



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0141727  
(43) 공개일자 2016년12월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 47/48* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 47/4863* (2013.01)  
*C07K 16/2803* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7027123
- (22) 출원일자(국제) 2015년04월07일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년09월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/024732
- (87) 국제공개번호 WO 2015/157297  
국제공개일자 2015년10월15일
- (30) 우선권주장  
61/976,790 2014년04월08일 미국(US)

- (71) 출원인  
시애틀 지네티스, 인크.  
미국 98021 워싱턴주 보델 30번 드라이브  
에스.이. 21823
- (72) 발명자  
자오 바이팅  
미국 워싱턴 98021 보델 30 드라이브 사우스아이스트 21823  
알버트슨 티나  
한태  
미국 워싱턴 98021 보델 30 드라이브 사우스아이스트 21823
- (74) 대리인  
송봉식, 정삼영

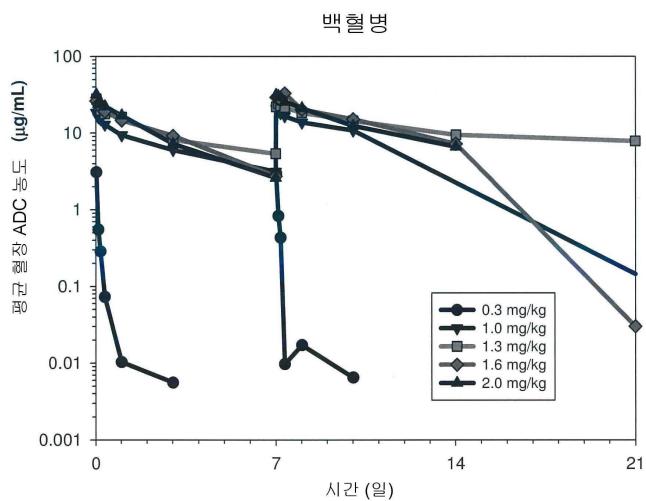
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 CD19-항체 약물 컨쥬게이트의 최적의 주입

### (57) 요약

CD19-항체 약물 컨쥬게이트의 최적의 주입 방법이 기술된다.

### 대 표 도



(52) CPC특허분류

*A61K 2039/545* (2013.01)

*C07K 2317/24* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

급성 림프구성 백혈병에 걸린 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은

- a) CD19-항체 약물 컨쥬케이트의 로딩 용량을 투여하는 단계 (여기에서 CD19-항체 약물 컨쥬케이트 (CD19-ADC)는 mcMMAF 분자에 컨쥬케이션된 인간화된 BU12 항체이다), 이어서
- b) CD19-항체 약물 컨쥬케이트의 유지 용량을 투여하는 단계 (여기에서 CD19-항체 약물 컨쥬케이트의 유지 용량은 2.0 mg/kg 체중이고 3주마다 투여된다)

를 포함하는 방법.

#### 청구항 2

제1 항에 있어서, 환자는 높은 질병 부담을 가지고 CD19 ADC로의 치료에 민감한 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 3

제2 항에 있어서, 로딩 용량은 2.0 mg/kg 체중이고 3주 주기의 제1 및 제8 일에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 4

제3 항에 있어서, 로딩 용량은 단일 3주 주기 동안 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 5

제3 항에 있어서, 로딩 용량은 2번의 3주 주기 동안 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 6

제3 항에 있어서, 로딩 용량은 1 내지 4번의 3주 주기 동안 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 7

제3 항에 있어서, 로딩 용량은 다헛수 3주 주기 동안 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 8

제3 항에 있어서, 유지 용량은 1 내지 10번의 3주 주기 동안 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 9

급성 림프구성 백혈병에 걸린 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은

CD19-항체 약물 컨쥬케이트의 고정된 용량을 투여하는 단계 (여기에서 CD19-항체 약물 컨쥬케이트 (CD19-ADC)는 mcMMAF 분자에 컨쥬케이션된 인간화된 BU12 항체이고, 용량 강도는 약 1 mg/kg/주이다)

를 포함하는 방법.

#### 청구항 10

제9 항에 있어서, 고정된 용량은 1.6 mg/kg 체중이고 3주 주기의 제1 및 제7 일에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 11

제9 항에 있어서, 고정된 용량은 2.2 mg/kg 체중이고 2주마다 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 12

제9 항에 있어서, 고정된 용량은 3.0 mg/kg 체중이고 3주마다 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 교차 참조
- [0002] 본 출원은 2014년 4월 8일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 61/976,790에 대한 우선권, 및 이것의 이익을 주장한다.
- [0003] 서열 목록
- [0004] 2015년 4월 1일에 생성된, 3KB의 0019-00411PC ST25.txt로 지정된 서열 목록은 본원에 참조로 포함된다.
- [0005] 본 발명의 분야
- [0006] 본 발명은 CD19-항체 약물 컨쥬게이트를 사용하여 B-계통 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia) (B-ALL 또는 ALL)의 치료를 위한 최적의 주입 요법에 관한 것이다.

### 배경 기술

- [0007] CD19는 면역글로불린 상과의 일원이다. 예를 들어, Tedder & Isaacs, *J Immunol*, 143:712-717 (1989) 및 Del Nagro *et al.*, *Immunol Res*, 31:119-131 (2005) 참조. 그것은 B 계통 이외의 어떠한 세포에 의해서도 발현되지 않는 것으로 공지되어 있는 B 세포-특이적 마커이다. CD19 발현은 악성 형질전환시 유지되고, 따라서, CD19는 B-세포 백혈병 또는 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma)에 걸린 환자 대부분의 악성 세포에서 발견된다. 예를 들어, Nadler *et al.*, *J Immunol*, 131:244-250 (1983); Anderson *et al.*, *Blood*, 63:1424-1433 (1984); 및 Scheuermann & Racila, *Leuk Lymphoma*, 18:385-397 (1995) 참조.
- [0008] SGN-CD19A는 세 가지 구성요소로 구성된 CD19-관련 항체-약물 컨쥬게이트 (ADC)이다: 1) 인간 CD19에 특이적인 인간화된 항체 hBU12, 2) 미소관 분열 작용제, 모노메틸 아우리스타틴 F (MMAF), 및 3) MMAF를 hBU12에 공유 결합으로 부착하는 안정한 링커, 말레이미도카프로일. 제안된 작용 메커니즘 (MOA)은 세포 표면 상에서 CD19로의 SGN-CD19A 결합 후 이어서 ADC의 내재화에 의해 시작된다. 리소좀으로의 이동시, 전달된 약물 (cysmcMMAF)은 항체 담체의 단백질 가수분해를 통해 방출된다. 방출된 약물의, 튜불린으로의 결합은 미소관 네트워크를 봉괴시키며, 세포 주기 정지(cell cycle arrest) 및 아폽토시스(apoptosis)로 이어진다.
- [0009] SGN-CD19A 활성은 최근에 B-계통 급성 림프구성 백혈병 (B-ALL)에 걸린 환자의 치료에 대하여 단계 1 임상 시험에서 평가되었다. 시험은 인간 환자 집단에서 SGN-CD19A 분자의 안전성에 대한 정보를 제공하려는 의도이다. 임상 시험은 또한 B-ALL을 치료하는데 있어서 SGN-CD19A 분자의 약물동력학 및 효능에 대한 데이터를 제공한다. 약물의 최고의 사용을 위해, 최적의 투여 요법이 처방한 의사에게 유용할 것이다. 본 발명은 이 및 다른 문제들을 해결한다.

### 발명의 내용

- [0010] 본 발명의 간단한 요약
- [0011] 본 개시물은 CD19-항체 약물 컨쥬게이트의 로딩 용량을 먼저 투여한 후 이어서, CD19-항체 약물 컨쥬게이트의 유지 용량을 투여함으로써 급성 림프구성 백혈병 (ALL)에 걸린 대상체를 치료하는 방법을 제공하는데, CD19-항체 약물 컨쥬게이트 (CD19-ADC)는 mcMMAF 분자에 컨쥬게이션된 인간화된 BU12 항체이며, 유지 용량은 3주마다 2.0 mg/kg 체중이다. 인간화된 hBU12 항체는 서열 번호:1의 경쇄 가변 영역 및 서열 번호:2의 중쇄 가변 영역을 가진다. 일부 구체예에서, 대상체는 높은 질병 부담을 가지며 CD19 ADC의 처리에 민감하다; 이러한 대상체에 대한 로딩 용량은 2.0 mg/kg 체중이고 3주 주기의 제1 일 및 제8 일에 투여된다. 로딩 용량은 단일 3주 주기로 투여될 수 있거나 또는 유지 용량이 시작되기 전에 2, 3 또는 4회의 로딩 용량이 투여될 수 있다. 2 mg/kg 유지 용량은 다회수 3주 주기 동안 3주 주기의 제1 일에 투여된다. 일부 구체예에서, 유지 용량은 1 내지 10회의 3주 주기 동안 제공된다. 추가의 구체예에서, 유지 용량은 10 내지 20회의 3주 주기 동안 제공된다. 바람직한 구체 예에서, CD19 ADC의 투여는 정맥 내 투여이다. 추가의 구체예에서, CD19 ADC 유지 용량은 아세포 상에서 CD19

수용체의 90% 점유율을 유지하는데 필요한 용량으로 투여된다.

[0012] 한 구체예에서, 본 개시물은 높은 질병 부담을 가지며 로딩 용량에 이어서 유지 용량을 사용하는 CD19 ADC의 처리에 둔감한, ALL에 걸린 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 대상체는 mcMMAF 분자에 컨쥬게이션된 인간화된 BU12 항체인 CD19-ADC의 5 mg/kg 로딩 용량이 처리되며, 이것은 3주 주기의 제1 일 및 제8 일에 투여된다. 로딩 용량은 단일 3주 주기로 투여될 수 있거나 또는 유지 용량이 시작되기 전에 2, 3 또는 4회의 로딩 용량이 투여될 수 있다. 유지 용량은 3 mg/kg이고 다회수 3주 주기 동안 3주 주기의 제1 일에 투여된다. 일부 구체예에서, 유지 용량은 1 내지 10회의 3주 주기 동안 제공된다. 추가의 구체예에서, 유지 용량은 10 내지 20회의 3주 주기 동안 제공된다. 바람직한 구체예에서, CD19 ADC의 투여는 정맥 내 투여이다. 추가의 구체예에서, CD19 ADC 유지 용량은 아세포 상에서 CD19 수용체의 90% 점유율을 유지하는데 필요한 용량으로 투여된다.

[0013] 한 구체예에서, 본 개시물은 고정된 용량의 CD19-항체 약물 컨쥬게이트를 투여함으로써 급성 림프구성 백혈병 (ALL)에 걸린 대상체를 치료하는 방법을 제공하는데, CD19-항체 약물 컨쥬게이트 (CD19-ADC)는 mcMMAF 분자에 컨쥬게이션된 인간화된 BU12 항체이고, 투여 강도는 약 1 mg/kg/주이다. 인간화된 hBU12 항체는 서열 번호:1의 경쇄 가변 영역 및 서열 번호:2의 중쇄 가변 영역을 가진다. 한 구체예에서, 고정된 용량은 1.6 mg/kg 체중이고 3주 주기의 제1 일 및 제7 일에 투여된다. 또 다른 구체예에서, 고정된 용량은 2.2 mg/kg 체중이고 2주마다 투여된다. 추가의 구체예에서, 고정된 용량은 3.0 mg/kg 체중이고 3주마다 투여된다. 일부 구체예에서, 고정된 용량은 1 내지 10회의 주기 동안 제공된다. 추가의 구체예에서, 고정된 용량은 10 내지 20회의 주기 동안 제공된다. 추가적인 구체예에서, 고정된 용량은 최대 50회의 주기 동안 투여된다. 바람직한 구체예에서, CD19 ADC의 투여는 정맥 내 투여이다. 추가의 구체예에서, CD19 ADC 유지 용량은 아세포 상에서 CD19 수용체의 90% 점유율을 유지하는데 필요한 용량으로 투여된다.

[0014] 정의

[0015] 용어 "CD19"는 인간 B 세포 상에서 발현되는 인간 단백질인, "분화 단백질 19의 클러스터(cluster)"를 말한다. 인간 CD19의 아미노산 서열이 공지되어 있고, 예를 들어, NCBI 참조 서열: NP\_001171569.1에서 개시된다.

[0016] 본원에서 사용된 바와 같이, "장애", 및 용어 "CD19-관련 장애" 및 "CD19-관련 질환"은, 본원에서 기술된 바와 같이, CD19-항체 약물 컨쥬게이트 (CD19-ADC), 예를 들어, SGN-CD19A의 처리로부터 이익을 얻는 어떠한 질병도 말할 수 있다. 이것은 포유동물이 문제의 장애에 취약하게 만드는 상기 생리학적 상태를 포함하는, 만성 및 급성 장애 또는 질환을 포함한다. 비-제한 예 또는 본원에서 치료되는 장애는 혈액성 악성 종양(hematological malignancies), 양성 및 악성 종양, 백혈병 및 악성 림프종(lymphoid malignancies), 뿐만 아니라 염증 장애, 혈관 형성 장애 및 면역학적 장애를 포함하는, CD19 발현 암을 포함한다. 장애의 구체적인 예는 하기 기술된다.

[0017] B-세포 계통 악성 종양으로도 불리는 B 세포 악성 종양은 본 발명의 방법에 의해 치료 가능하다. 용어 B 세포 악성 종양은 B 세포 계통의 세포로부터 유래된 어떠한 악성 종양도 포함한다.

[0018] 용어 "치료" 및 "치료법" 등은, 본원에서 사용된 바와 같이, 하나 이상의 증상의 경감 또는 완화, 질환 또는 장애의 진행의 퇴행, 둔화 또는 중단을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 어떠한 임상적으로 바람직한 또는 유익한 효과로 이어지는, 질환 또는 장애에 대한 치료 또는 억제 방안을 포함하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 치료는 임상적 또는 진단적 증상의 발병 이후 대상체에 항-CD19 항체 또는 다른 CD19 결합체의 투여에 의한 CD19-발현 장애의 임상적 또는 진단적 증상의 감소 또는 제거를 포함할 수 있다. 치료는 증상의 심각도, 증상의 횟수, 또는 재발 빈도의 감소로서 입증될 수 있다.

[0019] 언급될 때를 제외하고는, 용어 "대상체" 또는 "환자"는 교체 가능하게 사용되며 포유동물, 예를 들어, 인간 환자 및 비-인간 영장류, 뿐만 아니라 실험 동물, 예를 들어, 토끼, 개, 고양이, 래트, 마우스, 및 다른 동물들을 말한다. 따라서, 용어 "대상체" 또는 "환자"는 본원에서 사용된 바와 같이 본 발명의 CD19 결합체가 투여될 수 있는 어떠한 포유류 환자 또는 대상체도 의미한다. 바람직한 구체예에서, 용어 대상체 또는 환자는 인간 환자를 말하기 위해 사용된다. 본 발명의 대상체는, 예를 들어, B 세포 림프종을 포함하는 CD19 발현 암 또는, 비-호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 및 급성 림프구성 백혈병을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 B 세포 백혈병으로 진단된 이들을 포함한다. 특정 구체예에서, 대상체는 난치성 또는 재발성 CD19 발현 암에 걸려 있을 것이다.

[0020] 난치성 CD19 발현 암에 걸린 대상체는 치료법에 반응하지 않는 대상체이다, 즉, 대상체는 치료법에도 불구하고 계속해서 질환 진행을 겪고 있다.

[0021] 재발성 CD19 발현 암에 걸린 대상체는 한 시점에서 치료법에 반응하였지만, 반응 이후 질환이 재발 또는 추가로

진행되는 대상체이다.

[0022] 용어 "유효량"은 대상체에서 CD19-관련 장애의 발생을 억제하거나 또는 이것들의 하나 이상의 임상적 또는 진단적 증상을 개선하기에 충분한 CD19-ADC, 예를 들어, SGN-CD19A의 양을 말한다. 약제의 유효량은 본원에서 기술된 방법에 따르는 "유효한 요법"으로 투여된다. 용어 "유효한 요법"은 높은 CD19 점유율을 유지하기에 충분한 약제의 양 및 투약 빈도의 조합을 말하며, 이것은 CD19-관련 장애의 치료 또는 방지를 달성할 수도 있다. 바람직한 구체예에서, 유효한 요법은 주입 간격 중에 CD19-발현 세포 상에서 거의 전부의, 예를 들어, 90%보다 높은 CD19 점유율을 유지한다.

[0023] 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 본원에서 사용된 바와 같이 현명한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 다른 문제 또는 합병증 없이, 인간 및 동물의 조직과의 접촉에 적합한 상기 화합물, 재료, 조성물, 및/또는 투약 형태를 말한다. 용어 "약학적 호환성 성분"은 CD19-ADC, 예를 들어, SGN-CD19A와 함께 투여되는 약학적으로 허용 가능한 희석제, 보조제, 부형제, 또는 비히클(vehicle)을 말한다.

[0024] 용어 "약학적 호환성 성분"은 CD19-ADC, 예를 들어, SGN-CD19A와 함께 투여되는 약학적으로 허용 가능한 희석제, 보조제, 부형제, 또는 비히클을 말한다.

[0025] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 명시된 값에서 플러스 또는マイ너스 10%의 대략적인 범위를 나타낸다. 예를 들어, 표현 "약 20%"는 18-22%의 범위를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 약은 또한 정확한 양을 포함한다. 따라서 "약 20%"는 "약 20%" 및 또한 "20%"를 의미한다.

### 도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 SGN-CD19A의 구조를 제공한다. 인간화된 항체 hBU12는 mcMMAF 약물 링커에 컨쥬게이션된다.

도 2A 및 2B는 치료 주기 1의 백혈병 (도 2A) 및 림프종 (도 2B) 환자로부터 CD19-ADC의 평균 약물동력학적 프로파일을 제공한다. CD19-ADC의 용량이 환자에게 투여되었고 혈장 CD19-ADC 농도가 측정되었다. 시간이 흐름에 따라 각 용량 수준에서의 평균 혈장 CD19-ADC 농도가 도시되었다. 환자는 급성 림프구성 백혈병 (B-ALL) 또는 고도로 공격적인 림프종에 걸려 있었다. 환자는 주 1회 일정으로 표시된 용량의 CD19-ADC를 수령하였다.

도 3A-3D는 혈장 ADC 농도에 대한 모델 (도 3A), 아세포 상에서 미결합 CD19 평균 형광 강도 (MFI) (도 3B), 아세포 상에서 결합 ADC MFI (도 3C), 및 아세포에 대한 퍼센트 골수 (도 3D)에 의한 예측된 값과 관찰된 값의 비교에 적합한 모델의 진단법을 제공한다. 선형 회귀 곡선은 실선이고 통합선(unity line)은 파선이다.

도 4A-4D는 ALL 환자에 대한 개개의 맞춤 진단법의 사례 연구를 제공한다. 실제 값 및 예측된 값은 혈장 CD19-ADC 농도 (도 4A), 아세포 상에서 미결합 CD19 MFI (도 4B), 아세포에 대한 결합 CD19-ADC MFI (도 4C), 및 아세포와 골수의 퍼센트 (도 4D)에 대하여 제공된다.

도 5A 및 5B는 ALL의 CD19-ADC 처리의 고정된 투약 일정에 대한 모델에 의해 예측된 CD19 점유율을 제공한다. 모의 시나리오는 높은 베이스라인(baseline) CD19 발현 및 100% 골수 아세포 및 세포 과다(hypercellularity)를 포함하였다. 도 5A는 치료에 민감한 암에 대한 결과를 제공하는 한편, 도 5B는 치료에 덜 민감한 암에 대한 결과를 제공한다.

도 6A 및 6B는 ALL의 CD19-ADC 처리의 고정된 투약 일정에 대한 모델에 의해 예측된 CD19 점유율을 제공한다. 모의 시나리오는 높은 베이스라인 CD19 발현 및 10% 골수 아세포 및 아세포 과다를 포함하였다. 도 6A는 치료에 민감한 암에 대한 결과를 제공하는 한편, 도 6B는 치료에 덜 민감한 암에 대한 결과를 제공한다.

도 7A 및 7B는 ALL의 CD19-ADC 처리의 고정된 투약 일정에 대한 모델에 의해 예측된 CD19 점유율을 제공한다. 모의 시나리오는 낮은 베이스라인 CD19 발현 및 100% 골수 아세포 및 아세포 과다를 포함하였다. 도 7A는 치료에 민감한 암에 대한 결과를 제공하는 한편, 도 7B는 치료에 덜 민감한 암에 대한 결과를 제공한다.

도 8A 및 8B는 ALL의 치료를 위한 CD19-ADC의 더 빈번한 투약에 이은, CD19-ADC의 덜 빈번한 유지 투약에 대한 모델에 의해 예측된 CD19 점유율을 제공한다. 모의 시나리오는 높은 베이스라인 CD19 발현 및 100% 골수 아세포 및 세포 과다를 포함하였다. 처음 주기는 제1 일 및 제8 일에 주 1회 제공된 2 mg/kg이었고; 다양한 유지 용량이 3주마다 제공되었다. 도 8A는 치료에 민감한 암에 대한 결과를 제공하는 한편, 도 8B는 치료에 덜 민감한 암에 대한 결과를 제공한다.

도 9A 및 9B는 ALL의 치료를 위한 CD19-ADC의 로딩 용량에 이은, CD19-ADC의 유지 투약량에 대한 모델에 의해

예측된 CD19 점유율을 제공한다. 모의 시나리오는 높은 베이스라인 CD19 발현 및 100% 골수 아세포 및 세포 과다를 포함하였다. 로딩 용량은 5 mg/kg였고; 유지 용량은 다양하였다. 도 9A는 치료에 민감한 암에 대한 결과를 제공하는 한편, 도 9B는 치료에 덜 민감한 암에 대한 결과를 제공한다.

도 10A 및 10B는 ALL의 치료를 위한 CD19-ADC의 더 빈번한 투약에 이은, CD19-ADC의 덜 빈번한 유지 투약에 대한 모델에 의해 예측된 CD19 점유율을 제공한다. 모의 시나리오는 낮은 베이스라인 CD19 발현 및 100% 골수 아세포 및 세포 과다를 포함하였다. 처음 주기는 제1 일 및 제8 일에 주 1회 제공된 2 mg/kg이었고; 다양한 유지 용량이 3주마다 제공되었다. 도 10A는 치료에 민감한 암에 대한 결과를 제공하는 한편, 도 10B는 치료에 덜 민감한 암에 대한 결과를 제공한다.

도 11A 및 11B는 ALL의 치료를 위한 CD19-ADC의 로딩 용량에 이은, CD19-ADC의 유지 투약량에 대한 모델에 의해 예측된 CD19 점유율을 제공한다. 모의 시나리오는 낮은 베이스라인 CD19 발현 및 100% 골수 아세포 및 세포 과다를 포함하였다. 로딩 용량은 3주마다 5 mg/kg였고; 유지 용량은 다양하였다. 도 11A는 치료에 민감한 암에 대한 결과를 제공하는 한편, 도 11B는 치료에 덜 민감한 암에 대한 결과를 제공한다.

도 12는 모델 구조를 제공한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027]

상세한 설명

[0028]

본 발명은 급성 림프구성 백혈병 (ALL)으로 고통받고 있는 환자에게 SGN-CD19A 약물의 투여를 위한 최적화된 투약 일정을 제공한다. 초기 단계 임상 시험의 결과는 약물동력학 (PK) 및 액력학 (PD) 간의 복잡한 관계를 나타낸다는 것을 보여준다. 모델은 SGN-CD19A 클리어런스(clearance)와 ALL 종양 세포에 대한 그것의 효과의 관계를 설명하기 위해 생성되었다. 상기 모델을 사용하여, SGN-CD19A 주입 일정은 종양 세포의 세포독성을 최대화하고 환자에서 표적 독성을 최소화하도록 고안될 수 있다.

[0029]

SGN-CD19A는 인간화된 항체 hBU12에 약물-링커 중간물 말레이미도카프로일 모노메틸 아우리스타틴 F (mcMMAF)의 컨쥬게이션에 의해 생성된 항체 약물 컨쥬게이트 (ADC)이다 (도 1). 부착 지점은 사슬 간 이황화물의 환원에 의해 생성된 시스테인이다. SGN CD19A는 항체 분자 당 평균 4개의 약물을 가지고 있다.

[0030]

hBU12 항체를 만드는 방법은, 예를 들어, 미국 특허 번호 7,968,687에서 개시된다. hBU12의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 본원에서 서열 번호:1로서 제공된다. hBU12의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 본원에서 서열 번호:2로서 제공된다. hBU12는 IgG1 항체이고 가변 영역은 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역에 결합된다. 미국 특허 번호 7,968,687은 또한 mcMMAF의 합성 및 hBU12로의 컨쥬게이션 방법을 제공한다.

[0031]

그러므로, SGN-CD19A는 mcMMAF를 CD19-양성 세포에 전달하는 ADC이다. mcMMAF는 튜불린-결합 분자이다. SGN-CD19A는 세포 표면 상에서 그것들의 표적으로의 결합 및 차후의 내재화에 의해 시작된 작용의 제안된 다단계 메커니즘을 가진다. 식균작용 경로를 통한 SGN-CD19A의 세포 표면 결합, 내재화, 및 이동 후, 리소좀에서 hBU12의 단백질 가수분해는 cys-mcMMAF의 형태로 약물 링커의 시스테인 부가물을 방출하며, 이것은 튜불린 결합에 이용 가능해진다. 예를 들어, Doronina *et al.*, *Nat Biotechnol* 21:778-84 (2003) 및 Doronina *et al.*, *Bioconjug Chem* 17: 114-24 (2006) 참조. cys-mcMMAF 및 mcMMAF는 본원에서 교체 가능하게 사용된다. 튜불린에 방출된 약물의 결합은 세포의 미소관 네트워크를 봉괴시키며, 표적화된 세포에서 G2/M기 세포 주기 정지 및 아폽토시스의 차후 발생으로 이어진다.

[0032]

본원에서 기술된 모델은 급성 림프구성 백혈병 (ALL)의 치료를 위해 SGN-CD19A의 주입을 최적화하는데 사용된다. ALL은 또한 B-계통 급성 림프구성 백혈병 (B-ALL)으로도 공지되어 있으며 두 이름 모두 교체 가능하게 사용된다. ALL은 림프아세포 또는 미성숙 백혈구 세포의 비제어 성장을 특징으로 하는 백혈구 세포의 암이다. 림프아세포는 또한 본원에서 "아세포(blast)"로도 불린다. 아세포는 전형적으로 골수에서 성장하고 정상 혈구를 밀어낸다. 아세포는 혈액에서도 볼 수 있지만, 전형적으로 실시된 진단은 골수 생검의 리뷰이다.

[0033]

SGN-CD19A의 투여 후 환자의 PK 및 PD 값에 기초하여, 관찰된 PK 및 PD 데이터를 기술하고, 차후에 CD19 점유율에 기초한 SGN-CD19A의 최적의 투약량을 결정하기 위한 모델이 생성되었다. 예를 들어, 도 12 참조. 상기 모델에 따르면, SGN-CD19A는 먼저 정맥 내 투입을 통해 중심 구획(central compartment)에 투여된다. 중심 구획은 혈장, 골수, 및 신속하게 관류된 조직을 포함한다. 이어서 SGN-CD19A는 "CL"의 속도로 중심 구획으로부터 제거되고 또한, 선형 역학을 통해, 더 느리게 관류된 조직, 말초 구획으로, 및 이것들로부터 확산될 수도 있다. 중심 구획에서 SGN-CD19A는 암 세포, 예를 들어, 백혈병 또는 림프종 세포 상에서 발현된 CD19에 결합하여 CD19-

SGN-CD19A 복합체를 형성한다. 복합체는 암 세포로 내재화되며, SGN-CD19A의 이화작용 후 세포독소, cys-mcMMAF가 방출된다. 세포 내 cys-mcMMAF는 농도-의존적 방식으로 암 세포 성장 정지 및 세포사를 유발한다. 대부분의 백혈병 아세포는 골수에 있고 곰퍼츠 성장 법칙(Gompertz growth law)에 의해 지배되는 속도로 복제되는 것으로 추정되며, 낮은 질병 부담에서 더 빠르고 질병 부담이 증가할 수록 더 느려진다. 또한 주어진 환자의 모든 백혈병 아세포는 같은 CD19 발현 수준을 가지고 환자의 총 CD19는 어떤 주어진 시간에서의 세포 발현 수준 및 질병 부담에 의해 결정되는 것으로 추정된다.

[0034] 일부 추정은 상기 모델을 기반으로 한다. 먼저, 조직에 결합되지 않은 SGN-CD19A (약물)의 분포 역학은 선형이고 구획 간 속도 상수로 기술될 수도 있다. 두 번째로, SGN-CD19A는 매우 특이적이며 CD19 이외의 표적에 결합하지 않는다. 세 번째, 약물-CD19 결합은 중심 구획에서만 일어나고 말초 (조직) 구획에서는 일어나지 않는다. 네 번째, 약물-CD19 결합은 신속한 과정이며 단순한 1 대 1 약물-표적 복합체를 초래한다. 다섯 번째, CD19 단백질에 SGN-CD19A의 결합은 약물-CD19 복합체의 내재화 및 분해를 초래하며, 이것은 소분자 세포독소 (cys-mcMMAF)의 방출을 초래한다. 여섯 번째, CD19 합성 및 분해 속도는 주어진 환자의 모든 아세포에서 일정하고 치료에 영향을 받지 않는다. 일곱 번째, 대부분의 아세포는 골수 공간에 있다.

[0035] 모델 구조는 도 12에서 나타난다.

[0036] SGN-CD19A는 환자를 위해 멀균 약학적으로 허용 가능한 부형제로 제형화된 다음 환자에게 투여된다. 전형적으로, 투여는 정맥 내 방법에 의한 것이다. SGN-CD19A에 바람직한 약학적으로 허용 가능한 제형은 10 mM 인산 칼륨, pH 6.0, 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, 및 60 mg/ml 수크로스 중 15 mg/ml이다.

[0037] 본 발명의 방법은 ALL의 치료를 위해 SGN-CD19A의 최적화된 주입 일정을 제공한다. 최적의 용량 및 일정은 많은 환자 질환 특성, 예를 들어, 질병 부담 및 CD19 발현 수준에 기초하여 결정되었다. 이 모델에서 높은 질병 부담은 골수 생검 또는 흡인물에서 평가된 바와 같이, 밀집된 (100% 대체됨), 과세포성 골수로서 정의되었다. 낮은 질병 부담은 골수 생검 또는 흡인물에서 평가된 바와 같이 아세포로 대체된 골수의 10%로서 정의되었다. 높은 CD19 발현은 베이스라인에서 45의 CD19 MFI로서 정의되었고 낮은 발현은 베이스라인에서 4.5였다. 또 다른 관련된 특성은 항-CD19 처리, 예를 들어, SGN-CD19A에 대한 민감도 (약물 효과에 대하여 0.00019의 계수) 또는 민감도의 결핍 (0.00006의 계수)이다.

[0038] SGN-CD19A는 고정된 용량 일정으로 ALL 환자에게 투여될 수 있다. 고정된 용량 일정은 시간이 흐르는 동안 변화가 없는 일정이다. 고정된 용량 일정으로 SGN-CD19A 투여를 위해서, 용량 강도, 즉, 단위 시간 당 단위 환자 중량 당 SGN-CD19A의 양을 유지하는 것이 중요하다. 이 용량 강도는 그들의 질병 부담 또는 치료에 대한 민감도에 상관없이 환자에게 이로울 것이다. 따라서, SGN-CD19A의 허용 가능한 고정된 용량은 3주 주기의 제1 일 및 제8 일에 주어진 1.6 mg/kg, 2주마다 2.2 mg/kg, 또는 3주마다 3.0 mg/kg을 포함한다.

[0039] SGN-CD19A는 또한 더 높은 로딩 용량 및/또는 더 빈번한 로딩 용량에 이어서 더 낮은 및/또는 덜 빈번한 유지 용량을 사용하여 ALL 환자에게 투여될 수 있다. 전형적으로, 로딩 용량은 유지 용량보다 더 높다. 높은 질병 부담을 가지고 치료에 민감한 환자에 대하여, 3주마다 제공된 2 mg/kg은 3주 주기의 제1 및 제8 일에 주어진 2 mg/kg의 한 주기 이후 허용 가능한 유지 용량이다. 전형적으로 더 빈번한 주입의 로딩 용량의 단일 주기가 주어지지만, 필요에 따라, 유지 용량 일정으로 스위칭 전에 질병 부담을 감소시키고 차도를 유발하기 위해 더 많은 것이 투여될 수 있다. 따라서, 1, 2, 3 또는 4회의 로딩 용량이 유지 용량을 시작하기 전에 제공될 수 있다. 유지 용량은, 예를 들어, 2-20회의 3주 주기 동안, 2 mg/kg 용량 수준으로 제공된다.

[0040] 높은 질병 부담을 가지고 치료에 덜 민감한 환자에 대하여, 3주마다 주어진 3 mg/kg은 3주마다 주어진 5 mg/kg의 로딩 용량 이후 허용 가능한 유지 용량이다. 전형적으로 단일 로딩 용량이 제공되지만, 필요에 따라, 질병 부담을 감소시키고 차도를 유발하기 이해 더 많은 것이 투여될 수 있다. 일부 환자에 대하여, 다행히 로딩 용량, 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4회의 로딩 용량이 유지 용량을 시작하기 전에 제공될 수 있다. 유지 용량은, 예를 들어, 2-20회의 3주 주기 동안, 3 mg/kg 용량 수준으로 제공된다.

[0041] 실시예

[0042] 하기 실시예는 청구된 발명을 제한하려는 것이 아니라, 예시하기 위해 제안된다.

[0043] 실시예 1: 반 기계적 PK/PD 모델 기반의 ALL 치료용 SGN-CD19A 주입 모델

[0044] 방법

## [0045] 임상 시험

SGN-CD19A를 주 1회 일정으로 (21일 주기의 처음 2주 동안 제1 및 제8 일에) 정맥 내로 (IV) 투여하였다. 용량 수준을 증가시켰다. 성인 환자를 처음에는 2의 코호트(cohort)에 등록하여, 용량 수준 1로 시작하였다. 처음 6 명의 환자에 대하여, 독성 정보 제한 전체 용량을 다음 환자 코호트가 등록되기 전에 이용 가능하였다. 처음 6 명의 환자 이후, 3명의 환자를 DLT 기간에 따로따로 등록할 수 있다. 1명의 환자가 DLT 기간을 끝내면, 또 다른 환자를 등록할 수 있다. 안전성의 추정치를 지속적 재평가 모델로 결정하였고, 알고리즘은 환자를 용량 수준으로 할당하였다. 용량 수준은 표 1에서 나타난다.

표 1

## 용량 증가 일정

용량 수준	일정 A: 주 1회 용량 (mg/kg)	일정 B: Q3 주 용량 (mg/kg)
1	0.3	0.5
2	0.6	1
3	1	2
4	1.3	3
5	1.6	4
6	2	5
7	2.3	6
8	3	-
9	3.8	-
10	4.5	-

## [0048] PK 및 PD 측정

혈장 SGN-CD19A 수준 - SGN-CD19A를 21일 주기의 제1 및 제8 일에 표시된 용량 수준으로 투여하였다. 혈액을 PK 및 PD 측정을 위해 예정 시간에 환자로부터 뽑아냈다 (표 2). 혈장 SGN-CD19A의 농도를 효소 결합 면역 흡착 검정 (ELISA)을 사용하여 결정하였다. 간략히 말하면, 항체-약물 컨쥬케이트의 MMAF 부분에 특이적인 단클론성 항체를 사용하여 혈장으로부터 SGN-CD19A 항체를 캡쳐하였다. 결합된 SGN-CD19A를 비오틴 컨쥬케이션된 항-ID19A 검출 항체로 검출한 후 이어서, 스트렙타비딘에 컨쥬케이션된 폴리머 홀스래디쉬 퍼옥시다제 (폴리 HRP-SA)를 첨가하였다. 검출을 위해서 TMB (3,3',5,5' 테트라메틸벤지딘)를 사용하였으며 이것은 무색 TMB에서 착색된 TMB 유도체로 전환된다.

[0050] 아세포 상의 미결합 CD19 수용체 단백질 - 아세포를 냉동 보존된 환자 혈액에서 분리하였고 라벨링된 hBU12 항체 (hBU12-AF488)와 함께 배양하였다. 배양 후 세포를 평균 형광 강도 (MFI)로 표현된 그것의 형광 강도에 대하여 유동 세포 분석법으로 검정하였다.

[0051] 아세포에 결합된 SGN-CD19A - 아세포를 환자 혈액으로부터 분리하였고 MMAF에 특이적인 라벨링된 항체 (SG15.22-AF647)와 함께 배양하였다. 결합되지 않은 라벨링된 항체를 제거하기 위해서 세척한 후, 세포를 MFI로 표현된 그것의 형광 강도에 대하여 유동 세포 분석법으로 검정하였다.

표 2

## PK/PD 샘플 수거 시점

주기	연구 일	시간	창	상대 시간	성인 PK	소아 PK	PD
1 <sup>c</sup>	제 1 일	사전 투여	24 시간 내	투입 시작	x	x	x
		투입 종료	15 분 내	투입 종료	x	x	x
		2 시간	+/- 15 분	투입 종료	x	x	
		4 시간	+/- 15 분	투입 종료	x	x	
		8 시간	+/- 15 분	투입 종료	x	x	x
	제 2 일	24 시간	+/- 4 시간	투입 시작	x	x	
		72 시간	+/- 4 시간	투입 시작	x	x	x
		시전 투여	4 시간 내	투입 시작	x	x	x
		투입 종료	15 분 내	투입 종료	x	x	
		2 시간	+/- 15 분	투입 종료	x	x	
2 및 4	제 8 일	4 시간	+/- 15 분	투입 종료	x	x	
		8 시간	+/- 15 분	투입 종료	x	x	
		24 시간	+/- 4 시간	투입 시작	x	x	
		72 시간	+/- 4 시간	투입 시작	x	x	
		168 시간	+/- 24 시간	투입 시작	x	x	
	제 9 일 <sup>a</sup>	336 시간	+/- 24 시간	투입 시작	x	x	x
		사전 투여	4 시간 내	투입 시작	x	x	x
		투입 종료	15 분 내	투입 종료	x	x	
		2 시간	+/- 15 분	투입 종료	x	x	
		4 시간	+/- 15 분	투입 종료	x	x	
주기 3 및 모든 다른 주기	제 8 일	8 시간	+/- 15 분	투입 종료	x	x	
		24 시간	+/- 4 시간	투입 시작	x	x	
		72 시간	+/- 4 시간	투입 시작	x	x	x <sup>b</sup>
		168 시간	+/- 24 시간	투입 시작	x	x	
		336 시간	+/- 24 시간	투입 시작	x	x	
	제 1 일	EOT			x	x	x
		사전 투여	4 시간 내	투입 시작	x	x	x
		투입 종료	15 분 내	투입 종료	x	x	
		2 시간	+/- 15 분	투입 종료	x	x	
		4 시간	+/- 15 분	투입 종료	x	x	

<sup>a</sup> 제 22 일에 치료를 계속하지 않거나 다음 주기를 시작하지 않은 환자에 대해서만 얻어진 샘플.<sup>b</sup> 단지 주기 2 만.

◦ 이 일정은 재치료 주기 1을 따라야 한다.

[0052]

## 질병 부담의 측정

[0054]

환자 질환을 표시된 시간에 골수 흡입 및/또는 생검에 의해 모니터링하였다. 병리학자들은 환자의 골수 슬라이드를 재검토하였고 악성 아세포인 골수 세포의 퍼센트, 뿐만 아니라 세포에 의해 흡수된 골수 내 공간의 총량 (세포충실성)에 대하여 평가하였다. 질병 부담은 악성 아세포로 대체된 골수의 세포충실성 및 퍼센트의 산물이었다.

[0055]

## 결과

[0056]

## ALL 및 림프종의 PK

[0057]

SGN-CD19A를 21일 주기의 제1 및 제8 일에 최대 2.0 mg/kg의 수준으로 ALL 환자에게 투여하였다. SGN-CD19A의 혈장 수준을 프로토콜-한정된 일정에 의해 측정하였다 (표 2). 결과는 도 2A에서 나타난다. iv 투입 후, 혈장 SGN-CD19A의 수준은 일반적으로 투입의 종료시 Cmax에 도달하였고 다중지수 방식으로 감소하였다. PK 프로파일은 더 낮은 용량 수준에서 SGN-CD19A 혈장 농도의 더 신속한 하락을 나타냈으며, 비-선형 PK를 나타낸다. 이에 반해서, SGN-CD19A가 림프종 환자에게 투여되었을 때, PK 프로파일은 다른 용량 수준 사이에서 유사하며, 도 2B에서 나타난 바와 같다.

[0058]

## 반-기계적 통합 PK-PD 모델

[0059]

반-기계적 통합 PK-PD 모델을 재발성 또는 난치성 B 세포 백혈병 또는 고도로 공격적인 B-세포 림프종 (CT.gov

NCT01786096)에 걸린 성인 및 소아 환자에서 SGN-CD19A의 작용 메커니즘 및 지속적 초기임상1상시험(first-in-human) 용량 증가 연구의 임상적 PK 및 PD 데이터에 기초하여 개발하였다. 혈장 SGN-CD19A ADC 농도-시간 프로파일을 선형 및 비선형 클리어런스 경로 둘 다를 가진 2-구획 PK 모델에 의해 기술하였다. 비선형 클리어런스를 세포막 CD19로의 결합 및 복합체의 내재화를 통한 표적-매개 배치로서 모델링하였다. 감소된 골수 질병 부담의 형태의 항-종양 효과를 내재화된 cys-mcMMAF 농도에 의해 구동된 세포-살해 PK-PD 모델을 사용하여 모델링하였다. PK 및 PD 데이터 둘 다를 NONMEM® 버전 7.1.2를 사용하여 동시에 끼워 넣었다. 낮은 투여 수준에서, SGN-CD19A는 2상 PK 곡선을 나타냈으며, 약물의 신속한 클리어런스를 나타낸다. SGN-CD19A의 용량이 증가함에 따라 PK 곡선은 단상성이 되며 더 느린 약물 클리어런스를 나타낸다. SGN-CD19A 클리어런스는 두 가지 메커니즘을 통해 발생하였다: 전신 이화작용을 통한 클리어런스 및 종양 세포에 의한 흡수를 통한 클리어런스. 시간이 흐름에 따라 SGN-CD19A는 ALL 종양 세포에 의해 흡수되었으며, 종양 세포를 살해하고 종양 부담을 감소시킨다. 따라서, 시간이 흐름에 따라, 종양 흡수를 통한 클리어런스의 속도가 감소하였고 종양 세포를 죽이는데 더 적은 SGN-CD19A가 필요하였다.

#### [0060] 모델 진단법

모델 적합도를 결정하기 위해서, 모델-예측된 값을 환자 샘플에서 관찰된 값과 비교하였다. 결과는 도 3A-3D에서 나타난다. 도 3A에서 관찰된 혈장 SGN-CD19A 농도를 모델에서 예측된 값에 대하여 플로팅하였다. 선형 회귀 분석을 수행하였고 통합선과 비교하였다. 도 3B에서 아세포 상에서 관찰된 미결합 CD19 MFI의 수준을 모델에서 예측된 값에 대하여 플로팅하였다. 선형 회귀 분석을 수행하였고 통합선과 비교하였다. 도 3C에서 아세포에 결합된 SGN-CD19A에 대하여 관찰된 MAFI의 수준을 모델에서 예측된 값에 대하여 플로팅하였다. 선형 회귀 분석을 수행하였고 통합선과 비교하였다. 도 3D에서 골수에서 관찰된 퍼센트 아세포의 수준을 모델에서 예측된 값에 대하여 플로팅하였다. 선형 회귀 분석을 수행하였고 통합선과 비교하였다. 모든 비교에 대하여, 선형 회귀 및 통합선은 거의 동일하였으며, 관찰된 값과 예측된 값은 유사하고 모델은 관찰된 데이터를 잘 설명한다는 것을 나타낸다.

도 4A-4D는 일정 기간 동안 단일 ALL 환자에 대한 관찰된 값 및 예측된 값을 나타낸다. 모든 그래프에서, 0.3 mg/kg SGN-CD19A를 주기 1-4의 제1 및 제8 일에 투여하였고; 1.0 mg/kg SGN-CD19A를 주기 5-8의 제1 및 제8 일에 투여하였고; 1.3 mg/kg을 주기 9의 제1 및 제8 일에 투여하였다. 도 4A에서 관찰된 혈장 SGN-CD19A (ADC) 농도를 시간에 대하여 플로팅한 다음 모델에서 예측된 값과 중첩시켰다. 도 4B에서 아세포에서 관찰된 미결합 CD19 MFI의 수준을 시간에 대하여 플로팅한 다음 모델에서 예측된 값과 중첩시켰다. 도 4C에서 아세포에 결합된 SGN-CD19A에 대하여 관찰된 MFI의 수준을 시간에 대하여 플로팅한 다음 모델에서 예측된 값과 중첩시켰다. 도 4D에서 골수에서 관찰된 퍼센트 아세포의 수준을 시간에 대하여 플로팅한 다음 모델에서 예측된 값과 중첩시켰다. 이 모든 비교에 대하여, 모델에 의해 예측된 패턴은 환자 샘플에서 관찰된 값과 일치하였다.

#### [0063] 모델 기반 CD19 점유율의 시뮬레이션(simulation)

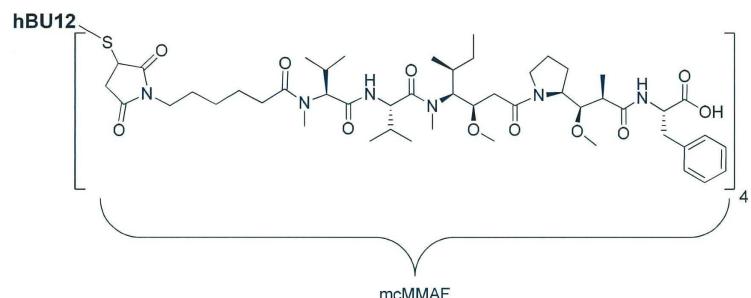
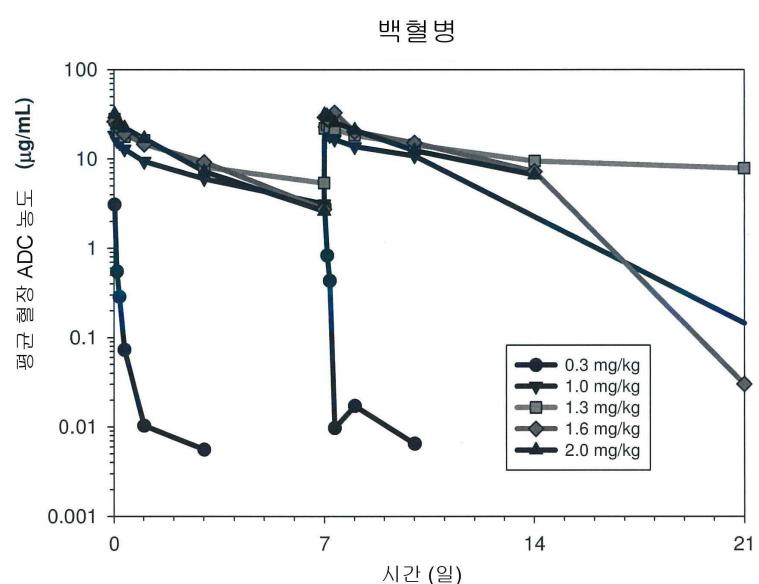
모델 시뮬레이션을 더 빈번한 용량 또는 로딩 용량 요법에 이은 유지 투여 요법을 포함하는 대체 용량 및 일정에 대하여, 및 다른 베이스라인 질환 특성을 가진 ALL 환자에 대하여 실시하였다.

제1 시뮬레이션은 골수에서 높은 베이스라인 CD19 발현 및 100% 골수 아세포 및 세포 과다를 가진 ALL 환자에 대한 것이었다. SGN-CD19A를 고정된 투약 일정으로 투여하였다: 21일 주기의 제1 및 제8 일에 1.6 mg/kg; 2주마다 2.2 mg/kg; 또는 3주마다 3 mg/kg. 모델을 SGN-CD19A에 결합된 아세포 상에서 CD19의 퍼센트 (CD19 점유율)를 예측하는데 사용하였다. 높은 표적 포화도는 아세포 상에서 CD19 단백질의 90%가 점유된 경우에 발생하는 것으로 가정하였다. 도 5A는 치료에 민감한 암에 대한 결과를 제공하는 한편, 도 5B는 치료에 둔감한 암에 대한 결과를 제공한다. 시뮬레이션 결과는, ~1 mg/kg/주의 용량 강도에서, 모든 주입 일정이 주기 1 이후 SGN-CD19A에 의한 높은 및 비슷한 표적 점유율을 달성하는 것으로 나타난다는 것을 제안한다; 하지만, 표적 포화도는 주기 1에서 더 낮은 수준으로 내려갈 수 있다.

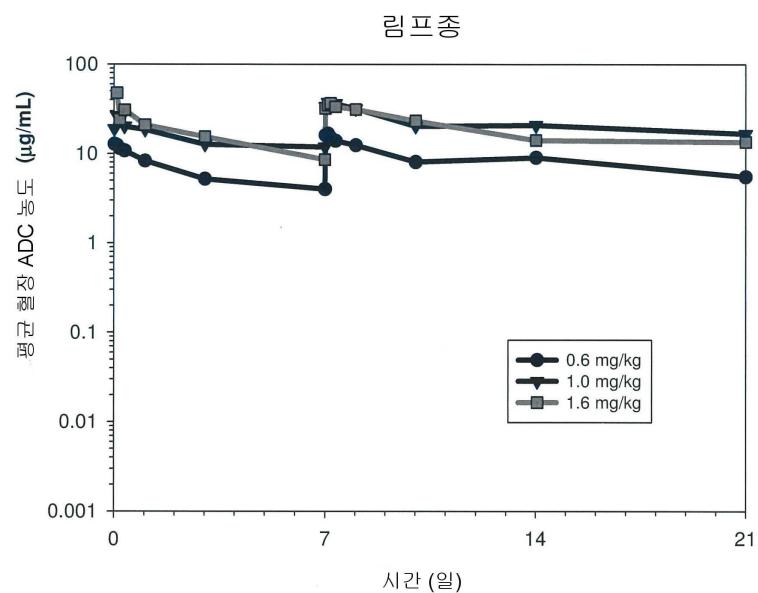
시뮬레이션을 높은 베이스라인 CD19 발현 및 10% 골수 아세포 및 세포 과다를 가진 ALL 환자에 대하여 실행하였다. SGN-CD19A를 고정된 투약 일정으로 투여하였다: 21일 주기의 제1 및 제7 일에 1.6 mg/kg; 2주마다 2.2 mg/kg; 또는 3주마다 3 mg/kg. 모델을 SGN-CD19A에 결합된 아세포 상에서 CD19의 퍼센트 (CD19 점유율)를 예측하는데 사용하였다. 높은 표적 포화도는 아세포 상에서 CD19 단백질의 90%가 점유된 경우에 발생하는 것으로 가정하였다. 도 6A는 치료에 민감한 암에 대한 결과를 제공하는 한편, 도 6B는 치료에 둔감한 암에 대한 결과를 제공한다. 시뮬레이션 결과는, ~1 mg/kg/주의 용량 강도에서, 모든 주입 일정이 SGN-CD19A에 의한 높은 및 비슷한 표적 점유율을 달성하는 것으로 나타난다는 것을 제안한다.

- [0067] 시뮬레이션을 낮은 베이스라인 CD19 발현 및 100% 골수 아세포 및 세포 과다를 가진 ALL 환자에 대하여 실행하였다. 상기와 같이, SGN-CD19A를 고정된 투약 일정으로 투여하였다: 21일 주기의 제1 및 제7 일에 1.6 mg/kg; 2주마다 2.2 mg/kg; 또는 3주마다 3 mg/kg. 모델을 SGN-CD19A에 결합된 아세포 상에서 CD19의 퍼센트 (CD19 점유율)를 예측하는데 사용하였다. 높은 표적 포화도는 아세포 상에서 CD19 단백질의 90%가 점유된 경우에 발생하는 것으로 가정하였다. 도 7A는 치료에 민감한 암에 대한 결과를 제공하는 한편, 도 7B는 치료에 둔감한 암에 대한 결과를 제공한다. 시뮬레이션 결과는, ~1 mg/kg/주의 용량 강도에서, 모든 주입 일정이 SGN-CD19A에 의한 높은 및 비슷한 표적 점유율을 달성하는 것으로 나타난다는 것을 제안한다.
- [0068] 나머지 시뮬레이션은 SGN-CD19A의 더 빈번한 용량 또는 로딩 용량에 이어서 덜 빈번하고 및/또는 더 낮은 유지 용량을 테스트하였다. 시뮬레이션을 높은 베이스라인 CD19 발현 및 100% 골수 아세포 및 세포 과다를 가진 ALL 환자에 대하여 실행하였다. 용량 시나리오는 전체 테스트 기간 동안 21일 주기의 제1 및 제8 일에 주어진 2 mg/kg 용량을 사용하였다. 다른 용량은 21일 주기의 제1 및 제8 일에 주어진 2 mg/kg으로 시작하여, 3주마다 주어진 2, 1 또는 0.5 mg/kg으로 이어졌다. 도 8A는 치료에 민감한 암에 대한 결과를 제공하는 한편, 도 8B는 치료에 덜 민감한 암에 대한 결과를 제공한다. 시뮬레이션 결과는, 3주마다 제공될 때, 2 mg/kg의 용량이 민감한 질환에 대한 유지 중에 SGN-CD19A에 의한 높은 CD19 점유율을 달성하는데 필요한 한편 덜 민감한 질환에 대해서는 2 mg/kg보다 많은 것이 필요한 것으로 제안한다.
- [0069] 로딩 용량 시뮬레이션을 높은 베이스라인 CD19 발현 및 100% 골수 아세포 및 세포 과다를 가진 ALL 환자에 대하여 실행하였다. 이 로딩 용량 시나리오는 전체 테스트 기간 동안 21일 주기의 제1 일에 제공된 5 mg/kg을 사용하였다. 다른 용량은 21일 주기의 제1 일에 제공된 5 mg/kg으로 시작한 후 이어서 3주마다 3, 2, 또는 1 mg/kg이 제공되었다. 도 9A는 치료에 민감한 암에 대한 결과를 제공하는 한편, 도 9B는 치료에 덜 민감한 암에 대한 결과를 제공한다. 시뮬레이션 결과는, 3주마다 제공될 때, 2 mg/kg의 용량이 민감한 질환에 대한 유지 중에 SGN-CD19A에 의한 높은 CD19 점유율을 달성하는데 필요한 한편 덜 민감한 질환에 대해서는 3 mg/kg이 필요한 것으로 제안한다.
- [0070] 로딩 용량 시뮬레이션을 낮은 베이스라인 CD19 발현 및 아세포 과다와 함께 100% 골수 아세포를 가진 ALL 환자에 대하여 실행하였다. 이 용량 시나리오는 전체 테스트 기간 동안 21일 주기의 제1 및 제8 일에 제공된 2 mg/kg을 사용하였다. 다른 용량은 21일 주기의 제1 및 제8 일에 제공된 2 mg/kg으로 시작한 후 이어서 3주마다 2, 1 또는 0.5 mg/kg이 제공되었다. 도 10A는 치료에 민감한 암에 대한 결과를 제공하는 한편, 도 10B는 치료에 덜 민감한 암에 대한 결과를 제공한다. 시뮬레이션 결과는, 3주마다 제공될 때, 2 mg/kg의 용량이 민감한 및 덜 민감한 질환에 대한 유지 중에 SGN-CD19A에 의한 높은 CD19 점유율을 달성하는데 필요한 것으로 제안한다.
- [0071] 로딩 용량 시뮬레이션을 낮은 베이스라인 CD19 발현 및 아세포 과다와 함께 100% 골수 아세포를 가진 ALL 환자에 대하여 실행하였다. 이 용량 시나리오는 전체 테스트 기간 동안 21일 주기의 제1 일에 제공된 5 mg/kg을 사용하였다. 다른 용량은 21일 주기의 제1 일에 제공된 5 mg/kg으로 시작한 후 이어서 3주마다 4, 2 또는 1 mg/kg이 제공되었다. 도 11A는 치료에 민감한 암에 대한 결과를 제공하는 한편, 도 11B는 치료에 덜 민감한 암에 대한 결과를 제공한다. 시뮬레이션 결과는, 3주마다 제공될 때, 2 mg/kg의 용량이 민감한 및 덜 민감한 질환에 대한 유지 중에 SGN-CD19A에 의한 높은 CD19 점유율을 달성하는데 필요한 것으로 제안한다.
- [0072] 본원에서 기술된 실시예 및 구체예는 단지 예시의 목적을 위한 것이며 이에 비추어 볼 때 다양한 변형 또는 변화가 당업자에게 제안되고 본 출원의 사상 및 범위 및 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되어야 하는 것으로 생각된다. 본원에서 인용된 모든 공보, 특허, 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0073] 약식 서열 목록
- [0074] hBU12 경쇄 가변 영역
- [0075] 서열 번호:1
- [0076] eivltqspatlslspgeratlsctsasssvsymhwyqqkpgqaprlliydtsklasgiparfsgsgsgtdftltisslepedvavyycfqgsvpftfgqgtnleikr
- [0077] hBU12 중쇄 가변 영역
- [0078] 서열 번호:2
- [0079] qvqlqesgpglvkpsqtlsltctvsggsistsgmgvgwirqhpgkglewighiwwdddckrynpalksrvtisvdt sknqfslk lssvtaadt avyycarmel

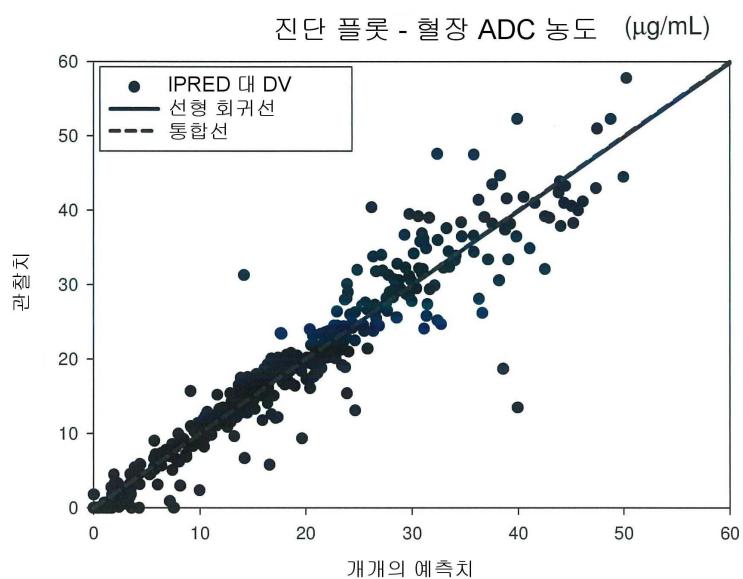
wsyyfdywgqgtlvtvss

**도면****도면1****도면2a**

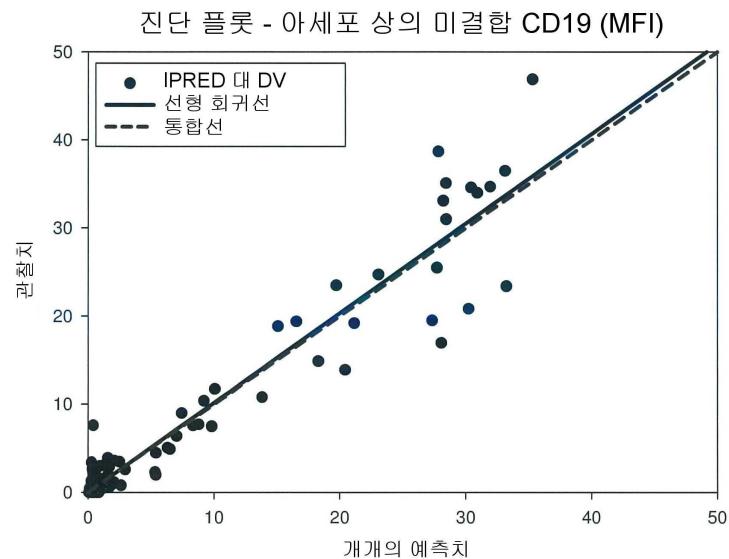
## 도면2b



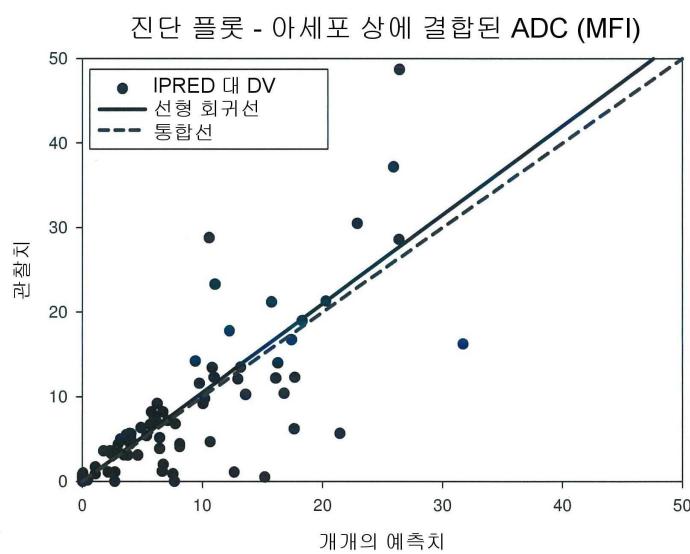
## 도면3a



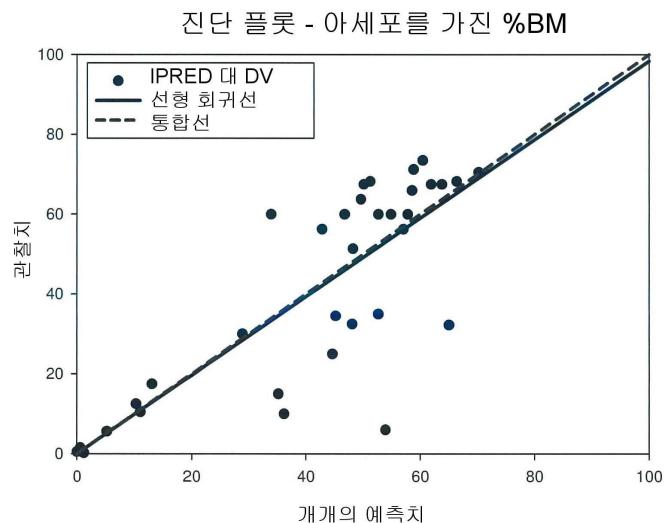
## 도면3b



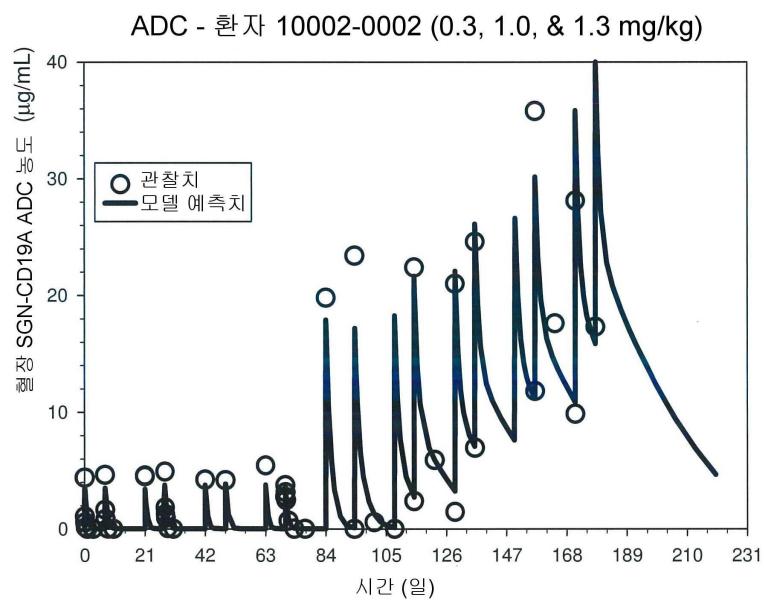
## 도면3c



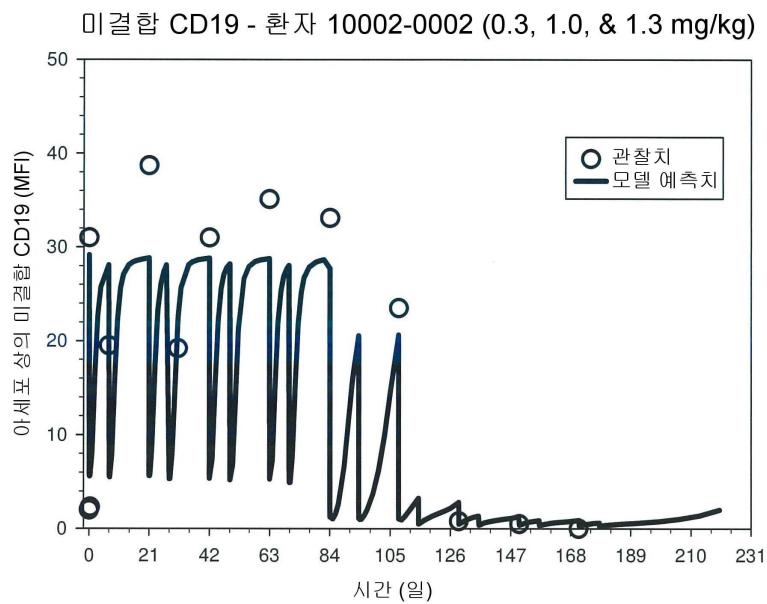
## 도면3d



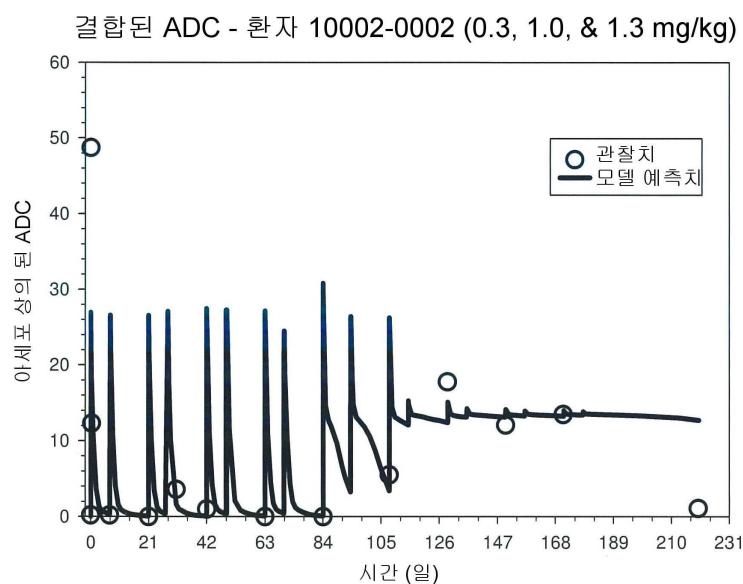
## 도면4a



## 도면4b

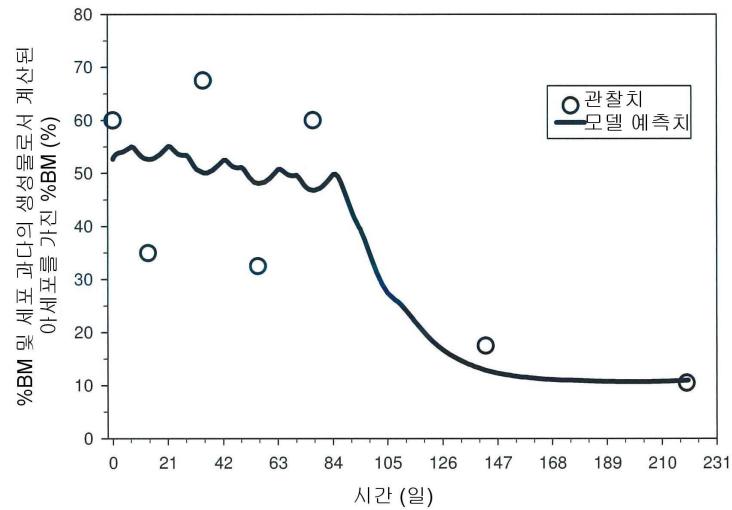


## 도면4c

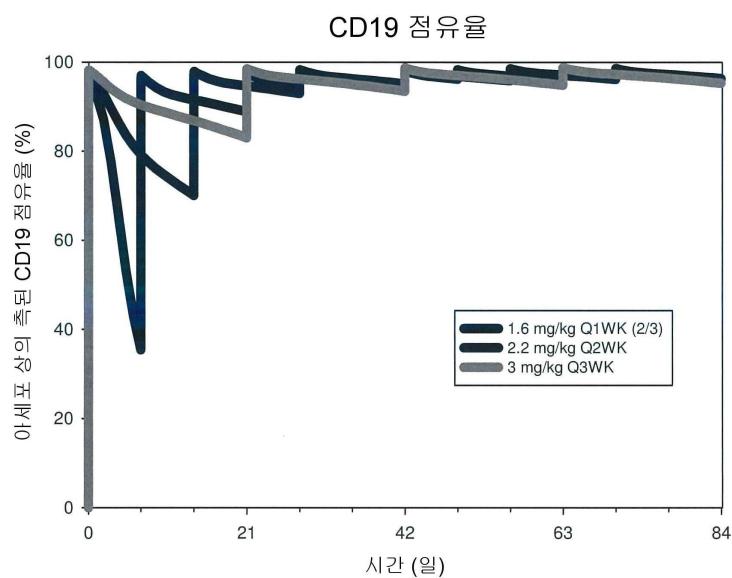


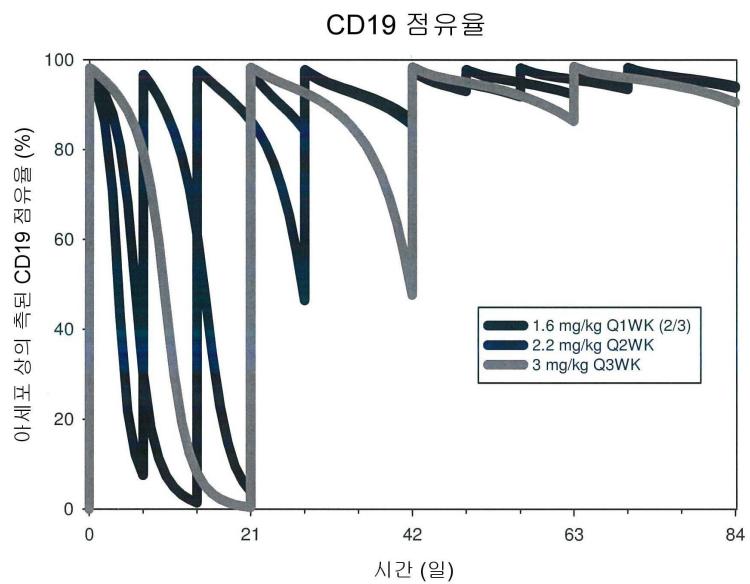
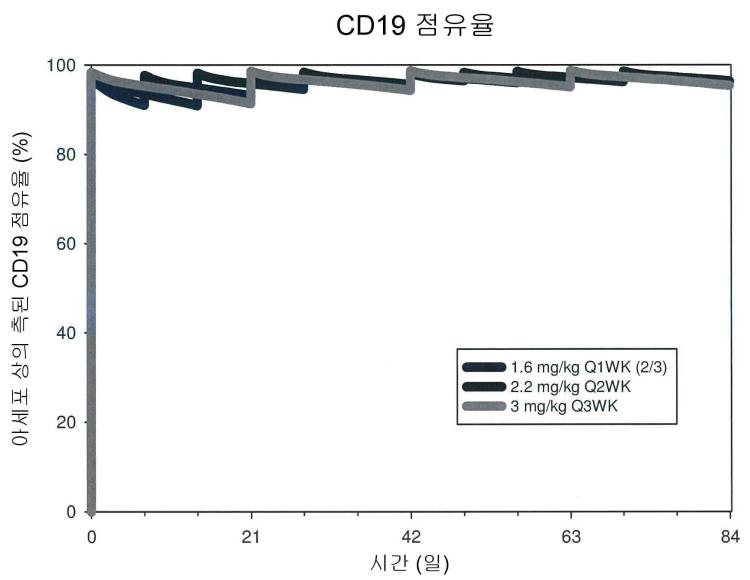
## 도면4d

아세포를 가진 %BM - 환자 10002-0002 (0.3, 1.0, &amp; 1.3 mg/kg)

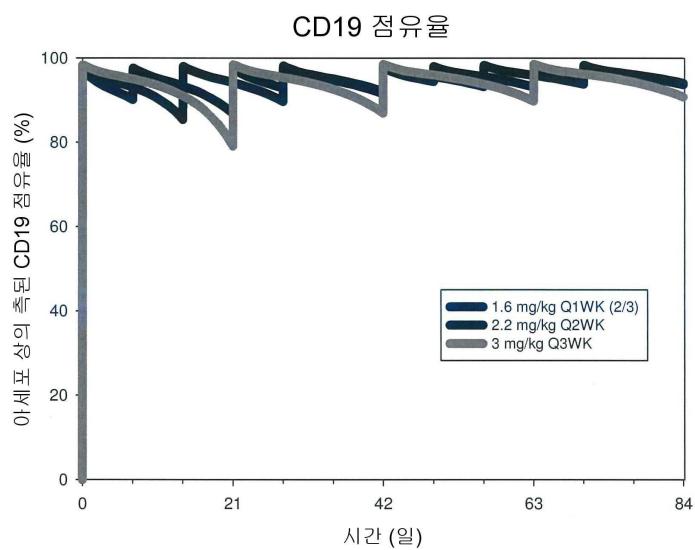


## 도면5a

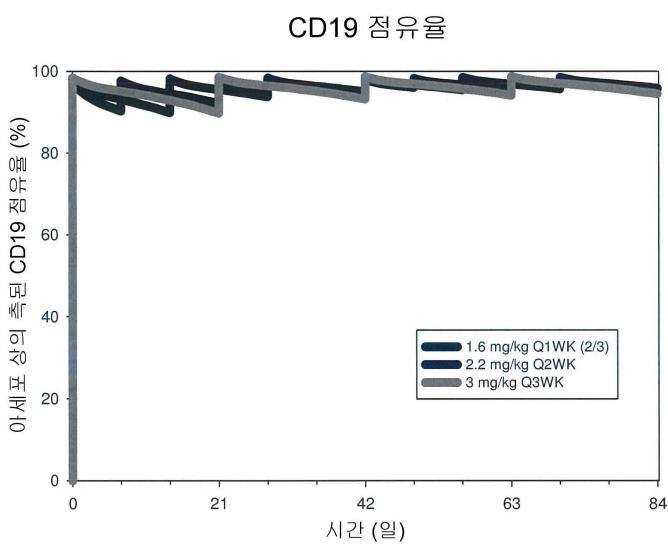


**도면5b****도면6a**

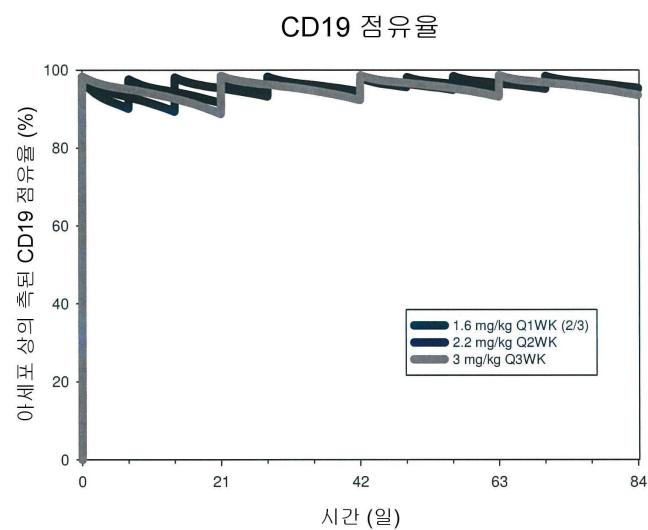
## 도면6b



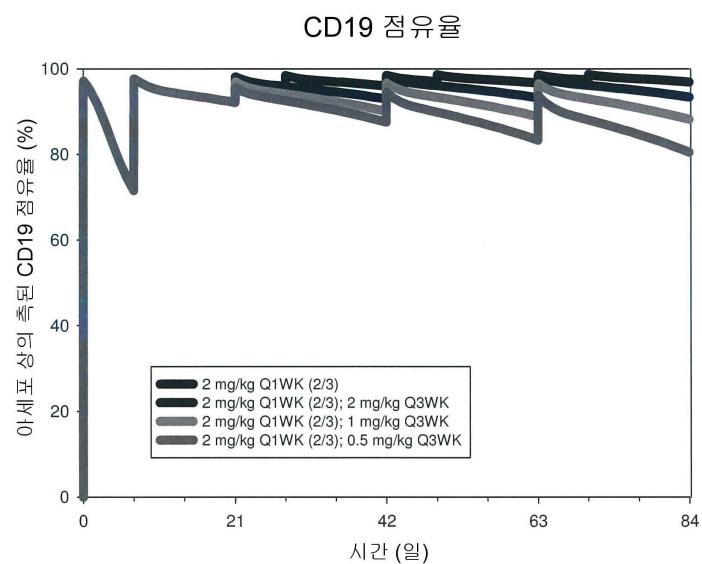
## 도면7a



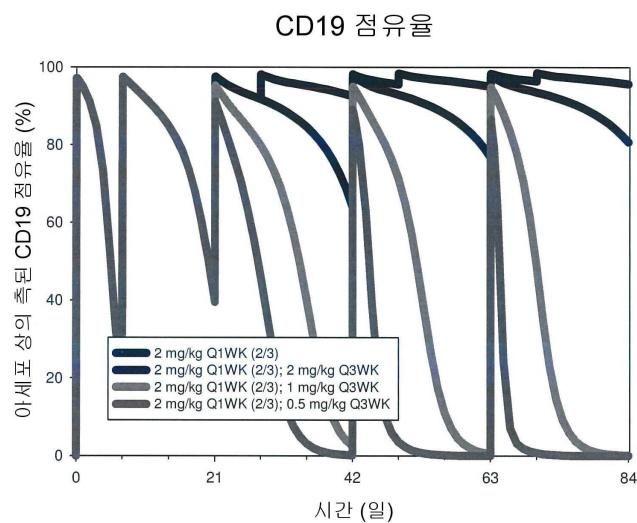
## 도면7b



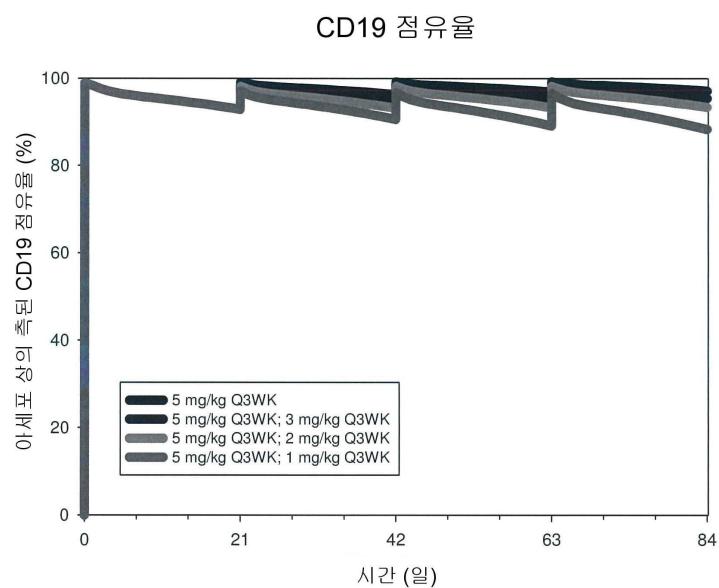
## 도면8a



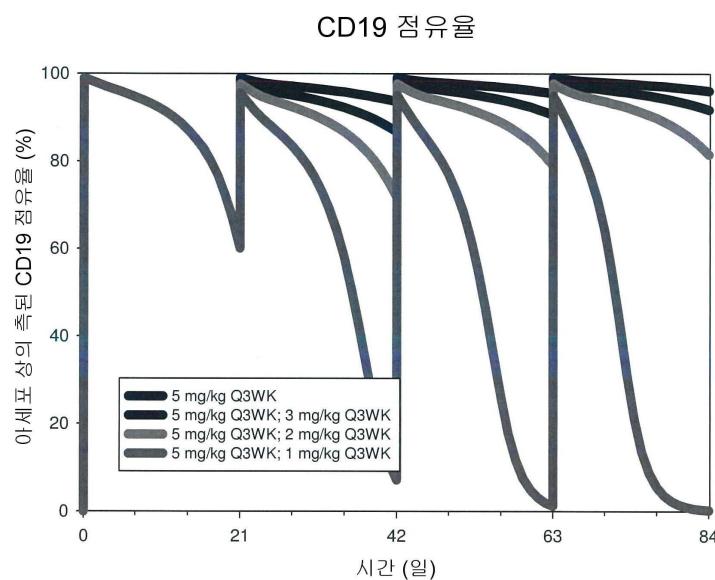
## 도면8b



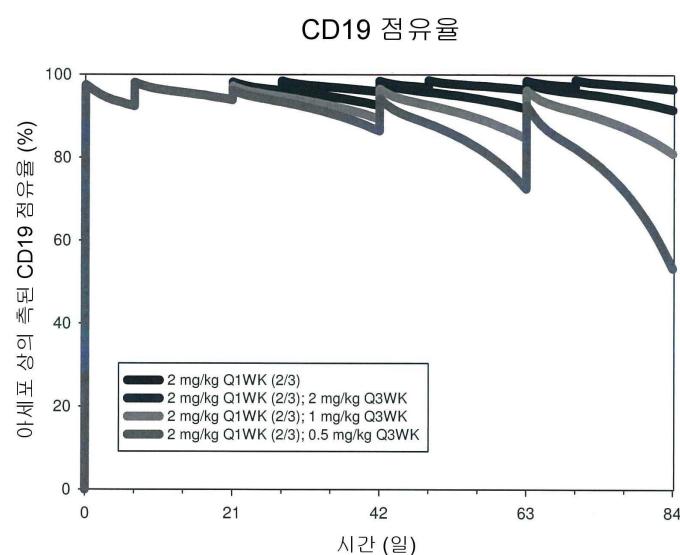
## 도면9a



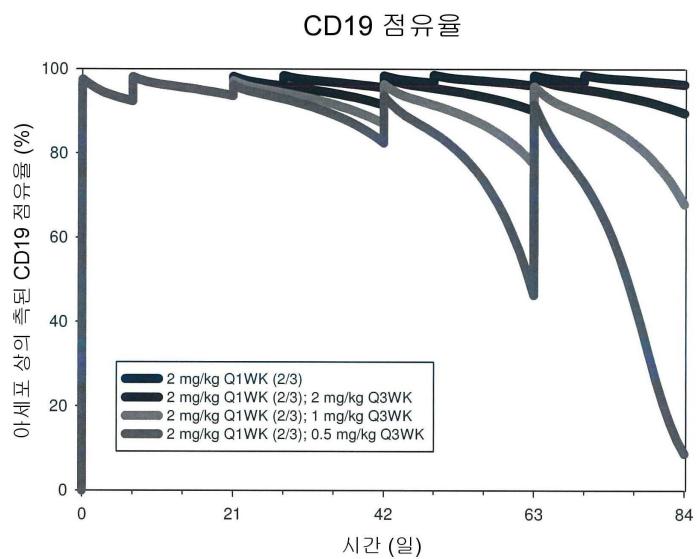
## 도면9b



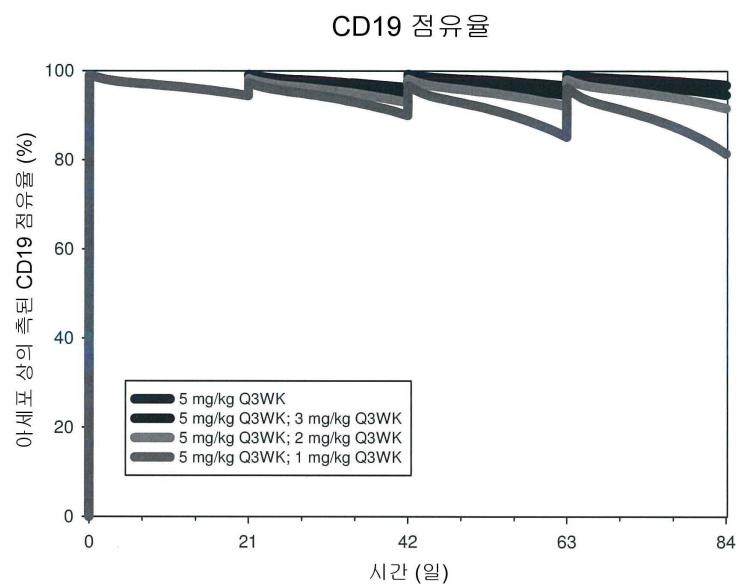
## 도면10a



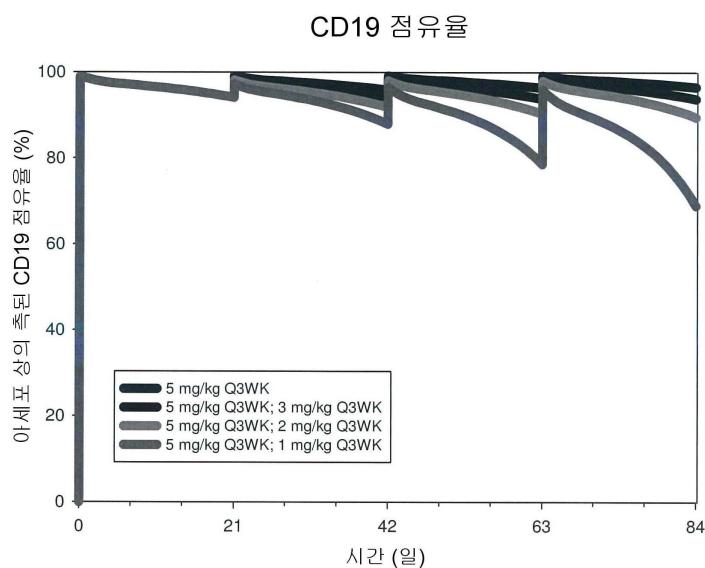
## 도면10b



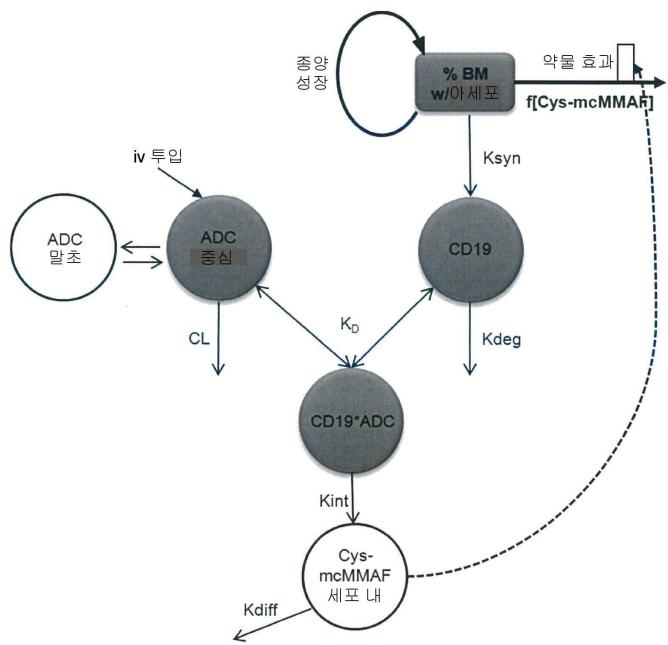
## 도면11a



## 도면11b



## 도면12



## 서 열 목록

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; SEATTLE GENETICS, INC.

&lt;120&gt; OPTIMAL DOSING OF A CD19-ANTIBODY DRUG CONJUGATE

&lt;130&gt; 0019-00411PC

&lt;150&gt; US 61/976,790

&lt;151&gt; 2014-04-08

&lt;160&gt; 2

&lt;170&gt; PatentIn version 3.5

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; hBU12 light chain variable region

&lt;400&gt; 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Val Tyr Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 120

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; hBU12 heavy chain variable region

&lt;400&gt; 2

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu  
35 40 45  
Trp Ile Gly His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala  
50 55 60  
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe  
65 70 75 80  
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95  
  
Cys Ala Arg Met Glu Leu Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110  
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120