, 15% 내지 80%, 15% 내지 90%, 15% 내지 100%, 20% 내지 100%, 20% 내지 75%, 20% 내지 50%, 25% 내지 100%, 25% 내지 75%, 25% 내지 50%, 30% 내지 75%, 30% 내지 100%, 또는 30% 내지 50%; 예 를 들어, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 45%)인 완전 반응을 발생시킨다. 일부 구현예들에서, 완전 반응률은 적어도 약 45%(예를 들어, 45% 내지 60%, 45% 내지 70%, 45% 내지 80%, 45% 내지 95%, 45% 내지 100%, 50% 내지 100%, 50% 내지 95%, 또는 50% 내지 75%; 예를 들어, 45%, 50%, 55%, 또는 60 %)이다. 일부 구현예들에서, 객관적 반응률은 적어도 약 60%(예를 들어, 60% 내지 70%, 60% 내지 80%, 60% 내 지 90%, 또는 60% 내지 100%; 예를 들어, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 또는 85%)이다. 일부 구현예들에서, 치료 개시 후 약 20개월에서의 객관적 반응률은 적어도 약 70%(예를 들어, 70% 내지 80%, 70% 내지 90%, 70% 내지

95%, 또는 70% 내지 100%; 예를 들어, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90%)이다. 일부 구현예들에서, 치료 개시 후 약 24개월에서의 객관적 반응률은 적어도 약 70%(예를 들어, 75% 내지 80%, 75% 내지 90%, 75% 내지 95%, 75% 내지 100%, 80% 내지 100%, 또는 90% 내지 100%; 예를 들어, 75%, 80%, 85%, 또는 90%)이다. 일부 구현예들에서, 중간 반응 기간(mDOR)은 적어도 약 12개월(예를 들어, 적어도 약 14개월, 적어도 약 16개월, 또는 적어도 약 18개월; 예를 들어, 12개월 내지 14개월, 12개월 내지 16개월, 12개월 내지 18개월, 또는 12개월 내지 20개월; 예를 들어, 12개월, 14개월, 16개월, 또는 18개월)이다. 일부 구현예들에서, mDOR은 적어도 약 20개월(예를 들어, 적어도 약 22개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 26개월, 적어도 약 28개월, 적어도 약 30개월, 적어도 약 32개월, 적어도 약 34개월, 또는 적어도 약 36개월; 예를 들어, 20개월 내지 24개월, 20개월 내지 30개월, 20개월 내지 36개월, 20개월 내지 48개월, 20개월 내지 60개월, 20개월 내지 72개월, 24개월 내지 36개월, 24개월 내지 48개월, 24개월 내지 60개월, 36개월 내지 48개월, 또는 36개월 내지 60개월; 예를 들어, 20개월, 24개월, 28개월, 32개월, 36개월, 40개월, 48개월, 56개월, 또는 60개월)이다. 일부 구현예들에서, 대상체 모집단은 모집단 내의 12개월 이상의 DOR을 갖는 대상체의 비율을 가지며, 그리고 여기서 모집단 내의 12개월 이상의 DOR을 갖는 대상체의 비율은 약 60% 이상(예를 들어, 60% 내지 70%, 60% 내지 80%, 60% 내지 90%, 또는 60% 내지 100%; 예를 들어, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%)이다.

[0202] 일부 구현예들에서, 대상체 모집단은 이중특이적 항체를 투여한 후에 사이토카인 방출 증후군을 나타내며, 그리고 여기서 대상체 모집단에서의 사이토카인 방출 증후군의 비율은 약 25% 이하(예를 들어, 약 23% 이하, 약 20% 이하, 약 18% 이하, 약 16% 이하, 약 15% 이하, 약 14% 이하, 약 13% 이하, 약 12% 이하, 약 11% 이하, 또는 약 10% 이하; 예를 들어, 약 1% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 25%, 약 15% 내지 약 25%, 약 20% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 15%, 또는 약 1% 내지 약 10%; 예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%)이다. 일부 구현예들에서, 대상체 모집단에서 사이토카인 방출 증후군의 비율은 약 10% 이하(예를 들어, 약 9% 이하, 약 8% 이하, 약 7% 이하, 약 6% 이하, 약 5% 이하, 약 4% 이하, 약 3% 이하, 약 2% 이하, 약 1% 이하; 예를 들어, 약 0.1% 내지 약 10%, 약 0.5% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 7%, 약 1% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 3%, 또는 약 5% 내지 약 10%; 예를 들어, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 또는 약 8%)이다.

[0203] 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 4개월(예를 들어, 적어도 4.5개월, 적어도 5개월, 적어도 5.5개월, 적어도 6개월, 적어도 6.5개월, 적어도 7개월, 적어도 7.5개월, 적어도 8개월, 적어도 8.5개월, 적어도 9.0개월, 적어도 9.5개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 13개월, 적어도 14개월, 적어도 15개월, 적어도 16개월, 적어도 17개월, 적어도 18개월, 적어도 20개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 적어도 36개월, 적어도 42개월, 적어도 48개월, 적어도 54개월, 또는 그 이상; 예를 들어, 약 4개월 내지 약 48개월, 약 4개월 내지 약 36개월, 약 4개월 내지 약 24개월, 약 4개월 내지 약 12개월, 약 4개월 내지 약 10개월; 약 4개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 24개월, 약 12개월 내지 약 24개월, 또는 약 8개월 내지 약 16개월; 약 4.5개월, 약 5개월, 약 5.5개월, 약 6개월, 약 6.5개월, 약 7개월, 약 7.5개월, 약 8개월, 약 8.5개월, 약 9.0개월, 약 9.5개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 20개월, 약 24개월, 약 30개월, 약 36개월, 약 42개월, 약 48개월, 약 54개월, 또는 그 이상)을 초과하는 대상체 모집단의 중간 무진행 생존(median progression-free survival, PFS)을 발생시킨다.

[0204] 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 4개월(예를 들어, 적어도 4.5개월, 적어도 5개월, 적어도 5.5개월, 적어도 6개월, 적어도 6.5개월, 적어도 7개월, 적어도 7.5개월, 적어도 8개월, 적어도 8.5개월, 적어도 9.0개월, 적어도 9.5개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 13개월, 적어도 14개월, 적어도 15개월, 적어도 16개월, 적어도 17개월, 적어도 18개월, 적어도 20개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 적어도 36개월, 적어도 42개월, 적어도 48개월, 적어도 54개월, 또는 그 이상; 예를 들어, 약 4개월 내지 약 48개월, 약 4개월 내지 약 36개월, 약 4개월 내지 약 24개월, 약 4개월 내지 약 12개월, 약 4개월 내지 약 10개월; 약 4개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 24개월, 약 12개월 내지 약 24개월, 또는 약 8개월 내지 약 16개월; 약 4.5개월, 약 5개월, 약 5.5개월, 약 6개월, 약 6.5개월, 약 7개월, 약 7.5개월, 약 8개월, 약 8.5개월, 약 9.0개월, 약 9.5개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 20개월, 약 24개월, 약 30개월, 약 36개월, 약 42개월, 약 48개월, 약 54개월, 또는 그 이상)을 초과하는 FL을 갖는 대상체 모집단의 중간 PFS를 발생시킨다.

[0205] 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 2개월 이상(예를 들어, 적어도 2개월, 적어도 2.5개월, 적어도 3개월, 적어도 3.5개월, 적어도 4개월, 적어도 4.5개월, 적어도 5개월, 적어도 5.5개월, 적어도 6개월, 적어도 6.5개월, 적어도 7개월, 적어도 7.5개월, 적어도 8개월, 적어도 8.5개월, 적어도 9.0개월, 적어도 9.5개월, 적

48개월, 약 54개월, 또는 그 이상)을 초과하는 DLBCL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 DLBCL)을 갖는 대상체 모집단의 중간 OS를 발생시킨다.

[0210] 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 12.5개월(예를 들어, 적어도 13개월, 적어도 14개월, 적어도 14.6개월, 적어도 15개월, 적어도 15.8개월, 적어도 16개월, 적어도 17개월, 적어도 17.3개월, 적어도 18개월, 적어도 20개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 적어도 36개월, 적어도 42개월, 적어도 48개월, 적어도 54개월, 또는 그 이상; 예를 들어, 약 13개월 내지 약 48개월, 약 13개월 내지 약 36개월, 약 13개월 내지 약 24개월, 약 16개월 내지 약 60개월, 약 24개월 내지 약 36개월; 약 12개월 내지 약 24개월, 약 18개월 내지 약 36개월, 약 24개월 내지 약 36개월, 약 24개월 내지 약 48개월; 예를 들어, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 20개월, 약 24개월, 약 30개월, 약 36개월, 약 42개월, 약 48개월, 약 54개월, 또는 그 이상)을 초과하는 DLBCL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 DLBCL)을 갖는 대상체 모집단의 중간 OS를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 14.6개월 초과 DLBCL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 DLBCL)을 갖는 대상체 모집단의 중간 OS를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 15.8개월 초과 DLBCL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 DLBCL)을 갖는 대상체 모집단의 중간 OS를 발생시킨다. 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 17.3개월 초과 DLBCL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 DLBCL)을 갖는 대상체 모집단의 중간 OS를 발생시킨다.

[0211] 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 적어도 약 42%(예를 들어, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 그 이상, 예를 들어, 42% 내지 45%, 45% 내지 50%, 50% 내지 55%, 55% 내지 60%, 60% 내지 65%, 65% 내지 70%, 70% 내지 75%, 또는 그 이상, 예를 들어, 약 42%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 그 이상)의 비율로 대상체 모집단에서 완전 반응(CR)을 발생시킨다.

[0212] 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 적어도 약 50%의 비율로 FL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 FL)을 갖는 대상체 모집단에서 CR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 적어도 약 55%(예를 들어, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 그 이상, 예를 들어, 55% 내지 60%, 60% 내지 65%, 65% 내지 70%, 70% 내지 75%, 또는 그 이상, 예를 들어, 약 42%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 그 이상)의 비율로 FL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 FL)을 갖는 대상체 모집단에서 CR을 발생시킨다.

[0213] 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 적어도 약 20%(예를 들어, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%)의 비율로 DLBCL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 DLBCL)을 갖는 대상체 모집단에서 CR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 적어도 약 42%(예를 들어, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 그 이상, 예를 들어, 42% 내지 45%, 45% 내지 50%, 50% 내지 55%, 55% 내지 60%, 60% 내지 65%, 65% 내지 70%, 70% 내지 75%, 또는 그 이상, 예를 들어, 약 42%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 그 이상)의 비율로 DLBCL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 DLBCL)을 갖는 대상체 모집단에서 CR을 발생시킨다.

[0214] 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 적어도 약 50%(예를 들어, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 그 이상, 예를 들어, 50% 내지 55%, 55% 내지 60%, 60% 내지 65%, 65% 내지 70%, 70% 내지 75%, 또는 그 이상, 예를 들어, 약 42%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 그 이상)의 비율로 DLBCL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 DLBCL)을 갖는 대상체 모집단에서 CR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 적어도 약 55%의 비율로 DLBCL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 DLBCL)을 갖는 대상체 모집단에서 CR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 적어도 약 60%의 비율로 DLBCL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 DLBCL)을 갖는 대상체 모집단에서 CR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 적어도 약 65%의 비율로 DLBCL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 DLBCL)을 갖는 대상체 모집단에서 CR을 발생시킨다. 일부 경우들에서, 본 발명의 투약 요법은 적어도 약 20%의 비율로 DLBCL(예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 DLBCL)을 갖는 대상체 모집단에서 CR을 발생시킨다.

- [0215] B. CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체
- [0216] 본 발명은 CD20-양성 세포 증식성 장애, 예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL, 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL)를 치료하는데 유용한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체(즉, 항-CD20/항-CD3 항체)를 제공한다.
- [0217] 일부 경우들에서, 본 발명은 (a) GYTFTSYNMH(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) AIYPGNGDTSYNQKFKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) VVYYSNSYWFYFDV(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) RASSSVSYMH(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) APSNLAS(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) QQWSFNPT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 추가변 영역(HVR)을 포함하는 제1 결합 도메인을 갖는 항-CD20 균을 포함하는 이중특이적 항체를 제공한다. 일부 경우들에서, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 서열번호 17 내지 서열번호 20의 서열을 각각 포함하는 중쇄 프레임워크 영역 FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및 FR-H4의 적어도 1개(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개), 및/또는 서열번호 21 내지 서열번호 24의 서열을 각각 포함하는 경쇄 프레임워크 영역 FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및 FR-L4의 적어도 1개(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개)를 포함한다. 일부 경우들에서, 이중특이적 항체는 (a) 서열번호 7 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인, 및/또는 (b) 서열번호 8 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인을 포함하는 제1 결합 도메인을 포함하는 항-CD20 균을 포함한다. 이에 따라, 일부 경우들에서, 제1 결합 도메인은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0218] 일부 경우들에서, 본 발명은 (a) NYIYH(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) WIYPGDGNTKYNEKFKG(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) DSYNSYFYDY(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) KSSQSLNRSRTRKNYLA(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) WASTRES(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) TQSFILRT(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 제2 결합 도메인을 갖는 항-CD3 균을 포함하는 이중특이적 항체를 제공한다. 일부 경우들에서, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 서열번호 25 내지 서열번호 28의 서열을 각각 포함하는 중쇄 프레임워크 영역 FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및 FR-H4의 적어도 1개(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개), 및/또는 서열번호 29 내지 서열번호 32의 서열을 각각 포함하는 경쇄 프레임워크 영역 FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및 FR-L4의 적어도 1개(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개)를 포함한다. 일부 경우들에서, 이중특이적 항체는 (a) 서열번호 15 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; (b) 서열번호 16 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 포함한 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함하는 항-CD3 균을 포함한다. 이에 따라, 일부 경우들에서, 제2 결합 도메인은 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0219] 일부 경우들에서, 본 발명은 (1) 항-CD20 균으로서, (a) GYTFTSYNMH(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) AIYPGNGDTSYNQKFKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) VVYYSNSYWFYFDV(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) RASSSVSYMH(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) APSNLAS(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) QQWSFNPT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 제1 결합 도메인을 갖는, 항-CD20 균; 및 (2) 항-CD3 균으로서, (a) NYIYH(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) WIYPGDGNTKYNEKFKG(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) DSYNSYFYDY(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) KSSQSLNRSRTRKNYLA(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e)

WASTRES(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) TQSFILRT(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 제2 결합 도메인을 갖는 항-CD3 군을 포함하는 이중특이적 항체를 제공한다. 일부 경우들에서, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 (1) 서열번호 17 내지 서열번호 20의 서열을 각각 포함하는 중쇄 프레임워크 영역 FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및 FR-H4의 적어도 1개(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개), 및/또는 서열번호 21 내지 서열번호 24의 서열을 각각 포함하는 경쇄 프레임워크 영역 FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및 FR-L4의 적어도 1개(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개), 및 (2) 서열번호 25 내지 서열번호 28의 서열을 각각 포함하는 중쇄 프레임워크 영역 FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및 FR-H4의 적어도 1개(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개), 및/또는 서열번호 29 내지 서열번호 32의 서열을 각각 포함하는 경쇄 프레임워크 영역 FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및 FR-L4의 적어도 1개(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개)를 포함한다. 일부 경우들에서, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 (1) 항-CD20 군으로서, (a) 서열번호 7 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; (b) 서열번호 8 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인을 포함하는 제1 결합 도메인을 포함하는, 항-CD3 군, 및 (2) 서열번호 15 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; (b) 서열번호 16 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함하는 항-CD3 군을 포함한다. 일부 경우들에서, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 (1) 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 제1 결합 도메인, 및 (2) 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함한다.

[0220] 일부 경우들에서, 항체는 제약 물질에 대한 국제 일반명(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances; INN) List 117(WHO Drug Information, Vol. 31, No. 2, 2017, p. 303), 또는 CAS 등록 번호 1905409-39-3을 갖는 모수네투주맵이다. 일부 구현예들에서, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 (1) 항-CD20 군으로서, (a) 서열번호 51 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; (b) 서열번호 52 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인을 포함하는 제1 결합 도메인을 포함하는, 항-CD3 군, 및 (2) 서열번호 53 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; (b) 서열번호 54 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (c) (a)에서와 같은 중쇄 및 (b)에서와 같은 경쇄를 포함하는 제2 결합 도메인을 포함하는 항-CD3 군을 포함한다. 일부 구현예들에서, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 (1) 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 제1 결합 도메인을 포함하는 항-CD20 군, 및 (2) 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 제2 결합 도메인을 포함하는 항-CD3 군을 포함한다.

[0221] 모수네투주맵의 아미노산 서열을 하기의 표 2에 제공한다.

[0222] 표 2. 모수네투주맵의 서열 ID

표 2

[0223]

서열 ID(모수네투주맵)			
CD3 군		CD20 군	
서열 식별번호:	상세 설명	서열 식별번호:	상세 설명
9	CD3 HVR-H1	1	CD20 HVR-H1
10	CD3 HVR-H2	2	CD20 HVR-H2
11	CD3 HVR-H3	3	CD20 HVR-H3

12	CD3 HVR-L1	4	CD20 HVR-L1
13	CD3 HVR-L2	5	CD20 HVR-L2
14	CD3 HVR-L3	6	CD20 HVR-L3
15	CD3 VH	7	CD20 VH
16	CD3 VL	8	CD20 VL
53	CD3 중쇄	51	CD20 중쇄
54	CD3 경쇄	52	CD20 경쇄

[0224] 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는, 예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호에 기재된 바와 같은 제조방법 및 조성물을 사용하여 생산될 수 있다.

[0225] 일부 경우들에서, 상기 기재된 구현예들 중 임의의 것에 따른 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 하기 섹션 C에 기재된 바와 같이, 상기 특징들을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다.

[0226] C. 항체 형식 및 속성

[0227] 본원에 기재된 방법은 상기 기재된 임의의 항체를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 항체는 하기 기재된 바와 같은 임의의 특징을 단독으로 또는 조합하여 포함한다.

[0228] 1. 항체 친화성

[0229] 특정 경우들에서, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들어, 10^{-8} M 이하, 예를 들어, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들어, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수(K_D)를 갖는다.

[0230] 일 경우에서, K_D 는 방사표지된 항원 결합 분석(RIA)에 의해 측정된다. 일 경우에서, RIA는 관심 항체의 Fab 형태 및 이의 항원을 이용하여 실시된다. 예를 들어, 항원에 대한 Fab의 용해 결합 친화성은 표지화되지 않은 항원의 적정 연속의 존재하에 Fab를 최소 농도의 (^{125}I) 표지된 항원과 평형시키고, 이후 결합된 항원을 항 Fab 항체 코팅된 플레이트로 포획함으로써 측정된다 (예컨대, Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999)을 참조). 분석 조건을 설정하기 위해 MICROTITER® 다중 웰 플레이트 (Thermo Scientific)를 50mM 탄산나트륨(pH 9.6) 중 5 $\mu\text{g/ml}$ 의 포획 항-Fab 항체(Cappel Labs)로 밤새 코팅한 다음, PBS 중 2%(w/v) 소 혈청 알부민으로 실온 (약 23 ° C)에서 2 내지 5시간 동안 차단시켰다. 비흡착제 플레이트(농크(Nunc) #269620)에서, 100 pM 또는 26 pM [^{125}I] 항원은 관심이 되는 Fab의 연속 희석으로 혼합한다(예컨대, Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)의 항-VEGF 항체인 Fab-12의 평가와 일치함). 관심 Fab는 그 다음 하룻밤 동안 배양되고; 그러나, 평형에 확실하게 이를 수 있도록 더 오랜 기간(예로써, 약 65 시간) 동안 배양이 지속될 수 있다. 그 이후, 상기 혼합물은 실온 배양 (예로써, 1 시간 동안)을 위하여 포획 플레이트로 이전된다. 용액은 이후, 제거되고, 그리고 평판이 PBS에서 0.1% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20®)으로 8회 세척된다. 평판이 건조될 때, 150 μL /웰의 신틸란트(MICROSCINT-20™; Packard)가 첨가되고, 그리고 이들 평판은 TOPCOUNT™ 감마 계수기(Packard)에서 10분 동안 계수된다. 경쟁적 결합 검정에 사용하기 위하여 최대 결합의 20% 이하를 제공하는 각 Fab 농도가 선택된다.

[0231] 다른 경우에 따르면, K_D 는 비아코어(BIACORE)® 표면 플라즈몬 공명 검정을 사용하여 측정된다. 예를 들어, 비아코어®-2000 또는 비아코어®-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 이용한 검정이 ~10 반응 단위(RU)에서 고정된 항원 CM5 칩으로 25 ° C에서 실시된다. 일 경우에서, 카르복시메틸화된 텍스트란 바이오센서 칩(CM5, 비아코어)은 공급업체의 지침에 따라 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 염산염(EDC) 및 N-히드록시숙신아미드(NHS)로 활성화된다. 항원은 10 mM 아세트산 나트륨, pH 4.8을 이용하여 5 $\mu\text{g/ml}$ (~0.2 μM)으로 희석시킨 후, 5 μl /분의 유속으로 주사하여 결합된 단백질의 대략 10 반응 단위(RU)를 달성한다. 항원 주사 후, 1 M 에탄올아민을 주사하여 반응하지 않은 기를 차단한다. 동역학 계측을 위해, Fab의 2배 연속 희석액(0.78 nM 내지 500 nM)이 거의 25 μl /분의 유속에서 25°C에서 0.05% 폴리소르베이트 20(TWEEN-20®) 계면활성제를 포함하는 PBS(PBST)에 주입된다. 연관 속도(k_{on}) 및 해리 속도(k_{off})는 연관 및 해리 센서그램을 동시에 적합시킴으로써 단순한 1 대 1 랭뮤어 결합 모형(비아코어® 평가 소프트웨어 버전 3.2)을 이용하여 계산된다. 평형 해리 상수(K_D)는 비율 k_{off}/k_{on} 로 계산된다. 예를 들어, 문헌[Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881

(1999)를 참조한다. 온 레이트가 상기 표면 플라즈몬 공명 검정에 의해 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 를 초과하면, 온 레이트는 분광계, 예컨대 정지-유동 구비된 분광광도계(Aviv Instruments) 또는 교반 큐벳이 달린 8000-시리즈 SLM-AMINCO™ 분광광도계(ThermoSpectronic)에서 측정될 때 증가하는 농도의 항원의 존재에서 PBS, pH 7.2에서, 20 nM 항-항원 항체(Fab 형태)의 25° C에서 형광 방출 강도(여기 = 295 nm; 방출 = 340 nm, 16 nm 대역)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광 퀀칭 기술을 이용함으로써 결정될 수 있다.

[0232] 2. 항체 단편

[0233] 특정 경우들에서, 본원에 제공된 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 및 scFv 단편, 및 하기 기재된 기타 단편들을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 항체 단편을 검토하려면, Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)를 참조한다. scFv 단편들의 검토는 예로써, Pluckthün, in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994); WO 93/16185; 그리고 미국 특허 제 5,571,894 및 5,587,458을 또한 참고한다. 구조 수용체(salvage receptor) 결합 에피토프 잔기를 포함하고 생체내 반감기가 증가된 Fab 및 F(ab')₂ 단편에 대한 논의는 미국 특허 제5,869,046을 참조하라.

[0234] 디아바디는 2가 또는 이중 특이성일 수 있는 2개의 항원 결합 부위가 있는 항체 단편이다. 예를 들어, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)를 참조한다. 트리아바디 및 테트라바디가 또한 Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)를 참조한다.

[0235] 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 경우들에서, 단일 도메인 항체는 인간 단일 도메인 항체이다(도만티스(Domantis, Inc.), 매사추세츠 월섬 소재; 예컨대, 미국 특허 제6,248,516 B1호를 참조).

[0236] 항체 단편은 다양한 기술에 의해 제조될 수 있으며, 이에는 손상되지 않은 항체의 단백질분해 절단뿐만 아니라, 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 재조합 숙주 세포(가령, 대장균 (*E. coli*) 또는 파지)에 의해 생산된 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0237] 3. 키메라 및 인간화 항체

[0238] 특정 경우들에서, 본원에 제공된 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 키메라 항체이다. 특정 키메라 항체는, 예컨대, 미국 특허 제4,816,567호; 및 Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)에 기재되어 있다. 일 예에서, 키메라 항체는 비인간 가변 영역(예를 들어, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼 또는 비인간 영장류, 예컨대, 원숭이로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가 예에서, 키메라 항체는 분류 또는 하위분류가 모 항체의 분류로부터 변화되어 있는 “분류 전환된” 항체이다. 키메라 항체는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0239] 특정 경우들에서, 키메라 항체는 인간화 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 비-인간 모 항체의 특이성 및 친화도를 유지하면서 인간에 대한 면역원성을 감소시키기 위해 인간화된다. 일반적으로, 인간화된 항체는 하나 또는 그 이상의 가변적 도메인을 포함하는데, HVR들, 예를 들어, CDR들, (또는 이의 부분들)는 비-인간 항체로부터 유도되고, FRs (또는 이의 부분들)은 인간 항체 서열로부터 유도된다. 인간화 항체는 선택적으로 인간 불변 영역의 적어도 일부를 또한 포함할 것이다. 일부 경우들에서, 인간화된 항체에서 일부 FR 잔기는 비인간 항체(예컨대, HVR 잔기가 유도된 항체)의 대응 잔기로 대체되어, 예컨대, 항체 특이성 또는 친화도가 복원 또는 개선된다.

[0240] 인간화 항체 및 이의 제조 방법은, 예컨대 Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)에서 검토되고, 예컨대 Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); Queen et al., *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989); 미국 특허 제5,821,337호, 7,527,791호, 6,982,321호, 및 7,087,409호; Kashmiri et al., *Methods* 36:25-34 (2005) (특이성 결정 영역(SDR) 이식을 기재함); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (“표면 노출 잔기 변형(resurfacing)” 을 기재함); Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005) (“FR 셔플링(shuffling)” 을 기재함); 및 Osbourn et al., *Methods* 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000)(FR 셔플링에 대한 “유도된 선택” 접근법을 기재함)에 추가로 기재되어 있다.

[0241] 인간화를 위해 사용할 수 있는 인간 프레임워크 영역은 하기를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다: “최적 및

춤(best-fit)" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역(예컨대, Sims et al., *J. Immunol.* 151:2296 (1993)을 참조); 특정 하위군의 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 영역(예컨대, Carter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); 및 Presta et al., *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)을 참조); 인간 성숙(체세포적으로 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역(예컨대, Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)을 참조); 및 FR 라이브러리 선별로부터 유래된 프레임워크 영역(예컨대, Baca et al., *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok et al., *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)을 참조).

[0242] 4. 인간 항체

[0243] 특정 경우들에서, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 해당 분야에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)에 일반적으로 기재되어 있다.

[0244] 인간 항체는 항원 공격에 반응하여 온전한 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 온전한 항체를 생산하도록 변형된 형질전환 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 이러한 동물은 일반적으로 내인성 면역글로불린 유전자좌를 대체하는, 또는 염색체외에 존재하거나 동물의 염색체에 무작위로 통합된, 인간 면역글로불린 유전자좌의 전체 또는 일부를 포함한다. 이러한 유전자삽입 마우스에서 상기 내인성 면역글로불린 좌위는 일반적으로 비활성화 되어 있다. 형질전환 동물로부터 인간 항체를 수득하는 방법을 검토하려면, Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)를 참조한다. 또한, 예컨대, 미국 특허 제6,075,181호 및 6,150,584호에서는 제노마우스(XENOMOUSE)TM 기술을 설명하고; 미국 특허 제5,770,429호에서는 휴맵(HuMab)[®] 기술을 설명하고; 미국 특허 제7,041,870호에서는 K-M 마우스(MOUSE)[®] 기술을 설명하고, 그리고 미국 공개특허출원 US 2007/0061900에서는 벨로시마우스(VelociMouse)[®] 기술을 설명한다. 이러한 동물에 의해 생성된 손상되지 않은 항체로부터 얻은 인간 가변 영역은 예를 들어, 상이한 인간 불변 영역과 결합시킴으로써 추가로 변형될 수 있다.

[0245] 인간 항체는 하이브리도마 기반 방법으로도 만들 수 있다. 인간 단클론 항체를 만들기 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 설명된 바 있다. (예컨대, Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)을 참조한다.) 인간 B 세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체가 또한 Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)에 기재된다. 추가적인 방법에는, 예를 들어, 미국 특허 제 7,189,826 (하이브리도마 세포주로부터 단클론 인간 IgM 항체의 생산 설명) 및 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (인간-인간 하이브리도마 설명)에 기재된 방법들이 포함된다. 인간 하이브리도마 기술(Trioma 기술)은 또한 Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)에 기재되어 있다.

[0246] 인간 항체는 또한 인간 유래 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선별된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리함으로써 생성될 수 있다. 그런 다음 이러한 가변 도메인 서열은 원하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선별하기 위한 기술은 아래에서 설명된다.

[0247] 5. 라이브러리 유래 항체

[0248] 본 발명의 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 목적하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대해 조합 라이브러리를 선별함으로써 단리될 수 있다. 예를 들어, 파지 디스플레이 라이브러리들을 생성하고 이러한 라이브러리들을 원하는 결합 특성을 갖는 항체에 대해 스크리닝하기 위한 다양한 방법이 해당 분야에 공지되어 있다. 이러한 방법은, 예컨대 Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O' Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)에서 검토되고, 예컨대, McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004)에 추가로 기재된다.

[0249] 특정 파지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자 레퍼토리는 중합효소 연쇄 반응(PCR)에 의해 별도로 클로닝되고 파지 라이브러리에서 무작위로 재조합되며, 이는 Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455

(1994)에 기재된 항원-결합 파아지에 대해 선별된다. 파지는 일반적으로 항체 단편들을 단일 사슬 Fv(scFv) 단편 또는 Fab 단편으로 표시한다. 면역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 제작할 필요없이 면역원에 대한 고-친화도 항체를 제공한다. 대안적으로, 원형 레퍼토리는 Griffiths et al., *EMBO J*, 12: 725-734 (1993)에 기재된 바와 같이 임의의 면역화 없이 광범위한 비-자기 및 자가-항원에 대한 단일 항체 공급원을 제공하기 위해 클로닝(예를 들어, 인간으로부터)될 수 있다. 최종적으로, 원형 라이브러리는 또한 Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)에 기재된 바와 같이 줄기 세포로부터 재배열되지 않은 V-유전자 분절을 클로닝하고, 무작위 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용하여 고도로 가변성인 CDR3 영역을 코딩하고 시험관내에서 재배열을 달성함으로써 합성적으로 제조할 수 있다. 인간 항체 파지 라이브러리를 기재하는 특허 공보는, 예를 들어: 미국 특허 제5,750,373호, 및 미국 특허 공보 제2005/0079574호, 제2005/0119455호, 제2005/0266000호, 제2007/0117126호, 제2007/0160598호, 제2007/0237764호, 제2007/0292936호, 및 제2009/0002360호를 포함한다.

[0250] 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체 또는 항체 단편은 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편인 것으로 고려된다.

[0251] 6. 항체 변이체

[0252] 특정 경우들에서, 본 발명의 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 본원에 상세히 기재된 바와 같이, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 원하는 구조적 및 기능적 특성에 기초하여 최적화될 수 있다. 예를 들면, 항체의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 성질들을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체들은 상기 항체를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열 내부에 적절한 변형을 도입시킴으로써, 또는 펩티드 합성에 의해 만들어질 수 있다. 이러한 변형은, 예를 들면, 항체의 아미노산 서열 내의 잔기의 결실, 및/또는 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 만일 최종 구조체가 바람직한 특징, 예를 들어, 항원-결합을 보유한다면, 최종 구조체에 달성하기 위한 임의의 결실, 삽입, 및 치환의 조합이 이루어질 수 있다.

[0253] a. 치환, 삽입, 및 결실 변이체

[0254] 특정 경우들에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항-CD20/항-CD3 이중특이적 변이체가 제공된다. 치환 돌연변이유발에 대한 관심 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환들을 표 3에서 “바람직한 치환”이라는 제목으로 나타낸다. 더 많은 실질적인 변화가 표 3의 “예시적 치환”이라는 제목하에 제시되며, 이는 아미노산 측쇄 분류를 참조하여 이하에서 추가로 설명된다. 아미노산 치환들은 바람직한 활성, 예를 들면, 유지된/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대하여 스크리닝된 관심대상 항체 및 산물 안으로 도입될 수 있다.

[0255] 표 3. 예시적이고 바람직한 아미노산 치환

표 3

원래 잔기	예시적 치환	바람직한 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신	Leu
Leu (L)	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr

Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

- [0257] 아미노산은 다음과 같이 공통적인 측쇄 성질들에 따라 그룹화될 수 있다:
- [0258] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- [0259] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- [0260] (3) 산성: Asp, Glu;
- [0261] (4) 염기성: His, Lys, Arg;
- [0262] (5) 측쇄 방향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro;
- [0263] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [0264] 비-보존적 치환은 이들 분류들 중 하나의 구성원을 또 다른 분류로 바꾸게 될 것이다.
- [0265] 치환 변이체의 한 유형은 부모 항체(예를 들어, 인간화 또는 인간 항체)의 하나 이상의 초가변 영역 잔기를 치환하는 것을 포함한다. 일반적으로, 추가 연구를 위하여 선별된 생성된 변이체(들)은 모 항체와 비교하였을 때, 특정 생물학적 성질들 (예컨대, 증가된 친화도, 감소된 면역원성)의 변형(예컨대, 개선)을 가지거나 및/또는 모 항체의 특정 생물학적 성질들을 실질적으로 보유할 것이다. 예시적인 치환 변이체는 친화도 성숙 항체이며, 이는 예를 들어 본원에 기재된 것과 같은 파지 디스플레이 기반 친화도 성숙 기술을 사용하여 편리하게 생성될 수 있다. 간략하게 설명하자면, 하나 또는 그 이상의 HVR 잔기는 돌연변이되며, 변이체 항체는 파지 상에서 디스플레이되며, 그리고 특정 생물학적 활성 (예를 들어, 결합 친화도)에 대하여 스크리닝된다.
- [0266] 예를 들어, 항체 친화도를 개선하기 위해 HVR에서 변경 (예를 들어, 치환)이 이루어질 수 있다. 상기 변경은 HVR "핫스팟," 즉, 체세포 성숙 과정 동안 높은 빈도로 돌연변이하는 코돈에 의해 부호화된 잔기(예컨대, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), 및/또는 항원과 접촉하는 잔기에서 이루어질 수 있으며, 이때 생성된 변이체 VH 또는 VL가 결합 친화도에 대하여 시험된다. 제2 라이브러리를 구축하고, 재선별함에 의한 친화도 성숙은, 예컨대, Hoogenboom et al., in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O' Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))에서 설명되어 있다. 친화도 성숙의 일부 경우들에서, 다양성은 다양한 방법들 중 임의의 방법에 의해 성숙을 위해 선택된 가변 유전자들에 도입된다(예컨대, 오류 발생(error-prone) PCR, 사슬 셔플링, 또는 올리고뉴클레오티드 지시된 돌연변이생성). 이어서 제2 라이브러리가 생성된다. 그런 다음 라이브러리를 스크리닝하여 원하는 친화도를 가진 항체 변이체를 식별한다. 다양성을 도입하는 또다른 방법은 HVR-지시된 접근법을 포함하는데, 이때 몇개 HVR 잔기 (예를 들어, 한번에 4-6개 잔기)가 무작위화된다. 항원 결합에 관여하는 HVR 잔기는 예를 들어, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 사용하여 구체적으로 식별될 수 있다. 특히 CDR-H3 및 CDR-L3이 표적이 되는 경우가 많다.
- [0267] 특정 예들에 있어서, 치환, 삽입, 또는 결손은 이러한 변경으로 이 항체가 항원에 결합하는 능력이 실질적으로 감소되지 않는 한, 하나 또는 그 이상의 HVR들에 발생할 수 있다. 예를 들어, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변경(예를 들어, 본원에 제공된 보존적 치환)이 HVR에서 이루어질 수 있다. 이러한 변경은 예를 들어, HVR들의 항원 접촉 잔기의 외부에 있을 수 있다. 상기에서 제시된 변이체 VH 및 VL의 특정 예들에 있어서, 각 HVR은 변경되지 않거나, 또는 1, 2 또는 3개 이상의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0268] 돌연변이유발을 위해 표적화될 수 있는 항체의 잔기 또는 영역을 식별하는데 유용한 방법은 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 지칭되며, Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085에 기재되어 있다. 이 방법에서, 잔기 또는 표적 잔기들의 군(예컨대, 하전된 잔기, 예컨대, Arg, Asp, His, Lys, 및 Glu)이 식별되고, 중성 또는 음으로 하전된 아미노산(예컨대, 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 대체되어, 항원과 항체의 상호작용이 영향을 받았는지를 판단한다. 초기 치환에 대한 기능적 민감성을 나타내는 아미노산 위치에 추가 치환이 도입될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 항원-항체 복합체의 결정 구조를 사용하여 항체와 항원 사이의 접촉점을 식별한다. 이러한 접촉 잔기 및 인접 잔기는 치환 후보로서 표적화되거나 제거될 수 있다. 변이체들이 원하는 성질을 포함하는지 여부를 결정하기 위해 이들을 스크리닝할 수 있다.
- [0269] 아미노산 서열 삽입은 1개 잔기에서 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩티드에 이르는 길이 범위의 아미노-

및/또는 카르복실-말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소 (예를 들면, ADEPT의 경우) 또는 폴리펩티드에 대한 항체의 N 또는 C 말단에 융합을 포함한다.

[0270] b. 당화 변이체

[0271] 특정 경우들에서, 본 발명의 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 항체가 당화되는 정도를 증가 또는 감소시키도록 변경 될 수 있다. 본 발명의 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체의 당화 부위의 추가 또는 결실은 하나 또는 그 이상의 당화 부위가 만들어지거나 또는 제거되도록 아미노산 서열을 변경시킴으로써 편의상 실행될 수 있다.

[0272] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 이에 부착된 탄수화물이 변경될 수 있다. 포유류 세포들에 의해 만들어지는 천연 항체는 Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 N-연결부에 의해 일반적으로 부착된 분지화된, 이촉각성 (biantennary) 올리고사카라이드를 전형적으로 포함한다. 예를 들어, Wright et al., *TIBTECH* 15:26-32 (1997)을 참조한다. 상기 올리고사카라이드는 다양한 탄수화물, 예로써, 만노스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토스, 및 시알산, 뿐만 아니라 상기 바이안테너리 올리고사카라이드 구조의 "스텝(stem)"에 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 일부 경우들에서, 특정한 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 생성하기 위해 본 발명의 항체의 올리고당의 변형이 이루어진다.

[0273] 일 경우에서, Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 없는 탄수화물 구조를 갖는 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체 변이체가 제공된다. 예를 들어, 이러한 항체에서 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%가 될 수 있다. 푸코스의 양은 예를 들면, WO 2008/077546에서 설명된 바와 같이, MALDI-TOF 질량 분광분석법에 의해 측정될 때, Asn 297에 부착된 모든 당구조의 총합 (예를 들면, 복합체, 하이브리드 및 높은 만노오스 구조)에 비하여, Asn297에서 당 사슬 내에 푸코오스의 평균량을 계산함으로써 결정된다. Asn297은 Fc 영역에서 대략 위치 297 (Fc 영역 잔기의 EU 넘버링)에 위치한 아스파라긴 잔기를 지칭하지만; Asn297은 항체에서 소수의 서열 변이로 인하여 위치 297의 상류 또는 하류의 약 ± 3의 아미노산, 예를 들어, 위치 294와 300 사이에 또한 위치할 수 있다. 이러한 푸코실화는 개선된 ADCC 기능을 보유할 수 있다. 예를 들어, 미국 공개 공보 제2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)을 참조한다. "탈푸코실화" 또는 "푸코스-결핍" 항체 변이체들과 관련된 문헌들의 예는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al., *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al., *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). 탈푸코실화된 항체를 생성할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포(Ripka et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); 미국 특허 출원 제 US 2003/0157108 A1호, Presta, L; 및 WO 2004/056312 A1, Adams et al., 특허 실시예 11), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실전달효소 유전자, *FUT8*, 녹아웃 CHO 세포(예컨대, Yamane-Ohnuki et al., *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); 및 WO 2003/085107을 참조).

[0274] 상기 내용을 고려할 때, 일부 경우들에서, 본 발명의 방법은 비당화 부위 돌연변이를 포함하는 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체 변이체를 분획화된 용량-증가 투약 요법과 관련하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 비당화 부위 돌연변이는 항체의 효과기 기능을 감소시킨다. 일부 경우들에서, 비당화 부위 돌연변이는 치환 돌연변이다. 일부 경우들에서, 항체는 작동체 기능을 감소시키는, Fc 영역의 치환 돌연변이를 포함한다. 일부 경우들에서, 치환 돌연변이는 아미노산 잔기 N297, L234, L235, 및/또는 D265(EU 넘버링)에 존재한다. 일부 경우들에서, 치환 돌연변이는 N297G, N297A, L234A, L235A, D265A, 및 P329G로 구성된 군에서 선택된다. 일부 경우들에서, 치환 돌연변이는 아미노산 잔기 N297에 존재한다. 바람직한 경우에서, 치환 돌연변이는 N297A이다.

[0275] 일부 구현예들에서, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체의 항-CD20 군은 T366W 및 N297G 치환 돌연변이(EU 넘버링)를 추가로 포함한다. 일부 구현예들에서, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체의 항-CD20 군은 T366S, L368A, Y407V, 및 N297G 치환 돌연변이(EU 넘버링)를 추가로 포함한다. 일부 구현예들에서, (a) 항-CD20 군은 T366W 및 N297G 치환 돌연변이를 추가로 포함하고, (b) 항-CD3 군은 T366S, L368A, Y407V 및 N297G 치환 돌연변이(EU 넘버링)를 추가로 포함한다.

[0276] 예컨대, 항체의 Fc 영역의 이촉각성 올리고사카라이드가 GlcNAc에 의해 양분되어 있는, 양분된 올리고사카라이

드를 가진 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체 변이체들이 추가로 제공된다. 이러한 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이러한 변이체들의 예들은 예를 들어, WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); 미국 특허 제6,602,684 (Umana et al.); 그리고 미국 2005/0123546 (Umana et al.)에 기재되어 있다. Fc 영역에 부착된 올리고당에 최소한 한 개의 갈락토스 잔기를 가진 항체 변이체들이 또한 제공된다. 이러한 항체 변이체들은 개선된 CDC 기능을 보유할 수 있다. 이러한 항체 변이체들은 예로써, WO 1997/30087 (Patel 외.); WO 1998/58964 (Raju, S.); 그리고 WO 1999/22764 (Raju, S.)에서 설명된다.

[0277] c. Fc 영역 변이체

[0278] 특정 경우들에서, 하나 이상의 아미노산 변형이 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체의 Fc 영역 내로 도입되어 Fc 영역 변이체를 생성할 수 있다(예를 들어, US 2012/0251531을 참조). 상기 Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형(예컨대, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열(예컨대, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)를 포함할 수 있다.

[0279] 특정 경우들에서, 본 발명은 모든 효과기 기능이 아닌 일부를 보유하는 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체 변이체를 고려하는데, 이는 생체내에서 항체의 반감기가 중요하지만 또한 특정 효과기 기능(가령, 보체 및 ADCC)이 불필요하거나 유해한 응용분야에 있어서 바람직한 후보가 되게 한다. CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확증하기 위해 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정이 수행될 수 있다. 예를 들면, 항체가 Fc γ R 결합을 결여(따라서, ADCC 활성을 아마도 결여)하지만, FcRn 결합 능력을 유지하도록 담보하기 위해, Fc 수용체 (FcR) 결합 검정이 수행될 수 있다. ADCC를 매개하는 일차 세포인, NK 세포는 오로지 Fc γ RIII만을 발현시키는 반면, 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RII, 및 Fc γ RIII를 발현시킨다. 조혈 세포상의 Fc 발현은: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)의 페이지 464의 표 3에 요약되어 있다. 관심이 되는 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 분석의 비제한적인 예는 미국 특허 제5,500,362호(예컨대, Hellstrom, I. et al., *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 및 Hellstrom, I et al., *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)을 참조). 대안으로, 비방사성 검정 방법이 이용될 수 있다 (참조: 예를 들면, 유세포분석법의 경우에 ACTI™ 비방사성 세포독성 검정 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA); 및 CYTOTOX 96® 비방사성 세포독성 검정 (Promega, Madison, WI)). 이러한 분석에 유용한 효과기 세포들은 말초 혈액 단핵 세포들 (PBMC) 및 자연 살해(NK) 세포들을 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, 관심이 되는 분자의 ADCC 활성은 생체내, 예컨대 동물 모델에서, 예컨대 Clynes et al., *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)에 개시된 바와 같이 평가될 수 있다. 상기 항체가 C1q에 결합할 수 없고, 이로 인하여 CDC 활성이 결여된다는 것을 확인하기 위하여 C1q 결합 분석이 또한 실행될 수 있다. 참조: 예를 들면, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402에서 C1q와 C3c 결합 ELISA. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 분석이 실시될 수 있다(예컨대, Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., *Blood.* 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie *Blood.* 103:2738-2743 (2004)을 참조). FcRn 결합 및 생체내 청소율/반감기 측정은 또한 당업계에서 공지된 방법을 사용하여 실시될 수 있다(예컨대, Petkova, S.B. et al., *Int' l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)을 참조).

[0280] 감소된 효과기 기능을 가진 항체들은 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중 하나 또는 그 이상의 치환을 가진 것들을 포함한다 (미국 특허 제 6,737,056 및 8,219,149). 이러한 Fc 돌연변이체들은 잔기 265 및 297의 잔기가 알라닌으로 치환된 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 비롯하여, 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2개 또는 그 이상에서 치환을 가진 Fc 돌연변이체들을 포함한다 (미국 특허 제 7,332,581 및 8,219,149 참조).

[0281] 특정 경우들에서, 항체에서 야생형 인간 Fc 영역의 위치 329의 프롤린은 글리신 또는 아르기닌 또는 Fc의 프롤린 329와 Fc γ RIII의 트립토판 잔기 Trp 87 및 Trp 110 사이에서 형성되는 Fc/Fc γ 수용체 경계면 내부의 프롤린 샌드위치들 파괴하기에 충분히 큰 아미노산 잔기로 치환된다 (Sondermann et al.: *Nature* 406, 267-273 (20 Jul. 2000)). 특정 경우들에서, 상기 항체는 적어도 하나의 추가 아미노산 치환을 포함한다. 일 경우에서, 추가 아미노산 치환은 S228P, E233P, L234A, L235A, L235E, N297A, N297D, 또는 P331S이고, 그리고 또한 또 다른 예에서 적어도 하나의 추가 아미노산 치환은 인간 IgG1 Fc 영역의 L234A 및 L235A 또는 S228P 및 인간 IgG4 Fc 영역의 L235E이고(예컨대, US 2012/0251531을 참조), 그리고 또한 또 다른 예에서 적어도 하나의 추가 아미노산 치환은 인간 IgG1 Fc 영역의 L234A 및 L235A 및 P329G이다.

[0282] FcRs에 대한 결합이 개선된 또는 감소된 특정 항체 변이체들이 기재되어 있다. (예컨대, 미국 특허 제

6,737,056호; WO 2004/056312호, 및 Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)를 참조).

- [0283] 특정 경우들에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선시키는 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대 Fc 영역의 위치 298, 333 및/또는 334(잔기의 EU 넘버링)에서 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다.
- [0284] 일부 경우들에서, 변형은, 예컨대 미국 특허 제6,194,551호, WO 99/51642호, 및 Idusogie et al., *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)에 기재된 바와 같이 수정된(즉, 개선되거나 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포 독성(CDC)을 초래하는 Fc 영역에서 이루어진다.
- [0285] 반감기가 증가되고, 태아로의 모체 IgG의 이동에 원인으로 작용하는 신생아 Fc 수용체(FcRn)로의 결합이 개선된 항체(Guyer et al., *J. Immunol.* 117:587 (1976) 및 Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994))가 US 2005/0014934 A1(Hinton et al.)에 기재되어 있다. 이들 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선시키는 하나 또는 그 이상의 치환들을 가진 Fc 영역을 내부에 포함한다. 이러한 Fc 변이체들에는 다음 중 하나 이상의 Fc 영역 잔기에서 치환을 갖는 것들이 포함된다: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434의 하나 이상에서 치환, 예컨대 Fc 영역 잔기 434의 치환 (US 특허 제7,371,826호).
- [0286] Fc 영역 변이체들의 다른 예들에 관하여 Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); 미국 특허 제 5,648,260; 미국 특허 제5,624,821; 그리고 WO 94/29351 참조.
- [0287] 일부 양태들에서, 항-CD20 및/또는 항-CD3 이중특이적 항체는 N297G 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다 (EU 넘버링).
- [0288] 일부 경우들에서, 항-CD20 및/또는 항-CD3 이중특이적 항체는 하나 이상의 중쇄 불변 도메인을 포함하고, 상기 하나 이상의 중쇄 불변 도메인은 제1 CH1(CH₁₁) 도메인, 제1 CH2(CH₂₁) 도메인, 제1 CH3(CH₃₁) 도메인, 제2 CH1(CH₁₂) 도메인, 제2 CH2(CH₂₂) 도메인, 및 제2 CH3(CH₃₂) 도메인으로부터 선택된다. 일부 경우들에서, 하나 이상의 중쇄 불변 도메인 중 적어도 하나는 또 다른 중쇄 불변 도메인과 페어링된다. 일부 경우들에서, CH₃₁ 및 CH₃₂ 도메인 각각은 돌출부 또는 공동을 포함하고, 여기서 CH₃₁ 도메인에서 돌출부 또는 공동은 각각 CH₃₂ 도메인에서 공동 또는 돌출부에 위치할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 CH₃₁ 및 CH₃₂ 도메인은 상기 돌출부 및 공동 사이 계면에서 만난다. 일부 경우들에서, CH₂₁ 및 CH₂₂ 도메인 각각은 돌출부 또는 공동을 포함하고, 여기서 CH₂₁ 도메인에서 돌출부 또는 공동은 각각 CH₂₂ 도메인에서 공동 또는 돌출부에 위치할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 CH₂₁ 및 CH₂₂ 도메인은 상기 돌기 또는 공동 사이의 경계면에서 만난다. 일부 경우들에서, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 IgG1 항체이다.
- [0289] *d. 시스테인 가공된 항체 변이체*
- [0290] 특정 경우들에서, 항체의 하나 또는 그 이상의 잔기가 시스테인 잔기로 치환된, 시스테인 조작된 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체, 예컨대, "thioMAbs"를 만드는 것이 바람직할 수 있다. 특정 경우들에서, 상기 치환된 잔기는 항체의 접근가능한 부위에서 나타난다. 이들 잔기를 시스테인으로 치환함으로써, 반응성 티올기는 이러한 항체의 접근가능한 부위에 위치하게 되고, 다른 모이어티, 예를 들어, 하기에서 설명되는 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 이 항체가 접합되어 면역접합체가 생성될 수 있다. 특정 경우들에서, 다음과 같은 임의의 하나 또는 그 이상의 잔기는 시스테인으로 치환된다: 경쇄의 V205(Kabat 넘버링); 중쇄의 A118 (EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400(EU 넘버링). 시스테인 조작된 항체는 예를 들면, 미국 특허 제 7,521,541에서 설명된 것과 같이 생성될 수 있다.
- [0291] *e. 항체 유도체*
- [0292] 특정 경우들에서, 본원에서 제공된 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 해당 분야에서 공지되고 쉽게 입수가능한 추가 비단백질성 모이어티를 함유하도록 더욱 변형될 수 있다. 상기 항체의 유도체화에 적합한 모이어티들은 수용성 중합체들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 수용성 중합체의 비제한적인 예는 폴리에틸렌 글라이콜 (PEG), 에틸렌 글라이콜/프로필렌 글라이콜의 공중합체, 카복시메틸셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-다이옥솔란, 폴리-1,3,6-트라이옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산 (단독중합체 또는 랜덤 공중합체), 및 텍스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글라이콜, 폴리프로필렌 글라이콜 단독중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화 폴리올(예를 들어, 글라이콜), 폴리비닐 알코올, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 프

로피온알데하이드는 물에서의 안정성으로 인하여 제조에 있어 장점을 가질 수 있다. 중합체는 임의의 분자량일 수 있고, 분지형 또는 비-분지형일 수 있다. 상기 항체에 부착된 중합체의 수는 가변적일 수 있으며, 하나 이상의 중합체가 부착된 경우, 이들은 동일하거나 또는 상이한 분자들일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 이용된 중합체의 수 및/또는 유형은 개선되는 항체의 특정 성질들 또는 기능들, 상기 항체 유도체가 특정 조건하에서 치료에 이용되는지의 여부를 포함하는 고려사항들에 근거하여 결정될 수 있다.

[0293] 또 다른 경우에서, 방사선에 노출에 의해 임의로 가열될 수 있는 비단백질성 모이어티 및 항체의 콘주게이트가 제공된다. 일 경우에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다(Kam et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)). 방사능은 임의의 파장일 수 있으며, 그리고 정상 세포들에게는 해를 주지 않으나 상기 항체-비단백질성 모이어티에 근접한 세포들은 사멸되는 온도에서 비단백질성 모이어티에 열을 가하는 파장을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0294] 7. 재조합 생산 방법

[0295] 본 발명의 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 예를 들어 미국 특허 제4,816,567호에 기재된 바와 같은 제조 방법 및 조성물을 사용하여 생산될 수 있고, 이는 그 전체가 본원에 인용된다.

[0296] 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체의 재조합 생산을 위하여, 예컨대, 항체를 인코딩하는 핵산이 단리되고, 숙주 세포 안에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위하여 하나 이상의 벡터 안으로 삽입된다. 이러한 핵산은 통상적인 과정에 의해(예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써) 용이하게 단리되고, 서열분석된다.

[0297] 항체-인코딩 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 본원에 기재된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 항체는 특히 당화 및 Fc 효과기 기능이 필요하지 않은 경우 박테리아에서 생성될 수 있다. 박테리아에서 항체 단편들 및 폴리펩티드 발현과 관련하여 예컨대, 미국 특허 제5,648,237, 5,789,199, 및 5,840,523호를 참조한다. (또한, 대장균 내 항체 단편의 발현을 설명하는 Charlton, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254를 참조한다.) 발현 후, 항체는 가용성 분획 중의 박테리아 세포 페이스트로부터 단리될 수 있으며 추가로 정제될 수 있다.

[0298] 원핵세포 이외에도, 진핵 미생물, 이를 테면 섬유성 곰팡이 또는 효모는 항체-인코딩 벡터의 적절한 클로닝 또는 발현 숙주이며, 당화 경로가 "인간화되고", 결과적으로 부분적으로 또는 온전하게 인간 당화 패턴을 가진 항체가 생산되는 곰팡이 및 효모 균주가 포함된다. Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), 및 Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)를 참조한다.

[0299] 당화된 항체의 발현에 적합한 숙주 세포들은 다세포 유기체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 또한 유도된다. 무척추동물 세포들의 예로는 식물 및 곤충 세포들이 포함된다. 스포도프테라 푸르기페르다(*Spodoptera frugiperda*) 세포들의 형질감염을 위하여 곤충 세포들과 병용될 수 있는 많은 벡칼로바이러스 균주들이 확인되었다.

[0300] 식물 세포 배양물 또한 숙주로 이용될 수 있다. 예컨대, 미국 특허 제5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, 및 6,417,429호를 참조한다(유전자삽입 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIES™ 을 설명).

[0301] 척추동물 세포들 또한 숙주로 이용될 수 있다. 예를 들면, 현탁액에서 성장하도록 개조시킨 포유동물 세포주들이 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40(COS-7)에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주; 인간 배아 신장 세포주(예컨대, Graham et al., *J. Gen. Virol.* 36:59 (1977)에 기재된 바와 같은 293 또는 293 세포); 어린 햄스터 신장 세포(BHK); 마우스 세르톨리 세포(예컨대, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)에 기재된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포(CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포(HELA); 갯과 신장 세포(MDCK); 버팔로 랫트 간 세포(BRL 3A); 인간 폐 세포(W138); 인간 간 세포(Hep G2); 마우스 유선 종양(MMT 060562); 예컨대 Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)에 기재된 바와 같이 TRI 세포); MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR⁻ CHO 세포(Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))를 포함하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포; 및 골수종 세포주, 예컨대 YO, NSO 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 생성에 적합한 특정 포유류 숙주 세포주를 검토하려면, 예컨대 Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)를 참조한다.

[0302] 8. 면역접합체

- [0303] 본 발명은 또한 화학요법제 또는 약물, 성장 억제제, 독소(예를 들어, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소, 또는 이의 단편), 또는 방사성 동위 원소와 같은 하나 이상의 세포독성제에 접합된 본 발명의 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체를 포함하는 면역 접합체를 제공한다.
- [0304] 일부 경우들에서, 면역접합체는 항체가 메이탄시노이드(미국 특허 제5,208,020호, 제5,416,064호 및 유럽 특허 EP 0 425 235 B1호를 참조); 모노메틸아우리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF와 같은 아우리스타틴(MMAE 및 MMAF)(미국 특허 제5,635,483호 및 제5,780,588호 및 제7,498,298호를 참조); 돌라스타틴; 칼리케아미신 또는 이의 유도체(미국 특허 제5,712,374호, 제5,714,586호, 제5,739,116호, 제5,767,285호, 제5,770,701호, 제5,770,710호, 제5,773,001호, 및 제5,877,296호를 참조; Hinman et al., *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993); 및 Lode et al., *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998)); 안트라사이클린, 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신(Kratz et al., *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006); Torgov et al., *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005); Nagy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002); King et al., *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002); 및 미국 특허 제6,630,579호를 참조); 메토티렉세이트; 빈테신; 탁산, 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀, 및 오르타탁셀; 트리코테센; 및 CC1065를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 약물에 접합된 항체-약물 접합체(ADC)이다.
- [0305] 다른 경우에서, 면역접합체는 디프테리아 A 쇄, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편,(슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 유래) 외독소 A 쇄, 리신 A 쇄, 아브린 A 쇄, 모텍신 A 쇄, 알파-사르신, 유동(*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 미국 자리공(*Phytolaca americana*) 단백질(PAPI, PAPII, 및 PAPI-S), 모모르디카 카란티아(*Momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(*Saponaire officinalis*) 억제제, 젤로닌, 미토젤린, 레스트릭토신, 페노마이신, 예노마이신, 및 트리코테센을 포함하지만 이에 제한되지 않는 효소 활성 독소 또는 이의 단편에 접합된 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체를 포함한다.
- [0306] 다른 경우에서, 면역접합체는 방사성 원자에 접합되어 방사성접합체를 형성하는 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소가 방사성접합체의 생산을 위해 사용가능하다. 예에는 ²¹¹At, ¹³¹I, ¹²⁵I, ⁹⁰Y, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁵³Sm, ²¹²Bi, ³²P, ²¹²Pb 및 Lu의 방사성 동위원소가 포함된다. 상기 방사성접합체가 검출용으로 이용될 때, 이는 신티그래피 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들면, ^{99m}Tc 또는 ¹²³I, 또는 핵 자기 공명(NMR) 영상화(또는 자기 공명 영상화, MRI로도 공지됨)를 위한 회전 라벨, 예를 들어, 다시 요오드-123, 요오드-131, 인듐-111, 플루오린-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철을 또한 포함할 수 있다.
- [0307] 항체와 세포독성 물질의 접합체는 다양한 이중기능성 단백질 커플링 물질, 예를 들어, N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트 (SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카복실레이트 (SMCC), 이미노티올란 (IT), 이미도에스테르의 이중기능성 유도체들(예를 들어, 디메틸 아디피미데이트 HCl), 활성 에스테르(예를 들어, 디숙신이미딜 수베레이트), 알데히드(예를 들어, 글루타알데히드), 비스-아지도 화합물(예를 들어, 비스(p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체들(예를 들어, 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트(예를 들어, 톨루엔 2,6-디이소시아네이트), 및 비스-활성 플로린 화합물(예를 들어, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 이용하여 만들어질 수 있다. 예를 들어, 리신 면역독소는 Vitetta 외, *Science* 238:1098 (1987)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지된 1-이소티오시아나토벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산(MX-DTPA)은 방사성뉴클레오타이드를 항체에 접합시키기 위한 예시적인 킬레이트제이다. WO94/11026 참조. 상기 링커는 세포 안에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 "절단가능한 링커"일 수 있다. 예를 들어, 산 불안정 링커, 펩티다아제 민감성 링커, 광불안정 링커, 디메틸 링커 또는 이황화물 함유 링커(Chari et al., *Cancer Res.* 52:127-131 (1992); 미국 특허 제5,208,020호)가 이용될 수 있다.
- [0308] 본원의 면역접합체 또는 ADC는, 상업적으로 이용가능한(예컨대, Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A), BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 설포-EMCS, 설포-GMBS, 설포-KMUS, 설포-MBS, 설포-SIAB, 설포-SMCC, 설포-SMPB, 그리고 SVSB(숙신이미딜-(4-비닐설포)벤조에이트)를 비롯한 교차-결합 시약들(그러나 이에 제한되는 것은 아님)을 사용하여 준비되는 접합체들을 명확히 고려하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0309] D. 추가 치료제

[0310] 일부 경우들에서, 본원에 기재된 방법은 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체를 추가의 치료제(예를 들어, 항체-약물 접합체(ADC) 및/또는 추가의 화학요법제 및/또는)와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우들에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 시클로포스파미드, 독소루비신, 리톡시맙 및 프레드니솔론으로부터 선택된 하나 이상의 추가 화학요법제와 병용-투여된다. 일부 경우들에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 CHOP와 병용 투여되며, 여기서 빈크리스틴은 ADC로 대체된다. 일부 경우들에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 항-CD19 항체 약물 접합체, 항-CD22 항체 약물 접합체, 항-CD45 항체 약물 접합체, 또는 항-CD32 항체 약물 접합체와 병용-투여된다.

[0311] 일부 경우들에서, 추가의 치료제는 항-CD79b ADC, 예를 들어, 미국 특허 제8,088,378호에 기재된 항-CD79b 항체 약물 접합체 중 임의의 것이고, 이는 그 전체가 본원에 인용된다. 일부 경우들에서, 항-CD79b 항체 약물 접합체는 (a) 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 추가변 영역(HVR)을 포함하는 항-CD79b 결합 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 항-CD79b 항체 약물 접합체는 하기 6개의 HVR: (a) 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 모두 포함하는 항-79b 결합 도메인을 포함한다. 일부 경우들에서, 항-CD79b 항체 약물 접합체는 서열번호 39 내지 서열번호 42의 서열을 각각 포함하는 중쇄 프레임워크 영역 FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및 FR-H4의 적어도 1개(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개), 및/또는 서열번호 43 내지 서열번호 46의 서열을 각각 포함하는 경쇄 프레임워크 영역 FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및 FR-L4의 적어도 1개(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개)를 포함한다. 일부 경우들에서, 항-CD79b 항체 약물 접합체는 (a) 서열번호 47 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인, 및/또는 (b) 서열번호 48 또는 이의 서열과 적어도 90%의 서열 동일성(예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 도메인; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인을 포함한다. 이에 따라, 일부 경우들에서, 제1 결합 도메인은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0312] 일부 경우들에서, 항-CD79b 항체는 독소, 예컨대 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE, 즉, 베도틴)에 연결된다. 일부 경우들에서, 항-CD79b 항체 약물 접합체는 제약 물질에 대한 국제 일반명(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances; INN) List 110(WHO Drug Information, Vol. 27, No. 4, 2016, p. 443)에서 정의된 바와 같이, 폴라투주맙 베도틴(면역글로불린 G1-카파 아우리스타틴 E 접합체, 항-[호모 사피엔스 CD79B(면역글로불린 관련 CD79 베타)], 아우리스타틴 E에 접합된 인간화 단일클론 항체; 감마1 중쇄(1-447)[인간화 VH(호모 사피엔스 IGHV3-23*04 (76.50%)-(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.10](1-117) -호모 사피엔스 IGHG1*03 (CH1 R120>K (214) (118-215), 힌지(216-230), CH2(231-340), CH3(341-445), CHS(446-447)) (118-447)], 카파 경쇄(1'-218')가 있는 (220-218')-디설파이드[인간화 V-KAPPA(호모 사피엔스 IGKV1-39*01 (85.90%) -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -호모 사피엔스 IGKC*01 (112'-218')]; 이량체 (226-226":229-229")-비스디설파이드; 절단 가능한 말레이미드카프로일-발릴-시트룰리닐-p-아미노벤질카르보닐(mc-val-cit-PABC) 타입 링커를 통해 모노메틸아우리스타틴 E (MMAE)에, 평균 3 내지 4개의 시스테인일에 접합됨; RG-7596, 또는 Ro5541077-000로도 공지됨))이다. 폴라투주맙 베도틴은 IUPHAR/BPS 번호 8404, KEGG 번호 D10761 또는 CAS 등록 번호 1313206-42-6이라고도 한다. 폴라투주맙 베도틴-피이크는 또한 “폴라투주맙 베도틴-피이크”, “huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE”, 또는 “DCDS4501A”와 함께 지칭된다. 일부 경우들에서, 항-CD79b 항체 또는 항-CD79b ADC는 서열번호 49의 중쇄 서열 및 서열번호 50의 경쇄 서열을 포함한다.

[0313] 일부 경우들에서, 추가 치료제는 생물학적 조절자이다. 일 경우에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 BCL-2 억제제(예컨대, GDC-0199/ABT-199), 레날리도마이드(REBRIMID®), PI3K-델타 억제제(예컨대, 이델라리십(ZYDELIG®)), PI3K 억제제(예컨대, 알펠리십, 코판리십, 또는 두벨리십), PD-1 축 결합 길항제, 트레멜리무맙(티실리무맙 또는 CP-675,206으로도 공지됨), 우레루맙(BMS-663513으로도 공지됨), MGA271, TGF 베타에 대해 지시된 길항제, 예를 들어, 메틸리무맙(CAT-192로도 공지됨), 프레솔리무맙(GC1008로도 공지됨), Ly2157299k, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포(예컨대, 세포독성 T 세포 또는 CTL)의 입양 전달, 예를 들어, 우성

-음성 TGF 베타 수용체, 예를 들어 양성-음성 TGF 베타 II형 수용체를 포함하는 T 세포의 입양 전달로부터 선택된 하나 이상의 생물학적 조절인자와 함께 병용 투여된다.

[0314] 본원에 기재된 방법들 중 일부에서, 투약 요법은 하나 이상의 추가의 치료제의 투여를 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 경우에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 오비누투주맵(GAZYVA®) 또는 토실리주맵(ACTEMRA® / RoACTEMRA®)과 병용-투여될 수 있고, 여기서 대상체는 먼저 오비누투주맵(GAZYVA®) 또는 토실리주맵(ACTEMRA® / RoACTEMRA®)과 함께 투여된 후, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체와 별도로 투여될 수 있다(예를 들어, 대상체는 오비누투주맵(GAZYVA®) 또는 토실리주맵(ACTEMRA® / RoACTEMRA®)으로 사전-치료된다). 일부 경우들에서, 부가적인 치료제로서 토실리주맵의 투여는 CRS와 연관된 특정 부작용의 효과를 감소시키는 것이다. 일부 경우들에서, 대상체는 CRS에 대한 예방적 접근법으로서 토실리주맵으로 사전-치료된다. 일부 경우들에서, CRS에 대한 예방적 치료는 토실리주맵 및/또는 아달리무맵의 투여를 포함한다.

[0315] 일부 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 항 PD-1 항체이다. 다양한 항 PD-1 항체가 본원에 개시된 방법 및 사용에서 활용될 수 있다. 본원의 경우들 중 임의의 것에서, 상기 PD-1 항체는 인간 PD-1 또는 이의 변이체에 결합할 수 있다. 일부 경우들에서, 항-PD-1 항체는 단일클론 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 Fab, Fab' -SH, Fv, scFv, 및 F(ab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체 단편이다. 일부 경우들에서, 항-PD-1 항체는 인간화 항체이다. 다른 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 인간 항체이다. 예시적인 항 PD-L1 길항제 항체는 니볼루맵, 펌브롤리주맵, MEDI-0680, PDR001(스파르탈리주맵), REGN2810(세미플리맵), BGB-108, 프롤콜리맵, 캄렐리주맵, 신틸리맵, 티슬렐리주맵, 토리팔리맵, 도스탈리맵, 레티판리맵, 사산리맵, 펜폴리맵, CS1003, HLX10, SCT-I10A, 짐베렐리맵, 발스틸리맵, 제놀림주맵, BI 754091, 세트렐리맵, YBL-006, BAT1306, HX008, 부디갈리맵, CX-188, JTX-4014, 609A, Sym021, LZM009, F520, SG001, AM0001, ENUM 244C8, ENUM 388D4, STI-1110, AK-103, 및 hAb21을 포함한다. 일부 경우들에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵(CAS 등록 번호: 946414-94-4)이다. MDX-1106-04, MDX-1106, ONO-4538, BMS-936558, 및 OPDIVO[®]로도 공지된 니볼루맵(브리스톨-마이어스-스퀴브(Bristol-Myers Squibb)/오노(Ono))은 WO2006/121168에 기재된 항 PD-1 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 펌브롤리주맵(CAS 등록 번호: 1374853-91-4)이다. MK-3475, 머크(Merck) 3475, 람브롤리주맵, SCH-900475 및 KEYTRUDA[®]로도 공지되어 있는 펌브롤리주맵(머크)은 WO2009/114335에 기재되어 있는 항 PD-1 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 MEDI-0680(AMP-514; 아스트라제네카(AstraZeneca))이다. MEDI-0680은 인간화 IgG4 항 PD-1 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 PDR001(CAS 등록 번호 1859072-53-9; 노바르티스)이다. PDR001은 PD-1에 대한 PD-L1 및 PD-L2의 결합을 차단하는 인간화 IgG4 항 PD-1 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 REGN2810(리제네론(Regeneron))이다. REGN2810은 인간 항 PD-1 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 BGB-108(베이진(BeiGene))이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 BGB-A317(베이진(BeiGene))이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 JS-001(상하이 준시(Shanghai Junshi))이다. JS-001은 인간화 항 PD-1 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 STI-A1110(소렌토(Sorrento))이다. STI-A1110은 인간 항 PD-1 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 INCSHR-1210(인사이트(Incyte))이다. INCSHR-1210은 인간 IgG4 항 PD-1 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 PF-06801591(화이자(Pfizer))이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 TSR-042(ANB011; 테사로/아나프티스바이오(Tesaro/AnaptysBio)로도 공지됨)이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 AM0001(ARMO 바이오사이언스(Biosciences))이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 ENUM 244C8(이뉴머럴 바이오메디컬 홀딩스)이다. ENUM 244C8은 PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 차단하지 않고 PD-1 기능을 억제하는 항 PD-1 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-1 항체는 ENUM 388D4(이뉴머럴 바이오메디컬 홀딩스)이다. ENUM 388D4는 PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 경쟁적으로 억제하는 항 PD-1 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 WO 2015/112800, WO 2015/112805, WO 2015/112900, US 20150210769, WO2016/089873, WO 2015/035606, WO 2015/085847, WO 2014/206107, WO 2012/145493, US 9,205,148, WO 2015/119930, WO 2015/119923, WO 2016/032927, WO 2014/179664, WO 2016/106160, 및 WO 2014/194302에 기재된 항 PD-1 항체로부터의 6개의 HVR 서열(예컨대, 3개의 중쇄 HVR 및 3개의 경쇄 HVR) 및/또는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0316] 다른 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 면역접합체(예컨대, 불변 영역(예컨대, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부위를 포함하는 면역접합체)이다. 다른 경우들에서, 상기 PD-1 결합 길항제는 AMP-224이다. B7-DCIg로도 공지된 AMP-224는 PCT 공보 WO2010/027827 및 WO2011/066342에 설명된 PD-L2-Fc 융합 가용성 수용체이다.

[0317] 일부 경우들에서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 항 PD-L1 항체이다. 다양한 항 PD-L1 항체가 본원에서 고려되고

설명된다. 본원의 경우들 중 임의의 것에서, 단리된 항 PD-L1 항체는 인간 PD-L1, 예를 들어 유니프록 (UniProt)KB/스위스-프록(Swiss-Prot) 수탁 번호 Q9NZQ7-1에서 도시된 바와 같은 인간 PD-L1, 또는 이의 변이체에 결합할 수 있다. 일부 경우들에서, 항-PD-L1 항체는 PD-L1 및 PD-1 사이의 및/또는 PD-L1 및 B7-1 사이의 결합을 억제할 수 있다. 일부 경우들에서, 항-PD-L1 항체는 단일클론 항체이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, 및 F(ab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체 단편이다. 일부 경우들에서, 항-PD-L1 항체는 인간화 항체이다. 일부 경우들에서, 항-PD-L1 항체는 인간 항체이다. 예시적인 항 PD-L1 항체는 아테졸리주맙, MDX-1105, MEDI4736(더발루맙), MSB0010718C(아벨루맙), SHR-1316, CS1001, 엔바폴리맙, TQB2450, ZKAB001, LP-002, CX-072, IMC-001, KL-A167, APL-502, 코시벨리맙, 로다폴리맙, FAZ053, TG-1501, BGB-A333, BCD-135, AK-106, LDP, GR1405, HLX20, MSB2311, RC98, PDL-GEX, KD036, KY1003, YBL-007, HS-636, LY3300054(Eli Lilly), STI-A1014(Sorrento) 및 KN035(Suzhou Alphamab)를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 절단될 때(예컨대, 종양 미세 환경에서 프로테아제에 의해) 항체 항원 결합 도메인을 활성화하여, 예컨대 비 결합 입체 모이어티를 제거함으로써 이의 항원에 결합하도록 하는 절단성 모이어티 또는 링커를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 CX-072(사이툼엑스 테라퓨틱스(CytomX Therapeutics))이다. 일부 경우들에서, 상기 항 PD-L1 항체는 US 20160108123호, WO 2016/000619, WO 2012/145493, 미국 특허 제9,205,148호, WO 2013/181634호, 또는 WO 2016/061142호에 기재된 항 PD-L1 항체로부터의 6개의 HVR 서열(예컨대, 3개의 중쇄 HVR 및 3개의 경쇄 HVR) 및/또는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 본 발명의 방법에 유용한 항 PD-L1 항체의 예 및 이의 제조 방법은 국제 특허 출원 공보 제WO 2010/077634호 및 미국 특허 제8,217,149호에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 인용된다.

[0318] 일부 경우들에서, 상기 PD-L2 결합 길항제는 항-PD-L2 항체(예컨대, 인간, 인간화, 또는 키메라 항-PD-L2 항체)이다. 일부 경우들에서, PD-L2 결합 길항제는 면역접합체이다.

[0319] PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항-PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다(Q3W) 약 80 mg 내지 약 2000 mg(예컨대, 약 100 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 200 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 300 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 400 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 500 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 600 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 700 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 800 mg 내지 약 1600 mg, 예컨대, 약 900 mg 내지 약 1500 mg, 예컨대, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 예컨대, 약 1050 mg 내지 약 1350 mg, 예컨대, 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예컨대, 약 1150 mg 내지 약 1250 mg, 예컨대, 약 1175 mg 내지 약 1225 mg, 예컨대, 약 1190 mg 내지 약 1210 mg, 예컨대, 1200 mg ± 5 mg, 예컨대, 1200 ± 2.5 mg, 예컨대, 1200 ± 1.0 mg, 예컨대, 1200 ± 0.5 mg, 예컨대, 1200 mg)의 고정 용량이다. 일부 경우들에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제(예컨대, 항-PD-L1 길항제 항체(예컨대, 아테졸리주맙))의 유효량은 3주마다 약 1200 mg(예컨대, 3주마다 1200 mg ± 10 mg, 예컨대, 1200 ± 6 mg, 예컨대, 1200 ± 5 mg, 예컨대, 1200 ± 3 mg, 예컨대, 1200 ± 1 mg, 예컨대, 1200 ± 0.5 mg, 예컨대, 1200 mg)의 고정 용량이다. 일부 경우들에서, PD-1 축 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 길항제 항체(예를 들어, 아테졸리주맙))는 3주마다 약 200 mg 내지 약 1400 mg의 용량으로(예를 들어, 3주마다 약 200 mg 내지 약 1200 mg, 예를 들어, 3주마다 약 200 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 3주마다 약 200 mg 내지 약 800 mg, 예를 들어, 3주마다 약 200 mg 내지 약 600 mg, 예를 들어, 3주마다 약 200 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어, 3주마다 약 200 mg 내지 약 450 mg, 예를 들어, 3주마다 약 250 mg 내지 약 450 mg의 용량으로) 투여된다.

[0320] 일부 경우들에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 리툭시맙 및 하나 이상의 화학요법제와 병용-투여된다. 일 경우에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 리툭시맙 및 CHOP와 병용-투여된다. 일 경우에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 리툭시맙 및 ADC와 병용-투여된다. 일 경우에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 리툭시맙 및 CHOP와 병용-투여되고, 여기서 빈크리스틴은 ADC로 대체된다. 일 경우에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 항-CD19 항체 약물 접합체, 항-CD22 항체 약물 접합체, 항-CD45 항체 약물 접합체, 및 항-CD32 약물 접합체로부터 선택되는 ADC와 병용-투여된다.

[0321] 일부 경우들에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 리툭시맙, 및 BCL-2 억제제(예컨대, GDC-0199/ABT-199), 레날리도마이드(REBRIMID®), PI3K-델타 억제제(예컨대, 이델라리십(ZYDELIG®)), PI3K 억제제(예컨대, 알펠리십, 코판리십, 또는 두벨리십), PD-1 축 결합 길항제, 트레멜리무맙(티실리무맙 또는 CP-675,206으로도 공지됨), 우레루맙(BMS-663513으로도 공지됨), MGA271, TGF 베타에 대해 지시된 길항제, 예를 들어, 메텔리무맙(CAT-192로도 공지됨), 프레솔리무맙(GC1008로도 공지됨), Ly2157299k, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포(예컨대, 세포독성 T 세포 또는 CTL)의 입양 전달, 예를 들어, 음성-음성 TGF 베타 수용체, 예를 들어 양성

-음성 TGF 베타 II형 수용체를 포함하는 T 세포의 입양 전달로부터 선택된 하나 이상의 생물학적 조절인자와 함께 병용 투여된다.

[0322] 일부 경우들에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 리툭시맙, 하나 이상의 화학요법제, 및 BCL-2 억제제(예컨대, GDC-0199/ABT-199), 레날리도마이드(REBRIMID®), PI3K-델타 억제제(예컨대, 이델라리십(ZYDELIG®)), PD-1 축 결합 길항제, 트레멜리무맙(티실리무맙 또는 CP-675,206으로도 공지됨), 우레루맙(BMS-663513으로도 공지됨), MGA271, TGF 베타에 대해 지시된 길항제, 예를 들어, 메텔리무맙(CAT-192로도 공지됨), 프레솔리무맙(GC1008로도 공지됨), Ly2157299k, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포(예컨대, 세포독성 T 세포 또는 CTL)의 입양 전달, 예를 들어, 양성-음성 TGF 베타 수용체, 예를 들어 양성-음성 TGF 베타 II형 수용체를 포함하는 T 세포의 입양 전달로부터 선택된 하나 이상의 생물학적 조절인자와 함께 병용 투여된다.

[0323] 일부 경우들에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 오비누투주맙 및 하나 이상의 화학요법제와 병용-투여된다. 일 경우에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 오비누투주맙 및 CHOP와 병용-투여된다. 일 경우에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 오비누투주맙 및 ADC와 병용-투여된다. 일 경우에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 오비누투주맙 및 CHOP와 병용-투여되고, 여기서 빈크리스틴은 ADC로 대체된다. 일 경우에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 항-CD79b 항체 약물 접합체(예컨대, 항-CD79b-MC-vc-PAB-MMAE 또는 미국 8,088,378 및/또는 미국 2014/0030280 중 어느 하나에 기재된 항-CD79b 항체 약물 접합체, 또는 폴라투주맙 베도틴), 항-CD19 항체 약물 접합체, 항-CD22 항체 약물 접합체, 항-CD45 항체 약물 접합체, 및 항-CD32 약물 접합체로부터 선택된 ADC와 병용-투여된다. 일 경우에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 오비누투주맙, 및 BCL-2 억제제(예컨대, GDC-0199/ABT-199), 레날리도마이드(REBRIMID®), PI3K-델타 억제제(예컨대, 이델라리십(ZYDELIG®)), PI3K 억제제(예컨대, 알렐리십, 코판리십, 또는 두벨리십), PD-1 축 결합 길항제, 트레멜리무맙(티실리무맙 또는 CP-675,206으로도 공지됨), 우레루맙(BMS-663513으로도 공지됨), MGA271, TGF 베타에 대해 지시된 길항제, 예를 들어, 메텔리무맙(CAT-192로도 공지됨), 프레솔리무맙(GC1008로도 공지됨), Ly2157299k, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포(예컨대, 세포독성 T 세포 또는 CTL)의 입양 전달, 예를 들어, 양성-음성 TGF 베타 수용체, 예를 들어 양성-음성 TGF 베타 II형 수용체를 포함하는 T 세포의 입양 전달로부터 선택된 하나 이상의 생물학적 조절인자와 함께 병용 투여된다.

[0324] 일부 경우들에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 오비누투주맙, 및 BCL-2 억제제(예컨대, GDC-0199/ABT-199), 레날리도마이드(REBRIMID®), PI3K-델타 억제제(예컨대, 이델라리십(ZYDELIG®)), PI3K 억제제(예컨대, 알렐리십, 코판리십, 또는 두벨리십), PD-1 축 결합 길항제, 트레멜리무맙(티실리무맙 또는 CP-675,206으로도 공지됨), 우레루맙(BMS-663513으로도 공지됨), MGA271, TGF 베타에 대해 지시된 길항제, 예를 들어, 메텔리무맙(CAT-192로도 공지됨), 프레솔리무맙(GC1008로도 공지됨), Ly2157299k, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포(예컨대, 세포독성 T 세포 또는 CTL)의 입양 전달, 예를 들어, 양성-음성 TGF 베타 수용체, 예를 들어 양성-음성 TGF 베타 II형 수용체를 포함하는 T 세포의 입양 전달로부터 선택된 하나 이상의 생물학적 조절인자와 함께 병용 투여된다.

[0325] 일부 경우들에서, 추가 요법은 알킬화제를 포함한다. 일 경우에서, 알킬화제는 4-[5-[비스(2-클로로에틸)아미노]-1-메틸벤즈이미다졸-2-일]부탄산 및 이의 염이다. 일 경우에서, 알킬화제는 벤다무스틴이다.

[0326] 일부 경우들에서, 추가 요법은 BCL-2 억제제를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 Bcl-2 억제제는 4-(4-([2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸)피페라진-1-일)-N-({3-니트로-4-[(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸]아미노}페닐)술폰)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일옥시)벤즈아미드 및 이의 염이다. 일 경우에서, BCL-2 억제제는 베네토클락스(CAS#: 1257044-40-8)이다.

[0327] 일부 경우들에서, 추가 요법은 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K) 억제제를 포함한다. 일 경우에서, PI3K 억제제는 델타 이소형 PI3K(즉, P110δ)를 억제한다. 일부 경우들에서, PI3K 억제제는 5-플루오로-3-페닐-2-[(1S)-1-(7H-푸린-6-일아미노)프로필]-4(3H)-퀴나졸린 및 이의 염이다. 일부 경우들에서, PI3K 억제제는 이델라리십(CAS#: 870281-82-6)이다. 일 경우에서, PI3K 억제제는 PI3K의 알파 및 델타 이소형을 억제한다. 일부 경우들에서, PI3K 억제제는 2-{3-[2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디히드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일]-1H-피라졸-1-일}-2-메틸프로판아미드 및 이의 염이다. 일부 경우에서, PI3K 억제제는 타셀리시브(CAS#: 1282512-48-4)이다. 일부 경우들에서, PI3K 억제제는 2-아미노-N-[2,3-디히드로-7-메톡시-8-[3-(4-몰포리닐)프로폭시]이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일]-5-피리미딘카르복사미드 및 이의 염이다. 일부 경우들에서, PI3K 억제제는 코판리십(CAS#: 1032568-63-0)이다. 일부 경우들에서, PI3K 억제제는 8-클로로-2-페닐-3-[(1S)-1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸]-1(2H)-이소퀴놀린 및 이의 염이다. 일부 경우들에서, PI3K

억제제는 두벨리십(CAS#: 1201438-56-3)이다. 일부 경우들에서, PI3K 억제제는 (2S)-N1-[4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸에틸)-4-피리디닐]-2-티아졸릴]-1,2-피롤리딘디카복사미드 및 이의 염이다. 일부 경우들에서, PI3K 억제제는 알펠리십(CAS#: 1217486-61-7)이다. 일부 경우들에서, PI3K 억제제는 2-[(1S)-1-[4-아미노-3-[3-플루오로-4-(1-메틸에톡시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸]-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-1-벤조피란-4-온 및 이의 염이다. 일부 경우들에서, PI3K 억제제는 움브라리십(CAS#: 1532533-67-7)이다.

[0328] 본 발명의 추가의 양태에서, 추가의 요법은 브루톤 티로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase, BTK) 억제제를 포함한다. 일 경우에서, BTK 억제제는 1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온 및 이의 염이다. 일 경우에서, BTK 억제제는 이브루티닙(CAS#: 936563-96-1)이다. 일부 경우들에서, BTK 억제제는 (7S)-4,5,6,7-테트라히드로-7-[1-(1-옥소-2-프로펜-1-일)-4-피페리디닐]-2-(4-페녹시페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드 및 이의 염이다. 일부 경우들에서, BTK 억제제는 자누브루티닙(CAS#: 1691249-45-2)이다. 일부 경우들에서, BTK 억제제는 4-[8-아미노-3-[(2S)-1-(1-옥소-2-부틴-1-일)-2-피롤리디닐]이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-N-2-피리디닐-벤즈아미드 및 이의 염이다.

[0329] 일부 경우들에서, BTK 억제제는 아칼라브루티닙(CAS#: 1420477-60-6)이다.

[0330] 일부 경우들에서, 추가 요법은 탈리도마이드 또는 이의 유도체를 포함한다. 일 경우에서, 탈리도마이드 또는 이의 유도체는 (RS)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온 및 이의 염이다. 일 경우에서, 탈리도마이드 또는 이의 유도체는 렌달리도마이드(CAS#: 191732-72-6)이다.

[0331] 본원에 기재된 방법이 병용 요법, 예컨대, 상기 특정 병용 요법을 포함하는 경우, 이러한 병용 요법은 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체와 하나 이상의 추가 치료제의 병용-투여를 포함하고, 이러한 병용 투여는 병용 투여(2개 이상의 치료제가 동일하거나 별도의 제제에 포함되는 경우) 또는 개별 투여일 수 있으며, 이 경우, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체의 투여는 추가 치료제 또는 치료제들의 투여 전에, 투여와 동시에, 및/또는 투여 후에 발생할 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체의 투여 및 추가 치료제의 투여 또는 방사선 요법에 대한 노출은 서로 약 1개월 이내 또는 약 1, 2 또는 3주 이내 또는 약 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 또는 6일내에 발생할 수 있다. 특정 경우에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체는 오비누투주맙(GAZYVA®)과 병용-투여될 수 있고, 여기서 대상체는 먼저 오비누투주맙(GAZYVA®)과 함께 투여된 후, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체와 별도로 투여될 수 있다(예를 들어, 대상체는 오비누투주맙(GAZYVA®)으로 사전-치료된다). 다른 특정 경우에서, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체 및 항-CD79b ADC는 토실리주맙(ACTEMRA® / RoACTEMRA®)과 병용-투여될 수 있고, 여기서 대상체는 먼저 토실리주맙(ACTEMRA® / RoACTEMRA®)과 함께 투여된 후, 이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체와 별도로 투여될 수 있다(예를 들어, 대상체는 토실리주맙(ACTEMRA® / RoACTEMRA®)으로 사전-치료된다). 일부 경우들에서, 부가적인 치료제로서 토실리주맙의 투여는 CRS와 연관된 특정 부작용의 효과를 감소시키는 것이다. 일부 경우들에서, 대상체는 CRS에 대한 예방적 접근법으로서 토실리주맙으로 사전-치료된다. 일부 경우들에서, CRS에 대한 예방적 치료는 토실리주맙 및/또는 아달리무맙의 투여를 포함한다.

[0332] 본원에 기재된 방법은 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체로 치료 중인, CD20-양성 세포 증식성 장애(예를 들어, B 세포 증식성 장애(예를 들어, 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애), 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL; 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; 예를 들어, 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL; 예를 들어, 등급 1 FL, 등급 2 FL, 등급 3 FL(예를 들어, 등급 3a FL 또는 등급 3b FL), 또는 형질전환된 FL), 외투 세포 림프종(MCL), 또는 변연부 림프종(MZL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 NHL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL, 재발성 또는 불응성 FL, 재발성 또는 불응성 MCL, 또는 재발성 또는 불응성 MZL) 또는 재발성 또는 불응성 CLL을 갖는 대상체에 대한 이득-위험 곡선을 개선시킬 수 있다. 일부 경우들에서, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체를 분획화된 용량-증가 투약 요법과 관련하여 투여하는 단계를 발생시키는 본원에 기재된 방법을 사용하는 치료는 비분할 투약 요법을 사용하는 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체로 치료하는 것과 비교하여 본 발명의 분할 용량-증가 투약 요법을 사용하여 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체로 치료한 후 바람직하지 않은 사례, 예를 들어, 사이토카인-유도 독성(예컨대, 사이토카인 방출 증후군(CRS)), 주입-관련 반응(IRR), 대식세포 활성화 증후군(MAS), 신경학적 독성, 중증 종양 용해 증후군(TLS), 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 간 효소 상승, 및 /또는 간독성의 감소(예를 들어, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상; 예를 들어, 20% 내지 100%, 20% 내지 90%, 20% 내지 80%, 20% 내지 70%, 20% 내지 60%, 20% 내지 50%, 20% 내지 40%, 20% 내지 30%, 40% 내지 100%, 60% 내지

100%, 80% 내지 100%, 30% 내지 70%, 40% 내지 60%, 30% 내지 50%, 50% 내지 80%, 또는 90% 내지 100%; 예를 들어, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 99%, 또는 약 100%) 또는 완전한 억제(100% 감소)를 발생시킨다.

[0333] 본원에 기재된 모든 방법들에 대하여, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 모범 의료행위 지침과 일치하는 방식으로 제형화, 투약 및 투여될 것이다. 이러한 내용에서 고려되는 인자들은 치료될 특정 장애, 치료되는 특정 포유류, 개별 대상체의 임상적 상태, 장애의 원인, 물질의 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정, 그리고 의료 전문인에게 공지된 다른 인자들을 포함한다. 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는, 반드시 그럴 필요는 없지만, 문체의 장애를 예방하거나 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 이상의 제제와 함께 선택적으로 제형화된다. 이러한 다른 물질들의 유효량은 제형에 존재하는 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체의 양, 질환 또는 치료의 유형, 그리고 상기에서 논의된 다른 인자들에 따라 달라진다. 상기 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 일련의 치료일정에 걸쳐 환자에게 적절하게 투여될 수 있다.

[0334] 일부 경우들에서, 본 발명에 유용한 추가의 치료제는 치료 항체, 예컨대, 알렘투주맵(CAMPATH®), 베바시주맵(아바스틴®, 제넨테크); 세특시맵(에르비투스®, 임클론); 파니투무맵(벡티박스®, 암젠), 리톡시맵(리톡산®, 제넨테크/바이오젠 이디), 페르투주맵(옵니타그®, 2C4, 제넨테크), 트라스투주맵(헤르셉틴®, 제넨테크), 및 토시즈모맵(벡사르®, 코릭시아)을 포함한다. 본 발명의 화합물과 조합되는 제제들로서 치료 가능성이 있는 추가 인간화 단일클론 항체들은 다음을 포함한다: 아폴리주맵, 아셀리주맵, 아틀리주맵, 바피네우주맵, 비바투주맵 메르탄신, 칸투주맵 메르탄신, 세델리주맵, 세르톨리주맵 페골, 시드푸시투주맵, 시드투주맵, 다클리주맵, 에쿨리주맵, 에팔리주맵, 에프라투주맵, 에를리주맵, 켈비주맵, 폰톨리주맵, 겐투주맵 오조가마이신, 이노투주맵 오조가마이신, 이필리무맵, 라베투주맵, 린투주맵, 마투주맵, 메폴리주맵, 모타비주맵, 모토비주맵, 나탈리주맵, 니모투주맵, 놀로비주맵, 누마비주맵, 오크렐리주맵, 오말리주맵, 팔리비주맵, 파스콜리주맵, 펙푸시투주맵, 펙투주맵, 펙셀리주맵, 랄리비주맵, 라니비주맵, 레슬리비주맵, 레슬리주맵, 레시비주맵, 로벨리주맵, 루폴리주맵, 시브로투주맵, 시폴리주맵, 손투주맵, 타카투주맵 테트라세탄, 타도시주맵, 타파시타맵, 탈리주맵, 테피바주맵, 토실리주맵, 토달리주맵, 투코투주맵 셀모류킨, 투쿠시투주맵, 우마비주맵, 우르톡사주맵, 우스테키누맵, 및 비실리주맵.

[0335] IV. 약학적 조성물 및 제제

[0336] 본원에 기재된 항체들 중 임의의 것(예를 들어, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체)는 약학적 조성물 및 제제에 사용될 수 있다. 본원에 기재된 항체 및/또는 다른 작용제의 약학적 조성물 및 제제는 바람직한 순도를 가지는 1개, 2개, 또는 3개 모두의 작용제를 하나 이상의 선택적인 약학적으로 허용가능한 담체(*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))와 혼합함으로써 동결건조 제제 또는 수용액 형태로 제조된다. 약학적으로 허용가능한 담체는 이용되는 투여량 및 농도에서 수용자에 비독성이며, 하기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 완충액, 예컨대, 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예컨대, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토니움 클로라이드; 벤잘코니움 클로라이드; 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부탈 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤 가령, 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르치놀; 시클로헥사놀; 3-펜타놀; 그리고 m-크레졸); 낮은 분자량의(약 10개 잔기 미만) 폴리펩티드; 단백질, 가령, 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로블린; 친수성 중합체 가령, 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 가령, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신; 모노사카라이드, 디사카라이드, 그리고 글루코스, 만노스, 또는 덱스트린을 포함하는 기타 탄수화물; 킬레이트 물질 가령, EDTA; 당, 예컨대, 슈크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염 형성 카운터 이온, 가령, 나트륨; 금속 복합체(예컨대 Zn 단백질 복합체); 및/또는 비이온성 계면활성제 가령, 폴리에틸렌 글리콜(PEG).

[0337] 예시적인 동결건조된 항체 제제는 미국 특허 제6,267,958호에서 기재된다. 수용액 항체 제제는 미국 특허 제 6,171,586호 및 WO 2006/044908에 기재된 것들을 포함하며, 후자의 제형은 히스티딘-아세테이트 완충액을 포함한다.

[0338] 본원의 제형은 또한 치료되는 특정 적응증에 필요한 둘 이상의 활성 성분, 바람직하게는 서로 불리하게 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 갖는 성분을 함유 할 수 있다. 예를 들어, 추가 치료제(예를 들어, 화학요법제, 세포독성제, 성장 억제제, 및/또는 항-호르몬제, 예를 들어, 상기 본원에 언급된 것들)를 추가로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 활성 성분들은 의도한 목적에 효과적인 양으로 복합물 내에 적절하게 존재한다.

[0339] 활성 성분은 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 미소구, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐)에서 각각 코아세르베이션 기술에 의해 또는 계면 중합, 예를 들어 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴

-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐에 의해 준비된 마이크로캡슐 또는 마크로에멀전 (macroemulsions)안에 포집될 수 있다. 상기 기술은 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)에 개시되어 있다.

- [0340] 서방형 제제가 제조될 수 있다. 서방형 제제의 적합한 예들에는 상기 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스가 포함되며, 이러한 매트릭스는 성형된 제품 형태, 예를 들어, 필름, 또는 마이크로캡슐 형태로 존재한다.
- [0341] 생체내 투여에 사용되는 제형은 일반적으로 멸균이다. 멸균은 예를 들어, 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 구현될 수 있다.
- [0342] V. 키트 및 제조 물품
- [0343] 본 발명의 다른 양태에서, 상기 설명된 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 유용한 물질들을 함유하는 키트 또는 제조 물품이 제공된다. 이러한 키트 또는 제조 물품은 용기 및 용기 위에 또는 용기에 결합된 라벨 또는 약품 설명서를 포함한다. 적합한 용기로는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, IV 용액 주머니 등이 포함된다. 상기 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성될 수 있다. 용기는 단독으로, 또는 질환을 치료하고, 예방하고 및/또는 진단하는 데 효과적인 다른 조성물과 조합으로 조성물을 보유하고, 그리고 무균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들면, 용기는 피하 주사 바늘에 의해 관통 가능한 마개를 갖는 바이알일 수 있다). 조성물에서 적어도 하나의 활성제는 본원에 기재된 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체이다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 조성물이 선택 상태 (예를 들어, B 세포 증식 장애, 예를 들어, 비-호지킨 림프종(NHL), 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 DLBCL)의 치료에 사용됨을 나타내고, 본원에 기재된 투여 요법 중 적어도 하나와 관련된 정보를 추가로 포함한다. 더욱이, 상기 키트 또는 제조 물품은 (a) 조성물이 포함된 제1 용기, 여기에서 상기 조성물은 본원에 기재된 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체를 포함하고; 그리고 (b) 조성물이 포함된 제2 용기, 여기에서 상기 조성물은 또 다른 세포독성제 또는 다른 치료제를 포함한다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 상기 키트 또는 제조 물품은 제약학적으로-허용가능한 완충액, 예를 들어, 주사(BWFI)용 정균수, 포스페이트-완충된 염수, Ringer 용액 및 텍스트로즈 용액이 포함된 제2 (또는 제3) 용기를 더 포함할 수 있다. 이것은 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 비롯하여, 상업적 관점 및 이용자 관점으로부터 바람직한 다른 물질을 더욱 포함할 수도 있다.
- [0344] VI. 구현예
- [0345] 본원에 기재된 기술의 일부 구현예들은 하기의 일련 번호가 부여된 구현예들 중 임의의 것에 따라 정의할 수 있다:
- [0346] 1. 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서:
- [0347] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 50 mg 초과이고; 그리고
- [0348] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하는, 방법.
- [0349] 2. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체로서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0350] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 50 mg 초과이고; 그리고
- [0351] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하는, 이중특이적 항체.
- [0352] 3. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0353] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기

서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 50 mg 초과이고; 그리고

- [0354] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하는, 사용.
- [0355] 4. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 약제를 제조하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중 특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0356] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 50 mg 초과이고; 그리고
- [0357] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하는, 사용.
- [0358] 5. 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 한 구현예에 있어서, C1D3은 50 mg 내지 200 mg인, 방법, 사용을 위한 이중 특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0359] 6. 구현예 5에 있어서, C1D3은 약 60 mg인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0360] 7. 구현예 1 내지 구현예 6 중 어느 한 구현예에 있어서, C1D1은 약 1 mg인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0361] 8. 구현예 1 내지 구현예 7 중 어느 한 구현예에 있어서, C1D2는 약 2 mg인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0362] 9. 구현예 1 내지 구현예 8 중 어느 한 구현예에 있어서, C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일한, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0363] 10. 구현예 1 내지 구현예 9 중 어느 한 구현예에 있어서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 제1 투약 주기의 1일, 8 일 및 15일차에 또는 대략 1일, 8일 및 15일차에 대상체에게 투여되거나 투여될, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0364] 11. 구현예 1 내지 구현예 10 중 어느 한 구현예에 있어서, C2D1은 제2 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되거나 투여될, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0365] 12. 구현예 1 내지 구현예 11 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 및 제2 투약 주기는 21일 투약 주기인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0366] 13. 구현예 1 내지 구현예 12 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 투약 주기는 21일 투약 주기이고, 제2 투약 주기는 28일 투약 주기인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0367] 14. 구현예 1 내지 구현예 13 중 어느 한 구현예에 있어서, 투약 요법은 제2 투약 주기 이후 1회 이상의 추가 투약 주기를 더 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0368] 15. 구현예 14에 있어서, 투약 요법은 제2 투약 주기 이후 6 내지 15회의 추가 투약 주기를 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0369] 16. 구현예 14 또는 구현예 15에 있어서, 추가 투약 주기가 21일 투약 주기인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0370] 17. 구현예 15 또는 구현예 16에 있어서, 추가 투약 주기가 28일 투약 주기인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0371] 18. 구현예 14 내지 구현예 17 중 어느 한 구현예에 있어서, 1회 이상의 추가 투약 주기는 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량을 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0372] 19. 구현예 18에 있어서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 각각의 추가 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되거나 또는 투여될, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0373] 20. 구현예 18 또는 구현예 19에 있어서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 C1D1보다 크고 C1D3 및/또는 C2D1보다 작은, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.

- [0374] 21. 구현예 18 내지 구현예 20 중 어느 한 구현예에 있어서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 C1D3 및/또는 C2D1의 20% 내지 80%인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0375] 22. 구현예 21에 있어서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 C1D3 및/또는 C2D1의 약 50%인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0376] 23. 구현예 18 내지 구현예 22 중 어느 한 구현예에 있어서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 약 30 mg인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0377] 24. 적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서:
- [0378] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
- [0379] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하며; 그리고
- [0380] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작은, 방법.
- [0381] 25. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체로서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0382] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
- [0383] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하며; 그리고
- [0384] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작은, 이중특이적 항체.
- [0385] 26. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0386] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
- [0387] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하며; 그리고
- [0388] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작은, 이중특이적 항체.
- [0389] 27. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 약제를 제조하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0390] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
- [0391] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동

일하며; 그리고

- [0392] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작은, 사용.
- [0393] 28. 구현예 24 내지 구현예 27 중 어느 한 구현예에 있어서, C1D3 및 C2D1은 각각 20 mg 내지 200 mg인, 방법을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0394] 29. 구현예 28에 있어서, C1D3 및 C2D1은 각각 약 60 mg인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0395] 30. 구현예 24 내지 구현예 29 중 어느 한 구현예에 있어서, C3D1은 C2D1의 20% 내지 80%인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0396] 31. 구현예 30에 있어서, C3D1은 C2D1의 약 50%인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0397] 32. 구현예 24 내지 구현예 31 중 어느 한 구현예에 있어서, C3D1은 약 30%인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0398] 33. 구현예 24 내지 구현예 32 중 어느 한 구현예에 있어서, C1D1은 약 1 mg인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0399] 34. 구현예 24 내지 구현예 33 중 어느 한 구현예에 있어서, C1D2는 약 2 mg인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0400] 35. 구현예 24 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 제1 투약 주기의 1일, 8일 및 15일차에 또는 대략 1일, 8일 및 15일차에 대상체에게 투여되거나 또는 투여될, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0401] 36. 구현예 24 내지 구현예 35 중 어느 한 구현예에 있어서, C2D1은 제2 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되거나 또는 투여될 것이고, C3D1은 제3 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되거나 또는 투여될, 방법을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0402] 37. 구현예 24 내지 구현예 36 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1, 제2, 및 제3 투약 주기는 21일 투약 주기인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0403] 38. 구현예 24 내지 구현예 36 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 투약 주기는 21일 투약 주기이고, 제2 및 제3 투약 주기는 28일 투약 주기인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0404] 39. 구현예 24 내지 구현예 38 중 어느 한 구현예에 있어서, 투약 요법은 제3 투약 주기 이후 1회 이상의 추가 투약 주기를 더 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0405] 40. 구현예 39에 있어서, 투약 요법은 제3 투약 주기 이후 5 내지 14회의 추가 투약 주기를 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0406] 41. 구현예 39 또는 구현예 40에 있어서, 추가 투약 주기가 21일 투약 주기인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0407] 42. 구현예 39 또는 구현예 40에 있어서, 추가 투약 주기가 28일 투약 주기인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0408] 43. 구현예 39 내지 구현예 42 중 어느 한 구현예에 있어서, 1회 이상의 추가 투약 주기는 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량을 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0409] 44. 구현예 43에 있어서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 각각의 추가 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되거나 또는 투여될, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0410] 45. 구현예 43 또는 구현예 44에 있어서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 양적으로 C3D1과 대략 동일한, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0411] 46. 8회 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서:

- [0412] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
- [0413] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하고;
- [0414] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작고;
- [0415] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
- [0416] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
- [0417] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
- [0418] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
- [0419] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- [0420] 여기서 C3D1-C8D1은 양적으로 대략 동일한, 방법.
- [0421] 47. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체로서, 상기 이중특이적 항체는 8회 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
 - [0422] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
 - [0423] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하고;
 - [0424] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작고;
 - [0425] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - [0426] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - [0427] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
 - [0428] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
 - [0429] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
 - [0430] 여기서 C3D1-C8D1은 양적으로 대략 동일한, 이중특이적 항체.
- [0431] 48. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 8회 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
 - [0432] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
 - [0433] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하고;
 - [0434] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작고;
 - [0435] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;

- [0436] (e) 제5 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
- [0437] (f) 제6 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
- [0438] (g) 제7 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
- [0439] (h) 제8 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- [0440] 여기서 C3D1-C8D1은 양적으로 대략 동일한, 사용.
- [0441] 49. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 약제를 제조하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이종 특이적 항체의 사용으로서, 상기 이종특이적 항체는 8회 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에 게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
 - [0442] (a) 제1 투약 주기는 이종특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
 - [0443] (b) 제2 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하고;
 - [0444] (c) 제3 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작고;
 - [0445] (d) 제4 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - [0446] (e) 제5 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - [0447] (f) 제6 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
 - [0448] (g) 제7 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
 - [0449] (h) 제8 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
 - [0450] 여기서 C3D1-C8D1은 양적으로 대략 동일한, 사용.
- [0451] 50. 구현예 46 내지 구현예 49 중 어느 한 구현예에 있어서, C1D3 및 C2D1은 각각 20 mg 내지 200 mg인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0452] 51. 구현예 50에 있어서, C1D3 및 C2D1은 각각 약 60 mg인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0453] 52. 구현예 46 내지 구현예 51 중 어느 한 구현예에 있어서, C3D1은 C2D1의 20% 내지 80%인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0454] 53. 구현예 52에 있어서, C3D1은 C2D1의 약 50%인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0455] 54. 구현예 46 내지 구현예 53 중 어느 한 구현예에 있어서, C3D1은 약 30%인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0456] 55. 구현예 46 내지 구현예 54 중 어느 한 구현예에 있어서, C1D1은 약 1 mg인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0457] 56. 구현예 46 내지 구현예 55 중 어느 한 구현예에 있어서, C1D2는 약 2 mg인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0458] 57. 구현예 46 내지 구현예 56 중 어느 한 구현예에 있어서, C1D1, C1D2 및 C1D3은 각각 제1 투약 주기의 1일, 8일 및 15일차에 또는 대략 1일, 8일 및 15일차에 대상체에게 투여되거나 또는 투여될, 방법, 사용을 위한 이종 특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0459] 58. 구현예 46 내지 구현예 57 중 어느 한 구현예에 있어서, C2D1-C8D1은 각각 제2-제8 투약 주기의 1일차에 대상체에게 각각 투여되는, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0460] 59. 구현예 46 내지 구현예 58 중 어느 한 구현예에 있어서, 투약 주기는 21일 투약 주기인, 방법, 사용을 위한

이중특이적 항체, 또는 이의 사용.

- [0461] 60. 구현예 46 내지 구현예 58 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 투약 주기는 21일 투약 주기이고, 제2-제8 투약 주기는 28일 투약 주기인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0462] 61. 구현예 46 내지 구현예 60 중 어느 한 구현예에 있어서, 투약 요법은 제8 투약 주기 이후 1회 이상의 추가 투약 주기를 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0463] 62. 구현예 61에 있어서, 추가 투약 주기가 21일 투약 주기인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0464] 63. 구현예 61에 있어서, 추가 투약 주기가 28일 투약 주기인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0465] 64. 구현예 61 내지 구현예 63 중 어느 한 구현예에 있어서, 1회 이상의 추가 투약 주기는 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량을 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0466] 65. 구현예 64에 있어서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 각각의 추가 투약 주기의 1일차에 대상체에게 투여되거나 또는 투여될, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0467] 66. 구현예 64 또는 구현예 65에 있어서, 이중특이적 항체의 추가의 단일 용량이 양적으로 C3D1-C8D1 중 임의의 하나와 대략 동일한, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0468] 67. 8회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서:
- [0469] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
- [0470] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
- [0471] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
- [0472] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
- [0473] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
- [0474] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
- [0475] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
- [0476] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- [0477] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 방법.
- [0478] 68. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체로서, 상기 이중특이적 항체는 8회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0479] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
- [0480] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
- [0481] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
- [0482] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
- [0483] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
- [0484] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
- [0485] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
- [0486] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,

- [0487] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 이중특이적 항체.
- [0488] 69. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 8회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0489] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
- [0490] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
- [0491] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
- [0492] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
- [0493] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
- [0494] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
- [0495] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
- [0496] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- [0497] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 사용.
- [0498] 70. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 약제를 제조하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 8회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0499] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
- [0500] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
- [0501] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
- [0502] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
- [0503] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
- [0504] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
- [0505] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
- [0506] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- [0507] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 사용.
- [0508] 71. 21일 투약 주기 및 7회 이상의 28일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서:
- [0509] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
- [0510] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
- [0511] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
- [0512] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
- [0513] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
- [0514] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
- [0515] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고

- [0516] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- [0517] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 방법.
- [0518] 72. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체로서, 상기 이중특이적 항체는 21일 투약 주기 및 7회 이상의 28일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
 - [0519] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
 - [0520] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
 - [0521] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
 - [0522] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - [0523] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - [0524] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
 - [0525] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
 - [0526] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
 - [0527] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 이중특이적 항체.
- [0528] 73. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 21일 투약 주기 및 7회 이상의 28일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
 - [0529] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
 - [0530] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
 - [0531] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
 - [0532] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - [0533] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - [0534] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
 - [0535] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
 - [0536] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
 - [0537] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 사용.
- [0538] 74. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 약제를 제조하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 21일 투약 주기 및 7회 이상의 28일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
 - [0539] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
 - [0540] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
 - [0541] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
 - [0542] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - [0543] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - [0544] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;

- [0545] (g) 제7 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
- [0546] (h) 제8 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- [0547] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 사용.
- [0548] 75. 구현예 1 내지 구현예 74 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 CD20-양성 세포 증식성 장애에 대해 사전 전신 요법(systemic therapy)을 받은, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0549] 76. 구현예 75에 있어서, 대상체가 CD20-양성 세포 증식성 장애에 대해 제1차 전신 요법 및 제2차 전신 요법을 받은, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0550] 77. 구현예 75 또는 구현예 76에 있어서, 대상체가 사전 전신 요법 후 24개월 이내에 CD20-양성 세포 증식성 장애의 진행을 나타낸, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0551] 78. 구현예 75 내지 구현예 77 중 어느 한 구현예에 있어서, 사전 전신 요법은 항-CD20 항체를 포함하는, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0552] 79. 구현예 78에 있어서, 항-CD20 항체는 리툭시맙인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0553] 80. 구현예 78에 있어서, 항-CD20 항체는 오비누투주맙인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0554] 81. 구현예 75 내지 구현예 80 중 어느 한 구현예에 있어서, 사전 전신 요법은 화학요법제를 포함하는, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0555] 82. 구현예 81에 있어서, 화학요법제는 알킬화제인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0556] 83. 구현예 82에 있어서, 알킬화제는 벤다무스틴인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0557] 84. 구현예 81에 있어서, 화학요법제는 레날리도마이드인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0558] 85. 구현예 75 내지 구현예 84 중 어느 한 구현예에 있어서, 사전 전신 요법은 방사선-면역요법을 포함하는, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0559] 86. 구현예 85에 있어서, 방사선-면역요법은 이브리투모맙 티옥세틴인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0560] 87. 구현예 75 내지 구현예 86 중 어느 한 구현예에 있어서, 사전 전신 요법은 포스포이노시티드 3-키나아제 억제제를 포함하는, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0561] 88. 구현예 87에 있어서, 포스포이노시티드 3-키나아제 억제제는 이텔라리십, 알펠리십, 코관리십, 및 두벨리십으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0562] 89. 구현예 75 내지 구현예 88 중 어느 한 구현예에 있어서, 사전 전신 요법은 CAR-T를 포함하는, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0563] 90. 구현예 1 내지 구현예 89 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체는 인간인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0564] 91. 구현예 1 내지 구현예 90 중 어느 한 구현예에 있어서, 이종특이적 항체는 정맥내로 투여되는, 방법을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0565] 92. 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이종특이적 항체를 대상체들에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법으로서:
- [0566] (a) 제1 투약 주기는 이종특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 50 mg 초과이며; 그리고
- [0567] (b) 제2 투약 주기는 이종특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하는, 방법.

- [0568] 93. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는데 사용하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체로서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0569] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 50 mg 초과이며; 그리고
- [0570] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하는, 이중특이적 항체.
- [0571] 94. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0572] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 50 mg 초과이며; 그리고
- [0573] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하는, 사용.
- [0574] 95. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 약제를 제조하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 제1 투약 주기 및 제2 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0575] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 50 mg 초과이며; 그리고
- [0576] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하는, 사용.
- [0577] 96. 구현예 91 내지 구현예 95 중 어느 한 구현예에 있어서, C1D3 및 C2D1은 각각 50 mg 내지 200 mg인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0578] 97. 적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체들에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법으로서:
- [0579] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
- [0580] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하며; 그리고
- [0581] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작은, 방법.
- [0582] 98. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는데 사용하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체로서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0583] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
- [0584] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하며; 그리고
- [0585] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작은, 이중특이적 항체.

- [0586] 99. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0587] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
- [0588] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하며; 그리고
- [0589] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작은, 사용.
- [0590] 100. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 약제를 제조하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 적어도 제1 투약 주기, 제2 투약 주기, 및 제3 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0591] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
- [0592] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하며; 그리고
- [0593] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작은, 사용.
- [0594] 101. 8회 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체들에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법으로서:
- [0595] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
- [0596] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하고;
- [0597] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작고;
- [0598] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
- [0599] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
- [0600] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
- [0601] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
- [0602] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- [0603] 여기서 C3D1-C8D1은 양적으로 대략 동일한, 방법.
- [0604] 102. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는데 사용하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체로서, 상기 이중특이적 항체는 8회 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0605] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
- [0606] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동

일하고;

- [0607] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작고;
- [0608] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
- [0609] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
- [0610] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
- [0611] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
- [0612] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- [0613] 여기서 C3D1-C8D1은 양적으로 대략 동일한, 이중특이적 항체.
- [0614] 103. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 8회 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
 - [0615] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
 - [0616] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하고;
 - [0617] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작고;
 - [0618] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - [0619] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - [0620] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
 - [0621] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
 - [0622] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
 - [0623] 여기서 C3D1-C8D1은 양적으로 대략 동일한, 사용.
- [0624] 104. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 약제를 제조하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 8회 이상의 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
 - [0625] (a) 제1 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 0.02 mg 내지 약 2.0 mg이고, C1D2는 약 0.05 mg 내지 약 4.0 mg이며, 그리고 C1D3은 약 20 mg 초과이고;
 - [0626] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 양적으로 C1D3과 대략 동일하고;
 - [0627] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고, 여기서 C3D1은 C1D1보다 크고 C2D1보다 작고;
 - [0628] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - [0629] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - [0630] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
 - [0631] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
 - [0632] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,

- [0633] 여기서 C3D1-C8D1은 양적으로 대략 동일한, 사용.
- [0634] 105. 구현예 97 내지 구현예 104 중 어느 한 구현예에 있어서, C1D3 및 C2D1은 각각 20 mg 내지 200 mg인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0635] 106. 8회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체들에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법으로서:
- [0636] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
- [0637] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
- [0638] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
- [0639] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
- [0640] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
- [0641] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
- [0642] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
- [0643] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- [0644] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 방법.
- [0645] 107. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는데 사용하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체로서, 상기 이중특이적 항체는 8회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0646] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
- [0647] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
- [0648] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
- [0649] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
- [0650] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
- [0651] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
- [0652] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
- [0653] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- [0654] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 이중특이적 항체.
- [0655] 108. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 8회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
- [0656] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
- [0657] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
- [0658] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
- [0659] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
- [0660] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
- [0661] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;

- [0662] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
- [0663] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- [0664] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 사용.
- [0665] 109. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 약제를 제조하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 8회 이상의 21일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
 - [0666] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
 - [0667] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
 - [0668] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
 - [0669] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - [0670] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - [0671] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
 - [0672] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
 - [0673] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
 - [0674] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 사용.
- [0675] 110. 21일 투약 주기 및 7회 이상의 28일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체를 대상체들에게 투여하는 단계를 포함하는 CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 방법으로서:
 - [0676] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
 - [0677] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
 - [0678] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
 - [0679] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - [0680] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - [0681] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
 - [0682] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
 - [0683] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
 - [0684] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 방법.
- [0685] 111. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는데 사용하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체로서, 상기 이중특이적 항체는 21일 투약 주기 및 7회 이상의 28일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
 - [0686] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
 - [0687] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
 - [0688] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
 - [0689] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - [0690] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;

- [0691] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
- [0692] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
- [0693] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
- [0694] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 이중특이적 항체.
- [0695] 112. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 21일 투약 주기 및 7회 이상의 28일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
 - [0696] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
 - [0697] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
 - [0698] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
 - [0699] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - [0700] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - [0701] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
 - [0702] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
 - [0703] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
 - [0704] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 사용.
- [0705] 113. CD20-양성 세포 증식성 장애를 갖는 대상체 모집단을 치료하는 약제를 제조하기 위한 CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체의 사용으로서, 상기 이중특이적 항체는 21일 투약 주기 및 7회 이상의 28일 투약 주기를 포함하는 투약 요법에서 대상체에게 투여하기 위해 제형화되고, 여기서:
 - [0706] (a) 제1의 21일 투약 주기는 이중특이적 항체의 제1 용량(C1D1), 제2 용량(C1D2), 및 제3 용량(C1D3)을 포함하고, 여기서 C1D1은 약 1 mg이고, C1D2는 약 2 mg이며, 그리고 C1D3은 약 60 mg이고;
 - [0707] (b) 제2 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C2D1)을 포함하고, 여기서 C2D1은 약 60 mg이고;
 - [0708] (c) 제3 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C3D1)을 포함하고;
 - [0709] (d) 제4 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C4D1)을 포함하고;
 - [0710] (e) 제5 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C5D1)을 포함하고;
 - [0711] (f) 제6 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C6D1)을 포함하고;
 - [0712] (g) 제7 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C7D1)을 포함하며; 그리고
 - [0713] (h) 제8 투약 주기는 이중특이적 항체의 단일 용량(C8D1)을 포함하고,
 - [0714] 여기서 C3D1-C8D1은 각각 약 30 mg인, 사용.
- [0715] 114. 구현예 92 내지 구현예 113 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체 모집단은 완전 반응률을 가지고, 여기서 완전 반응률은 모집단 내의 완전 반응을 갖는 대상체들의 비율이고, 완전 반응률은 약 15% 이상인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0716] 115. 구현예 114에 있어서, 완전 반응률은 약 25% 이상인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0717] 116. 구현예 115에 있어서, 완전 반응률은 약 35% 이상인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0718] 117. 구현예 116에 있어서, 완전 반응률은 약 45% 이상인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.

- [0719] 118. 구현예 92 내지 구현예 117 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체 모집단은 객관적 반응률을 가지고, 여기서 객관적 반응률은 모집단 내의 객관적 반응을 갖는 대상체들의 비율이고, 객관적 반응률은 약 60% 이상인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0720] 119. 구현예 92 내지 구현예 118 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 개시 후 약 20개월에서의 객관적 반응률이 약 70% 이상인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0721] 120. 구현예 92 내지 구현예 119 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 개시 후 약 24개월에서의 객관적 반응률이 약 75% 이상인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0722] 121. 구현예 92 내지 구현예 120 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체 모집단은 중간 반응 기간(mDOR)을 갖고, mDOR은 모집단 내의 대상체들의 반응 기간의 중간값이고, mDOR은 약 12개월 이상인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0723] 122. 구현예 121에 있어서, mDOR은 약 20개월 이상인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0724] 123. 구현예 92 내지 구현예 122 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체 모집단이 모집단 내의 12개월 이상의 mDOR을 갖는 대상체의 비율을 갖고, 모집단 내의 12개월 이상의 mDOR을 갖는 대상체의 비율은 약 60% 이상인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0725] 124. 구현예 92 내지 구현예 123 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체 모집단이 이종특이적 항체를 투여한 후에 사이토카인 방출 증후군을 나타내고, 대상체 모집단에서의 사이토카인 방출 증후군의 비율은 약 40% 이하인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0726] 125. 구현예 124에 있어서, 대상체 모집단에서 사이토카인 방출 증후군의 비율이 약 10% 이하인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0727] 126. 구현예 92 내지 구현예 125 중 어느 한 구현예에 있어서, 2 이상의 등급을 갖는 사이토카인 방출 증후군(미국 이식 및 세포 치료 학회(ASTCT, 2018)에 의해 정의된 바와 같음)의 비율이 약 20% 이하인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0728] 127. 구현예 126에 있어서, 2 이상의 등급을 갖는 사이토카인 방출 증후군(ASTCT에 의해 정의된 바와 같음)의 비율이 약 5% 이하인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0729] 128. 구현예 92 내지 구현예 127 중 어느 한 구현예에 있어서, 3 이상의 등급을 갖는 사이토카인 방출 증후군(ASTCT에 의해 정의된 바와 같음)의 비율이 약 0%인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0730] 129. 구현예 92 내지 구현예 128 중 어느 한 구현예에 있어서, 이종특이적 항체는 정맥내로 투여되는, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0731] 130. 구현예 1 내지 구현예 128 중 어느 한 구현예에 있어서, CD20-양성 세포 증식성 장애가 B 세포 증식성 장애인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0732] 131. 구현예 1 내지 구현예 130 중 어느 한 구현예에 있어서, CD20-양성 세포 증식성 장애가 재발성 또는 불응성 B 세포 증식성 장애인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0733] 132. 구현예 1 내지 구현예 131 중 어느 한 구현예에 있어서, CD20-양성 세포 증식성 장애가 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma; NHL) 또는 만성 림프성 백혈병(chronic lymphoid leukemia; CLL)인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0734] 133. 구현예 132에 있어서, NHL은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0735] 134. 구현예 133에 있어서, DLBCL은 리히터 형질전환인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0736] 135. 구현예 134에 있어서, NHL은 여포성 림프종(FL)인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0737] 136. 구현예 135에 있어서, FL은 등급 1, 2, 3a, 또는 3b FL인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0738] 137. 구현예 135 또는 구현예 136에 있어서, FL은 변형된 FL이인, 방법, 사용을 위한 이종특이적 항체, 또는 이

의 사용.

- [0739] 138. 구현예 135에 있어서, NHL은 외투층 세포 림프종(MCL) 또는 변연부 림프종(MZL)인, 방법, 사용을 위한 이 중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0740] 139. 구현예 1 내지 구현예 138 중 어느 한 구현예에 있어서, 이중특이적 항체는 하기 6개의 초가변 영역(HVR):
- [0741] (a) GYTFTSYNMH(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0742] (b) AIYPGNGDTSYNQKFKG(서열번호 2)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0743] (c) VVYYSNSYWFYFDV(서열번호 3)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0744] (d) RASSSVSYM(서열번호 4)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0745] (e) APSNLAS(서열번호 5)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 서열; 및
- [0746] (f) QQWSFNPT(서열번호 6)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 제1 결합 도메인을 포함하는 항-CD20 군(arm)을 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0747] 140. 구현예 1 내지 구현예 139 중 어느 한 구현예에 있어서, 이중특이적 항체는, (a) 서열번호 7의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 도메인; (b) 서열번호 8의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인; 또는 (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함하는 제1 결합 도메인을 포함하는 항-CD20 군을 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0748] 141. 구현예 140에 있어서, 제1 결합 도메인은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0749] 142. 구현예 1 내지 구현예 141 중 어느 한 구현예에 있어서, 이중특이적 항체는 하기 6개의 HVR:
- [0750] (a) NYIYH(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0751] (b) WIYPGDGNKYNEKFKG(서열번호 10)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0752] (c) DSYSNYYFDY(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0753] (d) KSSQSLLSRTRKNYLA(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0754] (e) WASTRES(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 서열; 및
- [0755] (f) TQSFILRT(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함하는 항-CD3 군(arm)을 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0756] 143. 구현예 1 내지 구현예 142 중 어느 한 구현예에 있어서, 이중특이적 항체는, (a) 서열번호 15의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인; (b) 서열번호 16의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인; 또는 (c) (a)의 경우에서와 같은 VH 도메인 및 (b)의 경우에서와 같은 VL 도메인을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함하는 항-CD3 군을 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0757] 144. 구현예 143에 있어서, 제2 결합 도메인은 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0758] 145. 구현예 1 내지 구현예 144 중 어느 한 구현예에 있어서, 이중특이적 항체는, (a) 항-CD20 군으로서 (i) 서열번호 51의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 (ii) 서열번호 52의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-CD20 군; 및 (b) 항-CD3 군으로서 (i) 서열번호 53의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 (ii) 서열번호 54의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-CD3 군을 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0759] 146. 구현예 145에 있어서, (a) 항-CD20 군은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, (b) 항-CD3 군은 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사

용.

- [0760] 147. 구현예 1 내지 구현예 146 중 어느 한 구현예에 있어서, 이중특이적 항체는 인간화 항체인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0761] 148. 구현예 1 내지 구현예 147 중 어느 한 구현예에 있어서, 이중특이적 항체는 키메라 항체인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0762] 149. 구현예 1 내지 구현예 148 중 어느 한 구현예에 있어서, 이중특이적 항체는 CD20 및 CD3에 결합하는 항체 단편인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0763] 150. 구현예 149에 있어서, 항체 단편은 Fab, Fab'-SH, Fv, scFv 및 (Fab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0764] 151. 구현예 1 내지 구현예 148 중 어느 한 구현예에 있어서, 이중특이적 항체는 전장 항체인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0765] 152. 구현예 1 내지 구현예 148 및 구현예 151 중 어느 한 구현예에 있어서, 이중특이적 항체는 IgG 항체인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0766] 153. 구현예 152에 있어서, IgG 항체는 IgG₁ 항체인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0767] 154. 구현예 152 또는 구현예 153에 있어서, IgG 항체는 글리코실화의 부재를 발생시키는 아미노산 잔기 N297(EU 넘버링)에서의 돌연변이를 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0768] 155. 구현예 154에 있어서, 아미노산 잔기 N297에서의 돌연변이는 치환 돌연변이인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0769] 156. 구현예 154 또는 구현예 155에 있어서, 아미노산 잔기 N297에서의 돌연변이는 Fc 영역의 효과기 기능을 감소시키는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0770] 157. 구현예 154 내지 구현예 156 중 어느 한 구현예에 있어서, 돌연변이는 N297G 또는 N297A 돌연변이인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0771] 158. 구현예 153 내지 구현예 155 중 어느 한 구현예에 있어서, 이중특이적 항체는 효과기 기능을 감소시키는 Fc 영역 내 돌연변이를 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0772] 159. 구현예 158에 있어서, 돌연변이는 치환 돌연변이인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0773] 160. 구현예 159에 있어서, 치환 돌연변이는 아미노산 잔기 L234, L235, D265, 및/또는 P329(EU 넘버링)에 존재하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0774] 161. 구현예 160에 있어서, 치환 돌연변이는 L234A, L235A, D265A 및 P329G로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0775] 162. 구현예 1 내지 구현예 148 및 구현예 151 내지 구현예 161 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 하나 이상의 중쇄 불변 도메인을 포함하고, 상기 하나 이상의 중쇄 불변 도메인은 제1 CH1(CH₁₁) 도메인, 제1 CH2(CH₂₁) 도메인, 제1 CH3(CH₃₁) 도메인, 제2 CH1(CH₁₂) 도메인, 제2 CH2(CH₂₂) 도메인, 및 제2 CH3(CH₃₂) 도메인으로부터 선택되는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0776] 163. 구현예 162에 있어서, 하나 이상의 중쇄 불변 도메인 중 적어도 하나가 다른 중쇄 불변 도메인과 쌍을 이루는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0777] 164. 구현예 162 또는 구현예 163에 있어서, CH₃₁ 및 CH₃₂ 도메인은 각각 돌기 또는 공동을 포함하고, CH₃₁ 도메인의 돌기 또는 공동은 각각 CH₃₂ 도메인의 공동 또는 돌기 내에 위치가능한, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0778] 165. 구현예 164에 있어서, CH₃₁ 및 CH₃₂ 도메인은 돌기와 공동 사이의 계면에서 만나는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.

- [0779] 166. 구현예 140 또는 구현예 141에 있어서, 항-CD20 군은 T366W 및 N297G 치환 돌연변이(EU 넘버링)를 추가로 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0780] 167. 구현예 143 또는 구현예 144에 있어서, 항-CD3 군은 T366S, L368A, Y407V 및 N297G 치환 돌연변이(EU 넘버링)를 추가로 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0781] 168. 구현예 145 또는 구현예 146에 있어서, (a) 항-CD20 군은 T366W 및 N297G 치환 돌연변이를 추가로 포함하고, (b) 항-CD3 군은 T366S, L368A, Y407V 및 N297G 치환 돌연변이(EU 넘버링)를 추가로 포함하는, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0782] 169. 구현예 1 내지 구현예 138 중 어느 한 구현예에 있어서, 이중특이적 항체는 모수네투주맙인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0783] 170. 구현예 1 내지 구현예 169 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체는 인간인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0784] 171. 구현예 1, 구현예 5 내지 구현예 24, 구현예 28 내지 구현예 46, 구현예 50 내지 구현예 67, 구현예 71, 및 구현예 75 내지 구현예 91 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 PD-1 축 결합 길항제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0785] 172. 구현예 171에 있어서, PD-1 축 결합 길항제는 약 1100 mg 내지 약 1300 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0786] 173. 구현예 172에 있어서, PD-1 축 결합 길항제는 약 1200 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0787] 174. 구현예 172에 있어서, PD-1 축 결합 길항제는 이중특이적 항체의 투여를 포함하는 제1 투약 주기 이후 각각의 투약 주기의 1일차에 투여되는, 방법.
- [0788] 175. 구현예 2 내지 구현예 23, 구현예 25 내지 구현예 45, 구현예 47 내지 구현예 66, 구현예 68 내지 구현예 70, 및 구현예 72 내지 구현예 91 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 PD-1 축 결합 길항제와 함께 사용하기 위해 제형화되는, 사용을 위한 이중특이적 항체 또는 이의 사용.
- [0789] 176. 구현예 171에 있어서, PD-1 축 결합 길항제는 약 1100 mg 내지 약 1300 mg의 용량으로 투여될, 사용을 위한 이중특이적 항체 또는 이의 사용.
- [0790] 177. 구현예 172에 있어서, PD-1 축 결합 길항제는 약 1200 mg의 용량으로 투여될, 사용을 위한 이중특이적 항체 또는 이의 사용.
- [0791] 178. 구현예 172에 있어서, PD-1 축 결합 길항제는 이중특이적 항체의 투여를 포함하는 제1 투약 주기 이후 각각의 투약 주기의 1일차에 투여될, 사용을 위한 이중특이적 항체 또는 이의 사용.
- [0792] 179. 구현예 171 내지 구현예 178 중 어느 한 구현예에 있어서, PD-1 축 결합 길항제는 아테졸리주맙인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0793] 180. 구현예 171 내지 구현예 179 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체는 인간인, 방법, 사용을 위한 이중특이적 항체, 또는 이의 사용.
- [0794] VII. 실시예
- [0795] 다음은 본 발명의 방법들에 관한 실시예이다. 상기 제공된 일반적인 설명을 감안하여, 다양한 다른 구현예가 실시될 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0796] 실시예 1. 모수네투주맙 단계-부하-기준 투약
- [0797] 본 연구는 재발성 또는 불응성 (R/R) 비-호지킨 림프종(NHL) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 갖는 환자에서 모수네투주맙의 단계-부하-기준 투약의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가한다. 환자들은 주기 1의 처음 2회 용량 동안 단계 용량을 받고, 이어서 주기 1의 제3 용량 및 주기 2의 제1 용량으로서 2회 로딩 용량을 받고, 이어서 후속 주기 동안 기본 용량을 받는다.
- [0798] 도 1은 연구의 투약 요법의 개요를 도시한다. 환자에게 주기 1의 1일차에 약 1 mg의 모수네투주맙의 제1 단계 용량을 투여한 후, 주기 1의 8일(C1D8) 차에 약 2 mg의 모수네투주맙의 제2 단계 용량을 투여한다. 그런 다음, 환자에게 주기 1의 15일차에 약 60 mg의 모수네투주맙의 제1 로딩 용량을 투여한 후, 주기 2의 1일차에 약 60 mg의 모수네투주맙의 제2 로딩 용량을 투여한다. 이 후, 환자에게 각각의 후속 주기의 1일차에 약 30 mg의 모

수네투주맙의 기본 용량을 투여한다. 환자에게 초기에 주기 3의 1일차 내지 주기 8의 1일차에 6회의 기본 용량을 투여한다. 8회 주기의 치료 후 CR을 달성하지 못하는 환자는 6 또는 15회의 추가 주기의 치료 동안 약 30 mg 모수네투주맙의 기본 용량을 계속 받는다(각각 총 8 또는 17회의 추가 주기 동안).

[0799] 모수네투주맙의 단계-부하-기준 투약의 안전성 및 내약성(예컨대, C1D1: 1 mg, C1D8: 2 mg, C1D15: 60 mg, C2: 60 mg, C3+: 30 mg)을 재발성 또는 불응성 (R/R)비-호지킨 림프종(NHL)(n = 153) 환자에서 평가하였다. 결과를 표 4에 요약한다.

[0800] 표 4. 모수네투주맙의 단계-부하-기준 투약의 안전성 및 내약성

표 4

CRS	주기 1			주기 2 (n = 126)	주기 3+ (n = 94)
	D1-7 (n = 153)	D8-14 (n = 142)	D15-21 (n = 133)		
입의의 등급	22 (14.4%)	10 (7%)	39 (29.3%)	6 (4.8%)	2 (2.1%)
등급 1	14 (9.2%)	7 (4.9%)	22 (16.5%)	3 (2.4%)	1 (1.1%)
등급 2	8 (5.2%)	3 (2.1%)	15 (11.3%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
등급 3	0	0	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0
등급 4	0	0	1 (0.8%)	0	0

[0802] Lee 2014 기준: Lee 외, *Blood*, 124: 188-195, 2014.

[0803] 최초 CRS 사례 발병의 중앙값은 16일(범위: 1 내지 29일)이었다. CRS 사례 기간의 중앙값은 3일(범위: 1 내지 19일)이었다.

[0804] 4개의 등급 3 이상의 CRS 사례가 3명의 환자에서 관찰되었으며, 이들 중 하나는 2개의 그러한 사례를 경험하였다. 환자 둘 모두는 중증 CRS의 위험을 증가시키는 질병 특징을 가졌고, C1D1에 대한 1 mg 용량 후 CRS(등급 2)를 경험하였다. 등급 4 CRS 사례를 경험한 첫 번째 환자는 30% 골수 침윤, 비장비대를 가졌고, 기준선에서 48% 순환 악성 세포를 갖는 백혈병 단계에 있었다. 연구 23일에, 등급 4 CRS는 계획된 60 mg 용량 중 11 mg의 주입 후에 발생하였다(C1D15, 열로 인한 8일 간의 용량 지연). 사례는 7일 후에 소거되었다. 환자는 PD로 인한 치료 중단 이전에 2회의 추가 주기(C2D1 9 mg 용량과 연관된 등급 3 CRS; 소거됨)를 받았다. 등급 3 CRS 사례를 경험한 두 번째 환자는 기준선에서 30%의 골수 침윤, 비장 비대, 및 순환 비정상 림프성 세포를 가졌다. 연구 28일에, 등급 3 CRS가 발생하였다(연구 26일에 투여된 C2D1 60 mg 용량, 십이지장 폐쇄로 인한 4일 간의 용량 지연). CRS 사례는 저산소증 또는 저혈압증이 없는 등급 4 전이암염을 특징으로 하였다. 사례가 소거되었고, 환자는 연구 치료를 지속하며 동종 줄기세포 이식을 추진하기에 앞서 부분적인 반응을 달성하였다. 등록 용량으로 치료된 153명의 R/R NHL 환자 모두에서, 등급 3 이상의 CRS가 3/153명의 환자(2%)에서 발생하였다.

[0805] 모수네투주맙의 단계-부하-기준 투약의 효과를 1/2/60/30 mg 용량에서 중앙 크기의 변화에 기초하여 평가하였다. 결과는 도 2에 도시된다. 평균적으로, 주기 2의 종료까지(즉, 42일차 또는 제1 중앙 스캔의 종료 시에) 반응자에서 2회의 60 mg 용량 후에 중앙 크기의 50% 초과 감소가 관찰되었다. 로딩 용량 후 기본 용량 30 mg의 제안된 용량 요법은 환자에 대해 시간에 따른 높은 PK 노출을 불필요하게 하는 것을 최소화하고, 만성 또는 누적 독성의 잠재적 위험을 감소시킨다.

[0806] 실시예 2. 재발성 또는 불응성 B-세포 비-호지킨 림프종 및 만성 림프구성 백혈병을 갖는 환자를 대상으로 한 단일 작용제로서 및 아테졸리주맙과 병용한 모수네투주맙(BTCT4465A)의 용량 증가의 안전성, 효능 및 약동학을 평가하는 개방-표지 다기관 I/Ib 상 시험

[0807] 본 실시예는 B-세포 비-호지킨 림프종(NHL) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하여 CD20을 발현할 것으로 예상되는 R/R 혈액 악성 종양을 갖는 환자를 대상으로 한 단일 작용제로서 및 아테졸리주맙과 병용으로 투여되는 G029781, I/Ib상, 다기관, 개방-표지, 용량-증가 연구를 기재한다. 연구는 용량-증가 단계 동안 대략 130-226명의 환자(NHL을 갖는 100-166명의 환자 및 CLL을 갖는 30-60명의 환자) 및 확장 단계 동안 대략 290-520명의 환자를 전세계적으로 대략 45-50개의 조사 기관에 등록한다.

[0808] A. 목적

[0809] 본 연구는 하기 기재된 바와 같이 재발성 또는 불응성 (R/R) 비-호지킨 림프종(NHL) 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 갖는 환자에서 모수네투주맙의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가한다.

- [0810] • 주기 1의 비-분획화 용량 일정에서 단일 작용제로서 정맥내 투여함(IV) (군 A);
- [0811] • 주기 1의 단계적 상승 용량 일정에서 단일 작용제로서 IV 투여함(군 B);
- [0812] • 주기 2에서 시작하는 아테졸리주맙의 병용 투여와 함께 주기 1의 단계적 상승 용량 일정에서 단일 작용제로서 IV를 투여함(군 E).
- [0813] 본 연구는 하기 기재된 바와 같이 R/R NHL 및 CLL을 갖는 환자를 대상으로 모수네투주맙의 최대 허용 용량(MTD) 및 용량-제한 독성(DLT)을 결정한다:
- [0814] • 주기 1의 비-분획화 용량 일정에서 IV 투여함(군 A);
- [0815] • 주기 1의 단계적 상승 용량 일정에서 IV 투여함(군 B);
- [0816] • 주기 2에서 시작하는 아테졸리주맙의 병용 투여와 함께 주기 1의 단계적 상승 용량 일정에서 단일 작용제로서 IV를 투여함(군 E).
- [0817] 본 연구는 안전성, 약동학적(PK), 및 약역학적 데이터에 기초하여, R/R NHL 환자 및 CLL에서 모수네투주맙의 권장된 II상 용량(들) 및 일정(들)을 단일 작용제로서 및 아테졸리주맙과 병용하여 식별한다. 또한, 본 연구는 표준 NHL 반응 기준에 따라 독립검토위원회(Independent Review Facility) 평가의 완전 반응(CR)률에 의해 측정된 바와 같이, R/R 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 및 형질전환된 여포성 림프종(FL)을 갖는 환자, 및 R/R FL을 갖는 환자에서 단일 작용제(군 B)로서 및 아테졸리주맙(군 E)과 병용한 주기 1의 단계적 상승 투약 일정을 사용하여 모수네투주맙의 효능을 평가한다.
- [0818] 본 연구는 모수네투주맙 및 아테졸리주맙(모수네투주맙과 병용으로 주어지는 경우)에 대한 항약물 항체(ADA)의 발병률 및 관련 임상 결과에 대한 이들의 관계를 평가한다.
- [0819] 단일 작용제로서 및 아테졸리주맙과 병용한 모수네투주맙의 효능에 대한 평가가 상기 기재된 바와 같은 1차 목표가 아닌 경우, 본 연구는 R/R NHL 및 CLL을 갖는 환자를 대상으로 단일 작용제로서 및 아테졸리주맙과 병용한 모수네투주맙의 항종양 활성의 예비 평가를 실시한다.
- [0820] B. 연구 설계
- [0821] 연구의 설명
- [0822] 도 3은 연구의 용량-증가 부분에 대한 개요를 제공하고, 도 4는 용량-확장 단계를 도시한다. 초기에, 모수네투주맙은 각 주기의 1일차에 단일의 비-분획화된 IV 용량으로서 주어진다(군 A). 후속적으로, 주기 1의 투약은 군 A의 용량 증가 중단 및 모수네투주맙 용량 증가가 다음과 같이 실시되도록 변형된다:
- [0823] • 주기 1의 단계적 상승 IV 투약 계획을 활용한 모수네투주맙 용량 증가(군 B).
- [0824] 군 B에 대한 등록을 반드시 동시에 시작할 필요는 없을 수 있다.
- [0825] 아테졸리주맙(군 E)과 병용한 모수네투주맙 용량 증가는 또한 군 B 증가에서 시험된 모수네투주맙 용량 수준에 기초하여 실시한다.
- [0826] 단일-작용제로서의 모수네투주맙 및 아테졸리주맙과 병용한 모수네투주맙에 대해 권고된 II상 용량(RP2D) 및 일정을 확인한 후, 단일 작용제로서 및 아테졸리주맙과 병용한 모수네투주맙 임상 활성화에 대한 추가적인 평가는 적응증-특이적 확장 코호트에서 실시한다(도 4).
- [0827] NHL에서의 용량 증가 및 확장 외에도,
- [0828] CLL에서의 개별 증가 및 확장이 또한 실시될 수 있다. 용량 증가 및 용량 확장에 대한 규칙은
- [0829] NHL 증가 및 확장에 대해 기재된 바와 동일하다.
- [0830] 용량-증가 단계
- [0831] 연구의 용량-증가 단계에서는 IV 주입으로 투여되는 모수네투주맙의
- [0832] 안전성, 내약성 및 약동학을 평가한다. 최대 5개의 용량-증가 군을 등록할 수 있다(도 3):

- [0833] ● 군 A: 주기 1의 비-분획화된 단일-작용제 모수네투주맙 증가, IV 주입(용량-증가 군 A로의 등록은 모수네투주맙의 다른 투약 일정 및 경로의 평가를 우선하기 위해 중단되었다);
- [0834] ● 군 B: 주기 1의 단계적 상승 단일 작용제 모수네투주맙 증가, IV 주입;
- [0835] ● 군 E: 주기 2에서 시작하는 아테졸리주맙의 병용 투여를 동반한 주기 1의 단계적 상승 단일 작용제 모수네투주맙 증가, IV 주입.
- [0836] 용량-증가 군 C(오비누투주맙의 단일 용량 이후 주기 1의 비-분획화된 단일-작용제 모수네투주맙; IV 주입)가 제거되었다.
- [0837] 초기에, 군 A의 용량 증가 코호트는 1명의 환자로 구성된다. 표준으로 전환
- [0838] 3 + 3 설계는 본원에 제공된 기준에 따라 실시한다. 이후, 용량 증가 코호트는 표준 3 + 3 설계에 따라 제3 환자를 등록하기 전에 처음 2명의 환자에서 DLT이 관찰되지 않는 한 적어도 3명의 환자로 구성된다.
- [0839] 군 B 및 군 E의 용량 증가 코호트는 처음부터 표준 3 + 3 설계를
- [0840] 기준으로 한다.
- [0841] 각각의 용량-증가 코호트에 대해, 제1 용량의 모수네투주맙에 의한 치료는 시차를 두어, 코호트에 등록된 제2 환자가 임의의 중증이고 예상되지 않은 급성 약물 또는 주입/주사-관련 독성을 평가하기 위해 제1 등록된 환자가 모수네투주맙의 제1 용량을 투여받은 후 적어도 72시간에 모수네투주맙을 투여받고; 각각의 코호트에서 후속 환자에서의 투약은 이전 환자의 투여의 종료로부터 적어도 24시간만큼 시차를 둔다. MTD를 초과하지 않는 것으로 나타난 용량 수준에서 추가의 안전성 및 약력학적 데이터를 획득하기 위해 추가의 환자의 등록에서는 시차를 둔 환자 등록이 필요하지 않다.
- [0842] 허용되는 안전성 및 임상적 이익의 증거를 나타내는 환자(본원에 정의된 바와 같음)는 확인된 객관적 질병 진행 또는 허용되지 않는 독성 중 먼저 발생하는 때까지 최대 8 또는 17 주기까지 21일마다 모수네투주맙 또는 아테졸리주맙과 조합된 모수네투주맙을 계속 받을 수 있다. 초기 치료에 대한 임상적 반응에 기초한 모수네투주맙 또는 아테졸리주맙과 조합된 모수네투주맙으로의 재치료가 본원에 상세히 기재된다.
- [0843] 혈액학적 악성 종양에서의 이전의 임상 시험 경험은 치료되는 환자 모집단에 따라 상이한 독성 프로파일이 관찰될 수 있음을 시사한다. 구체적으로, CLL 환자에서 모수네투주맙의 독성은 더 많은 수의 순환 종양 세포의 존재 및/또는 전체 질병 부담의 차이로 인해 NHL 환자의 독성과 구별될 수 있다. CLL 환자에서 독성 프로파일 및/또는 MTD에서의 이러한 잠재적 차이로 인해, NHL 및 CLL 환자에 대한 별도의 용량 증가가 제공된다. 초기 용량 증가는 NHL 환자에서 실시된다. CLL 환자에서 용량 증가의 개시는 시험 의뢰처의 재량에 따르며 적용 가능한 군 B 용량-증가 규칙을 따른다. CLL에서의 누적 주기 1 출발 용량 수준은 상응하는 NHL 용량 증가에서 DLT 평가 구간을 클리어링한 최고 누적 주기 1 용량 미만의 적어도 하나의 용량 수준이다.
- [0844] 모수네투주맙 용량 수준은 환자 체중(고정/편평 용량)과 무관하다. 시작 용량
- [0845] 50 µg은 인간에서 최소로 예상되는 생물학적 효과 수준(MABEL)에 기초한다.
- [0846] 용량-제한 독성의 정의
- [0847] CRS는 수정된 사이토카인 방출 증후군 등급 시스템(표 5)에 따라 등급화되지만, 용량-증가 결정을 위해, CRS와 관련된 DLT는 미국 국립 암 연구소-이상반응 공통용어기준(National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events, NCI CTCAE) v4.0에 따라 개별 징후 및 증상 및 실험실 데이터에 기초하여 정의한다. 용량-제한 독성(DLT)은 의료 관행에 따라 처리하며 이의 소거를 통해 모니터링한다. 모든 이상 반응은 연구자가 다른 명확하게 식별가능한 원인(예를 들어, 질병 진행, 병용 약물 또는 기존의 의학적 상태)에 의해 명확하게 기인하지 않는 한 모수네투주맙과 관련된 것으로 간주된다. B 세포, 림프구 감소증 및/또는 B 세포의 감소로 인한 백혈구의 감소는 모수네투주맙 치료의 예상 약력학 결과이므로 DLT로 간주되지 않는다.
- [0848] 표 5. 수정된 사이토카인 방출 증후군 등급 체계

표 5

[0849]	등급	수정된 사이토카인 방출 증후군 등급 체계
	등급 1	증상은 생명을 위협하지 않으며 증상 치료만을 필요로 한다(예를 들어, 발열, 메스꺼움, 피로, 두통, 근육통, 권태감).
	등급 2	증상은 적당한 개입이 필요하고 이에 반응한다. 산소 요구량 < 40%; 또는 수액에 반응하는 저혈압 또는 한 가지 승압제의 저용량; 또는 등급 2 장기 독성
	등급 3	증상은 적극적인 개입을 필요로 하고 이에 반응한다. 산소 요구량 ≥ 40%; 또는 고용량 b 또는 다중 승압제를 필요로 하는 저혈압; 또는 등급 3 장기 독성 또는 등급 4 아미노전이염
	등급 4	생명을 위협하는 증상환기 지원 필요 또는 등급 4 장기 독성(아미노전이염 제외)
	등급 5	사망

[0850] Lee 2014 기준: Lee 외, *Blood*, 124: 188-195, 2014.

[0851] 저용량 혈압상승제: 표 6에 제시된 것보다 낮은 용량의 단일 승압제. 고용량 혈압상승제: 표 6에 정의된 바와 같음.

[0852] 표 6. 고-용량 혈압상승제

표 6

[0853]	고-용량 혈압상승제(지속 시간 ≥3시간)	
	승압제	용량
	노르에피네프린 단독 요법	≥ 20 µg/분
	도파민 단독 요법	≥ 10 µg /kg/분
	페닐레프린 단독 요법	≥ 200 µg/분
	에피네프린 단독 요법	≥ 10 µg/분
	바소프레신의 경우	≥ 10 µg/분의 바소프레신 + 노르에피네프린 당량
	병용요법 또는 혈압상승제(바소프레신 아님)의 경우	≥ 20 µg/분의 노르에피네프린 당량 ^a

[0854] min = 분; VASST = 바소프레신 및 패혈성 쇼크 시험.

[0855] VASST 혈압상승제 당량 방정식: 노르에피네프린 당량 = [노르에피네프린

[0856] (µg/분)] + [도파민(µg/kg/분) ÷ 2] + [에피네프린(µg/분)] + [페닐레프린(µg/분) ÷ 10].

[0857] 용량-증가의 목적을 위해, DLT 평가 기간은 지정된 용량-증가 군에 따라 다음 기간으로 정의된다.

[0858] • 군 A 및 B: 주기 1의 1일차 ~ 주기 1의 21일차.

[0859] - 치료군 B의 경우, 21일 DLT 평가 기간은 본원에 기재된 바와 같이 3개의 구간으로 세분된다.

[0860] - 치료군 B의 경우, C1D8 및/또는 C1D15 투약에 대한 용량 지연의 경우, DLT 평가 기간은 C1D15 투여일 후 7일 까지 연장된다.

[0861] • 군 E: 주기 2의 1일차 ~ 주기 2의 21일차

[0862] DLT는 DLT 평가 기간 동안 발생하는 다음과 같은 이상 반응 중 임의의 것으로

[0863] 정의된다:

[0864] • 연구자에 의해 명확하게 식별할 수 있는 또 다른 원인에 기인한 것으로 간주되지 않는 임의의 등급 4의 이상 반응, 다음은 예외임;

[0865] - 온도 상승이 동반되지 않고(1시간 이상 동안 지속되는 ≥ 38.3° C(101° F)의 단일 구강 온도 또는 ≥ 38.0° C(100.4° F)의 구강 온도) 1주 이내에 등급 ≤ 2(또는 기준선 값의 ≥ 80% 중 더 낮은 값)로 개선되는 등급 4

호중구감소증

- [0866] -예상된 요법 결과인, 등급 4 림프구 감소증.
- [0867] -예상된 요법 결과인, 등급 4 백혈구 감소증.
- [0868] -CLL 단독 환자의 경우: 호중구 감소증은 국립 암 연구소(National Cancer Institute)가 후원하는 작업 그룹(NCI-WG) 정의에 기초하여 등급화된다(Hallek et al., *Blood*, 111: 5446-5456, 2008); 연구 치료 전 골수 침범으로 인한 절대 호중구 계수(ANC) < 1000/mm³는 ANC에 기초한 DLT에 대해 평가할 수 없다.
- [0869] -CLL 단독 환자의 경우: 혈소판 감소증은 NCI-WG 정의에 기초하여 등급화된다(Hallek et al., *Blood*, 111: 5446-5456, 2008); 연구 치료 전 골수 침범으로 인한 20,000/μL 미만의 혈소판 수치는 혈소판 수치에 기초한 DLT에 대해 평가할 수 없을 것이다.
- [0870] -CLL 단독 환자의 경우: 빈혈은 NCI-WG 정의에 기초하여 등급화된다(Hallek et al., *Blood*, 111: 5446-5456, 2008); 적혈구(RBC) 수혈 없이 1주 이내에 등급 3으로 개선되고 추가로 또 다른 1주 이내에 2등급으로 개선되는 4등급 빈혈은 DLT가 아니다.
- [0871] • 연구자에 의해 명확하게 식별할 수 있는 또 다른 원인에 기인한 것으로 간주되지 않는 임의의 등급 3의 혈액학적 이상 반응, 다음은 예외임;
- [0872] -예상된 요법 결과인, 등급 3 림프구 감소증.
- [0873] -예상된 요법 결과인, 등급 3 백혈구 감소증.
- [0874] -온도 상승이 동반되지 않고(1시간 이상 동안 지속되는 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F)의 단일 구강 온도 또는 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)의 구강 온도) 1주 이내에 등급 ≤ 2 (또는 기준선 값의 $\geq 80\%$ 중 더 낮은 값)로 개선되는 등급 3 호중구감소증
- [0875] CLL 단독 환자의 경우: 호중구 감소증은 만성 림프구성 백혈병에 대한 NCI-WG 등급 척도에 기초하여 등급화된다(Hallek et al., *Blood*, 111: 5446-5456, 2008); 연구 치료 전의 골수 침범으로 인한 ANC < 1000/mm³은 ANC에 기초한 DLT에 대해 평가할 수 없다.
- [0876] -혈소판 수혈 없이 1주 이내에 등급 ≤ 2 (또는 기준선 값의 $\geq 80\%$, 둘 중 더 낮은 것)로 개선되고 연구자가 임상적으로 유의한 것으로 간주하는 출혈과 관련되지 않은 등급 3 혈소판 감소증.
- [0877] -CLL 단독 환자의 경우: 혈소판 감소증은 NCI-WG 정의에 기초하여 등급화된다(Hallek et al., *Blood*, 111: 5446-5456, 2008); 연구 치료 전 골수 침범으로 인한 20,000/μL 미만의 혈소판 수치는 혈소판 수치에 기초한 DLT에 대해 평가할 수 없을 것이다.
- [0878] -CLL 단독 환자의 경우: RBC 수혈 없이 1주 이내에 등급 2로 개선되는 등급 3의 빈혈(만성 림프구성 백혈병에 대한 NCI-WG 등급 척도에 기초함)(Hallek et al., *Blood*, 111: 5446-5456, 2008).
- [0879] • 연구자에 의해 명확하게 식별할 수 있는 또 다른 원인에 기인한 것으로 간주되지 않는 임의의 등급 3의 비-혈액학적 이상 반응, 다음은 예외임;
- [0880] -예비투약 없이 또는 경구 또는 IV 항-구토제로 24시간 이내에 등급 ≤ 2 로 소거될 수 있는 등급 3의 메스꺼움 또는 구토. 전체 비경구 영양 또는 입원이 필요한 등급 3 메스꺼움 또는 구토는 제외되지 않으며 DLT로 간주되어야 한다.
- [0881] - ≤ 3 일 지속되는 등급 3의 피로.
- [0882] -등급 ≤ 2 CRS(표 5)와 관련하여 발생하고 3일 미만 동안 지속되는 CRS의 등급 3(NCI CTCAE v4) 개별 징후 및 증상은 DLT로 간주되지 않을 것이다.
- [0883] -무증상이고 임상적으로 유의적이지 않은 것으로 시험자가 고려하는 등급 3의 실험실 검사수치 이상.
- [0884] • 다음으로 정의된 임의의 간 기능 이상:
- [0885] -아스파테이트 트랜스아미나제(AST) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) > 3 x 정상(ULN)의 상한치 및 총 빌리루빈 > 2 x ULN. 어떠한 개별 실험실 값도 등급 3을 초과하지 않고 3일 미만 지속되는 임의의 AST 또는 ALT

3 x ULN 및 총 빌리루빈 > 2 x ULN은

- [0886] DLT로 간주되지 않을 것이다.
- [0887] -다음과 같은 예외를 갖는 임의의 등급 3 AST 또는 ALT 상승: 3일 미만 동안 지속되는 등급 3 AST 또는 ALT 상승은 DLT로 간주되지 않는다.
- [0888] 용량-증가 규칙 및 최대 허용 용량의 결정
- [0889] 군 A, B, 및 E의 용량 증가에 대한 특정 규칙이 하기에 상세히 기재된다. 개별 군의 용량 증가의 개시는 시험 의뢰처의 재량에 있다. 관련된 인구통계학적, AE, 실험실, 용량 투여, 및 입수가 가능한 PK 및 약력학적 데이터 (예를 들어, 혈청 사이토카인 및 T-세포 활성화의 표지)는 각각의 용량-증가 결정 전에 검토된다.
- [0890] 환자가 DLT 평가에 대해 평가 대상인지의 여부를 결정하는 것은 다음의 규칙에 따라 이루어진다:
- [0891]
 - 연구 치료를 받고 DLT 평가 구간을 통해 연구에 남아 있는 환자는 DLT-평가 대상으로 간주된다.
- [0892]
 - DLT 이외의 이유로 DLT 평가 구간을 완료하기 전에 단일-작용제 모수네투주맙 또는 아테졸리주맙과 조합된 모수네투주맙으로의 치료를 중단한 환자는 용량-증가 결정 및 MTD 결정에 대해 평가 대상이 아닌 것으로 간주되고, 동일한 용량 수준에서 추가의 환자로 대체된다.
- [0893]
 - 군 B 단독으로 등록된 환자의 경우: 비-DLT 이상 반응에 대해 예정된 C1D1, C1D8, 또는 C1D15 용량 후 7일을 초과하는 용량 지연을 갖는 환자는 DLT 평가 대상이 아닐 수 있고 대체될 수 있다. 7일 이하의 용량 지연을 갖는 환자의 경우, DLT 구간은 실제 C1D15 용량 후 7일까지 연장될 것이다.
- [0894]
 - 군 E 단독 환자의 경우: 등록된 환자가 주기 2에서 병용 치료의 개시 전에 기준선 수준으로 완전히 소거되지 않는 임의의 치료-이후 독성을 경험하는 경우, 상기 환자는 용량-증가 결정 및 MTD 결정에 대해 평가 대상이 아닌 것으로 간주되고, 동일한 용량 수준 및 일정에서 추가의 환자로 대체된다.
- [0895]
 - DLT 평가 구간 동안 지지 요법을 받는 환자(본원에서 DLT 정의의 일부로서 설명된 지지 요법 제외)는 대체될 수 있다.
- [0896] 실시안 안전 데이터 및 입수가 가능한 예비 PK 데이터의 검토에 기초하여, 용량 증가는 적절하다고 간주되는 바와 같이 중단 또는 수정될 수 있다.
- [0897] 추가 안전성 및 약력학적 데이터를 획득하여 RP2D를 더 잘 알리기 위해, 위에서 설명한 용량 증가 기준에 따라 MTD를 초과하지 않는 것으로 나타난 용량 수준에 추가 환자들을 등록할 수 있으며, 이러한 용량 수준에서 항종양 활성 및/또는 약력학적 바이오마커 변조의 증거가 존재한다. 용량 수준당 최대 약 3명의 추가 환자가 등록될 수 있다. 용량-증가 결정을 위해, 이러한 환자들은 DLT-평가대상 모집단의 일부로 포함되지 않을 것이다.
- [0898] C. 포함 기준
- [0899] 환자는 연구 등록을 위해 하기의 기준에 부합해야 한다:
- [0900]
 - 연령 ≥ 18세.
- [0901]
 - 시험자의 판단으로, 연구 프로토콜을 준수할 수 있는 능력
- [0902]
 - 0 또는 1의 동부 종양학 협력 그룹 전신 활동도
- [0903]
 - 적어도 12주의 기대 수명
- [0904]
 - 적어도 하나의 사전 전신 치료 요법 후에 재발하거나 이에 반응하지 않은 CD20 항원을 발현할 것으로 예상되고 생존을 개선할 것으로 예상되는 입수가 가능한 요법이 없는 조직학적으로 기록된 하기 혈액학적 악성종양 중 하나의 병력(예를 들어, 표준 화학요법, 자가 줄기 세포 이식(SCT), CAR-T):
- [0905] -용량-증가:
- [0906]
 - 등급 1-3b FL; 변연부 림프종(비장, 결절 및 결절외 포함); 형질전환된 무통성 NHL; 리히터 형질전환;

DLBCL; 원발성 종격동 B-세포 림프종; 소림프구 림프종; 또는 외투 세포 림프종.

[0907] -용량 확장:

[0908] DLBCL/형질전환된 FL 코호트: 환자는 적어도 2회의 사전 전신 치료 요법(안트라사이클린을 함유하는 적어도 하나의 사전 요법, 및 항-CD20-유도 요법을 함유하는 적어도 하나의 사전 요법을 포함) 후에 재발하거나 이에 반응하지 못하였다. 연구에 등록된 형질전환된 FL 환자의 수는 제한될 수 있다. 형질전환된 FL은 DLBCL 코호트에서의 등록에 적합한 진단이지만, 형질전환된 FL에 대한 표준 요법에 재발성 또는 불응성이다.

[0909] FL 코호트: 등급 1, 2, 3a, 또는 3b FL; 환자는 적어도 2차례의 전신 요법 후에 재발하였거나 이에 반응하지 않았, 항-CD20-유도 요법 및 알킬화제에 의한 사전 치료를 받았다. FL 확장 코호트 내의 환자는 항-CD20-유도 요법 및 알킬화제 둘 모두에 대해 불응성일 수 있다.

[0910] MCL 코호트: 환자들은 승인된 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 함유하는 적어도 하나의 사전 치료 요법 후에 재발하였거나 이에 반응하지 않았다. BTK 억제제가 임상시험 참가 중에 투여된 경우, 환자는 치료학적 용량 수준으로 치료를 받아왔다.

[0911] 리히터 형질전환 코호트: 환자들은 적어도 하나의 사전 전신 치료 요법 후에 재발하였거나 이에 반응하지 않았다. 환자는 사전 치료 요법(들)에서 안트라사이클린 및 항-CD20-유도 요법을 받았다.

[0912] - CLL:

[0913] DLT의 부재 하에 NHL 용량-증가 코호트에서 약력학적 바이오마커 조절 및/또는 항-종양 활성의 증거가 관찰된 후, 시험 의뢰처의 재량으로 CLL 환자에서 별도의 용량 증가를 개시할 수 있다. CLL은 CLL 증가 코호트에 등록하기 위한 적격 진단이다.

[0914] NHL 환자는 적어도 하나의 이차원적으로 측정가능한 병변을 갖는다(결절 병변에 대한 최대 치수가 1.5 cm 초과, 또는 컴퓨터단층촬영(CT) 스캔 또는 자기공명영상(MRI)에 의한 외배엽 병변에 대한 최대 치수가 1.0 cm 초과).

[0915] DLBCL 또는 형질전환된 FL을 갖는 환자에 대해, 초기 조직병리학 진단을 위한 병리학 보고서가 입수 가능할 경우 제공되었다. FL이 형질전환된 환자는 또한 입수 가능한 경우 질병 형질전환 시의 병리학 리포트를 제공한다. 기원 세포, B-세포 림프종 2 및 MYC 이상을 평가하는 검사를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는, 초기 진단에서 조직에 대해 실시한 모든 검사 결과가, 수행되었다면, 제공된다.

[0916] 다음과 같은 종양 샘플을 제공하는 것에 대한 동의:

[0917] - 하나 초과 2차원적으로 측정 가능한 병변을 가진 NHL 환자의 경우(1.5 cm 초과)

[0918] 결절 병변의 최대 치수, 또는 1.0 cm 초과 CT 스캔 또는 MRI에 의한 외배엽 병변의 최대 치수), 시험자의 결정마다 안전하게 접근 가능한 부위로부터 생검을 받는 것에 동의한다. 마지막 사전 항암 요법의 마지막 용량과 모수네투주맙의 제1 용량 사이의 임의의 시간에 수득된 생검이 허용가능할 수 있다.

[0919] - CLL 환자의 경우: 골수 생검 및 흡인.

[0920] - 생검 시술을 받을 수 없는 환자는 연구 등록에 적격일 수 있다. 그러한 경우에 보관용 종양 조직 샘플(파라핀 블록 또는 적어도 15개의 염색되지 않은 슬라이드)이 입수가능해야 한다.

[0921] 사전 항암 요법에서 발생한 이상 반응은 ≤ 등급 1로 소거되었다.

[0922] CLL 환자 단독: 5000/ μ L 초과 혈중 순환 림프구 수를 갖는다. CT 스캔에 의한 측정가능한 질병은 필요하지 않다.

[0923] 다음과 같은 실험실 값:

[0924] - 간 기능

[0925] AST 또는 ALT \leq 3 x 정상 상한(ULN)

- [0926] 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$; 길버트 증후군 병력이 있고 총 빌리루빈 상승에 간접 빌리루빈 상승을 동반하는 환자가 적합함.
- [0927] - 혈액학적 기능
- [0928] 모수네투주맙의 제1 용량 전 14일 이내에 수혈 없이 혈소판 수 $\geq 75,000/\text{mm}^3$
- [0929] $\text{ANC} \geq 1000/\text{mm}^3$
- [0930] 모수네투주맙의 제1 용량 전 21일 이내에 수혈 없이 총 헤모글로빈 $\geq 10 \text{ g/dL}$.
- [0931] NHL/CLL 및/또는 질병-관련 혈소판 감소증(예를 들어, 면역 혈소판 감소증)의 광범위한 골수 침범으로 인해 혈액 기능에 대한 기준을 충족시키지 않는 환자가 연구에 등록될 수 있다.
- [0932] - 콕크로프트 가울트(Cockcroft-Gault) 방법 또는 다른 기관 표준 방법(예를 들어, 핵의학 신장 스캔에 기초한)에 의한 혈청 크레아티닌 $\leq \text{ULN}$ 또는 추정된 크레아티닌 $\text{CL} \geq 60 \text{ mL/분}$.
- [0933] • 제1 모수네투주맙 투여 전 6개월 이내에 알렘투주맙, 플루다라빈, 클라드리빈 또는 펜토스타틴으로 치료받은 환자는 의료 모니터 요원의 확인 후에만 등록할 수 있다.
- [0934] D. 배제 기준:
- [0935] • 하기의 기준 중 임의의 것에 부합하는 환자는 연구로부터 배제한다:
- [0936] • 프로토콜로-의무화된 입원 및 활동 제한 준수 불가능
- [0937] • 연구 중 또는 모수네투주맙의 최종 용량 후 3개월 이내, 그리고 토실리주맙의 최종 용량 후 3개월 이내에 임신 또는 수유 또는 임신을 의도하는 경우(해당하는 경우)
- [0938] - 폐경 후(≤ 12 개월의 비요법-유도 무월경) 또는 외과적으로 불임(난소 및/또는 자궁의 제거)이 아닌 여성은 연구 약물 개시 전 14일 이내에 음성 혈청 임신 시험 결과를 가져야 한다.
- [0939] 제1 연구 치료를 받기 전 14일 이내에 혈청 임신검사를 실시하지 않은 경우, 소변 임신검사 음성 결과(연구 치료 전 7일 이내에 실시)를 입증가능해야 한다.
- [0940] • 제1 모수네투주맙 투여 전 4주 이내에 단일클론 항체, 방사성면역접합체 또는 항체-약물 접합체의 사전 사용
- [0941] • 제1 모수네투주맙 투여 전 12주 또는 약물의 5 반감기 중 더 짧은 기간 내에, 사이토카인 요법 및 항-CTLA-4, 항-PD-1 및 항-PD-L1 치료 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 작용 기전이 T 세포를 수반하는 전신 면역 치료제로 사전 치료
- [0942] • 이전의 면역치료제(예를 들어, 면역 관문 억제제 요법)와 관련된 치료-후 면역-관련 이상 반응은 다음과 같다:
- [0943] - 등급 ≥ 3 의 이상 반응, 대체 요법으로 관리되는 등급 3의 내분비병증 제외
- [0944] 치료 중단 후 기준선으로 소거되지 않은 등급 1-2의 이상 반응
- [0945] - CAR-T 세포 요법과 같은 특정 사전 치료의 경우, 사전 면역-관련 등급 ≥ 3 이상 반응(예컨대, CRS)을 갖는 환자는 의료 모니터요원과의 논의 및 이에 의한 확인 후에 등록하도록 허용될 수 있다.
- [0946] • 제1 모수네투주맙 투여 전 4주 또는 약물의 5 반감기 중 더 짧은 기간 내에 임의의 화학요법제 또는 기타 항암제(연구 또는 기타)를 사용한 치료.
- [0947] • 제1 모수네투주맙 투여 전 2주 이내에 방사선 요법을 통한 치료.
- [0948] • 환자가 제1 모수네투주맙 투여 전 4주 이내에 방사선요법을 받은 경우, 환자는 방사선장 밖에서 적어도 하나의 측정 가능한 병변을 가져야 한다. 이전에 조사되었지만 이후에 진행된 측정 가능한 병변이 한 개만 있는 환자는 적격이다.

- [0949] ● 제1 모수네투주맙 투여 전 100일 이내의 자가 SCT
- [0950] ● 제1 모수네투주맙 투여 전 30일 이내에 CAR-T 요법을 이용한 사전 치료
- [0951] ● R/R DLBCL 또는 R/R 형질전환된 FL을 가진 환자에서 자가 SCT에 대한 현재의 적격성
- [0952] ● 선행 동종이계 SCT
- [0953] ● 선행 고품 장기 이식
- [0954] ● 심근염, 폐렴, 중증 근무력증, 근염, 자가면역성 간염, 전신 홍반 루푸스, 류마티스 관절염, 염증성 장질환, 항인지질 증후군과 관련된 혈관 혈전증, 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 길랭-바레 증후군, 다발성 경화증, 혈관염 또는 사구체신염을 포함한(그러나 이에 제한되지 않음) 자가면역 질환 병력
- [0955] - 원격 병력 또는 잘 조절되는 자가면역 질환이 있는 환자는 의료 모니터 요원과의 논의 및 확인 후에 등록할 수 있다. 안정적인 인슐린 요법을 받고 있는 조절된 제1형 당뇨병 환자는 연구에 적격이다.
- [0956] - 안정적인 용량의 갑상선 대체 호르몬에 대한 자가면역-관련 갑상선기능저하증의 병력이 있는 환자는 본 연구에 적격일 수 있다.
- [0957] - 질병 관련 면역 혈소판 감소성 자반증 또는 자가면역 용혈성 빈혈의 병력이 있는 환자는 본 연구에 적격일 수 있다.
- [0958] - 습진, 건선, 만성 단순 태선 또는 피부과적 징후만 있는 백반증이 있는 환자(예컨대, 건선성 관절염 환자는 제외됨)는 다음 조건이 모두 충족되는 경우 연구에 적격이다:
- [0959] 발진은 체표면적의 < 10%를 차지해야 한다.
- [0960] 질병은 기준선에서 잘 조절되며, 저역가 국소 코르티코스테로이드만 필요함
- [0961] 지난 12개월 이내에 소랄렌 + 자외선 A 방사선, 메토티렉세이트, 레티노이드, 생물학적 제제, 경구 칼시뉴린 억제제, 또는 고역가 또는 경구 코르티코스테로이드를 필요로 하는 기저 조건의 급성 악화가 발생하지 않았다.
- [0962] ● 대식세포 활성화 증후군(MAS)/혈구 림프조직구성(HLH) 병력이 있는 환자
- [0963] ● 확인된 진행성 다발성 백질뇌증 병력이 있는 환자.
- [0964] ● 단일클론 항체 요법(또는 재조합 항체 관련 융합 단백질)에 대한 중증 알레르기 또는 아나필락시스 반응의 병력.
- [0965] ● 프로토콜 준수 또는 결과 해석에 영향을 미칠 수 있는 기타 악성 종양의 병력
- [0966] - 피부의 기저 또는 편평 세포 암종 또는 자궁경부의 제자리 암종을 완치한 병력이 있는 환자는 허용된다.
- [0967] - 완치 목적으로 치료받은 악성 종양이 있는 환자 또한, 악성 종양이 제1 모수네투주맙 주입 전 ≥ 2 년 동안 치료 없이 차도 상태에 있어 왔던 경우에는 허용된다.
- [0968] ● CNS 림프종의 현재 또는 과거 병력
- [0969] ● 뇌졸중, 간질, CNS 혈관염 또는 신경퇴행성 질환과 같은 현재 또는 과거의 CNS 질환 병력
- [0970] - 지난 2년 동안 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작을 경험하지 않았으며 시험자가 판단한 잔류 신경학적 결손이 없는 뇌졸중 병력이 있는 환자는 허용된다.
- [0971] - 지난 2년 동안 발작이 없었고 항경련제를 투여받지 않은 간질 병력이 있는 환자는 확장 코호트에만 허용된다.
- [0972] ● 뉴욕 심장학회 분류 심장병 분류 III 또는 IV, 지난 6개월 이내의 심근경색, 불안정성 부정맥 및/또는 불안정형 협심증과 같은 유의적 심혈관 질병

- [0973]
 - 유의적 활동성 폐 질환(예: 기관지경련 및/또는 폐쇄성 폐 질환)
- [0974]
 - 연구 등록 시 공지된 활동성 세균, 바이러스, 진균, 마이코박테리아, 기생충 또는 기타 감염(손발톱 바닥의 진균 감염 제외) 또는 제1 모수네투주맙 투여 전 4주 이내에 IV 항생제 또는 입원 치료(항생제 과정의 완료 관련)를 필요로 하는 주요 감염 에피소드
- [0975]
 - 공지된 또는 의심되는 만성 활성 엡스타인 바 바이러스 감염
- [0976]
 - 제1 모수네투주맙 투여 전 4주 이내의 최근 주요 수술
- [0977]
 - 프로토콜로-의무화된 절차(예를 들어, 중앙 생검 및 골수 생검)는 허용된다.
- [0978]
 - 급성 또는 만성 B형 간염 바이러스(HBV) 감염에 대한 양성 혈청학적 또는 중합효소 연쇄 반응(PCR) 시험 결과
- [0979]
 - 혈청학적 검사 결과(www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/serologicchartv8.pdf)로 HBV 감염 상태를 확인할 수 없는 환자는 연구 참여 자격이 되려면 PCR에 의해 HBV 음성이어야 한다.
- [0980]
 - 급성 또는 만성 C형 간염 바이러스(HCV) 감염
- [0981]
 - HCV 항체에 대해 양성인 환자는 연구 참여 자격이 되려면 PCR에 의해 HCV에 대해 음성이어야 한다.
- [0982]
 - HIV 감염에 대한 양성 혈청학적 시험 결과
- [0983]
 - 연구 치료의 제1 용량 전 4주 이내에 약독화 생백신을 투여 또는 연구 중에 약독화 생백신이 필요할 것으로 예상되는 경우
- [0984]
 - 환자는 연구 치료를 받는 동안 또는 최종 용량 후 B-세포가 정상 범위로 회복될 때까지 생 약독화 백신(예: FluMist®)을 투여받지 않아야 한다. 사멸된 백신 또는 독소이드는 충분한 면역성의 개발을 허용하기 위해 연구 치료의 제1 용량의 적어도 4주 전에 주어져야 한다.
- [0985]
 - 비활성 인플루엔자 예방접종은 인플루엔자 시즌 동안만 제공되어야 한다.
- [0986]
 - 시험자는 본 연구를 위해 고려되는 잠재적 연구 환자의 백신 접종 상태를 검토하고, 연구 전에 감염성 질병을 예방하기 위해 의도된 다른 모든 비-생백신을 사용한 성인 백신에 대한 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention) 지침을 따라야 한다.
- [0987]
 - 완제의약품
- [0988]
 - 모수네투주맙
- [0989]
 - 모수네투주맙은 체중에 관계없이 균일한 투약이 사용된다. 각 환자에 대한 모수네투주맙의 용량은 프로토콜에 상세히 기재된 바와 같은 용량 수준 지정에 따라 다르다.
- [0990]
 - 모수네투주맙은 표준 의료용 주사기 및 주사기 펌프 또는 해당되는 경우 IV 백을 사용하여 IV 주입으로 환자에게 투여된다. 적합성 시험 결과 모수네투주맙은 확장 세트 및 폴리프로필렌 주사기에서 안정적인 것으로 나타났다. IV로 투여될 때, 완제의약품은 IV 주입 세트를 통한 주사기 펌프 또는 IV 백 주입에 의해 전달되며 최종 모수네투주맙 부피는 용량에 의해 결정된다.
- [0991]
 - 모수네투주맙은 훈련된 중환자 치료 인력과 의료 응급 상황에 대응하고 이를 관리하기 위해 구비된 시설을 즉시 이용할 수 있는 환경에서 투여된다.
- [0992]
 - 모수네투주맙은 수화가 잘 된 환자에게 투여된다. 텍사메타손 20 mg IV 또는 메틸프레드니솔론 80 mg IV로 이루어진 코르티코스테로이드 예비약물은 각 모수네투주맙 용량의 투여 1시간 전에 투여된다. 코르티코스테로이드 예비약물의 이러한 투여는 시험자의 평가에 기초하여 군 B의 환자에 대해 주기 3 및 그 이상에 대해, 또는 군 E의 환자에 대해 주기 4 및 그 이상에 대해 선택적일 수 있다. 하지만, 환자가 CRS를 경험하는 경우,
- [0993]
 - 스테로이드를 사용한 사전 투약은 추가적인 CRS 사건이 관찰되지 않을 때까지 후속 용량을 위해 투여된다. 또한, 모수네투주맙의 투여 전에 경구용 아세트아미노펜 또는 파라세타몰(예를 들어, 500-1000 mg) 및/또는 50-100 mg 디펜하이드라민 예비투약이

[0994] 표준 기관 관행에 따라 투여되어야 한다. 코르티코스테로이드 사전 약물에 대한 요건을 수정하기 위한 결정은 IMC의 권고에 기초하여 이루어질 것이다.

[0995] CRS의 권장 관리는 표 7에 자세히 설명되어 있다.

[0996] 표 7. 모수네투주맵을 투여받은 환자에 대한 사이토카인 방출 증후군 관리

표 7

[0997]

CRS 등급	현재 모수네투주맵 주입에 의한 작용	지지 치료	항-IL-6/코르티코스테로이드 요법	다음 모수네투주맵 용량에 대한 조치
<p>등급 1 증상은 생명을 위협하지 않으며 대증적 치료만 필요하다</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 50%로 느리게 주입하거나 증상이 소거될 때까지 주입을 중단하고; 동일한 속도로 다시 시작한다. • 재도전으로 증상이 재발할 경우, 연구 치료를 중단하고 재개하지 말고 등급 2에 따라 관리한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 체질적 증상의 증상적 관리 • 경험적 광범위 항생제를 고려한다. • 호중구감소증이 라면 G-CSF를 고려한다. • 수화를 위한 유지 IV 유체. • 증상이 완전히 소거될 때까지 입원을 고려한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 유의적 증상 및/또는 동반이환(시험자의 재량에 따라, 예를 들어, 심혈관 기능 손상, 폐 예비력 감소)을 가진 환자에서 연장된 CRS(>2일)의 경우, 등급 2에 따라 토실리주맵 및 코르티코스테로이드를 고려한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 다음 용량을 위해 사전약물을 투여한다. • 주기 1에서의 다음 단계적 상승 용량에 대한 50%(또는 더 낮은) 주입률 또는 다음 용량이 동일한 용량 수준인 경우(주기 1 초과) 50% 주입률을 고려한다. • 다음 용량을 위해 입원을 고려한다
<p>등급 2 증상은 적당한 개입이 필요하고 이에 반응한다. O₂ 요구량 < 40% 또는 수액에 반응하는 저혈압 또는 한 가지 승압제의 저용량 또는 등급 2 기관 독성</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 증상이 소거될 때까지 추가 연구 치료를 보류하고; 50% 비율로 주입을 다시 시작하는 것을 고려한다. • 감소된 주입률로 재도전으로 증상이 재발할 경우, 연구 치료를 중단하고 재개하지 말고 등급 3에 따라 관리한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 체질적 증상 및 기관 독성의 증상적 관리 • 혈류역학 모니터링을 위한 ICU 수락을 고려한다. • 저혈압의 경우: 필요한 경우 IV 유체 볼루스; 지속적인 불응성 저혈압(예컨대, 2개의 유체 볼루스 및 항-IL-6 요법 후)의 경우, 혈압상승제를 시작하고 등급 3에 따라 관리한다. • 중증 CRS를 모방할 수 있는 다른 염증성 상태(예: 감염/패혈증)를 배제한다. • 경험적 광범위 항생제를 고려한다. • 24시간 이내에 개선이 없으면, 작업을 시작하고 HLH의 징후 및 증상을 평가한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 토실리주맵을 고려한다. • 항-IL-6 요법의 1-2회 용량 후 지속적인 불응성 저혈압의 경우, 텍사메타손 10mg IV를 매 6시간마다(또는 동등하게) 고려한다. • 토실리주맵을 시작한 후 24시간 이내에 개선이 없는 경우 등급 3에 따라 관리한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 연속 3일 동안 증상이 등급 1 이하로 소거되면, 그 다음 용량의 모수네투주맵을 의료 모니터 요원의 승인을 받아 투여받을 수 있다. • 다음 용량을 위해 강화된 사전약물을 고려한다. • 주기 1에서의 다음 단계적 상승 용량에 대한 50%(또는 더 낮은) 주입률 또는 다음 용량이 동일한 용량 수준인 경우(주기 1 초과) 50% 주입률을 고려한다. • 다음 용량을 위해 입원을 고려한다.

<p>등급 3 증상은 적극적 인 개입을 필요 로 하고 이에 반응한다. O₂ 요구량 ≥40% 또는 고용량 또는 다 중 혈압상승제 를 필요로 하는 저혈압 또는 등급 3 기관 독 성 또는 등급 4 아미노 전이염</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 주입을 중지하고 다시 시작하지 않는다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 기관 독성의 증상 관리, 혈액학적 모니터링을 위해 ICU에 허용한다. • <u>저혈압의 경우:</u> IV 유체 볼루스 및 필요에 따른 혈관상승제. • 중증 CRS를 모방할 수 있는 다른 염증성 상태(예: 감염/패혈증)를 배제한다. • 경험적 광범위 항생제를 고려한다. • 24시간 이내에 개선이 없으면, 작업을 시작하고 HLH의 징후 및 증상을 평가한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 토실리주맙을 투여한다. • 텍사메타손 10 mg IV를 6시간마다(또는 동등하게). 불응할 경우, 등급 4에 따라 관리한다. • 토실리주맙을 2차 투여한 후 18-24시간 이내에 개선이 없는 경우 등급 4에 따라 관리한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • CRS 사례가 치료에 반응하고(즉, 토실리주맙/코르티코스테로이드 투여 후 8-12시간 이내에 임상적 개선) 증상의 의료 모니터 요원의 승인 하에 3일 연속으로 등급 ≤ 1로 소거되는 경우 모수네투주맙의 다음 용량을 받을 수 있다: <ul style="list-style-type: none"> - 다음 용량을 위해 강화된 사전약물 - 주기 1에서의 다음 단계적 상승 용량에 대한 50%(또는 더 낮은) 주입률 또는 다음 용량이 동일한 용량 수준인 경우(주기 1 초과) 50% 주입률로 감소시킨다. - 다음 용량을 위해 입원을 고려한다 - 다음 용량은 용량 증가 동안 이전에 클리어링된 다음으로 낮은 용량 수준으로 감소되어야 한다. 후속 용량은 감소된 용량에서 등급 3 이상의 CRS의 징후/증상으로 재증가되지 않을 수 있다. - 3등급 이상의 CRS의 징후/증상이 없는 상태에서 감소된 용량이 허용되는 경우, 환자는 용량 증가 동안 이전에 클리어링되었던 다음 더 높은 용량으로 복귀할 수 있다. • 등급 3 CRS가 후속 용량으로 재발하는 경우, 모수네투주맙을 영구적으로 중단시킨다.
<p>등급 4 생명을 위협하는 증상 호흡기 지원 필요 또는 등급 4 장기 독성(아미노전이염 제외)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 주입을 중지하고 다시 시작하지 않는다. 	<ul style="list-style-type: none"> • ICU 승인 및 혈류역학 모니터링. • 필요에 따라 기계적 호흡기. • IV 유체 및 필요에 따른 혈관상승제. • 기관 독성의 증상 관리. • 중증 CRS를 모방할 수 있는 다른 염증성 상태(예: 감염/패혈증)를 배제한다. • 경험적 광범위 항생제를 고려한다. • 24시간 이내에 개선이 없으면, 작업을 시작하고 HLH의 징후 및 증상을 평가한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 토실리주맙을 투여한다. • 토실리주맙에 불응성인 환자의 경우, 시험자의 재량에 따라 실투시맙(siltuximab), 아나킨라(anakinra) 및 에마팔루맙(emapalumab)을 고려한다. • 텍사메타손 10 mg IV를 6시간마다(또는 동등하게). • 불응성인 경우, 메틸프레드니솔론 1000 mg/일 IV를 고려한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 모수네투주맙을 영구적으로 중단한다.

[0998] BiPAP = 빌레벨 양성 기도 압력; CPAP = 연속 양성 기도 압력; CRS = 사이토카인 방출 증후군; G-CSF = 과립구 집락 자극 인자; HLH = 혈구 림프조직구증.LLee et al., *Blood*, 124: 188-195, 2014에 따른 CRS 등급.

[0999] 토실리주맙은 8 mg/kg IV(단기 체중 ≥ 30 kg인 참가자의 경우 8 mg; 체중 30 kg 미만인 참가자의 경우 12 mg/kg; 주입 당 800 mg을 초과하는 용량은 권장되지 않음)의 용량으로 투여되어야 하며; 필요에 따라 8시간마다

반복되어야 한다(최대 4회 용량까지).

- [1000] CRS의 치료를 위해 스테로이드를 투여받는 환자에서 항진균 예방을 강력하게 고려해야 한다.
- [1001] 예를 들어, 메틸프레드니솔론 IV는 3일 동안 1000 mg/일이었고, 이어서 2일 동안 12시간 마다 250 mg, 2일 동안 13시간 마다 125 mg, 및 2일 동안 12시간 마다 60 mg으로 급속 테이퍼링하였다.
- [1002] 등급 3 CRS가 주기 1의 1일차 또는 주기 1의 8일차에서 모수네투주맙 투여 후 단계적 상승 투약 코호트에서 발생하는 경우, 다음 모수네투주맙 용량은 의료 모니터 요원관 논의되어야 하고 용량 감소가 고려되어야 한다. 예외는 개별 위험-이익 평가에 기초하여 동일한 단계적 상승 용량을 반복하는 것으로 간주될 수 있다.
- [1003] 모수네투주맙의 재개는 혜택을 도출하고 이상 반응으로부터 완전히 회복한 환자에서 고려될 수 있다. 환자는 시험자(또는 적절한 대리인) 및 의료 모니터 요원 둘 모두에 의해 승인이 기록된 후에만 모수네투주맙으로 재도전받을 수 있다. 아래의 모든 기준을 충족하지 않는 한 추가 치료는 고려되지 않을 것이다:
 - [1004] ● 주요 시험자/치료 담당 의사에 의한 개별 위험-이익 평가에 따르면 지속적 치료가 선호된다;
 - [1005] ● 환자는 이전의 독성으로부터 회복되었고, 후속 용량을 받기 위해 충분한 기관 기능/예비량을 갖는다.
 - [1006] ● 환자는 지속적인 치료와 관련된 위험에 대해 적절히 동의했으며 후속 투여를 받기로 결정한다.
 - [1007] ● 상기 위험-이익 평가 및 환자 평가는 시험 의뢰처와 논의한다;
 - [1008] ● 후속 용량은 용량 감소, 50% 이하의 느린 주입 속도, 필수 입원, 및 강화된 사전약물을 포함하는 예방 조치와 함께 잘 계획된다.
- [1009] IV 모수네투주맙 투여를 위해, 초기에, 모수네투주맙은 4시간 ± 15분에 걸쳐 주입된다. 주입은 주입-관련 증상을 경험하는 환자의 경우에 늦춰지거나 또는 중단될 수 있다. 각각의 모수네투주맙 용량 후, 환자는 적어도 90분 동안
- [1010] 열, 오한, 경직, 저혈압, 메스꺼움 또는 기타 CRS의 징후 및 증상에 대한 관찰된다. 주입 관련 이상 반응의 부재 하에, 주기 2 및 그 이상에서 모수네투주맙의 주입 시간은 2시간 ± 15분으로 감소될 수 있다. 환자 내 용량 증가를 거치는 환자들은 최소 4시간에 걸쳐 보다 높은 제1 모수네투주맙 주입을 받아야 한다. 아래 표 8에는 주입 부위 반응 취급에 대한 관리 지침을 정리하였다.
- [1011] 표 8. 주입 부위 반응을 위한 관리 지침

표 8

등급	관리
등급 1	<ul style="list-style-type: none"> ● 국소 스테로이드 치료를 고려한다. ● 후속 주기에서 모수네투주맙을 계속한다.
등급 2	<ul style="list-style-type: none"> ● 국소 스테로이드로 치료를 시작한다. ● 24시간 후에 진행된다면, 프레드니손 또는 동등한 10-30 mg/일을 고려한다. ● 등급 ≤ 1로의 개선 후 후속 주기에서 모수네투주맙을 계속한다.
등급 3	<ul style="list-style-type: none"> ● 모수네투주맙을 보류한다. ● 프레드니손을 1 mg/kg/일 또는 등가량으로 시작한다. ● 피부과 의사와 상의한다. ● 등급 ≤ 1로 개선된 후 스테로이드를 줄인다. ● 등급 ≤ 1로 개선된 후 후속 주기에서 모수네투주맙을 계속한다.
등급 4	<ul style="list-style-type: none"> ● 등급 3에 대한 관리. ● SC 모수네투주맙을 영구적으로 중단한다. ● 의료 모니터 요원의 승인을 받아 IV 모수네투주맙으로 연구 치료를 계속하는 것을 고려한다.

- [1013] 아테졸리주맙 및 토실리주맙
- [1014] 본 연구에서 아테졸리주맙의 용량 수준은 주기 2의 1일차 및 각각의 후속 21일 주기의 1일차에 정맥내 주입에 의해 투여되는 1200 mg이다.
- [1015] 토실리주맙은 표준 관행에 따라 제형화되고 준비되고 처리된다.
- [1016] 아테졸리주맙 투여량과 병용된 모수네투주맙, 투여 및 순응도
- [1017] 모수네투주맙이 아테졸리주맙과 병용하여 투여되는 경우, 모수네투주맙은 상기 기재된 바와 같이 투여되어야 한다. 아테졸리주맙 주입은 모수네투주맙 주입의 완료 후 적어도 1시간 후에 시작하여야 한다. 본 연구에서 아테졸리주맙의 용량 수준은 주기 2의 1일차 및 각각의 후속 21일 주기의 1일차에(Q3W) 정맥내 주입에 의해 투여되는 1200 mg이다.
- [1018] 초기에, 모수네투주맙은 주기 2에서 아테졸리주맙과 병용으로 주어질 때 4시간 ± 15분에 걸쳐 주입된다. 주기 3에서 시작하여, 주입-관련 이상 반응의 부재시, 모수네투주맙의 주입 시간은 2시간 ± 15분으로 감소될 수 있다.
- [1019] 아테졸리주맙의 투여는 훈련된 직원과 잠재적인 심각한 반응들을 관리하기에 적절한 장비 및 의약품에 즉시 접근할 수 있는 모니터링 설정에서 수행된다. 아테졸리주맙 주입은 표 9에 요약된 지침에 따라 투여된다.
- [1020] 표 9. 1차 및 후속 아테졸리주맙 주입의 투여

표 9

	제1 주입	후속 주입
[1021]	<ul style="list-style-type: none"> • 아테졸리주맙 주입 이전에 사전투약은 허용되지 않는다. • 주입 전 60분 이내에 활력 징후(맥박수, 호흡수, 혈압 및 체온)를 기록하여야 한다. • 아테졸리주맙은 60분(± 15)에 걸쳐 주입해야 한다. • 임상적으로 지시되는 경우, 활력 징후는 주입 동안 15, 30, 45, 및 60분(± 5분, 모든 시점에 대해) 및 주입 후 30분(± 10)에 기록되어야 한다. • 환자에게 주입후 증상 지연 가능성에 관하여 알려주어야 하고, 환자는 이러한 증상이 발생하는 경우 연구 담당자에게 연락하도록 지시받아야 한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 환자가 이전의 주입 시 IRR을 경험한 경우, 시험자의 재량에 따라 후속 용량을 위해 항히스타민제, 해열제 및/또는 진통제를 사전 투여할 수 있다. • 주입 전 60분 이내에 활력 징후를 기록하여야 한다. • 아테졸리주맙은 이전 주입이 IRR 없이 허용되었던 경우 30(± 10)분에 걸쳐 또는 환자가 이전 주입시 IRR을 경험한 경우, 60(± 15) 분에 걸쳐 주입되어야 한다. • 환자가 이전 주입으로 IRR을 경험한 경우 또는 임상적으로 지시되는 경우, 활력 징후는 주입 동안 15, 30, 45, 및 60분(± 5)에 주입 동안 및 주입 후 30분(± 5)에 기록되어야 한다.

- [1022] IRR = 주입-관련 반응.
- [1023] 구체적인 이상 반응의 관리를 위한 지침이 아래에 제공된다. 치료 중단 또는 중지에 대한 지침은 다음과 같다. 아테졸리주맙에 대한 용량 변경은 허용되지 않는다.
- [1024] E. 병용 요법
- [1025] 수반되는 요법은 선별검사 이전에 7일부터 연구 완료/중단 방문까지 환자에 의해 사용된 임의의 약물(예를 들어, 처방전 약물, 일반의약품 약물, 약초 또는 동종 요법, 영양 보충물)을 포함한다.
- [1026] 경구 피임약, 호르몬 대체 요법, 또는 기타 유지 요법을 사용하는 환자는 이의 사용을 계속해야 한다.
- [1027] 조혈 성장 인자, 예컨대, 에리트로포이에틴, 과립구/대식세포 콜로니-자극 인자(사르그라마스탐), 또는 트롬보포이에틴(오프레베킨, 엘트롬보팍)의 동시 사용은 선별검사 기간의 시작으로부터 DLT 부재 하에 DLT 평가 기간의 완료 시까지 용량이 개시 또는 증가되지 않아야 한다. DLT 평가 기간이 완료된 후 또는 DLT가 문서화된 후, 조혈 성장 인자의 시작 또는 용량 및 일정 수정은
- [1028] 패키지 삽입물, 기관 관행 및/또는 출판된 지침에 제공된 안내에 따라 허용된다.
- [1029] G-CSF(필그라스탐, 페그필그라스탐)의 예방적 및 치료적 사용은 패키지 삽입물, 기관 관행 및/또는 공개된 지침

에 제공된 안내에 따라 허용된다(Smith et al., 2015). 성장 인자 지원은 절대 호중구 수(ANC)가 $500/\text{mm}^3$ 미만 일 때 시작되어야 하며, 의학적으로 금기되지 않는 한, 성장 인자가 금기될 경우, 이는 의료 모니터 요원과 논의되어야 한다.

[1030] 바이러스, 진균, 박테리아 또는 폐렴구균 감염에 대한 항감염성 예방은 허용되며, 기관 관행에 따라 시행되어야 한다.

[1031] 모수네투주맙 주입-관련 증상을 경험하는 환자는 본원에 기재된 바와 같이 증상적으로 치료될 수 있다. 공개된 권고 및/또는 제도적 관행에 따른 중증 CRS 또는 HLH의 치료는 허용된다.

[1032] 모수네투주맙의 예상되는 약리학을 고려할 때, 사이토카인의 일시적 방출은 CYP450 효소를 억제하고 약물-약물 상호작용을 발생시킬 수 있다. 비임상 모델에 근거하여, 사이토카인 수준은 제1 주기의 처음 24시간 동안 가장 높을 것 같다. 후속 주기 동안, CD20+ 세포의 수가 감소함에 따라, 사이토카인 수준이 실질적으로 감소될 것으로 예상된다. 약물-약물 상호작용의 가장 높은 위험성을 가질 수 있는 환자는 CYP450 기질이긴 좁은 치료 지수를 갖는 동반 약물을 받는 환자이다(표 10). 이와 같은 병용 약물은 독성 여부를 모니터링하고 그에 따라 용량을 조절해야 한다.

[1033] 표 10. 민감한 생체내 CYP 기질 및 좁은 치료 범위를 갖는 CYP 기질의 예

표 10

CYP 효소	민감한 기질	좁은 치료 범위의 기질
CYP1A2	알로세트론, 카페인, 돌록세틴, 멜라토닌, 라멜테온, 타크린, 티자니딘	테오필린, 티자니딘
CYP2B6	부프로피온, 에파비렌즈	
CYP2C8	레파글리니드	파클리탁셀
CYP2C9	세레콕시브	와파린, 페니토인
CYP2C19	란소프라졸, 오메프라졸, S-메페니토인	S-메페니토인
CYP3A	알펜타닐, 아프레피탄트, 부데소니드, 부스피론, 코니밤탄, 다리페나신, 다루나비르, 다사티닙, 드로네다론, 엘레트립탄, 에플레레논, 에베로리무스, 펠로디핀, 인디나비르, 플루티카손, 로피나비르, 로바스타틴, 루라시돈, 마라비록, 미다졸람, 니솔디핀, 퀘티아핀, 사퀴나비르, 실데나필, 심바 스타틴, 시롤리무스, 톨밤탄, 티프라나비르, 트리아졸람, 바르테나필	알펜타닐, 아스테미졸, 시사프리드, 사이클로스포린, 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 피모지드, 퀴니딘, 시롤리무스, 타크롤리무스, 테르페나딘
CYP2D6	아토목세틴, 데시프라민, 텍스트로메토르판, 메토프롤롤, 네비볼롤, 페르페나진, 틸테로딘, 벤라팍신	티오리다진

[1035] AUC = 농도-시간 곡선하 면적; P-g = P-당단백질.

[1036] 민감성 CYP 기질은 혈장 AUC 값이 공지된 CYP 억제제와 병용 투여되는 경우 5배 이상 증가하는 것으로 나타난 약물을 의미한다.

[1037] 좁은 치료 범위를 갖는 CYP 기질은 그의 노출-반응 관계가 CYP 억제제의 동시 사용에 의한 그의 노출 수준의 작은 증가가 심각한 안전성 문제 (예를 들어, Torsades de Pointes)를 초래할 수 있음을 나타내는 약물을 지칭한다.

[1038] 이들 기질의 AUC는 CYP2B6 억제제로 5배 이상 증가하지 않았지만, 현재까지 평가된 이용가능한 억제제로 연구된 가장 민감한 기질을 나타낸다.

[1039] 레파글리니드는 또한 OATP1B1에 대한 기질이고, 이는 조사 약물에 의한 OATP1B1의 억제가 배제된 경우에 CYP2C8 기질로서 단지 적합하다.

[1040] 다수의 CYP3A 기질 (예를 들어, 다루나비르, 마라비로크)이 또한 P-gp의 기질이기에 때문에, 관찰된 노출 증가는 CYP3A 및 P-gp 둘 다의 억제에 기인할 수 있다.

[1041] 간에서의 CYP450 효소는 IL-6과 같은 사이토카인을 포함하는 감염 및 염증성 자극에 의해 하향 조절된다. 토실

리주맙으로 치료받은 류마티스 관절염 환자에서 IL-6 신호전달의 억제는 CYP450 활성을 토실리주맙으로 치료받지 않은 환자보다 더 높은 수준으로 회복시킬 수 있어, CYP450 기질인 약물의 대사를 증가시킬 수 있다. 시험관내 연구는 토실리주맙이 CYP1A2, CY2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 및 CYP3A4를 포함하는 다수의 CYP 효소의 발현에 영향을 미치는 잠재력을 가짐을 나타내었다. CYP2C8 또는 수송단백질에 대한 토실리주맙의 효과는

[1042] 공지되지 않았다. 오메프라졸(CYP2C19 및 CYP3A4에 의해 대사됨) 및 심바스타틴(CYP3A4에 의해 대사됨)을 사용한 생체내 연구는 각각 토실리주맙의 단일 용량 후 1주차에 노출에서 최대 28% 및 57% 감소를 나타내었다,

[1043] CYP 효소에 대한 토실리주맙의 효과는 좁은 치료 지수를 갖는 CYP450 기질에 임상적으로 관련될 수 있으며(표 10), 여기서 용량은 개별적으로 조정된다:

[1044] 이러한 종류의 약물로 치료받는 환자에서 토실리주맙의 개시 또는 중단 시, 효과(예를 들어, 와파린) 또는 약물 농도(예를 들어, 사이클로스포린 또는 테오필린)의 치료적 모니터링을 수행하고, 필요에 따라 약물의 개별 용량을 조절해야 한다.

[1045] 처방자는 유효성의 감소가 바람직하지 않은 CYP3A4 기질 약물(예를 들어, 경구 피임약, 로바스타틴, 아토르바스타틴)과 함께 토실리주맙을 병용 투여할 때 주의를 기울여야 한다.

[1046] CYP450 효소 활성화에 대한 토실리주맙의 효과는 요법 중단 후 수주 동안 지속될 수 있다.

[1047] F. CRS에 대해 수정된 등급 기준을 사용하는 이유

[1048] 본 연구에서, 모수네투주맙 치료로부터 발생하는 CRS의 이상 반응의 등급 및 치료는 Lee et al., *Blood*, 124: 188-195, 2014의 공개된 기준에 기초하고 표 5에 기재되어 있다. 용량-증가 결정을 위해, CRS와 관련된 DLT는 NCI CTCAE v4.0에 따른 개별 징후 및 증상 및 실험실 데이터에 기초하여 정의된다.

[1049] NCI CTCAE v4.0 CRS 등급 척도는 단일클론 항체로 치료한 후 CRS의 특성화에 기초한다(Lee et al., *Blood*, 124: 188-195, 2014). 모수네투주맙과 같은 이중특이성을 포함하는 T 세포 지시된 요법 및 CAR을 발현하는 조작된 T 세포와 같은 입양 세포 요법은 기존의 단클론 항체와 관련된 것들과 구별되는 T 세포 활성화로부터 사이토카인 방출의 약력학적 프로파일을 발생시킨다. 결과적으로, NCI CTCAE v4.0에서 정의한 CRS의 임상적 특징은 T 세포 지시된 요법을 따르는 사람들에게 적용되지 않을 수 있다.

[1050] T-지시된 요법에 대한 CRS의 평가에 특별히 맞춰진 몇 가지 대체 등급화 척도가 제안되고 발표되었다(Davila et al., *Sci Transl Med*, 6:224ra25, 2014; Lee et al., *Blood*, 124: 188-195, 2014; Porter et al., *Sci Transl Med*, 7: 303ra139, 2015). Lee et al.의 문헌에 기재된 등급화 체계는 CD19-지시된 CAR-T 세포 및 블리나투모맙 치료에서 발생하는 CRS에 기초한다. 이것은 NCI CTCAE v4.0의 변형으로, CRS 환경에서 발생할 수 있는 간아미노전이효소의 일시적인 상승을 설명하는 것을 비롯하여 추가적인 진단 세부 정보를 제공한다. 진단 기준 외에도, 코르티코스테로이드 및/또는 항-사이토카인 요법을 사용한 조기 개입을 포함하여 중증도에 따른 CRS 관리에 대한 권장 사항이 제공되며 실시예 8C에 참고로 제공된다. 따라서 CRS 등급화 척도를 통합시켜, 공개되어 있고 널리 채택되어 있는 보고 및 관리 지침들 간 조정을 가능하게 한다.

[1051] G. 결과 측정

[1052] 안전성 결과 측정

[1053] 모수네투주맙의 안전성 및 내약성은 하기 1차 안전성 결과 측정기준을 이용하여 평가한다:

[1054] • 모수네투주맙이 단일 작용제 IV 또는 SC로서 주어지는 경우 DLT의 발병률 및 성질.

[1055] • 모수네투주맙이 아테졸리주맙과 병용되는 경우 DLT의 발병률 및 성질.

[1056] 다음의 2차 안전성

[1057] 결과 측정을 이용하여 안전성 및 내약성을 추가로 평가한다:

[1058] • 이상 반응(AE)의 발생률, 특성 및 중증도.

[1059] • 모수네투주맙 및 아테졸리주맙에 대한 항약물 항체(ADA)의 발병률 및 임상 결과와의 관계.

[1060] • 활력 징후 및 임상 실험실 값의 변화.

- [1061] 약동학적 결과 측정
- [1062] 다음 PK 매개변수는 데이터가 허용하는 한 적절한 경우 투여 후
- [1063] 모수네투주맙의 혈청 농도-시간 곡선에서 파생된다:
- [1064]
 - 총 노출(농도-시간 곡선 아래 면적[AUC])
- [1065]
 - 최대 혈청 농도(Cmax)
- [1066]
 - 최소 혈청 농도(Cmin)
- [1067]
 - 제거율(CL)
- [1068]
 - 항정 상태에서의 분포 부피(Vss).
- [1069] 적용 가능한 경우 아테졸리주맙 및 토실리주맙에 대한 혈청 골 및 최대 농도는 적절하고 데이터가 허용하는 대로 요약된다. 구획, 비구획 및/또는 모집단 방법이 고려될 수 있다. 다른 매개변수들, 예컨대 축적비, t1/2, 및 용량 비례가 또한 산출될 수 있다.
- [1070] 활성 결과 측정
- [1071] 본 연구에 대한 활성 결과 측정은 하기와 같다:
- [1072]
 - NHL에 대한 표준 기준을 사용하여 시험자에 의해 평가된, 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)으로 정의된 시험자-평가된 객관적 반응(Cheson et al., *J Clin Oncol*, 25: 579-586 2007) 및 CLL(Hallek et al., *Blood*, 111: 5446-5456, 2008).
- [1073]
 - 시험자가 평가한 객관적 반응 기간 - 문서화된 객관적인 반응의 첫 번째 발생에서부터 시험자가 평가한 질병 진행 또는 재발 시점까지 또는 어떤 원인으로부터의 사망 중 먼저 발생하는 시점까지로 정의된다.
- [1074]
 - 시험자가 평가한 PFS - 첫 번째 연구 치료에서부터 시험자가 평가한 질병 진행의 첫 번째 발생 또는 어떤 원인으로부터의 사망 중 먼저 발생하는 시점까지로 정의된다.
- [1075] 군 B 및 군 E R/R DLBCL 및 형질전환된 FL 확장 코호트, 및 R/R FL 확장 코호트에서 추가의 활성 결과 측정치는 다음과 같다:
- [1076]
 - NHL에 대한 표준 기준을 사용하여 IRF에 의해 평가되는 PR 또는 CR로 정의되는 독립 검토 위원회(IRF)에 의한 객관적 응답(Cheson et al., *J Clin Oncol*, 25: 579-586 2007).
- [1077]
 - IRF가 평가한 객관적 반응 기간 - 문서화된 객관적인 반응의 첫 번째 발생에서부터 IRF가 평가한 질병 진행 또는 재발 시점까지 또는 어떤 원인으로부터의 사망 중 먼저 발생하는 시점까지로 정의된다.
- [1078]
 - IRF가 평가한 CR 기간 - 문서화된 CR의 첫 번째 발생에서부터 IRF가 평가한 질병 진행 또는 재발 시점까지 또는 어떤 원인으로부터의 사망 중 먼저 발생하는 시점까지로 정의된다.
- [1079]
 - 시험자가 평가한 CR 기간 - 문서화된 CR의 첫 번째 발생에서부터 시험자가 평가한 질병 진행 또는 재발 시점까지 또는 어떤 원인으로부터의 사망 중 먼저 발생하는 시점까지로 정의된다.
- [1080]
 - IRF가 평가한 PFS - 첫 번째 연구 치료에서부터 IRF가 평가한 질병 진행의 첫 번째 발생 또는 어떤 원인으로부터의 사망 중 먼저 발생하는 시점까지로 정의된다.
- [1081]
 - OS - 연구 치료로부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로서 정의된다.
- [1082] 환자가 보고한 결과 측정
- [1083] NHL 확장 코호트에서 환자 보고 결과(PRO)를 평가하기 위해 사용되는 건강 관련 삶의 질(HRQoL) 및 건강 상태 측정은 다음과 같다:

- [1084] ● 유럽 암 연구 및 치료 기관의 삶의 질에 관한 핵심 질문서 30(EORTC QLQ-C30)에 기반한 HRQoL에서 통계 및 기준선으로부터의 변화에 관한 요약.
- [1085] ● 암 요법-림프종의 기능적 평가(FACT-Lym)에 관한 하위 척도에 기초한 질병 관련 증상의 통계 및 기준선으로부터의 변화에 관한 요약.
- [1086] ● 환자의 연구 참여 동안 EQ-5D-5L 데이터의 설명 결과.
- [1087] 실시예 3. 연구 설계
- [1088] 군 A: 주기 1의 비-분획화된, 단일 작용제 모수네투주맙 증가(IV 주입)
- [1089] G029781 연구의 용량-증가 군 A에 등록된 환자는 각 21일 주기의 1일차에 IV 주입에 의해 모수네투주맙을 투여 받는다. 모수네투주맙 투여는 각 주기의 1일차에 발생하여야 하지만, 로지스틱/일정을 이유로 예정된 날짜로부터 \pm 2일까지(즉, 용량 사이에 최소 19일을 두고) 투여될 수 있다.
- [1090] 군 A에서의 모수네투주맙의 시작 용량은 MABEL을 기준으로 50 μ g이다. 용량 증가는 DLT 평가 구간 중 임상 관찰에 따라 달라진다.
- [1091] 군 A의 용량 증가는 대략 12.8 mg 이하인 용량 수준 또는 DLT가 6 이상의 환자 중 \geq 17%에서 관찰되는 용량 수준 중 더 낮은 수준에 도달할 때까지 계속된다.
- [1092] 누적 안전성 데이터를 기반으로 그리고 사이토카인 유발 독성을 완화하기 위한 주기 1의 단계적 용량 평가의 우선순위를 정하기 위해, 용량 증가 군 A에 대한 등록이 중단되었으며
- [1093] 단일 제제 모수네투주맙으로 치료받은 후속 환자는 용량 증가 군 B에 등록된다.
- [1094] 군 B: 주기 1의 단계적 상승 단일 작용제 모수네투주맙 증가(IV 주입)
- [1095] G029781 연구의 용량-증가 군 B에 등록된 환자는 주기 1의 1일, 8일 및 15일차에 IV 주입에 의해 모수네투주맙을 투여받는다. 주기 2 및 이후에서, 모수네투주맙은 각각의 21일 주기의 1일차에 주어지며, 주기 2의 1일차는 주기 1의 15일차 용량 후 7일이 된다. 모수네투주맙은 로지스틱/일정의 이유로 주기 2에 대한 예정된 날짜로부터 최대 \pm 1일(즉, 주기 1의 15일차 투약 후 최소 6일로), 주기 3 및 이후에 대한 예정된 날짜로부터 \pm 2일차(즉, 용량 사이에 최소 19일로)로 주어질 수 있다.
- [1096] 누적 시작 군 B의 주기 1 용량은 가장 높게 클리어링된 군 A의 주기 1 용량 수준보다 50% 더 크다. 시작 주기 1의 1일, 8일 및 15일차 용량 수준은 군 A의 용량 증가에서 평가된 가장 높게 클리어링된 주기 1의 용량을 기반으로 하며 표 11에 명시되어 있으며,
- [1097] 시작 주기 1의 15일차 용량은 가장 높게 클리어링된 군 A의 주기 1 용량에 해당한다. 주기 1의 15일차 용량은 후속 주기(주기 2 및 이후)의 1일차에 투여된 용량 수준이다.
- [1098] 군 B의 용량 증가는 표준 3 + 3 설계를 사용한다. 군 B의 용량-증가 진행의 일 예가 도 1에 도시되어 있다. 5. 도면에 열거된 용량은 단지 예시적인 목적을 위한 것이다. 주기 1의 출발 용량 수준 및 주기 1의 1일, 8일, 및 15일차에 투여된 모수네투주맙의 용량에 대한 후속 조정은 하기 기재된 규칙에 따라 실시된다(또한 도 6a 및 도 6b 및 표 12 및 표 13을 참조). 실시간 안전 데이터 및 예비 PK 데이터의 검토에 기초하여, 용량 증가는 적절하다고 간주되는 바와 같이 중단 또는 수정될 수 있다. 선행하는 용량 수준의 100%까지의 용량 증가 증분은 용량 증가 및 확장에서 전체 데이터의 검토에 기초하여 IMC에 의해 추천될 수 있다.
- [1099] 표 11. 모수네투주맙 용량 증가: 단계적 증가를 위한 시작 용량 수준(군 B)

표 11

군 A: 최고 클리어링된 C1 용량(mg)	군 B				
	누적 C1 용량 시작(mg)	주기 1의 1일차 용량 시작(mg)	주기 1의 8일차 용량 시작(mg)	주기 1의 15일차 용량 시작(mg)	C2의 1일차 용량 시작 및 이후(mg)
1.2	1.8	0.2	0.4	1.2	1.2
1.6	2.4	0.4	0.4	1.6	1.6
2.0	3.0	0.4	0.6	2.0	2.0

2.4	3.6	0.4	0.8	2.4	2.4
2.8	4.2	0.4	1.0	2.8	2.8
3.2	4.8	0.4	1.2	3.2	3.2
3.6	5.4	0.4	1.4	3.6	3.6

[1101] C = 주기; D = 일.

[1102] 주기 1의 1일차 용량의 측정에 대한 기준이 본원에 제공된다. 주기 1의 15일차 용량 수준은 주기 2의 1일차 및 이후에 투여된 용량 수준이다.

[1103] 표 12. 주기 1의 단계적 상승 모수네투주맙 증가, IV 주입(군 B)에 대한 용량 증가 규칙: 주어진 코호트에서 3명 이상의 DLT 평가 대상 환자 중 17% 미만에서 관찰된 DLT

표 12

안전성 사례	안전성 사례의 타이밍	누적 C1 용량 증가	C1D1 용량 증가	C1D8 용량 증가	C1D15 용량 증가
3명 이상의 DLT-평가 대상 환자 중 34% 미만에서 등급 ≥ 2 비-DLT AE 및 DLT 없음	DLT 평가 기간 동안 임의의 임의의 시간 (구간 A - 구간 C)	이전 누적 C1 용량 중 100% 이하의 누적 C1 용량 증가 증분	이전에 고정되지 않은 경우, 이전 C1D1 용량 중 100% 이하의 증분으로 용량 증가를 계속한다.	이전 C1D8 용량 중 100% 이하의 증분으로 용량 증가를 계속한다	이전 C1D15 용량 중 100% 이하의 증분으로 용량 증가를 계속한다
3명 이상의 DLT-평가 대상 환자 중 34% 초과에서 등급 ≥ 2 비-DLT AE 또는 6명 이상의 DLT-평가 대상 환자 중 17% 미만에서 DLT	구간 A 중 > 1 등급 ≥ 2 의 비-DLT AE 구간 A 중 ≤ 1 등급 ≥ 2 의 비-DLT AE	이전 누적 C1 용량 중 50% 이하로 감소된 누적 C1 용량 증가 증분	이전에 고정되지 않은 경우, 후속 코호트에서 C1D1 용량은 안전 사례 없이 이전에 시험된 C1D1 용량으로 고정될 수 있다 이전에 고정되지 않은 경우, 이전의 C1D1 용량 중 50% 이하의 증분으로 C1D1 용량 증가를 계속한다	이전 C1D8 용량 중 50% 이하의 증분으로 C1D8 용량 증가를 계속한다	이전 C1D15 용량 중 50% 이하의 증분으로 C1D15 용량 증가를 계속한다

[1105] AE = 이상 반응; C = 주기; D = 일.

[1106] 용량 조정은 코호트 단위로 실시한다.

[1107] 모수네투주맙의 잠재적 위험과 연관된 이상 반응, 예를 들어, CRS, HLH, 상승된 간 효소(예를 들어, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 또는 CRS 또는 HLH와 일치하는 징후 또는 증상과 동시에 발생하고 72시간 이내에 소거되지 않고 시험자에 의해 또 다른 명확하게 확인가능한 원인에 기인한다고 간주되지 않는 총 빌리루빈 상승), 신경학적 독성, TLS, 악화 호중구감소증 및/또는 혈소판감소증.

[1108] C1D1 용량은 군 A 증가로부터의 정보에 기초하여 고정될 수 있다.

[1109] C1D1 용량은 군 A 증가로부터의 정보에 기초하여 또는 안전성, PK, 및 군 B 증가에서 평가된 코호트에서 C1D1과 C1D7 사이에서 관찰된 약력학적 데이터의 총합성에 기초하여 고정될 수 있다.

[1110] 이 규칙에 대한 유일한 예외는 C1D1 용량의 초기 증가에 관한 것이며, 이는 누적 주기 1의 용량 증분이 $\leq 100\%$ 라면, 0.4 mg의 시작 용량으로부터 1.0 mg의 용량으로 증가될 수 있고; 후속 C1D1 용량 증가는 선행하는 C1D1 용량 수준에 걸쳐 100%를 초과하지 않을 수 있다.

[1111] 이 규칙에 대한 유일한 예외는 C1D1 용량의 증가에 관한 것이며, 이는 누적 주기 1의 용량 증분이 $\leq 50\%$ 라면, 0.4 mg의 시작 용량으로부터 1.0 mg의 용량으로 증가될 수 있고; 후속 C1D1 용량 증가는 선행하는 C1D1 용량 수

준에 걸쳐 50%를 초과하지 않을 수 있다.

- [1112] DLT-평가 대상 환자는 C1D1, C1D8 및 C1D15 용량을 받는 환자이다. C1 투약을 완료하기 전에 연구 치료를 중단한 환자는 DLT에 대해 평가할 수 없다.
- [1113] 선행하는 용량 수준의 100%까지의 용량 증가 증분은 용량 증가 및 확장에서 전체 데이터의 검토에 기초하여 IMC에 의해 추천될 수 있다.
- [1114] 시나리오는 도 6b에 도시되어 있다. AE=이상 반응; C=주기; D=일. 용량 조정은 코호트 단위로 실시한다. 도면은 6명의 환자의 용량 증가 코호트에서 2개의 DLT의 타이밍을 도시한다.
- [1115] DLT-평가 대상 환자는 C1D1, C1D8 및 C1D15 용량을 받거나, 또는 DLT가 발생하는 환자이다. DLT 없이 C1 투약을 완료하기 전에 연구 치료를 중단한 환자는 DLT에 대해 평가할 수 없다. 환자가 DLT를 발병시키고 C1 투약을 완료하기 전에 연구 치료를 중단하며, C1D1 및 C1D8 조합 MTD가 초과되지 않은 경우, 추가 환자를 등록시켜 누적 C1 MTD의 평가를 허용할 수 있다.
- [1116] 사후 확률 접근법에 의해(Thall and Simon, *Biometrics*, 50(2): 337-349, 1994). 예를 들어, DLT가 2/4, 2/5, 2/6, 3/7, 3/8, 3/9, 3/10, 4/11, 4/12, 4/13, 4/14, 또는 5/15 환자에서 관찰되는 경우, 실제 DLT 비율이 $\geq 20\%$ 일 가능성이 $\geq 80\%$ 이다.
- [1117] 선행하는 용량 수준의 100%까지의 용량 증가 증분은 용량 증가 및 확장에서 전체 데이터의 검토에 기초하여 IMC에 의해 추천될 수 있다. 용량 증가에 대한 지침은 하기 표 13에 요약되어 있다.
- [1118] 표 13. 주기 1의 단계적 상승 모수네투주맙 증가, IV 주입(군 B)에 대한 용량 증가 규칙: 주어진 코호트에서 3명 이상의 DLT 평가 대상 환자 중 17% 이상에서 관찰된 DLT

표 13

안전성 사례/안전성 사례의 타이밍	C1D1 용량 증가/용량 결정	C1D8 용량 증가/용량 결정	C1D15 용량 증가/용량 결정
시나리오 1	<ul style="list-style-type: none"> • C1D1 MTD가 초과되지 않은 경우, 이전 C1D1 용량의 $50\% \leq$ 증분으로 C1D1 용량 증가를 계속할 수 있다. • 모든 적용가능한 코호트에 걸쳐 C1D1 용량 수준을 갖는 구간 A 동안의 DLT의 수가 실제 DLT 비율이 20% 이상일 가능성의 80% 이상인 경우, C1D1 MTD가 초과되었다. • C1D1 MTD가 초과되지 않은 경우, 이전 C1D1 용량의 $\leq 50\%$ 증분으로 C1D1 용량 증가를 계속할 수 있다. • MTD가 초과되는 C1D1 용량 수준이 이전 C1D1 용량 수준의 $\geq 25\%$ 이면, 중간 C1D1 용량을 시험할 수 있다. 	<p>C1D1 MTD가 초과된 경우, C1D1 MTD를 초과하지 않은 C1D1 용량으로 C1D8 용량을 평가하고; 그렇지 않은 경우, 이전 C1D8 용량의 $50\% \leq$ 증분으로 C1D15 용량 증가를 계속한다.</p>	<p>C1D1 MTD가 초과된 경우, C1D1 MTD를 초과하지 않은 C1D1 용량으로 C1D15 용량을 평가하고; 그렇지 않은 경우, 이전 C1D15 용량의 $\leq 50\%$ 증분으로 C1D15 용량 증가를 계속한다.</p>

<p>시나리오 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 모든 적용가능한 코호트에 걸쳐 C1D1 용량 수준을 갖는 구간 A 동안의 DLT의 수가 실제 DLT 비율이 20% 이상일 가능성의 80% 이상인 경우, C1D1 MTD가 초과되었다. • 모든 적용가능한 코호트에 걸쳐 C1D1 및 C1D8 용량 조합을 갖는 구간 B 동안의 DLT의 수가 실제 DLT 비율이 20% 이상일 가능성의 80% 이상인 경우, C1D1 및 C1D8 조합의 MTD가 초과되었다. ◦ C1D1 및 C1D8 조합의 MTD가 초과되지 않은 경우, 이전 C1D1 및 C1D8 용량의 ≤ 50% 증분으로 C1D1 및 C1D8 증가를 계속할 수 있다. • MTD가 초과되는 누적 C1D1 및 C1D8 용량 수준이 이전의 누적 C1D1 및 C1D8 용량 수준의 ≥ 25%이고 C1D1 MTD가 초과되지 않는다면, 중간 누적 C1D1 및 C1D8 용량을 시험할 수 있다. 	<p>C1D1 및 C1D8 조합의 MTD가 초과된 경우, C1D1 및 C1D8 조합의 MTD를 초과하지 않은 C1D1 및 C1D8 용량으로 C1D15 용량을 평가하고; 그렇지 않은 경우, 이전 C1D15 용량의 ≤ 50% 증분으로 C1D15 용량 증가를 계속한다.</p>
<p>시나리오 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 개별적인 C1D1, C1D8, 및 C1D15 용량의 추가적인 상승은 없었다. • 용량 수준이 MTD를 초과하는 것으로 밝혀지면, 6명의 환자가 이미 그 용량 수준에서 평가되지 않는 한, MTD로서 평가하기 위해 추가로 3명의 환자가 선행 시험된 용량 수준에서 DLT에 대해 평가될 것이다. • MTD가 초과되는 누적 C1 용량 수준이 이전의 누적 C1 용량 수준의 ≥ 25%이고 C1D1 용량 수준이 C1D1 MTD를 초과하지 않는다면, 중간제 C1D1, C1D8, 및 C1D15 용량이 시험될 수 있다. 	

- [1120] 주기 1의 용량 증가는 3 + 3 용량-증가 설계에 기초하여 하기 규칙에 따라 발생하고, 도 6a 및 도 6b 및 표 12 및 표 13에 요약된다.
- [1121] • 등록된 처음 2명의 환자가 코호트 등록이 종료되는 프로토콜 정의 DLT를 경험하지 않는 한, 최소 3명의 환자가 각 코호트에 초기에 등록된다.
- [1122] • DLT 평가 구간 중 하기 조건이 충족되는 경우, 용량 증가는 선행하는 누적 주기 1의 용량에 걸쳐 누적 주기 1의 용량 증분 ≤ 100%로 진행될 수 있다:
- [1123] - 시험자에 의해 명확하게 식별 가능한 다른 원인에 기인한 것으로
- [1124] 간주되지 않는 DLT는 모든 환자에서 관찰되지 않는다.
- [1125] - 공지된 작용 기전을 기초로 모수네투주맵에 기인할 수 있는 잠재적 위험을 구성하는 등급 2 이상의
- [1126] 이상 반응은(예를 들어, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 또는 CRS 또는 HLH와 일치하는 징후 또는 증상과 동시에 발생하고 72시간 이내에 소거되지 않고 시험자에 의해 또 다른 명확하게 확인가능한 원인에 기인한다고 간주되지 않는 총 빌리루빈 상승, 신경학적 독성, TLS, 악화 호중구감소증 및/또는 혈소판감소증) 적어도 3명의 환자 중 ≤ 34%에서 관찰된다.
- [1127] • 각각의 개별 주기 1의 1일차, 주기 1의 8일차, 및 주기 1의 15일차의 용량은 누적 주기 용량 증분이 100%로 유지되는 한, 선행하는 상응하는 용량 수준에 걸쳐 용량 증분 ≤ 100%만큼 단계적으로 증가할 수 있다.
- [1128] - 이 규칙에 대한 유일한 예외는 주기 1의 1일차 용량의 초기 증가에 관한 것이며, 이는 누적 주기 1의 용량 증분이 ≤ 100%라면, 0.4 mg의 시작 용량으로부터(표 11) 1.0 mg의 용량으로 증가될 수 있고; 후속 주기 1의 1일차 용량 증가는 선행하는 주기 1의 1일 용량 수준에 걸쳐 100%를 초과하지 않을 수 있다.
- [1129] - 주기 1의 1일차 용량은 주기 1의 1일차 군 A 용량-증가 안전성 데이터로부터 하기 기준을 충족하는 용량으로 고정될 수 있다:
- [1130] 주기 1의 1일차 용량은 임의의 환자에서 DLT 평가 구간(주기 1의 1-21일) 동안 DLT를 갖지 않은 군 A에서의 최고 용량보다 높지 않다.
- [1131] 주기 1의 1일차 용량은 이의 공지된 작용 기전(예를 들어, CRS, HLH, 상승된 간 효소(예를 들어, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 또는 CRS 또는 HLH와 일치하는 징후 또는 증상과

동시에 발생하고 72시간 이내에 소거되지 않고 시험자에 의해 또 다른 명확하게 확인가능한 원인에 기인한다고 간주되지 않는 총 빌리루빈 상승), 신경학적 독성, TLS, 악화 호중구감소증 및/또는 혈소판감소증)에 기초하여 모수네투주맵에 기인하는 잠재적 위험을 구성하는 등급 ≥ 2 AE를 경험하는 3명 이상의 환자의 $\leq 34\%$ 를 갖는 군 A에서의 최고 용량보다 높지 않다.

- [1132] - 주기 1의 8일차 및 주기 1의 15일차 용량의 증가는 적절하게 계속될 수 있다.
- [1133] * 이의 작용 기전에 기초하여 모수네투주맵에 기인하는 잠재적 위험을 구성하는 등급 2 이상의 이상 반응(예를 들어, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 또는 CRS 또는 HLH와 일치하는 징후 또는 증상과 동시에 발생하고 72시간 이내에 소거되지 않고 시험자에 의해 또 다른 명확하게 확인가능한 원인에 기인한다고 간주되지 않는 총 빌리루빈 상승), 신경학적 독성, TLS, 악화 호중구감소증 및/또는 혈소판 감소증)이 적어도 3명의 환자 중 $\geq 34\%$ 에서 관찰되는 경우:
 - [1134] - 연속적인 코호트 사이의 간격 누적 주기 1의 증가는 이전의 누적 주기 1 용량 수준의 $\leq 50\%$ 가 될 것이다.
 - [1135] - 연속적인 코호트 사이의 개별적인 주기 1의 1일차, 주기 1의 8일차 및 주기 1의 15일차 용량 수준의 간격 증가는 선행하는 상응하는 용량 수준의 $\leq 50\%$ 일 것이다.
 - [1136] 이 규칙에 대한 유일한 예외는 주기 1의 1일차 용량의 초기 증가에 관한 것이며, 이는 상기 언급된 등급 ≥ 2 AE들 중 하나 이하가 주기 1의 1일차 및 주기 1의 7일차 사이에 발생하고, 누적 주기 1의 용량 증분이 $\leq 50\%$ 인 한, 0.4 mg의 시작 용량(표 11)으로부터 1.0 mg의 용량으로 상승될 수 있다.
 - [1137] 후속 주기 1의 1일차 용량 증가 증분은 선행하는 주기 1의 1일차 용량 수준에 비해 50%를 초과하지 않을 수 있다.
 - [1138] - 만약 상기 이상 반응이 주기 1의 1일차 및 주기 1의 7일차 사이에 관찰되었고, 주기 1의 1일차 용량이 이전에 고정되지 않았다면, 후속 코호트에서 주기 1의 1일차 용량은 이전에 시험된 주기 1의 1일차 용량 수준으로 고정될 수 있고, 여기서 주기 1의 1일차 및 주기 1의 7일차 사이에 상기 정의된 이상 반응이 관찰되지 않았다. 주기 1의 8일차 및 주기 1의 15일차 용량의 증가는 적절하게 계속될 수 있다.
- [1139] * 처음 3명의 DLT 평가 대상 환자 중 1명이 DLT를 경험하면, 해당 코호트는 6명의 환자까지 확장된다. 모든 환자는 임의의 용량-증가 결정 전에 DLT에 대해 평가된다.
- [1140] - DLT가 주어진 코호트에서 17% 미만의 환자에서 관찰되는 경우(예를 들어, 6명의 DLT-평가대상 환자 중 1명에서 관찰되는 DLT), 다음 코호트의 등록은 도 6a 및 표 12에 기재된 용량 증가 규칙에 따라 진행될 수 있다.
- [1141] - DLT가 주어진 코호트에서 17% 이상의 환자에서 관찰되는 경우, 6b와 표 13에 기재된 용량-증가 규칙이 적용될 것이다.
- [1142] * 누적 MTD는 주기 1의 15일차 및 주기 1의 21일차 사이의 기간 동안 최소 6명의 환자 중 17% 미만에서 DLT를 발생시키는 최고 누적 주기 1의 용량 수준으로 정의된다(도 6B에 상세히 기재된 바와 같은 구간 C).
- [1143] - 누적 주기 1의 용량이 MTD를 초과하는 것으로 밝혀지면, 6명의 환자가 이미 그 용량 수준에서 평가되지 않는 한, MTD로서 평가하기 위해 추가로 3명의 환자가 선행 시험된 주기 1의 용량에서 DLT에 대해 평가된다.
- [1144] - MTD가 초과되는 누적 주기 1의 용량 수준이 이전에 시험한 누적 주기 1의 용량보다 $\geq 25\%$ 높은 경우, MTD로서 평가하기 위해 적어도 6명의 환자의 추가 용량 코호트를 중간 누적 주기 1의 용량에서 평가할 수 있다.
- [1145] 주기 1의 1일차 용량은 주기 1의 1일차 MTD를 초과하지 않을 수 있다.
- [1146] 군 E: 주기 2에서 시작하는 아테졸리주맵의 병용 투여를 동반한 주기 1의 단계적 상승 단일 작용제 모수네투주맵 증가(IV 주입)
- [1147] G029781 연구에서 군 E의 용량 증가는 상응하는 군 B의 용량-증가 코호트가 그들의 주기 1 DLT 평가 기간을 클리어링함에 따라 진행되고(도. 6a 및 도 6b) IMC 검토에 기초하여 주기 2를 통해 안전하고 내약성이 있는 것으로 나타난다. 군 E의 증가에서 모수네투주맵의 주기 1의 1일, 8일, 및 15일차 용량 수준은 군 B의 증가에서 상응하는 코호트에서의 것과 동일하다. 군 E의 증가에서 모수네투주맵의 주기 2의 용량은 군 B의 증가로부터 가장 높은 클리어링된 주기 1의 15일차 용량을 초과하지 않을 수 있다.
- [1148] 모수네투주맵은 군 B의 증가에 대해 기재된 바와 같은 주기 1의 단계적 상승 일정에 기초하여 IV 주입에 의해

단일 작용제로서 투여된다. 주기 2의 1일차 및 각각의 후속 주기의 1일차에 시작하여, 아테졸리주맙은 모수네투주맙과 동일한 날에 투여된다. 모수네투주맙의 용량은 초기에 모수네투주맙의 주기 1의 15일 용량과 동일하다. 모수네투주맙을 먼저 투여한 다음, 아테졸리주맙을 모수네투주맙 주입 완료 후 적어도 1시간 후에 시작하는 아테졸리주맙 주입으로 투여한다. 로지스틱/일정의 이유로 모수네투주맙 및 아테졸리주맙의 주기 2의 1일차 투여는 주기 2에 대한 예정된 날짜로부터 최대 ± 1일(즉, 주기 1의 15일차 투약 후 최소 6일로), 및 주기 3 및 이후에 대한 예정된 날짜로부터 ± 2일차(즉, 용량 사이에 최소 19일로)로 주어질 수 있다.

[1149] 군 E의 용량 증가에 대한 용량 증가 규칙은 하기에 열거되고 도 7 및 표 14에 요약된다. 군 E의 용량-증가 진행의 일 예가 도 8dp 도시되어 있고; 도면에 열거된 용량은 단지 예시적인 목적을 위한 것이다.

[1150] 모수네투주맙의 확인된 또는 잠재적인 위험과 연관된 이상 반응, 예를 들어, CRS, HLH, 상승된 간 효소(예를 들어, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 또는 CRS 또는 HLH와 일치하는 징후 또는 증상과 동시에 발생하고 72시간 이내에 소거되지 않고 시험자에 의해 또 다른 명확하게 확인가능한 원인에 기인한다고 간주되지 않는 총 빌리루빈 상승), 신경학적 독성, TLS, 악화 호중구감소증 및/또는 혈소판 감소증.

[1151] 표 14. 주기 1의 단계적 상승의 모수네투주맙 증가 및 주기 2, IV 주입에서 시작하는 아테졸리주맙의 병용 투여를 위한 용량-증가 규칙(군 E)

표 14

시간 간격	사례	모수네투주맙 용량 증가 변형(군 E)
C1D1 및 C1D21 사이 (X, Y)	기준선 수준으로 C2D1에 의해 완전히 소거되지 않은 치료-후 독성	환자는 용량-증가 결정 및 MTD 결정에 대해 평가 대상이 아닌 것으로 간주될 것이고, 동일한 용량 수준 및 일정에서 추가 환자로 대체될 것이다.
병용 투여 후(C2, Z)	등급 ≥ 2의 비-DLT AE는 3명 이상의 환자 중 ≤ 34% 및 DLT 없음	선행하는 용량 수준의 100% ≤ 증분으로 용량 증가를 진행한다.
	3명 이상의 환자 중 34% 초과에서 등급 ≥ 2의 비-DLT AE	선행하는 용량 수준의 50% ≤ 증분으로 용량 증가를 진행한다.
	제1 관찰된 DLT	6명 이상의 환자로 코호트를 확장한다. 6명 이상의 환자 중 17% 미만에서 DLT가 있는 경우, 선행 용량 수준의 ≤ 50%의 증분으로 용량 증가를 진행한다.
	6명 이상의 환자 중 17% 이상에서 DLT	6명의 환자가 상기 용량에서 이미 평가되지 않은 한, 3명의 추가 환자가 상기 시험된 주기 2의 용량에서 DLT에 대해 평가될 것이다 MTD가 초과되는 주기 2의 용량이 선행하는 주기 2의 용량보다 25% 이상 높을 경우, 6명 이상의 환자의 추가적인 중간 용량 코호트를 평가할 수 있다. 군 B의 증가에서 클리어링된 더 높은 주기 1의 누적 용량 수준은 아테졸리주맙과 병용으로 가장 높은 클리어된 주기 2의 모수네투주맙 용량 수준을 사용하여 시험될 수 있다.

[1153] 구간은 도 7에 제공된 바와 같다. AE = 이상 반응; C = 주기; CRS = 사이토카인 방출 증후군; D = 일; DLT = 용량-제한 독성; HLH = 혈구 림프조직구증; IMC = 내부 모니터링 위원회; MTD = 최대 허용 용량; TLS = 중앙 용해 증후군. 비고: 용량 조정은 코호트 단위로 실시한다.

[1154] 권고된 용량 수준이 군 B에서 모수네투주맙에 대해 최대 평가된 용량 미만의 하나의 용량 수준을 초과하지 않는 한, 용량 증가 증분은 데이터의 총계의 검토에 기초하여 IMC에 의해 추천될 수 있다.

[1155] • 모수네투주맙의 시작 용량은 군 B의 증가에서 이전에 시험된 용량이고, 주기 1의 DLT 평가 기간을 클리어하였고, 주기 2를 통해 안전하고 내약성이 있는 것으로 나타났다. 아테졸리주맙은 주기 2의 1일차에 모수네투주맙과 병용하여 처음으로 투여된다.

[1156] • DLT 평가 기간은 주기 2의 1일차부터 주기 2의 21일차까지 연장된다. 등록된 환자가 주기 1(모수네투주맙 단독) 동안 임의의 치료-후 독성을 경험하고, 이는 주기 2의 1일(연구 22일)차에 병용 치료의 예정된 개시 전에

기준선 수준으로 완전히 소거되지 않는 경우, 상기 환자는 용량-상승 결정 및 MTD 결정에 대해 평가할 수 없는 것으로 간주되고 동일한 용량 수준 및 일정에서 추가의 환자로 대체될 것이다. 군 E의 주기 1 동안 보고되는 이상 반응은 군 B의 용량-증가 결정에 직접적으로 사용되지 않는다. 하지만, 입수가능한 안전성 데이터의 총합에 기초하여, 군 B의 투약 및 일정은 군 E의 주기 1 증가에서 주기 1의 치료 후 독성에 기초하여 수정될 수 있다.

- [1157] 군 E의 모수네투주맙 용량 증가는 대응하는 군 B의 용량-증가 코호트가 그들의 주기 1의 DLT 평가 기간을 클리어링함에 따라 진행되고(도 6) IMC 검토에 기초하여 주기 2를 통해 안전하고 내약성이 있는 것으로 나타난다. 군 E의 증가에서 모수네투주맙의 주기 2의 용량은 군 B의 증가로부터 가장 높은 클리어링된 주기 1의 15일차 용량을 초과하지 않을 수 있다.
- [1158] 군 E에서의 용량 증가는 처음에 군 B의 규칙을 따른다. 선행하는 용량 수준에 걸친 용량 증분은, 권고되는 용량 수준이 군 B에서 모수네투주맙에 대한 최대 평가된 용량 미만의 하나의 용량 수준을 초과하지 않는 한, 용량 증가 및 확장에서 안전성 데이터의 총계의 검토에 기초하여 IMC에 의해 추천될 수 있다.
- [1159] MTD는 최소 6명의 환자 중 17% 미만에서 DLT를 유발하는 최고 주기 2의 용량 수준으로 정의된다. 주기 2의 용량이 MTD를 초과하는 것으로 밝혀지면, 6명의 환자가 이미 그 용량에서 평가되지 않는 한, MTD로서 평가하기 위해 추가로 3명의 환자가 선행 시험된 주기 2의 용량에서 DLT에 대해 평가된다.
- [1160] - MTD가 초과되는 주기 2의 용량이 이전에 시험한 주기 2의 용량보다 $\geq 25\%$ 높은 경우, MTD로서 평가하기 위해 적어도 6명의 환자의 추가 용량 코호트를 중간 주기 2의 용량에서 평가할 수 있다.
- [1161] - 첫 번째 시험한 주기 2의 용량이 MTD를 초과하는 것으로 밝혀지면, 더 낮은 용량의 모수네투주맙을 시험할 수 있다. 아테졸리주맙과 조합하여 더 낮은 모수네투주맙 용량을 시험하기 위한 결정은 IMC에 의한 누적 안전성 데이터의 검토를 기초로 이루어질 것이다.
- [1162] - 더 높은 누적 주기 1의 용량 수준이 군 B의 증가에서 클리어링된 경우, 상기 주기 1의 용량 및 일정은 아테졸리주맙과 병용으로 가장 높은 클리어링된 주기 2의
- [1163] 모수네투주맙을 사용하여 시험될 수 있다.
- [1164] 시험된 군 E의 증가에서 가장 높은 개별 모수네투주맙 용량은 군 B의 증가에서 MTD로서 확인된 가장 높은 개별 용량을 초과하지 않을 수 있다.
- [1165] 실시예 4. 환자 내 용량 증가 및 지속적인 투약
- [1166] A. 환자 내 용량 증가
- [1167] 관련 용량에서 정보 수집을 최대화하고 최적 이하 용량의 모수네투주맙에 대한 환자의 노출을 최소화하기 위해, 환자 내 용량 증가를 허용할 수 있다. 각각의 지정된 용량-증가 군 내에서, 개별 환자에 대한 모수네투주맙의 용량은 적어도 1주기의 모수네투주맙 투여를 통해 완성된 코호트들에게
- [1168] 내약성이 있는 승인된 최고의 용량 수준까지 증가할 수 있다. 환자는 최초에 지정된 용량 수준에서 적어도 2주기를 완료한 후 환자 내 용량 증가를 거칠 수 있다. 후속 환자 내 용량 증가는 DLT의 정의를 충족하거나 투여 후 입원을 필요로 하는 이상 반응 없이 후속적으로 승인된 더 높은 용량 수준의 적어도 1주기 후에 발생할 수 있다.
- [1169] MTD가 선언되고 RP2D가 결정되면, 여전히 연구에 남아있고 계속하여 모수네투주맙에 내약성이 있는 환자들에 대해서는 곧바로 RP2D로의 환자 내 용량 증가가 허용된다.
- [1170] 군 B의 용량 증가의 환자에 대해, 주기 3(주기 1에서 단계-분획화된 투약 및 주기 2에서 비-분획화된 투약 후)을 시작하여 환자 내 용량 증가가 허용된다. 군 E의 환자에 대해, 모수네투주맙의 환자 내 용량 증가는 주기 4를 시작하도록 허용된다(주기
- [1171] 1에서의 모수네투주맙 단일-작용제 투약 및 주기 2 및 3에서의 아테졸리주맙과 병용한 투여 후). 아테졸리주맙의 증가는 허용되지 않는다.
- [1172] B. 용량 제한 독성 관찰 기간 이후 계속 투여에 대한 규칙
- [1173] DLT 관찰 기간 동안 DLT를 경험하지 않은 환자들은 다음과 같이 추가적인 주기의 연구 치료를 받을 수 있다:

- [1174]
 - 용량-증가 군 A에 등록된 환자에 대해, 모수네투주맵은 매 21일마다 동일한 투여 경로를 통해 동일한 용량 수준으로 투여된다(투여일은 각 주기의 1일차가 된다).
- [1175]
 - 용량-증가 군 B에 등록된 환자에 대해, 모수네투주맵은 주기 1의 15일차 용량(연구 22일) 후 7일에 시작하여 주기 1의 15일차 용량과 동일한 용량 수준으로 매 21일(주입일은 각 주기의 1일차이다)마다 투여된다.
- [1176]
 - 용량-증가 군 E에 등록된 환자에 대해, 모수네투주맵은 매 21일마다 아테졸리주맵과 병용으로 투여된다(주입일은 각 주기의 1일차이다).
- [1177]
 - 각각의 치료군 내에서, 시험 의뢰처는 후기 주기 동안 더 낮은 용량이 임상 효능을 유지하기에 충분한지를 결정하기 위해 주기 3의 1일차 또는 이후에 더 낮은 용량 수준을 시험하는 선택권을 보유한다.
- [1178] 다음의 기준이 충족되는 경우, 모수네투주맵의 추가 용량이 주어질 수 있다:
- [1179]
 - 지속적인 임상 이점: 환자는 진행성 질병(PD)의 임상적 징후 또는 증상이 없고; DLT 구간의 말단에서 방사선 종양 평가는 불필요한 방사선 노출을 최소화하기 위해 필요하지 않다. 환자는 각각의 주기의 1일차에 질병 진행에 대해 임상적으로 평가된다.
- [1180] - NHL 환자의 경우, 악성 림프종에 대한 수정된 반응 기준(Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma)에 정의된 바와 같이 방사선 촬영에 의해 질병 진행을 확인하여야 한다(Cheson et al., *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007). 연구 치료 기간의 종료 전에 방사선 질병 진행을 갖는 NHL 환자는 일반적으로 추가의 모수네투주맵 치료를 받을 자격이 없다. 하지만, 제한된 경우에, 명백한 방사선촬영 질병 진행 후 치료가 허용될 수 있다.
- [1181] - NCI-WG 지침에 의해 정의된 바와 같이(Hallek et al., *Blood*, 111(12): 5446-5456, 2008) 연구 치료 기간의 종료 전에 질병 진행을 경험한 CLL 환자는 모수네투주맵 치료를 추가로 받을 자격이 없다.
- [1182]
 - 허용 가능한 독성: 4 등급의 종양 용해 증후군(TLS)을 제외하고 4 등급의 비혈액학적 이상 반응을 경험한 환자들은 연구 치료제를 중단하여야 하며 재치료하지 않을 수 있다. 4 등급의 TLS를 경험하는 환자들은 연구 치료 지속을 고려할 수 있다. 이전 연구 치료 투여로 인한 다른 모든 연구 치료 관련 이상 반응은 다음 투여까지 1 등급 이하 또는 기준선 등급으로 감소해야 한다. 지속적인 전체 임상 이득을 기초하여 연구 시험자가 환자와 이익-위험 균형에 대한 신중한 평가 및 논의를 한 후 그리고 의료 모니터 요원의 승인을 받아 예외가 허용될 수 있다. 본원에 개략된 규칙에 따라 임상적 이득이 유지될 수 있다고 판단되는 경우 모수네투주맵의 용량 감소가 허용될 수 있다.
- [1183] 상기 기재된 바와 같이 허용되는 안전성 및 임상적 이득의 증거를 나타내는 환자는 본원에 기재된 바와 같은 연구 치료를 계속 받을 수 있다. 질병 진행 없이 연구 치료를 완료한 환자는
- [1184] 사후-치료 추적조사(예: 진행으로 인해)로부터 중단될 때까지 정기적으로 일정이 짜여진 종양 평가를 포함하여 모니터링을 계속할 것이다. 환자들은 본원에 기재된 바와 같이 재발성 질병의 발달을 위한 재치료에 대한 선택권을 갖는다.
- [1185] 실시예 5. 질환 진행 이후 치료
- [1186] A. 질환 진행 후 비-호지킨 림프종의 치료
- [1187] 고형 종양에 대한 암 면역요법의 경험은 반응하는 종양이 초기에 "가성 진행(pseudoprogression)"으로 공지된 현상인 면역 세포의 유입으로 인해 크기가 증가할 수 있다는 것을 입증하였다(Wolchok et al., *Clin Can Res*, 15(23): 7412-7420, 2009). 가성 진행은 림프종 면역요법의 맥락에서 설명되지 않았지만, 모수네투주맵 및/또는 아테졸리주맵 요법은 초기에 T 세포의 종양 내로의 유입을 유도함으로써 종양 크기 및 대사 활성을 증가시킬 수 있다. 이를 고려할 때, 임상적 질병 진행이 관찰되는 경우 반복적인 종양 생김을 강력히 권장한다. 추가로, 연구 시험자가 악성 림프종에 대한 수정된 반응 기준(Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma)에 의해 정의된 바와 같이 진행성 질병의 방사선 사진학적 증거에도 불구하고 NHL 환자가 임상적 이득을 얻고 있다고 믿는다면(Cheson et al., *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007), 환자는 다음 기준이 충족되는 경우 연구 치료를 계속할 수 있다:

- [1188] ● 질병의 명백한 진행을 나타내는 증상 및 징후(실험실 수치와 악화를 포함)가 없다.
- [1189] ● 동부 종양학 협력 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 전신 활동도가 감소하지 않는다.
- [1190] ● 중추 기도, 대혈관, 및 종양 진행에 이차적으로 손상된 기능이 중증 및/또는 비가역적 장애 또는 사망을 초래할 것으로 예상되는 다른 기관 또는 조직을 포함하는 중요한 해부학적 부위에서 종양 진행의 부재가 존재한다.
- [1191] ● 명백한 방사선 사진 상의 진행에도 불구하고 연구를 계속하는 환자들은 종양 부피의 증가가 면역 세포 침윤 또는 신생물성 증식으로 인한 것인지 여부를 평가하기 위해 반복적인 종양 생검을 받도록 강력하게 권장되고, 단, 이러한 생검은 비-표적 병변에 대해 안전하게 수행될 수 있다. 신생물성 증식과 일치하는 시험자의 판단, 임상적 요인 또는 생검 소견에 근거하여 진정한 진행이 의심되거나, 후속 종양 평가에서 방사선 질병 진행이 확인되는 경우, 환자는 현재 배정된 치료군에 따른 추가 연구 치료를 받을 자격이 없다. 단일-작용제 모수네투주맙 상의 환자는 본원에 기재된 바와 같이 아테졸리주맙과의 병용 치료를 위해 고려될 수 있다.
- [1192] ● B. 모수네투주맙/아테졸리주맙 치료 기간 및 질병 진행 후 재치료
- [1193] ● 단일 작용제로서 또는 아테졸리주맙과 병용으로 모수네투주맙에 초기에 반응하거나 안정 병변을 갖는 환자는 초기 치료에 대한 항종양 반응에 따라 연구 치료의 초기 8회 주기 이후 추가 주리들로부터 이득을 얻을 수 있다. 또한, 단일-작용제 모수네투주맙 치료를 받는 동안 진행성 질병이 발생한 환자는 아테졸리주맙의 첨가로 인해 이득을 얻을 수 있다.
- [1194] ● 이들 가설을 시험하기 위해, 환자는 본원에 기재된 바와 같이 단일-작용제로서 또는 아테졸리주맙과 병용으로
- [1195] ● 초기 8회 주기 이후에 모수네투주맙의 재치료 또는 지속적인 연구 치료에 적격이다. 연구 재치료 용량 및 일정은 다음의 기준이 충족된다면 안전하도록 용량 증가에서 이전에 입증된 것이다:
- [1196] ● 적절한 적격성 기준은 모수네투주맙 치료가 재시작될 때 충족되지만, 다음의 예외가 있다:
- [1197] ● - 모수네투주맙을 이용한 사전 치료는 허용된다
- [1198] ● - 인간 면역결핍 바이러스(HIV), C형 간염 바이러스(HCV) 및 B형 간염 바이러스(HBV) 상태를 입증하기 위한 혈청학 검사는 임상적으로 지시되지 않는 한 반복할 필요가 없다. EBV 및 사이토메갈로바이러스(CMV) 정량적 증합 효소 연쇄 반응(PCR)을 반복한다.
- [1199] ● - 초기 연구 치료에 따른 관리 가능하고 가역적인 면역 관련 이상 반응은 허용되며 자가면역 질환의 배타적인 병력을 구성하지 않는다.
- [1200] ● ● 환자는 TLS의 가능한 예외를 갖는 초기 연구 치료 동안 시험자에 의해 또 다른 명확하게 확인가능한 원인에 기인한다고 간주되지 않은 4 등급의 비혈액학적 이상 반응을 경험하지 않았다.
- [1201] ● ● 시험자가 초기 치료 중 명확하게 확인가능한 다른 원인에 기인한다고 간주하지 않은 2등급 또는 3등급 AE를 경험한 환자들은 이러한 독성을 1등급 이하로 소거하였다.
- [1202] ● ● 환자들은 첫 번째 재치료 투여에 따른 입원이 필요할 수 있다.
- [1203] ● ● 초기 연구 치료의 완료시와 연구 치료의 재개시 사이에 개입되는 전신 항암 요법은 실시되지 않았다.
- [1204] ● ● 질병 진행 후 재치료를 진행하는 환자들은 다음의 평가를 위해 안전하게 접근 가능한 부위로부터 반복적인 종양 생검을 받도록 강력하게 권장한다: 1) CD20 발현 상태 및 2) 종양 및 면역 미세환경의 변화/상태. 서면 동의를 제공하지만 질병 진행 시 생검을 위한 병변이 없는 환자는 여전히 연구 시험자와 의료 모니터 요원 사이의 논의에 따라 연구 약물 재치료를 고려될 수 있다.
- [1205] ● ● 재치료를 받는 환자에 대해 투여될 연구 치료의 용량 및 일정은 의료 모니터 요원에 의해 결정되고,
- [1206] ● ● DLT 관찰 기간을 클리어한 이전에 시험된 용량 및 일정에 따른다.
- [1207] ● ● 초기 연구 치료의 기간 및 연구 치료의 초기 8회 주기 이후 재치료 또는 계속된 연구 치료에 대한 옵션이 도 9에 기재되어 있다. 연구 치료의 성질 및 타이밍에 기초하여 아테졸리주맙과 함께 또는 아테졸리주맙 없이 모수

네투주맵의 용량 및 투여 일정/경로는 표 12에 기재한다.

- [1208] 단일-작용제 모수네투주맵을 초기에 받는 환자의 경우:
- [1209]
 - 모수네투주맵은 PD 또는 허용가능하지 않은 독성이 8회 주기의 완료 전에 관찰되지 않는 한, 8회 주기 동안 주어진다. PD가 관찰되는 경우, 환자는 아테졸리주맵과 병용한 모수네투주맵으로의 치료에 대해 고려된다.
- [1210]
 - 6개월(± 2주)에서의 종양 평가는 연구 치료의 기간을 결정하기 위해 주기 8의 1일차 이후이지만 주기 9의 1일차 이전에 일정을 짜야 한다.
- [1211]
 - 8회의 주기의 치료를 받은 후 완전 반응(CR)을 달성하는 환자는 모수네투주맵의 어떠한 추가 주기도 받지 않고 모니터링되고; 초기 단일-작용제 모수네투주맵 치료의 완료 후 PD가 관찰되는 경우, 단일-작용제 모수네투주맵 재치료가 개시될 수 있다. 치료는 적어도 8회의 추가 주기 동안 모수네투주맵으로 계속될 수 있다.
- [1212]
 - PR을 달성하거나 또는 8회 주기의 치료를 받은 후 안정 병변(SD)을 유지하는 환자는 PD 또는 허용할 수 없는 독성이 관찰되지 않는 한 단일-작용제 모수네투주맵을 총 17회 주기까지 계속한다.
- [1213]
 - CR이 17회 주기의 치료 후에 달성되는 경우, 모수네투주맵으로 CR을 달성하는 환자에 대해 기재된 바와 같은 모니터링이 뒤따른다.
- [1214]
 - 17회 주기의 치료 후에 PR 또는 SD가 달성되면, 환자는 계속 모니터링된다.
- [1215]
 - PD가 관찰되면, 환자는 아테졸리주맵과 병용한 모수네투주맵을 이용한 치료를 고려한다.
- [1216] 아테졸리주맵과 병용한 모수네투주맵을 초기에 받는 환자의 경우(초기 치료로서 또는 단일-작용제 모수네투주맵 상의 PD 이후 재치료로서):
- [1217]
 - 병용 치료는 PD 또는 허용가능하지 않은 독성이 8회 주기의 완료 전에 관찰되지 않는 한, 8회 주기 동안 주어진다. PD가 관찰되면, 환자는 연구 치료를 중단할 것이다.
- [1218]
 - 6개월(± 2주)에서의 종양 평가는 연구 치료의 기간을 결정하기 위해 주기 8의 1일차 이후이지만 주기 9의 1일차 이전에 일정을 짜야 한다.
- [1219]
 - 8회 주기의 치료를 받은 후 CR을 달성하는 환자는 어떠한 추가 주기의 병용 치료도 받지 않고 모니터링된다. 병용 치료의 완료 이후에 PD가 관찰되면, 병용 재치료가 개시될 수 있다.
- [1220]
 - PR을 달성하거나 또는 8회 주기의 치료를 받은 후 SD를 유지하는 환자는 PD 또는 허용할 수 없는 독성이 관찰되지 않는 한 병용 치료를 총 17회 주기까지 계속한다.
- [1221]
 - CR이 17회 주기의 치료 후에 달성되는 경우, 모수네투주맵으로 CR을 달성하는 환자에 대해 기재된 바와 같은 모니터링이 뒤따른다.
- [1222]
 - PR 또는 SD가 총 17회 주기의 완료에 의해 달성되는 경우, 환자는 계속 모니터링된다.
- [1223]
 - 병용 치료에서 PD가 관찰되면, 환자는 연구 치료를 중단할 것이다.
- [1224] 허용되지 않는 독성에 대해서는 언제든지 연구 치료가 중단될 수 있다. 의료 모니터 요원의 재량에 따라 그리고 시험자들과 협의하여, 환자들은 재치료에 대한 전술한 기준이 계속 충족된다면 추가적인 연구 재치료에 적격일 수 있다.
- [1225] 재치료를 받는 환자의 평가 일정은 현재 용량 증가 또는 확장에서 구현되는 평가 일정을 따른다. 예를 들어, 주기 1의 이중-단계의 분획된 일정에 따라 재치료되는 환자들은 군 B의 평가 일정을 따른다.
- [1226] 연구 치료 기간 및 재치료에 대한 규칙은 용량-증가 및 용량-확장 코호트 둘 모두에 적용한다.
- [1227] 표 15. 모수네투주맵 치료/재치료: 용량 및 투여 일정/경로

표 15

초기 치료		초기 치료를 동반한 진행성 질병(PD)에 대한 재치료		
작용제(들)	투여 경로	무치료 구간	작용제(들)	용량/일정
모수네투주맙	IV	≥ 6주	모수네투주맙	주기 1의 단계적 상승 투약을 포함하여 가장 높게 클리어링된 군 B의 용량/일정
모수네투주맙	IV	6주 미만	모수네투주맙	가장 높게 클리어링된 군 B의 21일마다 주기 2 용량; 모수네투주맙 단계적 상승 투약 없음
모수네투주맙	IV	6주 이상	모수네투주맙 + 아테졸리주맙	주기 1의 단일-작용제 모수네투주맙 단계적 상승 투약을 포함하여 가장 높게 클리어링된 군 B의 용량/일정
모수네투주맙	IV	6주 미만	모수네투주맙 + 아테졸리주맙	가장 높게 클리어링된 군 E의 21일마다 주기 2 용량; 단일-작용제의 모수네투주맙 단계적 상승 투약 없음
모수네투주맙 + 아테졸리주맙	IV	6주 이상	모수네투주맙 + 아테졸리주맙	주기 1의 단일-작용제 모수네투주맙 단계적 상승 투약을 포함하여 가장 높게 클리어링된 군 E의 주기 2 용량/일정
모수네투주맙 + 아테졸리주맙	IV	6주 미만	모수네투주맙 + 아테졸리주맙	가장 높게 클리어링된 군 E의 21일마다 주기 2 용량; 단일-작용제의 모수네투주맙 단계적 상승 투약 없음

- [1229] 실시예 6. 용량-확장 단계
- [1230] 본 연구의 용량-확장 단계는 MTD/최대 평가된 용량(MAD)까지의 용량에서 연구 치료에 대한 추가적인 안전성, 내약성, PK, 및 예비 임상 활성 데이터를 수득하도록 설계된다.
- [1231] 확장 코호트로부터의 모든 입수 가능한 안전성 데이터는 연구된 용량 수준의 내약성을 평가하기 위해 지속적으로 평가된다. 확장기에서 연구된 모수네투주맙 용량 수준은 용량-확장기에서 MTD로서 자격을 갖춘 최고 용량 수준을 절대 초과할 수 없다. 추가로, 각각의 확장 코호트에 대해, 과도한 독성의 경우에 중간 분석을 실시하여 등록의 잠재적인 조기 중단을 안내하도록 한다.
- [1232] 프로토콜에 기재된 바와 같이 허용되는 안전성 및 임상적 이득의 증거를 나타내는 환자는 객관적 질병 진행이 기록되거나 허용되지 않는 독성 중 먼저 발생하는 시점까지 최대 8 또는 17회 주기 동안 21일마다 모수네투주맙을 계속 받을 수 있다(도 9를 참조).
- [1233] 안전성 및 유효성에 대한 평가는 평가 일정에 따라 실시되고 있다. 초기 모수네투주맙 치료를 완료한 환자를 포함하여 질병 진행 이외의 이유로 연구 치료를 중단한 환자에 대한 연구 치료의 최종 용량 이후의 추가적인 평가는 사후-치료 평가 일정에 개략적으로 나타낸 바와 같이 실시한다. 연구 치료를 완료한 환자는 질병 진행까지 중앙 평가를 계속 가지며 본원에 기재된 바와 같이 모수네투주맙 재치료를 적격이다.
- [1234] A. NHL에서의 단일-작용제 모수네투주맙 용량-확장
- [1235] 환자는 다음의 별개의 적응증-특이적 확장 코호트에서 모수네투주맙을 받도록 등록된다:
- [1236]
 - R/R DLBCL 및 형질전환된 FL: 군 A 및 B의 증가로부터의 MTD에서 또는 그 미만에서의 용량 시험을 위한 확장 코호트가 등록될 수 있다. 본원에서 정의된 바와 같은 충분한 안전성 및 활성을 가정하여, 대략 80명의 환자를 등록할 수 있는 군 B RP2D에 기초한 확장 코호트를 제외하고는, 각각의 코호트는 대략 20명 이하의 환자를

등록할 수 있다.

- [1237] ● R/R FL: 군 A 및 B의 증가로부터의 MTD에서 또는 그 미만에서의 용량 시험을 위한 확장 코호트가 등록될 수 있다. 본원에서 정의된 바와 같은 충분한 안전성 및 활성을 가정하여, 대략 80명의 환자를 등록할 수 있는 군 B RP2D에 기초한 확장 코호트를 제외하고는, 각각의 코호트는 대략 20명 이하의 환자를 등록할 수 있다.
- [1238] ● R/R MCL: 군 A 및 B의 증가로부터의 MTD에서 또는 그 미만에서의 용량 시험을 위한 확장 코호트가 등록될 수 있다. 각각의 코호트는 본원에 정의된 바와 같이 충분한 안전성 및 활성을 가정하여 대략 20명 이하의 환자를 등록할 수 있다.
- [1239] ● R/R 리히터 형질전환: 군 B의 증가로부터의 MTD에서 또는 그 미만에서의 용량 시험을 위한 확장 코호트가 등록될 수 있다. 코호트는 본원에 정의된 바와 같이 충분한 안전성 및 활성을 가정하여 대략 10-20명의 환자를 등록할 수 있다.
- [1240] 용량 확장에서 평가될 모수네투주맙 용량 및 일정은 용량 증가에서 누적 안전성 데이터의 검토 이후에 시험자와 협의하여(필요한 경우 타이밍의 관점에서 가능한 경우) IMC에 의해 결정된다. 하나 초과된 모수네투주맙 용량 수준 및 일정이 평가될 수 있다. 확장 코호트는 RP2D의 확인 전에, 안전하다고 이전에 결정되고 용량 증가 동안 임상 활성의 증거를 나타내는 용량에서 개시될 수 있다. 시험 의뢰처는 임상 데이터의 진행 중인 검토에 기초하여 임의의 주어진 확장 코호트(도 4)의 등록을 개시하거나 중단하기로 결정할 수 있다.
- [1241] B. NHL에서 아테졸리주맙과 병용한 모수네투주맙을 이용한 용량 확장
- [1242] 환자들은 군 E의 증가에서 결정된 모수네투주맙 주기 2 MTD 미만의 용량으로 아테졸리주맙 및 모수네투주맙을 투여받을 확장 코호트에 등록된다. 하기의 적응증-특이적 확장 코호트는 단일-작용제 모수네투주맙에 대한 것과 유사하게 크기가 정해진다:
- [1243] ● R/R DLBCL 및 형질전환된 FL: 주기 2 MTD에서 또는 그 미만에서의 용량 시험을 위한 확장 코호트가 등록될 수 있다. 본원에서 정의된 바와 같은 충분한 안전성 및 활성을 가정하여, 대략 80명의 환자를 등록할 수 있는 군 E RP2D에 기초한 확장 코호트를 제외하고는, 각각의 코호트는 대략 20명의 환자를 등록할 수 있다.
- [1244] ● R/R FL: 주기 2의 MTD에서 또는 그 미만에서의 용량 시험을 위한 확장 코호트가 등록될 수 있다. 본원에서 정의된 바와 같은 충분한 안전성 및 활성을 가정하여, 대략 80명의 환자를 등록할 수 있는 군 E RP2D에 기초한 확장 코호트를 제외하고는, 각각의 코호트는 대략 20명의 환자를 등록할 수 있다.
- [1245] ● R/R MCL: 주기 2의 MTD에서 또는 그 미만에서의 군 E 용량 시험을 위한 확장 코호트가 등록될 수 있다. 각각의 코호트는 본원에 정의된 바와 같이 충분한 안전성 및 활성을 가정하여 대략 20명 이하의 환자를 등록할 수 있다.
- [1246] 용량 확장에서 평가될 모수네투주맙 용량 및 일정은 용량 증가에서 누적 안전성 데이터의 검토 이후에 시험자와 협의하여(필요한 경우 타이밍의 관점에서 가능한 경우) IMC 권고를 바탕으로 결정된다. 아테졸리주맙과 병용한 하나 초과된 모수네투주맙 용량 수준 및 일정이 평가될 수 있다. 확장 코호트는 RP2D의 확인 전에, 안전하다고 이전에 결정되고 용량 증가 동안 임상 활성의 증거를 나타내는 용량에서
- [1247] 개시될 수 있다. 시험 의뢰처는 임상 데이터의 진행 중인 검토에 기초하여 임의의 주어진 확장 코호트(도 4)의 등록을 개시하거나 중단하기로 결정할 수 있다.
- [1248] C. CLL에서의 용량 증가 및 확장
- [1249] CLL 환자에 대한 용량-증가 규칙은 NHL 환자에 대해 사용된 것과 동일하다. CLL 환자에 대한 시작 용량은 대응하는 NHL 용량 증가에서 DLT 평가 구간을 클리어한 하나의 용량 수준 이하이다.
- [1250] 안전하다고 결정된 용량에서 CLL에서 모수네투주맙을 평가하고 CLL 군 B 용량 증가 동안 임상 활성을 입증하는 대략 10명 이하의 환자의 확장 코호트를 시험할 수 있다. CLL 확장 코호트는 독립적으로 그리고 잠재적으로 NHL 환자에 대한 것과 상이한 용량 및 일정으로 발생한다.
- [1251] 실시예 7. 안전성의 평가
- [1252] 안전성 문제에 대한 관리를 기재하는 하기의 정보는 예상되는 약리학 및 작용 기전, 비임상 연구로부터의 결과,

단일-작용제 용량-증가 연구로부터의 예비 안전성 소견, 유사한 분자에 대한 공개된 데이터, 및 아테졸리주맙의 확립된 안전성 프로파일에 기초한다.

- [1253] 엄격한 선정 및 배제 기준을 사용하고 이하 기재된 바와 같이 면밀히 모니터링하는 것을 포함하여, 본 시험에 참여하는 환자의 안전성을 보장하기 위한 조치를 취한다. DLT 평가 목적을 위한 환자 등록은 시차를 두어 각 용량-증가 코호트의 처음 2명의 환자가 각각 ≥ 72 시간 간격으로 주기 1의 1일차에 치료를 받도록 한다. 각 코호트의 후속 환자는 시차를 두어 이들의 주기 1의 1일차 치료가 ≥ 24 시간 간격으로 투여되도록 한다.
- [1254] 모든 환자는 독성에 대해 면밀히 모니터링한다. 환자는 달리 명시되지 않는 한 NCI CTCAE v4.0 등급 척도를 사용하여 각 용량 전에 독성에 대해 임상적으로 평가한다. CRS 심각도는 수정된 사이토카인 방출 증후군 등급 체계(Modified Cytokine Release Syndrome Grading System)(표 5)에 따라 등급을 매긴다. 모든 이상 반응 및 심각한 이상 반응은 연구 내내, 및 연구 치료제의 최종 용량 투여 후 최대 90일 동안, 또는 다른 항암 전신 요법의 개시 때까지(어느 것이든 먼저 발생하는 시기까지) 이상 반응에 대해 면밀하게 모니터링한다. 잠재적인 공지되지 않은 위험을 완화하기 위해, 적어도 부분적으로, 주기 1 이후의 투약은 질병 진행의 허용가능하지 않은 독성 또는 압도적인 증거를 나타내지 않는 환자로 제한한다.
- [1255] 모수네투주맙 및 아테졸리주맙의 투여와 관련하여 예상되거나 잠재적인 특정 독성 및 본 시험에서 이러한 독성을 피하거나 최소화하기 위해 취한 조치가 본원에서 기재된다.
- [1256] A. 모수네투주맙 및 아테졸리주맙 투여 및 입원
- [1257] 모수네투주맙 및 아테졸리주맙의 투여는 의료 응급상황을 모니터링하고 이에 대응하기 위해 훈련된 중환자 진료실 및 직원에게 즉시 접근할 수 있는 임상 환경에서 실시한다. 신경학 상담 서비스는 모수네투주맙 치료의 결과로 발생할 수 있는 신경학적 이상 반응을 해결하기 위해 쉽게 이용 가능해야 하며, 급성 투석 능력을 갖춘 신장학 상담은 중앙 용해 증후군(TLS)을 동반할 수 있는 모든 신장 독성을 해결하기 위해 쉽게 이용 가능해야 한다.
- [1258] 군 A에 등록된 모든 환자는 주기 1의 1일차에 모수네투주맙 투여의 완료 후 적어도 72시간에 걸친 제1 모수네투주맙 투여에 대해, 모수네투주맙 투여 동안 또는 투여 이후에 입원을 포함하는 입원 모니터링을 필요로 한다.
- [1259] 이중-단계-분획화된 일정으로 모수네투주맙을 투여받기 위해 군 B 용량 증가 코호트에 등록한 모든 환자는 임의의 이전에 시험된 용량 수준을 초과하는 임의의 개별 용량에 대한 모수네투주맙 주입의 완료 후 적어도 72시간에 걸친 모수네투주맙 주입을 위해, 모수네투주맙 투여 동안 또는 투여 이후에 입원을 포함하는 입원 모니터링을 필요로 한다.
- [1260] 이 용량은 일반적으로 주기 1의 15일차에 투여되는 모수네투주맙의 용량에 대응한다. 연구 시험자의 재량에 따라 임상적으로 지시되지 않고 의료 모니터 요원관 협의한 경우가 아니라면, 이전에 평가된 용량의 투여를 위한 입원은 필요하지 않다. 이러한 입원이 보증될 수 있는 예는 동일하거나 유사한 용량에서 잠재적으로 모수네투주맙에 기인하는 등급 2 이상의 이상 반응(예를 들어, CRS, HLH, 상승된 간 효소(예를 들어, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 또는 CRS 또는 HLH와 일치하는 징후 또는 증상과 동시에 발생하고 72시간 이내에 소거되지 않고 시험자에 의해 또 다른 명확하게 확인가능한 원인에 기인한다고 간주되지 않는 총 빌리루빈 상승), 신경학적 독성, TLS, 악화 호중구감소증 및/또는 혈소판감소증), 및 TLS
- [1261] 모니터링 및 예방을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [1262] 입수 가능한 임상 안전성 데이터를 기반으로, 안전하고 내약성이 있는 것으로 검사된 용량 수준에서 모수네투주맙을 받는 환자의 경우, 임의의 투약일 이후 입원이 의무화되지 않는다. 이는 군 B의 용량-증가 역충전(backfill) 슬롯, 군 B의 확장 코호트에 등록된 환자 및 연구에서 입원할 필요성이 있는 환자에게 적용되며, 환자는 임상적으로 지시될 때마다 모수네투주맙 투여 후에 입원해야 한다.
- [1263] 주기 2에서 시작하는 아테졸리주맙과 병용으로 모수네투주맙을 투여받기 위해 군 E의 용량 증가에 등록된 모든 환자는 모수네투주맙 및 아테졸리주맙 주입에 대해 주기 2의 1일차에 모수네투주맙 및 아테졸리주맙 주입의 완료 후 적어도 72시간까지 모수네투주맙 투여 동안 또는 그 이후에 입원을 포함하는 입원환자 모니터링을 받는다.
- [1264] 후속 주기 동안의 입원 요건은 제1 주기(또는 군 E에 대한 제2 주기) 동안의 임상 과정에 기초하여 결정되고; 군 E에 대한 주기 1 동안 또는 주기 2 동안 3 등급 CRS, 주사-부위 반응, 또는 TLS를 갖는 환자는 또한 후속 용

량의 투여 종료 후 적어도 72시간을 통해 입원될 수 있으며, 본원에 기재된 바와 같은 용량 감소를 고려한다.

- [1265] 모든 치료군에 대해 확장 코호트에서의 입원 요건을 수정하거나 폐지하는 결정은 IMC의 권고 및 연구 시험자와의 협의(필요한 경우, 타이밍의 관점에서 가능한 경우)에 근거하여 이루어진다.
- [1266] B. 용량 및 일정 수정
- [1267] 모수네투주맙 및 아테졸리주맙(해당되는 경우)은 환자의 임상 평가 및 실험실 검사 값이 허용되는 경우에만 발생한다. 예정된 투약이 투약을 배제하는 휴일과 일치하는 경우, 투약은 가장 가까운 다음 날짜에 시작되어야 하고, 후속 투약은 적용가능한 경우 21일 일정에 계속된다.
- [1268] 독성 관리에 적절한 경우 연구 치료가 중단될 수 있다. 단일-작용제
- [1269] 모수네투주맙 및 아테졸리주맙의 병용 요법 용량 변경에 대한 구체적인 지침이 하기에 기재된다.
- [1270] 특정 이상 반응에 대한 연구 치료 용량 및 일정 변경을 포함한 관리 지침이 본원에 기재되어 있다.
- [1271] 모수네투주맙 용량 및 일정 변경
- [1272]
 - 모수네투주맙의 제1 용량으로 CRS를 경험하거나 후속 용량으로 CRS의 재발 위험이 증가된 환자의 경우, 주입 시간은 최대 8시간까지 연장될 수 있다.
- [1273]
 - DLT, 3 등급의 이상 반응 또는 심각한 이상 반응의 정의를 충족시키는 이상 반응을 경험한 환자는 독성으로부터 회복하기 위해 모수네투주맙 투약을 최대 2주 동안 지연시킨다.
- [1274] - 군 B 및 군 E에서의 주기 1의 이중-단계 분획화 동안, 임상적으로 유의한 증상이 존재하지 않는 경우 혈액 실험실 이상에도 불구하고 모수네투주맙이 투여될 수 있고; 빈혈 및 혈소판 감소증의 경우, 수혈이 필요하지 않다.
- [1275] - 시험자가 명확하게 확인가능한 또 다른 원인(예: 기록된 질병 진행, 동반 약물 또는 기존 의학적 상태)에 기인한다고 간주하지 않는 이상 반응의 경우, 독성이 전술한 기간 내에
- [1276] 1 등급 이하로 소거되었다면, 환자는 추가 용량의 모수네투주맙을 계속 받을 수 있다.
- [1277] 감소된 실험실 값의 경우, 이상은 1 등급 이하의 하한으로 소거되었거나, 기준선 값의 80% 이상 중 더 낮은 값으로 복귀해야 한다.
- [1278] 호중구감소증의 경우, ANC는 2 등급 이하로 소거되거나 기준선 값의 80% 이상 중 더 낮은 값으로 복귀해야 한다.
- [1279] 증가된 실험실 값의 경우, 이상은 1 등급 이하의 상한으로 소거되었거나, 기준선 값의 120% 이상 중 더 높은 값으로 복귀해야 한다.
- [1280] 이러한 환자에서 모수네투주맙의 후속 투여를 위한 용량은 일반적으로, 예를 들어, 용량 증가 동안 평가된 다음으로 높게 클리어링된 용량 수준으로 감소해야 한다. 상기 감소가 모수네투주맙 약력학적 활성의 증거가 없는, 예를 들어, 혈청 사이토카인 수준의 변화의 증거가 없는 용량 수준인 경우, 환자는 연구 치료에서 중단될 수 있다.
- [1281] - DLT 또는 3 등급과 관련된 다른 연구 치료 이후에 감소된 용량에서 지속적인 치료에 대한 결정은 시험자가 환자와 위험 대 이득에 대한 면밀한 평가 및 논의한 후 그리고 의료 모니터 요원의 승인을 받은 후 다음 예외를 제외하고 이루어져야 한다:
- [1282] 3 등급을 초과하는 개별 실험실 값 없이 AST 또는 ALT > 3 X ULN 및/또는 총 빌리루빈 > 2 X ULN의 상승이 <3일 동안 지속되는 등급 ≤ 2의 CRS와 관련하여 발생하는 경우(표 5), 모수네투주맙 투약을 용량 감소 없이 의료 모니터 요원의 승인을 받아 지속할 수 있다.
- [1283] 3 등급 CRS의 경우(표 5), 다음 모수네투주맙 용량은 감소되어야 하고, 더 낮은 용량에 내약성이 있다면 후속 용량은 증가될 수 있다. 등급 3 CRS가 주기 1의 1일차 또는 주기 1의 8일차에서 모수네투주맙 투여 후 단계적 상승 투약 코호트에서 발생하는 경우, 다음 모수네투주맙 용량은 의료 모니터 요원관 논의되어야 하고 용량 감소가 고려되어야 한다(표 7).
- [1284] 3일 미만으로 지속되는 2 등급 이하의 2 CRS(표 5)의 맥락에서 발생하는 3 등급(NCI CTCAE v4)의 CRS 개별 징후

및 증상에 대해, 모수네투주맵 투약은 의료 모니터 요원의 승인하에 용량 감소 없이 계속할 수 있다.

- [1285] 확장 코호트에 등록된 환자에 대해, 용량 및 일정 변경에 관한 결정은 시험자에 의한 개별 이득-위험 평가 및 의료 모니터 요원과 협의하여 이루어진다.
- [1286] 감소된 용량에서 유사한 독성이 재발하는 모든 환자는 추가적인 모수네투주맵 치료를 중단해야 한다.
- [1287] 환자는 이상 반응이 명확하게 확인가능한 또 다른 원인에 기인하지 않는 한, 이상 반응이 발생한 모수네투주맵의 용량으로 재치료되지 않을 수 있다.
- [1288]
 - 추가 2주 경과 후 투약 기준을 충족하지 못하는 환자는 연구 치료를 중단하고 안전성 결과에 따른다. 진행 중인 임상적 이득에 근거한 이에 대한 예외는 의료 모니터 요원의 승인을 받아 시험자가 위험 대 이득을 평가한 후 허용될 수 있다. 모수네투주맵에 기인하지 않는 독성으로 인한 요법의 지연은 의료 모니터 요원의 승인을 받아 시험자가 위험 대 이득을 평가한 후 중단을 요구하지 않을 수 있다.
- [1289] - 군 B의 환자에 대해, 용량 지연이 6주 이상의 무치료 간격을 발생시키는 경우, 용량 지연 후 제1 주기를 위해 1일, 8일, 및 15일차에 모수네투주맵의 이중-단계 분획화가 요구된다.
- [1290] - 군 E의 환자에 대해, 용량 지연이 6주 이상의 무치료 간격을 발생시키는 경우, 모수네투주맵의 이중-단계 분획화는 용량 지연 후 제1 주기를 위해 제1, 8, 및 15일차에 요구되며, 아테졸리주맵을 이용한 지속적인 치료는 용량 지연 후 제2 주기에서 시작해야 한다.
- [1291]
 - 주기 1의 단계적 상승 일정(군 B 및 E의 증가 또는 확장)에서 모수네투주맵을 받는 환자에 대해, 심각한 이상 반응 또는 특별한 관심의 이상 반응이 주기 1의 1일, 주기 1의 8일, 및/또는 주기 1의 15일차 투약 후에 발생하는 경우, 치료적 시험자 내과의와의 상담 후에 의료 모니터 요원의 재량에 따라 14일까지의 모수네투주맵 (및 적용가능한 경우 아테졸리주맵)의 치료 지연 및/또는 후속 모수네투주맵 용량의 변경이 발생할 수 있다.
- [1292] 환자가 7일 초과 동안 모수네투주맵 중단이 필요한 주기 1에서의 독성을 갖는 경우, 의료 모니터 요원에 통지되어야 하고, 환자는 계획된 치료 일정을 재개하기 전에 이전에 내약성을 가진 최고 용량으로 모수네투주맵을 반복하도록 요구될 수 있다.
- [1293] PD 이외의 이유로 연구 치료를 중단하는 환자들은 계속 준수해야 한다.
- [1294] 아테졸리주맵과 병용한 모수네투주맵의 용량 및 일정 변경
- [1295]
 - 특정 이상 반응 후에 아테졸리주맵 치료를 지연시키거나 중단하기 위한 지침이 하기에 개괄된다.
- [1296]
 - 주기 2 및 이후 동안, 모수네투주맵 또는 아테졸리주맵에 명백히 기인하는 3-4 등급의 이상 반응을 경험하는 환자는 이상 반응의 초기 개선 후 및 의료 모니터 요원과의 논의 및 승인 후에 다른 작용제와의 치료를 계속할 수 있다.
- [1297] C. 모수네투주맵과 관련된 위험
- [1298] 모수네투주맵과 함께 현재까지 진행된 임상 자료를 기초로, 다음과 같은 공지된 및 의심되는 위험성을 하기에 설명한다.
- [1299] 모수네투주맵과 관련된 공지된 위험
- [1300] 사이토카인 방출 증후군
- [1301] 모수네투주맵의 작용 기전은 CD20-양성 세포에 대한 면역 세포 활성화이고; 따라서 주입-관련 반응(IRR), 표적-매개 사이토카인 방출 및/또는 응급 ADA가 있거나 없는 과민증과 관련된 일련의 스펙트럼의 사례들이 발생할 수 있다. 다른 CD20-유도 요법 및 면역조절 요법은 IRR, 사이토카인 방출 증후군(CRS), 및/또는 과민성(리투산® 미국 패키지 삽입물(USPI); GAZYVA® USPI; BLINCYTO® USPI)과 연관되어 있다. 모수네투주맵 투여 후 CRS는 연구 G029781에서 보고되었다.
- [1302] CRS가 모수네투주맵과 연관된 공지된 위험인 반면, 임상 데이터를 추적하는 것과 함께 포괄적인 특성화가 진행 중이다. 현재까지, 모수네투주맵으로 관찰되는 CRS는 중증도가 대부분 경증 내지 중등도 수준이었고, 열, 두통, 근육통 등의 증상을 포함하며, 지시된 바와 같이 진통제, 항열제, 항히스타민제로 대증적 치료에 반응한다.

- [1303] 중증 또는 생명을 위협하는 CRS의 발현, 예를 들어, 저혈압, 빈맥, 호흡곤란 또는 흉부 불쾌감은 토실리주맙 및 /또는 고용량 코르티코스테로이드, IV 수액, 및 기관 관행에 따른 기타 지지 조치를 포함하여, 명시된 바와 같은 지지 및 소생 조치로 적극적으로 치료되어야 한다. 중증 CRS는 파종성 혈관내 응고, 모세혈관 누출 증후군과 같은 다른 임상적 후유증과 연관될 수 있거나, 또는혈구 림프조직구증(HLH)으로 나타낼 수 있다. 면역-기반 단일클론 항체 요법으로 인한 중증 또는 생명을 위협하는 CRS에 대한 치료 표준은 확립되지 않았고; CD19 CAR-T에 대한 사례 보고서 및 권고가 발표되었으며(Teachey et al., *Blood*, 121(26): 5154-5157, 2013; Lee et al., *Blood*, 124(2): 188-195, 2014; Maude et al., *New Engl J Med*, 371(16): 1507-1517, 2014; Neelapu et al., *Nat Rev Clin Oncol*, 15: 47-62, 2018; 또한 CRS에 대한 위험 관리를 설명하는 두 생성물에 대한 FDA 승인을 참조한다(YESCARTA® USPI; KYMRIAH® USPI)).
- [1304] 키메라 항원 수용체(CAR)-T-세포 요법, 및 따라서 잠재적으로 다른 T-세포 관여 요법 후에 중증 CRS의 증가된 위험과 연관될 수 있는 질병-관련 인자는 림프종 골수 침입, 림프절의 질환, 리히터 형질전환, B 세포 림프구증, 및 순환 말초 악성 세포의 존재를 포함한다(그러나 이에 제한되지 않음).
- [1305] CRS의 위험과 후유증을 최소화하기 위해, 모수네투주맙은 임상 환경에서 최소 4시간에 걸쳐 투여된다. 코르티코스테로이드 사전 약물은 본원에 기재된 바와 같이 투여된다. 모수네투주맙 이후의 CRS에 대한 관리 지침은 표 7에 요약되어 있고, CRS 등급은 표 5에 기재된 수정된 등급 체계에 따른다. 모수네투주맙의 작용 기전을 고려할 때, IRR과 CRS는 구분할 수 없으므로 평가 및 치료가 동일하다. 3 등급 이상의 CRS의 관리는 치료 시험자와 의료 모니터 요원 사이에서 즉시 논의되어야 한다. 표 7에 언급된 바와 같이, ICU 입원 및 토실리주맙 투여를 고려되는 광범위한 동반질환이 있는 환자들에서는 중등도의 CRS 발현 조차도 면밀히 모니터링해야 한다.
- [1306] 아테졸리주맙과 병용하여 모수네투주맙을 투여받은 환자에서 발생하는 주입-관련반응/사이토카인 방출증후군
- [1307] 아테졸리주맙과 병용하여 모수네투주맙을 투여받은 환자에서, IRR/CRS 사례의 모수네투주맙 또는 아테졸리주맙으로의 귀속은 IRR/CRS 사례의 타이밍에 따라 가능하지 않을 수 있다. 결과적으로, IRR 또는 CRS 사례를 경험하는 환자에 대해, 후속 주기에서의 투약에 대한 임의의 수정을 포함하는 관리는 다음의 일반적인 지침을 따를 것이다:
- [1308] • 주기 1(단일-작용제 모수네투주맙의 투여) 동안, 3 등급의 CRS 사례(표 7)를 경험하는 환자는 의료 모니터 요원의 승인하에 주기 2 및 그 이상에서 병용 치료를 받을 수 있다. 후속 주기에 대한 모수네투주맙의 용량은 본원에 기재된 바와 같이 감소되어야 한다. 단계적 상승 투약 코호트의 경우, 3 등급의 CRS 사례가 주기 1의 1일차 또는 주기 1의 8일차 동안 발생하는 경우, 모수네투주맙의 다음 용량은 의료 모니터 요원과 논의되어야 하고, 용량 감소가 고려되어야 한다. 모수네투주맙 주입은 최소 4시간에 걸쳐 투여해야 한다.
- [1309] • 주기 2 및 그 이후 동안, 모수네투주맙 주입 동안 또는 주입 이후이지만 아테졸리주맙 주입 이전에 시작되고, 따라서 모수네투주맙에만 기인하는 3 등급의 CRS 사례를 경험하는 환자는 시험자 내과의와 의료 모니터 요원 사이의 논의 후에 후속 주기에서 모수네투주맙을 투여받을 수 있다. 모수네투주맙의 다음 용량은 본원에 기재된 바와 같이 감소되어야 한다.
- [1310] 주기 2 및 그 이후 동안, 모수네투주맙 주입 동안 또는 주입 이후이지만 아테졸리주맙 주입 이전에 시작되고, 따라서 모수네투주맙에만 기인하는 4 등급의 CRS 사례를 경험하는 환자의 경우, 모수네투주맙은 표 7에 따라 영구적으로 중단되어야 한다. 단일-작용제 아테졸리주맙은 의료 모니터 요원의 승인하에 독성의 완전한 소거 후에 이러한 상황에서 계속 투여될 수 있다.
- [1311] • 주기 2 및 그 이후 동안, 모수네투주맙 또는 아테졸리주맙에 대한 기인이 구별될 수 없는 3 등급의 CRS 사례를 경험하는 환자는 시험자 내과의와 의료 모니터 요원 사이의 논의 후에 후속 주기에서 및 감소된 용량의 모수네투주맙으로 치료를 계속할 수 있다.
- [1312] • 주기 2 및 그 이후 동안, 모수네투주맙 또는 아테졸리주맙에 대한 기인을 구별할 수 없는 4 등급의 CRS 사례를 경험하는 환자에 대해, 아테졸리주맙 및 모수네투주맙 둘 모두는 영구적으로 중단되어야 한다.
- [1313] 호중구 감소증
- [1314] 호중구 감소증은 블리나투모맙(BLINCYTO® USPI)뿐만 아니라 다른 CD20-관련 요법과 관련된 공지된 분류의 효과를 가지며 모수네투주맙에 대해 공지된 위험이다. 연구 G029781에서 모수네투주맙 치료 이후 가역적 호중구감

소증이 관찰되었다. 호중구 감소증이 발생한 일부 환자는 성장 인자 지원 및/또는 임시 치료 보류를 받았다.

- [1315] 3-4 등급의 호중구감소증을 경험한 환자는 해당되는 경우 더 자주 평가하여 면밀히 모니터링해야 한다. 3 등급 이상인 치료-후 호중구감소증 사례에 대해,
- [1316] 본원에 기재된 바와 같은 용량 지연 및/또는 용량 변경이 고려되어야 한다.
- [1317] 모수네투주맵과 관련된 잠재적 위험
- [1318] 혈구탐식성 림프조직구증
- [1319] 성인-발병 이차 또는 반응성 대식세포 활성화 증후군/혈구탐식성 림프조직구증(MAS/HLH)의 특징을 가진 CRS가 블리나투모맵 및 CAR 입양 T 세포 요법과 함께 보고되었다(BLINCYTO® USPI; Teachey et al., *Blood*, 121(26): 5154-5157, 2013; Lee et al., *Blood*, 124(2): 188-195, 2014). (주: G029781 프로토콜의 목적을 위해, MAS 및 HLH는 동의어인 것으로 간주된다.) 만성 활성 EBV 감염의 증거를 가진 환자에서 이차 HLH의 치명적인 사례 (EBV-인코딩된 소 RNA 인시츄 혼성화에 의해 평가되는 바와 같이 EBV에 양성)가 연구 G029781에서 보고되었다.
- [1320] 중증 CRS 및 2차 HLH는 증폭되는 제시 및 증상을 갖는 반면, 2차 HLH는 감염, 자가면역 질환 및 악성종양을 포함하는 다른 상태에 의해 침전될 수 있다(Ramos-Casals et al., *Lancet*, 383: 1503-1516, 2014). 연구 환자 모집단에서 이러한 병태의 유병률은 중증 CRS와 HLH 사이의 구별 및 자극 인자의 식별을 어렵게 만든다. 예를 들어, 한 시리즈에서, B-세포 악성종양은 반응성 HLH와 연관된 가장 흔한 악성종양이었다(Rivière et al., *Am J Med*, 127: 1118-1125, 2014). 또한, EBV에 의한 능동 감염은 HLH의 가장 흔한 감염성 원인 중 하나인 반면 (Hashemi-Sadraei et al., *Case Rep Hematol* 2015, 491567, 2015; Schram and Berliner, *Blood*, 125: 2908-2914, 2015), 잠복성 EBV의 재활성화가 CLL 환자에서 발생할 수 있고(Rath et al., *Haematologica*, 93: 1424-1426, 2008), 이는 결국 HLH로 이어질 수 있다(Lim et al., *Leuk Lymphoma*, 55: 2938-2941, 2014). 모수네투주맵 치료가 추가적인 위험 인자를 가진 환자에서 HLH 발병 위험을 더 증가시킬 수 있을지는 공지되지 않았다.
- [1321] 모수네투주맵을 포함하는 T-세포 관여 요법의 설정에서, CRS는 2차 HLH에 비해 훨씬 더 가능성이 높다. 증상의 증폭 제시를 고려할 때, 이러한 환자들의 관리는 일차적으로 CRS의 치료에 초점을 맞춰야 한다(표 7을 참조).
- [1322] 후기 개시 CRS(모수네투주맵으로의 단계적 상승 투약의 과거 완료) 또는 치료에 불응성인 CRS와 같은 비전형적인 경우에, HLH에 대한 워크업(work up)이 개시되어야 한다
- [1323] HLH의 지원 관리는 일반적으로 CRS의 관리와 유사하다. HLH에 대한 구체적인 진단, 모니터링 및 관리 지침은 하기에 기재되어 있다.
- [1324] 환자는 다음 8가지 기준 중 5가지 기준을 충족하면 HLH를 갖는 것으로 분류되어야 한다:
- [1325] ● 열 $\geq 38.5^{\circ}C$
- [1326] ● 비장 비대
- [1327] ● 다음 중 적어도 2개로 구성된 말초 혈액 세포감소증:
- [1328] ● 헤모글로빈 $< 90\text{ g/L}$ (9 g/dL) ($< 100\text{ g/L}$ (10 g/dL) - 영아의 경우 < 4 주령)
- [1329] ● 혈소판 수 $< 100 \times 10^9/L$ ($100,000/\mu L$)
- [1330] ● ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ ($1000/\mu L$)
- [1331] ● 공복 트리글리세리드 $> 2.992\text{ mmol/L}$ (265 mg/dL) 및/또는 피브리노겐 $< 1.5\text{ g/L}$ (150 mg/dL)
- [1332] ● 골수, 비장, 림프절 또는 간의 혈구포식작용
- [1333] ● 낮거나 없는 자연 살해 세포 활동
- [1334] ● 페리틴 $> 500\text{ mg/L}$ (500 ng/mL)

- [1335] ● 가용성 인터루킨 2(IL-2) 수용체(가용성 CD25)가 연령 조정 실험실별 표준보다 2 표준 편차 이상 상승
- [1336] 환자는 다음과 같은 진단 및 모니터링 조치를 시작하여
- [1337] 입원해야 한다:
- [1338] ● 빈번한(예: 4시간마다) 활력 징후 및 비장비대에 대한 평가를 포함한 신체 검사;
- [1339] ● 혈청 화학, 전체 혈구 수, 간 기능 검사(LFT), 페리틴, PT/PTT, 피브리노겐, D-이량체 및 트리글리세리드의 일련의(적어도 매일) 모니터링;
- [1340] ● T/B/NK 세포에서 EBV 단백질 국소화 평가를 포함하여 혈구식균 작용 및 활동성 감염을 평가하기 위한 골수 및/또는 림프절 생검 고려;
- [1341] ● 다음을 포함한 완전한 전염병 정밀 검사:
- [1342] - 혈액 배양(박테리아 및 진균)
- [1343] - 소변 배양 및 소변 검사
- [1344] - 방사선 평가(예: 흉부 X선 또는 CT 스캔)
- [1345] - EBV 및 CMV를 포함하지만 이에 제한되지 않는 활동성 바이러스 감염에 대한 평가
- [1346] ● 가능한 경우 가용성 CD25 평가 및 NK 세포 기능 평가
- [1347] ● HLH와 잠재적으로 관련된 돌연변이(예: PRF1, MUNC13-4, STXBP2)의 탐색적 유전자 검사를 위한 DNA를 고려해야 한다(Zhang et al., *Blood*, 118: 5794-5798, 2011).
- [1348] HLH가 의심되는 환자는 표 16의 지침에 따라 치료해야 한다. HLH가 확인된 경우, 연구 치료제를 영구적으로 중단해야 한다.
- [1349] 표 16. 혈구탐식성 림프조직구증이 의심되는 경우의 관리 지침

표 16

사례	관리
HLH 의심	<ul style="list-style-type: none"> ● 연구 치료제를 보류한다. ● 환자를 혈액 전문의에게 의뢰하는 것을 고려한다. ● 기관 지침에 따라 지시된 경우, 집중 치료 모니터링을 포함한 지원 치료를 시작한다. ● 적절한 요법으로 HLH 치료를 고려한다.
확인된 HLH	<ul style="list-style-type: none"> ● 영구적으로 연구 치료제를 중단한다. ● 환자를 혈액 전문의에게 안내한다. ● 기관 지침에 따라 지시된 경우, 집중 치료 모니터링을 포함한 적절한 지원 치료를 실시한다. ● 기관 표준 또는 공개된 참고문헌에 따라 적절한 HLH 요법으로 치료한다(Schram and Berliner, <i>Blood</i>, 125: 2908-2914, 2015; Vallurupalli and Berliner, <i>Blood</i>, 134(21): 1783-1786, 2019).

- [1351] 주사 부위 반응
- [1352] 항-CD20 단일클론 항체 리툽시맙의 SC 투여 후의 국소화된 주사-부위 반응이 관찰되었다(Assouline et al., *Lancet Haematol*, c128-338, 2016). 이들 대부분은 경증 내지 중등도의 심각도를 보였다(MABTHERA® European Medicines Agency, Summary of Product Characteristics) (EMA SPC)). CD4+ 및 CD8+ T-세포(Mueller et al., *Frontiers in Immunology*, 332, 2014)뿐만 아니라 B 세포(Egbuniwe et al., *Trends Immunol*, 36: 102-111, 2015)가 피부 내 체류함에 따라, 모수네투주맙 SC 투여 후 국소 반응이 발생할 수 있다. 그 결과, 모수네투주맙과의 주사 부위 반응의 위험은 공지되지 않았다. 모수네투주맙의 SC 투여에 따른 국소 주사-부위 반응을 경

협하는 환자는

- [1353] 표 8에 상세히 기재된 지침에 따라 관리되어야 한다.
- [1354] 신경독성
- [1355] 뇌병증은 모수네투주맵 치료 후 간 기능 검사(LFT)의 상승 및/또는 CRS의 설정에서 관찰되었다.
- [1356] 신경학적 독성은 모수네투주맵을 투여한 시노몰구스 원숭이에서 보고되었고, 블라인나투모맵 및 CD19 CAR T-세포 요법으로 치료된 환자에서 빈번하게 보고되었다(BLINCYTO® USPI; Kochenderfer et al., *J Clin Oncol*, published online before print August 25, 2014; Maude et al., *New Engl J Med*, 371(16): 1507-1517, 2014). 블라인나투모맵 또는 CAR T-세포 요법으로 치료된 환자에서 보고된 증상은 두통, 혼란, 실어증, 뇌병증, 떨림, 발작 및 다른 신경학적 사례를 포함하였다. 이러한 환경에서 독성의 병인은 불확실하며, 토실리주맵과 같은 사이토카인 지시된 요법(cytokine directed therapy)에 반응하지 않을 수 있지만, 일반적으로
- [1357] 치료 중단 및 코르티코스테로이드를 통해 개선된다(BLINCYTO® USPI; Viardot et al., *American Society of Hematology Annual Meeting 2010*, Abstract 2880, 2010; Kochenderfer et al., *J Clin Oncol*, published online before print August 25, 2014). 블라인나투모맵으로 치료된 B-세포 ALL을 갖는 환자에서, 신경학적 독성이 대략 50%의 환자에서 관찰되었고; 3 등급 이상의 신경학적 독성이 대략 15%의 환자에서 관찰되었다. 신경학적 이상 반응의 대부분은 블라인나투모맵의 중단 후에 소거되었으며, 일부 환자는 치료 중단을 필요로 한다(BLINCYTO® USPI). 입수가능한 임상 데이터에 기초하여, 모수네투주맵으로 관찰되는 신경학적 이상 반응은 조기 발병과 함께 중증도가 경미하였다. 가장 빈번하게 일어나는 신경학적 사건으로는 두통, 현기증, 불면증이 있다.
- [1358] 중앙 용해 증후군
- [1359] 중앙 용해 증후군(TLS)은 NHL을 포함하는 혈액 악성종양에서 항-중앙 요법의 공지된 약력학적 효과이다. TLS는 블라인나투모맵, CAR T-세포 요법, 및 다른 CD20 유도 요법과 함께 보고되었다(BLINCYTO® USPI; GAZYVA® USPI; RITUXAN® USPI; Porter et al., *N Engl J Med*, 365(8): 725-733, 2011). TLS의 내재적 위험은 치료되는 악성 종양 및 개별 환자 특성에 의존한다(Coiffier et al., *J Clin Oncol*, 26: 2767-2778, 2008). 모수네투주맵으로 치료하면 다수의 중앙 세포가 빠르게 파괴되는 경우 TLS의 이론적 위험이 있다.
- [1360] NHL 환자에서 모수네투주맵과 TLS의 위험은 거대 중앙(TLS의 맥락에서 선별검사 CT 스캔에서 10 cm 이상의 임의의 병변으로서 정의됨) 및 상승된 전처리 락테이트 탈수소효소(LDH) 수준을 갖는, 특히 탈수 또는 손상된 신장 기능의 존재하에서 가장 높은 것으로 예측된다. CLL 환자에서 모수네투주맵과 함께 TLS의 위험은 절대 림프구 수가 $25 \times 10^9/L$ 이상인 환자 또는 10 cm 이상의 임의의 결절성 병변을 가진 환자, 특히 탈수 또는 손상된 신장 기능의 존재하에서 가장 높을 것으로 예측된다. DLBCL, 형질전환된 림프종 및 MCL은 여포성, 변연부 및 소세포 림프종과 비교하여 TLS의 위험이 더 높을 수 있는 반면(Cairo et al., *Br J Haematol*, 149: 578-586, 2010), 중앙 유형에 따른 모든 위험 계층화는 치료의 효과와 함께 고려되어야 한다(Howard et al., *New Engl J Med*, 364(19), 1844-1854, 2011).
- [1361] 모수네투주맵이 강력한 B-세포 사멸에 대한 잠재력을 가지기 때문에, 모든 환자는 하기의 예방 지침에 기초하여 TLS에 대한 예방을 받을 것이다.
- [1362] 주기 1의 연구 치료제 투여(또는 군 E에 대한 주기 2)를 위한 병원 입원 또는 용량 증가 후 입원 시에, 환자의 혈청 화학 및 혈액학 실험실 샘플을 수득 및 검토하고,
- [1363] 하기에 기재된 지침에 따라 예방적 조치를 개시해야 한다.
- [1364] 모든 환자는 군 A에 대한 C1D1 및 군 B 및 E에 대한 C1D1, C1D8, 및 C1D15에서 각각의 모수네투주맵 투여 전에 TLS에 대한 예방뿐만 아니라 군 E에 대한 C2D1 주입을 받을 것이다. 예방 지침은 하기를 포함한다:
- [1365]
 - 수화는 모수네투주맵의 제1 용량 2448 시간 전에 시작하는 대략 23 L/일의 유체 섭취로 이루어진다.
- [1366] 200 mL/시간의 속도로 IV 수화는 모수네투주맵 투여의 종결 시점에서 시작되고 그 후 적어도 24시간 동안 계속되어야 한다.
- [1367] - 환자가 외래 환경에서 연구 치료를 받는 경우, 모수네투주맵 투여 후 최소 24시간 동안 체액 섭취량을 23 L/

일로 유지해야 한다.

- [1368] - 체액 속도의 수정은 특정한 의학적 요구를 가진 개인을 위해 고려되어야 한다.
- [1369] ● 요산 감소제의 투여:
- [1370] - 시험자의 재량에 따라 TLS가 발병할 위험이 낮거나 중간 정도인 것으로 판단되는 환자에 대한 알로푸리놀(예를 들어, 투여하기 72시간 전에 시작하여 투여한 후 37일 동안 경구로 300 mg/일).
- [1371] - 모수네투주맵 치료 전 요산 수준이 상승되었거나 TLS에 대한 위험이 높은 것으로 간주되는 환자의 경우: 라스부리카제(예를 들어, 제1 용량의 모수네투주맵 투여 전 30분에 걸쳐 0.2 mg/kg IV, 이후 최대 5일 동안 매일)를 금기사항이 아닌 한 투여해야 한다(ELITEK® USPI).
- [1372] - 알로푸리놀/라스부리카제를 사용한 치료는 상기 명시된 바와 같이, 또는 TLS의 실험실 증거가 혈청 요산 또는 다른 실험실 매개변수의 정상화까지 관찰되는 경우 계속되어야 한다.
- [1373] - 알로푸리놀 또는 라스부리카제를 사용한 치료가 금지되거나 시험자의 관점에서 부적절할 경우, 의료 모니터 요원에게 연락하여 추가 지침을 받아야 한다.
- [1374] 감염
- [1375] 심각한 B-세포 고갈을 발생시키는 이의 예상되는 작용 방식으로 인해, 모수네투주맵은 증가된 감염 위험과 연관될 수 있다. 기타 CD20 지시된 요법뿐만 아니라 블라인나투모맵(BLincyto® USPI; Gazyva® USPI; Rituxan® USPI)을 받은 환자에서 감염이 보고되었다. 따라서, 모수네투주맵은 활동성 중증 감염의 존재 하에 투여되어서는 안 된다.
- [1376] 시험자들은 재발성 또는 만성 감염의 병력이 있거나 감염에 취약하게 만드는 기저 질환을 가진 환자를 대상으로
- [1377] 모수네투주맵의 사용을 고려할 때 주의를 기울여야 한다. 감염의 징후 및 증상이 있는 경우, 항생제 또는 다른 치료를 시작하기 전에 신속한 평가 및 세균학적 조사를 위한 적절한 검체를 생성해야 한다.
- [1378] 고용량 화학요법과 같은 유의성 있는 사전 면역억제 치료를 받은 환자들에게 특히 주의를 기울여야 한다. 진행성 다발성 백질뇌병증(PML)은 리투시맵 및 오비누투주맵을 포함하는 CD20 지시된 요법을 사용한 치료와 관련이 있었다. PML의 진단은 새로운 발병의 신경학적 징후 및 신경학자와의 상담을 가진 임의의 환자에서 고려되어야 하고, 뇌 MRI 및 요추 천자를 포함하는 진단 절차는 임상적으로 지시된 바와 같이 실시되어야 한다. 하지만, 리투시맵과 연관된 PML이 일반적으로 장기간 노출 후에 발생하였으므로,
- [1379] 모수네투주맵의 초기 용량 후 새로운 발병 신경학적 이상 반응은 모수네투주맵의 급성 효과로 인해 더 가능성이 높을 수 있다(Carson et al., *Blood*, 113(20): 4834-4840, 2009).
- [1380] 혈소판 감소증
- [1381] 혈소판 감소증은 다른 CD20 지시된 요법뿐만 아니라 블라인나투모맵(BLincyto® USPI)과 관련이 있다. 가역성 혈소판 감소증은 연구 G029781에서 모수네투주맵 치료 후에 관찰되었다.
- [1382] 시노물구스 원숭이를 대상으로 한 모수네투주맵의 비임상 시험에서, 혈액학적 소견은 모수네투주맵 노출 1일 이내에 일시적으로 감소된 WBC, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구 및 혈소판 수에 이어서 4-8일 사이에 회복 또는 반발 회복을 포함하였다.
- [1383] 환자는 혈소판감소증에 대해 면밀히 모니터링해야 하며, 정기적인 실험실 검사는 사례가 소거될 때까지 수행해야 한다. 기관 관행에 따른 혈액 생성물의 수혈(예를 들어, 혈소판 수혈)은 치료 의사의 재량에 따른다. 혈소판 억제제 및 항응고제와 같은 혈소판감소증 관련 사례를 악화시킬 수 있는 모든 병용 요법의 사용도 고려해야 한다.
- [1384] 3 등급 이상인 치료-후 혈소판 감소증 사례에 대해, 용량 지연 및/또는 용량 변경이 고려되어야 한다.
- [1385] 상승된 간 효소 및 간 사례
- [1386] 상승된 간 효소는 비나투모맵(BLincyto® USPI)으로 보고되었지만, 일반적으로 CRS의 설정에서는 배타적이지 않다. 3 등급 이상의 간 효소 상승은 CRS의 설정 밖의 환자의 약 6%에서 발생하였다. 거의 모든 간 효소 상승은 블라인나투모맵 치료 중단 또는 치료를 계속하는 동안 소거되었다. 간 효소 상승이 소거된 일부 환자들은 재도

전에 성공하여 직접적인 독성보다는 1차 투여 효과를 제시하였다(BLINCYTO® Drug Approval Package). 2 등급의 CRS 설정에서의 일시적인 등급 3 AST 상승뿐만 아니라 3 등급의 간 뇌병증/LFT에서의 4 등급 상승이 모수네투주맵 치료 후에 관찰되었다.

- [1387] 시노몰구스 원승이를 대상으로 한 모수네투주맵을 이용한 비임상 시험에서, CRP, 피브리노겐, PT, 및 aPTT와 함께 혈청 총 빌리루빈의 용량-의존성 증가가 관찰되었으며, 이는 응고 시스템의 최소한의 활성화와 함께 모수네투주맵-유도 사이토카인 방출 및 급성 상 단백질 반응과 일치한다. 간에서 가능한 약물-관련 현미경 소견은 문맥 영역에서 단일 세포 간세포 변성/괴사 및 면역 세포 침윤을 포함하였다. 모든 소견은 가역성의
- [1388] 증거를 보여주었다.
- [1389] 면역원성(항-약물 항체)
- [1390] 임의의 제조항 항체와 마찬가지로, 모수네투주맵은 면역 반응을 유도할 수 있고,
- [1391] 환자들은 분자에 대한 항체를 발생시킬 수 있다. 환자는 작용제의 이득-위험 프로파일에 영향을 미칠 수 있는 모수네투주맵에 대한 임의의 잠재적인 면역 반응에 대해 면밀히 모니터링된다.
- [1392] 종양 염증/발적
- [1393] 종양 염증/발적과 관련된 이상 반응이 연구 G029781에서 보고되었다. 모수네투주맵의 작용 기전과 일관되게, 종양 발적은 모수네투주맵 투여 후 종양 부위의 T 세포의 유입으로 인한 것으로 보이며, 가성 진행과 연관될 수 있다. 현재까지 관찰된 종양 발적-관련 이상 반응은 초기 모수네투주맵 투여 후 발병까지 짧은 시간을 가졌다. 질병 진행 후 모수네투주맵으로 재치료를 받은 환자에서 종양 발적이 추가로 발생할 수 있다. 최근의 안전성 데이터를 기초로 하여, 종양 발적은 종양 통증, 임상 또는 방사선 평가에 의한 공지된 결절 또는 외막 병변의 크기의 증가뿐만 아니라 신규 또는 악화하는 흉막 유출로서 명백해졌다. 또한, 종양 크기 및 해부학적 위치에 따라, 종양 발적은 잠재적으로 기도, 주요 혈관, 위장관(천공 및 출혈의 위험), 및/또는 주요 기관을 포함하는 바이탈 구조(vital structure)에 대한 질량 효과를 발생시킬 수 있다. 이러한 징후가 초기 모수네투주맵 투약과 일시적으로 관련이 있는 경우, 치료 의사/연구 시험자는 이러한 사건을 종양 발적으로 간주하고 "종양 발적" 또는 "종양 염증"으로 보고해야 한다. 중요한 해부학적 위치에 종양을 가진 환자의 경우, 치료 의사/연구 시험자는 모수네투주맵 치료에 앞서 위험 평가 및 완화 전략을 논의하기 위해 의료 모니터 요원에 연락하여 종양 발적에 대해 면밀히 모니터링해야 한다.
- [1394] D. 이상 반응의 심각성 및 인과성 평가
- [1395] NCI CTCAE(v4.0)에 대한 이상 반응 중증도 등급 체계는 달리 명시되지 않는 한
- [1396] 이상 반응의 중증도를 평가하는 데 사용한다. 표 17은 NCI CTCAE에 구체적으로 나열되지 않은 이상 반응에 대한 심각도를 평가하는 데 사용한다.
- [1397] 표 17. NCI CTCAE에 구체적으로 나열되지 않은 이상 반응에 대한 이상 반응

표 17

등급	중증도
1	경증; 무증상 또는 경미한 증상; 임상 또는 진단 관찰만 해당; 또는 처치 불필요
2	중등도; 최소, 국부 또는 비침습적 처치 필요; 또는 일상 생활에서 연령에 적합한 도구 활동을 제한
3	중증 또는 의학적으로 유의하지만 즉시 생명을 위협하지는 않음; 입원 또는 입원 연장 필요; 장애; 또는 일상 생활의 셀프 케어 활동 제한
	생명을 위협하는 결과 또는 응급 처치 필요
	이상 반응 관련 사망 ^a

- [1398]
- [1399] 중증도 등급 체계
- [1400] NCI-CTCAE, 미국 국립 암 연구소 이상 반응 공통용어기준. 비교: NCI CTCAE(v5.0)의 최근 버전을 바탕으로 함.
- [1401] 일상 생활의 도구적 활동은 식사 준비, 식료품이나 옷 쇼핑, 전화 사용, 돈 관리 등을 의미한다.

- [1402] 일상 생활의 자가 관리 활동의 예로는 침대에 누워 있지 않은 환자가 수행하는 목욕, 옷 입기 및 옷 벗기기, 스스로 식사하기, 화장실 사용하기, 약물 복용 등이 있다.
- [1403] 시험자들은 환자에 대한 그들의 지식, 사건을 둘러싼 상황, 및 어떠한 잠재적인 대체 원인에 대한 평가를 사용하여 이상 반응이 연구 약물과 관련된 것으로 간주되는지 여부를 결정해야 하며, 이에 따라 "예" 또는 "아니오"를 나타낸다. 다음 지침을 고려해야 한다(표 18을 참조).
- [1404]
 - 사례 발생 및 연구 약물 개시의 시간적 관계
- [1405]
 - 용량 감소, 연구 약물의 중단 또는 연구 약물의 재도입의 효과를 특별히 고려한(해당되는 경우) 사례의 과정
- [1406]
 - 연구 약물 또는 유사한 치료와 사건의 공지된 연관성
- [1407]
 - 연구 중인 질병과의 공지된 연관성
- [1408]
 - 사례의 발생을 증가시키는 것으로 공지된 환자에 대한 위험 인자의 존재 또는 병용 약물의 사용
- [1409]
 - 사례 발생과 연관된 것으로 공지된 비-치료-관련 요소의 존재
- [1410] 표 18. 인과관계 귀속 지침

표 18

이상 반응은 사실, 증거, 과학에 근거한 근거 및 임상적 판단에 근거하여 연구 약물에 의해 야기되는 것으로 의심되는가?	
예	상기 이상 반응의 개시와 상기 연구 약물의 투여 사이에 그럴듯한 시간적 관계가 있으며, 상기 이상 반응은 상기 환자의 임상적 상태, 현재의 질병, 또는 부수적인 요법에 의해 쉽게 설명될 수 없고; 그리고/또는 상기 이상 반응은 상기 연구 약물에 대한 공지된 반응 패턴을 따르며; 그리고/또는 상기 이상 반응은 상기 연구 약물의 중단 또는 용량 감소시 경감 또는 소거되고, 만약 적용가능하다면, 재-도전시 다시 나타난다.
아니오	아래에 명시된 기준을 충족하지 않는 한, 이상 반응은 관련이 있는 것으로 간주된다. 이상 반응이 연구 약물 이외의 병인을 갖는다는 증거가 존재하고(예를 들어, 기존의 의학적 상태, 기저 질환, 현재의 질병, 또는 부수적인 약물); 그리고/또는 이상 반응은 연구 약물의 투여에 대한 그럴듯한 시간적 관련성을 갖지 않는다(예를 들어, 연구 약물의 1차 투여 후 2일 후에 진단된 암).

- [1411]
- [1412] 병용 요법을 받는 환자의 경우, 각각의 프로토콜-의무화된 요법에 대해 개별적으로 인과성이 평가된다.
- [1413] 실시예 8. 통계적 고려 사항 및 분석 계획
- [1414] A. 샘플 크기의 결정
- [1415] G029781 시험에 대한 샘플 크기는 본원에 기재된 용량-증가 규칙(dose-escalation rule)에 기초한다 연구를 위한 계획된 등록은 용량-증가 단계 동안 대략 130-226명의 환자(NHL을 갖는 100-166명의 환자 및 CLL을 갖는 30-60명의 환자) 및 확장 단계 동안 대략 290-520명의 환자이다. 대략 80명의 환자가 각각 군 B 및 군 E의 R/R DLBCL/trFL 및 R/R FL 확장 코호트에 등록되어 있다.
- [1416] B. 용량-증가 단계
- [1417] 본 연구의 용량-증가 단계는 주로 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하도록 설계된다. 시험은 초기에 단일-환자 용량-증가 코호트(single-patient dose-escalation cohorts)를 이용하지만, 상기 기술된 기준에 기초하여 표준 3 + 3 설계로 전환한다. 표 19는 상이한 기본 DLT 비율에 따른, 3명의 환자에서 DLT를 관찰하지 않거나 6명의 환자에서 ≤ 1 의 DLT를 관찰할 확률을 제공한다. 예를 들어, 실제 기저 DLT 비율이 20%이면, 3명의 환자에서 DLT가 관찰되지 않을 확률은 51%이고, 6명의 환자에서 ≤ 1 DLT가 관찰될 확률은 66%이다.
- [1418] 표 19. 상이한 기저 DLT 비율에 따른 DLT 관찰 확률

표 19

[1419]

실제 기저 DLT 비율	3명의 환자에서 DLT를 관찰하지 못할 확률	6명의 환자에서 ≤ 1 DLT를 관찰할 확률
0.10	0.73	0.89
0.20	0.51	0.66
0.33	0.30	0.36
0.40	0.22	0.23
0.50	0.13	0.11
0.60	0.06	0.04

[1420]

C. 용량-확장 단계

[1421]

본 연구의 용량-확장 단계는 안전성 뿐만 아니라 효능 신호를 평가하도록 설계되었다.

[1422]

표 20은 이상 반응의 실제 기저 확률이 1%-20% 범위일 때, 10, 20, 40 및 80명의 환자 중에서 적어도 하나의 이상 반응을 관찰할 확률을 제공한다. 예를 들어, 실제 기저 이상 반응이 5%이면, 40명의 환자에서 적어도 하나의 이상 반응을 관찰할 확률은 87%이고, 80명의 환자에서 적어도 하나의 이상 반응을 관찰할 확률은 98%이다.

[1423]

군 B 및 군 E의 R/R DLBCL/trFL 및 R/R FL 확장 코호트에 대해, 클로퍼-피어슨 정밀도 95% CI과 함께, 완전한 반응률이 추정될 것이다.

[1424]

군 B 및 군 E의 R/R DLBCL/trFL 확장 코호트에 대해: 30% 및 35%의 관찰된 CR 비율로, 80명의 환자의 샘플 크기는 각각 (20%, 41%) 및 (25%, 46%)의 95% CI을 초래할 것이고, 즉 20% 미만의 실제 CR 비율은 배제된다. 또한, 80명의 환자는 5% 양면 유의성 수준에서 20%에서 35%로의 CR 비율의 15% 증가를 검출하기 위해 85% 능력을 제공할 것이다.

[1425]

군 B 및 군 E의 R/R FL 확장 코호트에 대해: 24% 및 28%의 관찰된 CR 비율로, 80명의 환자의 샘플 크기는 각각 (15%, 35%) 및 (18%, 39%)의 95% CI를 초래할 것이고, 즉 14% 미만의 실제 CR 비율은 배제된다. 또한, 80명의 환자는 5% 양면 유의성 수준에서 14%에서 28%로의 CR 비율의 14% 증가를 검출하기 위해 83% 능력을 제공할 것이다.

[1426]

군 B 및 군 E의 R/R FL 확장 코호트에 대해: 24% 및 28%의 관찰된 CR 비율로, 80명의 환자의 샘플 크기는 각각 (15%, 35%) 및 (18%, 39%)의 95% CI를 초래할 것이고, 즉 14% 미만의 실제 CR 비율은 배제된다. 또한, 80명의 환자는 5% 양면 유의성 수준에서 14%에서 28%로의 CR 비율의 14% 증가를 검출하기 위해 83% 능력을 제공할 것이다.

[1427]

시험 의뢰처는 통계학적 분석을 수행하기 위해 항-CD20 요법 및 알킬화제 둘 다에 대해 불응성인 R/R FL을 갖는 적어도 60명의 환자로부터 데이터를 획득하기 위해 군 B 및 군 E의 R/R FL 확장 코호트에 80명 초과 환자를 등록할 수 있다. 25%의 관찰된 CR 비율로, 60명의 환자의 샘플 크기는 (15%, 38%)의 95% CI를 초래할 것이다; 즉, 8% 미만의 실제 CR 비율은 배제된다.

[1428]

허용되지 않는 독성 및 무능성에 대해 환자 등록을 일시 중지하거나 중지하기 위한 중간 분석이 연구의 확장 단계에서 수행될 것이다. 요약하면, 연속적인 안전 모니터링이 수행되고 중간 분석이 각각의 확장 코호트에서 적어도 한 번 기능에 대해 주기적으로 수행된다. 확장 코호트에서 허용되지 않는 독성 또는 예상된 반응률보다 낮은 경우에 등록이 중단될 수 있다.

[1429]

표 20. 10, 20, 40 및 80명의 환자의 확장 코호트에 대한 안전 신호 검출 확률

표 20

[1430]

AE의 실제 기저 확률	10명의 환자에서 적어도 1개의 AE를 관찰할 확률(%)	20명의 환자에서 적어도 1개의 AE를 관찰할 확률(%)	40명의 환자에서 적어도 1개의 AE를 관찰할 확률(%)	80명의 환자에서 적어도 1개의 AE를 관찰할 확률(%)
0.01	10	18	33	55
0.05	40	64	87	98
0.1	65	88	99	> 99
0.15	80	96	> 99	> 99
0.2	89	99	> 99	> 99

- [1431] D. 치료군 비교가능성 요약
- [1432] 연령, 성별, 체중, 악성 유형, 악성 기간, 및 기준선 ECOG 성능 상태와 같은 인구통계학적 및 기준선 특성은 연속 변수 및 범주형 변수의 비율에 대한 평균, 표준 편차, 중간값, 및 범위를 사용하여 요약된다. 모든 요약은 전체적으로 그리고 투약 수준 및 군 별로 제시된다.
- [1433] 연구 약물 투여 데이터는 투약 수준과 군으로 요약된다.
- [1434] 최종 분석은 연구 중단 시간을 통해 수집한 환자 데이터를 기반으로 한다. 모든 분석은 연구 치료의 양에 관계 없이 이를 제공받는 환자들로 정의되는, 안전성 평가대상 모집단을 기반으로 한다. 모든 요약은 할당된 투약 수준에 따라 제시된다.
- [1435] E. 안전성 분석
- [1436] 안전성 분석에는 임의의 양의 연구 치료를 받은 모든 환자가 포함된다.
- [1437] 안전성은 이상 반응의 요약, 검사실 검사 결과의 변화, ECG의 변화, ADA의 변화, 활력 징후의 변화를 통해 평가된다.
- [1438] 수집된 모든 이상 반응 데이터는 할당된 투약 수준 및 환자 수에 따라 나열된다. 주기 1, 1일차에 치료 중 또는 치료 후 발생하는 모든 이상 반응은 지도화된 기간, 적합한 시소러스 수준, 그리고 NCI CTCAE v4.0 독성 등급에 의해 요약될 것이다. 이에 더하여, 사망을 포함한 모든 심각한 이상 반응은 별개로 나열되고 요약된다. 치료 중단을 초래하는 DLT 및 이상 반응들도 별도로 나열된다.
- [1439] F. 약동학 분석
- [1440] 시간 데이터에 대한 모수네투주맙의 개별 및 평균 혈청 농도는
- [1441] 투약 수준별로 표로 작성하여 도표화한다. 모수네투주맙의 약동학은 총 AUC, C_{max} , C_{min} , CL, 및 V_{ss} (수집된 데이터에 적절함)를 추정함으로써 요약된다. 이러한 매개변수에 대한 추정치를 표로 작성하고 요약한다. 환자간 가변성 및 약물 축적을 평가한다.
- [1442] 적용 가능한 경우, 아테졸리주맙 및 토실리주맙에 대한 혈청 골 및 최대 농도는 적절하고 데이터가 허용하는 한 요약된다. 구획, 비구획 및/또는 모집단 방법이 고려될 수 있다. 추가 PK 분석을 적절하게 수행한다.
- [1443] G. 활동성 분석
- [1444] 시험자에 의해 평가된 모든 반응 평가 데이터, PFS, 및 반응 지속 시간은 투약 수준, 스케줄, 및 군에 의해 모든 환자에 대해 요약된다. 객관적 반응률(ORR)이 추정된다. 시험자-평가된 객관적 반응은 표준 기준을 사용하여 시험자 평가에 의해 결정된 CR 또는 PR로서 정의된다. 반응 평가가 누락되거나 없는 환자들은 비반응자로 분류된다
- [1445] 시험자-평가된 객관적 반응을 갖는 환자들 중에서, 반응의 지속기간은 초기 CR 또는 PR로부터 시험자에 의해 결정된 바와 같은 질환 진행 또는 사망까지의 시간으로 정의된다. 환자가 연구가 종료되기 전에 임의의 원인으로 인해 질환 진행 또는 사망을 경험하지 않은 경우, 반응 지속기간은 최종 종양 평가일에 중도절단된다.
- [1446] 시험자-평가된 PFS는 연구 치료의 제1일(주기 1, 제1일차)로부터 시험자에 의해 결정된 바와 같은 질환 진행 또는 사망 중 먼저 발생하는 시간으로서 정의된다. 환자가 PD 또는 사망을 경험하지 않았다면, PFS는 마지막 종양 평가 일자에 검열된다.
- [1447] H. R/R DLBCL 및 형질전환된 FL 확장 코호트, 및 B 군 RP2D 및 E 군 RP2D에서의 R/R FL 확장 코호트에 대한 활성 분석
- [1448] *1차 유효성 평가변수
- [1449] 1차 유효성 평가변수는 NHL에 대한 표준 기준을 사용한 IRF 평가에 기초할 때 최상의 전체 반응이 CR인 환자의 비율로서 정의된 독립적인 검토 시설(IRF)-평가된 CR 비율이다(Cheson et al., *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007). 반응 평가가 누락되거나 없는 환자들은 비반응자로 분류된다.
- [1450] 치료된 환자 모집단과 이력 대조군 사이의 CR 비율에 대한 비교를 시험한다. 대조 CR 비율은 R/R DLBCL 및 변

환된 FL 확장 코호트에 대해 20%인 것으로 가정되고(이력 대조군에 대해 표 21 참조), R/R FL 확장 코호트에 대해 14%인 것으로 가정된다(이력 대조군에 대해 표 22 참조).

[1451] 표 21. R/R DLBCL/형질전환된 FL을 앓는 환자의 임상 시험 데이터의 요약

표 21

치료 요법 (n = 효능 평가를 위한 환자 수)	ORR (%)	CR (%)	NHL 반응 기준
리톡시맙 + 겐시타빈 및 옥사리플라틴 (n = 48)	61%	CR = 23% CRu = 21%	국제 작업 그룹 기준 (Calvert et al., <i>J Clin Oncol</i> , 17: 1244 (1999))
픽산트론 (n = 64)	41%	CR/CRu = 23%	국제 작업 그룹 기준(Calvert et al., <i>J Clin Oncol</i> , 17: 1244 (1999))
리톡시맙 + 벤다무스틴(n = 137)	48%	CR = 17%	(Calvert et al., <i>J Clin Oncol</i> , 25: 579-586, 2007).
블리나투모맙 (n = 21)	43%	CR = 19%	(Calvert et al., <i>J Clin Oncol</i> , 25: 579-586, 2007).
블리나투모맙 (n = 11)	55%	CR/CRu = 36%	국제 작업 그룹 기준(Calvert et al., <i>J Clin Oncol</i> , 17: 1244 (1999))
아시캅타진 시로루셀 (n = 101)	72%	51%	(Calvert et al., <i>J Clin Oncol</i> , 25: 579-586, 2007).
플라투주맙 베도틴 +리톡시맙을 갖는 벤다무스틴 (n = 40)	63%	50%	수정된 루가노 2014*

[1453] CR: 최적 반응으로서 완전 반응; CRu: 최적 반응으로서 미확인된 완전 반응; CT: 컴퓨터 단층 촬영; DLBCL: 미만성 거대 B-세포 림프종; FL: 여포성 림프종; NHL: 비-호지킨 림프종; ORR: 객관적 반응률; PET: 양전자 방출 단층 촬영; PR: 부분 반응; R/R DLBCL: 재발성/불응성 미만성 거대 B-세포 림프종.

[1454] 리톡시맙 + 겐시타빈 및 옥살리플라틴에 대한 데이터는 Mounier et al., *Haematologica*, 98: 1726-1731, 2013로부터 입수된다. 픽산트론에 대한 데이터는 DLBCL을 갖는 53명의 환자, 형질전환된 무통성 림프종을 갖는 10명의 환자, 및 등급 3 FL을 갖는 1명의 환자를 포함한다(Pettengell et al., *Lancet Oncol*, 13: 696-706, 2012). 리톡시맙 +플러스 벤다무스틴에 대한 데이터는 Dang et al., *Br J Haematol*, doi: 10.1111/bjh.14820 [Epub 인쇄 전], 2017로부터 입수된다. 블리나투모맙에 대한 데이터는 Viardot et al., *Blood*, 127: 1410-1416, 2016; Necchi et al., *Int J Clin Oncol*, 34: 1104-1111, 2016로부터 입수된다. 액시카바젠 실로루셀에 대한 데이터는 Neelapu et al., *Blood*, 128: LBA-6, 2016로부터 입수된다. 플라투주맙 베도틴 + 리톡시맙을 갖는 벤다무스틴에 대한 데이터는 POLIVY™ USPI로부터 입수된다.

[1455] 표 22. R/R FL을 갖는 환자에서 전신 요법의 2개 이상의 사전 라인으로 이전에 치료된 임상 시험 데이터의 요약

표 22

치료 요법 (n = 효능 평가를 위한 환자 수)	ORR (%)	CR (%)	mDOR	중간값	치명적 및 심각한 치료-후 이상 반응
이렐랄리십 (n = 72)	54%	8%	중간값을 평가할 수 없음	11.0 개월	<ul style="list-style-type: none"> • 간독성, 11%-18% • 설사/대장염, 14%-19% • 폐렴, 4% • 감염, 21%-36% • 코파닐십
코파닐십 (n = 104)	59%	14%	12.2 개월	11.2 개월	<ul style="list-style-type: none"> • 감염, 19% • 과혈당, 41% • 고혈압, 26% • 폐렴, 5% • 호중구감소증, 24%

- [1457] CR: 최적 반응으로서 완전 반응; mDOR: 반응 기간의 중간값; FL: 여포성 림프종; ORR: 객관적 반응률; mPFS: 무진행 생존의 중간값.
- [1458] 전체 반응률을 기준으로 이러한 적응증에 대한 이델라리십(ZYDELIG®; Gopal et al., *N Engl J Med*, 370: 1008-1018, 2014) 및 코파닐십(ALIQOPA™; Dreyling et al., *Ann Oncol*, 25: 76-82, 2017)의 빠른 승인이 이루어졌다.. 이러한 적응증에 대한 지속적인 승인은 확인 시험에서 임상 이익의 검증 및 설명에 의해 좌우될 수 있다.
- [1459] B 군 RP2D 및 E 군 RP2D에서의 R/R DLBCL 및 형질전환된 FL 확장 코호트 각각에서 0.05 수준의 유의성에서 하기 가설을 시험한다:
- [1460] ◦ CR 비율 = 20% 대 H₀: CR 비율 ≠ 20%
- [1461] B 군 RP2D 및 E 군 RP2D에서의 R/R FL 확장 코호트 각각에서 0.05 수준의 유의성에서 하기 가설을 시험한다:
- [1462] ◦ CR 비율 = 14% 대 H_a: CR 비율 ≠ 14%
- [1463] CR 비율에 대한 클로퍼-피어슨 방법을 이용한 정확한 95% 신뢰 구간이 제공된다. 군 B RP2D에서의 단일-제제 모수네투주맵 치료 또는 군 E RP2D에서의 아테졸리주맵과 조합한 모수네투주맵이 CR 비율의 통계적으로 유의한 증가를 초래하는지 여부를 평가하기 위해 정확한 이항 시험을 사용한다.
- [1464] 이차 유효성 평가변수
- [1465] 2차 유효성 평가변수는 다음을 포함한다:
- [1466]
 - NHL에 대한 표준 기준을 사용한 시험자 평가에 기초한 CR인 최상의 전체 반응을 갖는 환자의 비율로서 정의된 시험자-평가된 CR 비율(Cheson et al., *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007). CR 비율에 대한 클로퍼-피어슨 방법을 이용한 정확한 95% 신뢰 구간이 제공된다.
- [1467]
 - NHL에 대한 표준 기준을 사용하여 최상의 전체 반응이 PR 또는 CRD인 환자의 비율로서 정의된 ORR(Cheson et al., *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007). ORR은 IRF 및 시험자에 의해 평가된다. ORR에 대한 클로퍼-피어슨 방법을 이용한 정확한 95% 신뢰 구간이 제공된다.
- [1468]
 - 보고된 CR의 초기 발생 시점부터 보고된 질환 진행 또는 어떤 원인으로 인한 사망 중 가장 먼저 발생하는 것까지의 시간으로 정의되는 완전한 응답 기간. 완전한 반응의 지속기간은 NHL에 대한 표준 기준을 이용하여 IRF 및 시험자에 의해 평가될 것이다. Kaplan-Meier 추정치가 제공된다. Brookmeyer-Crowley 방법은 완전한 반응의 중간 지속시간 동안 95% 신뢰 구간을 구성하는데 사용된다.
- [1469]
 - 보고된 PR 또는 CR의 초기 발생 시점부터 보고된 질환 진행 또는 어떤 원인으로 인한 사망 중 가장 먼저 발생하는 것까지의 시간으로 정의되는 완전한 응답 기간. 완전한 반응의 지속기간은 NHL에 대한 표준 기준을 이용하여 IRF 및 시험자에 의해 평가될 것이다. Kaplan-Meier 추정치가 제공될 것이다. Brookmeyer-Crowley 방법은 반응의 중간 지속시간 동안 95% 신뢰 구간을 구성하는데 사용된다.
- [1470]
 - 보고된 객관적 반응의 최초 발생시부터 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망시 (먼저 발생하는 시점)까지의 시간으로 정의되는, 반응 기간 (PFS); PFS는 NHL에 대한 표준 기준을 이용하여 IRF 및 시험자에 의해 평가된다. Kaplan-Meier 추정치가 제공된다. Brookmeyer-Crowley 방법은 중간 PFS 동안 95% 신뢰 구간을 구성하는데 사용된다. Kaplan-Meier 방법을 사용하여 6개월 PFS 및 1년 PFS를 Greenwood의 공식을 사용하여 표준 오차 및 해당 95% CI와 함께 추정한다.
- [1471]
 - 무작위 배정에서부터 임의의 원인으로 인한 사망일까지의 시간으로 정의되는 OS Kaplan-Meier 추정치가 제공된다. Brookmeyer-Crowley 방법은 중간 OS 동안 95% 신뢰 구간을 구성하는데 사용된다. Kaplan-Meier 방법은 6-개월 OS 및 1-년 OS를 산정하기 위해 사용되며, Greenwood의 공식을 사용하여 표준 오차 및 상응하는 95% CI를 산정한다.
- [1472] I. 환자-보고 결과 분석

- [1473] 모든 설문에 대해, 환자가 보고한 결과(PRO-평가대상 모집단은 기준선 평가 및 적어도 하나의 기준선 후 평가를 갖는 NHL 확장 코호트에서의 모든 환자를
- [1474] 평가 EORTC QLQ-C30 및 FACT-Lym 서비스케일은 사용자 매뉴얼에 따라 점수화된다. 모든 시점에 대해 요약 통계와 기준 점수의 변경 사항이 계산된다. 반복-측정 혼합 모델(repeated-measures mixed model)을 사용하여 각 코호트에 대한 세로 프로파일을 검사한다. 각 측정치에 대한 최소 중요 차이를 초과하거나 기준선 총족으로부터의 변화를 보고한 환자의 비율도 각 코호트에서 보고된다. EQ-5D-5L의 경우, VAS에 따른 건강 상태에 대한 요약 통계 및 기준선으로부터의 지수 유틸리티 점수의 변화가 계산된다. 결과는 보다 완벽한 건강 경제 데이터 분석에 사용된다.
- [1475] J. 탐색적 약력학 분석
- [1476] 탐색적 약력학 분석은 가능한 경우 종양 조직과 혈액 모두의 약력학적 바이오마커에 대한 평가를 포함한다. 추가 약력학 분석을 적절하게 수행한다.
- [1477] K. 중간 분석
- [1478] 임의의 주어진 확장 코호트에서 허용가능하지 않은 독성 또는 확장 코호트에서 예상된 반응률보다 낮은 독성의 경우에 등록의 잠재적인 조기 중단을 안내하기 위해 연구의 확장 부분에 대해 지속적인 안전성 모니터링 및 중간 분석을 수행한다.
- [1479] 사후 확률 접근 방식(Thall and Simon, *Biometrics*, 50(2): 337-349, 1994)이 용량-증가 코호트에 대한 DLT 평가 기간 동안 발생하는 DLT의 비율을 포함하여, 확장 코호트에서 독성을 평가하는데 사용된다. 임의의 확장 코호트에서의 임의의 시간에, 관찰된 DLT들의 수가 실제 DLT 비율이 $\geq 20\%$ 일 가능성이 대략 80%라는 것을 나타내면, 코호트에 대한 적치휴가가 일시 중지될 수 있고, IMC는 코호트에서의 추가 등록이 중단되어야 하는지 여부를 결정하여야 할 것이고 및/또는 본 명세서에 설명된 바와 같은 다른 권고들을 제공할 것이다.
- [1480] 중간 분석들은 또한 확장 코호트의 각각에서 적어도 한 번 이상 기능을 위해 주기적으로
- [1481] 수행된다. 중간 분석에서 연구 치료를 가진 ORR이 과거 대조군보다 낮다고 제시하면 확장 코호트로의 등록이 중지될 수 있다. 구체적으로, 등록은 비-정보적 이전의 사후 확률 접근법을 사용하여, 실제 ORR이 $\leq 25\%$ 일 가능성이 대략 80%인 경우 중단될 수 있다. 모든 경우에 있어서 무의성에 기초한 확장 코호트에서의 등록 중단 결정은 연구 조사관과 협의하여 이루어진다.
- [1482] L. 면역원성 분석
- [1483] 유효한 스크리닝, 걱정 및 확인 검정을 이용하여 모수네투주맵 및 아테졸리주맵을 이용한 치료 전, 치료 중 및 치료 후에 ADA를 평가한다. 면역원성 분석 집단은 적어도 하나의 ADA 평가를 받는 모든 환자로 구성된다. 환자가 모든 시점에서 ADA 음성인 경우, 환자는 ADA에 대해 음성인 것으로 간주한다. 환자가 기준선에서 ADA 양성이지만 기준선 샘플의 역가보다 적어도 4배 이상 더 큰 역가를 갖는 기준선 이후 샘플이 없는 경우, 환자는 치료에 영향을 받지 않은 것으로 간주한다. 환자가 기준선에서 ADA 음성이고 데이터를 잃고 이후 연구 약물 투여 후 ADA 반응이 발생한 경우, 치료 유발 ADA 반응을 갖는 것으로 간주한다. 환자가 기준선에서 ADA 양성이고 하나 이상의 기준선 이후 샘플의 역가가 기준선 샘플의 역가보다 4배 이상(즉, 0.60 이상의 역가 단위) 더 큰 경우, 환자는 치료 강화 ADA 반응을 갖는 것으로 간주한다.
- [1484] ADA 상태와, 안전성, 유효성, PK 및 바이오마커 평가변수 간의 관계는 적절한 것으로 평가될 수 있고, 하위군 분석을 통해 설명 방식으로 보고될 수 있다.
- [1485] 실시예 9. 모수네투주맵에 대한 임상 데이터 요약
- [1486] 연구 G029781에서의 모수네투주맵의 평가는 진행 중이다. 이 연구에서, 모수네투주맵은 군 A, B, 및 E에서 하기 투약 스케줄에 따라 연구되었다(참고: 군 C는 없음).
- [1487]
 - 주기 1 비-분획화 투약 스케줄로 단일 제제로서 정맥내 투여되었다 (군 A).
- [1488]
 - 주기 1 스텝업(step-up) 투약 스케줄로 단일 제제로서 정맥내 투여되었으며, 주기 1 제1일차, 주기 1 제8일차, 및 주기 1 제15일차 투약 수준을 상승시킨 후, 후속 주기의 제1일차에 최고 투약 수준을 투여하였다(군 B).
- [1489]
 - 주기 1 스텝업 투약 스케줄로 단일 제제로서 정맥내 투여되었으며, 주기 2에서 아테졸리주맵의 동시 투여를

시작하였다(군 E).

[1490] A. 안전성

[1491] 0.05 mg 내지 2.8 mg의 투약을 군 A 투약 스케줄에 따라 시험하였다. 군 E 투약 스케줄에 따른 투약 증가가 진행 중이다. 모수네투주맵에 대한 최대 허용 투약(MTD)은 용량-증가 군에서의 임의의 투약 스케줄에 기초할 때 도달되지 않았다.

[1492] 연구 G029781에서는, 2020년 1월 21일 현재, 총 432명의 환자가 모수네투주맵으로 치료받았다. 모수네투주맵과 관련하여 가장 빈번하게 관찰되는 이상 반응은 CRS이며, 이는 안전성 평가 환자의 31%에서 발생한다. 이들 사례의 대부분은 수정된 CRS 등급 시스템을 사용하는 등급 1-2이었으며(Lee et al., *Blood*, 124(2): 188-195, 2014), 예외로서 군 B에서 1.0/2.0/13.5 mg, 1.0/2.0/27.0 mg, 및 1.0/2.0/60.0/30.0 mg으로 치료된 환자에서 관찰된 4개의 등급 3 사례, 및 군 B에서 1.0/2.0/60.0/30.0 mg으로 치료된 환자에서 관찰된 1개의 등급 4 사례가 있다. 심각한 이상 반응은 174명의 환자(40%)에서 보고되었고; 90명의 환자(21%)에서, 심각한 이상 반응은 시험자 평가에 따르면 모수네투주맵과 관련되었다. 50명의 환자들은 치명적인 결과와 함께 이상 반응을 경험했으며: 악성 신생물 진행을 경험한 환자는 45명(이상 반응으로 보고), 혈구 림프조직구증(HLH) 1명, 폐렴 1명, 패혈증 2명, 칸디다 패혈증 1명이었다.

[1493] 모수네투주맵은 혈장 IL-6에서 일시적인 상승을 유도하였으며, 피크 수준은 주기 1, 1일차 투약 4 내지 6시간 이내에 대다수의 환자에서 발생하였고, 24시간까지 기저선으로 복귀하였다 (도 10). 연구 G029781에서, 환자들이 모든 주기에서 단일 투약 수준의 모수네투주맵을 받은 군 A에서는 IL-6 증가의 크기에 대한 명확한 투약 의존성은 없었다. 군 B 및 E에서, IL-6의 최대 수준은 제1 투약 후 관찰되었으며, 후속적으로 더 높은 투약의 모수네투주맵이 이중-단계 분획화 동안 및 이후의 주기에서 투여된 경우에도 관찰되었다. 동역학 뿐만 아니라 기준선에 대한 IL-6의 배수 변화는 AE, 특히 CRS의 발생률과 연관되었다. CRS를 경험하는 환자는 제1 주기 동안 IL-6의 더 높은 피크 수준에 대한 경향을 나타내었지만; CRS가 있는 환자와 없는 환자 사이에 유의한 중첩이 존재하였다. IL-6 반응은, 안전성 프로파일과 조합하여, 내약성이고 잠재적으로 더욱 효과적인 모수네투주맵의 더 높은 투약량이 스텝-업 투약 계획(step-up dose scheme)을 이용하여 투여될 수 있음을 시사한다.

[1494] 2020년 1월 21일 현재, 치료-관련 AEs 또는 모수네투주맵 투약 수준을 갖는 등급 ≥ 3 AEs를 갖는 환자들 사이의 명백한 연관성은, 주기 1 스텝-업 투약 요법을 사용하여 단일 작용제로서 모수네투주맵을 투여한 연구 G029781에서 치료된 군 B 환자에서 관찰되지 않았다. 군 B의 환자에서 시험된 상이한 투약 수준에 걸쳐 관찰된 CRS 발생률이 도 11에 제공된다. 이는 스텝-업 투약이 비-투약 의존적 노출-안전 프로파일을 또한 제공할 수 있는 효과적인 안전 완화 전략이 될 수 있음을 나타낸다. 군 A 및 B에서의 모든 이상 반응의 요약은 도 12 및 13에서 각각 찾을 수 있다.

[1495] 또한, 군 E에서 관찰된 이상 반응은 모수네투주맵이 피하 또는 아테졸리주맵과 병용하여 투여될 때의 전체 안전성 프로파일이 현재까지 시험된 용량 수준에서 군 B에서 관찰된 안전성 프로파일보다 실질적으로 나쁘지 않음을 나타내었다. 현재의 데이터에 기초하여, 군 E에서 단일-제제 모수네투주맵 또는 아테졸리주맵과 관련된 공지된 독성과 실질적으로 상이한 예상치 못한 또는 관리할 수 없는 독성이 관찰되지 않았다.

[1496] 전체 안전성, 효능 및 PK 프로파일을 기초로 하여, 군 B 제1일차 모수네투주맵 투약 수준을 1 mg으로 고정시키고, 제8일차 투약 수준을 2 mg으로 고정시키고, 단지 제15일차 투약 수준만이 용량 증대가 지속되었다. 2019년 5월 6일 현재, 1 mg/2 mg/60 mg 투약 수준이 용량-제한 독성(DLT) 평가 기간을 클리어하였다.

[1497] B. 활성

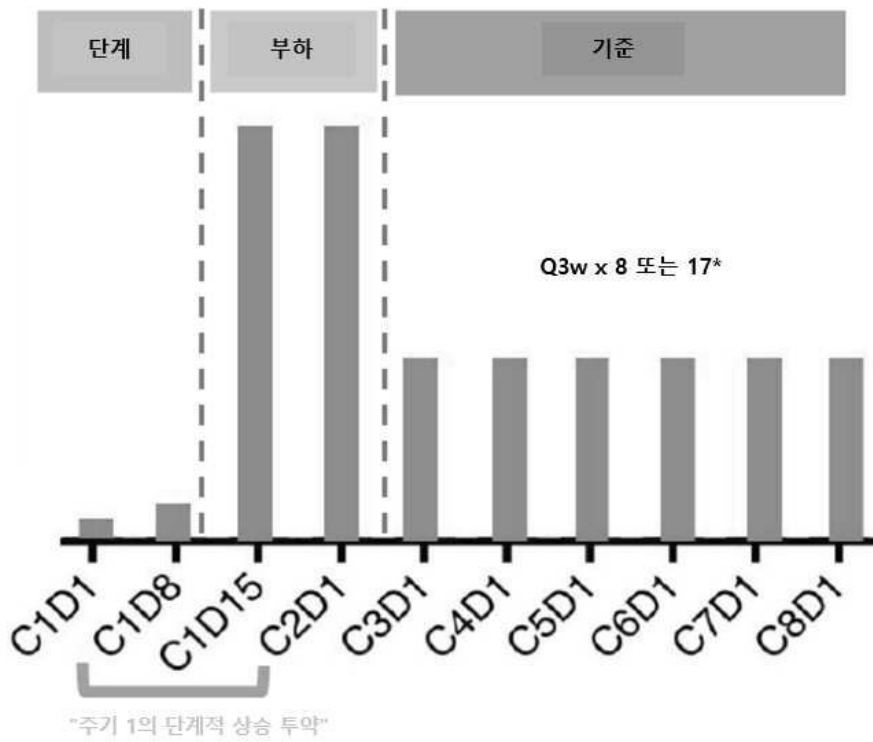
[1498] 연구 G029781에서, 2020년 1월 21일의 임상 마감 날짜 현재, 모든 치료 군에 걸쳐 1차 효능 집단의 415명의 환자 중, 60명의 환자(39%)가 시험자-평가 객관적 반응(CR 또는 부분 반응(PR))을 가졌다. 전체적으로, 110명의 환자(27%)는 CR을 갖고, 76명의 환자(18%)는 PR을 갖고, 52명의 환자(13%)는 안정한 질환(SD)을 갖고, 160명의 환자(39%)는 악성 림프종에 대한 수정된 반응 기준을 사용하여 시험자에 의해 평가된 최상의 전체 반응으로서 진행성 질환(PD)을 가졌다(Cheson et al., *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007). 군 A(주기 1 고정 모수네투주맵 투약; n = 33명 환자)에서, 5명의 환자(15.2%)는 CR을 갖고, 1명의 환자(3%)는 PR을 갖고, 6명의 환자(18.2%)는 안정한 질환(SD)을 갖고, 20명 환자(60.6%)는 진행성 질환(PD)을 가졌다. 군 B(주기 1 스텝-업 모수네투주맵 투약; n = 336 환자)에서, 92명의 환자(27%)가 CR을 가졌고, 63명의 환자(19%)가 PR을 가졌고, 41명의 환자(12%)가 안정한 질환(SD)을 가졌고, 124명의 환자(37%)가 진행성 질환(PD)을 가졌다. 군 E(주기 1 스텝-업 모수네투주맵 투약 및 주기 2+ 모수네투주맵 + 아테졸리주맵 투약; n = 24명 환자)에서, 8명의 환자(33%)는 CR을

갖고, 2명의 환자(8%)는 PR을 갖고, 4명의 환자(17%)는 안정적인 질환(SD)을 갖고, 10명의 환자(42%)는 진행성 질환(PD)을 가졌다. 객관적 반응은 FL, DLBCL, 일차 중격 B-세포 림프종 (PMBCL), 리히터 형질 전환, MCL, 변연부 림프종 (MZL), 소림프구 림프종 (SLL), 형질전환된 FL, 및 다른 형질전환된 무통성 NHL을 비롯한 무통하고 공격적인 NHL 조직학에서 관찰되었다.

- [1499] C. 임상적 약동학 및 면역원성
- [1500] 군 A(0.05 내지 2.8 mg 고정 투약, 매 3주마다(Q3W) 투약) 및 군 B(0.4/1/2.8 내지 1/2/60 mg, 제1/8/15일차 주기-1 스텝-업 투약 후 Q3W 투약)로부터의 임상 PK 데이터를 진행 중인 상 I/Ib(G029781) 연구에서 분석하였다.
- [1501] 모수네투주맙 혈청 약물 농도는 주입 종료 시(대략 4시간) C_{max} 에 도달하고 다상 방식으로 감소하며, α 반감기는 약 3-4일이고, 걸보기 반감기($t_{1/2}$)는 대략 6 내지 11일이다. 걸보기 $t_{1/2}$ 추정치는 IgG1 항체에 대한 21일의 전형적인 $t_{1/2}$ 보다 짧으며, 모든 시험된 용량 수준에서 표적-매개 약물 배치로 인한 약물 제거에 대한 영향을 반영할 것이다. 모수네투주맙 PK 노출은 시험된 투약 범위에 걸쳐 대략 용량-비례 방식으로 증가하였다. 적당한 약동학적 가변성이 관찰되었다. 모수네투주맙의 IV 투여 후 집단 PK는 시간-의존적 클리어런스를 갖는 2 구획 PK 모델에 의해 잘 설명되었다. 모수네투주맙의 PK는 아테졸리주맙과 병용 투약시 유사하게 유지된다.
- [1502] 현재까지 검사한 352명의 환자 중 1명의 환자에서 모수네투주맙에 대한 항약항체(ADA)가 검출되었다. 이 환자는 모수네투주맙 SC 치료의 8주기를 완료하였고, 이 기간 동안 ADA 음성이었다. 질환 진행 후, 환자는 이어서 아테졸리주맙과 병용하여 추가로 13 주기 동안 모수네투주맙으로 치료되었고, 환자는 병용요법 동안 주기 2, 3, 4, 6, 8 및 12에서 모수네투주맙 ADA를 발달시켰다. 모수네투주맙에 대한 ADA의 존재는 약물 노출 및 안전성에 명백한 영향을 미치지 않았다. 이 환자는 아테졸리주맙에 대한 항체에 대해 음성 판정을 받았다.
- [1503] VIII. 기타 구현예들
- [1504] 이해를 명확히 하기 위해 예시 및 실시예를 예로 들어 전술한 발명들을 상세히 설명하였으나, 이러한 예시 및 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본원에 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 내용은 그 전체가 참조문헌으로 포함된다.

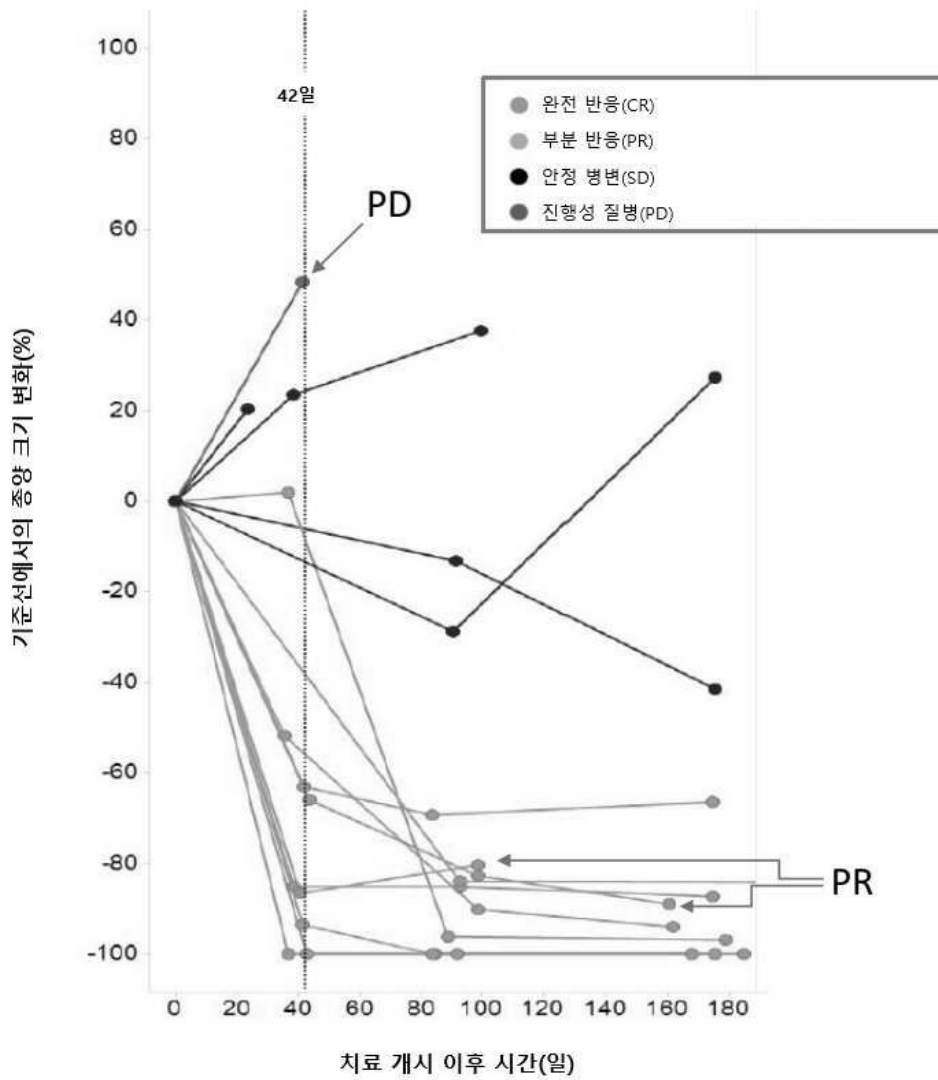
도면

도면1

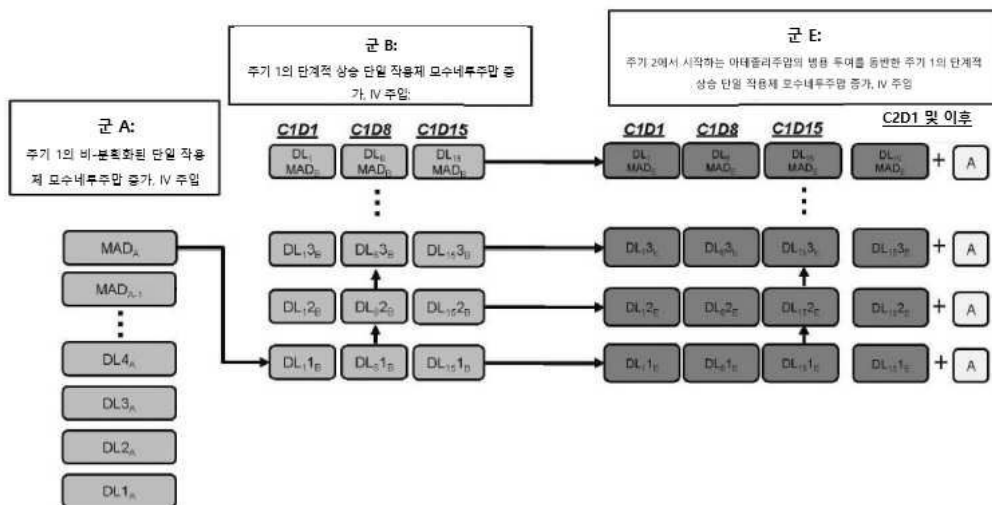


*8회 주기의 치료 이후 CR을 달성하지 못한 환자의 경우

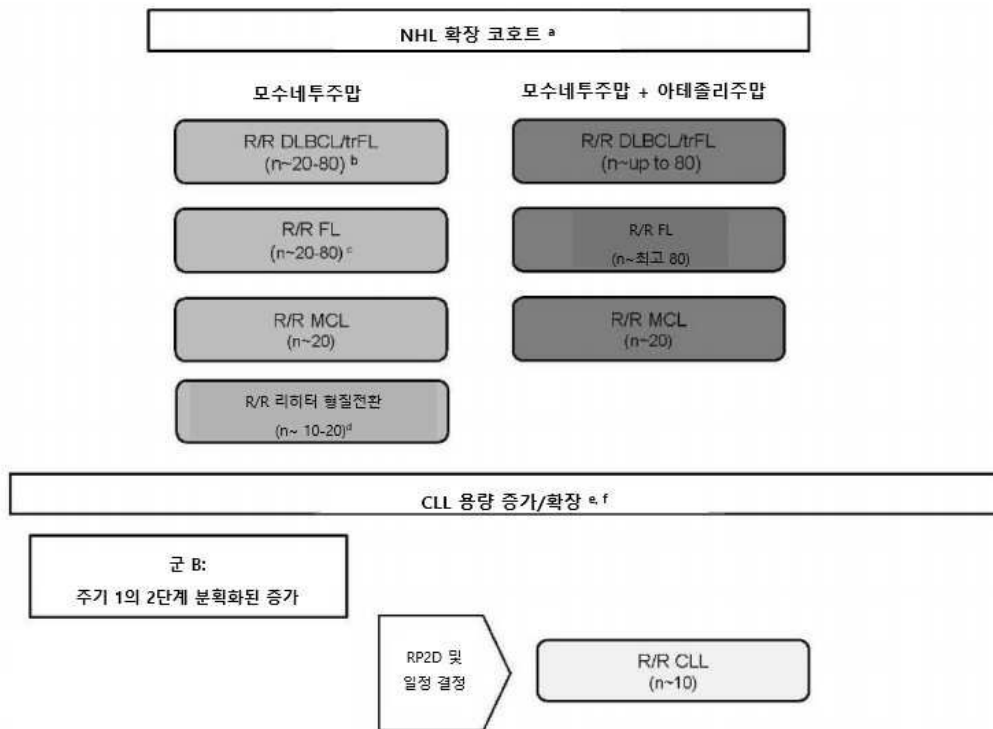
도면2



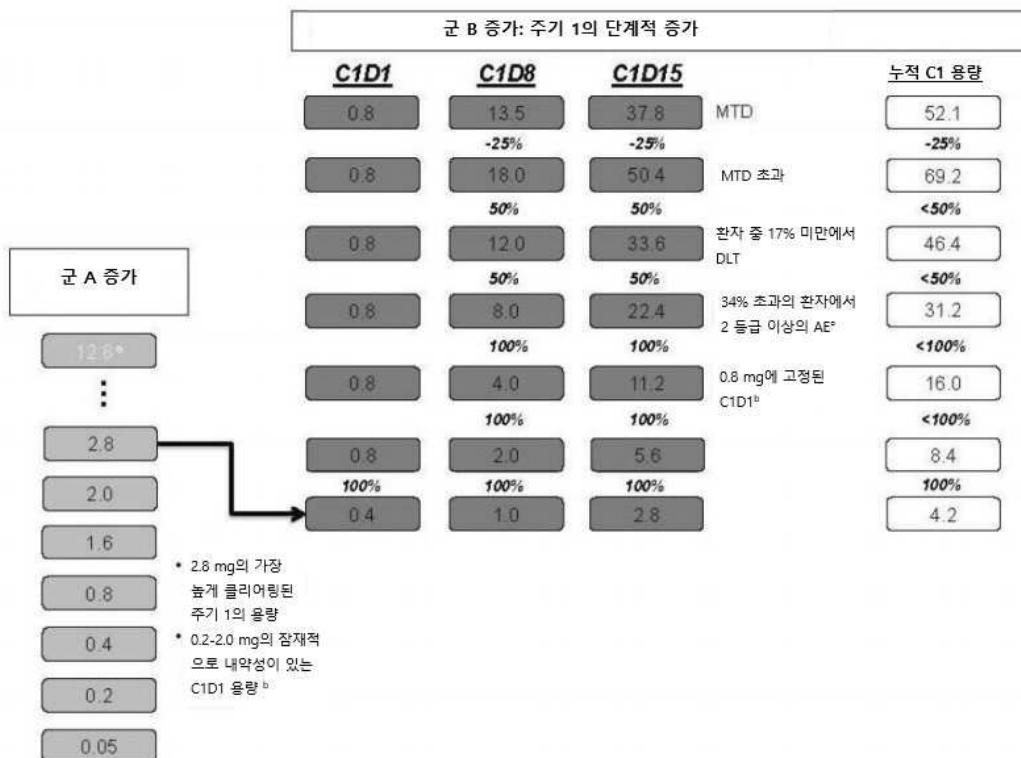
도면3



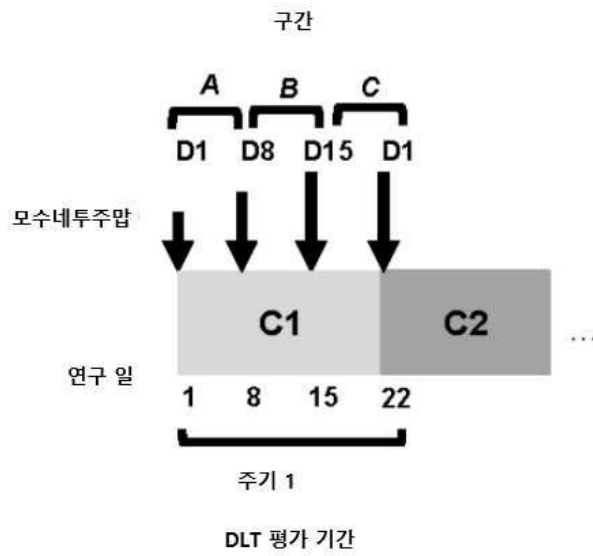
도면4



도면5



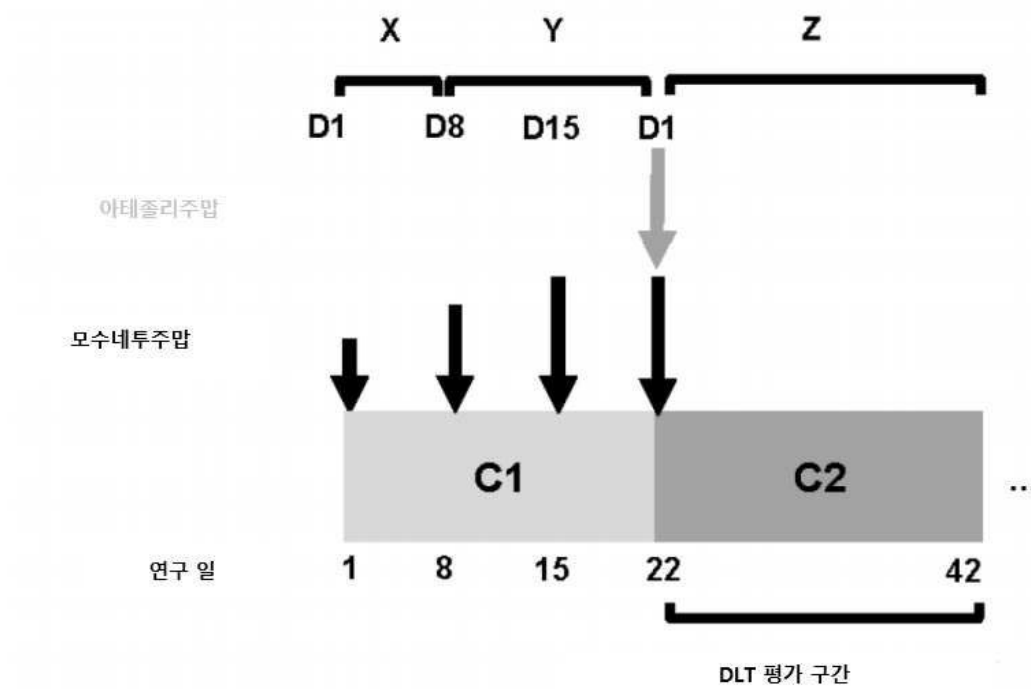
도면6a



도면6b

안전성 사례/안전성 사례의 타이밍		누적 C1 MTD 결정
6명 이상의 DLT-평가 대상 환자* 중 17% 이상에서의 DLT	시나리오 1: 구간 A 중 17% 이상의 DLT-평가대상 환자가* DLT 사례를 갖는다 	누적 C1 MTD 미결정
	시나리오 2: 구간 B-C 중 적어도 하나의 DLT 사례가 발생하고, 17% 미만의 DLT-평가대상 환자가* 는 구간 C 중 DLT 사례를 갖는다 	
	시나리오 3: 구간 C 중 17% 이상의 DLT-평가대상 환자가* DLT 사례를 갖는다 	

도면7



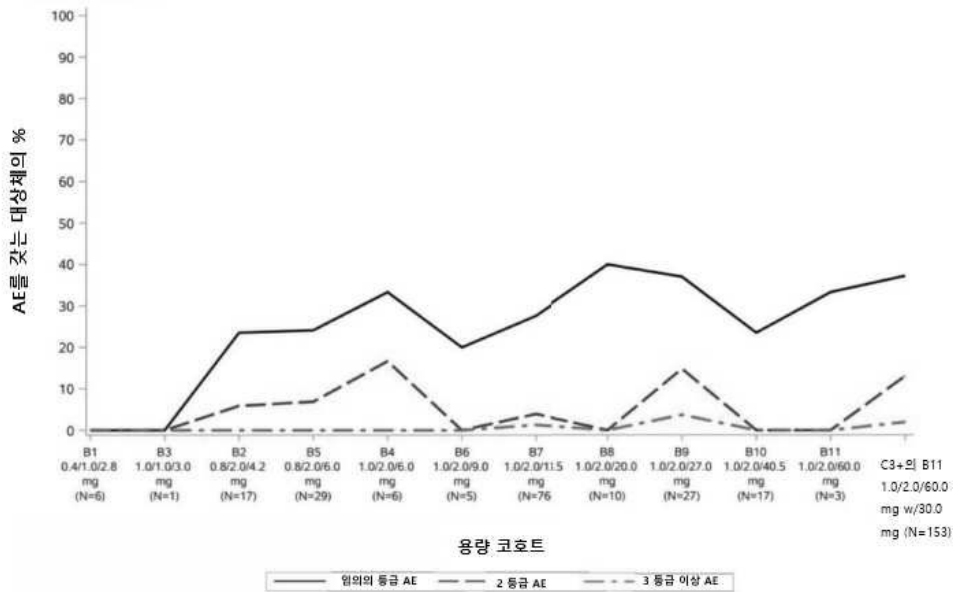
도면8

군 B 증가: 주기 1의 단계적 증가				군 E 증가: 주기 1의 단계적 상승; 아테졸리주맙과 병용한 주기 2의 증가			
C1D1	C1D8	C1D15	C2D1	C1D1	C1D8	C1D15	C2D1
0.8	13.5	37.8	37.8	0.8	13.5	37.8	12.6 + A
0.8	18	50.4	50.4	0.8	18	50.4	12.6 + A
0.8	12	33.6	33.6	0.8	12	33.6	12.6 + A
0.8	8.0	22.4	22.4	0.8	8.0	22.4	16.8 + A
0.8	4.0	11.2	11.2	0.8	4.0	11.2	11.2 + A
0.8	2.0	5.6	5.6	0.8	2.0	5.6	5.6 + A
0.4	1.2	2.8	2.8	0.4	1.2	2.8	2.8 + A

Annotations: 'a' indicates a stepwise increase between C1 and C2. 'b' groups the last two rows. 'd' groups the first three rows. 'MTD' and 'MTD 초과' are noted for the 4th and 5th rows. '환자 중 17% 미만에서 주기 2의 DLT' is noted for the 5th row. Percentages (50%, 100%) are noted for the 5th and 6th rows.

도면11

용량 코호트, 군 B, 안전성 평가대상 프로토콜 GO29781에 대한 사이토카인 방출 증후군 발생률



도면12

군 A
BTCT4465A
주간 1의 비-분획화

	0.4/1.0 mg (N=11)	1.0/1.0 mg (N=11)	1.0/2.0 mg (N=11)	1.0/3.0 mg (N=11)	1.0/7.0 mg (N=7)	1.0/9.0 mg (N=20)	1.0/11.5 mg (N=11)	1.0/13.5 mg (N=11)	소계 (N=88)
특이도 하나 이상의 방출을 갖는 항체들의 총 수	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	4 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	7 (100.0%)	8 (100.0%)	33 (100.0%)
사회의 총 수	1	0	15	34	58	40	41	74	298
사용자의 총 수	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	6 (100.0%)
AE로 인한 연구 종료 환자의 총 수	0	0	0	0	0	0	0	0	0
특이도 하나의 AE를 갖는 대상자의 총 수	0	0	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	4 (100.0%)
치명적 사(사) 예외징	0	0	0	0	0	0	0	0	0
심장학 사(사) 예외징	0	0	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)	3 (100.0%)
신장학 사(사) 예외징	0	0	0	0	0	0	0	0	0
근육통/근염/근염의 증상 또는 약제학적 심각한 사(사)	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)

이와 같은 심각한 부작용은 Merck/MSD, 미국 FDA를 사용하여 연구에 포함되었다. 해당 용량 제형 및 사용자의 직을 기반으로 한다. 자료는 AE를 포함하여 고려된다. Merck의 제품 정보 - 2/2020

도면13

군 B의 BTCT4465A 주
기 1의 2단계 분획화

	0.4/1.0/2.8 mg (N=6)	1.0/1.0/3.0 mg (N=1)	0.8/2.0/4.2 mg (N=17)	0.8/2.0/6.0 mg (N=29)	1.0/2.0/6.0 mg (N=6)	1.0/2.0/9.0 mg (N=5)
적어도 하나의 이상 반응을 갖는 환자들의 총 수	6 (100.0%)	1 (100.0%)	17 (100.0%)	28 (96.6%)	6 (100.0%)	5 (100.0%)
사례의 총 수	43	7	191	275	56	74
사망자의 총 수	2 (33.3%)	1 (100.0%)	6 (35.3%)	16 (55.2%)	2 (33.3%)	0
AE로 인한 연구 철회 환자 의 총 수	0	0	0	0	0	0
적어도 하나의 AE를 갖 는 대상제의 총 수						
지명적 AE	0	0	2 (11.8%)	6 (20.7%)	1 (16.7%)	0
지명적 AE(IPD 비포함)	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
심각한 AE	2 (33.3%)	0	9 (52.9%)	10 (34.5%)	3 (50.0%)	1 (20.0%)
심각한 AE(IPD 비포함)	2 (33.3%)	0	7 (41.2%)	7 (24.1%)	3 (50.0%)	1 (20.0%)
모수내후주말 치료의 철회로 이어지는 심각한 AE	0	0	1 (5.9%)	1 (3.4%)	0	0

	1.0/2.0/13.5 mg (N=76)	1.0/2.0/20.0 mg (N=10)	1.0/2.0/27.0 mg (N=27)	1.0/2.0/40.5 mg (N=17)	1.0/2.0/60.0 mg (N=3)	C3+의 1.0/2.0/60.0 mg w / 30.0 mg (N=153)
적어도 하나의 이상 반응을 갖는 환자들의 총 수	75 (98.7%)	10 (100.0%)	27 (100.0%)	17 (100.0%)	3 (100.0%)	145 (94.8%)
사례의 총 수	745	103	273	125	10	1311
사망자의 총 수	19 (25.0%)	6 (60.0%)	15 (55.6%)	7 (41.2%)	1 (33.3%)	23 (15.0%)
AE로 인한 연구 철회 환자 의 총 수	0	0	0	0	0	0
적어도 하나의 AE를 갖 는 대상제의 총 수						
지명적 AE	10 (13.2%)	1 (10.0%)	6 (22.2%)	3 (17.6%)	0	12 (7.8%)
지명적 AE(IPD 비포함)	1 (1.3%)	0	0	1 (5.9%)	0	1 (0.7%)
심각한 AE	32 (42.1%)	5 (50.0%)	14 (51.9%)	8 (47.1%)	0	64 (41.8%)
심각한 AE(IPD 비포함)	26 (34.2%)	5 (50.0%)	12 (44.4%)	6 (35.3%)	0	58 (37.9%)
모수내후주말 치료의 철회로 이어지는 심각한 AE	4 (5.3%)	0	0	1 (5.9%)	0	5 (3.3%)

AE에 대한 시험자 텍스트는 MedDRA 버전 22.1을 사용하여 인코딩되었다. 백분율은 해당 열 제목의 N을 기준으로 한다.
치료 후 AE들만 고려된다.
데이터 컷오프 일 - 21JAN2020

서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Genentech, Inc.
- <120> DOSING FOR TREATMENT WITH ANTI-CD20/ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODIES
- <130> 50474-234W03
- <150> US 63/188,545
- <151> 2021-05-14
- <150> US 63/109,863
- <151> 2020-11-04
- <160> 54
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 1
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His
 1 5 10

<210> 2
 <211> 17
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 2
 Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 3
 <211> 13
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 3
 Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 4
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic Construct
 <400> 4
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
 1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 5

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 6

Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 7

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr 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 Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110

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

<210> 8

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 8

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
 35 40 45

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

Asn Tyr Tyr Ile His

1 5
<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 10
Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 11
Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210>
> 12
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 12
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15
Ala

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 13

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 14

Thr Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr

1 5

<210> 15

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 16

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105 110

<210> 17

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 17

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

 20 25

<210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 18

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

1 5 10

<210> 19

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 19

Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic Construct

<400> 20

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 21

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 21

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 22

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

1 5 10 15

<210> 23

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 23

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 25

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 25

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
 20 25 30

<210> 26

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 26

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 27

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 27

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu

1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 28

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 29

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 29

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 30

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 31

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 31

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20

25

30

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 32

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 33

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile Glu

1 5 10

<210> 34

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 34

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

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 35

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 36

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 36

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

1 5 10 15

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 37

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 38

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 39

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 39

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

 20 25

<210> 40

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 40

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

1 5 10

<210> 41

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 41

Arg Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 42

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 43

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 43

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

 20

<210> 44

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 44

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

1 5 10 15

<210> 45

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 45

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

 20 25 30

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic Construct

<400> 46

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 47

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 47

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 48

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

<210> 50

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 50

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

 85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

 100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 51

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 51

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr 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 Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145

150

155

160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165

170

175

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

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

Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 52

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 52

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
 35 40 45

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

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

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

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215