



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0066320
(43) 공개일자 2023년05월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/30 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/3084 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7004119
(22) 출원일자(국제) 2021년07월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년02월03일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2021/051721
(87) 국제공개번호 WO 2022/008902
국제공개일자 2022년01월13일
(30) 우선권주장
20305766.6 2020년07월06일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
유사 파마 (유케이) 리미티드
영국, 헤멜 햄스테드, 에이치피2 4터지, 브레이크스피어 웨이, 브레이크스피어 파크
(72) 발명자
로드 홀거 니콜라우스
독일 17475 그라이프스발트 퍼디난트-사우어브루흐-슈트라세 헤마톨로지/온콜로지 라이터 알게마인 페디아트리 운트 페디아트리셰 유니버시타츠메디진 그라이프스발트
라렌슈타인 루트
오스트리아 1090 빈 짐머만플라츠 10 칠드런즈 캔서 리서치 인스티튜트 세인트 안나 킨더크랩스포르슈
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 15 항

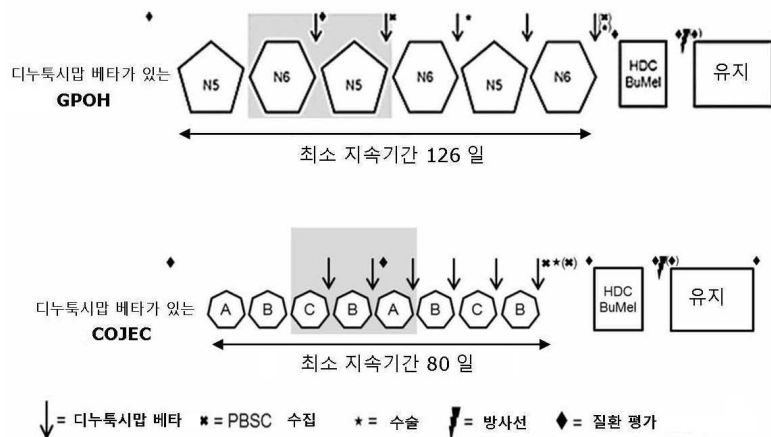
(54) 발명의 명칭 GD2 양성 암을 치료하는 방법

(57) 요약

유도 화학요법과 조합하여 환자에게 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타를 투여함으로써 환자의 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법의 1회 이상의 주기 동안 최대 500 mg/m²의 누적 용량 및/또는 주기 당 최대 100 mg/m² 용량으로, 및/또는 최대 5 mg/m²/일의 처리 밀도로 투여된다.

대표도 - 도1

연구 모식도



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2039/55 (2013.01)

A61K 2039/585 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

C07K 2317/73 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

유도 화학요법과 조합하여 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타를 환자에게 투여함으로써 상기 환자에서 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법에 사용되는, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타로서, 상기 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타는 상기 유도 화학요법 동안 최대 500 mg/m^2 의 누적 용량으로 상기 환자에게 투여되고, 예컨대 상기 유도 화학요법 동안 적어도 100 mg/m^2 , 예컨대 100 mg/m^2 내지 200 mg/m^2 , 200 mg/m^2 내지 300 mg/m^2 , 300 mg/m^2 내지 400 mg/m^2 , 또는 400 mg/m^2 내지 500 mg/m^2 의 누적 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타.

청구항 2

유도 화학요법과 조합하여 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타를 환자에게 투여함으로써 상기 환자에서 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법에 사용되는, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타로서, 상기 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타는 상기 유도 화학요법의 1회 이상의 주기 동안 주기 당 최대 100 mg/m^2 의 용량으로 상기 환자에게 투여되고, 예컨대 상기 유도 화학요법의 처음 2회 주기 이외의 모든 주기, 첫 주기 이외의 모든 주기, 또는 모든 주기 동안 상기 환자에게 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타는 상기 유도 화학요법 동안 상기 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타가 투여되는 모든 주기 동안 동등한 주기 당 용량으로 상기 환자에게 투여되고, 예컨대 상기 유도 화학요법 동안 주기 당 적어도 10 mg/m^2 , 예컨대 주기 당 10 mg/m^2 내지 30 mg/m^2 , 주기 당 20 mg/m^2 내지 40 mg/m^2 , 주기 당 30 mg/m^2 내지 50 mg/m^2 , 주기 당 40 mg/m^2 내지 60 mg/m^2 , 주기 당 50 mg/m^2 내지 70 mg/m^2 , 또는 주기 당 60 mg/m^2 내지 80 mg/m^2 인 주기 당 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타.

청구항 4

제 2항에 있어서,

상기 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타는 상기 환자에게 상기 유도 화학요법 동안 상기 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타가 투여되는 동안 상이한 주기 사이에 최대 20 mg/m^2 , 예컨대 최대 10 mg/m^2 변화하는 주기 당 용량으로 투여되고, 예컨대 상기 유도 화학요법 동안 상기 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타가 투여되는 동안 모든 주기에 대해 주기 당 적어도 10 mg/m^2 , 예컨대 1회 이상의 주기에 대해 주기 당 10 mg/m^2 내지 30 mg/m^2 및 나머지 주기에 대해 20 mg/m^2 내지 40 mg/m^2 ; 상기 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타가 투여되는 동안 1회 이상의 주기에 대해 주기 당 20 mg/m^2 내지 40 mg/m^2 및 나머지 주기에 대해 30 mg/m^2 내지 50 mg/m^2 ; 상기 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타가 투여되는 동안 1회 이상의 주기에 대해 주기 당 20 mg/m^2 내지 40 mg/m^2 및 나머지 주기에 대해 40 mg/m^2 내지 60 mg/m^2 ; 또는 상기 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타가 투여되는 동안 1회 이상의 주기에 대해 주기 당 40 mg/m^2 내지 60 mg/m^2 및 나머지 주기에 대해 60 mg/m^2 내지 80 mg/m^2 의 주기 당 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타.

청구항 5

제 2항에 있어서,

상기 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타는 상기 유도 화학요법 동안 1회 이상의 유도 화학요법 주기 동안 20 mg/m^2 , 30 mg/m^2 , 40 mg/m^2 , 50 mg/m^2 , 60 mg/m^2 , 또는 70 mg/m^2 의 주기 당 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타는 상기 유도 화학요법 동안 제 2항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 투약 섭생으로 상기 환자에게 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타.

청구항 7

제 2항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타는 상기 유도 화학요법 동안 제 1항에 정의된 바와 같은 누적 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타.

청구항 8

유도 화학요법과 조합하여 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타를 환자에게 투여함으로써 상기 환자에서 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법에 사용되는, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타로서, 상기 유도 화학요법 동안 최대 $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도로 상기 환자에게 투여되고, 여기서 상기 환자의 새로 진단된 신경모세포종이 치료되는, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타.

청구항 9

제 8항에 있어서,

상기 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타는 상기 유도 화학요법 동안 적어도 $1 \text{ mg/m}^2/\text{일}$, 예컨대 $1 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $2 \text{ mg/m}^2/\text{일}$, $2 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $3 \text{ mg/m}^2/\text{일}$, 또는 $3 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $4 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도로 상기 환자에게 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타.

청구항 10

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타는 상기 유도 화학요법 동안 제 8항 또는 제 9항에 정의된 바와 같은 처리 밀도로 상기 환자에게 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타.

청구항 11

제 2항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타는 상기 유도 화학요법 동안 제 8항 또는 제 9항에 정의된 바와 같은 처리 밀도로 상기 환자에게 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타.

청구항 12

제 8항 또는 제 9항에 있어서,

상기 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타는 상기 유도 화학요법 동안 제 1항에 정의된 바와 같은 누적 용량으로, 또는 제 2항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 투약 섭생으로 상기 환자에게 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타.

청구항 13

제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타는 10 mg/m^2 의 매일 용량으로 매일 24시간에 걸쳐 연속적인 정맥내 주

입으로서 상기 환자에게 투여되고/거나; 상기 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타는 상기 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타의 주기 당 용량 모두가 투여될 때까지 주기 중 연속 일에 상기 환자에게 투여되고/거나; 상기 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타의 투여는 상기 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타가 없이 투여된 상기 유도 화학요법과 비교하여 하나 이상의 임상 매개변수를 개선시키는, 예컨대 상기 하나 이상의 임상 매개변수는 완전한 반응률, 부분적 반응률, 원발성 종양의 부피 감소, 쿼리 점수, 무-사고 생존 및 전체 생존으로부터 선택되는, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타.

청구항 14

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유도 화학요법은 N5 (시스플라틴, 에토포시드 및 빈테신) 및 N6 (이포스파미드, 빈크리스틴, 다카르바진 및 독소루비신)의 6가지 교대하는 화학요법 주기를 포함하고, 상기 주기는 적어도 21일이고, 예컨대 상기 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타는 160 mg/m^2 내지 220 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $1.52 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $2.10 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도; 220 mg/m^2 내지 280 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $2.10 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $2.67 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도; 280 mg/m^2 내지 340 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $2.67 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $3.24 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도; 또는 320 mg/m^2 내지 380 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $3.05 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $3.62 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도로 상기 환자에게 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타.

청구항 15

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유도 화학요법은 A (빈크리스틴, 카보플라틴 및 에토포시드), B (빈크리스틴 및 시스플라틴), C (빈크리스틴, 사이클로포스파미드 및 에토포시드), B, A, B, C 및 B의 연속적인 화학요법 주기를 포함하고, 상기 주기는 적어도 10일이고, 예컨대 상기 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타는 120 mg/m^2 내지 160 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $2.00 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $2.67 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도; 160 mg/m^2 내지 200 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $2.67 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $3.33 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도; 190 mg/m^2 내지 230 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $3.17 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $3.83 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도; 또는 220 mg/m^2 내지 260 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $3.67 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $4.30 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도로 상기 환자에게 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 새로 진단된 신경모세포종을 치료하기 위한 유도 요법에 관한 것이고, 구체적으로 항-GD2 항체를 이용한 유도 화학요법 및 요법을 포함한다.

배경 기술

[0002] 신경모세포종은 뇌암에 이어서 5세 미만 아동에서 가장 흔한 고형암이다. 고-위험 신경모세포종에서, 표준 치료를 받는 환자의 절반 이상이 재발하여 결국 질환으로 인해 사망한다. 대략 90%의 사례는 0세 내지 6세 사이에 발생한다. 선진국에서 전 세계적 발병률은 연간 약 2,000건이다.

[0003] 지난 40여년 동안, 다양한 화학요법 섭생은 이러한 치료 환경에서 학술 협력 그룹 (GPOH, 국제 소아종양학회 유럽 신경모세포종 [SIOPEN] 연구 네트워크, 및 아동 종양학 그룹 [COG])에 의해 통상적인 화학치료제의 강도 증가 및 상이한 조합을 사용하여 평가되었다. 대부분의 유도 화학요법 섭생은 백금 화합물 (시스플라틴 및/또는 카보플라틴), 사이클로포스파미드, 에토포시드, 빈크리스틴, 토포이소머라제 저해제 (토포테칸) 및 안트라사이클린을 포함한다.

[0004] 다수의 보고서는 유도 요법 이후 완전한 반응 (CR)을 달성하는 것이 성과의 가장 강력한 예측인자 중 하나임을 입증하여 왔다. 이것은 유럽 골수 이식 등록에 의한 연구에서 확인되었으며, 여기서 고-용량 화학요법 이전에 CR을 달성하는 것이 다변량 분석에서 무-사고 생존 (EFS) 및 전체 생존 (OS)의 독립적인 예측인자가 된다

(Ladenstein R. *et al.*, Bone Marrow Transplant. 2008, 41 Suppl 2: S118-27).

[0005] 특이적 항원에 대한 단일클론 항체는 종양학에서 점차 더 많이 사용되고 있다. 세포독성 요법과 비교하여 완전히 다른 작용 방식은 다양한 종양 적응증에서 트라스투주맙, 세툽시맙, 베바시주맙, 리톡시맙 및 기타와 같은 기존 제품에서 확인된 바와 같이 소중한 자산이 되었다. 디시알로겔글리오시드 GD2는 주로 세포 표면에서 발현되는 당스핑고지질이다. 정상 조직에서 GD2 발현은 드물고, 주로 중추신경계 (CNS), 말초 신경 및 멜라닌세포에 제한된다. 암성 세포에서, GD2는 신경모세포종 및 대부분의 흑색종에서 일정하게 발현되며, 골 및 연조직 육종, 소-세포 폐암, 신장 세포 암종 및 뇌종양에서 다양한 정도로 발현된다 (Navid *et al.*, Curr Cancer Drug Targets 2010). GD2는 유잉 육종 (Kailayangiri S. *et al.*, Br. J. Cancer. 2012, 106(6): 1123-1133. doi:10.1038/bjc.2012.57), 유방암 (Orsi G. *et al.*, Oncotarget 2017, 8: 31592-31600), 결합조직 형성 소원형 세포 종양 (Dobrenkov K. *et al.*, Pediatr. Blood Cancer 2016, 63: 1780-1785) 및 망막모세포종 (Fleurence J. *et al.*, Journal of Immunology Research, Vol. 2017, 논문 ID 5604891, <https://doi.org/10.1155/2017/5604891>)에서도 발현된다. 상대적으로 종양 선택적인 발현 및 세포 표면에서 이의 존재로 인해, GD2는 항체 기반의 암 면역요법의 유망한 표적이다.

[0006] 임상적으로 개발되고 14G2a 또는 3F8로부터 유래한 항-GD2 단일클론 항체의 분자적 특성은 Sterner *et al.*, 2017 Cell Reports, 20: 1681-1691에 설명되어 있다. 항체 14G2a는 ch14.18로서 알려진 키메라 (마우스/인간) 형태, 구체적으로 디누톡시맙 베타 (파르지바[®]) 및 디누톡시맙 (유니톡신[®])으로서 개발되었다. 독립적으로 생성된 마우스 항체 3F8은 낙시타맙으로서 인간화되었다. 스테너 (Cell Reports, 상기)에 따르면, 인간화 3F8은 GD2에 대한 결합의 경우 7.7 nM의 외관상 kD, 1,500의 관련 글리칸 구조 GT2 대비 GD2에 대한 결합 선호도 및 200의 관련 글리칸 구조 GQ2 대비 GD2에 대한 결합 선호도를 갖는 반면, 유니톡신은 GD2에 대한 결합의 경우 60 nM의 외관상 kD, > 5,000의 GT2 대비 GD2에 대한 결합 선호도 및 1,000의 GQ2 대비 GD2에 대한 결합 선호도를 갖는다. 이러한 차이는 항체의 상이한 결합 영역을 반영한다. 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포에서 생성된 디누톡시맙 베타와 SP2/0 마우스 하이브리도마 세포에서 생성된 유니톡신은 글리코실화 양상이 다르다. 디누톡시맙 베타는 단일 N-연결 글리코실화 부위 (Asn 293)를 갖으며, 질량 분광측정 분석은 중쇄가 0개, 1개 또는 2개의 갈락토스 잔기가 있는 전형적인 IgG 이중안테나 푸코실화된 N-글리칸을, CHO 세포에서 IgG 발현에 전형적인 시알산 및 올리고만노스 잔기가 있고 Gal-α-1,3 Gal이 없는 더 작은 분율의 글리칸과 함께 포함한다 (European Public Assessment Report (EPAR) of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) for Dinutuximab beta Apeiron (EMA/263814/2017, 2017년 3월 23일). hu14.18K322A로서 알려진 ch14.18의 인간화 버전은 국제특허출원 WO 2005/070967에 기술되어 있으며, 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 감소시키지만 여전히 항체 의존성 세포독성 (ADCC)을 유지하기 위해 Fc 영역에 점 돌연변이를 갖는다. CDC의 감소는 항체 치료와 관련된 통증 감소를 유도하는 것으로 고려된다. 그러나, 미국 특허 US 9,777,068 B2에서 CDC 검정에 의해 측정된 바 항-GD2 항체의 세포용해 능력이 항-종양 효과에 필수적임이 제시되어 있다.

[0007] ch14.18/CHO 또는 APN311로도 지칭되는 디누톡시맙 베타는 파르지바[®]로서 추가적인 모니터링을 시행하는 유럽 연합 (EU)에서 허가되고, 8시간 또는 24시간 주입으로서 10 mg/m²/일로 투여된다 (디누톡시맙 베타 연구자 브로슈어, 2019년 5월 14일자 버전 3.0). 디누톡시맙 베타는 이전에 유도 화학요법을 받아 적어도 부분적 반응을 달성하고 이어서 골수 절제 요법 및 줄기 세포 이식을 받은 12개월 이상의 환자, 뿐만 아니라 잔류 질환이 있거나 없는 재발성 또는 난치성 신경모세포종의 병력이 있는 환자에서 고-위험 신경모세포종의 치료에 적용된다. 또한, 디누톡시맙 베타는 호주와 이스라엘에서 의약품으로서 승인되어 있다. 다양한 특허로는 디누톡시맙 베타를 사용하는 방법, 구체적으로 통증의 역효과를 줄이는 연속적인 정맥 주입 요법을 개시하는 미국 특허 US 9,777,068 B2; 및 IL-2가 동일한 치료 주기 또는 전체 치료 기간에 투여되지 않는 치료 요법을 개시하는 미국 특허 US 9,840,566 B2 및 US 10,294,305 B2를 포함한다.

[0008] 화학요법 약물과 단일클론 항체의 독성 프로파일은 중첩될 수 있고, 조합 요법에서 허용불가능한 독성의 위험이 있을 수 있다. 이러한 이유로, 화학요법과 단일클론 항체 요법의 조합 임상 시험은 치료 옵션이 거의 없고 결과가 더 나쁜 재발성 및 난치성 신경모세포종 환자에 중점을 두는 경향이 있다. 재발성 또는 난치성 신경모세포종으로 모집된 환자를 치료하는데 에플로르니친이 있거나 없는 이리노테칸 염산염, 테모졸로마이드 및 디누톡시맙의 임상 시험은 난치 발병률이 예상보다 높기 때문에 환자 모집을 중단하였다 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03794349>). 재발성 및 난치성 신경모세포종 환자에 관한 임상 시험이 계획대로 진행되더라도, 반응률이 새로 진단된 환자의 반응을 반드시 예측하지는 못할 것이고, 이전에 치료된 종양이 일반적으로 추가적인 돌연변이를 획득하여 덜 치료되거나 이전에 치료되지 않은 종양보다 추가의 항

암 치료에 대한 내성이 더 커지기 때문이다.

- [0009] 개별 항-GD2 항체는 서로 다른 독성 프로파일을 갖으며, 투약 및 지원 약물 요건이 상이하다. 따라서, 치료 매개변수의 변경이 없이 하나의 항-GD2 항체를 또 다른 것으로 대체하는 것이 불가능할 수 있다.
- [0010] 새로 진단된 신경모세포종 환자를 위한 유도 화학요법 섭생을 개선할 필요성이 남아 있다.
- [0011] 본 명세서에서 명백히 이전에 공개된 문서의 목록 또는 논의는 반드시 문서가 최신 기술의 일부이거나 보편적인 일반 지식임을 인정하는 것으로서 고려되어서는 안된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 본 발명의 제 1 양태는 유도 화학요법과 조합하여 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타를 환자에게 투여함으로써 환자에서 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법으로서, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타가 유도 화학요법 동안 최대 500 mg/m^2 의 누적 용량으로 환자에게 투여되고, 여기서 환자의 새로 진단된 신경모세포종이 치료되는, 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0013] 본 발명의 제 2 양태는 유도 화학요법과 조합하여 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타를 환자에게 투여함으로써 환자에서 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법으로서, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타가 1회 이상 주기의 유도 화학요법 동안 주기 당 최대 100 mg/m^2 의 용량으로 환자에게 투여되고, 여기서 환자의 새로 진단된 신경모세포종이 치료되는, 방법을 제공한다.
- [0014] 본 발명의 제 3 양태는 유도 화학요법과 조합하여 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타를 환자에게 투여함으로써 환자에서 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법으로서, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타가 유도 화학요법 동안 최대 $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도로 환자에게 투여되고, 여기서 환자의 새로 진단된 신경모세포종이 치료되는, 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 도 1은 조합 유도 화학요법 (COJEC 및 GPOH) 및 조합 디누톡시맙 베타 면역요법에 대한 모식도를 나타낸다. 약어: COJEC = 시스플라틴, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드 및 사이클로포스파미드; 주기 A = 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드; 주기 B = 빈크리스틴, 시스플라틴; 주기 C = 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 에토포시드; GPOH = 독일 소아 종양학 및 혈액학; HDC BuMeI = 고-용량 화학요법 부설관 및 멜팔란; 주기 N5 = 시스플라틴, 에토포시드, 빈데신; 주기 N6 = 빈크리스틴, 다카르바진, 이포스파미드, 독소루비신; PBSC = 말초 혈액 줄기 세포.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 본 발명은 환자에서 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법 및 상기 방법에 사용하기 위한 조성물을 제공한다. 신경모세포종은 교감 신경계의 초기 신경 세포 (신경모세포로 불림)에서 시작되는 암이며, 이 시스템을 따라 어디에서나 발견될 수 있다. 대부분의 원발성 종양 (65%)은 복부 내에서 발생하며 이들 중 적어도 절반은 부신 수질에서 발생한다. 다른 일반적인 질환 부위로는 목, 가슴 및 골반이 있다. 징후 및 증상의 소견은 매우 다양하며, 원발성 종양의 부위뿐만 아니라 전이성 질환 및/또는 부종양성 증후군의 유무에 따라 달라진다. 국제 신경모세포종 위험군 병기결정 시스템 (INRGSS)은 수술을 포함한 모든 치료 이전에 수술-전 영상을 기반으로 하여 결정되는 임상 분류 시스템이다. 이것은 국소화의 2가지 병기 (L1 및 L2) 및 전이성 질환의 2가지 병기 (M 및 MS)로 분류한다 (Monclair T. *et al.* (2009), J. Clin. Oncol., 27: 298-303, 2009). 새로운 국제 신경모세포종 위험군 (INRG) 분류 시스템은 2009년에 다음의 예후인자의 평가를 기반으로 하여 매우 낮은 위험, 낮은 위험, 중간 위험 및 높은 위험의 4가지 카테고리로 제안되었다: 진단 시 연령 (2가지 컷오프, 12개월 및 18개월), INRG 종양 병기 (L1, L2, M, MS), 조직학적 카테고리, 종양 분화 등급, DNA 배수성 (과배수성/이배수성), MYCN 종양원유전자 상태 (증폭 여부), 염색체 11q의 이상 (존재/부재) (Cohn S. L. *et al.*, Journal of Clinical Oncology 2009, 27: 2, 289-297). 이러한 시스템은 7가지 예후 위험인자의 조합을 사용하여 4가지 카테고리, 즉

매우 낮은, 낮은, 중간 및 높은 위험군 내의 예후 마커에 의해 구별되는 16가지 전처리군을 정의하고, 카테고리는 16가지 전처리군의 5년 무-사고 생존율 (EFS)을 기반으로 한다. 전처리군 (A 내지 R로 표기됨) 및 위험 카테고리는 표 1에 나타난 바와 같이, Pinto N. R. *et al.*, J. Clin. Oncol. 2015년 9월 20일, 33(27): 3008-3017에 요약되어 있다.

표 1: 신경모세포종 전처리 실험군 및 위험 카테고리						
INRG 병기	연령(개월)	조직학적 카테고리	종양 분화 등급	MYCN	11q 이상	배수성
L1/L2		GN 성숙, GNB 상호혼합				A (매우 낮음)
		GN 성숙 또는 GNB 상호혼합을 제외한 모두		NA		B (매우 낮음) K (높음)
L1		GN 성숙 또는 GNB 상호혼합을 제외한 모두		증폭		
L2	< 18	GN 성숙 또는 GNB		NA	아니오	D (낮음)
		상호혼합을 제외한 모두			예	G (중간)
	≥ 18	GNB 결절성 신경모세포종	분화	NA	아니오	E (낮음)
			약간 분화 또는 미분화	NA	예	H (중간)
M	< 18			증폭		N (높음)
	< 12			NA	과배수체	F (낮음)
	12 내지 < 18			NA	이배수체	I (중간)
	< 18			증폭	이배수체	J (중간)
	≥ 18					O (높음) P (높음)

INRG 병기	연령(개월)	조직학적 카테고리	종양 분화 등급	MYCN	11q 이상	배수성	전처리 위험군
MS	< 18			NA	아니오		C (매우 낮음) Q (높음) R (높음)
				증폭	예		

[0018]

[0019]

새로 진단된 신경모세포종은 환자가 아직 신경모세포종 치료를 받지 않았던 환자 내의 신경모세포종의 제 1 진단을 의미한다. 새로 진단된 신경모세포종은 임의의 INRGSS 질환 분류에 속할 수 있거나, 임상적으로 허용된 임의의 다른 수단에 의해 진단되었을 수 있다. 전형적으로, 새로 진단된 신경모세포종 환자는 진단으로부터 몇 주 이내에 치료를 시작할 것이지만, 용어 "새로 진단된"이 진단과 치료 사이의 간격에 대한 제한을 의미하지는 않는다.

[0020]

방법은 핀토 등 (Pinto N. R. *et al.*, 상기)에 기술된 바와 같이, 국제 신경모세포종 위험군 (INRG) 분류 시스템의 고-위험 분류에 따라 고-위험 신경모세포종의 치료에 적절하게 사용될 수 있다. 구체적으로, 치료-전 실험군 K, N, O, P, Q 및 R은 고-위험 분류에 속하는 것으로 식별되며, 방법은 임의의 이들 실험군의 환자를 치료하는데 사용될 수 있으며, 이는 MYCN 증폭된 신경모세포종 (INRGSS에 따른 병기 L1은 제외함)에 걸린 환자 또는 병기 M 질환으로 진단 시 연령 12개월 이상의 환자 모두로 정의될 수 있다. 적합한 환자는 치료-전 실험군 P (즉, INRGSS에 따른 병기 M, 연령 ≥ 18 개월), 및 전형적으로 < 18세일 수 있다.

[0021]

방법은 유도 화합요법과 조합으로 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타를 새로 진단된 신경모세포종 환자에게

투여하는 것을 포함한다. 디뉴톡시맵 베타는 2개의 경쇄 (220개의 아미노산) 및 2개의 중쇄 (443개의 아미노산)로 구성되며 IgG1 하위클래스이다. 단일클론 항체는 인간 GD2에 대해 특이적으로 표적화된 마우스 가변 영역과 함께 중쇄 IgG1 및 카파 경쇄에 대한 인간 불변 영역을 도입한다. 온전한 항체의 상대 분자량은 대략 150,000 달톤이다. 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타의 인코딩 뉴클레오타이드 서열 및 아미노산 서열은 미국 특허 US 9,777,068 B2에 제공되어 있다. 구체적으로, 경쇄 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 1로서 제공되고, 중쇄 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 2로서 제공되고, 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 3으로서 제공되고, 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 4로서 제공된다. 서열번호 1 또는 서열번호 2의 처음 60개의 뉴클레오타이드는 중쇄 또는 경쇄의 신호 펩티드를 각각 인코딩한다. 서열번호 3 또는 4의 처음 20개의 아미노산은 각각 중쇄 또는 경쇄의 신호 펩티드이다. 신호 펩티드는 번역-후 프로세싱 동안 절단되며 최종 제조합 단백질의 일부가 아니다. 임상용 디뉴톡시맵 베타의 제조 방법 및 제형화는 디뉴톡시맵 베타 아페이론 (EMA/263814/2017, 2017년 3월 23일)에 대한 유럽 의약품청 (EMA)의 인간 사용을 위한 의약품 위원회 (CHMP)의 유럽 공개 평가 보고서 (EPAR)에 설명되어 있다.

[0022] 디뉴톡시맵 베타를 포함하는 제제는 염 및 WFI를 추가로 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 디뉴톡시맵 베타를 포함하는 제제는 상기 염 및 WFI를 포함하는 완충액, 예를 들어 인산염 완충 식염수를 추가로 포함할 수 있다. 디뉴톡시맵 베타를 포함하는 제제는 안정화제, 보존제 및 기타 담체 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 디뉴톡시맵 베타를 포함하는 제제는 동결건조되고, 사용을 위해 재구성될 수 있다. 일 구현예에서, 디뉴톡시맵 베타를 포함하는 제제는 보존제 및 기타 부형제를 포함하지 않는다. 디뉴톡시맵 베타를 포함하는 제제는 주입 백, 예를 들어 100 mL NaCl 0.9% 및 5 mL 인간 혈청 알부민 20%를 함유하는 주입 백에 첨가될 수 있다.

[0023] 전형적으로, 신경모세포종에 대한 화학요법은 약물 조합을 사용한 다회 주기의 치료가 관여한다. 유도 요법은 새로 진단된 신경모세포종 환자에게 투여되는 화학요법의 첫 번째 (최전선) 또는 유일한 과정을 의미한다. 유도 화학요법은 전형적으로 수술과 연결하여 수행된다. 유도 화학요법은 수술 전후에 투여되거나, 수술이 유도 화학요법 약물과 함께 치료 기간 사이에 수행될 수 있다. 수술은 유도 화학요법과 조합하여 1회 이상 수행될 수 있다. 위험 분류에 따라, 유도 화학요법 및 수술 이후에 치료가 중단될 수 있다. 유도 요법은 전형적으로 고-위험 신경모세포종의 치료에 사용되지만, 중-위험으로 분류된 환자는 화학요법 및 수술을 받을 수도 있다 (Pinto N. R. *et al.*, 2015, 상기). 새로 진단된 고-위험 신경모세포종에 대한 복합 표준 치료는 유도 화학요법, 메가테라피, 방사선 조사, 수술 및 강화 요법이 관여할 수 있다. 고-위험 신경모세포종의 경우, 현재의 치료는 3가지 단계로 나눌 수 있다 (Maris J. M. N. *Engl. J. Med.* 2010, 362(23): 2202 - 2211. doi:10.1056/NEJMra0804577): (i) 집중 화학요법으로 완화 유도. 화학요법에 대한 반응 이후에, 보통 원발성 종양의 절제가 시도된다. (ii) 치사 용량의 화학요법을 사용하여 최소 잔류 질환을 근절시키고, 이어서 자가 조혈 전구 세포로 신속하게 교체하여 골수를 재충전하려는 골수 절제 화학요법을 사용한 진정 강화. (iii) HSCT 이후 잠재적인 최소 잔류 질환 (MRD)을 치료하는데 사용되어 재발 위험을 감소시키는, 예로 신경모세포종 세포주의 말단 분화를 유도하는 분자인 디뉴톡시맵 베타 및 이소트레티노인으로의 유지 단계 (Matthay K. K. *et al.*, [공개된 보정본이 J. Clin. Oncol. 2014년 6월 10일, 32(17): 1862-3에 있음] J. Clin. Oncol. 2009, 27(7): 1007 - 1013, doi:10.1200/JCO.2007.13.8925).

[0024] 일반적으로, 유도 과정 동안 환자는 백금 화합물, 알킬화 제제 및 토포이소머라제 저해제를 포함하는 5회 내지 8회 주기의 화학요법을 받는다 (Smith, V. & Foster, J. (2018), High-Risk Neuroblastoma Treatment Review. Children (스위스, 바젤), 5(9): 114. <https://doi.org/10.3390/children5090114>). 공통적으로 사용되는 다른 제제는 항미세소관 제제 및 안트라사이클린이다. 적합한 백금 화합물은 시스플라틴, 카보플라틴 및/또는 옥살리플라틴을 포함할 수 있다. 적합한 알킬화 제제는 사이클로포스파미드, 다카르바진, 메클로르에타민, 클로르암부실, 테모졸라미드, 멜팔란 및/또는 이포스파미드를 포함할 수 있다. 적합한 토포이소머라제 제제는 토포이소머라제 I 또는 토포이소머라제 II를 억제할 수 있다. 적합한 토포이소머라제 I 저해제는 이리노테칸, 토포테칸 및/또는 캄프토테신을 포함할 수 있다. 적합한 토포이소머라제 II 저해제는 에토포시드, 독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신 및/또는 미톡산트론을 포함할 수 있다. 안트라사이클린은 DNA/RNA 가닥의 염기쌍 사이에 삽입되어 DNA와 RNA 합성을 억제하는 항생제로부터 유래한 강력하고 널리 사용되는 세포독성 약물의 부류이다. 이들은 철매개된 유리 산소 라디칼을 생성하여, DNA와 세포막을 손상시키고 토포이소머라제 II를 억제한다. 적합한 안트라사이클린은 독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신 및/또는 미톡산트론을 포함할 수 있다. 적합한 항미세소관 제제는 페리왕클 식물 (*catharanthus rosea*)로부터 생성되는 빈카 알칼로이드 및 태평양 주목 나무 (*taxus*)의 껍질로부터 유래한 타산을 포함한다. 적합한 빈카 알칼로이드는 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈 및/또는 빈데신이다. 적합한 타산은 파클리탁셀 및/또는 도세탁셀을 포함한다. 유도 화학요법은 4가지 부류, 백금 화합물, 알킬화제, 토포이소머라제 억제제 및 미세소관 제제 중 적어도 3가지로부터 선택된 적어도 하나의 제제

를 포함하는 임의의 화학요법을 포함한다. 적합하게, 유도 화학요법은 5회 내지 8회 주기와 같이 1회 내지 10회 주기를 포함한다. 적합한 주기의 횟수는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회 또는 10회 주기일 수 있다.

[0025] 조사되어 온 유도 화학요법은 하기 표에 요약되어 있다.

[0026] 이들 중 3가지 가장 효과적인 유도 화학요법 요법은 다양한 지역에서 표준 치료가 되었다.

[0027] 신속한 COJEC 요법은 Ladenstein R. *et al.*, J. Clin. Oncol. 2010, 28(21): 3516 - 3524에 기술된 SIOPEL 그룹으로부터의 바람직한 유럽 유도 요법이다. 신속한 COJEC는 변형된 MSKCC/COG N7에 대한 제 3상 HRNBL1 연구에서 개선을 보여주었다 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704716>). 신속한 COJEC 유도 일정에서, 표준 유도 일정보다 더 높은 단일 용량의 선택된 약물이 실질적으로 더 짧은 치료 기간에 걸쳐 투여되며 주기 사이의 간격은 더 짧다 (Cochrane Database Syst. Rev. 2015년 5월 19일, (5):CD010774. doi: 10.1002/14651858.CD010774.pub2).

표 2: 유도 화학요법 섭생

요법	일정	생존	증거
COG A3973 Kreissman Lancet Oncol (n=486)	교대하는 CAV + P/E x 6	5 년 EFS 38% 5 년 OS 50%	단일 부문 전향적 시험
NB97/GPOH Berthold Lancet Oncol	교대하는 N5 + N6 x 6	3 년 EFS 39% 3 년 OS 58%	단일 부문 전향적 시험
ENG5 Pearson Lancet Oncol (n=262)	OPEC/OJEC vs COJEC	5 년 EFS 18.2% vs 30.2% (p=0.022)	무작위 배정된 시험
CCG3971 Matthay NEJM	5 회 주기 CDDP, DOX, VP, CPM	3 년 EFS 30 % 3 년 OS 45 %	단일 부문 전향적 시험
ANBL0532/COG Park JCO	T/C x 2, P/E, CAV, P/E, CAV	3 년 EFS 51 % 3 년 OS 68 %	단일 부문 전향적 시험
HR-NBL1/SIOPEL Ladenstein 예비 결과 (n=607)	신속 COJEC vs 변형 N7 (CAV + P/E x 5)	3 년 EFS 39% vs 39% (p=0.805)	무작위 배정된 시험
NB2004-HR/GPOH Berthold 예비 결과	N5/N6 x 6 vs N8/N5/N6 x 8	N5/N6 부문 3 년 EFS 36%	무작위 배정된 시험

[0028]

[0029] 1997년 이래로 선호되는 독일 요법은 GPOH (Gesellschaft für Padiatrische Onkologie und Hamatologie) NB2004 N5/N6이며, 이는 N5 (시스플라틴, 에토포시드 및 빈테신) 및 N6 (이포스파미드, 빈크리스틴, 다카르바진 및 독소루비신)의 6가지 교대하는 화학요법 주기가 관여한다 (Simon T *et al.*, Klin. Padiatr. 2017, 229(3): 147-67.6; 및 Berthold F., Lancet Oncol. 2005, 6(9): 649-58). 완전한 반응 (CR) 또는 매우 양호한 부분적 반응이 55%의 환자에서 달성되었다.

[0030] 아동 종양학 그룹 (COG)(ANBL0532 프로그램)으로부터의 바람직한 미국 유도 요법은 Park J. R. *et al.*, J. Clin. Oncol. 2011, 29(33): 4351-57; 및 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567567>에 기술되어 있다. ANBL/COG는 5일 동안 2회 주기의 토폠테칸 및 사이클로포스파미드 (400 mg/m²/일)에 이어진 4회 주기의 다제 화학요법 (교대하는 시스플라틴/에토포시드 및 사이클로포스파미드 + 독소루비신/ 빈크리스틴을 포함하는 메모리알 슬로우-캐터링 암 센터 [MSKCC])이 관여한다.

[0031] 본원에 사용된 특이적 제제 또는 치료에 의한 "치료 기간"은 상기 특정한 제제 또는 치료가 환자에게 투여되는 기간을 의미한다. 예를 들어, 화학요법 약물이 연속 8일 동안 투여되고, 이어서 2일 동안 화학요법 약물의 투여가 없으면, 화학요법 약물로의 치료 기간은 8일이다.

- [0032] 본원에서 사용된 용어 "치료 주기"는 규칙적인 일정에 따라 반복되는 하나 이상의 치료 과정 또는 치료 기간을 의미하며 휴식 기간을 포함할 수 있다. 예를 들어, 8일 동안 주어진 치료, 이어진 2일 휴식은 1회 치료 주기이다. 치료 주기는 동일하게 또는 수정된 형태로, 예를 들어 상이한 용량 또는 일정으로 또는 상이한 추가 치료로 반복될 수 있다. "치료 간격"은 치료 주기의 시작 및 완료 사이의 간격이다.
- [0033] "전체 치료 시간"은 모든 치료 주기를 포함하는 기간을 의미한다. 상기 기술된 바와 같이, 치료 주기는 치료가 없는 기간 (치료가 환자에게 투여되지 않는 간격, 즉 화학요법, 항체, 기타 약물이 없는 기간)을 포함할 수 있다. 따라서, 본원에서 사용되는 바 전체 치료 시간은 또한 치료 주기 내의 치료가 없는 상기 간격을 포함할 수 있다. 예를 들어, 환자가 10일의 8회 주기 치료를 받으면, 전체 치료 시간은 80일이다. 전체 치료 시간은 적어도 1회 또는 2회 이상, 또는 최대 12회 주기를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 전체 치료 시간은 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회 또는 10회 주기를 포함한다.
- [0034] 유도 화학요법과 조합하여 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타를 투여하는 것은 유도 화학요법의 전체 치료 시간 동안 항-GD2 항체가 투여되는 것을 의미한다. 주어진 치료 주기 내에서, 항-GD2 항체 및 화학요법 약물(들)은 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 "동시에"는 약물이 적어도 1일의 치료 일에 다함께 복용되고, 단일 조성물로 제형화되거나 되지 않을 수 있음을 의미한다. 또한, 동시에는 약물이 투여되는 치료 일의 부분적 중첩을 포괄한다. 예를 들어, 화학요법 약물(들)은 1일 이상의 연속 일 동안 투여될 수 있고, 다음으로 화학요법 약물(들) 및 항-GD2 항체 둘 다는 후속 연속 일에 투여될 수 있다. "순차적으로"는 약물이 연속 치료 일에 투여되지만, 동일한 치료 일에는 투여되지 않음을 의미한다. 예를 들어, 화학요법 약물(들)은 1일 이상의 연속 일 동안 투여될 수 있고, 항-GD2 항체는 바로 다음의 1일 이상의 연속 일 동안 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바, "별도로" 투여는 항-GD2 항체 및 화학요법 약물(들)이 동일한 전체 투여 요법의 일부로서 투여되지만, 이들이 동일한 일에 투여되지 않음을 의미한다. 예를 들어, 화학요법 약물(들)은 1일 이상 연속적으로 투여될 수 있고, 다음으로 화학요법 약물(들) 또는 항-GD2 항체 둘 다 투여되지 않는 기간이 1일 이상 있을 수 있으며, 다음으로 1일 이상의 후속 일에 항-GD2 항체가 투여될 수 있다. 전형적으로, 항-GD2 항체는 화학요법 약물(들)과 동시에 투여되며, 보다 전형적으로 항-GD2 항체 및 화학요법 약물(들)의 치료 기간이 부분적으로 중첩된다.
- [0035] 본 발명의 제 1 양태에 따르면, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타는 유도 화학요법 동안 최대 500 mg/m^2 의 누적 용량으로 환자에게 투여된다. "누적 용량"은 전체 치료 시간 동안 투여된 총 용량을 의미한다. 용량 단위는 mg/m^2 로 표시되며, 여기서 면적 (m^2)은 환자의 신체 표면적 (BSA)을 말한다. 예를 들어, 환자의 신체 표면적이 0.7 m^2 인 경우 500 mg/m^2 의 누적 용량은 350 mg 이 될 것이다.
- [0036] 적합하게, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타는 유도 화학요법 동안 적어도 100 mg/m^2 , 예컨대 100 mg/m^2 내지 200 mg/m^2 , 200 mg/m^2 내지 300 mg/m^2 , 300 mg/m^2 내지 400 mg/m^2 , 또는 400 mg/m^2 내지 500 mg/m^2 의 누적 용량으로 환자에게 투여된다. 100 mg/m^2 내지 400 mg/m^2 또는 200 mg/m^2 내지 400 mg/m^2 와 같은 임의의 중간 범위도 고려된다.
- [0037] 본 발명의 제 2 양태에 따르면, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타는 1회 이상의 유도 화학요법 동안 주기 당 최대 100 mg/m^2 의 용량으로 환자에게 투여된다. 디뉴톡시맙 베타는 유도 화학요법의 모든 주기 동안 반드시 투여되는 것은 아니다. 이것은 유도 화학요법의 처음 2회 주기 이외의 모든 주기, 첫 주기 이외의 모든 주기, 또는 모든 주기 동안 투여될 수 있다. 첫 주기 또는 처음 2회 주기로부터 디뉴톡시맙 베타를 생략하는 것은 환자가 회 내지 2회 주기 이후 화학요법 약물의 독성에 적응하기 시작할 수 있기 때문에, 치료 요법의 내약성을 향상시킬 수 있다.
- [0038] 일 구현예에서, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타는 유도 화학요법 동안 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맙 베타가 투여되는 동안 모든 주기에 대해 동등한 주기 당 용량으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, 디뉴톡시맙 베타는 주기 당 적어도 10 mg/m^2 , 예컨대 주기 당 10 mg/m^2 내지 30 mg/m^2 , 주기 당 20 mg/m^2 내지 40 mg/m^2 , 주기 당 30 mg/m^2 내지 50 mg/m^2 , 주기 당 40 mg/m^2 내지 60 mg/m^2 , 주기 당 50 mg/m^2 내지 70 mg/m^2 , 또는 주기 당 60 mg/m^2 내지 80 mg/m^2 인 주기 당 용량으로 투여될 수 있다. 주기 당 적합한 용량은 20 mg/m^2 , 30 mg/m^2 , 40 mg/m^2 , 50 mg/m^2 , 60 mg/m^2 , 또는 70 mg/m^2 일 수 있다.

[0039] 또 다른 구현예에서, 디뉴톡시맵 베타는 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타가 투여되는 상이한 주기 사이에 최대 20 mg/m^2 , 예컨대 최대 10 mg/m^2 로 변화하는 주기 당 용량으로 투여될 수 있다. 주기 사이에 디뉴톡시맵 베타의 용량을 변경하는 선택은 주어진 유도 화학요법의 상이한 주기의 독성 프로파일을 기반으로 할 수 있다. 예를 들어, 디뉴톡시맵 베타는 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타가 투여되는 동안 모든 주기에 대해 주기 당 적어도 10 mg/m^2 , 예컨대 1회 이상의 주기에 대해 주기 당 10 mg/m^2 내지 30 mg/m^2 및 나머지 주기에 대해 20 mg/m^2 내지 40 mg/m^2 ; 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타가 투여되는 동안 1회 이상의 주기에 대해 주기 당 20 mg/m^2 내지 40 mg/m^2 및 나머지 주기에 대해 30 mg/m^2 내지 50 mg/m^2 ; 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타가 투여되는 동안 1회 이상의 주기에 대해 주기 당 20 mg/m^2 내지 40 mg/m^2 및 나머지 주기에 대해 40 mg/m^2 내지 60 mg/m^2 ; 또는 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타가 투여되는 동안 1회 이상의 주기에 대해 주기 당 40 mg/m^2 내지 60 mg/m^2 및 나머지 주기에 대해 60 mg/m^2 내지 80 mg/m^2 의 주기 당 용량으로 환자에게 투여될 수 있다. 임의의 상기 요법의 경우, 주어진 범위의 중간 지점이 적합하게 투여될 수 있다. 예를 들어, 주기 당 20 mg/m^2 내지 40 mg/m^2 범위의 경우 디뉴톡시맵 베타의 적합한 용량은 30 mg/m^2 일 것이다.

[0040] 본 발명의 제 2 양태와 관련하여 정의된 주기 당 용량의 임의의 상기 특징은 본 발명의 제 1 양태에 적용될 수 있다. 다른 말로 하면, 최대 500 mg/m^2 , 예컨대 적어도 100 mg/m^2 , 예컨대 100 mg/m^2 내지 200 mg/m^2 , 200 mg/m^2 내지 300 mg/m^2 , 300 mg/m^2 내지 400 mg/m^2 , 또는 400 mg/m^2 내지 500 mg/m^2 의 디뉴톡시맵 베타의 누적 용량은 상기 기술된 구현예에 따른 주기 당 용량으로 제공될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 제 1 양태와 관련하여 정의된 누적 용량의 특징은 본 발명의 제 2 양태에 적용될 수 있다. 다른 말로 하면, 디뉴톡시맵 베타가 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같이 1회 이상 주기의 유도 화학요법 동안 주기 당 최대 100 mg/m^2 의 용량으로 투여될 때, 누적 용량은 최대 500 mg/m^2 및 상기 기술된 구현예일 수 있다.

[0041] 본 발명의 제 3 양태에 따르면, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타는 유도 화학요법 동안 최대 $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 치료 밀도로 환자에게 투여된다. "치료 밀도"는 조합된 유도 요법 및 디뉴톡시맵 베타 치료 주기의 총 기간으로 나눈 누적 용량을 의미한다. 디뉴톡시맵 베타가 처음 1회 이상의 치료 주기로부터 생략된 경우, "디뉴톡시맵 베타의 전체 치료 시간"은 전체 치료 시간보다 짧다. "디뉴톡시맵 베타에 대한 전체 치료 시간"은 디뉴톡시맵 베타가 투여되는 첫 치료 주기의 시작부터 마지막 치료 주기의 종료 시까지 측정된다. 예를 들어, 유도 화학요법이 각각 10일씩 8회 치료 주기를 포함하고, 디뉴톡시맵 베타가 세 번째 주기 동안 처음 투여되고, 여덟 번째 주기 동안 마지막으로 투여되면, 전체 치료 시간은 80일이고, 디뉴톡시맵 베타의 전체 치료 시간은 60일이다. 따라서, "치료 밀도"는 또한 "디뉴톡시맵 베타에 대한 전체 치료 시간"으로 나눈 누적 용량으로서 정의될 수 있다. 예를 들어, 180 mg/m^2 의 디뉴톡시맵 베타의 누적 용량이 10일 주기의 6회 투여되면 치료 밀도는 $3 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 적합한 처리 밀도는 적어도 $1 \text{ mg/m}^2/\text{일}$, 예컨대 $1 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $2 \text{ mg/m}^2/\text{일}$, $2 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $3 \text{ mg/m}^2/\text{일}$, 또는 $3 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $4 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 일 수 있다. $1 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $4 \text{ mg/m}^2/\text{일}$, 또는 $2 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $4 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도와 같은 임의의 중간 범위도 고려된다.

[0042] 본 발명의 제 3 양태와 관련하여 정의된 치료의 임의의 상기 특징은 본 발명의 제 1 양태에 적용될 수 있다. 다른 말로 하면, 최대 500 mg/m^2 , 예컨대 적어도 100 mg/m^2 , 예컨대 100 mg/m^2 내지 200 mg/m^2 , 200 mg/m^2 내지 300 mg/m^2 , 300 mg/m^2 내지 400 mg/m^2 , 또는 400 mg/m^2 내지 500 mg/m^2 의 디뉴톡시맵 베타의 누적 용량은 상기 기술된 구현예에 따른 치료 밀도로 제공될 수 있다. 본 발명의 제 3 양태와 관련하여 정의된 치료의 임의의 상기 특징은 본 발명의 제 2 양태에 적용될 수 있다. 다른 말로 하면, 디뉴톡시맵 베타가 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같이 1회 이상 주기의 유도 화학요법 동안 주기 당 최대 100 mg/m^2 의 용량으로 투여될 때, 치료 밀도는 최대 $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 및 상기 기술된 구현예일 수 있다. 더욱이, 본 발명의 제 1 양태와 관련하여 정의된 누적 용량의 특징은 본 발명의 제 3 양태에 적용될 수 있다. 다른 말로 하면, 디뉴톡시맵 베타가 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같이 최대 $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 치료 밀도로 투여될 때, 누적 용량은 최대 500 mg/m^2 및 상기 기술된 구현예일 수 있다. 마지막으로, 본 발명의 제 2 양태와 관련하여 정의된 특징은 본 발명의 제 3 양태에 적용될 수

있다. 다른 말로 하면, 디뉴톡시맵 베타가 상기 임의의 구현예에 기술된 바와 같이 최대 5 mg/m^2 /일의 치료 밀도로 투여될 때, 디뉴톡시맵 베타는 상기 기술된 구현예에 따른 주기 당 용량일 수 있다.

[0043] 본 발명의 모든 양태에서, 디뉴톡시맵 베타 용량은 용량 제한 독성 (DLT)의 발생률이 목표 범위 내에 속하도록 선택될 수 있다. DLT 발생률은 화학요법과 디뉴톡시맵 베타 요법의 조합 동안 DLT를 경험한 환자의 백분율, 또는 환자가 없는 0 및 모든 환자인 1의 비율로서 표현될 수 있다. DLT의 발생률은 임상 시험에서 결정될 수 있으며, 치료를 받는 후속 환자에게도 적용될 것으로 예상될 수 있다. 목표 DLT 비율은 임상 시험 및 DLT 비율의 허용 범위에 대해 설정될 수 있다. 적절한 목표 DLT 비율은 환자의 $\leq 33\%$ 이고, DLT 비율의 허용 범위는 $26.9\% < x < 39.5\%$ 와 같은 $< 39.5\%$ 이다. DLT는 치료 중단으로 이어지거나 부작용(CTCAE) 버전 5.0의 국립 암 연구소 (NCI) 공통 용어 판정기준을 사용하여 특정 등급 ≥ 3 또는 4 독성의 판정기준을 충족하는, 임상 시험에서 DLT 평가 기간 동안 발생하는 디뉴톡시맵 베타 관련 부작용으로서 정의된다. 적합한 판정기준은 실시예에 설명되어 있다.

[0044] 본 발명의 임의의 양태에서, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타는 10 mg/m^2 의 매일 용량으로 매일 24시간에 걸쳐 연속적인 정맥내 주입으로서 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 이것은 매일 24시간 미만, 예컨대 8시간 내지 24시간, 8시간 이상, 또는 4시간 이상에 걸쳐 투여될 수 있다. 이는 5 mg/m^2 와 같은 10 mg/m^2 미만의 매일 용량으로 투여될 수 있다. 항체는 멸균 조건 하에 제조되어야 한다. 디뉴톡시맵 베타의 적절한 부피는 바이알로부터 제거되어야 한다. 항체 용액은 주입하는 동안 인라인 필터를 사용하거나 입자 필터 (예로, 필터 Nr. MF1830, 임프로메디포름사, 독일)로 용액을 필터링하여 환자에게 주입하기 이전에 필터링 ($0.2 \mu\text{m}$ 내지 $1.2 \mu\text{m}$)하는 것이 권장된다. 항체의 부피는 전형적으로 100 mL NaCl 0.9% 및 5 mL 인간 혈청 알부민 20%를 포함하는 주입 백에 첨가된다. 본 발명의 임의의 양태에서, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타는 주기 당 전체 용량의 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타가 투여될 때까지 주기의 연속 일에 환자에게 투여될 수 있다.

[0045] 통증은 정맥내 모르핀을 포함한 표준 통증 예방에 의해 관리되는 디뉴톡시맵 베타 투여의 예상되는 역효과이다. 일부 구현예에서, 모르핀은 항체가 투여되는 모든 날이 아닌 일부 기간 동안만, 예를 들어 연속적인 항체 주입의 처음 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일에만 투여된다. 모르핀 및 기타 약물을 사용한 통증 관리에 대한 추가의 정보는 미국 특허 US 9,777,068 B2에 설명되어 있다.

[0046] 디뉴톡시맵 베타 주입의 완료 이후 적합하게 이소트레티노인 (13-시스-레틴산)과 같은 다른 약물이 유도 화학요법 주기에 포함될 수 있다. 과립구 콜로니 자극인자 (G-CSF)는 예시된 COJEC 및 GPOH 프로토콜과 관련하여 설명된 바와 같이 화학요법을 위한 지원 요법으로서 포함될 수 있다.

[0047] 구체적으로 본 발명의 제 1, 제 2 및 제 3 양태는 A (빈크리스틴, 카보플라틴 및 에토포시드), B (빈크리스틴 및 시스플라틴), C (빈크리스틴, 사이클로포스파미드 및 에토포시드), B, A, B, C 및 B의 연속적인 화학요법 주기를 포함하는 유도 화학요법 섭생과 관련하여 예시되었으며, 여기서 주기는 적어도 10일이다. 적합한 요법은 본원에서 간단히 COJEC로도 지칭되는 신속한 COJEC이다 (Ladenstein R. *et al.*, J. Clin. Oncol. 2010, 28(21): 3516-3524). 전형적으로, 신속한 COJEC의 화학요법 주기는 10일 지속기간이지만, 상기 스미스 및 포스터 (Smith and Foster, 2018)에 따라 주기는 최대 14일 지속기간일 수 있다. 10일, 11일, 12일, 13일 및 14일의 주기 지속기간이 포괄된다. 상이한 구현예에 따르면, 키메라 항-GD2 항체 디뉴톡시맵 베타는 (i) 120 mg/m^2 내지 160 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 2.00 mg/m^2 /일 내지 2.67 mg/m^2 /일의 처리 밀도; (ii) 160 mg/m^2 내지 200 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 2.67 mg/m^2 /일 내지 3.33 mg/m^2 /일의 처리 밀도; (iii) 190 mg/m^2 내지 230 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 3.17 mg/m^2 /일 내지 3.83 mg/m^2 /일의 처리 밀도; 또는 (iv) 220 mg/m^2 내지 260 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 3.67 mg/m^2 /일 내지 4.30 mg/m^2 /일의 처리 밀도로 환자에게 투여된다. 상기 옵션 (i) 내에서, 140 mg/m^2 의 적합한 누적 용량은 주기 당 20 mg/m^2 의 4회 주기, 및 주기 당 30 mg/m^2 의 2회 주기로 제공될 수 있다 (2.33 mg/m^2 /일의 치료 밀도에 해당함). 상기 옵션 (ii) 내에서, 180 mg/m^2 의 적합한 누적 용량은 주기 당 30 mg/m^2 의 6회 주기로 제공될 수 있다 (3.00 mg/m^2 /일의 치료 밀도에 해당함). 상기 옵션 (iii) 내에서, 210 mg/m^2 의 적합한 누적 용량은 주기 당 30 mg/m^2 의 3회 주기, 및 주기 당 40 mg/m^2 의 3회 주기로 제공될 수 있다 (3.50 mg/m^2 /일의 치료 밀도에 해당함). 상기 옵션 (iv) 내에서, 240 mg/m^2 의 적합한 누적 용량은 주기 당 40 mg/m^2 의 6회 주기로 제공될 수 있다 (4.00 mg/m^2 /일의 치료 밀도에 해당함). 이러한 각 옵션에서, 디뉴톡시맵 베타는 유

도 화학요법의 처음 2회 주기 이외의 모든 주기 동안 적절하게 투여된다.

[0048] 구체적으로 본 발명의 제 1, 제 2 및 제 3 양태는 N5 (시스플라틴, 에토포시드 및 빈데신) 및 N6 (이포스파미드, 빈크리스틴, 다카르바진 및 독소루비신)의 6가지 교대하는 화학요법 주기를 포함하는 유도 화학요법 섭생과 관련하여 예시되었으며, 여기서 주기는 적어도 21일이다. 적합한 요법은 GPOH이다 (Simon T. *et al.*, *Klin Padiatr.* 2017, 229(3): 147-67.6; Berthold F., *Lancet Oncol.* 2005, 6(9): 649-58). 전형적으로, GPOH의 화학요법 주기는 21일 지속기간이지만, 주기가 더 길어질 수도 있다. 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일 또는 28일의 주기 지속기간이 포괄된다. 상이한 구현예에 따르면, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타는 (i) 160 mg/m^2 내지 220 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $1.52 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $2.10 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도; (ii) 220 mg/m^2 내지 280 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $2.10 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $2.67 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도; (iii) 280 mg/m^2 내지 340 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $2.67 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $3.24 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도; 또는 (iv) 320 mg/m^2 내지 380 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $3.05 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $3.62 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도로 환자에게 투여된다. 상기 옵션 (i) 내에서, 190 mg/m^2 의 적합한 누적 용량은 주기 당 30 mg/m^2 의 4회 주기, 및 주기 당 50 mg/m^2 의 2회 주기로 제공될 수 있다 ($1.81 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 치료 밀도에 해당함). 상기 옵션 (ii) 내에서, 250 mg/m^2 의 적합한 누적 용량은 주기 당 50 mg/m^2 의 6회 주기로 제공될 수 있다 ($2.38 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 치료 밀도에 해당함). 상기 옵션 (iii) 내에서, 310 mg/m^2 의 적합한 누적 용량은 주기 당 50 mg/m^2 의 3회 주기, 및 주기 당 70 mg/m^2 의 3회 주기로 제공될 수 있다 ($2.95 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 치료 밀도에 해당함). 상기 옵션 (iv) 내에서, 350 mg/m^2 의 적합한 누적 용량은 주기 당 70 mg/m^2 의 6회 주기로 제공될 수 있다 ($3.33 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 치료 밀도에 해당함). 이러한 각 옵션에서, 디누톡시맙 베타는 유도 화학요법의 첫 주기 이외의 모든 주기 동안 적절하게 투여된다.

[0049] 특정 구현예에서, 조합 유도 화학요법 및 디누톡시맙 베타 요법의 치료 효과는 안정한 질환 (즉, 병변, 종양 조직 및/또는 크기의 추가의 증가 없음), 부분적 반응 (즉, 병변, 종양 조직 및/또는 크기의 감소), 및/또는 완전한 반응 (즉, 모든 병변 및 종양 조직의 완전한 진정)으로서 정의될 수 있다. 일부 구현예에서, 디누톡시맙 베타 투여의 치료 효과는 예를 들어 면역계 바이오마커 (예로, 림프구 계수 및/또는 NK 세포수와 같은 혈액 매개 변수; 및/또는 사이토카인)의 증가에 의해 결정되는 바와 같이 종양에 대한 면역 반응의 증가일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 효과는 종양 마커 (예를 들어, 카테콜아민)의 감소일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 효과는 메타이오도벤질구아니딘 설파조영술 (mIBG), 자기공명 영상화 (MRI) 또는 X-선 컴퓨터 단층촬영술 (CT), 및/또는 골수 조직학 (흡인 또는 트레핀 생검에 의해 평가됨)과 같은 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0050] 적절하게, 본 발명의 임의의 양태에서, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타의 투여는 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맙 베타가 없이 투여된 유도 화학요법과 비교하여 하나 이상의 임상 매개변수를 개선시킨다. 국제 신경모세포종 반응 판정기준은 Park J. R. *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2017, 35(22): 2580에 기술되어 있다. 적합한 임상 매개변수는 전체 반응률 (ORR), 완전한 반응 (CR) 비율, 부분적 반응 (PR) 비율, 원발성 종양의 부피 감소, 퀴리 점수, 무-사고 생존 (EFS), 전체 생존 (OS), 유도 동안 및 유도 이후 전체 반응 (원발성 종양, 전이), 및 전이성 CR 및 PR 비율로부터 선택된다. EFS 및 OS는 3년 또는 5년에 결정될 수 있다. ORR은 CR 및 PR을 포함한다. 또한, 임상적 개선은 디누톡시맙 베타로도 치료 받은 환자에 대한 유도 요법 동안 면역 매개변수의 변화를 특징으로 할 수 있다. 적합한 면역 매개변수는 면역 표현형, 보체 의존적 세포독성 (CDC) 및 ADCC이다.

[0051] 완전한 반응 (CR)은 다음과 같이 추가로 정의될 수 있다:

[0052] 모든 측정가능하고 평가가능한 질환의 완전한 소멸,

[0053] 새로운 병변 없음,

[0054] 질환 관련 증상 없음, 및/또는

[0055] 예를 들어 마커 및/또는 기타 비정상 연구실 값의 정상화를 포함한 평가가능한 질환의 증거 없음.

[0056] 일부 구현예에서, 모든 측정가능하고, 평가가능하고, 평가불가능한 병변 및 부위는 기저선과 동일한 기법을 사용하여 평가되어야 한다.

[0057] 부분적 반응 (PR)은 다음과 같이 추가로 정의될 수 있다:

- [0058] 적어도 하나의 측정가능한 병변이 있는 환자에게만 적용됨,
- [0059] 측정가능한 모든 병변의 수직 직경의 합에서 기저선 미만의 50% 이상의 감소,
- [0060] 평가가능한 질환의 진행 없음,
- [0061] 새로운 병변 없음.
- [0062] 본 발명의 제 4 양태는 본 발명의 제 1 양태의 방법에 사용하기 위한 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타를 제공한다. 본 발명의 제 5 양태는 본 발명의 제 2 양태의 방법에 사용하기 위한 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타를 제공한다. 본 발명의 제 6 양태는 본 발명의 제 3 양태의 방법에 사용하기 위한 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타를 제공한다. 본 발명의 제 1, 제 2 및 제 3 양태의 바람직한 특징은 각각 제 4, 제 5 및 제 6 양태에 동등하게 적용가능하다.
- [0063] 본 발명의 주어진 양태, 특징 또는 매개변수에 대한 선호도 및 옵션은 문맥상 달리 진술하지 않는 한, 본 발명의 다른 모든 양태, 특징 및 매개변수에 대한 임의의 및 모든 선호도 및 옵션과 조합하여 개시된 것으로서 간주되어야 한다.
- [0064] 모든 문서는 이들의 전문이 참고문헌으로 통합된다.
- [0065] 본 발명의 구현에는 이제 다음의 번호가 매겨진 단락으로 설명될 것이다:
- [0066] 1. 유도 화학요법과 조합하여 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타를 환자에게 투여함으로써 환자에서 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법으로서, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타가 유도 화학요법 동안 최대 500 mg/m^2 의 누적 용량으로 환자에게 투여되고, 여기서 환자의 새로 진단된 신경모세포종이 치료되는, 방법.
- [0067] 2. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법 동안 적어도 100 mg/m^2 , 예컨대 100 mg/m^2 내지 200 mg/m^2 , 200 mg/m^2 내지 300 mg/m^2 , 300 mg/m^2 내지 400 mg/m^2 , 또는 400 mg/m^2 내지 500 mg/m^2 의 누적 용량으로 환자에게 투여되는, 단락 1의 방법.
- [0068] 3. 유도 화학요법과 조합하여 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타를 환자에게 투여함으로써 환자에서 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법으로서, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타가 1회 이상 주기의 유도 화학요법 동안 주기 당 최대 100 mg/m^2 의 용량으로 환자에게 투여되고, 여기서 환자의 새로 진단된 신경모세포종이 치료되는, 방법.
- [0069] 4. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법의 처음 2회 주기 이외의 모든 주기, 첫 주기 이외의 모든 주기, 또는 모든 주기 동안 환자에게 투여되는, 단락 3의 방법.
- [0070] 5. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법 동안 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타가 투여되는 동안 모든 주기에 대해 동등한 주기 당 용량으로 환자에게 투여되는, 단락 3 또는 단락 4의 방법.
- [0071] 6. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법 동안 주기 당 적어도 10 mg/m^2 , 예컨대 주기 당 10 mg/m^2 내지 30 mg/m^2 , 주기 당 20 mg/m^2 내지 40 mg/m^2 , 주기 당 30 mg/m^2 내지 50 mg/m^2 , 주기 당 40 mg/m^2 내지 60 mg/m^2 , 주기 당 50 mg/m^2 내지 70 mg/m^2 , 또는 주기 당 60 mg/m^2 내지 80 mg/m^2 인 주기 당 용량으로 환자에게 투여되는, 단락 6의 방법.
- [0072] 7. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법 동안 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타가 투여되는 상이한 주기 사이에 최대 20 mg/m^2 , 예컨대 최대 10 mg/m^2 변화하는 주기 당 용량으로 환자에게 투여되는, 단락 3 또는 단락 4의 방법.
- [0073] 8. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법 동안 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타가 투여되는 동안 모든 주기에 대해 주기 당 적어도 10 mg/m^2 , 예컨대 1회 이상의 주기에 대해 주기 당 10 mg/m^2 내지 30 mg/m^2 및 나머지 주기에 대해 20 mg/m^2 내지 40 mg/m^2 ; 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타가 투여되는 동안 1회 이상의 주기에 대해 주기 당 20 mg/m^2 내지 40 mg/m^2 및 나머지 주기에 대해 30 mg/m^2 내지 50 mg/m^2 ; 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타가 투여되는 동안 1회 이상의 주기에 대해 주기 당 20 mg/m^2 내지 40 mg/m^2 및 나머

지 주기에 대해 40 mg/m^2 내지 60 mg/m^2 ; 또는 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타가 투여되는 동안 1회 이상의 주기에 대해 주기 당 40 mg/m^2 내지 60 mg/m^2 및 나머지 주기에 대해 60 mg/m^2 내지 80 mg/m^2 의 주기 당 용량으로 환자에게 투여되는, 단락 7의 방법.

- [0074] 9. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법 동안 1회 이상의 유도 화학요법 주기 동안 20 mg/m^2 , 30 mg/m^2 , 40 mg/m^2 , 50 mg/m^2 , 60 mg/m^2 , 또는 70 mg/m^2 의 주기 당 용량으로 환자에게 투여되는, 단락 3 내지 단락 8 중 어느 하나의 방법.
- [0075] 10. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법 동안 단락 3 내지 단락 9 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 투약 섭생으로 환자에게 투여되는, 단락 1 또는 단락 2의 방법.
- [0076] 11. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법 동안 단락 1 내지 단락 2 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 누적 용량으로 환자에게 투여되는, 단락 3 또는 단락 9 중 어느 하나의 방법.
- [0077] 12. 유도 화학요법과 조합하여 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타를 환자에게 투여함으로써 환자에서 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법으로서, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타가 유도 화학요법 동안 최대 $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도로 환자에게 투여되고, 여기서 환자의 새로 진단된 신경모세포종이 치료되는, 방법.
- [0078] 13. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법 동안 적어도 $1 \text{ mg/m}^2/\text{일}$, 예컨대 $1 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $2 \text{ mg/m}^2/\text{일}$, $2 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $3 \text{ mg/m}^2/\text{일}$, 또는 $3 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $4 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도로 환자에게 투여되는, 단락 12의 방법.
- [0079] 14. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법 동안 단락 12 내지 단락 13에 정의된 바와 같은 치료 밀도로 환자에게 투여되는, 단락 2, 단락 2 또는 단락 10의 방법.
- [0080] 15. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법 동안 단락 12 내지 단락 13에 정의된 바와 같은 치료 밀도로 환자에게 투여되는, 단락 3 내지 단락 9 또는 단락 10 중 어느 하나의 방법.
- [0081] 16. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법 동안 단락 1 내지 단락 2 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 누적 용량으로 환자에게 투여되는, 단락 12 또는 단락 13의 방법.
- [0082] 17. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 유도 화학요법 동안 단락 3 내지 단락 9 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 투약 섭생으로 환자에게 투여되는, 단락 12 또는 단락 13의 방법.
- [0083] 18. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 10 mg/m^2 의 매일 용량으로 매일 24시간에 걸쳐 연속적인 정맥내 주입으로서 환자에게 투여되는, 단락 1 내지 단락 17 중 어느 하나의 방법.
- [0084] 19. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 모든 주기 당 용량의 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타가 투여될 때까지 주기의 연속 일에 환자에게 투여되는, 단락 1 내지 단락 18 중 어느 하나의 방법.
- [0085] 20. 유도 화학요법은 N5 (시스플라틴, 에토포시드 및 빈데신) 및 N6 (이포스파미드, 빈크리스틴, 다카르바진 및 독소루비신)의 6가지 교대하는 화학요법 주기를 포함하고, 여기서 주기는 적어도 21일인, 단락 1 내지 단락 19 중 어느 하나의 방법.
- [0086] 21. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 160 mg/m^2 내지 220 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $1.52 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $2.10 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도; 220 mg/m^2 내지 280 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $2.10 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $2.67 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도; 280 mg/m^2 내지 340 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $2.67 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $3.24 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도; 또는 320 mg/m^2 내지 380 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $3.05 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 $3.62 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 처리 밀도로 환자에게 투여되는, 단락 20의 방법.
- [0087] 22. 유도 화학요법은 A (빈크리스틴, 카보플라틴 및 에토포시드), B (빈크리스틴 및 시스플라틴), C (빈크리스틴, 사이클로포스파미드 및 에토포시드), B, A, B, C 및 B의 연속적인 화학요법 주기를 포함하고, 여기서 주기는 적어도 10일인, 단락 1 내지 단락 19 중 어느 하나의 방법.
- [0088] 23. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타는 120 mg/m^2 내지 160 mg/m^2 의 누적 용량 및/또는 $2.00 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지

2.67 mg/m²/일의 처리 밀도; 160 mg/m² 내지 200 mg/m²의 누적 용량 및/또는 2.67 mg/m²/일 내지 3.33 mg/m²/일의 처리 밀도; 190 mg/m² 내지 230 mg/m²의 누적 용량 및/또는 3.17 mg/m²/일 내지 3.83 mg/m²/일의 처리 밀도; 또는 220 mg/m² 내지 260 mg/m²의 누적 용량 및/또는 3.67 mg/m²/일 내지 4.30 mg/m²/일의 처리 밀도로 환자에게 투여되는, 단락 22의 방법.

[0089] 24. 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타의 투여는 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타가 없이 투여된 유도 화학요법과 비교하여 하나 이상의 임상 매개변수를 개선시키는, 단락 1 내지 단락 23 중 어느 하나의 방법.

[0090] 25. 하나 이상의 임상 매개변수는 완전한 반응을, 부분적 반응을, 원발성 종양의 부피 감소, 쿼리 점수, 무-사고 생존 및 전체 생존으로부터 선택되는, 단락 24의 방법.

[0091] 26. 유도 화학요법과 조합하여 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타를 환자에게 투여함으로써 환자에서 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법에 사용되는 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타로서, 유도 화학요법 동안 최대 500 mg/m²의 누적 용량으로 환자에게 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타.

[0092] 27. 유도 화학요법과 조합하여 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타를 환자에게 투여함으로써 상기 환자에서 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법에 사용되는 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타로서, 유도 화학요법의 1회 이상의 주기 동안 주기 당 최대 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타.

[0093] 28. 유도 화학요법과 조합하여 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타를 환자에게 투여함으로써 상기 환자에서 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법에 사용되는, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타로서, 유도 화학요법 동안 최대 5 mg/m²/일의 처리 밀도로 환자에게 투여되고, 여기서 환자의 새로 진단된 신경모세포종이 치료되는, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타.

[0094] 29. 단락 26, 단락 27 또는 단락 28에 사용되는 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타로서, 환자의 새로 진단된 신경모세포종을 치료하는 방법은 단락 1 내지 단락 25 중 어느 하나의 추가적인 특징을 갖는, 키메라 항-GD2 항체 디누톡시맵 베타.

[0095] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 설명될 것이나, 이들에 한정되지는 않는다.

[0096] 실시예

[0097] **실시예 1: 새로 진단된 고-위험 신경모세포종에 걸린 환자에서 디누톡시맵 베타와 유도 화학요법 섭생을 조합한 제 1상 연구**

[0098] 이론적 근거:본 연구는 디누톡시맵 베타 단일 요법에 대해 이전에 확립된 치료 밀도를 실질적으로 초과하지 않고도 새로 진단된 고-위험 신경모세포종에 걸린 환자의 치료를 위해, 상이한 유도 화학요법 (독일 소아 종양학 및 혈액학[GPOH] 또는 시스플라틴, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드 및 사이클로포스파미드[COJEC])과 조합될 때 디누톡시맵 베타의 안전하고 효과적인 주입 지속기간 및 누적 용량 수준을 확인하도록 설계된다. 정보는 디누톡시맵 베타가 있거나 없는 GPOH 또는 COJEC에 무작위 배정된 확립된 유도 화학요법의 향후 연구 계획에 사용될 것이다.

표 3: 목적 및 종결점

목적	종결점
일차	
• INRGSS 에 따른 병기 M 으로 새로 진단된 연령 18 개월 이상의 고-위험 신경모세포종 환자의 치료를 위해 다양한 유도 화학요법 (GPOH 또는 COJEC)과 조합될 때 디누톡시맙 베타의 안전성 및 내약성을 평가하고 MTD 를 확인한다.	• 디누톡시맙 베타와 GPOH 또는 COJEC 유도 화학요법 섭생의 조합과 관련된 DLT 의 발생률.
이차	
• 디누톡시맙 베타와 조합될 때 유도 화학요법의 독성을 특성화한다.	• 연구실 이상 및 SAE 를 포함하는 AE 에 대한 연구 약물의 유형, 발병률, 중증도, 심각성 및 관련성 • 치료 관련 사망 및 질환 관련 사망의 누적 발생률.
• 디누톡시맙 베타를 사용한 유도 화학요법의 종료 시 전체 반응 (원발성 종양, 전이)을 결정한다.	• 유도 동안 및 유도 이후의 전체 반응 (원발성 종양, 전이).
• 디누톡시맙 베타와 화학요법에 반응한 전이 반응률을 결정한다.	• 2 회 주기 GPOH 이후 및 4 회 주기 COJEC 이후 mCR. • 유도 치료 이후 mCR. • HDC/ASCT 에 의한 강화를 진행하는 자격 판정기준에 따른 mPR: ○ 골 질환에 대한 mPR: MIBG 흡수 (또는 MIBG 비결합성 종양의 경우 FDG-PET 흡수)가 완전히 해소되거나 SIOPEN 점수 ≤ 3 및 MIBG 점수의 최소 50% 감소

[0099]

	(또는 ≤ 3 골 병변 및 MIBG 비결합성 종양에 대한 FDG-PET 결합성 골 병변의 수의 적어도 50% 감소). ○ 골수 질환에 대한 mPR: INRC 에 따른 CR 및/또는 MD. ○ 다른 전이 부위에 대한 mPR: 유도 화학요법 +/- 수술 이후 완전한 반응.
탐구	
• 디누톡시맙 베타 유도 요법과 함께 GPOH 또는 COJEC 가 환자 OS 에 미치는 영향을 결정한다.	• 등록 일로부터 최종 추적 일 또는 모든 원인으로 인한 사망 일까지 계산된 3 년 및 5 년 OS.
• 디누톡시맙 베타 유도 요법과 함께 GPOH 또는 COJEC 가 환자 EFS 에 미치는 영향을 결정한다.	• 등록 일로부터 3 년 및 5 년 EFS.
• 디누톡시맙 베타와 조합된 유도 화학요법을 받은 이후 HDC (BuMeI)의 독성을 설명한다.	• 디누톡시맙 베타와 조합된 유도 화학요법을 받은 이후 BuMeI 을 사용한 HDC 의 독성 프로파일.
• 유도 화학요법과 조합한 디누톡시맙 베타의 주입-종료 약물 수준을 결정한다.	• 첫 번째 조합 치료 주기 주입의 주입-종료 시 면역학적 활성 디누톡시맙 베타 약물 농도 수준 $> 1 \mu\text{g/mL}$ 을 달성한 환자의 비율.
• LAN-1 표적 세포에 대해 기저선 초과로 CDC 및 ADCC 반응이 증가한 환자의 비율을 결정한다.	• 첫 번째 조합 주기 (GPOH 주기 2 및 COJEC 주기 3)의 주입-종료 시 LAN-1 표적 세포에 대해 기저선 초과로 CDC 및 ADCC 반응이 증가한 환자의 비율. • 모든 디누톡시맙 베타 주기에서 기저선 및 디누톡시맙 베타 주입-종료 시 CDC, ADCC 및 면역 표현형의 비교.
• HACA 반응이 증가한 환자의 비율을 결정한다.	• HACA 반응이 증가한 환자의 비율 (유도 종료/유지 이전).

[0100]

	HACA: 유도 종료 (HDC 직전 또는 마지막 디누톡시맵 베타 투여 이후 4 주 내지 6 주) 및 연구 종료 (유지 이전).
--	--

AE = 부작용; ADCC = 항체 의존적 세포성 세포독성; ASCT = 자가 줄기 세포 이식; BuMel = 부설판 및 멜팔란;
 CDC = 보체 의존적 세포독성; COJEC = 시스플라틴, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드 및 사이클로포스파미드; CR = 완전한 반응; DLT = 용량-제한 독성; EFS = 무-사고 생존; FDG = [¹⁸F]-플루오로데옥시글루코스; GPOH = 독일 소아 중앙학 및 혈액학; HACA = 인간 항-키메라 항체; HDC = 고-용량 화학요법; INRC = 국제 신경모세포종 반응 판정기준; INRGSS = 국제 신경모세포종 위험군 병기결정 시스템; mCR = 전이성 완전한 반응; MD = 최소 질환; MIBG = (¹²³I)-메타이오도벤질구아니딘; mPR = 전이성 부분적 반응률; MTD = 최대 내약 용량; OS = 전체 생존; PET = 양전자 방출 단층촬영술; SAE = 중증 부작용; SIOPEN = 국제 소아중앙학회 유럽 신경모세포종 연구 네트워크.

[0101]

[0102]

전반적인 설계:

[0103]

본 연구는 최대 25명씩 평가가능한 환자의 2개 코호트에서 2가지 상이한 유도 화학요법 요법 (GPOH 또는 COJEC) 중 하나와 조합된 디누톡시맵 베타의 다기관, 공개 라벨, 이중코호트, 제 1상 연구이다. 국제 신경모세포종 위험군 병기결정 시스템 (INRGSS)에 따라 병기 M으로 정의된 새로 진단된 고-위험 신경모세포종 환자, 연령 ≥ 18 개월 및 < 18 세가 임상 시험에 포함될 것이다.

[0104]

계획된 누적 디누톡시맵 베타 용량 (mg/m^2)은 GPOH 또는 COJEC의 다양한 치료 일수를 기반으로 한다. 권장 누적 디누톡시맵 베타 용량 수준이 정의될 때, 코호트 당 평가가능한 환자 10명의 검증 코호트를 등록할 수 있다. 연구의 용량 상승 및 용량 검증 부분에 등록할 최대 환자 수는 각 유도 화학요법 섭생에 대해 35명의 평가가능한 환자가 될 것이다.

[0105]

투약된 환자 수를 포함한 용량 상승 및 상승-해제 과정은 신규 환자가 등록하는 권장 누적 디누톡시맵 베타 용량 수준을 결정하도록 베이지안 최적 간격 (BOIN) 설계를 따를 것이다. 디누톡시맵 베타 용량 상승 및 상승-해제를 결정하기 위한 독성 평가는 디누톡시맵 베타와 조합된 처음 2회 (GPOH) 또는 3회 (COJEC) 유도 화학요법 주기에 걸쳐 진행된다 (도 1). 2회의 누적 용량 수준 상승 및 1회의 누적 용량 수준 강하가 계획된다.

[0106]

데이터 모니터링 위원회 (DMC)는 연구 전반에 걸친 안전성 감독, 및 용량 선택 및 변경 결정을 담당할 것이다.

[0107]

권장된 제 2상 용량 (RP2D)은 최대 내약 용량 (MTD), 또는 MTD 용량에 도달하지 않은 경우 최대 투여된 누적 용량 수준에 의해 결정될 것이다.

[0108]

연구자 및 연구센터 수:

[0109]

대략 15명의 연구자 및 연구센터가 본 연구에 참여할 것으로 예상된다.

[0110]

환자 수:

[0111]

조합 연구의 용량 상승 및 용량 검증 부분에 등록할 최대 환자 수는 각 유도 화학요법 섭생 (GPOH 또는 COJEC)에 대해 평가가능한 환자 35명이다.

[0112]

치료군 및 지속기간:

[0113]

각 환자의 경우, 최대 21일의 스크리닝 기간, 대략 126일 (GPOH 코호트) 또는 80일 (COJEC 코호트)로 구성된 치료 기간 및 유도 치료의 종료 시 치료-종료 방문이 있다. 연구-종료는 고-용량 화학요법 (HDC)/자가 줄기 세포 이식 (ASCT), 또는 환자가 HDC/ASCT 대신 새로운 신경모세포종 치료를 시작한 이후 100일 중 더 이른 시점이다. 등록된 각 환자에 대해 계획된 총 연구 지속기간은 대략 3년이다.

[0114]

디누톡시맵 베타는 각 치료 주기 내의 예정된 일수에 24시간 연속적인 주입으로서 주어진 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 고정된 매일 용량으로 투여될 것이다 (표 10 및 표 11). 디누톡시맵 베타와 화학요법 주기의 조합은 두 번째 (디누톡시맵

베타와 조합된 GPOH 코호트) 또는 세 번째 (디누톡시맙 베타와 조합된 COJEC 코호트) 화학요법 주기로 시작할 것이다. GPOH 코호트의 환자는 예정된 화학요법 주기에 따라 총 5회의 디누톡시맙 베타 주입을 받을 것이고, COJEC 코호트의 환자는 총 6회의 디누톡시맙 베타 주입을 받을 것이다.

표 4: 통계적 방법

분석 세트	설명
스크리닝된 분석 세트	정보 동의서 양식 (ICF)에 서명한 모든 환자.
등록된 연구 치료 분석 세트	연구 치료에 배정된 분석 세트의 모든 환자.
전체 효능 분석 세트	적어도 1 회 용량의 디누톡시맙 베타를 받고, 특이적 기저선-후 효능 평가가 가능한 모든 등록된 환자.
안전성 분석 세트	적어도 1 회 용량의 연구 치료 (즉, 화학요법)를 받은 모든 등록된 환자는 안전성 매개변수 및 면역원성의 분석에 포함될 것이다. 환자는 이들이 받은 치료에 따라 분석될 것이다.
약동학 (PK) 분석 세트	중요한 프로토콜 편차/위반 또는 사건에 의해 유의하게 영향을 받을 것으로 예상되지 않는 투약-후 예정된 시간에 이용가능한 적어도 하나의 정량화가능한 PK 농도를 갖는 안전성 분석 세트의 환자.

[0115]

[0116]

시료 크기는 통계적 고려사항을 기반으로 하지 않지만, 이러한 성격의 연구에 전형적이며 계획된 종결점의 분포를 특성화하는데 적절한 것으로 간주된다. 모든 통계적 테스트는 탐구적이고 설명적인 것으로 간주될 것이다. 모든 비율은 95% 신뢰 구간으로 추정될 것이다.

[0117]

데이터 모니터링 위원회: 있음

[0118]

1.1. 활동 일정

연구 절차 및 이점의 시기는 표 5 (GPOH) 및 표 6 (COJEC)에 요약되어 있다.

표 5. 활동 일정: 디뉴톡시맙 배타를 사용한 GPOH 유도

스크리닝		주기-전 안전성 테스트 ¹⁴	주기 N5, N6 ¹⁸																	종간 유도 평가	치료 종료 ¹⁵	연구 종료 ¹⁶
일			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21					
정보 동의서 및 승낙을 얻기 ¹⁷	X																					
자격 - 포함 및 제외 판정기준	X	X																				
연구통계	X																					
¹²³ I-MIBG SPECT ¹	X																	X	X	X		
MRI/CT (뇌 및 원발성 종양)	X																		X	X		
2 개의 골수 흡인물 ²	X																	X	X	X		
2 개의 골수 트레핀 생검	X																	X	X	X		
요로 카테콜아민 대사물	X																	X	X	X		
종양 생검 및 조직학 ³	X																					
LDH, 페리틴	X																					
MYCN 증폭 ⁴	X																					
임신 테스트 ¹³	X	X																	X	X		

스크리닝		주기-전 안전성 테스트 ¹⁴	주기 N5, N6 ¹⁸																	종간 유도 평가	치료 종료 ¹⁵	연구 종료 ¹⁶
일			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21					
HIV/HbsAg/ C 형 간염	X																					
화학요법 ⁵			X	X	X	X	X	X	X	X												
디누톡시맙 베타 ⁶				X	X	X	X	X	X	X												
G-CSF ¹⁹											X	X	X	X	X	X	X					
완전한 병력	X																					
신체 징후/체중 검사/활력	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X		X		
신장	X																					
수행능력 현황	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X		X		
통증 평가	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X											
부작용	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		
동시적 약물 ¹²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							X	X		X		
심장초음파 검사 ⁷	X	X																X		X		
12-리드 ECG ⁷	X	X	X																X	X		
청력 테스트 ⁹	X	X	X																X	X		
실내 공기의 PFT/O ₂	X																		X	X		

	스크리닝	주기-전 안전성 테스트 ¹⁴	주기 N5, N6 ¹⁸														중간 유도 평가	치료 종료 ¹⁵	연구 종료 ¹⁶
일			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21		
포화																			
전혈 계수 및 생화학 ⁸ ¹⁰	X	X	X	X ⁸						X ⁸							X	X	X
크레아티닌 및/또는 시스틴 C 제거율 ¹¹	X	X	X															X	X
면역표현형 분석 ⁸	X		X ⁸						X ⁸										
유전자형 분석, 다형성, KIR/KIR-리간드 불일치	X																		
PK ⁸			X ⁸						X ⁸										
HACA	X		X															X	X
CDC 및 ADCC ⁸	X		X ⁸						X ⁸										

약어: ADCC = 항체 의존적 세포독성; ALT = 알라닌 아미노전이효소; ASCT = 자가 줄기 세포 이식; AST = 아스파르테이트 아미노전이효소; CDC = 보체 의존적 세포독성; CRP = c-반응 단백질; CT = 컴퓨터 단층촬영술; ECG = 심전도; GPOH = 독일 소아종양학 및 혈액학; HACA = 인간 항-키메라 항체; G-CSF = 과립구 콜로니 자극인자; HDC = 고-용량 화학요법; HbsAg = B형 간염 표면 항원; HIV = 인간 면역결핍 바이러스; INPC = 국제 신경모세포종 병리학 분류; KIR = 킬러 면역글로불린 유사 수용체; ¹²³I-MIBG = ¹²³I-메타이오도벤질구아니딘; LDH = 락테이트 탈수소화효소; MRI = 자기공명영상화; O₂ = 산소; PFT = 폐 기능 검사; PET = 양전자 방출 단층촬영술; PK = 약동학; Scr = 스크리닝; SPECT = 단일 광자 방출 단층촬영술.

1 MIBG 양성 신경모세포종에 걸린 환자에서 [¹⁸F]-플루오로데옥시글루코스-PET로 대체한다.

- 2 면역세포학에 의한, 광학현미경법에 의한 평가. 정량적 역전사효소 증합효소 연쇄반응은 선택사항이다.
- 3 INPC (시마다 분류)에 따른 조직학 및 평가 (1).
- 4 MYCN 상태는 중앙 생검 물질 또는 침윤된 골수 시료에서 결정될 수 있다.
- 5 화학요법의 치료 일은 배정된 주기에 따라 달라진다. 최대 일이 표기된다. 추가적인 정보는 섹션 0 참조.0
- 6 디누톡시맙 배타의 치료 일은 배정된 용량 수준에 따라 달라진다. 최대 일이 표기된다. 추가적인 정보는 섹션 0 참조.0 시작 및 종료 시간, 중단 (종료/제시작), 유속, 주입 준비 변경의 일자 및 시간 등에 대한 세부사항은 사례 보고서 (CRF)에 포함되어야 한다.
- 7 인트라사이클린 매개된 심장 독성을 포착하기 위해 각 N6 - 화학요법 요소 이전에 심장초음파 검사를 반복한다.
- 8 디누톡시맙 배타 투여 첫날 (주입 시작 이전) 및 디누톡시맙 배타 투여의 마지막 날(주입 종료 이후)에 시료를 수집한다. 주기 일수는 표 8, 표 10 및 섹션 6.2.1에서 확인된 누적 주입 용량에 의존하고; 가장 이른/늦은 일자가 표기된다. 혈액 시료 수집 시간 및 수집 시간 범위에 대한 세부사항은 표 12 참조.
- 9 내이독성을 포착하기 위해 매 2회 N5 주기 - 화학요법 요소마다 청력 검사를 반복한다.
- 10 전혈 계수: 헤모글로빈, 혈소판, 분별된 백혈구 (절대 호중구, 절대 림프구, 절대 호산구, 절대 호염구), 생화학: 나트륨, 칼륨, 염화물, ALT, AST, 총 빌리루빈, 크레아티닌 및/또는 시스타틴 C, 및 CRP.
- 11 크레아티닌 및/또는 시스타틴 C 제거율은 신장독성을 포착하기 위해 각 화학요법 주기 이전에 수행되어야 한다.
- 12 문서화 필수.
- 13 임신 테스트는 가임기 여성 환자에게만 필요하다.
- 14 각 화학요법 주기의 시작 이전의 테스트는 화학요법의 투약 변경으로 이어질 수 있는 안전성 매개변수를 포함하고, 미리 수행되어야 한다. 이러한 평가는 1일째 화학요법의 처음 투약 이전에 이용가능해야 한다. 정보는 처음 투약 96시간 이전까지 수집할 수 있다.
- 15 치료-종료는 유도 종료에 해당하며, 병원 방문은 유도 종료 이후 최대 4주까지 시행할 수 있다. 유도 이후 고-용량 화학요법을 계속하지 않고 난치성 질환으로 인해 대안의 요법을 진행하는 환자의 경우, 유도 방문의 종료는 연구-종료 방문으로도 제공될 것이다. 유지 치료를 포함하나 이에 한정되지 않는 연구-후 암 치료의 세부사항 (일반적으로 암 치료의 유형 및 양/지속기간)이 기록될 것이다.

16 연구-종로는 HDC/ASCT, 또는 HDC/ASCT 대신에 새로운 신경모세포종 치료를 시작한 이후 100일 중 더 이른 시점이다. 병원 방문은 EOS 이후 최대 4주일 수 있다.

17 소아 환자에 대한 현지 규제 가이드라인에 따라 동의서 및 승낙을 얻을 것이다.

18 디누복시맙 베타가 개시될 때 치료 주기 2로 시작하여 각 치료 주기에 대해 1일 내지 21일의 활동을 반복한다.

19 시점은 G-CSF의 최대 지속기간을 나타낸다.

[0124]

표 6. 활동 일정: 디누룩시맙 베타를 사용한 COJEC 유도

일	스크리닝	주기-전 안전성 테스트 ¹³	주기 A, B, C ¹⁷								종간 유도 평가	치료 종료 ¹⁴	연구 종료 ¹⁵
			1	2	3	4	5	6	7	8			
정보 동의서 및 승낙을 얻기 ¹⁷	X												
자격 - 포함 및 제외 판정기준	X												
¹²³ I-MIBG SPECT ¹	X										X	X	X
MR/CT (비 및 원발성 종양)	X											X	X
2 개의 골수 흡인물 ²	X										X	X	X
2 개의 골수 트레핀 생검	X										X	X	X
요로 카테콜아민 대사물	X										X	X	X
종양 생검 및 조직학 ³	X												
LDH, 페리틴	X												
MYCN 증폭 ⁴	X												
임신 테스트 ¹²	X	X										X	X
HIV/HbsAg	X												
화학요법 ⁵			X	X									
디누룩시맙 베타 ⁶			X	X	X	X	X						
G-CSF ⁸				X	X	X	X	X	X	X			

[0125]

	스크리닝	주기-전 안전성 테스트 ¹³	주기 A, B, C ¹⁷								중간 유도 평가	치료 종료 ¹⁴	연구 종료 ¹⁵
일			1	2	3	4	5	6	7	8			
완전한 병력	X												
신체 검사/활동 장후/체중	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
신장	X											X	X
수행능력 현황	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X
통증 평가	X	X	X	X	X	X	X						
부작용		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
동시적 약물 ¹¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
심장초음파 검사	X										X	X	X
12-리드 ECG	X											X	X
정력 테스트 ⁸	X	X										X	X
실내 공기의 PFT/O ₂ 포함	X											X	X
전혈 계수 및 생화학 ^{7, 9}	X	X	X ⁷				X ⁷			X	X	X	X
크레아티닌 및/또는 시스템 C 제거율 ¹¹	X	X									X	X	X
면역표현형 분석 ⁷	X		X ⁷				X ⁷						
유전자형 분석, 다형성, KIR/KIR-리간드 불일치	X												

[0126]

	스크리닝	주기-전 안전성 테스트 ¹³	주기 A, B, C ¹⁷								종간유도 평가	치료 종료 ¹⁴	연구 종료 ¹⁵
			1	2	3	4	5	6	7	8			
일			1	2	3	4	5	6	7	8			
PK ⁷	X		X ⁷				X ⁷						
HACA	X		X									X	X
CDC 및 ADCC ⁷	X		X ⁷				X ⁷						

약어: ADCC = 항체 의존적 세포독성; ALT = 알라닌 아미노전이효소; ASCT = 자가 줄기 세포 이식; AST = 아스파르테이트 아미노전이효소; CDC = 보체 의존적 세포독성; COJEC = 시스플라틴, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드 및 사이클로포스파미드; CRP = c-반응 단백질; CT = 컴퓨터 단층촬영술; ECG = 심전도; G-CSF = 과립구 콜로니 자극인자; HACA = 인간 항-키메라 항체; HDC = 고-용량 화학요법; HbsAg = B형 간염 표면 항원; HIV = 인간 면역결핍 바이러스; INPC = 국제 신경모세포종 병리학 분류; KIR = 킬러 면역글로블린 유사 수용체; ¹²³I-MIBG = ¹²³I-메타이오도벤질구아니딘; LDH = 락테이트 탈수소화효소; MRI = 자기공명 영상화; O₂ = 산소; PFT = 폐 기능 검사; PET = 양전자 방출 단층촬영술; PK = 약동학; Scr = 스크리닝; SPECT = 단일 광자 방출 단층촬영술.

- 1 MIBG 음성 신경모세포종에 걸린 환자에서 [¹⁸F]-플루오로데옥시글루코스-PET로 대체한다.
- 2 면역세포학에 의한, 광학현미경법에 의한 평가. 정량적 역전사효소 증합효소 연쇄반응은 선택사항이다.
- 3 INPC (시마다 분류)에 따른 조직학 및 평가 (1).
- 4 MYCN 상태는 중앙 생검 물질 또는 침윤된 골수 시료에서 결정될 수 있다.
- 5 화학요법의 치료 일은 예정된 주기에 따라 달라진다. 최대 일이 표기된다. 추가적인 정보를 위해 색션 0 참조.0
- 6 디누특시맴 베타의 치료 일은 예정된 용량 수준에 따라 달라진다. 최대 일이 표기된다. 추가적인 정보를 위해 색션 0 참조.0 시작 및 종료 시간, 종단 (종료/재시작), 유속, 주입 준비 변경의 일자 및 시간 등에 대한 세부사항은 CRF에 포함되어야 한다.

- 7 디누톡시맵 베타 투여 첫날 (주입 시작 이전) 및 디누톡시맵 베타 투여의 마지막 날(주입 종료 이후)에 시료를 수집한다. 주기 일수는 표 8, 표 11 및 섹션 6.2.2에서 확인된 누적 주입 용량에 의존하고, 가장 이른/늦은 일자가 표기된다. PK 혈액 시료 수집 시간 및 수집 시간 범위에 대한 세부사항은 표 12 참조.
- 8 내이독성을 포착하기 위해 B 화학요법 요소의 고대 이전에 정력 검사를 반복한다.
- 9 전혈 계수: 헤모글로빈, 혈소판, 분별된 백혈구 (절대 호중구, 절대 림프구, 절대 호산구, 절대 호염구), 생화학: 나트륨, 칼륨, 염화물, ALT, AST, 총 빌리루빈, 크레아티닌 및/또는 시스타틴 C, 및 CRP.
- 10 크레아티닌 및/또는 시스타틴 C 제거율은 신장독성을 포착하기 위해 각 화학요법 주기 이전에 수행되어야 한다.
- 11 문서화 필수.
- 12 임신 테스트는 가임기 여성 환자에게만 필요하다.
- 13 모든 화학요법 주기의 시작 이전의 테스트는 화학요법의 투약 변경으로 이어질 수 있는 안전성 매개변수를 포함한다. 이러한 평가는 1일째 화학요법의 처음 투약 이전에 이용가능해야 한다. 정보는 처음 투약 96시간 이전까지 수집할 수 있다.
- 14 치료-종료는 유도 종료에 해당하며, 병원 방문은 유도 종료 이후 최대 4주까지 시행할 수 있다. 유도 이후 고-용량 화학요법을 계속하지 않고 난치성 질환으로 인해 대안의 요법을 진행하는 환자의 경우, 유도 방문의 종료는 연구-종료 방문으로도 제공될 것이다. 유지 치료를 포함하나 이에 한정되지 않는 연구 후 암 치료의 세부사항 (일반적으로 암 치료의 유형 및 양/지속기간)이 기록될 것이다.
- 15 연구-종료는 HDC/ASCT, 또는 HDC/ASCT 대신에 새로운 신경모세포종 치료를 시작한 이후 100일 중 더 이른 시점이다. 병원 방문은 EOS 이후 최대 4주일 수 있다.
- 16 소아 환자에 대한 현지 규제 가이드라인에 따라 동의서 및 승낙을 얻을 것이다.
- 17 디누톡시맵 베타가 개시될 때 치료 주기 3으로 시작하여 각 치료 주기에 대해 1일 내지 21일의 활동을 반복한다.
- 18 시료 수집 일은 G-CSF 측정의 최대 지속기간을 나타낸다.

2.0. 소개

2.1. 연구의 이론적 근거

본 연구는 디누톡시맵 베타 단일 요법에 대해 이전에 확립된 치료 밀도를 실질적으로 초과하지 않고도 새로 진단된 고-위험 신경모세포종에 걸린 환자의 치료를 위해, 상이한 유도 화학요법 (독일 소아 종양학 및 혈액학 [GPOH] 또는 시스플라틴, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드 및 사이클로포스파미드[COJEC])과 조합될 때 디누톡시맵 베타의 안전하고 효과적인 주입 지속기간 및 누적 용량 수준을 확인하도록 설계된다. 정보는 디누톡시맵 베타가 있거나 없는 GPOH 또는 COJEC에 무작위 배정된 확립된 유도 화학요법의 향후 연구 계획에 사용될 것이다.

2.2. 배경

아동에서 가장 흔한 두개의 고형 종양인 신경모세포종은 소아종양학의 주요 과제 중 하나이다. 새로운 치료 전략의 도입에도 불구하고 고-위험 신경모세포종에 걸린 환자의 결과는 여전히 좋지 않고 [2,3], 이러한 환자의 임상 결과를 추가로 개선하기 위해 새롭고 효과적인 보조 치료제가 절실히 필요하다.

- [0134] 디뉴톡시맵 베타는 신경모세포종, 흑색종 세포 및 기타 여러 종양과 같은 신경외배엽 종양에 의해 높게 발현되는 디시알로겐글리오시드 GD2 항원을 표적으로 하는 중국 햄스터 난소 세포 (CHO)에서 생산되는 키메라 단일클론 항체이다. 디뉴톡시맵 베타는 8시간 또는 24시간 주입으로서 $10 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 로 투여되는 파르지바로서 추가적인 모니터링을 시행하는 유럽 연합 (EU)에서 허가되어 있다[4]. 디뉴톡시맵 베타는 이전에 유도 화학요법을 받아 적어도 부분적 반응을 달성하고 이어서 골수 절제 요법 및 줄기 세포 이식을 받은 12개월 이상의 환자, 뿐만 아니라 잔류 질환이 있거나 없는 재발성 또는 난치성 신경모세포종의 병력이 있는 환자에서 고-위험 신경모세포종의 치료에 적용된다. 재발성 신경모세포종의 치료 이전에, 활발히 진행하는 모든 질환은 다른 적합한 조치로 안정화되어야 한다.
- [0135] 지난 40여년 동안, 다양한 화학요법 섭생은 이러한 치료 환경에서 학술 협력 그룹 (GPOH, 국제 소아종양학회 유럽 신경모세포종 연구 네트워크 [SIOOPEN], 및 아동 종양학 그룹 [COG])에 의해 통상적인 화학치료제의 강도 증가 및 상이한 조합을 사용하여 평가되었다. 대부분의 유도 화학요법 섭생은 백금 화합물 (시스플라틴 및/또는 카보플라틴), 사이클로포스파미드, 에토포시드, 빈크리스틴, 토포이소머라제 저해제 (토포테칸) 및 안트라사이클린을 포함한다.
- [0136] 다수의 보고서는 유도 이후 완전한 반응 (CR)을 달성하는 것이 성과의 가장 강력한 예측인자 중 하나임을 입증하였다. 이것은 고-용량 화학요법 이전에 CR을 달성하는 것이 다변량 분석에서 무-사고 생존 (EFS) 및 전체 생존 (OS)의 독립적인 예측인자인 유럽 골수 이식 등록에 의한 연구에서 확인되었다 (5).
- [0137] 화학요법 섭생은 고-위험 신경모세포종에 걸린 환자에서 40여년에 걸쳐 GPOH에 의해 개발되고 최적화되었다. 이러한 발전으로 인해 N5 (시스플라틴, 에토포시드 및 빈데신) 및 N6 (이포스파미드, 빈크리스틴, 다카르바진 및 독소루비신)의 6가지 교대하는 화학요법 주기를 사용하게 되었다. 이것은 1997년 이후 독일의 표준 유도 요법이다 (6). 수술은 유도 치료 동안 수행된다. 완전한 (CR) 및 매우 양호한 부분적 반응은 55%의 환자에서 달성된다.
- [0138] 현재 독일에서 고-위험 신경모세포종에 걸린 아동 아동 치료에 대한 가이드라인은 N5/N6 유도 화학요법을 말한다 (7).
- [0139] 2013년에, SIOOPEN HR NBL1 연구에 추가적인 무작위 배정 (R3)이 도입되어 메모리얼 슬로언-케터링 암 연구소에서 개발된 변형된 N7 유도 화학요법 섭생을 COJEC과 비교하였고 (8 내지 10); 이 요법은 COG에서도 채택되었다. 이것은 교차 내성이 없는 것으로 추정되는 2가지 약물 조합, 고-용량 사이클로포스파미드 + 독소루비신/빈크리스틴 및 고-용량 시스플라틴/에토포시드 (P/E)를 포함하는 용량 집중 유도 화학요법이다. 7회 주기의 원래 요법은 VCR (빈크리스틴)의 저용량과 G-CSF (과립구 콜로니 자극인자)를 사용하여 횃수를 5회 주기로 줄이도록 변형되었다. 마지막 환자 모집 이후 계획된 중간 분석은 2017년 9월에 수행되었으며, 연구 계획 목적으로 데이터 모니터링 위원회 (DMC)에 의해 초기 데이터 공개가 승인되었다. 결과는 양 부문의 EFS 및 OS 곡선의 완전한 중첩이지만, COJEC 치료 부문에서 더 나은 독성 프로파일을 보여준다. 따라서, COJEC은 향후 연구 계획을 위한 표준 치료 부문으로 유지된다.
- [0140] 따라서, 디뉴톡시맵 베타를 GPOH 또는 COJEC 유도 화학요법 섭생과 조합할 가능성에 대한 평가, 및 이러한 각 조합 화학요법 섭생에 대한 디뉴톡시맵 베타의 권장 주입 기간 및 누적 용량 수준을 식별하는 것은 본 제 1상 연구에서 조사될 것이다. 확장 코호트의 포함은 최대 내약 용량 (MTD)의 선택을 지원하고 향후 연구 설계에 대한 신뢰를 추가하도록 추가적인 안전성 및 효능 데이터를 제공하는 것이다. 데이터는 향후 연구 설계에 추가 정보를 제공하여 디뉴톡시맵 베타가 있거나 없는 GPOH 또는 COJEC 유도 화학요법 섭생을 평가하는데 사용될 것이다.
- [0141] **2.3. 이익/위험 평가**
- [0142] 유도 화학요법 동안 디뉴톡시맵 베타를 사용하는 잠재적 이익은 알려져 있지 않다. 그러나, 최근 보고된 hu14.18K322A (인간화 항-GD2 단일클론 항체)의 제 2상 연구에서 유도 화학요법에 hu14.18K322A를 추가하면 새로 진단된 고-위험 신경모세포종에 걸린 환자 대부분에서 초기 부분적 반응 또는 더 나은 반응을 생성하는 것으로 나타났다. 또한, 종양 부피가 감소되고, 유도 종료 시 (123I) 메타이오도벤질구아니딘 (MIBG) 점수가 개선되며, 고무적인 2년 무-사고 생존이 있었다 (11). 디뉴톡시맵 베타에 대한 특별한 경고 및 주의사항은 통증, 과민성 반응, 눈의 신경학적 장애, 말초 신경병증, 모세혈관 누출 증후군, 전신 감염, 혈액학적 독성 및 연구실 이상 (간 기능 및 전해질)을 포함한다. 이러한 경우의 증상 발생은 연구 동안 연구자에 의해 면밀히 모니터링될 것이다. 증상의 특정한 제품 관련 독성이 발생한 경우 취해야 할 조치는 부록 4에 설명되어 있다.

- [0143] 디뉴특시맵 베타의 주입은 완전한 소생술 서비스가 즉시 이용가능한 환경, 섹션6.6.1에서 개시되어야 한다.
- [0144] 항-약물 항체의 개발은 단일클론 키메라 항체의 클래스 효과이다. 그러나, 이러한 중화 항체가 안전성과 효능에 미치는 명백한 영향은 임상 연구에서 관찰되지 않았다. 연구 동안 혈액 시료를 수집하여 인간 항-키메라 항체 (HACA)를 측정할 것이다.
- [0145] 임신한 여성에 대한 디뉴특시맵 베타 안전성 데이터는 없다. 특히 배아 발달 동안 뉴런성 조직 상의 디뉴특시맵 베타 표적 (GD2)의 발현, 디뉴특시맵 베타의 세포독성 잠재력 및 항체의 태반 전이 잠재력으로 인해, 디뉴특시맵 베타는 임신한 여성에게 투여될 때 태아에게 유해할 수 있다. 가임기 여성 환자는 등록 이전에 음성 임신 테스트가 요구될 것이며, 연구 과정 동안 임신 테스트가 시행될 것이고, 환자는 피임 지침을 따르는데 동의하도록 요구될 것이다.
- [0146] 디뉴특시맵 베타를 사용한 약물-약물 상호 작용 연구가 수행되지 않았기 때문에, 아동이 복용할 다른 약물에 미치는 디뉴특시맵 베타의 효과를 예측할 수 없다. 본 연구에서 금지된 동시적 약물은 부록 2에 설명되어 있다.
- [0147] 12개월 미만 아동에서 디뉴특시맵 베타의 안전성과 효능은 아직 확립되지 않았으며, 사용가능한 데이터도 없다. 연구에 등록된 환자는 18개월 이상 18세 미만의 연령이다.
- [0148] 현재까지 신장 및 간 기능이 적절한 환자만 조사되었기 때문에, 환자 등록은 적절한 신장 및 신장 기능이 검증된 환자에 제한될 것이다.
- [0149] 디뉴특시맵 베타의 알려지고 예상되는 이익과 위험 및 합리적으로 예상되는 부작용 (AE)에 대한 자세한 정보는 연구자 브로셔에서 찾을 수 있다.
- [0150] 후원자는 연구 과정 동안 추가적인 안전성 또는 독성 정보가 제공되는 경우 연구자에게 즉시 알린다.
- [0151] 본 연구는 프로토콜, 인간 사용 의약품에 대한 기술 요건 조화를 위한 국제 협의회 (ICH) 우수임상실습 (GCP) 및 적용가능한 규제 요건을 준수하여 수행될 것이다. 시험용 의약품과 관련된 연구의 양태는 유럽 연합 - 우수 제조 관리기준 (EU GMP)의 요건을 충족할 것이다.

[0152]

3. 목적 및 종결점

표 7. 연구 목적 및 종결점

목적	종결점
일차	
INRGSS 에 따라 병기 M 으로 정의된 연령 18 개월 이상의 새로 진단된 고-위험 신경모세포종 환자의 치료를 위해 다양한 유도 화학요법 (GPOH 또는 COJEC)과 조합할 때 디누톡시맙 베타의 안전성과 내약성을 평가하고 MTD 를 확인한다.	디누톡시맙 베타와 GPOH 또는 COJEC 유도 화학요법 섭생의 조합과 관련된 DLT 의 발생률.
이차	
디누톡시맙 베타와 조합될 때 유도 화학요법의 독성을 특성화한다.	- 연구실 이상 및 SAE 를 포함하는 AE 에 대한 연구 약물의 유형, 발병률, 중증도, 심각성 및 관련성 - 치료 관련 사망 및 질환 관련 사망의 누적 발생률.
디누톡시맙 베타를 사용한 유도 화학요법의 종료 시 전체 반응 (원발성 종양, 전이)을 결정한다.	유도 동안 및 유도 이후의 전체 반응 (원발성 종양, 전이).
디누톡시맙 베타와 화학요법에 반응한 전이 반응률을 결정한다.	2 회 주기 GPOH 이후 및 4 회 주기 COJEC 이후 mCR. - 유도 치료 이후 mCR. - HDC/ASCT 에 의한 강화를 진행하는 자격 판정기준에 따른 mPR:

[0153]

	○ 골 질환에 대한 mPR: MIBG 흡수 (또는 MIBG 비결합성 종양의 경우 FDG-PET 흡수)가 완전히 해소되거나 SIOPEN 점수 ≤ 3 및 MIBG 점수의 최소 50% 감소 (또는 ≤ 3 골 병변 및 MIBG 비결합성 종양에 대한 FDG-PET 결합성 골 병변의 수의 적어도 50% 감소). ○ 골수 질환에 대한 mPR: INRC 에 따른 CR 및/또는 MD. ○ 다른 전이 부위에 대한 mPR: 유도 화학요법 +/- 수술 이후 완전한 반응.
탐구	
• 디누톡시맙 베타 유도 요법과 함께 GPOH 또는 COJEC 가 환자 OS 에 미치는 영향을 결정한다.	• 등록 일로부터 최종 추적 일 또는 모든 원인으로 인한 사망 일까지 계산된 3 년 및 5 년 OS.
• 디누톡시맙 베타 유도 요법과 함께 GPOH 또는 COJEC 가 환자 EFS 에 미치는 영향을 결정한다.	• 등록 일로부터 3 년 및 5 년 EFS.
• 디누톡시맙 베타와 조합된 유도 화학요법을 받은 이후 HDC (BuMel)의 독성을 설명한다.	• 디누톡시맙 베타와 조합된 유도 화학요법을 받은 이후 BuMel 을 사용한 HDC 의 독성 프로파일.
• 유도 화학요법과 조합한 디누톡시맙 베타의 주입-종료 약물 수준을 결정한다.	• 첫 번째 조합 치료 주기 주입의 주입-종료 시 면역학적 활성 디누톡시맙 베타 약물 농도 수준 $> 1 \mu\text{g/mL}$ 을 달성한 환자의 비율.

[0154]

LAN-1 표적 세포에 대해 기저선 초과로 CDC 및 ADCC 반응이 증가한 환자의 비율을 결정한다.	- 첫 번째 조합 주기 (GPOH 주기 2 및 COJEC 주기 3)의 주입-종료 시 LAN-1 표적 세포에 대해 기저선 초과로 CDC 및 ADCC 반응이 증가한 환자의 비율. - 모든 디누톡시맙 베타 주기에서 기저선 및 디누톡시맙 베타 주입-종료 시 CDC, ADCC 및 면역 표현형의 비교.
HACA 반응이 증가한 환자의 비율을 결정한다.	- HACA 반응이 증가한 환자의 비율 (유도 종료/유지 이전). - HACA: 유도 종료 (HDC 직전 또는 마지막 디누톡시맙 베타 투여 이후 4 주 내지 6 주) 및 연구 종료 (유지 이전).

AE = 부작용; ADCC = 항체 의존적 세포성 세포독성; ASCT = 자가 줄기 세포 이식; BuMel = 부설판 및 멜팔란; CDC = 보체 의존적 세포독성; COJEC = 시스플라틴, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드 및 사이클로포스파미드; CR = 완전한 반응; DLT = 용량-제한 독성; EFS = 무-사고 생존; FDG = [¹⁸F]-플루오로데옥시글루코스; GPOH = 독일 소아 중앙학 및 혈액학; HACA = 인간 항-키메라 항체; HDC = 고-용량 화학요법; INRC = 국제 신경모세포종 반응 판정기준; INRGSS = 국제 신경모세포종 위험군 병기결정 시스템; mCR = 전이성 완전한 반응; MD = 최소 질환; MIBG = (¹²³I)-메타이오도벤질구아니딘; mPR = 전이성 부분적 반응을; MTD = 최대 내약 용량; OS = 전체 생존; PET = 양전자 방출 단층촬영술; SAE = 중증 부작용; SIOPEN = 국제 소아중앙학회 유럽 신경모세포종 연구 네트워크.

4. 연구 설계

4.1. 전반적인 설계

본 연구는 최대 25명씩 평가가능한 환자의 2개 코호트에서 2가지 상이한 유도 화학요법 요법 (GPOH 또는 COJEC)과 조합된 디누톡시맙 베타의 다기관, 공개 라벨, 이중코호트, 제 1상 연구이다. 연구센터는 한 번에 1개 코호트에 환자를 등록할 것이고 (즉, GPOH 또는 COJEC 유도 화학요법을 받을 예정인 환자만 모집함), 치료 코호트에 연구센터의 배정은 코호트 당 모집에 따라 연구 과정 동안 변경될 수 있다. 하나의 유도 화학요법 섭생 코호트가 모집을 완료하면, 센터는 후원자 또는 의료 담당자의 승인을 받아 더 늦은 코호트의 모집에 기여하기 위해 나머지 유도 화학요법 섭생 코호트를 활성화할 수 있다. 권장 누적 디누톡시맙 베타 용량 수준이 정의될 때, 코호트 당 평가가능한 환자 10명의 검증 코호트를 등록할 수 있다. 조합 연구의 용량 상승 및 용량 검증 부분에 등록할 최대 환자 수는 각 유도 화학요법 섭생에 대해 평가가능한 환자 35명이 될 것이다.

국제 신경모세포종 위험군 병기결정 시스템 (INRGSS)에 따라 병기 M으로 정의된 새로 진단된 고-위험 신경모세포종 환자, 연령 ≥ 18개월 및 < 18세가 임상 시험에 포함될 것이다.

각 환자의 경우, 최대 21일의 스크리닝 기간, 대략 126일 (GPOH 코호트) 또는 80일 (COJEC 코호트)로 구성된 치료 기간, 유도 치료의 종료 시 치료-종료 방문, 표준 치료로 수행된 고-용량 화학요법 (HDC)/자가 줄기 세포 이식 (ASCT) 이후 연구-종료 추적 관찰 기간 100일이 있을 것이다. 등록된 각 환자에 대해 계획된 총 연구 지속기

간은 대략 3년이다. 연구 동안 수행된 평가는 표 5 (COJEC) 및 표 6 (GPOH)에 명시되어 있다.

[0161] GPOH 유도 화학요법 섭생은 21일 주기 (총 6회 주기)로 투여될 것이다. 디누톡시맙 베타와 유도 화학요법 주기의 조합은 두 번째 화학요법 주기에서 시작할 것이다 (도 1). 디누톡시맙 베타는 각 치료 주기 내의 예정된 일수에 24시간 연속적인 주입으로서 주어진 10 mg/m^2 의 고정된 매일 용량으로 투여될 것이다 (표 10).

[0162] COJEC 유도 화학요법은 10일 주기 (총 8회 주기)로 10주에 걸쳐 투여될 것이다. 디누톡시맙 베타와 화학요법 주기의 조합은 세 번째 화학요법 주기에서 시작할 것이다 (도 1). 디누톡시맙 베타는 총 6회 주입을 위해 각 치료 주기 내의 예정된 일수에 24시간 연속적인 주입으로서 주어진 10 mg/m^2 의 고정된 매일 용량으로 투여될 것이다 (표 11).

[0163] 누적 용량 수준은 전체 치료 과정에 걸쳐 환자가 받을 것으로 예상되는 디누톡시맙 베타의 총량으로 정의된다. 더 높은 누적 용량 수준은 환자가 받을 더 많은 총 치료 일 (더 높은 주입 속도가 아님)을 반영한다.

[0164] GPOH 또는 COJEC의 가변적인 치료 일수를 기초로 하여 계획된 누적 디누톡시맙 베타 용량 (mg/m^2)은 표로 제시된다. 세부사항을 위해 섹션 0 참조.

표 8. 계획된 누적 디누톡시맙 베타 용량

섭생:	GPOH ^a	COJEC ^b
조합 과정의 수	5	6
누적 디누톡시맙 베타 용량 수준		
-1	190 mg/m^2	140 mg/m^2
1 (시작 용량 수준)	250 mg/m^2	180 mg/m^2
2	310 mg/m^2	210 mg/m^2
3	350 mg/m^2	240 mg/m^2

약어: COJEC = 시스플라틴, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드 및 사이클로포스파미드; GPOH =

독일 소아종양학 및 혈액학

a 각 21일 주기의 세부사항을 위해 표 10 참조.

b 각 21일 주기의 세부사항을 위해 표 11 참조.

[0165]

[0166] 투약된 환자 수를 포함한 용량 상승 및 상승-해제 과정은 신규 환자가 등록하는 권장 누적 디누톡시맙 베타 용량 수준을 결정하도록 베이지안 최적 간격 (BOIN) 설계를 따를 것이다 (섹션 6.7.3). 디누톡시맙 베타 용량 상승 또는 상승-해제를 결정하기 위한 독성 평가는 디누톡시맙 베타와 조합된 처음 2회 (GPOH) 또는 3회 (COJEC) 유도 화학요법 주기에 걸쳐 진행된다. 일차 DLT 관찰 기간 (GPOH에 대한 유도 화학요법 2회 주기 및 COJEC에 대한 유도 화학요법 3회 주기)은 도 1에서 각 요법의 회색 음영 면적으로 표시된다. 용량 제한 독성은 섹션 8.1.1에 정의되어 있다.

[0167] 2회의 누적 용량 수준 상승 및 1회의 누적 용량 수준 강하가 계획된다. 디누톡시맙 베타 투여 및 용량 상승/상승-해제 규칙에 대한 세부사항은 섹션 6.7.3에 설명되어 있다. 디누톡시맙 베타 투여 동안 화학요법 치료를 위한 용량 변경 절차는 섹션 6.2에 설명되어 있다.

[0168] DMC는 안전성 감독, 및 용량 선택 및 변경 결정을 담당할 것이다.

[0169] 권장된 제 2상 용량 (RP2D)은 MTD, 또는 MTD 용량에 도달하지 않은 경우 최대 투여된 누적 용량 수준에 의해 결정될 것이다.

[0170] 4.2. 연구 설계의 과학적 근거

[0171] 가장 흔한 소아 두개의 종양인 신경모세포종은 여전히 아동에서 암으로 인한 주요 사망 원인이다. 고-위험 신경모세포종에 걸린 아동의 장기 생존율은 화학요법, 자가 조혈 줄기 세포 구제를 통한 HDC, 원발성 종양의 외과적

제거, 방사선요법, 잔류 질환 요법 및 항-GD2 단일클론 항체를 이용한 면역요법을 포함한 철저한 다중방식 요법의 개선에도 불구하고 여전히 5년째 60% 미만이다.

[0172] 고-위험 신경모세포종에서 가장 강력한 예후 인자 중 하나는 유도 요법에 대한 전이 반응이기 때문에, 현재 고-위험 신경모세포종에 걸린 아동의 전반적인 결과를 개선시키는 노력은 최적의 유도 치료 요법을 식별하는데 집중되어 있다. 협력 그룹에 의해 사용되는 주요 유도 화학요법 섭생 (예로, GPOH 및 COJEC)은 별도의 임상 연구 반응률에서 50% 내지 75% 범위의 반응률을 생성하였다. 유도 화학요법 동안 디뉴톡시맵 베타를 사용하는 잠재적 이익은 알려져 있지 않다. 따라서, 이전에 치료되지 않은 고-위험 신경모세포종의 치료를 위해 확립된 유도 화학요법 섭생과 조합하여 디뉴톡시맵 베타 요법의 유용성 및 내약성에 대한 체계적인 평가가 본 연구에서 조사될 것이다.

[0173] 무작위 배정된 임상 연구를 개시하기 이전에, GPOH 또는 COJEC와 같은 화학요법과 조합하여 디뉴톡시맵 베타의 적절한 누적 용량 수준을 결정하는 것이 필요하다. 디뉴톡시맵 베타는 연속적인 주입으로서 10 mg/m^2 의 고정된 매일 용량으로 제공될 것이다. 목표는 추가의 조사를 위해 각 유도 화학요법 섭생 내에서 이전에 확립된 단일요법 치료 밀도를 실질적으로 초과하지 않는 디뉴톡시맵 베타의 적절한 누적 용량 수준을 확인하는 것이다.

[0174] 4.3. 용량에 대한 타당성

[0175] 4.3.1. 시작하는 디뉴톡시맵 베타 주입 지속기간의 이론적 근거

[0176] GPOH 및 COJEC 유도 화학요법 섭생으로 투여하기 위해 선택된 시작하는 누적 용량은 35일 간격으로 10일 동안 (100 mg/m^2 /과정) 디뉴톡시맵 베타를 투여한 이후의 약동학 (PK) 데이터를 기반으로 하였다 (12).

[0177] 2가지 계획된 치료 유도 화학요법 섭생에 대한 디뉴톡시맵 베타 주입 지속기간:

[0178] GPOH: 시작 디뉴톡시맵 베타 주입 지속기간 = 21일 치료 간격에서 $10 \text{ mg/m}^2 \times 5\text{일}$ (50 mg/m^2 /과정).

[0179] COJEC: 시작 디뉴톡시맵 베타 주입 지속기간 = 10일 치료 간격에서 $10 \text{ mg/m}^2 \times 3\text{일}$ (30 mg/m^2 /과정).

[0180] 4.3.2. 유도 화학요법 섭생에서 디뉴톡시맵 베타의 시기에 대한 이론적 근거

[0181] 유도 화학요법 섭생에서 디뉴톡시맵 베타 투여의 시작을 지연시키는 이론적 근거는 화학요법과 디뉴톡시맵 베타의 중첩을 감소시킴으로써 조합된 독성의 위험을 최소화하는 것이다. 구체적으로, 디뉴톡시맵 베타에 의해 유도된 모세혈관 누출과 결합된 화학치료제에 의해 유도된 잠재적인 신장독성의 조합은 안전성 위험 최소화를 위해 특히 고려되었다.

[0182] 증가하는 시작 주입 지속기간은 화학요법과 디뉴톡시맵 베타의 동시적 투여로 일수가 증가하여 과다수분증과 조합한 유용성을 결정하도록 도울 주기 내의 시기를 수용한다.

[0183] 4.3.3. 전체 유도 요법 내의 투여 일정에 대한 타당성

[0184] 4.3.3.1. 시작 용량 일정의 이론적 근거

[0185] 시작하는 누적 디뉴톡시맵 베타 용량 수준에 대한 이론적 근거는 SIOPEN 단일요법 장기 주입 (LTI) 디뉴톡시맵 베타 연구에 사용된 치료 밀도와 비교하여 GPOH 또는 COJEC 유도 화학요법 섭생 내의 디뉴톡시맵 베타의 계획된 치료 밀도로부터 유래한다 (11).

[0186] 단일요법 LTI 디뉴톡시맵 베타 연구 (10일; $10\text{mg/m}^2/\text{일}$; 35일 치료 간격, 5회 주기)에서, 175일 동안 제공된 500 mg/m^2 의 누적 용량이 유지 치료에서 실행가능하고 잘 내성화되는 것으로서 확인되었다. 다음으로 누적 용량을 유지 치료의 지속기간 ($= 2.86 \text{ mg/m}^2 \times \text{일}$)으로 나눈 치료 밀도를 계산하였다.

[0187] 치료 내약성은 유지와 유도 사이에 유사할 것으로 예상되며, 유도 화학요법 섭생 GPOH (누적 용량 수준 1) 및 COJEC (누적 용량 수준 1)과 조합하여 주어진 디뉴톡시맵 베타의 첫 번째 주입 지속기간의 계획된 목표 범위로서 $2.86 \text{ mg/m}^2 \times \text{일}$ 의 치료 밀도를 사용하였다.

[0188] 유도 화학요법 섭생의 길이가 달라지기 때문에, 각 코호트의 첫 번째 용량 수준에 대해 상이한 누적 디뉴톡시맵 베타의 시작 용량이 계획되었다. 이것은 단일요법 LTI 연구에서 이전에 사용된 것과 유사한 범위에 있는 2가지 코호트 각각에서 디뉴톡시맵 베타 치료 밀도를 달성하기 위해 시행되었다. 해당 계획의 결과는 표 9에 제시되어

있다.

표 9. 각 유도 화학요법 코호트의 첫 번째 용량 수준에 대한 누적 디뉴톡시맙 베타 시작 용량

치료	유도 화학요법의 지속기간	유도 화학요법의 지속기간 + 디뉴톡시맙 베타	디뉴톡시맙 베타의 누적 용량	처리 밀도: 유도 화학요법 + 디뉴톡시맙 베타의 누적 용량 / 지속기간
단일요법 LTI 연구	175 일		500 mg/m ²	2.86 mg/m ² /일
GPOH 에 대한 누적 용량 수준 1	126 일	105 일	250 mg/m ²	2.38 mg/m ² /일
COJEC 에 대한 누적 용량 수준 1	80 일	60 일	180 mg/m ²	3.00 mg/m ² /일

약어: COJEC = 시스플라틴, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드 및 사이클로포스파미드; GPOH =

독일 소아종양학 및 혈액학; LTI = 장기 주입.

[0189]

[0190]

4.3.3.2. GPOH 또는 COJEC 유도 화학요법 섭생에 대해 계획된 투약 일정

[0191]

GPOH 또는 COJEC 유도 화학요법 섭생의 맥락에서 디뉴톡시맙 베타에 대해 최대 4가지 누적 용량 수준이 계획되어 있다. 이들은 화학요법 주기 내의 디뉴톡시맙 베타의 다양한 주입 지속기간으로 정의된다. GPOH 또는 COJEC 유도 화학요법 섭생에 대한 누적 용량 수준은 각각 표 10 및 표 11에 제시되어 있다.

[0192]

4.3.3.3. GPOH 유도 화학요법 섭생과 조합한 디뉴톡시맙 베타 용량 추적 전략의 이론적 근거

[0193]

연구의 첫 번째 GPOH 코호트에 배정된 신경모세포종에 걸린 새로 진단된 고-위험 환자는 누적 용량 수준 1에서 시작할 것이다. 디뉴톡시맙 베타의 주입 지속기간은 전체 유도 요법 동안 누적 용량 수준 1에 걸쳐 일관될 것이다. 독성이 허용가능하면 (추정된 DLT 확률 < 33%, 섹션 6.7.3 참조), 누적 용량 수준 2가 탐구될 것이다. 상승은 두 번째 조합 주기에서 주입 지속기간 1을 주입 지속기간 2로 증가시킴으로써 실현된다. 이러한 상승 양상 설계의 이론적 근거는 디뉴톡시맙 b 요법의 후속 주기에서 디뉴톡시맙 베타의 관찰된 독성 감소이다(13). 환자는 첫 조합 주기에서 더 짧은 주입 지속기간을 받고, 이어서 두 번째 조합 주기에서 더 긴 주입 지속기간을 받는다. 누적 용량 수준 3에서, 모든 주입 지속기간은 주입 지속기간 2로 증가되고 전체 유도 요법에 걸쳐 일관되게 유지된다.

[0194]

첫 조합 주기 동안 디뉴톡시맙 베타 용량 상승 또는 상승-해제를 결정하는 DLT 평가 이후에, 누적 용량 수준 2의 세 번째 N6 주기를 제외하고 후속 조합 주기에서 사용된 주입 지속기간은 변경되지 않으며, 여기서 주입 지속기간 2는 계획된 총 용량에 대한 더 나은 균형을 유지하기 위해 선택되었다.

[0195]

디뉴톡시맙 베타의 상승-해제는 동일한 전략을 따를 것이다. 누적 용량 수준 -1의 상승-해제는 첫 조합 주기에서 주입 지속기간 1로부터 주입 지속기간 -1 (GPOH의 경우)로 감소시킴으로써 달성되지만, 이어진 조합 주기에서는 후속 주기에서 디뉴톡시맙 베타의 개선된 독성 프로파일로 인해 아니다 (13).

표 10. 디누톡시맵 베타와 조합된 GPOH 유도 화학요법 섭생의 투약 일수 및 총 누적 용량 수준

화학요법:	N5	N6	N5	N6	N5	N6	누적 디누톡시맵 베타 용량 (처리 밀도)
누적 디누톡시맵 베타 용량 수준	디누톡시맵 베타 주입 일수						
-1	없음	3 일	5 일	3 일	5 일	3 일	190 mg/m ² (1.81 mg/m ² /일)
1 (시작 용량 수준)	없음	5 일	5 일	5 일	5 일	5 일	250 mg/m ² (2.38 mg/m ² /일)
2	없음	5 일	7 일	5 일	7 일	7 일	310 mg/m ² (2.95 mg/m ² /일)
3	없음	7 일	7 일	7 일	7 일	7 일	350 mg/m ² (3.33 mg/m ² /일)

약어: GPOH = 독일 소아종양학 및 혈액학; N5 = 시스플라틴, 에토포시드, 빈데신; N6 = 빈크리스틴, 다카르바진, 이포스파미드, 독소루비신; 총 용량 = 디누톡시맵 베타의 총 용량 (mg/m²).

[0196]

[0197]

전체 유도 요법에 대해 계획된 총 용량은 mg/m²로 표기된다. 회색 음영 조합 주기는 일차 용량 제한 독성 (DLT) 관찰 기간을 나타낸다.

[0198]

4.3.3.4. COJEC 유도 화학요법 섭생과 조합한 디누톡시맵 베타 용량 추적 전략의 이론적 근거

[0199]

연구의 첫 번째 COJEC 코호트에 배정된 신경모세포종에 걸린 새로 진단된 고-위험 환자는 누적 용량 수준 1에서 시작할 것이다. 디누톡시맵 베타의 주입 지속기간 1은 전체 유도 요법 동안 누적 용량 수준 1에 걸쳐 일관될 것이다. 독성이 허용가능하면 (추정된 DLT 확률 < 33%, 섹션 6.7.3 참조), 누적 용량 수준 2의 용량 상승은 두 번째 조합 주기에서 주입 지속기간 1로부터 주입 지속기간 2로 진행함으로써 시행될 것이다. 이러한 상승 양상 설계의 이론적 근거는 디누톡시맵 베타 요법의 후속 주기에서 디누톡시맵 베타의 관찰된 독성 감소이다(13). 환자는 첫 조합 주기에서 더 짧은 주입 지속기간을 받고, 이어서 두 번째 조합 주기에서 더 긴 주입 지속기간을 받는다. 누적 용량 수준 3에서, 모든 주입 지속기간은 주입 지속기간 2로 증가되고 전체 유도 요법에 걸쳐 일관되게 유지된다.

[0200]

디누톡시맵 베타 용량의 상승-해제는 동일한 전략을 따를 것이다. 누적 용량 수준 -1의 상승-해제는 처음 2회 조합 주기에서 주입 지속기간 1로부터 주입 지속기간 -1 (COJEC의 경우)로 감소시킴으로써 실현되지만, 세 번째 조합 주기에서는 후속 주기에서 디누톡시맵 베타의 개선된 독성 프로파일로 인해 아니다 (13).

[0201]

첫 조합 주기 동안 디누톡시맵 베타 용량 상승 또는 강하를 결정하는 독성 평가 이후에, 후속 조합 주기에서 사용된 주입 지속기간은 변경되지 않는다.

표 11. 디누톡시맵 베타와 조합된 COJEC 유도 화학요법 섭생에 대한 용량 일정

화학요법:	A	B	C	B	A	B	C	B	누적 디누톡시맵 용량 (처리 밀도)
누적 디누톡시맵 베타 용량 수준	디누톡시맵 베타 주입의 일수								
-1	없음	없음	2 일	2 일	3 일	2 일	2 일	3 일	140 mg/m ² (2.33 mg/m ² /일)
1 (시작 용량 수준)	없음	없음	3 일	3 일	3 일	3 일	3 일	3 일	180 mg/m ² (3.00 mg/m ² /일)
2	없음	없음	3 일	4 일	3 일	4 일	3 일	4 일	210 mg/m ² (3.50 mg/m ² /일)
3	없음	없음	4 일	4 일	4 일	4 일	4 일	4 일	240 mg/m ² (4.00 mg/m ² /일)

약어: COJEC = 시스플라틴, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드 및 사이클로포스파미드; A 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드; B 빈크리스틴, 시스플라틴; C 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 에토포시드; 디누톡시맵 베타의 총 용량 mg/m².

전체 유도 요법에 대해 계획된 총 용량은 mg/m²로 표기된다. 회색 음영 조합 주기는 일차 용량 제한 독성 관찰 기간을 나타낸다.

4.4. 연구-종료 정의

환자가 활동 일정 (SoA) 표에 나타난 마지막 예정된 절차를 포함한 모든 연구 단계를 완료한 경우 환자는 연구 치료를 완료한 것으로 간주된다 (섹션 1.1 참조).

연구의 종료는 마지막 환자가 표준 치료 HDC/ASCT를 진행하거나, HDC/ASCT 대신에 새로운 신경모세포종 치료 요법을 시작한 이후 100일 중 더 이른 시점으로서 정의된다.

5.0. 연구 모집단

프로토콜 포기 또는 면제로도 알려진 포함 및 제외 판정기준에 대한 프로토콜 편차의 전향적 승인은 허용되지 않는다.

5.1. 포함 판정기준

환자는 다음의 포함 판정기준을 모두 충족하는 경우 연구에 적격하다.

1. INRGSS에 따라 신경모세포종 병기 M의 진단을 확립한다.
2. 연령 ≥ 18개월 및 < 18세.
3. 체중 > 12 kg.
4. 알라닌 트랜스아미나제 (ALT) 및 아스파테이트 아미노전이효소 (AST) < 10×정상 상한(ULN), 총 빌리루빈 <

1.5×연령별 기준 범위를 기초로 한 UNL.

[0215] 5. 크레아티닌 제거율 $\geq 70 \text{ mL/분/1.73 m}^2$ 또는 크레아티닌 $< 1.5 \times$ 연령에 대해 보정된 ULN.

[0216] 6. 심장초음파상에 의한 단축 분율 $\geq 27\%$ 또는 심장초음파에 의한 박출 분율 $> 50\%$.

[0217] 7. 예정된 추적 관찰 및 독성 관리를 준수할 수 있다.

[0218] 8. 여성 환자는 임신하지 않거나 모유 수유 중이 아니며 하기 조건 중 적어도 하나가 적용되는 경우 참여할 수 있다.

[0219] (i) 가임기 여성 (WOCBP)이 아니다.

[0220] 또는

[0221] (ii) 치료 기간 동안 및 디누톡시맙 베타의 마지막 용량 이후 적어도 1년 동안 피임 가이드라인을 따르는데 동의한 WOCBP.

[0222] 9. 남성 환자는 치료 기간 동안 및 디누톡시맙 베타의 마지막 용량 이후 적어도 1년 동안 피임약을 사용하는데 동의하고, 이 기간 동안 정자 기증을 삼가하여야 한다.

[0223] 10. 부모 또는 보호자가 동의할 수 있고, 적절한 경우 아동이 동의하며, 정보 동의서 양식 (ICF) 및 본 프로토콜에 나열된 요구사항 및 제한사항의 준수를 포함한다.

[0224] 5.2. 제외 판정기준

[0225] 하기 제외 판정기준 중 하나라도 적용되는 경우 환자는 연구로부터 제외된다.

[0226] 1. 신경모세포종에 대한 이전의 암 특이적 치료.

[0227] 2. 디누톡시맙 베타의 첫 번째 용량의 등록 이전 21일 이내의 대수술 (개방 종양 생검 또는 중심선 배치는 대수술로 간주되지 않음).

[0228] 3. 등록 적어도 4주 이전에 완전히 치유되지 않는 한 비경구 요법이 필요한 중증 급성 또는 만성 감염 또는 전염병의 병력 또는 증거.

[0229] 4. 척수 침범이 있는 환자 (증상이 있는 환자 또는 진단을 확립하기 위해 시행한 영상에서 식별된 경우, 모든 환자에 대한 척수 침범의 스크리닝은 없음).

[0230] 5. 임의의 다른 질환, 대사성 또는 심리적 기능장애, 신체 검사 소견, 또는 연구용 약물의 사용을 금하거나 치료 합병증으로 인해 환자를 허용불가능한 위험에 처하게 하는 질환 또는 병태가 합리적으로 의심되는 임상 연구 실 소견.

[0231] 5.3. 생활 방식 고려사항

[0232] 본 연구에 참여하기 위해 생활 방식 제한은 필요하지 않다.

[0233] 5.4. 스크리닝 실패

[0234] 스크리닝 실패는 임상 연구에 참여하는데 동의하지만 후속적으로 연구에 참여하지 않은 환자로서 정의된다. 최소의 스크리닝 실패 정보 세트는 시험 공개 요건을 보고하는 강화된 표준을 충족하고 규제 기관의 질의에 반응하기 위해 스크리닝 실패 환자의 투명한 보고를 보장하도록 요구된다. 최소의 정보는 인구통계, 스크리닝 실패 세부사항, 자격 판정기준 및 임의의 중증 AE (SAE)를 포함한다.

[0235] 본 연구의 참여 판정기준을 충족하지 못하는 개인 (스크리닝 실패)은 다시 스크리닝되지 않는다.

[0236] 6.0. 연구 치료

[0237] 6.1. 연구 치료(들) 투여

[0238] 6.1.1. 디누톡시맙 베타

[0239] 이 연구에서 조사 중인 연구 치료는 마우스-인간 키메라 단일클론 항-GD2 면역글로불린 (Ig) G1 항체 디누톡시맙 베타이며, 이는 iv 주입을 위한 용액의 제조를 위한 액체 농축물로서 후원자가 센터에 제공할 것이다.

- [0240] 바이알은 탄화불소 코팅된 할로부틸 고무 마개로 닫히고, 알루미늄 플립오프 캡으로 밀봉될 것이다. 디뉴톡시맵 베타의 각 배치의 실제 내용물은 바이알의 라벨에 표기될 것이다.
- [0241] **6.1.2. 디뉴톡시맵 베타 투여**
- [0242] 디뉴톡시맵 베타는 약국 매뉴얼에 설명된 바와 같이 부위에 1% 인간 알부민을 포함하는 0.9% 염화나트륨 용액으로 희석될 것이다. $10 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 개별 용량은 환자의 신체 표면적을 기초로 하여 계산될 것이다.
- [0243] 디뉴톡시맵 베타는 본 연구 프로토콜에 설명된 절차에 따라 투여되어야 한다. 본 연구에 등록된 환자만 연구 치료를 받을 수 있다. 승인된 현장 직원만이 디뉴톡시맵 베타를 공급하거나 투여할 수 있다.
- [0244] 디뉴톡시맵 베타의 지속적인 주입은 각 화학요법 주기에 대해 표기된 시점에서 시작될 것이다 (섹션 6.2). 아침에 디뉴톡시맵 베타를 시작하는 것이 안전상 이유로 권장된다. 총 주입 지속기간은 각 환자 및 주기에 대해 계획된 디뉴톡시맵 베타 주입 지속기간에 따라 달라진다. 각 iv 제제는 특정한 환자를 위한 1회, 24시간 용량 (10 mg/m^2 디뉴톡시맵 베타)를 포함할 것이다.
- [0245] 디뉴톡시맵 베타는 $2 \text{ mL/시간} \pm 0.4 \text{ mL/시간}$ 의 유속으로 전자 주입 펌프를 사용하여 연속적인 주입으로 전달될 것이다 (디뉴톡시맵 용량 변경에 대한 세부사항을 위해 섹션 6.7 참조). 디뉴톡시맵 베타가 있는 iv 제제는 대략 24시간마다 교체될 것이다.
- [0246] 가능한 경우, 환자는 각 주기 내의 계획된 총 디뉴톡시맵 베타 용량을 투여받아야 한다. 계획된 투여 기간 동안 주입을 중단하거나 유속이 감소한 경우, 계획된 유속은 2 mL/시간 을 초과할 수 없지만 계획대로 주기 당 용량을 완료하기 위해 치료 지속기간을 계획된 기간의 20%까지 연장할 수 있다(매일 투여는 24 ± 4.8 시간 [20% 오차 허용 = 20% 규칙] 지속기간이어야 함). 최대 유속 및 당일 주입 지속기간 (28.8시간)을 초과하지 않는 한 유속의 조정은 다음 날 주입으로 이월될 수 있다.
- [0247] 디뉴톡시맵 베타의 화학적 및 물리적 사용 안정성은 냉장고 (2°C 내지 8°C)에 72시간 동안 보관한 이후, 25°C (50 mL 주사기)에서 최대 48시간, 및 37°C (250 mL 주입)에서 최대 7일 동안 입증되었다. 주입용 용액은 무균 조건 하에 제조되어야 한다. 항체 용액이 남아 있는 개봉한 바이알은 즉시 폐기해야 한다. 환자에게 투여하기 위한 디뉴톡시맵 베타의 제조는 약국 매뉴얼에 설명될 것이다.
- [0248] **주입 지속기간**
- [0249] 용량 상승 및 상승-해제는 주어진 화학요법 주기 내에서 $10 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 디뉴톡시맵 베타를 사용한 치료 일수의 변화에 의해 달성되어 총 주입 지속기간이 달라진다. 각 iv 제제는 1회, 24시간 용량 (10 mg/m^2)을 포함할 것이기 때문에, 디뉴톡시맵 베타를 사용한 iv 제제의 수는 치료 일수에 해당한다.
- [0250] **누적 용량 수준**
- [0251] 유도 화학요법 섭생은 조합 평가를 위한 5회 주기 (디뉴톡시맵 베타가 있는 GPOH) 또는 6회 주기 (디뉴톡시맵 베타가 있는 COJEC)로 구성된다.
- [0252] 계획된 주입 지속기간은 주어진 유도 요법의 모든 주기에 대해 (항상) 동일하지 않는다. 주어진 유도 섭생의 화학요법 주기 사이에 다양한 주입 지속기간이 사용된다. 해당 변화의 이유는 후속 치료 주기에서 디뉴톡시맵 베타에 대한 치료 내약성의 증가가 예상되기 때문이다.
- [0253] 주어진 유도 화학요법의 주기 사이의 주입 지속기간의 변화는 상이한 누적 용량 수준으로 이어진다.
- [0254] 용량 상승 및 상승-해제는 디뉴톡시맵 베타와 조합한 GPOH 코호트 (표 10) 및 COJEC 코호트 (표 11)에서 유도 화학요법의 맥락으로 디뉴톡시맵 베타에 대해 계획된 상이한 누적 용량 수준으로부터 생성되고, 각 누적 용량 수준은 화학요법 주기 내의 디뉴톡시맵 베타의 다양한 주입 지속기간에 의해 정의된다.
- [0255] **6.1.3. 화학요법**
- [0256] GPOH (시스플라틴, 에토포시드, 빈데신, 이포스파미드, 다카르바진, 빈크리스틴 및 독소루비신) 및 COJEC (시스플라틴, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드 및 사이클로포스파미드) 유도 동안 투여되는 화학요법 약물은 연구 센터에 의해 공급될 것이다.
- [0257] 화학요법의 투여에 대한 세부사항은 약국 매뉴얼에 설명되어 있으며, 추가적인 정보는 해당 제품 라벨을 참조해

야 한다. 용량, 용량 중단 및 용량 변경을 포함하나 이에 한정되지 않는 모든 투여된 치료의 세부 사항은 CRF에 포함될 것이다.

[0258] **6.2. 디누톡시맙 베타와 조합된 화학요법 주기의 구성**

[0259] 화학요법 주기의 세부사항을 위해 도 1, 및 디누톡시맙 베타 용량 변경 지침의 세부사항을 위해 섹션 6.7 참조.

[0260] 일반 의견:

[0261] * 수분 공급, 화학요법, 디누톡시맙 베타 및 지원 간호를 포함한 동시에 제공되는 약물의 수, 뿐만 아니라 PK 시료화의 필요성을 고려할 때, 환자가 치료를 용이하게 하기 위해 이중 내강 중심선을 갖는 것을 권장한다.

[0262] * 구토제는 제도적 표준에 따라 사용될 것이다. 면역억제 활성화로 인해 코르티코스테로이드는 사용이 허용되지 않는다.

[0263] * 심장 보호제인 텍스라족산을 투여해서는 안 된다.

[0264] **6.2.1. 디누톡시맙 베타 및 GPOH 유도 화학요법**

[0265] 유도 치료는 21일 주기로 18주에 걸쳐 적용될 것이다. 2가지 상이한 과정이 매 21일마다 제공될 것이다.

[0266] GPOH 유도 화학요법 섭생은 구체적으로 혈액학적 회복 및 기타 장기 독성으로부터의 회복에 의존하여 21일 주기로 투여된다.

[0267] N5를 사용한 첫 주기는 디누톡시맙 베타가 없을 것이다. 나머지 주기는 디누톡시맙 베타와 조합될 것이다.

[0268]

6.2.1.1. 디누톡시맙 베타가 없는 주기 N5

N5 시작의 판정기준	- 절대 호중구 계수 (ANC) $\geq 500/\mu\text{L}$ (광범위한 골수 침범된 환자를 제외함). - 혈소판 수혈이 없는 혈소판 $\geq 50000/\mu\text{L}$ (광범위한 골수 침범된 환자를 제외함). - 크레아티닌 제거율 및/또는 시스타틴 C 제거율 $\geq 60 \text{ mL/분} \times 1.73 \text{ m}^2$ (국립 암 연구소(NCI) AE (CTCAE) 버전 5.0 에 대한 공통 용어 판정기준 등급 ≥ 2 독성에 해당함). - 활발한 감염 없음.													
치료 일	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	...	
시스플라틴, 40 mg/m ² /일 iv, ctn (96 시간)	X	x	x	x										
에토포시드, 100 mg/m ² /일 iv ctn (96 시간)	X	x	x	x										
빈데신, 3 mg/m ² /일 iv max. 6 mg (1 시간)	X													
Mg, Ca, K ^a 를 사용한 수분 공급 3000 mL/m ² /일, (144 시간)	X	x	x	x	x	x								
G-CSF, 5 µg/kg/일 sc									x	x	x	x	x	
약어: ctn = 연속적인; G-CSF = 과립구 콜로니 자극인자; iv = 정맥내; max = 최대.														
^a 권장되는 유체: 0.45% 식염수, 2.5% 덱스트로스, 20 mmol/L KCl, 3.3 mmol/L MgSO ₄ 및 0.83 mmol/L 칼슘 글루코네이트로 구성된 3000 mL/m ² /24시간.														
주기 내의 시기	0.45% 식염수, 2.5% 덱스트로스, 20 mmol/L KCl, 3.3 mmol/L MgSO₄ 및 0.83 mmol/L 칼슘 글루코네이트로 구성된 3000 mL/m²/일을 사용한 총 144 시간 동안 수분 공급. 마그네슘은 신장 보호를 위해 제공된다 (14 내지 17).													

[0269]

12 kg 이하의 아동을 위한 용량 적응	시스플라틴	1.3 mg/kg/일 iv	ctn (96 시간)
	에토포시드	4.2 mg/kg/일 iv	ctn (96 시간)
	빈데신	0.1 mg/kg/일 iv	(1 시간)
	약어: ctn = 연속적인; iv = 정맥내.		
용량 변경			
청각 손상 등급 ≥ 3	96 시간에 걸친 연속적인 주입으로서 카보플라틴 160 mg/m²/일 (유아 5.3 mg/kg/일)로 시스플라틴의 대체.		
신장 기능	- 사구체 여과율 (GFR) ≤ 60 mL/분/m² 이면 시스플라틴을 카보플라틴으로 대체한다 (4 일 동안 96 시간에 걸친 연속적인 주입으로서 160 mg/m²/일). 전체 용량 에토포시드. - 해소되지 않은 기타 등급 3 이상의 독성은 후원자 또는 계약 연구기관 (CRO) 의료 담당자와 논의할 필요가 있다.		

[0270]

[0271]

6.2.1.2. 디누톡시맵 베타가 있는 주기 N6

N6 시작의 판정기준	- 절대 호중구 계수 (ANC) $\geq 500/\mu\text{L}$ (광범위한 골수 침범된 환자를 제외함). - 혈소판 수혈이 없는 혈소판 $\geq 50000/\mu\text{L}$ (광범위한 골수 침범된 환자를 제외함). - 심근병증 없음, NCI-CTCAE 버전 5.0 등급 ≥ 3 (안정기 박출 분율 39% 내지 20%; 기저선부터 $> 20\%$ 감소), 각 N6 주기 이전에 심장초음파 검사가 필요함. - 크레아티닌 제거율 및/또는 시스타틴 C 제거율 ≥ 60 mL/분 $\times$ 1.73 m² (NCI-CTCAE 버전 5.0 등급 ≥ 2 독성에 해당함). - 활발한 감염 없음.
-------------	--

[0272]

치료 일	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	...
이포스파미드, 1500 mg/m ² /일 iv ctn (115 시간)	X	x	x	x	x								
다카르바진, 200 mg/m ² /일 iv (1 시간)	X	x	x	x	x								
빈크리스틴, 1.5 mg/m ² /일 iv max 2 mg (1 시간)	X							x					
독소루비신, 30 mg/m ² /일 iv (4 시간)						x	x						
MESNA 900 mg/m ² /일과 함께 수분 공급 3000 mL/m ² /일 (168 시간) ^a	X	x	x	x	x	x	x						
디누톡시맙의 종료 시까지 수분 공급 1500 mL/m ² /일 iv/po								x ^b					
G-CSF, 5 µg/kg/일 sc										x	x	x	x
디누톡시맙 베타 (또한 표 10 참조)													
주입 시간 -1: 10 mg/m ² /일 ctn (72 시간)				x	x	x							
주입 지속기간 1: 10 mg/m ² /일 ctn (120 시간)				x	x	x	x	x					
주입 지속기간 2: 10 mg/m ² /일 ctn (168 시간)		x	x	x	x	x	x	x					

약어: ctn = 연속적인; G-CSF = 과립구 콜로니 자극인자; iv = 정맥내; max = 최대; po = 경구; sc = 피하.

^a 1000 mL 수분 공급액의 권장된 조성: 3 mL MESNA 100 mg/mL, 485 mL NaCl 0.9%, 485 mL 포도당 5%, 25 mL KCl 7.45%.

^b 디누톡시맙 베타가 제공될 때만 적용한다.

[0273]

주기 내의 시기	• 2.5% 포도당 및 30 mL/3000 mL KCl 7.46%를 포함한 0.45% 식염수를 사용한 총 168 시간 동안 수분 공급. • 1일부터 7일까지 연속적인 24 시간 주입 (즉, 168 시간)으로서 MESNA 900 mg/m²/일의 동시적 주입. MESNA 가 수분 공급액에 첨가될 수 있다. 추가 선이 필요하지 않는다. • 이포스파미드 주입은 두 약물 사이의 상호작용을 피하기 위해 다카르바진 주입 동안 일시 중지되어야 한다. • 가바펜틴의 시작은 가변적이며 디누톡시맙 베타의 DL 에 의존적이다. 가바펜틴은 디누톡시맙 베타의 첫 번째 용량 3 일 전 (-3 일)에 시작할 것이다. • 가바펜틴의 투약: 10 mg/kg/용량 po. -3 일: 1 × 10 mg/kg po; -2 일: 2 × 10 mg/kg po; -1 일: 3 × 10 mg/kg po. 가바펜틴은 디누톡시맙 베타의 주입 종료 이후 첫날 (+1 일)에 감량될 것이다. • +1 일: 2 × 10 mg/kg po; +2 일: 1 × 10 mg/kg po; +3 일: 종료. • 모르핀 연속적인 주입 (30 µg/kg/시간)은 디누톡시맙 베타의 주입 1 시간 이전에 시작할 것이다. 모르핀 연속적인 주입은 디누톡시맙 베타의 주입 시작 2 일부터 감량될 수 있다. • 디누톡시맙 베타에 대한 해열제 연속적인 보조-투약 및 기타 지원 간호 조치는 디누톡시맙 베타의 주입 1 시간 전에 시작할 것이다. 섹션 6.6 참조. • 디누톡시맙 베타 주입은 2 mL/시간으로 시작할 것이다 (세부사항을 위해 섹션 6.1 참조).
----------	---

[0274]

12 kg 이하의 아동을 위한 용량 적응	이포스파미드	50 mg/kg/일 iv	ctn (115 시간)
	다카르바진	6.7 mg/kg/일 iv	(1 시간)
	빈크리스틴	0.05 mg/kg/일 iv	(1 시간)
	독소루비신	1 mg/kg/일 iv	(4 시간)
	수분 공급	MESNA 30 mg/m ² /일과 함께 3000 mL/m ² /일	ctn
약어: ctn = 연속적인; iv = 정맥내.			
용량 변경			
후속 주기의 첫날 내지 > 28 일의 간격 또는 4 등급 감염까지 지연된 골수 회복	- 첫 번째 지연: 1000 mg/m²/일 (12 kg 이하 아동의 경우 33mg/kg/일)로 이포스파미드의 감소. 다른 약물에 대한 전체 용량. - 두 번째 지연: 다음 N6 주기에서 다카르바진을 생략하고, 후원자 또는 CRO 의료 담당자에게 문의한다. 다른 약물에 대한 전체 용량.		
신장 기능	GFR ≤ 60 mL/분/m² 이면, 이포스파미드를 1 일 내지 5 일 사이클로포스파미드 300 mg/m²/일 연속적인 주입으로 대체하고, 후원자 또는 CRO 의료 담당자와 논의한다.		
이포스파미드 유발 뇌병증 NCI-CTCAE 버전 5.0 등급 ≥ 3	임상적으로 지시된 바와 같이 메틸렌 블루의 적용 (기관 정책에 따름). 이포스파미드를 1 일 내지 5 일사이클로포스파미드 300 mg/m²/일 연속적인 주입으로 대체하는 경우 후원자 또는 CRO 의료 담당자에게 알린다.		
기타 해소되지 않은 등급 ≥ 3 독성	후원자 또는 CRO 의료 담당자와 논의될 것이다.		

[0275]

[0276]

6.2.1.3. 디뉴룩시맙 베타가 있는 주기 N5

N5 시작의 판정기준	- 적어도 48 시간 동안 G-CSF 없이 ANC ≥ 500/μL. - 혈소판 수혈이 없는 혈소판 ≥ 50000/μL (광범위한 골수 침범된 환자를 제외함). - 내이독성 없음 NCI-CTCAE 버전 5.0 등급 ≥ 3, 시스플라틴이 주어질 때 각 N5 주기 이전에 청력 검사가 필요함. - 크레아티닌 제거율 및/또는 시스타틴 C 제거율 ≥ 60 mL/분 × 1.73 m² (NCI-CTCAE 버전 5.0 등급 ≥ 2 독성에 해당함). - 활발한 감염 없음.
-------------	---

[0277]

치료 일	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	...
시스플라틴, 40 mg/m ² /일 iv, ctn (96 시간)	x	x	x	x									
에토포시드, 100 mg/m ² /일 iv ctn (96 시간)	x	x	x	x									
빈데신, 3 mg/m ² /일 iv max. 6 mg (1 시간)	x												
Mg, Ca, K ^a 를 사용한 수분 공급 3000 mL/m ² /일, (144 시간)	x	x	x	x	x	x							
디누톡시맙의 종료 시까지 수분 공급 1500 mL/m ² /일 iv/po							x ^b	x ^b					
G-CSF, 5 µg/kg/일 sc									x	x	x	x	x
디누톡시맙 베타 (또한 표 10 참조)													
주입 지속기간 -1: 10 mg/m ² /일 ctn (72 시간)				x	x	x							
주입 지속기간 1: 10 mg/m ² /일 ctn (120 시간)				x	x	x	x	x					
주입 지속기간 2: 10 mg/m ² /일 ctn (168 시간)		x	x	x	x	x	x	x					

약어: ctn = 연속적인; G-CSF = 과립구 콜로니 자극인자; iv = 정맥내; max = 최대; po = 경구; sc = 피하.

^a 1000 mL 수분 공급액의 권장된 조성: 0.45% 식염수, 2.5% 덱스트로스, 20 mmol/L KCl, 3.3 mmol/L MgSO₄ 및 0.83 mmol/L 칼슘 글루코네이트로 구성됨.

^b 디누톡시맙 베타가 제공될 때만 적용한다.

주기 내의 시기	0.45% 식염수, 2.5% 덱스트로스, 20 mmol/L KCl, 3.3 mmol/L MgSO₄ 및 0.83 mmol/L 칼슘 글루코네이트로 구성된 3000 mL/m²/일을 사용한 총 144 시간 동안 수분 공급. 마그네슘은 신장 보호를 위해 제공된다 (14 내지 17). - 가바펜틴의 시작은 가변적이며 디누톡시맙 베타의 DL 에 의존적이다. 가바펜틴 투여는 디누톡시맙 베타의 첫 번째 용량 3 일 전 (-3 일)에 시작할 것이다. 가바펜틴의 투약: 10 mg/kg/용량 po. -3 일: 1 × 10 mg/kg po; -2 일: 2 × 10 mg/kg po; -1 일: 3 × 10 mg/kg po.
----------	---

[0278]

	가바펜틴은 디누톡시맙 베타의 주입 종료 이후 첫날 (+1 일)에 감량될 것이다. +1 일: $2 \times 10 \text{ mg/kg po}$; +2 일: $1 \times 10 \text{ mg/kg po}$; +3 일: 종료. - 모르핀 연속적인 주입 ($30 \text{ } \mu\text{g/kg/시간}$)은 디누톡시맙 베타의 주입 1 시간 이전에 시작할 것이다. 모르핀 연속적인 주입은 디누톡시맙 베타의 주입 시작 2 일부터 감량될 수 있다. - 디누톡시맙 베타에 대한 해열제 연속적인 보조-투약 및 기타 지원 간호 조치는 디누톡시맙 베타의 주입 1 시간 전에 시작할 것이다. 섹션 6.6 - 디누톡시맙 베타 주입은 2 mL/시간으로 시작할 것이다 (세부사항을 위해 섹션 6.1 참조).		
12 kg 이하의 아동을 위한 용량 적응	시스플라틴	1.3 mg/kg/일 iv	ctn (96 시간)
	에토포시드	4.2 mg/kg/일 iv	ctn (96 시간)
	빈데신	0.1 mg/kg/일 iv	(1 시간)
	약어: ctn = 연속적인; iv = 정맥내.		
용량 변경			
후속 주기의 첫날까지 > 28 일의 간격까지 지연된 골수 회복 또는 등급 4 감염	다음 N5 주기에서 유아의 경우 3.2 mg/kg/일 및 1 세 초과 아동의 경우 $80 \text{ mg/m}^2/\text{일}$로 에토포시드의 감소가 권장된다. 주목할 점은 유아 에토포시드 용량은 혈장 수준으로부터 유래하고, 1 세 초과 아동보다 높다. 시스플라틴의 전체 용량.		
내이독성 등급 ≥ 3	96 시간에 걸친 연속적인 주입으로서 카보플라틴 $160 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ (유아 5.3 mg/kg/일)로 시스플라틴의 대체.		
신장 기능	$\text{GFR} \leq 60 \text{ mL/분/m}^2$ 이면 시스플라틴을 카보플라틴으로 대체한다 (4 일 동안 96 시간에 걸친 연속적인 주입으로서 $160 \text{ mg/m}^2/\text{일}$). 전체 용량 에토포시드.		
기타 해소되지 않은 등급 ≥ 3 독성	후원자 또는 CRO 의료 담당자와 논의될 것이다.		

6.2.2. 디누톡시맙 베타 및 COJEC 유도 화학요법

유도 치료는 10일 주기로 10주에 걸쳐 적용되고, 호중구 또는 혈소판 계수 및 조절된 감염 여부와 관계없이 진행될 것이다. 3가지 상이한 과정이 매 10일마다 제공될 것이다. GFR이 $< 80 \text{ mL/분} \times 1.73 \text{ m}^2$ 인 경우 후원자 또는 CRO 의료 담당자에 문의한다.

COJEC 유도 화학요법 섭생은 10일 주기로 투여된다.

유도 주기 B 동안 G-CSF $5 \text{ } \mu\text{g/kg/일 sc}$ 의 사용은 마지막 화학요법 이후 24시간에 시작하도록 권장되고, 마지막 G-CSF 주사 주사 및 화학요법의 시작 사이에 적어도 24시간의 간격으로 다음 과정을 시작하기 전날 종료된다.

폴리에틸렌 글리콜-필그라스탐의 사용은 허용되지 않을 것이다.

주기 A 및 주기 B로 구성된 처음 2회 주기는 디누톡시맙 베타가 없을 것이다. 나머지 주기는 디누톡시맙 베타와 조합될 것이다.

첫 주기 A 및 B는 디누톡시맙 베타가 없다.

[0287]

6.2.2.1. 디누톡시맙 베타가 없는 주기 A

시작	• 1 일							
치료 일	1	2	3	4	5	6	7	8
빈크리스틴, 1.5 mg/m ² /일 iv max 2 mg (볼루스)	x							
카보플라틴, 750 mg/m ² /일 iv (1 시간)	x							
에토포시드, 175 mg/m ² /일 iv, (4 시간)	x	x						
수분 공급 2000 mL/m ² /일 iv	x							
G-CSF, 5 µg/kg/일 sc			x	x	x	x	x	x

약어: G-CSF = 과립구 콜로니 자극인자; iv = 정맥내; max = 최대; po = 경구; sc = 피하.

주기 A 내의 시기	- 단일 iv 볼루스로서 빈크리스틴 0 시간 1.5 mg/m² (최대 용량 2 mg). 5% 덱스트로스에 1 시간에 걸쳐 주입된 카보플라틴 0 시간 750 mg/m² 표준 크기 제제. 0.9% 식염수에 4 시간에 걸쳐 주입된 에토포시드 1 시간 175 mg/m²
------------	---

[0288]

	표준 크기 제제.		
	주기 A 의 화학요법은 빈크리스틴 볼루스, 직후에 카보플라틴 주입 (1 시간) 및 이어진 에토포시드 주입 (4 시간)을 즉시 시작할 것이다.		
12 kg 이하의 아동을 위한 용량 적응	빈크리스틴	0.05 mg/kg/일 iv	(볼루스)
	카보플라틴	25 mg/kg/일 iv	(1 시간)
	에토포시드	5.833 mg/kg/일 iv	(4 시간)
	약어: iv = 정맥내.		
용량 변경			
감염:	등급 4: 카보플라틴 및 에토포시드 용량을 전체 용량의 75%로 감소시킨다. 전체 용량의 빈크리스틴을 투여한다.		
간독성	비정상적 트랜스아미나제에 대한 용량을 변경하지 않는다. 총 빌리루빈이 26 내지 50 µmol/L 이면 50% 용량의 에토포시드를 투여하고, 총 빌리루빈이 ≥ 51 µmol/L 이면 에토포시드와 빈크리스틴을 생략한다. 일단 간 기능이 개선되면 후속 주기에서 정상 용량을 재개한다. 카보플라틴에 대한 용량 변경이 필요하다. 일단 간 기능이 개선되면 후속 주기에서 정상 용량을 재개한다.		
신경독성	중증 변비 NCI-CTCAE 버전 5.0 등급 ≥ 3 또는 중증 발 처짐/하수증인 경우 빈크리스틴을 생략한다. 회복되는 경우 후속 주기에서 66% 용량으로 재개한다.		
신장 기능	소변 배출이 정상인 경우 변경이 필요하지 않다.		
기타 해소되지 않은 등급 ≥ 3 독성	후원자 또는 CRO 의료 담당자와 논의될 것이다.		

[0289]

[0290]

6.2.2.2. 디뉴룩시맙 베타가 없는 주기 B

시작	• 11 일							
치료 일	1	2	3	4	5	6	7	8
빈크리스틴, 1.5 mg/m ² /일 iv max 2 mg (볼루스)	×							
시스플라틴, 80 mg/m ² /일 iv, ctn (24 시간)	×							
수분 공급 3000 mL/m ² /일 (48 시간) iv	×	×						
G-CSF, 5 µg/kg/일 sc		×	×	×	×	×	×	×

약어: ctn = 연속적인; G-CSF = 과립구 콜로니 자극인자; iv = 정맥내; max = 최대; sc: 피하.

주기 B 내의 시기	• 현지 정책에 따라 빈크리스틴 iv 볼루스 또는 1 시간 주입. • 시스플라틴을 위한 사전 수분 공급: 10 mmol/L 염화칼륨과 함께 0.9% 염화나트륨을 3 시간 동안 200 mL/m²/시간으로 주입한다. • 40 mL/m²의 용량으로 0 시간에 만니톨 20%의 단기 주입. • 40 mL/m²의 용량으로 2.5 시간에 만니톨 20%의 단기 주입. • 0.9% 염화나트륨으로 24 시간 동안 수분 공급과 함께 미니백에서 3 시간에 24 시간에 걸쳐 80 mg/m²의 시스플라틴. • 시스플라틴과 동시에 수분 공급 개시: 0.9% 염화나트륨의 1.5 L/m²/24 시간, 5% 포도당의 1.5 L/m²/24 시간, 염화칼륨의 30 mmol/m²/24 시간, 2.5 mmol/m²/24 시간의 칼슘 글루코네이트, 10 mmol/m²/24 시간의 마그네슘 설페이트. • 소변 배출이 400 mL/m²/6 시간 미만인 경우 9 시간에 만니톨 20%, 지시될 때 언제든지 40 mL/m² 용량의 단기 주입을 반복한다. • 27 시간에 시스플라틴-후 수분 공급 개시: 0.9% 염화나트륨의 1.5 L/m²/24 시간, 5% 포도당의 1.5 L/m²/24 시간, 염화칼륨의 60 mmol/m²/24 시간, 2.5 mmol/m²의 칼슘 글루코네이트, 10 mmol/m²/24 시간의 마그네슘 설페이트.
------------	---

사전 수분 공급, 동시 수분 공급과 함께 시스플라틴 주입 및 시스플라틴-후 수분 공급 동안, 수분 공급의 과다를 방지하고 이뇨를 보장하도록 유체 유입 및 배출에 대해 면밀하게 기록해야 한다. 시스플라틴은 강제 만니톨 이뇨와 조합된 24 시간에 걸친 연속적인 주입으로서 제공된다: 40 mL/m² 용량의 만니톨 20%는

[0291]

시스플라틴을 시작하기 30 분 전 3 시간, 및 이후로 소변 배출이 400mL/m²/6 시간 미만으로 감소하는 경우 투여해야 한다 (시스플라틴 주입 동안 퓨로세미드는 내이독성에 미치는 효과를 증진하기 때문에 피해야 함). 시스플라틴 치료 동안 마그네슘의 첨가는 유도 기간 동안 180 mg/m²/일의 매일 용량으로 권장되지만 마그네슘 수준을 엄격하게 모니터링한 이후 조정해야 할 수도 있다. 만니톨과 마그네슘은 양립가능하지 않기 때문에, 만니톨과 마그네슘을 동시에 투여해서는 안 된다. 칼슘, 칼륨 및 포스페이트의 첨가도 혈청 수준에 따라 변경될 수 있다.			
12 kg 이하의 아동을 위한 용량 적응	빈크리스틴	0.05 mg/kg/일 iv max 2 mg	(볼루스)
	시스플라틴	2.666 mg/kg/일 iv ctn	(24 시간)
약어: ctn = 연속적인; iv = 정맥내; max = 최대.			
용량 변경			
감염	등급 4: 변경 없음		
간독성	비정상적 트랜스아미나제에 대한 용량을 변경하지 않는다. 총 빌리루빈이 $\geq 51 \mu\text{mol/L}$ 인 경우, 빈크리스틴을 생략한다. 일단 간 기능이 개선되면 후속 주기에서 정상 용량을 재개한다. 시스플라틴에 대한 용량 변경이 필요하지 않다. 일단 간 기능이 개선되면 후속 주기에서 정상 용량을 재개한다.		
신경독성	중증 변비 등급 ≥ 3 또는 중증 발 처짐/하수증인 경우 빈크리스틴을 생략한다. 회복되는 경우 후속 주기에서 66% 용량으로 재개한다.		
신장 기능	$\text{GFR} \leq 60 \text{ mL/분/m}^2$ 인 경우 후원자 또는 CRO 의료 담당자에게 문의한다.		
내이독성	등급 3 이상이면 시스플라틴을 생략하고, 후원자 또는 CRO 의료 담당자에게 문의한다.		
기타 해소되지 않은 등급 ≥ 3 독성	후원자 또는 CRO 의료 담당자와 논의될 것이다.		

[0292]

[0293]

6.2.2.3. 디누톡시맙 베타가 있는 주기 C

시작	• 21 일 및 61 일							
치료 일	1	2	3	4	5	6	7	8
빈크리스틴, 1.5 mg/m ² /일 iv max 2 mg (1 시간)	x							
사이클로포스파미드, 1.05 g/m ² /일 iv (1 시간)	x	x						
에토포시드, 175 mg/m ² /일 iv, (4 시간)	x	x						
수분 공급 3000 mL/m ² /일 iv	x	x						
수분 공급 1500 mL/m ² /일 iv/po			x	x ^a				
G-CSF, 5 µg/kg/일 sc			x	x	x	x	x	x
디누톡시맙 베타 (또한 표 11 참조)								
주입 지속기간 -1: 10 mg/m ² /일 ctn (48 시간)		x	x					
주입 지속기간 1: 10 mg/m ² /일 ctn (72 시간)		x	x	x				
주입 지속기간 2: 10 mg/m ² /일 ctn (96 시간)	x	x	x	x				
약어: ctn = 연속적인; G-CSF = 과립구 콜로니 자극인자; iv = 정맥내; max = 최대; po = 경구; sc = 피하. a 디누톡시맙 베타가 제공될 때만 적용한다. 사이클로포스파미드-후 주입 동안, 유체 과부하를 방지하고 적절한 이뇨를 보장하도록 유체 유입 및 배출에 대해 면밀하게 기록해야 한다. 소변 배출이 400 mL/m²/6 시간 미만으로 감소하는 경우, 퓨로세미드 0.5 내지 1.0 mg/kg 을 제공해야 한다.								
주기 C 내의 시기	• 현지 정책에 따라 iv 볼루스 또는 1 시간 주입으로 빈크리스틴 0 시간에 1.5 mg/m² (최대 용량 2 mg). • 0.9% 식염수에 4 시간에 걸쳐 주입된 0 시간 175 mg/m² 표준 크기 백의 에토포시드. • 4 시간 200 mg/m² iv 볼루스의 MESNA 볼루스. • iv 볼루스로서 4 시간 1.05 gm/m² 의 사이클로포스파미드, 이어서 24 시간 동안 1.2 g/m²/24 시간의 MESNA, 1.5 L/m²/24 시간의 0.9% 염화나트륨, 1.5 L/m²/24 시간의 5% 포도당, 60 mmol/m²/24 시간의 염화칼륨으로 사용한							

[0294]

	사이클로포스파미드-후 주입. • 상기와 같이 4 시간에 걸쳐 주입된 28 시간 175 mg/m² 표준 크기 백의 에토포시드. • iv 볼루스로서 32 시간 1.05 gm/m² 의 사이클로포스파미드, 이어서 24 시간 동안 1.2 g/m²/24 시간의 MESNA, 1.5 L/m²/24 시간의 0.9% 염화나트륨, 1.5 L/m²/24 시간의 5% 포도당, 60 mmol/m²/24 시간의 염화칼륨으로 사용한 사이클로포스파미드-후 주입. • 가바펜틴의 시작은 가변적이며, 디누톡시맵 베타의 DL 에 따라 달라진다. • 가바펜틴은 디누톡시맵 베타의 첫 번째 용량 3 일 전 (-3 일)에 시작할 것이다. • 가바펜틴의 투약: 10 mg/kg/용량 po. • -3 일: 1 × 10 mg/kg po; -2 일: 2 × 10 mg/kg po; -1 일: 3 × 10 mg/kg po. • 가바펜틴은 디누톡시맵 베타의 주입 종료 이후 첫날 (+1 일)에 감량된다. • +1 일: 2 × 10 mg/kg po; +2 일: 1 × 10 mg/kg po; +3 일: 종료. • 모르핀 연속적인 주입 (30 µg/kg/시간)은 디누톡시맵 베타 주입 1 시간 전에 시작한다. • 모르핀 연속적인 주입은 디누톡시맵 베타의 주입 시작 2 일부터 감량될 수 있다. • 디누톡시맵 베타에 대한 해열제 연속적인 보조-투약 및 기타 지원 간호 조치는 디누톡시맵 베타의 주입 1 시간 전에 시작한다. 부록 3 을 참조한다. • 디누톡시맵 베타 주입은 2 mL/시간으로 시작할 것이다 (세부사항을 위해 섹션 6.1 참조).						
12 kg 이하의 아동을 위한 용량 적응	<table><tr><td>빈크리스틴</td><td>0.05 mg/kg/일 iv max 2 mg</td><td>(1 시간)</td></tr><tr><td>사이클로포스파미드</td><td>35 mg/kg/일 iv</td><td>(1 시간)</td></tr></table>	빈크리스틴	0.05 mg/kg/일 iv max 2 mg	(1 시간)	사이클로포스파미드	35 mg/kg/일 iv	(1 시간)
빈크리스틴	0.05 mg/kg/일 iv max 2 mg	(1 시간)					
사이클로포스파미드	35 mg/kg/일 iv	(1 시간)					

[0295]

	에토포시드	5.833 mg/kg/일 iv	(4 시간)
약어: iv = 정맥내; max = 최대.			
용량 변경			
감염	등급 4: 사이클로포스파미드 및 에토포시드 용량을 전체 용량의 75%로 감소시킨다. 전체 용량의 빈크리스틴을 투여한다.		
간독성	비정상적 트랜스아미나제에 대한 용량을 변경하지 않는다. 총 빌리루빈이 26 내지 50 $\mu\text{mol/L}$ 이면 50% 용량의 에토포시드를 투여하고, 총 빌리루빈이 $\geq 51 \mu\text{mol/L}$ 이면 에토포시드와 빈크리스틴을 생략한다. 일단 간 기능이 개선되면 후속 주기에서 정상 용량을 재개한다. 사이클로포스파미드에 대한 용량 변경이 필요하지 않다. 일단 간 기능이 개선되면 후속 주기에서 정상 용량을 재개한다.		
신경독성	중증 변비 등급 ≥ 3 또는 중증 발 처짐/하수증인 경우 빈크리스틴을 생략한다. 회복되는 경우 후속 주기에서 66% 용량으로 재개한다.		
신장 기능	소변 배출이 정상인 경우 변경이 필요하지 않다.		
이전 주기에서의 출혈성 방광염	MESNA 용량을 50%로 증가시키고, 기관 표준에 따라 수분 공급을 증가시킨다.		
기타 해소되지 않은 등급 ≥ 3 독성	후원자 또는 CRO 의료 담당자와 논의될 것이다.		

[0296]

[0297]

6.2.2.4. 디누톡시맵 베타가 있는 주기 B

시작	• 31 일, 51 일, 71 일.							
치료 일	1	2	3	4	5	6	7	8
빈크리스틴, 1.5 mg/m ² /일 iv max 2 mg (볼루스)	x							
시스플라틴, 80 mg/m ² /일 iv, ctn (24 시간)	x							
수분 공급 3000 mL/m ² /일 (48 시간) iv	x	x						
수분 공급 1500 mL/m ² /일 iv/po			x	x ^a				
G-CSF, 5 µg/kg/일 sc		x	x	x	x	x	x	x
디누톡시맵 베타 (또한 표 11 참조)								
주입 지속기간 -1: 10 mg/m ² /일 ctn (48 시간)		x	x					
주입 지속기간 1: 10 mg/m ² /일 ctn (72 시간)		x	x	x				
주입 지속기간 2: 10 mg/m ² /일 ctn (96 시간)	x	x	x	x				

약어: ctn = 연속적인; G-CSF = 과립구 콜로니 자극인자; iv = 정맥내; max = 최대; po = 경구; sc = 피하.

a 디누톡시맵 베타가 제공될 때만 적용한다.

주기 B 내의 시기	• 현지 정책에 따라 빈크리스틴 iv 볼루스 또는 1 시간 주입. • 시스플라틴을 위한 사전 수분 공급: 10 mmol/L 염화칼륨과 함께 0.9% 염화나트륨을 3 시간 동안 200 mL/m²/시간으로 주입한다. • 40 mL/m²의 용량으로 0 시간에 만니톨 20%의 단기 주입. • 40 mL/m²의 용량으로 2.5 시간에 만니톨 20%의 단기 주입. • 0.9% 염화나트륨으로 24 시간 동안 수분 공급과 함께 미니백에서 3 시간에 24 시간에 걸쳐 80 mg/m²의 시스플라틴. • 시스플라틴과 동시에 수분 공급 개시: 0.9% 염화나트륨의 1.5 L/m²/24 시간, 5% 포도당의 1.5 L/m²/24 시간, 염화칼륨의 30 mmol/m²/24 시간, 2.5 mmol/m²/24 시간의 칼슘 글루코네이트, 10 mmol/m²/24 시간의 마그네슘 설페이트.
------------	---

[0298]

	• 이뇨가 400 mL/m²/6 시간 미만인 경우 9 시간에 만니톨 20%, 지시될 때 언제든지 40 mL/m² 용량의 단기 주입을 반복한다. • 27 시간에 시스플라틴-후 수분 공급 개시: 0.9% 염화나트륨의 1.5 L/m²/24 시간, 5% 포도당의 1.5 L/m²/24 시간, 염화칼륨의 60 mmol/m²/24 시간, 2.5 mmol/m²의 칼슘 글루코네이트, 10 mmol/m²/24 시간의 마그네슘 설페이트. • 가바펜틴의 시작은 가변적이며, 디누톡시맙 베타의 DL에 따라 달라진다. • 가바펜틴은 디누톡시맙 베타의 첫 번째 용량 3일 전 (-3일)에 시작할 것이다. • 가바펜틴의 투약: 10 mg/kg/용량 po. • -3일: 1 × 10 mg/kg po; -2일: 2 × 10 mg/kg po; -1일: 3 × 10 mg/kg po. • 가바펜틴은 디누톡시맙 베타의 주입 종료 이후 첫날 (+1일)에 감량된다. • +1일: 2 × 10 mg/kg po; +2일: 1 × 10 mg/kg po; +3일: 종료. • 모르핀 연속적인 주입 (30 µg/kg/시간)은 디누톡시맙 베타 주입 1시간 전에 시작한다. • 모르핀 연속적인 주입은 디누톡시맙 베타의 주입 시작 2일부터 감량될 수 있다. • 디누톡시맙 베타에 대한 해열제 연속적인 보조-투약 및 기타 지원 간호 조치는 디누톡시맙 베타의 주입 1시간 전에 시작한다. 부록 3을 참조한다. • 디누톡시맙 베타 주입은 2 mL/시간으로 시작한다 (세부사항을 위해 섹션 6.1 참조).
[0299]	사전 수분 공급, 동시 수분 공급과 함께 시스플라틴 주입 및 시스플라틴-후 수분 공급 동안, 수분 공급의 과다를 방지하고 이뇨를 보장하도록 유체 유입 및 배출에 대해 면밀하게 기록해야 한다. 시스플라틴은 강제 만니톨 이뇨와 조합된 24 시간에 걸친 연속적인 주입으로서 제공된다: 40 mL/m² 용량의 만니톨 20%는 시스플라틴을 시작하기 30분 전 3시간, 및 이후로 소변 배출이 400mL/m²/6 시간 미만으로 감소하는 경우 투여해야 한다

(시스플라틴 주입 동안 퓨로세미드는 내이독성에 미치는 효과를 증진하기 때문에 피해야 함). 시스플라틴 치료 동안 마그네슘의 첨가는 유도 기간 동안 180 mg/m ² /일의 매일 용량으로 권장되지만 마그네슘 수준을 엄격하게 모니터링한 이후 조정해야 할 수도 있다. 만니톨과 마그네슘은 양립가능하지 않기 때문에, 만니톨과 마그네슘을 동시에 투여해서는 안 된다. 칼슘, 칼륨 및 포스페이트의 첨가도 혈청 수준에 따라 변경될 수 있다.			
12 kg 이하의 아동을 위한 용량 적응	빈크리스틴	0.05 mg/kg/일 iv max 2 mg	(블루스)
	시스플라틴	2.666 mg/kg/일 iv ctn	(24 시간)
약어: ctn = 연속적인; iv = 정맥내; max = 최대.			
용량 변경			
감염	등급 4: 변경 없음		
간독성	비정상적 트랜스아미나제에 대한 용량을 변경하지 않는다. 총 빌리루빈이 $\geq 51 \mu\text{mol/L}$ 인 경우, 빈크리스틴을 생략한다. 일단 간 기능이 개선되면 후속 주기에서 정상 용량을 재개한다. 시스플라틴에 대한 용량 변경이 필요하지 않다. 일단 간 기능이 개선되면 후속 주기에서 정상 용량을 재개한다.		
신경독성	중증 변비 또는 중증 발 처짐/하수증인 경우 빈크리스틴을 생략한다. 회복되는 경우 후속 주기에서 66% 용량으로 재개한다.		
신장 기능	$\text{GFR} \leq 60 \text{ mL/분/m}^2$ 인 경우 후원자 또는 CRO 의료 담당자에게 문의한다.		
내이독성	등급 ≥ 3 은 시스플라틴을 생략하고 연구자에게 연락한다.		
기타 해소되지 않은 등급 ≥ 3 독성	후원자 또는 CRO 의료 담당자와 논의될 것이다.		

[0300]

[0301]

6.2.2.5. 디누톡시맵 베타가 있는 주기 A

시작	• 41 일.							
치료 일	1	2	3	4	5	6	7	8
빈크리스틴, 1.5 mg/m ² /일 iv max 2 mg (볼루스)	x							
카보플라틴, 750 mg/m ² /일 iv (1 시간)	x							
에토포시드, 175 mg/m ² /일 iv, (4 시간)	x	x						
수분 공급 2000 mL/m ² /일 iv	x							
수분 공급 1500 mL/m ² /일 iv/po		x	x	x ^a				
G-CSF, 5 µg/kg/일 sc			x	x	x	x	x	x
디누톡시맵 베타 (또한 표 11 참조)								
주입 지속기간 -1: 10 mg/m ² /일 ctn (48 시간)		x	x					
주입 지속기간 1: 10 mg/m ² /일 ctn (72 시간)		x	x	x				
주입 지속기간 2: 10 mg/m ² /일 ctn (96 시간)	x	x	x	x				
약어: ctn = 연속적인; G-CSF = 과립구 콜로니 자극인자; iv = 정맥내; max = 최대; po = 경구; sc = 피하. a 디누톡시맵 베타가 제공될 때만 적용한다.								
주기 A 내의 시기	- 단일 iv 볼루스로서 빈크리스틴 0 시간 1.5 mg/m² (최대 용량 2 mg). 5% 덱스트로스 1 시간에 걸쳐 주입된 카보플라틴 0 시간 750 mg/m² 표준 크기 백. 0.9% 식염수에 4 시간에 걸쳐 주입된 1 시간 175 mg/m² 표준 크기 백의 에토포시드. - 주기 A 의 화학요법은 빈크리스틴 볼루스, 직후에 카보플라틴 주입 (1 시간) 및 이어진 에토포시드 주입 (4 시간)을 즉시 시작한다. - 가바펜틴의 시작은 가변적이며, 디누톡시맵 베타의 DL 에 따라 달라진다. - 가바펜틴은 디누톡시맵 베타의 첫 번째 용량 3 일 전 (-3 일)에 시작할 것이다. - 가바펜틴의 투약: 10 mg/kg/용량 po.							

[0302]

	-3 일: $1 \times 10 \text{ mg/kg po}$; -2 일: $2 \times 10 \text{ mg/kg po}$; -1 일: $3 \times 10 \text{ mg/kg po}$. - 가바펜틴은 디누톡시맙 베타의 주입 종료 이후 첫날 (+1 일)에 감량된다. +1 일: $2 \times 10 \text{ mg/kg po}$; +2 일: $1 \times 10 \text{ mg/kg po}$; +3 일: 종료. - 모르핀 연속적인 주입 ($30 \text{ } \mu\text{g/kg/시간}$)은 디누톡시맙 베타 주입 1 시간 전에 시작한다. - 모르핀 연속적인 주입은 디누톡시맙 베타의 주입 시작 2 일부터 감량될 수 있다. - 디누톡시맙 베타에 대한 해열제 연속적인 보조-투약 및 기타 지원 간호 조치는 디누톡시맙 베타의 주입 1 시간 전에 시작한다. 부록 3 을 참조한다. - 디누톡시맙 베타 주입은 2 mL/시간으로 시작한다 (세부사항을 위해 섹션 6.1 참조).		
12 kg 이하의 아동을 위한 용량 적응	빈크리스틴	0.05 mg/kg/일 iv	(볼루스)
	카보플라틴	25 mg/kg/일 iv	(1 시간)
	에토포시드	5.833 mg/kg/일 iv	(4 시간)
	약어: iv = 정맥내.		
용량 변경			
감염	등급 4: 카보플라틴 및 에토포시드 용량을 전체 용량의 75%로 감소시킨다. 전체 용량의 빈크리스틴을 투여한다.		
간독성	비정상적 트랜스아미나제에 대한 용량을 변경하지 않는다. 총 빌리루빈이 $26 \text{ 내지 } 50 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 이면 50% 용량의 에토포시드를 투여하고, 총 빌리루빈이 $\geq 51 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 이면 에토포시드와 빈크리스틴을 생략한다. 일단 간 기능이 개선되면 후속 주기에서 정상 용량을 재개한다. 카보플라틴에 대한 용량 변경이 필요하지 않다. 일단 간 기능이 개선되면 후속 주기에서 정상 용량을 재개한다.		
신경독성	중증 변비 NCI-CTCAE 버전 5.0 등급 ≥ 3 또는 중증 발 처짐/하수증인 경우 빈크리스틴을 생략한다. 회복되는 경우 후속		

	주기에서 66% 용량으로 재개한다.
신장 기능	소변 배출이 정상인 한 변경이 필요하지 않다.
기타 해소되지 않은 등급 ≥ 3 독성	후원자 또는 CRO 의료 담당자와 논의될 것이다.

6.3. 제조/취급/보관/책임

1. 연구자 또는 참여자는 수령한 모든 디누톡시맙 베타에 대해 운송 과정 동안 적절한 온도 조건이 유지되었는지, 임의의 불일치가 보고되고 디누톡시맙 베타의 사용 전에 해결되었는지 확인해야 한다.

2. 연구에 등록된 환자만 연구 치료를 받을 수 있으며, 허가된 연구센터 직원만 연구 치료를 공급하거나 투여할 수 있다. 디누톡시맙 베타는 연구자 및 허가된 연구센터 직원만 접근할 수 있는 라벨이 지정한 보관 조건에 따

라 안전하고 환경적으로 제어되며 감시되는 (수동 또는 자동) 영역에 보관되어야 한다.

[0308] 3. 연구자, 기관 또는 의료 기관의 수장 (해당되는 경우)은 디누톡시맙 베타 책임, 조정 및 기록 유지 관리 (즉, 수령, 조정 및 최종 처분 기록)에 대해 책임진다.

[0309] 4. 사용하지 않은 디누톡시맙 베타의 최종 처분에 대한 추가의 가이드라인 및 정보는 약국 매뉴얼에 제공된다.

[0310] 연구자, 연구센터 직원 또는 병원 약사는 약물 책임 양식을 사용하여 모든 연구 약물의 수령 및 배분의 적절한 기록을 유지해야 한다. 이러한 양식은 언제든지 검사할 수 있어야 한다.

[0311] 6.4. 편차를 최소화하는 조치: 무작위화 및 맹검

[0312] 이것은 무작위 배정되지 않은 공개 라벨 연구이다.

[0313] 6.5. 연구 치료 준수

[0314] 연구 치료는 연구센터에서 적절하게 훈련된 직원의 감독 하에 환자에게 투여될 것이다.

[0315] 6.5. 동시적 요법

[0316] 조합 또는 선행 치료와 관련하여 질문이 있는 경우 CRO 의료 담당자에 문의해야 한다.

[0317] 제외되는 약물/요법 목록은 부록 2에 제공되어 있다.

[0318] 신경병성 통증은 디누톡시맙 베타의 예상되는 역효과이다. 환자는 가바펜틴 및 iv 모르핀을 투여받을 것이다. 환자가 디누톡시맙 베타의 처음 주입 동안 상당한 통증을 경험하지 않는 경우, iv 모르핀의 사용은 연구자의 재량에 따라 변경될 수 있다. 해열제로의 보조-투약이 필요한 엄중성 역효과가 예상된다. 항-히스타민성 예방 및 위염 예방이 권장된다. 이러한 동시적 약물의 투여 지침은 부록 3에 포함되어 있다.

[0319] 6.6.1. 구제 의학

[0320] 디누톡시맙 베타는 아나필락시스를 포함한 중증 알레르기 반응을 관리할 준비가 된 의료 전문가에 의해 투여되어야 한다. 디누톡시맙 베타의 주입은 완전한 소생술 서비스가 즉시 사용가능한 환경에서 개시되어야 한다.

[0321] 6.7. 용량 변경

[0322] 화학요법 독성에 대한 용량 변경은 섹션 6.2에서 찾을 수 있다.

[0323] 6.7.1. 디누톡시맙 베타의 용량 변경에 관한 일반 지침

[0324] 디누톡시맙 베타를 사용한 선행 경험은 후속 주기에서 디누톡시맙 베타 독성의 감소를 나타내었다. 따라서, 본 연구에서는 본 섹션에 설명된 용량 변경에 따라 첫 치료 주기에서 디누톡시맙 베타 주입 유속이 감소되거나 중단될 수 있다. 디누톡시맙 베타 관련 독성으로 인해 2일 이상의 치료 중단이 필요한 환자는 후원자 또는 CRO 의료 담당자와 논의한 이후 연구를 중단할 수 있다. 계획된 투여 기간 동안 주입이 중단되거나 유속이 감소하면, 섹션 6.7.1.1에 따라 주입이 원래 주입 속도로 회복될 수 있지만 더 높지는 않고; 치료 기간은 계획대로 주기당 용량을 완료하기 위해 계획된 기간의 20%까지 연장될 수 있다 (예로, 5일 = 120시간 지속기간이 계획되면, 최대 144시간까지 연장이 허용됨)(20% 규칙).

[0325] 각 주기에서 안전하게 투여할 수 있는 디누톡시맙 베타의 총 용량은 권장된 RP2D를 정의하도록 DMC에 의해 모니터링되고 고려될 것이다.

[0326] 디누톡시맙 베타 용량 변경은 주입 유속을 변경하거나 주입을 중단하여 수행될 것이다. 이것은 보통 NCI-CTCAE 버전 5.0에서 정의된 등급 3 또는 등급 4 독성의 경우에 발생할 것이다.

[0327] 6.7.1.1. 디누톡시맙 베타 주입 속도 변경

[0328] 디누톡시맙 베타 관련 등급 3 이상의 독성에 대한 디누톡시맙 베타 주입 속도 변경은 다음과 같다.

[0329] * 수혈에 의해 보정된 등급 3 이상의 혈액학적 독성의 경우 변경 없음, 및 화학요법과 관련된 등급 3 이상의 백혈구 감소증의 경우 변경 없음.

[0330] * 하기 언급된 바를 제외하고, 디누톡시맙 베타 관련 등급 3 이상 독성의 경우 디누톡시맙 베타 주입을 중단한다.

[0331] - 1일 이내에 보조 조치로 독성이 해소되거나 등급 2 이하로 개선되는 경우, 디누톡시맙 베타는 50% 유속 감소

(1 mL/시간)로 재개되어 처방된 용량을 완료할 수 있다. 환자가 12시간 동안 더 낮은 유속에서 디누톡시맙 베타를 견딜 수 있는 경우 (즉, 독성이 등급 2 이하로 유지됨) 용량은 100% 유속 (2 mL/시간)으로 증가시킬 수 있다. 계획된 적용 기간 동안 주입이 중단되거나 유속이 감소한 경우, 유속은 2 mL/시간을 초과할 수 없지만 계획대로 주기 당 용량을 완료하기 위해 계획된 치료 기간의 20%까지 연장될 수 있다 (예로, 5일 = 120시간 지속기간이 계획되면, 최대 144시간까지 연장이 허용됨). 20% 연장된 시간의 종료 시 전체 용량이 완료되지 않은 경우, 주입을 중단하고 해당 시점에서 주입된 총 용량을 기록해야 한다.

[0332] - 100% 유속 (2 mL/시간)에서 독성 (등급 ≥ 3)이 재발하면 투여를 중단하고 50% 주입 속도 (1 mL/시간)에서 다시 시작할 것이다. 보조 조치로 독성이 해결되거나 등급 2 이하로 개선되면 더 낮은 속도로 처방된 용량 주입이 완료될 것이다. 유속은 2 mL/시간을 초과할 수 없지만 계획대로 주기 당 용량을 완료하기 위해 계획된 치료 기간의 20%까지 연장될 수 있다 (예로, 5일, 120시간 지속기간이 계획되면, 최대 144시간까지 연장이 허용됨).

[0333] - 디누톡시맙 베타를 더 낮은 유속으로 투여하는 동안 독성 (등급 $\tilde{A}$ 3)이 재발하는 경우, 해당 주기 동안 치료는 중단될 것이다.

[0334] 6.7.2. 디누톡시맙 베타 주입 속도 변경이 필요하지 않은 예상된 독성

[0335] 이들 독성이 연구자뿐만 아니라 환자와 부모 또는 보호자가 견딜 수 있는 것으로 판단되는 한, 하기 예상된 독성은 관찰 시 주입 속도 변경이 필요하지 않다.

[0336] * 등급 3 통증.

[0337] * 등급 3 발열.

[0338] * 등급 3 멀미, 구토 및 설사.

[0339] * 등급 2 피부 독성 (안정적이고 견딜 수 있는 상태를 유지하거나 24시간 이내의 치료 [예로, iv 디펜히드라민]로 개선되는 안정한 등급 3 두드러기 제외).

[0340] * 24시간 이내의 치료로 개선되는 등급 3 전해질 불균형 (특히 중추신경계 CNS) 증상 및 후유증이 없는 저나트륨혈증 < 130 mmol/L).

[0341] * 다음 디누톡시맙 베타 치료 과정 이전에 등급 1로 돌아가는 등급 3 간 독성.

[0342] * 주관적 결과만 있는 등급 3 신경독성 (예로, 저림, 뜨겁거나 차가운 손 등)

[0343] * 수행능력 (30% 내지 $< 50\%$, 섹션 9.2.4 참조).

[0344] * 착색이 있거나 없는 안경으로 교정가능한 시각 조절 장애.

[0345] * 미각 변경.

[0346] 조기 검출 및 관리에 관한 지침을 포함한 특정한 제품 관련 독성은 부록 4에 설명되어 있다.

[0347] 6.7.3. 디누톡시맙 베타 용량 상승/상승-해제

[0348] 디누톡시맙 베타 용량 상승 및 상승-해제 공정 (용량 추적 공정)은 BOIN 방법에 따라 발생한 DLT 평가를 기반으로 한다 (19, 19).

[0349] BOIN 설계 하에 용량 상승하거나, 강하하거나, 동일한 누적 용량 수준 유지하는 결정은 현재 누적 용량 수준에서 관찰된 DLT 비율을 미리 명시된 독성 허용 간격과 비교하여 결정된다. 관찰된 DLT 비율이 간격의 하한 이하이면, 누적 용량 수준이 상승된다. 관찰된 DLT 비율이 간격의 상한 이상이면, 누적 용량 수준이 강하된다. 관찰된 DLT 비율이 간격 내에 있으면, 누적 용량이 동일하게 유지된다.

[0350] 본 임상 연구의 목표 DLT 비율은 33%이고, 미리 명시된 해당 디누톡시맙 베타 용량 상승 및 상승-해제 경계는 각각 0.260 (λ_e) 및 0.395 (λ_d)이다. 다음 코호트의 경우 용량이 상승하는지, 강하하는지 또는 동일하게 유지되는지 여부를 결정하는데 사용되는 관찰된 DLT 비율은 현재 용량 일정에서 상기 정의된 시간 범위 동안 DLT를 경험하는 환자의 수를 기반으로 한다. 관찰된 DLT 비율은 다음과 같다.

[0351] * ≤ 0.260 , 디누톡시맙 베타 용량은 다음 코호트에 대해 상승된다.

[0352] * ≥ 0.395 , 디누톡시맙 베타 용량은 다음 코호트에 대해 강하된다.

- [0353] * $0.269 < x < 0.395$, 디누톡시맙 베타 용량은 다음 코호트에 대해 동일하게 유지된다.
- [0354] 처음 2명의 환자가 단독으로 등록하여 평가된 이후, 환자는 3명의 환자 코호트에 등록되어 평가될 것이다. 다음 누적 용량 수준으로 증량하기로 결정하기 이전에 주어진 누적 용량 수준을 견딜 수 있는 최소 2명의 평가가능한 환자가 있어야 한다. 평가가능한 환자는 DLT 없이 일차 DLT 관찰 기간을 완료하거나, DLT를 경험하였다. 용량 수준에 등록된 모든 환자는 투약 변경 결정을 내리기 이전에 평가가능하여야 한다.
- [0355] 이러한 설계에서 용량 건너뛰기가 발생하지 않을 것이다. DLT 이외의 이유로 일차 DLT 관찰 기간을 완료하기 이전에 환자가 중단하면 (따라서 관찰된 DLT 비율 계산에 대해 평가불가능함) 환자가 교체될 것이다. 교체 환자에게는 평가불가능한 환자와 동일한 누적 용량 수준이 배정될 것이다.
- [0356] 달리 하기 정의된 연구 중단 규칙에 의해 요구되지 않는 한, 최대 시료 크기 (각각의 GPOH 및 COJEC 코호트에서 25명의 환자)에 도달할 때까지 용량 상승 단계의 등록이 계속될 것이다. MTD는 화학요법과 조합하여 목표 DLT 비율에 가장 근접한 추정된 DLT 비율을 갖는 누적 디누톡시맙 베타 용량 수준으로서 정의될 것이다.
- [0357] **디누톡시맙 베타 연구 중단 규칙**
- [0358] 각 화학요법 섭생에 대한 디누톡시맙 베타 용량 추적 공정은 다음 중 하나에 도달할 때까지 반복될 것이다.
- [0359] * 미리 정의된 평가가능한 총 환자 수를 포함한다.
- [0360] * 누적 용량 수준 -1에 대한 독성 확률의 추정 점은 33% 초과이다.
- [0361] * 10명의 평가가능한 환자가 동일한 누적 용량 수준으로 치료를 받았다.
- [0362] DLT 평가 기간 초기에 누적 용량 수준 1의 디누톡시맙 베타를 사용하여 허용할 수 없는 독성 또는 DLT가 관찰되는 경우, DMC는 누적 용량 수준 -1 용량 변경을 고려할 것이다.
- [0363] **6.8. 연구 종료 이후의 치료**
- [0364] 연구 종료 이후 (섹션 4.4에 정의됨) 환자는 의사의 진료를 계속 받을 것이다.
- [0365] **8.0. 연구 치료의 중단 및 대상자 중단/철회**
- [0366] **8.1. 연구 치료의 중단**
- [0367] 다른 곳에서 언급된 바와 같이, 대상자가 연구에서 경험하는 AE의 특성 및 빈도를 모니터링하는 것은 DMC의 책임이다.
- [0368] 연구의 용량 상승 부분에서 연구 치료를 중단한 환자는 교체될 수 있고 (섹션 8.3 참조); 연구의 용량 확장 부분에서 환자는 교체되지 않을 것이다.
- [0369] 치료 중단 시 수집할 데이터, 추적 관찰 및 완료되어야 할 추가의 평가를 위해 SoA 표 (섹션 1.1) 참조.
- [0370] **8.1.1. 용량 제한 독성**
- [0371] 용량 추적 공정에 대한 독성 평가는 각 유도 화학요법 섭생의 첫 조합 주기 동안 수행될 것이 때문에, 각 화학요법 주기는 디누톡시맙 베타와 조합하여 한 번 평가된다.
- [0372] 디누톡시맙 베타와 화학요법의 조합에 대한 DLT 평가 기간은 다음과 같을 것이다.
- [0373] * 디누톡시맙 베타가 있는 GPOH: 조합의 처음 2회 주기 (N6, N5); 디누톡시맙 베타가 있는 COJEC: 조합의 처음 3회 주기 (과정 C, B, A).
- [0374] 도 1 참조: 디누톡시맙 베타와 조합한 GPOH 또는 COJEC 유도 화학요법 섭생의 연구 치료 코호트의 모식도.
- [0375] DLT는 치료 중단으로 이어지거나 하기 판정기준 중 하나를 충족하는 DLT 평가 기간 동안 발생하는 디누톡시맙 베타 관련 AE로서 정의된다.
- [0376] * 등급 ≥ 3 신경학적 독성.
- [0377] * 등급 ≥ 3 심장 독성.
- [0378] * 마약의 연속적인 주입 및 리도카인 주입을 포함한 기타 보조 조치에 반응하지 않는 등급 4의 중증 끊임없는 신경병증 통증.

- [0379] * 등급 ≥ 3 모세관 누출.
- [0380] * 적절한 수액 관리에도 불구하고 등급 4 저나트륨혈증 ($< 120 \text{ mmol/L}$).
- [0381] * 등급 4 피부 독성.
- [0382] * 등급 3 시력 독성 (즉, 독성 척도 당 소계 시력 손실).
- [0383] * 화학요법 용량 감소 또는 다음 주기의 지연 (디누톡시맵 베타가 있는 COJEC 요법의 경우 > 7 일, 또는 디누톡시맵 베타가 있는 GPOH 요법의 경우 > 14 일)으로서 정의된 관리 변경으로 이어지는 등급 4 독성 (연구실 이상 또는 비-혈액학적 독성).
- [0384] * 인공 호흡/이온성 지원/혈액여과를 위한 중환자실 입원.
- [0385] * 질환 진행과 명백하게 관련되지 않은 사망 (등급 5 독성).
- [0386] NCI-CTCAE 버전 5.0은 모든 중증 등급화에 사용된다. 유도 길이의 연장 및 화학요법 용량 감소 (등급 ≤ 3 독성으로 인함)는 DLT로 간주되지 않지만, RP2D를 정의하도록 DMC에 의해 모니터링되고 고려될 것이다.
- [0387] **8.2. 종료 규칙**
- [0388] **8.2.1. 개별 환자 종료 규칙**
- [0389] 환자는 하기 독성이 발생할 경우 디누톡시맵 베타를 중단하고 연구 치료에서 배제되어야 한다.
- [0390] * 등급 3 (기관지 경련) 및 등급 4 (아나필락시스) 알레르기 반응.
- [0391] * 등급 3 이상의 혈청병.
- [0392] * 마약의 연속적인 주입 및 리도카인 주입을 포함한 기타 보조 조치에 반응하지 않는 등급 4의 중증 끊임없는 신경병증 통증.
- [0393] * 임의의 하기 신경독성:
- [0394] - 디누톡시맵 베타 요법을 완료하고 > 2 주 이후 활동을 방해하는 등급 3 감각 변화.
- [0395] - 등급 3 객관적인 운동 약화.
- [0396] - 등급 3 시력 독성 (즉, 독성 척도 당 소계 시력 손실).
- [0397] * 적절한 수액 관리에도 불구하고 등급 4 저나트륨혈증 ($< 120 \text{ mmol/L}$).
- [0398] * 등급 4 모세관 누출 증후군 (등급 4는 인공호흡기 지원을 포함함).
- [0399] * 등급 4 피부 독성.
- [0400] * 등급 ≥ 3 심장 독성.
- [0401] * 국제 신경모세포종 반응 판정기준 (INRC)에서 정의한 질환 진행이 발생하는 경우 환자는 프로토콜에서 배제될 것이다 (부록 6 18 참조).
- [0402] * 독성으로 인해 디누톡시맵 베타를 포함하는 치료 주기의 시작이 1주 이상 (디누톡시맵 베타가 있는 COJEC 요법) 또는 2주 이상 (디누톡시맵 베타가 있는 GPOH 요법) 동안 지연되어야 하는 경우, 환자는 프로토콜에서 배제될 것이다. 지연의 이유, 환자 안전성 및 복지를 기초로 하여 연구자 및 의료 담당자 사이에 합의가 없는 한, 환자는 계속된다.
- [0403] **8.2.2. 연구 종료 규칙**
- [0404] 하기 독성 사고는 다음과 같은 환자가 있는 경우 DMC에 의한 환자 등록 및 검토의 보류를 발생시킬 것이다.
- [0405] * 등급 4 신경학적 독성.
- [0406] * 등급 4 심장 독성.
- [0407] * 임의의 치료 관련 사망 (등급 5 독성).
- [0408] DMC에게 상기 독성 사고에 대해 알릴 것이다. 해당 순간에 연구 중인 환자는 연구 치료를 계속할 것이다.

- [0409] DMC는 다음을 결정할 것이다.
- [0410] * 변경이 있거나 없이 연구의 지속, 또는
- [0411] * 치료 코호트의 폐쇄, 또는
- [0412] * 전체 연구 종료.
- [0413] * 현재 연구 중인 환자와 관련된 절차의 변경.
- [0414] **8.3. 환자의 연구 중단/철회**
- [0415] * 부모(들) 또는 법적 보호자는 언제든지 연구에서 환자를 철회할 수 있거나, 안전성, 행동, 준수 또는 관리상의 이유로 연구자의 재량으로 언제든지 철회될 수 있다.
- [0416] * 부모(들) 또는 법적 보호자가 동의를 철회하는 경우, 후원자는 이러한 동의 철회 이전에 수집된 데이터를 향후 정보 공개를 위해 보유하고 계속 사용할 수 있다.
- [0417] * 부모(들) 또는 법적 보호자가 연구에서 환자를 철회하는 경우, 그/그녀는 채취되고 테스트되지 않은 시료의 폐기를 요청할 수 있으며, 연구자는 이를 연구센터 연구 기록에 문서화해야 한다.
- [0418] * INRC에 따른 진행성 질환 (부록 6 참조).
- [0419] * 프로토콜 요법으로부터 배제를 요구하는 부작용 또는 독성.
- [0420] * 연구자의 의견으로 계속적인 참여를 허용하지 않는 미준수.
- [0421] * 연구는 후원자에 의해 종료된다.
- [0422] * 연구 중단 시 수집할 데이터, 추적 관찰 및 완료되어야 할 추가의 평가를 위해 SoA 표 (섹션 1.1) 참조.
- [0423] * 환자가 일차 관찰 기간 동안 평가불가능한 것으로 간주되면, 필요한 평가가능한 환자 수보다 적은 경우 현재의 코호트에 새로운 환자 등록이 고려될 것이다.
- [0424] 철회 이전 DLT를 경험하지 않고 DLT 기간의 75% 일자를 완료하기 이전에 환자가 연구에서 철회되면, 추가 환자가 해당 누적 용량에 추가될 수 있다.
- [0425] 치료 관련 독성 이유로 DLT 기간 동안 계획된 용량의 75% 미만을 투여받는 환자는 의료 담당자가 검토할 것이다.
- [0426] **8.4. 연구 추적 불가**
- [0427] 환자가 필수 연구 방문을 위해 병원에 오지 못하는 경우 하기 조치를 취해야 한다.
- [0428] * 연구센터는 가능한 한 신속하게 환자에게 연락하고 해당 방문의 일정을 재조정하고, 배정된 방문 일정을 유지하는 것의 중요성에 관해 환자를 상담하며, 환자가 연구를 계속하기를 원하는지 및/또는 계속해야 하는지 확인하려고 해야 한다.
- [0429] * 환자가 추적이 불가한 것으로 간주되기 이전에, 연구자 또는 참여자는 환자와 다시 연락하기 위해 모든 노력을 해야 한다 (가능한 경우 3회의 전화 통화, 및 필요한 경우 환자의 마지막으로 알려진 우편 주소 또는 상응하는 현지 방법으로 인증된 서신 발송). 이러한 연락 시도는 환자의 의료 기록에 문서화되어야 한다.
- [0430] * 환자에게 계속 연락할 수 없는 경우, 해당 환자는 연구에서 탈퇴한 것으로 간주될 것이다.
- [0431] **9.0. 연구 평가 및 절차**
- [0432] * 연구 절차 및 이들의 시기는 표 5 (GPOH) 및 표 6 (COJEC)에 요약되어 있다.
- [0433] * 프로토콜 기권 또는 면제는 허용되지 않는다.
- [0434] * 즉각적인 안전성 문제는 환자가 연구 치료를 계속해야 하는지 또는 중단해야 하는지를 결정하도록 발생 또는 인식 직후에 후원자와 논의해야 한다.
- [0435] * SoA 표 (섹션 1.1)에 명시된 것을 포함하여 연구 설계 요건에 대한 준수는 연구 시행에 필수적이며 요구된다.

- [0436] * 잠재적인 환자가 모든 자격 판정기준을 충족하는지 확인하기 위해 모든 스크리닝 평가를 완료하고 검토해야 한다. 연구자는 스크리닝된 모든 환자의 세부사항을 기록하고, 적격성을 검증하거나 해당되는 경우 스크리닝 실패의 이유를 기록하기 위해 스크리닝 로그를 유지할 것이다.
- [0437] * 환자의 일상 건강 관리 (예로, 혈액 계수)의 일부로서 시행되고 ICF 서명 이전에 획득된 절차는, 절차가 프로토콜 명시된 판정기준을 충족하고 SoA 표 (섹션 1.1)에 정의된 시간 윤곽 내에서 수행되는 경우 스크리닝 또는 기저선 목적에 사용될 수 있다.1.1
- [0438] * 연구 지속기간에 걸쳐 각 환자로부터 채취한 혈액의 최대량은 ICF 및 실험실 매뉴얼에 포함될 것이다.
- [0439] **9.1.1. 스크리닝**
- [0440] 스크리닝 기간은 정보 동의서의 서명 일로부터 시작되며, 21일 이내에 완료되는 것이 필요하다.
- [0441] 병기 M 신경모세포종의 진단을 확립하는데 필요한 검사, 및 스크리닝 기간에 필요한 동의서 양식의 서명 이전에 시행된 기타 검사는 반복할 필요가 없을 것이다. (연구센터가 평가할) 허용가능한 영상화 수준을 갖춘 연구센터에 의뢰된 환자는 검사를 반복할 필요가 없다.
- [0442] **9.1.1.1. 기본 환자 특징의 평가**
- [0443] * 완전한 의료/수술 병력.
- [0444] * 동시적 약물.
- [0445] * 신체 검사.
- [0446] * 활력 징후 (혈압, 맥박수, 체온).
- [0447] * 체중.
- [0448] * 신장
- [0449] * 수행능력 현황.
- [0450] * 통증 평가 (부록 5 참조).
- [0451] **9.1.1.2. 질환 평가**
- [0452] 이용가능한 질환 평가 조사의 전체 세트를 갖추기 위해 사전 스크리닝 기간에 질환을 평가하도록 수행되지 않은 테스트를 완료하는 것이 필요하다.
- [0453] * 원발성 종양의 영상화 (컴퓨터 단층촬영술 [CT]/자기공명 영상화 [MRI]).
- [0454] * 뇌 영상화 (CT/MRI).
- [0455] * 전신 ^{123}I -메타이오도벤질구아니딘 단일-광자 방출 단층촬영술 (^{123}I -MIBG SPECT).
- [0456] * 2개의 골수 흡인물.
- [0457] * 2개의 골수 트레핀 생검.
- [0458] * 요로 카테콜아민 대사물.
- [0459] * 종양 생검 및 조직학.
- [0460] - 신경모세포종의 진단이 원발성 종양의 생검이 아닌 소변 카테콜아민 상승과 함께 골수에서 신경모세포종 세포의 존재에 의해 확립되면, 종양 생검 및 조직학은 용구되지 않는다.
- [0461] * MYCN 증폭의 결정.
- [0462] * 혈청 락테이트 탈수소화효소 (LDH) 및 페리틴 수준.
- [0463] 이러한 질환 평가를 위한 일부 테스트는 환자가 첫 화학요법 주기 (디누톡시맵 베타가 없음)를 시작하는 것이 필요하기 이전에 완료되지 않을 수 있다. 구체적으로, 조직병리학, 면역조직화학, MYCN 상태 및 경우에 따라 MIBG 스캔은 더 많은 시간이 소요될 수 있으며, 유도 화학요법 (디누톡시맵 베타가 없음)의 시작 동안 수행될 수 있다.

- [0464] MIBG 음성 신경모세포종의 사례에서는, [^{18}F]-플루오로데옥시글루코스 양전자 방출 단층촬영술을 시행해야 한다.
- [0465] 이러한 평가는 개정된 국제 신경모세포종 반응 판정기준을 따른다 (18).
- [0466] **9.1.1.3. 기저선 장기 기능 및 연구실 테스트**
- [0467] * 심장 기능은 심장초음파 검사 및 12-리드 ECG로 평가하여 박출 분율 및 심장 리듬을 결정한다. 기저선은 안트라사이클린으로부터 예상되는 심장 독성 및 예기치 못한 독성을 평가하는데 중요하다.
- [0468] * 청력 검사는 구체적으로 시스플라틴으로의 내이독성을 평가하기 위해 기저선에서 중요하다.
- [0469] * 폐 기능 검사 (PFT)는 테스트를 준수할 수 있는 환자에게 시행될 것이다. 실내 공기의 산소 포화도는 PFT를 준수할 수 없는 환자의 PFT를 대체할 수 있다. 이러한 중요한 기저선 정보는 BuMeI 고-용량 화학요법 (HDC) 이후 장기 독성 평가에도 필요하다.
- [0470] * 전혈 계수 (헤모글로빈, 혈소판, 분별된 백혈구 [호중구, 림프구, 호산구, 호염구]), 및 크레아티닌 및/또는 시스타틴 C 제거율, 나트륨, 칼륨, 염화물, ALT, AST, 총 빌리루빈, 크레아티닌 및/또는 또는 시스타틴 C, C-반응성 단백질(CRP)을 포함하는 생화학은 혈액학, 간 및 간 및 신장 기저선 특징을 평가할 것이다.
- [0471] * 가임기 여성 환자에서의 임신 테스트.
- [0472] * 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), B형 간염 및 C형 간염의 감염.
- [0473] 사전 스크리닝 기간에 수행된 테스트는 스크리닝 기간에 반복할 필요가 없다. 이러한 테스트는 첫 화학요법 주기를 시작하기 이전에 완료해야 한다.
- [0474] **9.1.1.4. 면역 매개변수의 기저선 현황**
- [0475] 연구 치료에 의한 면역조절을 기저선과 비교하기 위해, 기저선에서 하기 매개변수의 평가가 필요하다.
- [0476] * 면역표현형.
- [0477] * 유전자형 분석, 다형성, 킬러 면역글로불린-유사 수용체 (KIR)/KIR-리간드 불일치.
- [0478] * HACA, 보체 의존적 세포독성 (CDC) 및 ADCC.
- [0479] **9.1.2. 디뉴특시맵 베타가 없는 화학요법 주기의 시작 이전의 평가**
- [0480] * 신체 검사.
- [0481] * 활력 징후 (혈압, 맥박수, 체온).
- [0482] * 체중.
- [0483] * 수행능력 현황.
- [0484] * 통증 평가
- [0485] * 전혈 계수: 헤모글로빈, 혈소판, 분별된 백혈구 (호중구, 림프구, 호산구, 호염구).
- [0486] * 생화학: 나트륨, 칼륨, 염화물, ALT, AST, 총 빌리루빈, 크레아티닌 및/또는 시스타틴 C, CRP.
- [0487] * 가임기 여성 환자에서의 임신 테스트.
- [0488] * AE.
- [0489] * 동시적 약물.
- [0490] * 심장 기능은 심장초음파 검사 및 12-리드 ECG로 평가하여 박출 분율 및 심장 리듬을 결정한다. 기저선은 안트라사이클린으로부터 예상되는 심장 독성 및 예기치 못한 독성을 평가하는데 중요하다.
- [0491] * 청력 테스트.
- [0492] * 크레아티닌 및/또는 시스타틴 C 제거율.
- [0493] 이러한 평가는 1일째 화학요법의 처음 투약 이전에 이용가능해야 한다. 정보는 처음 투약 96시간 이전까지 수집할 수 있다.

[0494] **9.1.3. 디누톡시맙 베타가 있는 화학요법 주기의 시작 이전의 평가**

[0495] 하기 안전성 평가는 1일째 화학요법의 처음 투약 이전에 이용가능할 것이다. 정보는 화학요법의 처음 투약 96시간 이전까지 수집할 수 있다. 치료가 제공될 수 있는지, 용량 적응이 필요한지 여부를 평가하고, 약물 용량을 계산하기 위해 정보가 필요하다.

[0496] * 신체 검사.

[0497] * 활력 징후 (혈압, 맥박수, 체온).

[0498] * 수행능력 현황.

[0499] * 전혈 계수: 헤모글로빈, 혈소판, 분별된 백혈구 (호중구, 림프구, 호산구, 호염구).

[0500] * 생화학: 나트륨, 칼륨, 염화물, ALT, AST, 총 빌리루빈, 크레아티닌 및/또는 시스타틴 C, 및 CRP.

[0501] * 가임기 여성 환자에서의 임신 테스트.

[0502] * 안트라사이클린 포함하는 화학요법 주기 이전에 심장초음파 검사 및 12-리드 ECG.

[0503] * 시스플라틴 또는 카보플라틴 포함하는 화학요법 주기 이전에 청력 검사.

[0504] 하기 절차는 화학요법의 첫 번째 용량 이전에 주기의 1일째 시행될 것이다.

[0505] * 신체 검사.

[0506] * 활력 징후 (혈압, 맥박수, 체온).

[0507] * 수행능력 현황.

[0508] * 통증 평가 (부록 5 참조).

[0509] * AE.

[0510] * 동시적 약물은 문서화되어야 한다.

[0511] **9.1.3.1. 디누톡시맙 베타가 없는 화학요법 동안 평가**

[0512] * 매일 신체 검사.

[0513] * 매일 활력 징후 (혈압, 맥박수, 체온).

[0514] * 매일 체중.

[0515] * 수행능력 현황의 매일 문서화.

[0516] * 매일 통증 평가 (부록 5 참조).

[0517] * 매일 AE 평가.

[0518] * 동시적 약물의 매일 문서화.

[0519] 매일 평가는 1일째 시작하여 화학요법의 마지막 날까지 계속된다.

[0520] 화학요법의 마지막 날의 전혈 계수 및 생화학. 전혈 계수: 헤모글로빈, 혈소판, 분별된 백혈구 (호중구, 림프구, 호산구, 호염구). 생화학: 나트륨, 칼륨, 염화물, ALT, AST, 총 빌리루빈, 크레아티닌 및/또는 시스타틴-C, 및 CRP.

[0521] **9.1.3.2. 디누톡시맙 베타가 있는 화학요법 동안 평가**

[0522] * 매일 신체 검사.

[0523] * 매일 활력 징후 (혈압, 맥박수, 체온).

[0524] * 매일 체중.

[0525] * 수행능력 현황의 매일 문서화.

[0526] * 매일 통증 평가 (부록 5 참조).

- [0527] * 매일 AE 평가.
- [0528] * 동시적 약물의 매일 문서화.
- [0529] 매일 평가는 1일째 시작하여 화학요법의 마지막 날 또는 디누톡시맙 베타의 마지막 날 중 마지막이 되는 날까지 계속된다.
- [0530] * 디누톡시맙 베타 주입의 시작 및 종료: 전혈 계수 및 생화학: 전혈 계수: 헤모글로빈, 혈소판, 분별된 백혈구 (호중구, 림프구, 호산구, 호염구). 생화학: 나트륨, 칼륨, 염화물, ALT, AST, 총 빌리루빈, 크레아티닌 및/또는 시스테인 C, CRP.
- [0531] * 면역표현형 분석: 2개의 시료를 디누톡시맙 베타 주입의 첫날 (투약 이전) 및 마지막 날 (주입-종료)에 채취한다.
- [0532] * PK, CDC 및 ADCC에 대한 시료는 디누톡시맙 베타 주입의 첫날 (투약 이전) 및 마지막 날 (주입-종료)에 채취해야 한다.
- [0533] * HACA.
- [0534] **9.1.3.3. 디누톡시맙 베타가 있거나 없는 화학요법 이후 평가**
- [0535] 부작용 및 동시적 약물 문서화는 다음 주기 이전의 방문 시 화학요법 또는 디누톡시맙 베타의 완료 이후 한 번 시행될 것이다.
- [0536] **9.1.3.4. 중간 유도 치료 평가**
- [0537] 치료 동안 질환 평가에는 하기 테스트가 포함된다.
- [0538] * ^{123}I -MIBG SPECT.
- [0539] * 양측 골수 흡인물 (기저선에서 음성일 때도 반복함).
- [0540] * 양측 골수 트레핀 생검 (기저선에서 음성일 때도 반복함).
- [0541] * 요로 카테콜아민 대사물.
- [0542] MIBG 음성 신경모세포종에 걸린 환자에서 ^{123}I -MIBG SPECT를 [^{18}F]-플루오로데옥시글루코스 양전자 방출 단층촬영술로 교체한다.
- [0543] **시점:**
- [0544] 디누톡시맙 베타를 사용한 GPOH 유도: 첫 N6 화학요법 주기 이후. 두 번째 N5 주기 이전.
- [0545] 디누톡시맙 베타를 사용한 COJEC 유도: 두 번째 B 화학요법 주기 이후. 두 번째 A 화학요법 주기 이전.
- [0546] * 신체 검사.
- [0547] * 활력 징후 (혈압, 맥박수, 체온).
- [0548] * 체중.
- [0549] * 수행능력 현황의 문서화.
- [0550] * AE 평가.
- [0551] * 동시적 약물의 문서화.
- [0552] * 디누톡시맙 베타 주입의 시작 및 종료: 전혈 계수 및 생화학: 전혈 계수: 헤모글로빈, 혈소판, 분별된 백혈구 (호중구, 림프구, 호산구, 호염구). 생화학: 나트륨, 칼륨, 염화물, ALT, AST, 총 빌리루빈, 크레아티닌 및/또는 시스테인 C, CRP.
- [0553] * 심장초음파 검사.
- [0554] **9.1.3.5. 유도 치료 평가의 종료 (= 유도의 종료)**
- [0555] HDC 이전 유도의 질환 평가 종료는 컨디셔닝 요법 시작 이전 4주의 기간 동안 하기 테스트를 포함한다.

- [0556] * ^{123}I -MIBG SPECT.
- [0557] * MRI/CT (1. 뇌, 기저선에서 음성일 때도; 2. 원발성 종양).
- [0558] * 양측 골수 흡인물 (기저선에서 음성일 때도 반복함).
- [0559] * 양측 골수 트레핀 생검 (기저선에서 음성일 때도 반복함).
- [0560] * 요로 카테콜아민 대사물.
- [0561] 초기 검사에서 MIBG 음성 신경모세포종에 걸린 환자에서 ^{123}I -MIBG SPECT를 [^{18}F]-플루오로데옥시글루코스 양전자 방출 단층촬영술로 교체한다.
- [0562] 추가의 안전성 평가가 필요하다.
- [0563] * 신체 검사.
- [0564] * 활력 징후 (혈압, 맥박수, 체온).
- [0565] * 체중.
- [0566] * 수행능력 현황의 문서화.
- [0567] * AE.
- [0568] * 동시적 약물의 문서화.
- [0569] * 심장초음파 검사.
- [0570] * 12-리드 ECG.
- [0571] * 청력 테스트.
- [0572] * 실내 공기의 PFT/O₂ 포화
- [0573] * 디뉴톡시맵 베타 주입의 시작 및 종료: 전혈 계수 및 생화학: 전혈 계수: 헤모글로빈, 혈소판, 분별된 백혈구 (호중구, 림프구, 호산구, 호염구). 생화학: 나트륨, 칼륨, 염화물, ALT, AST, 총 빌리루빈, 크레아티닌 및/또는 시스타틴 C, CRP.
- [0574] * 가임기 여성 환자에서의 임신 테스트.
- [0575] * HACA.
- [0576] 유도 이후 HDC를 계속하지 않고 난치성 질환으로 인해 대안의 요법을 진행하는 환자의 경우, 유도 방문의 종료는 연구-종료 방문으로도 제공될 것이다. 유지 치료를 포함하나 이에 한정되지 않는 연구-후 암 치료의 세부사항 (일반적으로 암 치료의 유형 및 양/지속기간)이 기록될 것이다.
- [0577] **9.1.3.6. HDC 100일 이후 평가 (연구-종료)**
- [0578] HDC 방문 이후 100일째가 연구-종료이다. 평가 시점은 HDC 이후 정확히 100일째 전후 ± 2 주의 시간 범위에 속할 수 있다.
- [0579] HDC 100일 이후 질환 평가는 하기 테스트를 포함한다.
- [0580] * ^{123}I -MIBG SPECT.
- [0581] * MRI/CT (1. 뇌, 기저선에서 음성일 때도; 2. 원발성 종양).
- [0582] * 양측 골수 흡인물 (기저선에서 음성일 때도 반복함).
- [0583] * 양측 골수 트레핀 생검 (기저선에서 음성일 때도 반복함).
- [0584] * 요로 카테콜아민 대사물.
- [0585] * 초기 검사에서 MIBG 음성 신경모세포종에 걸린 환자에서 ^{123}I -MIBG SPECT를 [^{18}F]-플루오로데옥시글루코스 양전

자 방출 단층촬영술로 교체한다.

* 추가의 안전성 평가가 필요하다.

* 신체 검사.

* 활력 징후 (혈압, 맥박수, 체온).

* 체중.

* 수행능력 현황의 문서화.

* AE.

* 동시적 약물의 문서화.

* 심장조음과 검사.

* 12-리드 ECG.

* 청력 테스트.

* 실내 공기의 PFT/O₂ 포화

* 디뉴룩시맵 베타 주입의 시작 및 종료: 전혈 계수 및 생화학: 전혈 계수: 헤모글로빈, 혈소판, 분별된 백혈구 (호중구, 림프구, 호산구, 호염구). 생화학: 나트륨, 칼륨, 염화물, ALT (SGPT), AST (SGOT), 총 빌리루빈, 크레아티닌 및/또는 시스타틴 C, 및 CRP.

* 가임기 여성 환자에서의 임신 테스트.

* HACA: 시료 1개를 채취한다. 시료를 처리하고 보관한다.

9.2. 효능 평가

모든 효능 평가를 위한 계획된 시점은 SoA 표 (섹션 1.1)에 제공된다.

영상화, 골수 흡인물/생검 및 혈액 평가를 수행하여 종양 반응을 평가할 것이다. 조사자는 환자의 반응을 결정할 책임이 있다 (부록 6 참조). 평가할 종양 반응 매개변수는 하기를 포함한다.

* 최상의 전체 반응 (CR, 부분적 반응 [PR], 경미한 반응 [MR], 안정한 질환 [SD][12주 지속함] 또는 질환 진행).

* ORR (CR + PR).

* 임상 이익률 (CBR)(CR 또는 PR 또는 MR 또는 SD [적어도 12주 지속함]).

* 반응 지속기간 또는 SD 지속기간.

연구 관찰 기간 동안 진행까지의 시간, 무-진행 생존 및 OS의 시간 대 사건 종결점도 평가될 것이다.

9.2.1. 영상화

스크리닝 시, 환자는 전신 ¹²³I-MIBG SPECT 스캔을 받을 것이다. 초기 조사에서 MIBG 음성 신경모세포종에 걸린 환자의 경우 ¹²³I-MIBG SPECT 스캔이 후속 평가에서 환자의 [¹⁸F]-플루오로데옥시글루코스 양전자 방출 단층촬영술로 대체될 것이다.

이러한 평가는 개정된 INRC에 따른다 (부록 6 참조).

뇌 및 원발성 종양 MRI 또는 CT는 지시된 바와 같이 수행될 것이다. 조영제 증진된 뇌 MRI가 바람직하지만, MRI 조영제가 금지되면 조영제 없는 MRI 또는 조영제가 있거나 없는 CT가 허용가능하다.

9.2.2. 골수 흡인물 및 생검

골수 및 세침 흡인물에서 종양 세포의 검출 및 정량화를 위해, 골수 진단에 사용되는 항-GD2 항체, 뿐만 아니라 세침 흡인에 의해 얻은 물질의 경우 NB84a, 항-CD56 및 항-S-100이 권장된다.

- [0614] **9.2.3. 통증 등급화**
- [0615] 안면 통증 척도는 연구 동안의 시점에서 환자가 느끼는 통증 수준을 나타내기 위해 부모 또는 보호자로부터 질문 받을 시 환자에게 사용될 것이다. 2 단위의 증감으로 0 내지 10의 척도로 등급화하는 지침의 사진이 환자 일지에 포함될 것이고, 여기서 0은 통증 없음, 10은 매우 심한 통증이다.
- [0616] 또한, 통증 평가 점수는 부록 5에 포함된 통증 평가 점수를 사용하여 부모 또는 보호자, 및/또는 연구자에 의해 평가될 것이다.
- [0617] **9.2.4. 수행능력 현황.**
- [0618] 일상 활동의 수행능력은 16세 미만 환자의 경우 란스키 놀이 수행능력 척도를 사용하고, 16세 초과 환자의 경우 카르노프스키 수행능력 척도를 사용하여 평가될 것이다.
- [0619] **9.3. 안전성 평가**
- [0620] 모든 안전성 평가를 위한 계획된 시점은 표 5 (GPOH) 및 표 6 (COJEC)에 제공된다.
- [0621] **9.3.1. 인구통계 및 병력**
- [0622] 인구통계 및 관련 의료 및 수술 병력이 CRF에 기록될 것이다.
- [0623] **9.3.2. 신체 검사**
- [0624] * 스크리닝 시 완전한 신체 검사는 최소한 심혈관, 호흡기, 위장자 및 신경계에 대한 평가를 포함할 것이다.
- [0625] * 후속 평가에서 간단한 신체 검사는 최소한 피부, 폐, 심혈관계 및 복부 (간 및 비장) 평가를 포함할 것이다.
- [0626] * 내이독성을 파악하기 위해 청력 검사를 실행할 것이다.
- [0627] * 연구자는 이전의 중증 질환과 관련된 임상 징후에 특별한 주의를 기울여야 한다.
- [0628] **9.3.3. 활력 징후**
- [0629] * 구강 온도, 맥박수 및 혈압이 평가될 것이다.
- [0630] * 혈압과 맥박 측정은 완전히 자동화된 장치로 평가될 것이다. 수동 기법은 자동화 장치를 사용할 수 없는 경우에만 사용될 것이다.
- [0631] * 혈압과 맥박을 측정하기 이전에 방해 (예로, 텔레비전, 휴대폰)가 없는 조용한 환경에서 환자를 위해 적어도 5분의 휴식이 있어야 한다.
- [0632] * 활력 징후 (연구실 테스트를 위해 혈액 수집 이전)는 1회의 맥박과 3회의 혈압 측정으로 구성될 것이다.
- [0633] **9.3.4. 신장 및 체중**
- [0634] 연구센터의 표준 절차에 따라 신장 (스크리닝만) 및 체중이 측정되고 기록될 것이다.
- [0635] **9.3.5. 심장초음파상**
- [0636] 심장 기능은 스크리닝/기저선에서 심장초음파상에 의해 평가될 것이다. 임상 징후 또는 증상이 나타나는 경우 추가적인 심장 영상화를 수행할 수 있다. 추가적인 영상화에는 동일한 영상화 양식을 사용해야 한다.
- [0637] **9.3.6. 심전도**
- [0638] 단일 12리드 ECG는 SoA 표 (섹션 1.1)에 개략된 바와 같이 심박수를 자동으로 계산하고 PR, QRS, QT 및 QTcF (프리트레리샤 공식에 대해 보정된 QT) 간격을 측정하는 ECG 기계를 사용하여 획득될 것이다.
- [0639] **9.3.7. 폐 기능 검사**
- [0640] 폐 기능 검사는 테스트를 준수할 수 있는 환자에게 수행될 것이다. 실내 공기의 산소 포화도는 PFT를 준수할 수 없는 환자의 PFT를 대체할 수 있다. 이러한 중요한 기저선 정보는 HDC BuMeI 투여 이후 장기 독성 평가에도 필요하다.
- [0641] **9.3.8. 임상 안전성 연구실 평가**
- [0642] * 임상 연구실 테스트를 수행해야 한다. 시기 및 빈도를 위해 SoA 표 참조 (섹션 1.1).

- [0643] * 연구자는 연구실 보고서를 검토하고, 이러한 검토를 문서화하고, CRF의 AE 섹션에서 연구 동안 발생하는 모든 임상적으로 유의한 (CS) 변화를 기록해야 한다. 연구실 보고서는 원본 문서와 함께 보관해야 한다. 임상적으로 유의한 비정상적 연구실 결과는 연구자가 환자의 병태에 대해 예상되는 것보다 더 심각한 것으로 판단하지 않는 한, 기저 질환과 관련되지 않은 것이다.
- [0644] * 연구에 참여하는 동안 또는 디누특시맙 베타의 마지막 용량 이후 30일 이내에 임상적으로 유의하게 비정상적으로 간주되는 값을 갖는 모든 연구실 테스트는 값이 정상 또는 기저선으로 돌아가거나 연구자 또는 의료 담당자에 의해 더 이상 CS로 간주되지 않을 때까지 반복되어야 한다.
- [0645] - 이러한 값이 연구자에 의해 합리적인 것으로 판단된 기간 내에 정상/기저선으로 돌아오지 않는 경우, 변인할을 확인하고 의뢰자에게 통지해야 한다.
- [0646] - 프로토콜이 요구되는 모든 연구실 평가는 실험실 매뉴얼 및 SoA (섹션 1.1)에 따라 시행해야 한다.
- [0647] - 기관의 현지 연구실에서 수행된 프로토콜에 명시되지 않은 연구실 평가로부터의 실험실 값이 환자 관리의 변경을 요구하거나 연구자가 CS로 간주하면 (예로, SAE 또는 AE 또는 용량 변경), 결과는 CRF에 기록되어야 한다.
- [0648] 비정상적 실험실 값 또는 테스트 결과는 임상 징후 또는 증상을 유발하거나, CS로 간주되거나, 치료가 필요하거나 (예로, 수혈이 필요한 혈액학적 이상), 디누특시맙 베타 또는 화학요법의 중단이 필요한 경우에만 AE가 된다. 가능한 곳에서, 보고하는 연구자는 실험실 용어가 아닌 임상 용어를 사용한다 (예로, 빈혈 대비 낮은 헤모글로빈 값).
- [0649] **9.4. 부작용**
- [0650] 부작용은 환자 (또는 적절한 경우 간병인, 대리인 또는 참가자의 법적 대리인)가 보고할 것이다.
- [0651] 연구자 및 임의의 참여자는 AE 또는 SAE의 정의를 충족하는 사건을 검출, 문서화 및 기록할 책임이 있으며, 연구 치료 또는 연구 절차와 관련된 것으로 간주되어 심각하거나, 환자가 연구 치료를 중단하도록 초래한 AE를 추적 관찰할 책임이 여전하다 (섹션 8.0 참조).
- [0652] **9.4.1. AE 및 SAE 정보를 수집하는 기간 및 빈도**
- [0653] 모든 AE 및 SAE는 SoA 표 (섹션 1.1)에 명시된 시점에서의 치료-종료 시까지 ICF의 서명을 받아 수집될 것이다.
- [0654] 연구 치료의 시작 이전이지만 정보 동의서를 얻은 이후에 시작되는 징후 및 증상은 AE 섹션이 아닌 CRF의 병력/현재 건강 상태 섹션에 기록될 것이다.
- [0655] 모든 SAE는 기록되어 24시간 이내에 후원자 또는 참여자에게 보고될 것이다. 연구자는 업데이트된 SAE 데이터를 사용할 수 있게 된 지 24시간 이내에 후원자에게 제출할 것이다.
- [0656] 연구자는 연구 참여의 종료 이후에 적극적으로 AE 또는 SAE를 찾을 의무가 없다. 그러나, 연구자가 환자가 연구로부터 퇴원한 임의의 시점에 사망을 포함한 모든 SAE를 알게 되고, 해당 사건이 연구 치료 또는 연구 참여와 합리적으로 관련되는 것으로 간주하는 경우, 연구자는 즉시 후원자에게 통지해야 한다.
- [0657] **9.4.2. AE 및 SAE를 검출하는 방법**
- [0658] AE 및/또는 SAE를 검출할 때 편향되지 않도록 주의를 기울여야 할 것이다. AE 발생에 대해 묻는 바람직한 방법은 환자에게 개방되고, 유도하지 않는 구두 질문이다.
- [0659] **9.4.3. AE 및 SAE의 추적 관찰**
- [0660] 초기 AE/SAE 보고 이후, 연구자는 후속 방문/연락 시 각 환자를 능동적으로 추적하도록 요구된다. 모든 SAE는 해결, 안정화, 달리 사건이 설명될 때까지, 또는 환자가 추적 관찰이 불가할 때까지 추적될 것이다 (섹션 8.4에 정의된 바와 같음).
- [0661] **9.4.4. SAE에 대한 규제 보고 요건**
- [0662] * 연구자가 SAE의 후원자에게 즉시 통지하는 것은 환자의 안전성 및 임상 연구 중인 연구 치료의 안전성에 대한 법적 의무와 윤리적 책임을 충족시키는데 필수적이다.
- [0663] * 후원자는 임상 연구 중인 연구 치료의 안전성에 대해 현지 규제 기관 및 기타 규제 기관 모두에 통지할 법적 책임이 있다. 후원자는 규제 기관, IRB (생명윤리 위원회)/IEC (독립 윤리 위원회) 및 연구자에 대한 안전성 보

고와 관련된 국가별 규제 요건을 준수할 것이다.

[0664] * 연구자 안전성 보고서는 현지 규제 요건 및 후원자 정책에 따라 예상하지 못한 중증 부작용 (SUSAR)이 의심되는 경우에 대비하여 준비하고, 필요에 따라 연구자에게 전달해야 한다.

[0665] * 후원자로부터의 SAE 또는 기타 특정한 안전성 정보 (예로, SAE 요약 또는 목록)를 설명하는 연구자 안전성 보고서를 받은 연구자는 이를 검토한 다음 연구자 브로셔와 함께 제출하고, 현지 요건에 따라 적절한 경우 IRB/IEC에 통지할 것이다.

[0666] 9.4.5. 임신

[0667] * [여성 환자, 및 필요한 경우 남성 환자의 여성 파트너]의 모든 임신에 대한 세부사항은 디누톡시맙 베타의 시작 이후, 및 디누톡시맙 베타의 중단 이후 1년까지 수집될 것이다.

[0668] * 임신이 보고된 경우, 연구자는 임신 사실을 알게 된 24시간 이내에 후원자에게 알려야 한다.

[0669] * 비정상적 임신 결과 (예로, 자연 유산, 태아 사망, 사산, 선천적 기형 및 자궁외 임신)는 SAE로 간주된다.

[0670] 9.5. 과다복용의 치료

[0671] 디누톡시맙 베타 과다복용의 사례는 보고되지 않았다. 과다복용의 경우, 부작용의 징후 또는 증상에 대해 환자를 주의깊게 관찰하고, 적절한 경우 지원 간호를 투여해야 한다.

[0672] 또한, 연구자는 다음을 수행해야 한다.

[0673] * CRO 의료 담당자에 즉시 연락한다.

[0674] * 디누톡시맙 베타가 더 이상 전신적으로 검출되지 않을 때까지 AE/SAE 및 연구실 이상에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다.

[0675] * CRO 의료 담당자에서 요청하는 경우 PK 분석을 위한 혈장 시료를 확보한다 (사례별로 결정됨).

[0676] * 초과 용량의 정량, 뿐만 아니라 과다복용 기간을 CRF에서 문서화한다.

[0677] * AE 보고서 및 과다복용 보고서에 디누톡시맙 베타의 배치 번호를 기록한다.

[0678] 투약 중단 또는 투약 변경에 관한 결정은 환자의 임상 평가를 기반으로 하여 CRO 의료 담당자와 협의하여 연구자가 내릴 것이다.

[0679] COJEC 및 GPOH 유도 치료의 과다복용은 기록될 것이다.

[0680] 9.6. 약동학

[0681] 9.6.1. 디누톡시맙 베타 농도 결정을 위한 혈액 시료의 수집

[0682] 혈액 시료는 직접 정맥 천자 또는 팔뚝 정맥에 삽입된 유치 삽관 또는 삽입된 경우 이중내강 중심선에 의해 채취될 것이다. 투약 이전 및 용량 투여의 당일에 수집된 혈액 시료는 약물 주입에 사용된 것과 반대측 (반대쪽) 팔에서 수집가능해야 한다.

[0683] 단일 내강 카테터를 사용하는 경우, 시료를 채취하기 이전에 5 mL의 혈액을 채취한다. 기관 표준에서 허용하는 경우 10 mL 식염수로 세척한다.

[0684] 중앙 정맥선에서 작업할 때 기관 표준에 따라 시료화는 주의하여 시행해야 한다.

[0685] 명목상 수집 시간으로부터의 허용가능한 수집 시간 범위는 표 12에 포함되어 있다. 혈액 수집 (시료 당 혈액량을 포함하나 이에 한정되지 않음), 처리, 보관 및 생체분석 연구실로의 배송에 대한 추가적인 세부 지침은 실험실 매뉴얼에 설명될 것이다.

[0686] 각 시료 수집의 실제 일자 및 시간 (24시간 시계 시간)은 연구 치료의 주입의 시작 일/시간 및 종료 일/시간 (뿐만 아니라 존재하는 경우 중단)의 시작 및 종료 시간)과 함께 기록될 것이다.

표 12 디누톡시맙 베타 농도 결정을 위한 혈액 시료 수집

치료 과정 (주입 지속기간)	시료 명칭	명목상 PK 시료 수집 시간	수집 시간 범위
(24 시간 주입) 2 일	투약 이전	투약 이전 (0 시간)	-2 시간
	주입-종료	2 번째 주입 종료 (48 시간) +2 시간	±30 분 (EOI 이후 1.5 내지 2.5 시간)
(24 시간 주입) 3 일	투약 이전	투약 이전 (0 시간)	-2 시간
	주입-종료	2 번째 주입 종료 (72 시간) +2 시간	±30 분 (EOI 이후 1.5 내지 2.5 시간)
(24 시간 주입) 3 일	투약 이전	투약 이전 (0 시간)	-2 시간
	주입-종료	4 번째 주입 종료 (96 시간) +2 시간	±30 분 (EOI 이후 1.5 내지 2.5 시간)
(24 시간 주입) 5 일	투약 이전	투약 이전 (0 시간)	-2 시간
	주입-종료	5 번째 주입 종료 (120 시간) +2 시간	±30 분 (EOI 이후 1.5 내지 2.5 시간)
(24 시간 주입) 7 일	투약 이전	투약 이전 (0 시간)	-2 시간
	주입-종료	7 번째 주입 종료 (168 시간) +2 시간	±30 분 (EOI 이후 1.5 내지 2.5 시간)

약어: EOI = 주입-종료; PK = 약동학.

9.6.2. 혈청 PK 시료에서 디누톡시맙 베타 농도의 측정

혈청 내 디누톡시맙 베타 농도의 측정을 위한 시료는 적절한 검증된 생체분석 방법을 사용하여 후원자의 책임 하에 생체분석 연구실에서 분석될 것이다.

생체분석 연구실의 표준 작업 절차 (SOP)의 판정기준 (즉, 수령 시 조건, 안정성 등)을 충족하는 시료는 생체분석 연구실의 SOP(들), 검증된 방법 및 생체분석 시료 분석 계획에 따라 분석될 것이다. 생체분석 방법 및 배치 성능에 대한 세부사항은 별도의 생체분석 보고서에 설명될 것이다.

9.6.3. 약동학 매개변수의 계산

구획된 시료 (투약 이전 및 주입-종료)만 수집될 것이다. 이와 같이, 비구획 분석은 본 연구의 일부로서 시행되지 않을 것이다.

9.7. 약리학

9.7.1. 면역표현형 분석

혈액 시료 (2 내지 3 mL)는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA)을 포함한 시료 튜브에 수집될 것이다. 각 시료 수집의 실제 일자 및 시간 (24시간 시계 시간)이 기록될 것이다. 혈액 시료 처리, 보관 및 배송에 대한 세부사항은 실험실 매뉴얼에 설명될 것이다.

유세포 분석은 현지 절차에 따라 수행될 것이다. 시료 준비 동안 세포 손실을 방지하기 위해 전혈 용해 기법을 사용하도록 권장된다.

면역표현형 분석은 참여하는 연구센터의 실험실에서 수행될 것이고, 3개의 모집단을 포함할 것이다.

* NK 세포 (CD16+/CD56+ NK 세포).

- [0699] * CD8 T 세포 (CD8+/CD3+ T 세포).
- [0700] * CD4 T 세포 (CD4+/CD3+ T 세포).
- [0701] 테이터는 현지에서 분석되고, 결과는 하위집단의 10^6 당 절대 세포 수로서 기록될 것이다.
- [0702] **9.8. 유전학**
- [0703] **9.8.1. Fc-감마 수용체 다형성 및 KIR/KIR-리간드 분석**
- [0704] 혈액 시료 (2 mL)은 표 5 및 표 6에 포함된 시간에 주기 1 1일째 (최소 2 mL) EDTA를 포함한 시료 튜브에 수집될 것이다. 각 시료 수집의 실제 일자 및 시간 (24시간 시계 시간)이 기록될 것이다. 혈액 시료는 분석을 위해 24시간 이내에 보내야 한다. 혈액 시료 처리, 보관 및 배송에 대한 세부사항은 실험실 매뉴얼에 설명될 것이다.
- [0705] **9.8.2. 바이오마커**
- [0706] HACA, CDC 및 ADCC를 포함한 바이오마커의 측정을 위한 혈액 시료는 표 5 및 표 6에 포함된 시간에 수집될 것이다. 바이오마커 시료 수집, 준비, 취급, 보관 및 배송에 대한 세부사항은 별도의 실험실 매뉴얼에 포함된다.
- [0707] **9.0. 통계적 고려사항**
- [0708] **9.1. 통계적 가설**
- [0709] 본 연구의 목적은 새로 진단된 고-위험 신경모세포종 환자의 치료를 위해 상이한 유도 화학요법 (GPOH 또는 COJEC)과 조합될 때 디누토시맙 베타의 권장된 주입 지속기간 및 누적 용량 수준을 결정하고, OS, EFS 비율, 독성, 뿐만 아니라 치료된 집단에 대한 기타 종결점을 추정하는 것이다. 내부 대조군이 없기 때문에, 공식적인 가설 테스트는 수행되지 않을 것이다. 병력 대조군과 사고율의 임시 (Ad hoc) 비교는 나중의 통계적 분석 계획 (SAP)에서 명시될 수 있다.
- [0710] **9.2. 시료 크기 결정**
- [0711] 이것은 2가지 별도의 코호트에서 공개 라벨 용량 상승 단계 및 이어진 (선택된) 누적 용량 수준에서 단일 코호트 확장을 포함하는 제 1상 연구이다. BOIN 적응 절차는 환자를 누적 용량 수준에 배정하고 MTD를 결정하는데 사용될 것이다. 본 연구에 대한 상승 및 상승-해제 경계를 얻기 위해 R 패키지 "BOIN" 내의 함수 "갯.바운더리"를 사용하였다. 특정한 함수 호출은 다음과 같다.
- [0712] 갯.바운더리 (0.33, 9, 3, n.earlystop = 100, p.saf = 0.6 * 0.33, p.tox = 1.4 * 0.33, cutoff.eli = 0.95, extrasafe = FALSE, offset = 0.05)

[0713] 여기서 요소는 다음과 같이 정의된다.

목표	0.33 = 목표 DLT 비율
ncohort	9 = 총 코호트 수 (N > 25 에 도달함)
cohortsize	3 = 코호트 크기
n.earlystop	100 = n.조기종료 ~ 100 은 필수적으로 이러한 유형의 조기 중단을 끕니다.
p.saf	0.6 * 목표 비율 = 용량 상승이 이루어져야 하는 하위치료 (즉, MTD 미만)로 간주되는 가장 높은 독성 확률. 기본값은 p.saf = 0.6 * 목표이다.
p.tox	1.4 * 목표 비율 = 상승-해제가 요구될 정도로 과도한 독성인 것으로 간주되는 가장 낮은 독성 확률. (기본값은 p.tox = 1.4 * 목표이다.)
cutoff.eli	0.95 = 안전성을 위해 과도한 독성 용량을 제거하는 컷오프. (일반적인 용도의 기본값은 0.95 이다.)
extrasafe	거짓. 추가 안전을 위해 더 엄격한 종료 규칙을 적용하도록 extrasafe = TRUE 를 설정하고 결과에서 종료 경계 값으로서 표현된다.
offset	0.05 = extrasafe =FALSE 일 때 사용되지 않음

[0714]

[0715] 각 25명의 평가가능한 환자의 최대 시료 크기는 각 코호트에서 용량 상승 단계에 대해 계획된다. 확장 단계에서, 각 코호트에서 [선택한] 누적 용량 수준으로 10명의 추가적인 환자가 등록될 것이다. 본 임상 연구의 최대 환자 수는 70명일 것이다.

[0716] 시료 크기는 통계적 고려사항을 기반으로 하지 않지만, 이러한 성격의 연구에 전형적이며 계획된 종결점의 분포를 특성화하는데 적절한 것으로 간주된다. 모든 통계적 테스트는 탐구적이고 설명적인 것으로 간주될 것이다.

[0717] 9.2. 분석을 위한 모집단

[0718] 분석의 목적으로, 분석 세트는 표 13에 정의되어 있다.

표 13 분석 세트

분석 세트	설명
스크리닝된 분석 세트	정보 동의서 양식 (ICF)에 서명한 모든 환자.
등록된 연구 치료 분석 세트	연구 치료에 배정된 분석 세트의 모든 환자.
전체 효능 분석 세트	적어도 1 회 용량의 디누톡시맵 베타를 받고, 특이적 기저선-후 효능 평가가 가능한 모든 등록된 환자.
안전성 분석 세트	적어도 1 회 용량의 연구 치료 (즉, 화학요법)를 받은 모든 등록된 환자는 안전성 매개변수 및 면역원성의 분석에 포함될 것이다. 환자는 이들이 받은 치료에 따라 분석될 것이다.
약동학 (PK) 분석 세트	중요한 프로토콜 편차/위반 또는 사건에 의해 유의하게 영향을 받을 것으로 예상되지 않는 투약-후 예정된 시간에 이용가능한 적어도 하나의 정량화가능한 PK 농도를 갖는 안전성 분석 세트의 환자.

[0719]

[0720] 9.4. 통계적 분석

- [0721] SAP은 데이터베이스 잠금 이전에 개발되어 마무리되며, 분석에 포함될 환자 분석 세트 및 누락되고 사용되지 않은 허위 데이터를 설명하는 절차를 설명할 것이다. 이러한 섹션은 일차 및 이차 종료점에 대한 계획된 통계적 분석의 요약이다.
- [0722] 탐구 및 보조 종결점의 분석 및 보고는 SAP에 설명될 것이다.
- [0723] **9.4.1. 안전성 분석**
- [0724] 모든 안전성 분석은 안전성 분석 세트에서 수행될 것이다.
- [0725] 각 화학요법 조합에서 디누톡시맙 베타의 안전성, 내약성 및 MTD를 결정하는 것이 본 연구의 일차 목적이며, 상승 단계의 일차 DLT 관찰 기간 동안 (및 이후) DLT 발생률을 통해 주로 평가될 것이다. 권장된 RP2D는 용량 상승 단계 동안 MTD를 기초로 하여 후속적으로 결정되지만, 확장 단계에서 관찰된 추가적인 안전성 경험으로 변경될 수 있다.
- [0726] BOIN 설계는 MTD를 확인하는데 도움이 되도록 활용된다. 관찰된 DLT 비율의 계산, 및 누적 용량 수준 디누톡시맙 베타를 상승시키거나, 강하하거나 동일하게 유지하는 판정기준에 관한 세부사항을 위해 섹션 6.7.3 참조. MTD는 DMC 평가에 따라 가장 잘 견디고 33%의 목표 비율에 가장 근접한 DLT 비율을 갖는 화학요법과 조합된 누적 용량 수준이 될 것이다.
- [0727] RP2D는 MTD, 또는 MTD 용량에 도달하지 않은 경우 최대 투여된 누적 용량 수준에 의해 결정될 것이다.
- [0728] DLT에 대한 각 환자의 결과는 BOIN 알고리즘을 업데이트하는데 사용되며, 이러한 결과는 DMC에 의해 추가적인 환자를 누적 용량 수준에 배정하는데 사용된다 (DMC 허가 참조).
- [0729] 용량 상승 및 확장 단계의 결론에서, 안전성 결과는 누적 용량 수준, 코호트 및 치료 종료까지 코호트 내의 요법에 의해 보고될 것이다.
- [0730] 용량 상승 및 상승-해제 결정에 사용되는 DLT의 빈도 (상승 단계만 해당)는 표로 작성될 것이다.
- [0731] 안전성 및 내약성은 주로 AE를 기초로 할 것이다. 각각의 보고된 AE에 대한 축어적 설명은 규제 활동에 대한 의학사전 [MedDRA]의 최신 버전을 사용하여 표준화된 기술 (즉, 바람직한 용어 [PT]) 및 기관계 부류 [SOC]로 코드화될 것이다.
- [0732] 부작용은 SOC 및 PT에 의해 도표로 작성될 것이고, 최대 중증도에 의해 추가로 분류될 것이다. 각 AE의 총 수 및 각 AE를 경험한 환자의 수 및 백분율은 연구 단계 (용량 상승 및 확장)에 의해 제시될 것이다. 용량 상승 단계의 경우, 데이터는 누적 용량 수준 및 전체 (모든 누적 용량 수준에 걸친 총합)에 의해 추가로 분류될 것이다. 또한, AE는 누적 용량 수준 (조합된 용량 상승 및 확장 단계)에 의해 요약될 수 있다.
- [0733] 도표 요약은 모든 AE (전체로서), 뿐만 아니라 AE의 하기 하위카테고리에 대해 준비될 것이다: SAE, 디누톡시맙 베타와 관련된 AE, 연구 치료 중단으로 이어지는 AE 및 사망으로 이어지는 AE.
- [0734] 보고된 모든 AE는 축어적 설명, PT, SOC, 개시일, 종료일, 중증도, SAE로 간주되는지 여부, 연구 디누톡시맙 베타와의 관계, 기대, 연구 약물과 관련하여 취해진 조치 및 결과를 포함하여 환자별로 나열될 것이다. SAE, 연구 치료 중단으로 이어지는 AE, 사망으로 이어지는 AE 및 ADR (약물 부작용)에 중점을 둔 목록도 생성될 것이다.
- [0735] 이차 안전성 및 내약성 평가는 연구 단계 (용량 상승 및 확장)에 의해 설명적으로 요약될 것이다. 용량 상승 단계의 경우, 데이터는 누적 용량 수준에 의해 추가로 분류될 것이다.
- [0736] 내약성 평가는 마지막 안전성 후속 방문에 대한 추적 관찰을 보고하는 것을 포함할 것이다.
- [0737] * 연구 중단의 빈도 및 이유.
- [0738] * 용량 중단 및 감소의 빈도.
- [0739] * 유도 기간 동안 투여된 디누톡시맙 베타의 평균 및 중간 총 용량.
- [0740] 모든 연구실 테스트 결과, 통증 평가, 활력 징후 측정, ECG 결과, 체중 및 체질량 지수는 미가공 수치 및 기저선으로부터의 변경에 대한 각 방문의 기술적 통계를 사용하여 각 치료군에 대해 요약될 것이다. 스크리닝은 기저선으로부터의 변경을 계산하기 위한 기저선으로서 역할을 할 것이다.
- [0741] 신체 검사 결과는 기저선으로부터 각각의 후속 평가 시점, 및 정상, 임상적으로 유의하지 않은 (NCS) 비정상 및

비정상 CS 카테고리 표 이동을 사용하여 신체 시스템에 의해 요약될 것이다.

- [0742] 수행능력 현황 및 체중 도표 요약은 각 평가 시점에 대한 평균, 표준 편차, 중앙값 및 범위, 뿐만 아니라 기저선부터 각 후속 시점까지의 계산된 변경을 포함할 것이다.
- [0743] 매일 통증 평가 점수는 도표 및 그래프 형식 둘 다로 요약될 것이다. 도표 요약은 각 평가 시점에 대한 평균, 표준 편차, 중앙값 및 범위, 뿐만 아니라 기저선부터 각 후속 시점까지의 계산된 변경을 포함할 것이다. 수치는 시간 경과 시 평균 및 표준 편차를 포함할 것이다.
- [0744] 활력 징후는 도표 및 그래프 형식 둘 다로 요약될 것이다. 도표 요약은 각 평가 시점에 대한 평균, 표준 편차, 중앙값 및 범위, 뿐만 아니라 기저선부터 각 후속 시점까지의 계산된 변경을 포함할 것이다. 수치는 시간 경과 시 각 활력 징후에 대한 평균 및 표준 편차를 포함할 것이다.
- [0745] 12-리드 ECG 데이터, 즉 심실 박동수, RR 간격, PR 간격, QRS 간격, QT 간격 및 보정된 QT 간격의 도표 요약은 각 평가 시점에 대한 평균, 표준 편차, 중앙값 및 범위, 뿐만 아니라 기저선부터 각 후속 시점까지의 계산된 변경을 포함할 것이다. 카테고리 데이터, 즉 진단은 기저선부터 각각의 후속 평가 시점까지의 표 이동, 및 정상, 비정상 NCS 및 비정상 CS 카테고리를 사용하여 요약될 것이다.
- [0746] 안전성 연구실 테스트의 도표 요약은 각 평가 시점 및 기저선부터 각 후속 평가 시점까지의 계산된 변경에 대한 기술적 통계 (즉, 평균, 표준 편차, 중앙값 및 연속적인 데이터의 범위 및 카테고리 데이터의 빈도)를 포함할 것이다. 연구실 기준 범위와 비교한 안전성 연구실 테스트의 요약은 기저선으로부터 각 후속 평가 시점까지의 표 이동, 및 연속적인 데이터의 경우 낮음, 정상, 높음 및 카테고리 데이터의 경우 비정상 및 정상 카테고리를 사용하여 준비될 것이다.
- [0747] 또한, 치료 긴급 비정상 연구실 발생률, 활력 징후 및 ECG 값은 기술적 통계를 사용하여 요약될 것이다.
- [0748] **9.4.2. 효능 분석**
- [0749] 효능 종결점은 표 14에 기술된 바와 같이 전체 효능 분석 세트에 대해 분석될 것이다. 모든 비율은 95% 신뢰 구간으로 추정될 것이다.

표 14 효능 분석

종결점	통계적 분석 방법
이차	원발성 종양에 대해 서로 다른 수준의 전체 반응을 보이는 환자의 비율을 추정하고, 전이가 유도 요법 종료 시 각 코호트 (GPOH의 경우 6회 주기, COJEC의 경우 7회 주기) 및 각 코호트 내의 각 누적 용량 수준에 대해 결정될 것이다.
이차	2회 주기 이후 (GPOH) 및 4회 주기 이후 (COJEC) 및 각 코호트에 대한 유도 요법 종료 시 전이성 완전한 반응을 달성한 환자의 비율을 추정한다.
이차	각 코호트에 대한 유도 요법 종료 시 전이성 부분적 반응을 달성한 환자의 비율을 추정한다 (섹션 3에서 종결점 하의 정의 참조).
이차	치료 관련 사망률만 고려할 때 누적 발생률, 중간 생존 시간 및 연구 종료 시 생존하는 환자의 비율을 추정한다.
이차	질환 관련 사망률만 고려할 때 누적 발생률, 중간 생존 시간 및 연구 종료 시 생존하는 환자의 비율을 추정한다.
탐구	3년 및 5년 EFS에 대한 카프란-마이어 곡선을 추정한다 (종결점 하의 정의 참조).
탐구	3년 및 5년 OS에 대한 카프란-마이어 곡선을 추정한다 (섹션 3에서 종결점 하의 정의 참조).

EFS = 무-사고 생존; GPOH = 독일 소아종양학 및 혈액학; COJEC = 시스플라틴, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드 및 사이클로포스파미드; A 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드; B 빈크리스틴, 시스플라틴; C 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 에토포시드; OS = 전체 생존.

9.4.3. 기타 분석

기저선 인구통계, 건강 상태 및 수행능력 현황이 요약될 것이다.

탐구적 PK, 약력학, 면역원성 및 바이오마커 분석은 데이터베이스 잠금 이전에 완성된 SAP에 추가로 설명될 것이다.

디뉴톡시맵 베타에 대한 혈청 농도가 나열되고, 화학요법 유도 섭생, 주기에서 누적 디뉴톡시맵 베타 및 기술적 통계를 사용한 명목상 시점에 의해 요약될 것이다. 첫 조합 주기의 주입-종료 시 디뉴톡시맵 베타 약물 농도 수준 > 1 µg/mL에 도달한 환자의 비율이 도표로 작성될 것이다.

9.4.4. 누락 데이터

누락되거나 불완전한 데이터는 달리 SAP에 명시되지 않는 한 귀속되지 않는다.

9.5. 중간 분석

본 연구에서는 효능에 대한 중간 분석이 계획되지 않는다.

안전성 분석 및 내약성은 용량 상승 및 상승-해제 단계를 결정하도록 DMC에 의해 지속적으로 검토될 것이다 (섹션 6.7.3).

10. 참고문헌

1. Peuchmaur M., d'Amore E.S., Joshi V.V., Hata J., Roald B., Dehner L.P., *et al.*, Revision of the

International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer*. 2003, 98(10): 2274-81.

- [0762] 2. Lode H.N., Valteau-Couanet D., Garaventa A., Gray J., Castel V., Yaniv I., *et al.*, Long-term infusion (LTI) of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO may improve outcome in patients (pts) with high-risk relapsed/refractory neuroblastoma (NB). *J. Clin. Oncol.* 2015, 33: (suppl; abstr TPS10080).
- [0763] 3. Mody R., Naranjo A., Van Ryn C., Yu A.L., London W.B., Shulkin B.L., *et al.*, Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial, *Lancet. Oncol.*, 2017.
- [0764] 4. 디뉴톡시맙 베타 연구자 브로셔, 2019년 5월 14일자 버전 3.0
- [0765] 5. Ladenstein R., Potschger U., Hartman O., Pearson A.D., Klingebiel T., Castel V., *et al.*, 28 years of high dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe: lessons from more than 4000 procedures. *Bone Marrow Transplant.* 2008, 41 Suppl 2: S118-27.
- [0766] 6. Berthold F., Boos J., Burdach S., Erttmann R., Henze G., Hermann J., *et al.*, Myeloablative megatherapy with autologous stem cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005, 6(9): 649-58.
- [0767] 7. Simon T., Hero B., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdoerfer P., von Schweinitz D., *et al.*, 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin. Padiatr.* 2017, 229(3): 147-67.
- [0768] 8. Cheung N.K., Kushner B.H., LaQuaglia M., Kramer K., Gollamudi S., Heller G., *et al.*, N7: a novel multi-modality therapy of high-risk neuroblastoma (NB) in children diagnosed over 1 year of age. *Med. Pediatr. Oncol.* 2001, 36(1): 227-30.
- [0769] 9. Kushner B.H., Kramer K., LaQuaglia M.P., Modak S., Yataghene K., Cheung N.K., Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22(24): 4888-92.
- [0770] 10. Mora J., Cruz O., Lavarino C., Rios J., Vancells M., Parareda A., *et al.*, Results of induction chemotherapy in children older than 18 months with stage-4 neuroblastoma treated with an adaptive-to-response modified N7 protocol (mN7). *Clin. Transl. Oncol.* 2015, 17(7): 521-9.
- [0771] 11. Furman W.L., Federico S.M., McCarville M.B., Shulkin B.L., Davidoff A.M., Krasin M.J., *et al.*, A Phase II trial of Hu14.18K322A in combination with induction chemotherapy in children with newly diagnosed high-risk neuroblastoma. *Clin. Cancer Res.* 2019, 25(21): 6320-6328.
- [0772] 12. Siebert N., Eger C., Seidel D., *et al.*, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. MAbs. 2016, 8(3): 604-616.
- [0773] 13. Lode H.N., Jensen C., Endres S., *et al.*, Immune activation and clinical responses following long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in combination with interleukin-2 in high-risk neuroblastoma patients. *Journal of Clinical Oncology* 2014, 32: 5.
- [0774] 14. Bodnar L., Wcislo G., Gasowska-Bodnar A., Synowiec A., Szarlej-Wcislo K., Szczylik C., Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study, *Eur. J. Cancer* 2008, 44(17): 2608-14.
- [0775] 15. Hunter R.J., Pace M.B., Burns K.A., Burke C.C., Gonzales D.A., Webb N.F., *et al.*, Evaluation of intervention to prevent hypomagnesemia in cervical cancer patients receiving combination cisplatin and radiation treatment. *Support Care Cancer.* 2009, 17(9): 1195-201.

부록

부록 1 약어

약어	정의
AE	부작용
ALT	알라닌 아미노전이효소
ANC	절대 호중구 계수
AST	아스파테이트 아미노전이효소
ASCT	자가 줄기 세포 이식
BOIN	베이지안 최적 간격
CDC	보체 의존적 세포독성
COJEC	시스플라틴, 빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드 및 사이클로포스파미드
CRF	사례 보고서 양식
CRO	계약 연구 기관
CR	완전한 반응
CS	임상적으로 유의한
CRP	C-반응성 단백질
CT	컴퓨터 단층촬영술
CTCAE	부작용에 대한 일반 용어 판정기준
주기 A	빈크리스틴, 카보플라틴, 에토포시드
주기 B	빈크리스틴, 시스플라틴
주기 C	빈크리스틴, 사이클로포스파마이드, 에토포시드
사이클 N5	시스플라틴, 에토포시드, 빈데신

[0776]

약어	정의
사이클 N6	빈크리스틴, 다카르바진, 이포스파미드, 독소루비신
DMC	데이터 모니터링 위원회
DLT	용량 제한 독성
ECG	심전도
eCRF	전자 사례 보고서 양식
EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산
EFS	무-사고 생존
EU	유럽 연합
FSH	난포 자극 호르몬
GCP	우수 임상 실습
GFR	사구체 여과율
GPOH	독일 소아종양학 및 혈액학
G-CSF	과립구 콜로니 자극인자
GvHD	이식편대숙주병
HACA	인간 항-키메라 항체
HDC	고-용량 화학요법
HIV	인간 면역결핍 바이러스
HRT	호르몬 대체 요법
¹²³ I-MIBG	¹²³ I 메타아이오도벤질구아니딘
ICF	정보 동의서 양식
ICH	국제 조화 협의회
IEC	독립 윤리 위원회
INPC	국제 신경모세포종 병리학 분류

[0777]

약어	정의
INRC	국제 신경모세포종 반응 판정기준
INRGSS	국제 신경모세포종 위험군 병기결정 시스템
IRB	기관 검토위원회
LDH	젖산 탈수소화효소
LTI	장기 주입
MedDRA	규제 활동에 대한 의학사전
MR	경미한 반응
MRI	자기공명 영상화
MTD	최대 내약 용량
NCI	국립 암연구소
NCS	임상적으로 유의하지 않음
OS	전체 생존
PFT	폐 기능 검사
PK	약동학
PR	부분적 반응
PT	바람직한 기간
RP2D	권장된 제 2 상 용량
SAE	중증 부작용
SAP	통계적 분석 계획
SD	안정한 질환
SIOPEN	국제 소아종양학회 유럽 신경모세포종 연구 네트워크
SoA	평가 일정
SOC	기관계 부류

약어	정의
SOP	표준 작업 절차
SPECT	단일-광자 방출 단층촬영술
ULN	정상의 상한

부록 2. 제외된 약물/요법

제외된 약물/요법은 하기에 열거된다. 제외된 약물/요법의 사용은 프로토콜 위반이며, eCRF에 기록되어야 한다.

* 면역억제 활성화로 인해, 생명을 위협하는 경우를 제외하고는 첫 번째 치료 과정 이전 2주 이내에 및 디누톡 시럽 베타로의 마지막 치료 과정 이후 1주까지 코르티코스테로이드와의 동시적 치료가 허용되지 않는다.

- [0783] * 예방 접종 (계절성 인플루엔자를 포함함)은 디누톡시맙 베타를 통한 면역 자극 및 드문 신경학적 독성에 대한 위험 가능성으로 인해, 마지막 치료 과정 이후 10주까지 디누톡시맙 베타의 투여 동안 허용되지 않을 것이다.
- [0784] * 정맥내 (iv) 면역글로불린의 동시적 사용은 디누톡시맙 베타 의존적 세포성 세포독성을 방해할 수 있기 때문에 허용되지 않을 것이다.
- [0785] * 심장 보호제인 텍스라족산은 투여되지 않을 것이다.
- [0786] * 이러한 프로토콜에서 처방되지 않은 전신 항암 치료. 치료의 시작 이전에 생명을 위협하거나 기능을 위협하는 (예로, 기관 압박) 질환에 대한 응급 방사선 조사는 허용될 것이다.
- [0787] * 예정된 프로토콜을 벗어난 종양 유도 수술은 허용되지 않을 것이다.
- [0788] **부록 3. 동시적 약물의 투여 지침**
- [0789] **가바펜틴**
- [0790] 디누톡시맙 베타의 각 주입 주기 이전에, 환자는 연속적인 디누톡시맙 베타 주입의 시작 3일 전부터 경구 가바펜틴으로 감각화되어야 한다. 가바펜틴의 권장된 경구 용량은 디누톡시맙 베타 투여의 시작 이전 3일째 10 mg/kg/용량 매일 1회이고, 디누톡시맙 베타 투여의 시작 이전 2일째 10 mg/kg/용량 매일 2회 및 이후로 환자가 요구하는 경우 항체 주입 동안 모든 후속 일에 10 mg/kg/용량 매일 3회으로 증량한다. 경구 가바펜틴은 감각화 일정의 역순으로 디누톡시맙 베타 주입의 종료 이후 가장 늦게 감량해야 한다.
- [0791] **모르핀**
- [0792] 중증의 내장 및 신경병성 통증을 예방하기 위해 아편 유사제는 디누톡시맙 베타와 함께 제공되는 표준 통증 치료이다. 첫 날 및 주기는 보통 후속 일 및 주기보다 더 많이 요구한다. 따라서 아편 유사제를 시작한 다음 점진적으로 줄여야 한다. 호흡 압박 및 진정 작용 이외에도, 동일한 부작용 (멀미, 구토, 변비, 소양증, 소변 정체, 발작 역치 저하)이 성인에서와 같이 필수적으로 아동에서도 관찰된다. 통증 관리를 위한 아편 유사제의 지속적인 iv 투여의 안전성과 효능은 모든 연령군에 대해 잘 확립되어 있다. 의존성의 위험은 낮음으로서 분류된다.
- [0793] 첫 주기 동안 iv 모르핀은 초기에 제공되어야 하고, 예를 들어 디누톡시맙 베타의 연속적인 주입을 시작하기 60 분 전에 모르핀 설페이트 로딩 주입 (30 mg/kg/시간)을 해야 한다. 이후에는 첫날 황산 모르핀을 30 μg/kg/시간의 연속적인 주입 속도로 투여하는 것이 권장된다. 필요에 따라 볼루스가 제공될 수 있다. iv 모르핀은 신속하게 감량될 수 있을 것으로 예상된다. 개별 환자의 통증 내성에 따라, 후속 주기는 볼루스 로딩 용량을 포함하는 iv 모르핀으로 시작할 수 있으며 치료진의 재량에 따라 감량될 수 있다.
- [0794] 감량 단계 및 연속적인 모르핀 주입 이후에 다른 아편 유사제가 허용된다.
- [0795] * 경구 모르핀, 매 4 내지 6시간마다 0.2 내지 0.4 mg/kg의 용량이 투여됨.
- [0796] * 경구 트라마돌, 저-용량 경구 모르핀으로 통증이 잘 조절되는 경우.
- [0797] μg/시간의 경피 펜타닐 용량 용량 속도와 등가의 모르핀은 제조사의 지침에 따라 모르핀 iv의 현재 사용으로부터 계산되고, 용량은 통증 증상에 따라 점진적으로 감소될 것이다. 용량을 안정화하는데 48시간이 걸리기 때문에, 이러한 상황에서 지속형 모르핀을 사용하는 것은 권장되지 않으며, 이는 실용적이지 않다.
- [0798] **비-스테로이드성 항-염증 약물**
- [0799] 첫 주기에서, 발열 반응을 예방하고 통증 예방을 지원하기 위해 항체 주입 동안 하기에 나열된 해열 약물 중 하나를 사용해야 한다. 후속 주기에서, 해열 약물은 연구자의 재량에 따라 또는 현지 가이드라인에 따라 투여되어야 한다.
- [0800] * 메타미졸 (예로, 노발진[®]) 10 내지 15 mg/kg po, 필요한 경우 매 6 내지 8시간마다 또는 2.5 내지 3.0 mg/kg/시간의 용량으로 iv LTI.
- [0801] * 파라세타몰 15 mg/kg po, 필요한 경우 매 6시간마다, 또는 iv (즉, 퍼팔간[®]) 매 6시간마다 15 mg/kg (100 mg/100mL).
- [0802] * 이부프로펜 (예로, 이부프로펜-라티오팜, 2% 또는 4% 시럽[®], 토마피린[®]), 10 내지 15 mg/kg po 치료 투여 이

전 및 필요한 경우 매 8시간마다.

[0803] **기타 지원 간호 조치**

[0804] 알레르기 반응에 대한 디누톡시맵 베타의 예상되는 잠재력에 대해 현지 정책에 따른 항히스타민제가 권장된다. 예를 들어,

[0805] * 디펜히드라민 (즉, 디보론드린[®]) 0.5 내지 1.0 mg/kg iv/po q4h prn.

[0806] * 세티리진: 2세 내지 6세, 2.5 mg/12시간 po; 6세 내지 12세: 5 mg/12시간 po; >12세: 10 mg/24시간 po.

[0807] * 디메넨탈레에이트 (페니스틸[®]): 0.1 mg/kg iv q4h prn.

[0808] * 클로르페나민: 현지 가이드라인에 따른 용량.

[0809] * 히드록시신 (아타락스[®]): 0.5 mg/kg po q8h prn.

[0810] 사이클로옥시게나제 (COX) 제 I형 및 제 II형 저해제와 같은 비-선택적인 비-스테로이드성 항-염증 약물의 잠재적인 역효과 및 혈소판 응집에 미치는 효과 (출혈 위험 증가, 위장자 점막 손상)를 위해, 연구소 사용에 따른 양성자 펌프 저해제 또는 H₂ 수용체 길항제가 고려될 필요가 있다. 예를 들어,

[0811] * 오메프라졸 1 mg/kg/일 po 또는 iv.

[0812] **수분 공급**

[0813] 디누톡시맵 베타 동안 최소 수분 공급은 1500 mL/m²이며 iv 또는 경구로 제공될 수 있다.

[0814] **부록 4. 특정한 제품 관련 독성: 조기 검출 및 관리에 관한 지침**

[0815] **전신 증상 및 발열**

[0816] 38°C 초과와 체온 상승은 연구소 표준에 따라 적절한 용량의 해열제로 치료해야 한다. 환자의 증상을 유발하는 38°C 초과와 지속적인 체온 상승도 냉각 담요로 치료할 수 있다.

[0817] **혈액 배양은 패혈증을 배제하도록 권장된다.**

[0818] 연구소 표준으로서 확립된 다른 해열제 일정은 허용된다. 해열제에도 불구하고 체온이 40°C를 초과하고 6시간 이상 지속되지 않는 한 (이 경우 디누톡시맵 베타가 보류됨), 체온 상승에 대한 용량 변경은 이루어지지 않을 것이다.

[0819] 적절한 조치에도 불구하고 환자가 디누톡시맵 베타를 투여 받는 동안 등급 4의 전신 증상 또는 발열 (> 40.0°C > 24시간)이 발생하고, 등급 1 이하 또는 기저선으로 해소되는 경우, 후속 치료를 위해 디누톡시맵 베타의 투여를 재개할 수 있다.

[0820] 등급 3 발열(> 40.0°C < 24시간)은 이러한 독성이 담당 의사가 견딜 수 있는 것으로 판단하는 경우 관찰될 때 용량 변경이 필요하지 않을 것이다.

[0821] 임의의 원인의 호중구 감소증 (질환 또는 화학요법 관련)의 맥락에서 열이 발생하는 경우 연구소 가이드라인에 따라 항생제로의 치료가 필요하다. 디누톡시맵 베타 주입은 달리 환자가 임상적으로 안정적인 경우 계속된다.

[0822] **저혈압**

[0823] 20 mL/kg 0.9% 염화나트륨 액체 투여에 반응하지 않는 등급 3 (의학적 개입이 필요함) 또는 등급 4 (생명을 위협함)의 경우.

[0824] 현재의 면역요법 과정 동안 용량 변경:

[0825] * 디누톡시맵 베타 주입을 중단하고, 정맥 수액으로 혈압을 유지하고 필요한 경우 혈압상승제를 사용한다.

[0826] * 저혈압이 수액 볼루스로 등급 1로 해소되거나 개선되면, 디누톡시맵 베타 치료는 1시간 후에 50% 비율로 재개할 수 있다. 처방된 용량의 투여를 완료하기 위해, 20% 규칙에 따라 주입 기간의 연장이 가능하다.

[0827] * 저혈압이 근육수축 지원 치료가 필요하면, 디누톡시맵 베타를 중단하고 환자는 프로토콜 요법에서 배제될 것

이다.

[0828] 저혈압이 지원 조치에 반응하지 않거나 인공호흡기 지원이 필요한 경우, 환자는 디누톡시맙 베타를 중단할 것이다.

[0829] **디누톡시맙 베타와 관련된 저나트륨혈증**

[0830] 증상이 있는 저나트륨혈증, 130 mmol/L 미만의 지속적인 (> 48시간) 나트륨 또는 증상이 없는 중증 저나트륨혈증 (120 mmol/L 미만의 나트륨)이 있는 환자는 연구 요법을 중단하고 더 이상 디누톡시맙 베타를 투여받지 않을 것이다.

[0831] 24시간 이내에 치료로 개선되는 등급 3의 전해질 불균형 (특히 중추신경계 (CNS) 증상 및 후유증이 없는 저나트륨혈증 < 130 mmol/L)은 담당 의사뿐만 아니라 환자와 가족이 이러한 독성이 견딜 수 있는 것으로 판단하는 경우 관찰될 때 용량 변경이 필요하지 않을 것이다.

[0832] **수행능력 현황.**

[0833] 수행능력 현황이 20% 미만인 경우 치료가 종료될 것이다. 수행능력 현황이 20% 이상으로 개선되는 경우, 이 독성이 발생한 용량의 50%에서 디누톡시맙 베타 치료를 재시작할 수 있다.

[0834] 수행능력 현황 (30% 내지 < 50%)은 이러한 독성이 담당 의사뿐만 아니라 환자 및 가족이 견딜 수 있는 것으로 판단하는 경우 관찰될 때 용량 변경이 필요하지 않을 것이다.

[0835] **통증**

[0836] 통증 예방에도 불구하고 (섹션 6.6) 디누톡시맙 베타로 인한 통증을 경험한 환자는 필요한 경우 추가적인 모르핀 또는 유사한 진통제로 치료되고, NCI-CTCAE 버전 5.0에 따라 등급화된 통증이 있을 것이고, 또한 검증된 자가 보고 도구로 평가될 것이다 (부록 5).

[0837] 마약의 연속적인 주입 및 리도카인 주입을 포함한 기타 보조 조치에 반응하지 않는 중증의 끊임없는 신경병성 통증이 있는 환자는 연구 요법을 중단해야 하며, 환자가 연구를 계속할 수 있는 경우 후원자에게 연락해야 한다.

[0838] **혈액학적 독성**

[0839] 모든 환자는 적절한 헤모글로빈 수준 및 혈소판 계수를 유지하기 위해 필요에 따라 수혈을 받을 것이다. 디누톡시맙 베타를 투여받는 동안 환자가 호중구 감소증을 경험하는 경우, 치료가 중단되지 않을 것이다. 디누톡시맙 베타 요법 동안에도 수혈이 허용된다. 등급 3의 혈액학적 독성은 디누톡시맙 베타의 용량 변경이 필요하지 않다. 치료 시작은 다양한 유도 화학요법 섭생에 적용가능한 규칙에 의해 정의된다 (섹션 0).

[0840] **간 독성**

[0841] 7일 미만 동안 존재하였거나 다음 치료 과정 이전에 등급 1로 돌아간 등급 3의 간 독성은 이러한 독성이 담당 의사뿐만 아니라 환자 및 가족이 견딜 수 있는 것으로 판단하는 경우, 관찰될 때 용량 변경이 필요하지 않을 것이다.

[0842] 트랜스아미나제 (ALT 및 AST): 임상적으로 관련된 트랜스아미나제 수준이 지속적으로 상승하는 경우 (등급 4, > 7일), 치료 중단을 고려해야 한다.

[0843] 알칼리성 포스파타제: 알칼리성 포스파타제의 상승은 보편적으로 발생하며 자체로 간 독성의 양호한 지표가 아니기 때문에 투약 중단 또는 용량 변경이 이루어지지 않을 것이다.

[0844] 빌리루빈: 총 빌리루빈이 화학요법/ch.14.18/CHO 독성으로 인해 등급 3 (> 3× ULN)으로 증가하는 경우, 디누톡시맙 베타 항체는 총 빌리루빈이 정상으로 돌아올 때까지 보류해야 한다. 회복 이후에 디누톡시맙 베타 항체는 계획된 용량으로 재시작해야 한다.

[0845] **신장독성**

[0846] 적절한 신장 기능은 자격 요건이다. 신장 기능이 악화되고 있지만 아직 등급 3 (크레아티닌 > 3× 기저선)이 아닌 경우, 다른 신장독성 약물을 피해야 한다.

[0847] **심장 독성**

- [0848] 심장 이상의 증거가 있으면 즉각적인 ECG 평가를 요구할 것이다. 허혈의 증거는 요법의 즉각적인 중단을 요구할 것이다. 체온 상승과 관련된 무증상 심방 불규칙의 증거가 있지만 허혈 또는 임상적으로 유의한 저혈압의 증거가 없는 환자는 모니터링하면서 치료는 계속할 것이다.
- [0849] 등급 3 이상의 심장 독성을 경험한 환자는 프로토콜 요법에서 배제될 것이다. 체액 과부하의 합병증이 관찰될 수 있다. 체액 과부하와 관련된 임상적 문제가 있는 환자는 기저선으로부터 수축기 혈압이 40 mmHg 미만으로 감소한 경우 푸로세미드 또는 만니톨로 치료될 것이다.
- [0850] 평균 동맥 혈압이 40 mmHg 미만으로 지속적으로 감소하는 경우 치료를 중단해야 한다. 이것은 또한 간단한 수액 또는 알부민 점종, 즉 20 mL/kg의 0.9% 염화나트륨으로 혈압이 회복되지 않은 사례에도 해당된다. 정맥 혈압상승제는 임상적으로 지시될 때 사용할 수 있다. 일단 혈압이 40 mmHg 평균 동맥압으로 회복되면, 치료는 독성을 유발한 디누톡시맵 베타 용량의 50%로 치료를 재시작할 수 있다.
- [0851] **호흡곤란**
- [0852] 호흡곤란을 겪고 산소 포화도가 90% 미만인 환자는 산소 보충을 받을 수 있다. 체액 과부하와 관련된 임상적 문제가 있는 환자는 기저선으로부터 수축기 혈압이 40 mmHg 미만으로 감소한 경우 이뇨제로 치료될 것이다. 산소 포화도가 90% 초과로 개선되지 않으면, 치료를 중단하고, 독성이 해소될 때 이전 용량의 50% 디누톡시맵 베타 용량으로 재시작할 것이다.
- [0853] **신경독성**
- [0854] 디누톡시맵 베타와 관련된 신경병증.
- [0855] 쇠약과 마비 및 횡단 척수염의 MRI 징후가 있는 신경병증의 간헐적인 보고는 IL-2와 조합한 디누톡시맵 베타를 사용하여 주로 보고되었다. 디누톡시맵 베타가 IL-2와 조합하여 사용되지는 않지만, 이러한 중증 신경독성의 발생 가능성을 배제할 수 없다. 횡단 척수염을 경험한 환자는 프로토콜에서 배제되고, 스테로이드, iv 면역글로불린 및 가능하게 혈장교환술을 받아야 한다.
- [0856] 하기 언급된 착란을 제외하고 등급 3 이상의 신경독성을 경험한 환자는 연구 요법을 중단할 것이다.
- [0857] **착란**
- [0858] 명백하게 체온 관련되지 않거나 지원 간호 의약품 (디펜히드라민, 모르핀 등)과 관련되지 않는 착란은 치료의 중단을 유발할 것이다. 발열과 관련된 착란은 해열제와 냉각 담요를 적절하게 사용하여 관리될 것이다.
- [0859] 어떤 원인으로든 지속적인 착란 (> 6시간)은 치료의 중단을 요구할 것이며, 다음 예정된 투약 이전 5일 이내에 이러한 독성이 역전되면 이전 용량의 50%로 치료를 후속적으로 재시작한다.
- [0860] **소양증 및 두드러기**
- [0861] 항히스타민제 (예로, 디펜히드라민 또는 클로르페니라민)로 치료한다. 중증 아나필락시스 반응이 발생할 경우 현지 소생술 가이드라인에 따라 응급 약물 (코르티코스테로이드 및 에피네프린)을 준비한다. 자유 유통하는 정맥선은 항상 정립되어야 한다.
- [0862] **멀미, 구토 및 설사**
- [0863] 등급 3 멀미, 구토 및 설사는 용량 변경이 필요하지 않을 것이다. 구토제의 사용은 코르티코스테로이드의 동시적 사용을 피하면서 연구소 가이드라인에 따라 시행될 것이다. 설사의 사례에서, 일단 미생물 병인학 (바이러스성, 세균성, 클로스트리듐 디피실레)이 배제되면 로페라미드로의 치료를 고려할 수 있다.
- [0864] **피부 독성**
- [0865] 치료 (예로, iv 디펜히드라민 또는 클로르페나민)로 개선되는 등급 3 피부 독성은 용량 변경이 필요하지 않을 것이다. 등급 4의 피부 독성 환자는 디누톡시맵 베타에서 배제되어야 한다.
- [0866] **시력 손상**
- [0867] 안경으로 교정가능한 시각 조절 장애는 용량 변경이 필요하지 않을 것이다. 동공확대 관련 광 민감도에는 착색 안경이 권장된다.
- [0868] **미각 변경**

- [0869] 미각 변경은 용량 변경이 필요하지 않을 것이다.
- [0870] **과민성 반응**
- [0871] **경미한 증상 (예로, 국소화된 피부 반응 또는 오한 및 강직)**
- [0872] 증상이 회복될 때까지 디누톡시맵 베타의 주입 속도를 50%로 줄이고 침상에 머물며 환자를 모니터링한다: 초기 계획된 속도로 완전한 주입. 항히스타민제 (디펜히드라민 또는 클로르페나민)는 치료 의사의 재량에 따라 매 4 내지 6시간마다 투여할 수 있다.
- [0873] **중등도 증상 (예로, 저혈압)**
- [0874] 디누톡시맵 베타 주입을 중단하고, 지원 간호를 실시하며, 증상이 해소될 때까지 환자를 모니터링한다. 치료 의사의 재량에 따라, 초기 주입 속도의 50%로 주입을 재개할 수 있다.
- [0875] **중증 증상 (기관지 경련, 혈관 부종 또는 아나필락시스 충격과 같은 반응)**
- [0876] 즉시 주입을 중단한다. 필요한 경우 에피네프린, 항히스타민제 (디펜히드라민 또는 클로르페나민), 코르티코스테로이드, 기관지 확장제 또는 기타 의료 조치를 제공한다. 환자는 적어도 24시간 동안 증상이 해소될 때까지 입원 환자로 모니터링해야 한다.
- [0877] * 구체적으로 치료의 주기 1 및 주기 2 동안 환자는 아나필락시스 및 알레르기 반응에 대해 면밀히 모니터링해야 한다. 등급 4의 아나필락시스 또는 알레르기 반응을 경험한 환자는 디누톡시맵 베타 요법을 중단해야 한다.
- [0878] * 등급 3의 혈청병 환자는 디누톡시맵 베타에서 배제되어야 한다.
- [0879] **모세관 누출 및 사이토카인 방출 증후군**
- [0880] 등급 3 증후군에 대한 면역요법 과정 동안 용량 변경 지침:
- [0881] * 디누톡시맵 베타 주입을 중단한다.
- [0882] * 증후군이 지원 조치로 해소되거나 등급 2로 개선되는 경우, 디누톡시맵 베타는 처방 용량을 완료하기 위해 1 시간 후에 50% 속도로 재개할 수 있다.
- [0883] * 디누톡시맵 베타로 증후군 (등급 3)이 재발하는 경우 면역요법을 중단한다.
- [0884] * 증후군 (등급 4)이 인공호흡기 지원을 포함하는 경우, 환자는 연구에서 배제되어야 한다.
- [0885] 키메라 항원 수용체 (CAR T 세포)를 발현하는 조작된 T 세포를 사용하는 다른 면역요법 연구에서, 토실리주맵은 사이토카인 방출 증후군에 대해 효과적인 것으로 기술되었으며, 사이토카인 방출 증후군의 중증 사례에 대해 고려될 수 있다.
- [0886] **후속 과정에 대한 용량 변경 지침**
- [0887] * 환자가 내약성이 있는 경우, 디누톡시맵 베타의 후속 과정은 이전 과정에서 마지막으로 허용된 주입 속도로 시작해야 한다. 내약성이 있는 경우, 디누톡시맵 베타 주입을 최대 속도로 진행하는 것을 고려할 수 있다.
- [0888] * 모세관 누출 증후군이 지원 조치에 반응하지 않거나 인공호흡기 지원을 요구하는 경우 환자는 디누톡시맵 베타를 중단할 것이다.
- [0889] **디누톡시맵 베타의 주입 동안 등급 3 감염**
- [0890] 디누톡시맵 베타 치료 과정을 폐기한다. 남은 용량은 대체되지 않는다. 환자는 감염이 해결되거나 통제 하에 있을 때만 (무증상 및 음성 혈액 배양) 계획된 후속 과정으로 진행할 수 있다.

부록 5 . 통증 평가 점수

아동 불안 및 통증 점수: 환자 < 4 세			진정된 환자를 평가하는 람세이 점수		객관적인 통증 점수의 변경: 환자 > 4 세		
울음	없음	0	1	불안, 동요, 초조	울음	없음	0
	신음, 한탄, 호소	1	2	협조, 조용, 물두		위로가능	1
	외침	2	3	줄음, 구두 명령에 대한 반응		위로불가능	2
표정	미소, 긴장 완화	0	4	가벼운 미간 자극 및 큰 청각 자극에 대한 수면, 쾌활한 반응	운동	없음	0
	왜곡된 입	1	5	가벼운 미간 자극 및 큰 청각 자극에 대한 수면, 나른한 반응		초조	1
	왜곡된 표정, 우거지상	2	6	혼수		흔들기	2
몸통 꼬기	중립	0			동요	수면	0
	변덕	1				조용	0
	들어올리기, 경련	2				경증	1
다리 꼬기	중립	0				히스테리	2
	투쟁, 걷어차기	1			자세	정상	0
	신체 견인	2				유연	1
운동 불안	없음	0				부상 부위 보유	2
	중등	1			언어	수면	0
	초조	2				불평 없음	0
						불평하지만 현지화 불가능	1
						불평 및 현지화 가능	2

[0891]

[0892]

참고문헌:

[0893]

Buttner W., Breitkopf L., Miele B., Finke W. [Initial results of the reliability and validity of a German-language scale for the quantitative measurement of postoperative pain in young children]. Anaesthesist. 1990, 39(11): 593-602.

[0894]

Ramsay M.A., Savege T.M., Simpson B.R., Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br. Med. J. 1974, 2(5920): 656-9.

[0895]

Zernikow B., Hechler T. Pain therapy in children and adolescents. Dtsch. Arztebl. Int. 2008, 105(28-29): 511-21.

[0896]

부록 6. 국제 신경모세포종 반응 판정기준

[0897] 추가 정보를 위해 참고문헌 18 참조.

일차 (연조직) 종양 반응

반응	해부학 + MIBG (FDG-PET [†]) 영상화
CR	원발성 부위에서 잔류 연조직 < 10 mm 및 원발성 부위에서 MIBG 또는 FDG-PET 흡수 (MIBG- 비결합성 종양의 경우)의 완전한 해소
PR	원발성 부위의 가장 긴 직경이 ≥ 30% 감소 및 원발성 부위에서 MIBG 또는 FDG-PET 흡수가 안정하거나, 개선되거나, 해소됨
PD	연구에 관한 최소 합을 기준으로서 고려하는 가장 긴 직경의 > 20% 증가 (해당 경우에 이것은 기저선 합을 포함함) 및 가장 긴 치수에서 5 mm의 최소 절대 증가 [‡]
SD	원발성 부위에서 PR에 대한 충분한 축소 또는 PD에 대한 충분한 증가 둘 다가 없음

약어: CR, 완전한 반응; FDG, [¹⁸F] 플루오로데옥시글루코스; MIBG, 메타이오도벤질글루아닌; PD, 진행성
질환; PET, 양전자 방출 단층촬영술; PR, 부분적 반응; SD, 안정한 질환.

* 전이성 부위 평가에는 사용되지 않음.

[†]MIBG 비결합성 종양에 사용됨.

[‡]PD 측정 판정기준을 충족하지 않지만 변동하는 MIBG 결합성을 갖는 질량은 PD로 고려되지 않을 것이다.

[0898]

전이성 연조직 및 골 부위의 종양 반응

반응	해부학 + MIBG (FDG-PET [*]) 영상화
CR	하기와 같이 정의되는 모든 질환 부위의 해소: 비-원발성 표적 및 비-표적 병변 < 10 mm를 측정하고, 표적 병변으로서 식별된 림프절은 단축 < 10 mm로 감소하고, MIBG 흡수 또는 FDG-PET 흡수 (MIBG 비결합성 종양의 경우) 비-원발성 병변은 완전히 해결된다.
PR	기저선과 비교하여 비-원발성 표적 병변의 직경 합의 30% 이하 감소 및 하기 모두 비-표적 병변은 안정하거나 크기가 더 작을 수 있으며, 새로운 병변이 없고, MIBG 절대 골 점수의 50% 이하 감소 (상대 MIBG 골 점수 ≥ 0.1 내지 ≤ 0.5) 또는 FDG-PET 결합성 골 병변의 50% 이하의 수 감소 [‡]

[0899]

PD	하기 중 하나: 또한 MIBG 결합성 또는 PDG-PET 결합성인 CT/MRI 에 의해 검출된 새로운 연조직 병변 생검되어 심경모세포종 또는 신경절모세포종인 것으로 검증된 해부학적 영상화에서 보이는 새로운 연조직 병변 MIBG 결합성인 모든 새로운 골 부위 FDG-PET 결합성이고, CT/MRI 결과가 종양과 부합하거나 조직학적으로 신경모세포종 또는 신경절모세포종인 것으로 검증된 새로운 골 부위 (MIBG 비결합성 종양의 경우) 연구에 관한 최소 합을 기준으로서 고려하는 가장 긴 직경의 > 20% 증가 (해당 경우에 이것은 기저선 합을 포함함) 및 표적 연조직 병변의 직경 합에서 5 mm 의 최소 절대 증가 상대 MIBG 점수 ≥ 1.2
SD	원발성 부위에서 PR 에 대한 충분한 축소 또는 PD 에 대한 충분한 증가 둘 다 가 없음

약어: CR, 완전한 반응; CT, 컴퓨터 단층촬영술; FDG, [¹⁸F]플루오로데옥시글루코스; MIBG, 메타이오도벤질구아니딘; MRI, 자기공명 영상화; PD, 진행성 질환; PET, 양전자 방출 단층촬영술; PR, 부분적 반응; SD, 안정한 질환.

* MIBG 비결합성 종양에 사용됨

† 직경의 합은 비-림프절 연조직 전이의 가장 긴 직경의 합에 추가된 구분된 림프절 (즉, 경부, 액와 림프절)의 단축의 합으로서 정의된다. 뭉쳐진 구분되지 않는 림프절 덩어리는 가장 긴 직경을 사용하여 측정된다.

‡ 연조직 전이성 질환에 걸린 환자의 경우, 연조직 부위에서 MIBG 및/또는 PDG-PET 흡수의 해소는 요구되지 않는다. 모든 크기 감소 판정기준을 충족해야 한다.

§ 상대 MIBG 점수는 반응 평가 시 골 병변의 절대 점수를 치료 개입 이전 기저선에서 골 병변의 절대 점수로 나눈 값이다. 모든 평가 시점에서 동일한 채점 방법 (예로, 쿼리 또는 국제 소아종양학 협회 유럽 신경모세포종 분과)을 사용해야 한다. MIBG 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영술 (SPECT) 또는 MIBG-SPECT/CT 는 채점 목적으로 사용될 수 있지만, 모든 평가에 동일한 영상화 방법론을 사용해야 한다.

[0900]

전체 반응의 결정

반응	세포학 [†] /조직학 [‡]
CR	기저선 종양 침범과 독립적인, 재평가 시 종양 침윤이 없는 골수
PD	하기 중 하나: 재평가 시 5% 초과 종양 침윤이 되는 종양 침윤이 없는 골수, 또는 2 배 초과로 증가하고 재평가 시 20% 초과 종양 침윤을 갖는 종양 침윤이 있는 골수
MD	하기 중 하나: 5% 이하의 종양 침윤이 있고 재평가 시 > 0 내지 ≤ 5% 종양 침윤이 남은 골수, 또는 재평가 시 5% 이하의 종양 침윤을 보이는 종양 침윤이 없는 골수, 또는 재평가 시 > 0 내지 ≤ 5% 종양 침윤을 보이는 20% 이상의 종양 침윤이 있는 골수
SD	재평가 시 5% 초과 종양 침윤으로 양성이지만 CR, MD 또는 PD 판정기준을 충족하지 않는 종양 침윤이 있는 골수

참조 동시에 2 개 이상의 부위로부터 채취한 흡인물 또는 코어 생검 사이에 결과가 일치하지 않는 경우, 이러한 표의 판정기준을 사용하여 가장 높은 침윤 결과를 보고해야 한다.

약어: CR, 완전한 반응; MD, 최소 질환; PD, 진행성 질환; SD, 안정한 질환.

* 반응은 임상 시험에 등록하기 이전에 기저선 질환 평가와 비교되거나, 새로 진단된 환자의 경우 요법 동안 특정한 시점 (즉, 진단 시 및 치료 시작 이전, 유도, 줄기 세포 구제를 강화시킨 고-용량 화학요법 또는 강화-후 면역요법과 같은 치료의 특정한 단계 이전)에 기저선과 비교될 것이다.

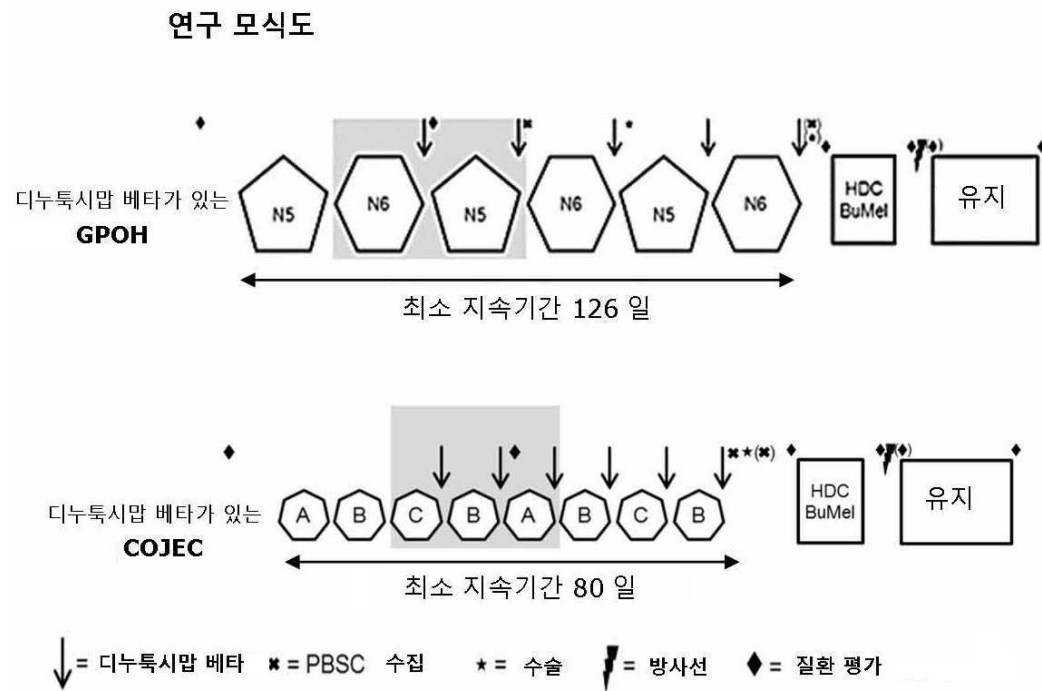
[†]면역세포학이 동반됨 (의무사항이 아니고, 권장됨).

[‡]면역조직화학이 동반됨; 버칠 등 (Burchill et al. (19))의 문헌에 포함된 특이적 권장사항.

[0901]

도면

도면1



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> EUSA Pharma (UK) Limited

<120> Method for treating a GD2 positive cancer

<130> EUSBM/P77842PC

<140>

<141>

<160> 4

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> artificial antibody chain

<400> 1

atggaagccc cagcgagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccactgga 60

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 120

ctctcctgca gatctagtca gagtcttgta caccgtaatg gaaacaccta ttacattgg 180

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgattc acaaagtffc caaccgattt 240

tctgggggcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 300

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgtt ctcaaagtac acatgttcct 360

ccgctcacgt tcggtgctgg gaccaagctg gagctgaaac gaactgtggc tgcaccatct 420

gtcttcattc tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 480

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc 540

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600

ctcagcagca cctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660

gaagtacccc atcaggggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720

tag 723

<210> 2

<211> 1389

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> artificial antibody chain

<400> 2

atgggatgga cctggatctt tattttaatc ctgtcggtaa ctacaggtgt ccactctgag 60

gtccaactgc tgcagtctgg acctgagctg gagaagcctg gcgttcagt gatgataacc 120

tgcaaggctt ctggttcctc attcactggc tacaacatga actgggtgag gcagaacatt 180

ggaaaagacc ttgaatggat tggagctatt gatccttact atggtggaac tagctacaac 240

cagaagtcca agggcagggc cacattgact gtagacaaat cgtccagcac agcctacatg 300

cacctcaaga gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgtaag cggaatggag 360

tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc tctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc 420

ttccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcggcctt gggtgcctg 480

gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc 540

ggcgtgcaca cttccccgc tgctctacag tctcaggac tctactcct cagcagcgtg 600

gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag 660

cccagcaaca ccaagggtgga caagagagtt gagcccaaact cttgtgacaa aactcacaca 720

tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttctt cttcccccca 780

aaaccaagg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 840

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 900
aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 960
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 1020

aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1080
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1140
acctgcctgg tcaaaggett ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1200
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc 1260
ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1320
tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtccccg 1380
ggtaaatga 1389

<210> 3

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> artificial antibody chain

<400> 3

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Leu Val His Arg Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe

100 105 110

Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr

115 120 125
 Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 130 135 140
 Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 145 150 155 160
 Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 165 170 175
 Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln

 180 185 190
 Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
 195 200 205
 Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
 210 215 220
 Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235 240
 <210> 4
 <211> 462
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220><223> artificial antibody chain
 <400> 4
 Met Gly Trp Thr Trp Ile Phe Ile Leu Ile Leu Ser Val Thr Thr Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Met Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe
 35 40 45
 Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Asn Ile Gly Lys Ser Leu

 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Ala Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95
 Thr Ala Tyr Met His Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Val Ser Gly Met Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

 115 120 125
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 130 135 140
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 145 150 155 160
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 165 170 175
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

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

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

 305 310 315 320
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 325 330 335

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 340 345 350
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 355 360 365
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 370 375 380
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 385 390 395 400
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 405 410 415
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 420 425 430
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 435 440 445
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455 460