(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0055101
(43) 공개일자 2024년04월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 35/02 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7011913
(22) 출원일자(국제) 2022년09월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년04월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/042944
(87) 국제공개번호 WO 2023/043658
국제공개일자 2023년03월23일
(30) 우선권주장
63/244,113 2021년09월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
시일럼 바이오사이언시즈, 인크.
미국 08505 뉴저지 보든타운 플로렌스 1200
(72) 발명자
스펙터 마이클
미국, 뉴저지 08505, 보든타운, 1200 플로렌스, 씨/오 시일럼 바이오사이언시즈, 인크.
소블로프-제인스 수잔 비.
미국, 뉴저지 08505, 보든타운, 1200 플로렌스, 씨/오 시일럼 바이오사이언시즈, 인크.
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 78 항

(54) 발명의 명칭 **다발성 골수종의 치료 방법**

(57) 요 약

대상체에서 다발성 골수종을 치료하는 방법 및 아밀로이드 형성을 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 본원에 제공된 방법은 미스폴딩된 경쇄에 결합하는 항체를 항-CD38 항체와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 항-CD38은 예를 들어 다라투무맙, 이사툭시맙, CID-103(CASI Pharma), 또는 Moro3087(Morphosys) 또는 이들의 조합이다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
C07K 16/2896 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)

(30) 우선권주장
63/285,435 2021년12월02일 미국(US)
63/400,882 2022년08월25일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상체의 다발성 골수종을 치료하는 방법으로서,

(a) 서열번호: 1에 기재된 바와 같은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 2에 기재된 바와 같은 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체; 및

(b) 항-CD38 항체;

를 대상체에 투여하는 것을 포함하며 이로써 대상체의 다발성 골수종을 치료하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 항체가 약 250mg/m^2 내지 1,375mg/m^2의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 항체 용량이 약 500mg/m^2, 약 750mg/m^2, 약 1,000mg/m^2 로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 매주 항체 투여 용량이 약 10 내지 15mg/kg의 항체, 약 15 내지 20mg/kg의 항체 또는 약 20 내지 30mg/kg의 항체를 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 약 500mg/m^2의 항체를 투여하는 것이 약 1,000 내지 1,500mg의 항체를 투여하는 것을 포함하고, 약 750mg/m^2의 항체를 투여하는 것이 약 1,500 내지 2,500mg의 항체를 투여하는 것을 포함하고, 약 1,000mg/m^2의 항체를 투여하는 것이 약 2,500 내지 3,000mg의 항체를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 500mg/m^2, 750mg/m^2 및 1,000mg/m^2 항체 투여 용량이 적어도 90%의 표적 수용체의 부위 점유를 달성하는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 항체가 적어도 2주, 3주 또는 4주 동안 매주 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 그 이후에 대상체에게 유지 용량의 항체를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 유지 용량의 항체가 처음 2주, 3주, 4주 또는 그 후에 격주마다, 3주마다 또는 매월 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 항-CD38 항체가 다라투무맙, 이사툭시맙, CID-103(CASI Pharma), 또는 Moro3087(Morphosys) 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 다라투무맙이 약 10 내지 20mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 다라투무맙이 적어도 제1 주기 또는 제2 주기 동안 매주 투여되는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 그 이후에 대상체에게 유지 용량의 다라투무맙을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 유지 용량의 다라투무맙이 제1 주기 또는 제2 주기 후에 격주, 3주마다, 4주마다 또는 매월 투여되는, 방법.

청구항 15

제10항에 있어서, 항체가 다라투무맙 투여 전, 동시에, 또는 후에 투여되는, 방법.

청구항 16

제10항에 있어서, 항체가 다라투무맙 투여 전에 투여되는, 방법.

청구항 17

제10항에 있어서, 항체 및/또는 다라투무맙이 정맥내(IV) 주입, 피하 주사 또는 근육내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 항체를 투여하는 것이 기관 또는 조직에 존재하는 아밀로이드 침착물의 제거를 유도하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 기관 또는 조직이 심장, 신장, 간, 폐, 위장관, 신경계, 근육 골격계, 연조직, 피부 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 항체가 카파 및 람다 미스폴딩된 경쇄에 결합하는, 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 항체가 하기를 추가로 포함하는 약학적 조성물로 대상체에게 투여되는, 방법:

(a) 하나 이상의 등장화제; 및

(b) 비이온성 계면활성제.

청구항 22

제21항에 있어서, 약학적 조성물이 약 20 내지 40mg/mL의 항체를 포함하는, 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 등장화제는 아세트산나트륨이고; 완충제는 염화나트륨이고; 비이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80인, 방법.

청구항 24

제21항에 있어서, 약학적 조성물이 약 15 내지 35mM 아세트산나트륨을 포함하는, 방법.

청구항 25

제21항에 있어서, 약학적 조성물이 약 25 내지 75mM의 염화나트륨을 포함하는, 방법.

청구항 26

제21항에 있어서, 약학적 조성물이 약 0.5 내지 5%의 만니톨을 포함하는, 방법.

청구항 27

제21항에 있어서, 약학적 조성물이 약 0.001 내지 0.1%의 폴리소르베이트 80을 포함하는, 방법.

청구항 28

제21항에 있어서, 약학적 조성물의 pH가 약 5 내지 6인, 방법.

청구항 29

제21항에 있어서, 약학적 조성물의 pH가 약 5.5인, 방법.

청구항 30

제1항에 있어서, 항체가 각각 이종 전하를 갖는 천연 분획, 환원된 분획, 및/또는 글리코실화된 또는 탈글리코실화된 분획을 포함하는 혼합물인, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 천연 분획이 시알릴화된 종, 중성 종, 및/또는 갈락토실화된, 푸코실화된 및/또는 만노실화된 중성 종을 포함하는, 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 환원된 분획이 당화된 라이신을 갖는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 33

제1항에 있어서, 항체가 무손상 항체, 하프머 단편, 불완전 항체 단편, 기타 단편 및/또는 이들의 응집체를 포함하는 혼합물인, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 하프머가 한 개 또는 두 개의 중쇄(HC) 및 한 개의 경쇄(LC)를 포함하는 항체인, 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 불완전 항체에 HC의 C-말단 영역이 결여되어 있는, 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 단편이 C-말단 라이신을 보유하는 HC를 포함하는, 방법.

청구항 37

대상체의 순환에서 미스폴딩된 전구체 단백질에 결합함으로써 아밀로이드 형성을 억제하는 방법으로서,

(a) 서열번호: 1에 기재된 바와 같은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 2에 기재된 바와 같은 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체; 및

(b) 다라투무맙, 이사툭시맙, CID-103(CASI Pharma), 또는 Moro3087(Morphosys) 또는 이들의 조합으로부터 선택된 항-CD38 항체

를 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 이로써 대상체에서 아밀로이드 형성을 억제하는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 항체가 약 250mg/m^2 내지 1,375mg/m^2의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 39

제37항에 있어서, 항체 용량이 약 500mg/m^2, 약 750mg/m^2, 및 약 1,000mg/m^2로부터 선택되는 방법.

청구항 40

제37항에 있어서, 약 500mg/m^2의 항체의 주간 항체 투여 용량은 약 10 내지 15mg/kg의 항체를 포함하고, 약 750mg/m^2의 주간 용량은 약 15 내지 20mg/kg의 항체를 포함하고 약 1,000mg/m^2의 항체의 주간 용량은 약 20 내지 30mg/kg의 항체를 포함하는, 방법.

청구항 41

제37항에 있어서, 약 500mg/m^2의 항체를 투여하는 것이 약 1,000 내지 1,500mg의 항체를 투여하는 것을 포함하고, 약 750mg/m^2의 항체를 투여하는 것이 약 1,500 내지 2,500mg의 항체를 투여하는 것을 포함하고, 약 1,000mg/m^2의 항체를 투여하는 것이 약 2,500 내지 3,000mg의 항체를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 42

제37항에 있어서, 500mg/m^2, 750mg/m^2 및 1,000mg/m^2 항체 투여 용량이 적어도 90%의 표적 수용체의 부위 점유를 달성하는, 방법.

청구항 43

제37항에 있어서, 항체가 적어도 2주, 3주 또는 4주 동안 매주 투여되는, 방법.

청구항 44

제37항에 있어서, 그 이후에 대상체에게 유지 용량의 항체를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 유지 용량의 항체가 처음 2주, 3주, 4주 또는 그 후에 격주, 3주마다 또는 매월 투여되는, 방법.

청구항 46

제37항에 있어서, 다라투무맙이 약 10 내지 20mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 47

제37항에 있어서, 다라투무맙이 적어도 제1 주기 또는 제2 주기 동안 매주 투여되는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 그 이후에 대상체에게 유지 용량의 다라투무맙을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 유지 용량의 다라투무맙이 제1 주기 또는 제2 주기 후에 격주, 3주마다, 4주마다 또는 매월 투여되는, 방법.

청구항 50

제37항에 있어서, 항체가 다라투무맙 투여 전, 동시에, 또는 후에 투여되는, 방법.

청구항 51

제37항에 있어서, 항체가 다라투무맙 투여 전에 투여되는, 방법.

청구항 52

제37항에 있어서, 항체 및/또는 다라투무맙이 정맥내(IV) 주입, 피하 주사 또는 근육내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 53

제37항에 있어서, 항체를 투여하는 것이 기관 또는 조직 내에 존재하는 아밀로이드 침착물의 제거를 유도하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 기관 또는 조직이 심장, 신장, 간, 폐, 위장관, 신경계, 근육 골격계, 연조직, 피부 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 55

제37항에 있어서, 항체가 카파 및 람다 미스폴딩된 경쇄에 결합하는, 방법.

청구항 56

제37항에 있어서, 항체는 하기를 추가로 포함하는 약학적 조성물로 대상체에게 투여되는, 방법:

(a) 하나 이상의 등장화제; 및

(b) 비이온성 계면활성제.

청구항 57

제56항에 있어서, 약학적 조성물이 약 20 내지 40mg/mL의 항체를 포함하는, 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 등장화제는 아세트산나트륨이고; 완충제는 염화나트륨이고; 비이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80인, 방법.

청구항 59

제56항에 있어서, 약학적 조성물이 약 15 내지 35mM 아세트산나트륨을 포함하는, 방법.

청구항 60

제56항에 있어서, 약학적 조성물이 약 25 내지 75mM의 염화나트륨을 포함하는, 방법.

청구항 61

제56항에 있어서, 약학적 조성물이 약 0.5 내지 5%의 만니톨을 포함하는, 방법.

청구항 62

제56항에 있어서, 약학적 조성물이 약 0.001 내지 0.1%의 폴리소르베이트 80을 포함하는, 방법.

청구항 63

제56항에 있어서, 약학적 조성물의 pH가 약 5 내지 6인, 방법.

청구항 64

제56항에 있어서, 약학적 조성물의 pH가 약 5.5인, 방법.

청구항 65

제37항에 있어서, 항체가 각각 이종 전하를 갖는 천연 분획, 환원된 분획 및/또는 글리코실화 또는 탈글리코실화된 분획을 포함하는 혼합물인, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 천연 분획이 시알릴화된 종, 중성 종, 및/또는 갈락토실화된, 푸코실화된 및/또는 만노실화된 중성 종을 포함하는, 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 환원된 분획이 당화된 라이신을 갖는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 68

제1항에 있어서, 항체가 무손상 항체, 하프머 단편, 불완전 항체 단편, 기타 단편 및/또는 이들의 응집체를 포함하는 혼합물인, 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 하프머가 한 개 또는 두 개의 중쇄(HC) 및 한 개의 경쇄(LC)를 포함하는 항체인, 방법.

청구항 70

제68항에 있어서, 불완전 항체에 HC의 C-말단 영역이 결여되어 있는, 방법.

청구항 71

제68항에 있어서, 단편이 C-말단 라이신을 보유하는 HC를 포함하는, 방법.

청구항 72

제37항에 있어서, 시클로포스파미드, 보르테조밉, 덱사메타손, 멜팔란, 레날리도마이드, 이사툭시맙, 베네토클락스, 줄기세포 이식 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 요법을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 73

제1항에 있어서, 항체가 약 6mg/kg 내지 32mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 74

제1항에 있어서, 항체 용량이 약 18.75mg/kg 및 약 25mg/kg으로부터 선택되는, 방법.

청구항 75

제1항에 있어서, 항체를 투여하는 것이 약 1400 내지 2300mg의 항체를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 76

제37항에 있어서, 항체가 약 6mg/kg 내지 32mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 77

제37항에 있어서, 항체 용량이 약 18.75mg/kg 및 약 25mg/kg으로부터 선택되는, 방법.

청구항 78

제37항에 있어서, 항체를 투여하는 것이 약 1400 내지 2300mg의 항체를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 35 USC §119(e)에 따라 2021년 9월 14일에 출원된 미국 가출원 제63/244,113호, 2021년 12월 2일에 출원된 제63/285,435호, 및 2022년 8월 25일에 출원된 제63/400,882호의 우선권 이익을 주장한다. 선행 출원의 개시내용은 그 전체가 본원의 개시내용의 일부로 간주되며 본원의 개시내용에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 아밀로이드증에 관한 것이고, 보다 구체적으로는 조합 요법을 사용하여 다발성 골수종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 다발성 골수종은 항체를 생성하는 백혈구의 일종인 형질 세포에 발생하는 드문 암이다. 다발성 골수종은 골수 내 클론 형질 세포의 확장으로 인해 정상적인 조혈이 억제되고, 단클론 면역글로불린 또는 단편(경쇄 또는 중쇄)이 생산되고, 면역억제, 신장병증 및 신경병증을 일으키는 것을 특징으로 하는 말기 분화 B 림프구의 클론성 악성종양이다. 골수종 세포는 정상적인 항체를 생산하는 대신 단클론 단백질 또는 M-단백질이라고 불리는 단일 항체를 대량으로 생산한다. 이는 종종 다양한 기관에 직접적인 손상이나 면역글로불린(중쇄 또는 경쇄)의 축적을 일으킨다.

[0006] 일부 다발성 골수종 환자는 아밀로이드증도 앓고 있다. 골수종 및 림프종 및 기관 침습에 대한 동반 병태인 전신성 아밀로이드증의 존재는 불량한 결과와 관련이 있다.

[0007] 아밀로이드증은 한 가지 공통점이 있는 질환군이며, 즉 신체 조직에 비정상적인 단백질이 침착되고, 영향을 받은 기관에 따라 증상이 나타나는 것이다. 아밀로이드증으로 인해 손상될 수 있는 가장 중요한 기관에는 심장, 신장, 신경 및 간이 포함된다. 아밀로이드증의 가장 흔한 유형 중 하나는 AL(면역글로불린 경쇄) 아밀로이드증이라고 불린다.

[0008] AL 아밀로이드증에 대한 요법은 다발성 골수종에 대한 요법과 유사하지만 환자는 근본적인 아밀로이드증으로 인해 경험하는 증상으로 인해 요법에 내약성을 갖는 데 있어 어려움을 겪을 수 있다. 줄기세포 이식에 적격이 아닌 환자의 경우 근본적인 형질 세포 이형성증(PCD)을 근절하기 위한 표적 화학요법이 사용된다. 이러한 치료는 멜팔란과 덱사메타손의 조합, 및 보르테조밉과 덱사메타손의 조합과 같은 세포독성 화학요법에 의존한다. 그러나 세포독성 화학요법은 기껏해야 비정상적인 항체 및 단백질 침착물의 추가 생산을 막는 데에만 효과적이기 때문에 병리학적 침착물이 지속(또는 진행)되고 기관 기능장애의 개선 및/또는 회귀의 부재로 인해 예후는 여전히 극히 좋지 않다.

[0009] 따라서, 골수종 세포를 표적화하고, 비정상 항체의 추가적인 생산을 중단시키며, 단백질 침착을 감소시킬 수 있는 다발성 골수종 요법이 필요하다. 본원에 개시된 조성물 및 방법은 이러한 요구를 충족시킨다.

발명의 내용

[0010] 본 개시내용은 미스폴딩된 경쇄에 결합하는 본원에 기술된 항체와 항-CD38 항체, 예를 들어 다라투무맙, 이사툭시맙, CID-103(CASI Pharma) 또는 Moro3087(Morphosys) 또는 이들의 조합과 조합하는 조합 요법이 다발성 골수종의 치료에 효율적이라는 발견에 기반한다. 본 개시내용은 예시되지만 본원 실시예의 개시내용에 의해 제한되지는 않는다.

[0011] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 서열번호: 1에 기재된 바와 같은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 2에 기재된 바와 같은 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 다발성 골수종을 치료하는 방법을 제공한다. 이 실시양태의 양태에서, 항체는 약 500mg/m^2 내지 1,000mg/m^2의 용량으로 투여될 수 있다. 추가 양태에서, 매주 항체 투여 용량은 약 500mg/m^2 항체, 약 750mg/m^2 항체 또는 약 1,000mg/m^2 항체일 수 있다. 매주 항체 투여 용량은 약 10 내지 15mg/kg의 항체, 약 15 내지 20mg/kg의 항체 또는 약 20 내지 30mg/kg의 항체를 포함할 수 있다. 항체는 적어도 2주, 3주 또는 4주 동안 매주 투여될 수 있으며, 임의로 유지 용량의 항체가 이어질 수 있다. 유지 용량의 항체는 처음 2주, 3주, 4주 또는 그 후에 격주마다, 3주마다

또는 매월 투여될 수 있다. 이 실시양태의 양태에서, 항-CD38 항체는 다라투무맙이고, 바람직하게는 적어도 제1 또는 제2 주기 동안 매주 약 10 내지 20mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 제1 또는 제2 주기 이후 격주, 3주마다, 4주마다 또는 매월 대상체에게 유지 용량의 다라투무맙.

[0012] 항체는 항-CD38 항체, 예를 들어 다라투무맙, 이사툭시맙, CID-103(CASI Pharma), 또는 Moro3087(Morphosys) 또는 이들의 조합의 투여 전, 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다. 이 실시양태의 양태는 항체 및/또는 다라투무맙이 정맥내(IV) 주입, 피하 주사 또는 근육내 주사에 의해 투여되는 것을 포함한다.

[0013] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 항체를 대상체에게 투여함으로써 아밀로이드 형성을 억제하는 방법을 제공하며, 이는 결국 순환에서 미스폴딩된 단백질에 결합하여 아밀로이드 형성을 억제한다.

도면의 간단한 설명

[0014] **도 1a 내지 1b**는 CDR 영역을 포함하는 항체의 중쇄 및 경쇄의 서열을 보여준다. **도 1a는** 중쇄의 서열을 보여준다. **도 1b**는 CDR 영역을 포함하는 경쇄의 서열을 보여준다.

도 2a 내지 2c는 세 가지 독립적인 방법으로 평가된 항체 전하 이종성의 특성화를 보여준다. **도 2a**는 모세관 존 전기영동(CZE) 분리에 의한 항체 전하 이종성 특성화를 보여준다. **도 2b**는 모세관 등전점 집속(cIEF) 분리에 의한 항체 전하 이종성 특성화를 보여준다. **도 2c**는 양이온 교환 크로마토그래피(CEX)에 의한 항체 전하 이종성 특성화를 보여준다.

도 3a 내지 3b는 1b상 연구와 비교하여 2상 연구에서 개별 항체 농도의 비교를 예시한다. **도 3a**는 환자의 항체 농도를 나타내는 선 그래프이다. **도 3b**는 환자의 항체 농도를 세미로그 스케일로 보여주는 선 그래프이다.

도 4a 내지 4b는 1b상 연구와 비교하여 2상 연구에서 개별 항체 평균 농도의 비교를 예시한다. **도 4a**는 환자의 항체 평균 농도를 선형 스케일로 나타내는 선 그래프이다. **도 4b**는 세미로그 스케일로 환자의 항체 평균 농도를 나타내는 선 그래프이다.

도 5는 1b상 연구의 항체 평균 농도 및 $C_{최소}$의 결정을 예시하는 선 그래프이다.

도 6은 $C_{최대}$/용량에 대한 용량 비례성 평가를 예시하는 그래프 막대이다.

도 7은 $C_{최소}$/용량에 대한 용량 비례성 평가를 예시하는 그래프 막대이다.

도 8은 AUC τ 용량에 대한 용량 비례성 평가를 예시하는 그래프 막대이다.

도 9는 특정 하위군의 요법에 대한 혈액학적 반응을 예시한다.

도 10은 주요 기관 악화 또는 혈액학적 진행이 없는 생존에 대한 Kaplan-Meier 추정치를 나타내는 그래프이다.

도 11은 시간 경과에 따른 전체적인 환자 심장 반응을 예시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 개시내용은 본원에 기술된 항체와 다라투무맙의 조합 요법이 다발성 골수종의 치료에 효과적이라는 발견에 관한 것이다.

[0016] 본 조성물 및 방법을 기재하기 전에, 본 개시내용은 기재된 특정 조성물, 방법 및 실험 조건에 제한되지 않으며, 그러한 조성물, 방법 및 조건은 다양할 수 있음이 이해되어야 한다. 또한, 본 개시내용의 범위는 첨부된 청구범위에만 제한될 것이기 때문에 본원에 사용된 용어는 특정 실시양태를 기술하기 위한 목적일 뿐 제한하려는 의도는 아닌 것으로 이해되어야 한다.

[0017] 본원 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수형을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "방법"에 대한 언급은 본원에 기술된 유형의 하나 이상의 방법, 및/또는 단계를 포함하며, 이는 본 개시내용 등을 읽을 시에 당업자에게 명백해질 것이다.

[0018] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 참조로 본원에 포함된다.

[0019] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 등가인 임의의 방법 및 재료가 본 개시내

용의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 수정 및 변형이 본 개시내용의 사상 및 범위 내에 포함된다는 것이 이해될 것이다.

[0020] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 경쇄 원섬유에 결합하는 항체를 포함하는 요법을 다라투무맙, 이사툭시맙, CID-103(CASI Pharma) 또는 Moro3087(Morphosys) 또는 이들의 조합과 같은 항-CD38 항체와 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 이로써 대상체의 다발성 골수종을 치료하는, 대상체에서 다발성 골수종을 치료하는 방법을 제공한다. 본원에 제공된 예시적 실시예 및 명세서에서 다라투무맙은 항-CD38 항체로 제공된다.

[0021] 단순히 "골수종" 또는 "형질 세포 골수종"으로도 공지되어 있는 다발성 골수종(MM)은 일반적으로 항체를 생산하는 백혈구의 한 형태인 형질 세포의 암이다. MM은 초기에는 무증상인 경우가 많으며, 질병이 진행됨에 따라 뼈 통증, 빈혈, 신장 기능장애 및 감염이 발생한다. MM의 원인은 공지되어 있지 않지만 비만, 방사선 노출, 가족력 및 특정 화학물질이 위험 요인으로 간주된다.

[0022] B 림프구는 골수에서 생산되며 성숙되면 림프절로 재배치된다. 진행됨에 따라 성숙되어 세포 표면에 상이한 단백질을 표시한다. 이들이 활성화되어 항체를 분비할 때, 이들은 형질 세포라고 공지된다. MM은 림프절의 배중심을 떠난 후 B 림프구에서 발생한다. MM 세포와 가장 밀접하게 연관된 정상 세포주는 일반적으로 활성화된 기억 B 세포 또는 형질 세포의 전구체인 형질 모세포로 간주된다. 면역계는 B 세포의 증식 및 항체의 분비를 엄격하게 통제한다. 돌연변이 또는 전좌와 같은 유전적 사례는 MM 발생으로 이어질 수 있는 B 세포 증식의 중요한 조절을 일으킬 수 있다.

[0023] MM은 무증상 골수종으로 진행되는 의미 불명의 단클론 감마병증에서 발생한다. 비정상적인 형질 세포는 비정상적인 항체 및/또는 단클론성 유리 경쇄를 생산하여 신장 문제와 지나치게 농축된 혈액을 유발할 수 있다. 형질 세포는 골수나 연조직에 종괴를 형성할 수도 있다. 하나의 종양이 존재할 경우 이를 형질세포종이라고 하며; 하나 이상의 종양이 존재하면 "다발성 골수종"이라는 명칭이 붙는다. MM은 비정상적인 항체를 찾는 혈액 또는 소변 검사, 암성 형질 세포를 찾는 골수 생검, 및 뼈 병변을 찾는 의료 영상을 기반으로 진단된다. 또 다른 통상적인 발견은 높은 혈중 칼슘 수준이다. 많은 기관이 골수종의 영향을 받을 수 있기 때문에 증상과 징후는 매우 다양하다. 피로 및 뼈의 통증은 발병 시 가장 흔한 증상이다. MM에 의해 유발되는 다양한 효과로 인해 질병을 진단하는 방법이 다양하다. MM은 예를 들어 혈액 검사, 조직병리학, 의료 영상 또는 진단 기준 사용을 통해 진단할 수 있다.

[0024] 혈액 검사는 일반적으로 파라단백질(단클론성 단백질, 또는 M 단백질 및/또는 단클론 유리 경쇄)의 존재 여부를 검출; 모든 계열의 면역글로불린, 특히 IgG 파라단백질, IgA 및 IgM의 수준 증가; 단리된 경쇄 및/또는 중쇄(κ- 또는 λ-경쇄 또는 5가지 유형의 중쇄 α-, γ-, δ-, ε- 또는 μ-중쇄)의 수준 증가; 칼슘 수준 상승(파골세포가 뼈를 분해하여 혈류로 방출 시), 및/또는 신장 기능 감소로 인해 혈청 크레아티닌 수준 상승에 의존한다.

[0025] 조직병리학은 골수 생검을 수행하여 형질 세포가 차지하는 골수의 백분율을 추정하는 데 사용될 수 있다. 표면 단백질의 발현을 기반으로 특정 세포 유형을 특성화하면 세포질 내와 때로는 세포 표면 상에서 면역글로불린을 발현하는 형질 세포를 검출하는 데 사용할 수 있다. 골수종 세포는 종종 CD56, CD38, CD138 및 CD319 양성이고 CD19, CD20 및 CD45 음성이다. 세포의 형태학도 연구될 수 있으며 골수종 세포의 독특한 특성으로 사용될 수 있다.

[0026] MM이 의심되는 사람의 진단 검사에는 전형적으로 골격 조사 또는 PET-CT가 포함된다. 골격 조사나 PET-CT가 음성인 경우 뼈 병변을 검출하기 위해 전신 MRI가 수행된다.

[0027] MM의 진단을 돕기 위해 진단 기준이 개발되었다. 증상성 골수종의 진단은 하기의 기준 중 적어도 하나를 충족할 때 확인된다: 환자가 클론 형질 세포가 골수 생검 또는 (임의의 양으로) 기타 조직의 생검(형질세포종)에서 >10%를 차지; 단클론성 단백질(골수종 단백질)이 혈청이나 소변에서 검출되고 그 수치가 3g/dL보다 높으며(진정한 비분비성 골수종의 경우 제외); 및 형질 세포 장애(관련 기관 또는 조직 손상, CRAB)와 관련된 말단 기관 손상의 증거가 발견되는 것.

[0028] CRAB 기준은 MM의 가장 통상적인 징후를 포함한다.

[0029] 칼슘: 혈청 칼슘 >0.25mmol/L(>1mg/dL) 정상 상한보다 높거나 >2.75mmol/L(>11mg/dL);

[0030] 신부전증: 크레아티닌 클리어런스 분당 <40mL 또는 혈청 크레아티닌 >1.77mol/L(>2mg/dL);

[0031] 빈혈: 헤모글로빈 값 >2g/dL이 정상 하한치 미만, 또는 헤모글로빈 값이 <10g/dL;

[0032] 뼈 병변: 골격 방사선 촬영, CT, PET/CT 또는 MRI에서 하나 이상의 골용해 병변.

[0033] MM의 경우, 병기분류(staging)는 예후 예측에 도움이 되지만 치료 결정을 안내하지는 않는다. MM은 다음과 같이 분류될 수 있다: I기: β2 마이크로글로불린(β2M) <3.5mg/L, 알부민 ≥3.5g/dL, 세포유전학 정상, LDH 상승 없음. II기: I기 또는 III기로 분류되지 않음. III기: β2M ≥5.5mg/L 및 LDH 상승 또는 세포유전학 고위험 [t(4,14), t(14,16) 및/또는 del(17p)].

[0034] 골수종 단백질은 비정상적인 단클론 증식성 형질 세포에 의해 과도하게 생산되는, 비정상적인 항체(면역글로불린) 또는 (보다 자주) 이의 단편, 예컨대 면역글로불린 경쇄(또는 중쇄)이다. 이러한 단백질에 대한 다른 용어는 M 단백질, M-구성요소, M-스파이크, 스파이크 단백질, 단클론 단백질 또는 파라단백질을 포함한다. 골수종 단백질의 이러한 증식은 면역 기능 손상, 비정상적으로 높은 혈액 점도(혈액의 "농축도") 및 신장 손상을 포함하여 신체에 여러 가지 해로운 영향을 갖는다.

[0035] 골수종은 형질 세포의 악성종양이다. 형질 세포는 각각 중쇄와 경쇄 쌍으로 이루어진 면역글로불린을 생산한다. MM의 경우, 악성(rogue) 형질 세포인 악성 클론이 통제되지 않은 방식으로 번식하여 원래 세포가 생산하기 위해 생성된 특이적인 항체가 과잉 생산되게 되어 정규 분포에 "스파이크"가 나타나는데, 이를 M 스파이크(또는 단클론 스파이크)라고 한다. 소변 또는 혈액 내 파라단백질의 검출은 MM 내 및 MM의 전구체인 의미불명 단클론 감마병증(MGUS)과 가장 흔히 연관된다. 혈액 내 과잉은 파라단백혈증으로 공지되어 있다. 일반적인 면역글로불린 항체와 달리 파라단백질은 감염과 싸울 수 없다.

[0036] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체의 순환에서 미스폴딩된 전구체 단백질에 결합함으로써 MM을 치료하고/하거나 아밀로이드 형성을 억제하는 방법으로서 서열번호: 1에 기재된 바와 같은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 2에 기재된 바와 같은 경쇄 가변 도메인(VL); 및 다라투무맙을 갖는 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하며 이로써 대상체의 다발성 골수종을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용의 항체는 경쇄 원섬유의 N-말단 부분, 순환에서 미스폴딩된 전구체 단백질 또는 아밀로이드 침착물에 결합한다. 이론에 얽매이지 않고, 항체는 Fc 매개 효과기 기능을 활성화하고 대식세포 식세포작용을 통해 FcR 매개 옵소닌화를 촉진하여 골수종 세포를 파괴하는 것으로 생각된다. 다라투무맙은 다발성 골수종 세포에서 과발현되는 CD38에 대해 지향되는 IgG1k 단클론 항체이다. 다라투무맙은 형질 세포 표면의 CD38에 결합하고 CDC(보체 방어 세포 독성), ADCC(항체 의존성 세포 독성) 및 ADCP(항체 의존성 세포 식균작용)를 포함한 여러 메커니즘을 통해 세포사멸을 유발한다(Phipps, C. 외, *Ther Adv. Hematol.*, 6:120-7, 2015). 대식세포와 보체를 모두 활성화하는 항체와 다라투무맙의 보완적 메커니즘을 기반으로, MM을 치료하기 위해 조합 사용하면 시너지 효과가 예상된다.

[0037] 항체는 네 개의 폴리펩티드, 즉 중쇄(H) 폴리펩티드의 동일한 복사본 2개 및 경쇄(L) 폴리펩티드의 복사본 2개로 이루어진다. 중쇄에는 IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE의 다섯 가지 유형이 있으며 두 개의 가능한 경쇄, 즉 카파(κ) 및 람다(λ)가 있다. 각각의 중쇄는 하나의 N-말단 가변(V_H) 영역과 세 개의 C-말단 불변(CH1, CH2 및 CH3) 영역을 함유하고, 각 경쇄는 하나의 N-말단 가변(V_L 또는 V_K, 또는 V_λ 또는 V_κ) 영역 및 하나의 C-말단 불변(CL) 영역을 함유한다. 항체 내 경쇄 및 중쇄의 각 가변 도메인은 상보성 결정 영역("CDR") 또는 초가변 영역이라고 불리는 세 개의 세그먼트도 포함한다. 경쇄 내 각 CDR은 인접한 중쇄 내 상응하는 CDR과 함께 항체의 항원-결합 부위를 형성한다. 각 쌍의 경쇄 및 중쇄의 가변 영역은 항체의 항원 결합 부위를 형성하는 반면, 불변 영역은 구조적 지지를 제공하고 항원 결합에 의해 개시되는 면역 반응을 조절한다.

[0038] 본원에 기술된 항체는 하기 표 1 및 도 1a에 나타난 바와 같이 V_K 영역(서열번호: 2) 및 V_H 영역(서열번호: 1)을 갖는다. 중쇄 및 경쇄에 대한 CDR 서열은 표 2 및 도 1b에 제공되어 있다.

[0039] 표 1: 단클론 항체 가변 서열

[0040]

서열번호: 2	V_K 영역:
	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYFCFQTTYVPNTFGGGTKLEIK
서열번호: 1	V_H 영역:
	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLSSYGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGDG STNYHPNLMSRLSISKDISKSQVLFKLNSLQTDDTATYYCVTLDYWGQGTSVTVSS

[0041] 표 2: 단클론 항체 CDR 서열

[0042]

서열번호: 3	CDRL1
	SSQSLVHRNGNTYLHWY
서열번호: 4	CDRL2
	KVSNRF
서열번호: 5	CDRL3
	QTTYVP
서열번호: 6	CDRH1
	SYGVSWV
서열번호: 7	CDRH2
	PNLMSRLSISKD
서열번호: 8	CDRH3
	DYWGQG

[0043] V_H 및 V_K 영역을 암호화하는 유전자는 공지된 인간 항체 C_H 및 C_K 서열을 사용하여 클로닝되어 키메라 항체를 생산할 수 있다. 본 개시내용의 항체는 아밀로이드의 β-주름 시트 구성에 의해 발현되는 에피토프뿐만 아니라 경쇄 원섬유에도 결합하는 것으로 생각된다.

[0044] 개시된 항체는 임의 유형의 인간 불변 영역 및/또는 프레임워크 영역을 포함할 수 있다. 개시된 인간화 및 키메라 항체는 예를 들어 인간 IgG(IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 포함), IgA, IgE, IgF, IgH 또는 IgM의 불변 영역 및/또는 프레임워크 영역을 포함할 수 있다. 일 양태에서, 개시된 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함한다.

[0045] 예를 들어, 항체는 단백질분해효소인 파파인으로 절단될 수 있으며, 이로 인해 각 중쇄가 절단되어 3개의 개별 항체 단편이 생산된다. 경쇄 및 경쇄와 질량이 대략 동일한 중쇄 단편으로 이루어진 두 개의 동일한 단위를 Fab 단편(예를 들어, "항원 결합" 단편을 포함함)이라고 한다. 중쇄의 두 개의 동일한 세그먼트로 이루어진 세 번째 단위를 Fc 단편이라고 한다. Fc 단편은 전형적으로 항원-항체 결합에 관여하지 않지만 신체에서 항원을 제거하는 데 관여하는 이후 과정에서 중요하다. "Fv"는 완전한 항원 인식 및 항원 결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이 영역은 긴밀한 비공유 결합으로 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진다. 이러한 구성에서는 각 가변 도메인의 세 개의 CDR이 상호작용하여 VH-VL 이량체 표면에 항원 결합 부위를 정의한다. 여섯 개의 CDR은 집합적으로 항체에 항원 결합 특이성을 부여한다. 그러나 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 세 개의 CDR만 포함하는 Fv의 절반)조차도 비록 전체 결합 부위보다 친화성은 낮지만 항원을 인식하고 결합하는 능력을 가지고 있다. "단일 쇄 Fv" 또는 "sFv" 항체 단편은 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하며, 여기서 이들 도메인은 단일 폴리펩티드 쇄에 존재한다. Fv 폴리펩티드는 sFv가 항원 결합을 위해 원하는 구조를 형성할 수 있게 하는 VH 도메인과 VL 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 추가로 포함할 수 있다. sFv에 대한 검토는 Plückthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315(1994)를 참고한다.

[0046] 일부 양태에서, 개시된 항체는 항체가 아밀로이드 원섬유(예를 들어, 카파 및/또는 람다 경쇄 원섬유) 또는 미스폴딩된 전구체 단백질에 결합하는 능력을 유지하는 한 하나 이상의 치환, 삽입 또는 결실을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 항체는, 항체가 아밀로이드 원섬유 또는 미스폴딩된 전구체 단백질에 결합하는 능력을 유지하는 한, 본원에 개시된 대응하는 중쇄 및 경쇄 서열에 비해 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100%의 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 양태에서, 본 개시내용의 항체는 항체가 아밀로이드 원섬유 또는 미스폴딩된 전구체 단백질에 결합하는 능력을 유지하는 한, 본원에 개시된 상응하는 CDR 서열과 비교하여 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100%의 동일성을 갖는 CDR을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 항체는 예를 들어 다양한 pH에서 차등적 항원 결합을 생산하도록 조작될 수 있다.

[0047] 본 개시된 항체는 M 단백질 또는 기타 골수종 파라단백질뿐만 아니라 원섬유 및 아밀로이드 침착물 또는 미스폴딩된 전구체 단백질에도 결합할 수 있다. 결합은 대식세포 식세포작용을 통해 형질 세포의 FcR 매개 옵소닌화를 유도한다.

[0048] 본 개시내용의 조성물 및 방법에 유용한 항체는 서열번호: 3 내지 8의 CDR 서열을 포함하는 단클론 항체일 수 있다. 이들 항체는 아밀로이드 원섬유의 β주름 시트 구성에 의해 제시된 에피토프에 결합한다. 일 양태에서, 본 개시내용의 항체는 미스폴딩된 카파 및 람다 경쇄에 결합한다. 본원에 사용된 바와 같이 "미스폴딩된 경쇄에 대한 결합"은 비정상적인 경쇄(카파 및 람다)를 인식하고 이에 결합하지만 (천연 및 전형적인 형태로) 동일한 정도로 적절하게 폴딩된 비응집된 경쇄 또는 유리 경쇄를 인식하지 않고 이에 결합하지 않는 항체의 결합 특이성을 지칭한다. 천연 경쇄 또는 그 단편은 일반적으로 단백질분해를 통해 분해되는 기능성 펩티드이다. 미스폴

딩되면 펩티드의 생리학적 구조 및 기능이 손실될 수 있으며; 형태 변화는 펩티드를 비-기능적이게 하고 더욱 안정하게 만들어 단백질분해를 통한 이의 분해를 방지한다. 축적된 미스폴딩된 경쇄는 서로 응집하여 아밀로이드 원섬유를 형성할 수 있으며, 그런 다음 서로 또는 추가로 미스폴딩된 경쇄와 추가로 응집될 수 있다. 아밀로이드 원섬유는 세포에 의해 분해되지 않고 세포 주변의 플라크에 축적되어 조직과 기관의 건강한 기능을 방해하는 섬유질 침착물이다. 아밀로이드 침착물은 전형적으로 주어진 환자에서 응집된 미스폴딩된 카파 경쇄 또는 미스폴딩된 람다 경쇄를 포함한다. 이러한 침착물은 일반적으로 카파 및 람다 경쇄를 모두 포함하지 않는다. 본 개시내용의 항체는 미스폴딩된 형태의 카파 및 람다 경쇄 둘 다를 인식하고, 생리학적 형태(적절히 폴딩된 경쇄)의 카파 또는 람다 쇄를 동일한 정도로 인식하지 않는다. 항체에 의해 인식되기 위해 응집체가 미스폴딩된 카파 및 람다 경쇄를 모두 포함할 필요는 없다.

[0049] 항체를 포함하는 조성물은 하나 이상의 등장화제를 포함할 수 있으며, 예를 들어, 조성물은 1, 2, 3 4개 이상의 등장화제를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 이상의 등장화제는 당, 만니톨 또는 소르비톨과 같은 폴리알콜, 또는 염화나트륨으로부터 선택된다. 조성물은 다양한 화학적 적용에서 조성물의 pH를 거의 일정한 값으로 유지하기 위한 완충제를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 완충제는 아세트산나트륨이다.

[0050] 항체 조성물은 또한 표면 장력 또는 계면 장력을 낮추기 위해 비이온성 계면활성제를 포함할 수 있다. 항체 조성물은 예를 들어 에톡실레이트, 지방 알코올 에톡실레이트(예를 들어, 좁은 범위의 에톡실레이트, 옥타에틸렌 글리콜 모노도데실 에테르 및 펜타 에틸렌 글리콜 모노도데실 에테르), 알킬페놀 에톡실레이트(노녹시놀 및 트리톤 X-100와 같은 APE 또는 APEO), 지방산 에톡실레이트, 특수 에톡실화 지방 에스테르 및 오일, 에톡실화 아민 및/또는 지방산 아미드(폴리에톡실화 탈로우 아민, 코카마이드 모노에탄올아민 및 코카마이드 디에탄올아민와 같음), 말단 차단 에톡실레이트(폴록사머와 같음), 폴리하이드록시 화합물의 지방산 에스테르, 글리세롤의 지방산 에스테르(글리세롤 모노스테아레이트 및 글리세롤 모노라우레이트와 같음), 소르비톨의 지방산 에스테르(스팬: 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노 스테아레이트 및 소르비탄 트리스테아레이트; 및 Tweens 또는 폴리소르베이트: Tween 20, Tween 40, Tween 60 및 Tween 80과 같음), 수크로스의 지방산 에스테르 및 알킬 폴리글루코시드(세실 글루코시드, 라우릴 글루코시드 및 옥틸 글루코시드와 같음)로부터 선택된 비이온성 계면활성제를 포함할 수 있다.

[0051] 일 양태에서, 항체 조성물은 본원에 기재된 항체, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 만니톨 및 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0052] 일 양태에서, 항체 조성물은 약 20 내지 40mg/mL의 항체를 포함한다. 또 다른 양태에서, 조성물은 약 15 내지 35 mM의 아세트산나트륨을 포함한다. 또 다른 양태에서, 조성물은 약 25 내지 75mM의 염화나트륨을 포함한다. 일 양태에서, 조성물은 약 0.5 내지 5%의 만니톨을 포함한다. 또 다른 양태에서, 항체 조성물은 약 0.001 내지 약 0.1% 폴리소르베이트 80을 포함한다. 또 다른 양태에서, 항체 조성물은 약 5 내지 6의 pH를 갖는다.

[0053] 일 실시양태에서, 항체 조성물은 약 30mg/mL의 항체; 약 25mM 아세트산나트륨; 약 50mM 염화나트륨; 약 1% 만니톨; 약 0.01 내지 0.05% 폴리소르베이트 80; 및 pH 약 5.5를 포함한다.

[0054] 일 양태에서, 예를 들어 항체 조성물은 30mg/mL의 항체, 약 25 mM 아세트산나트륨, 약 50 mM 염화나트륨, 약 1% 만니톨, 약 0.01 내지 0.05% 폴리소르베이트 80을 포함하고, 바이알 또는 앰플 내 pH는 약 5.5를 갖는다.

[0055] 또 다른 양태에서, 항체는 천연 분획, 환원된 분획, 및 이종 전하를 갖는 글리코실화 또는 탈글리코실화된 분획을 포함하는 항체 분자의 혼합물이다. 항체 분자의 혼합물은 천연 구조(천연 분획을 정의), 환원된 구조(환원된 분획을 정의), 및 글리코실화된 또는 탈글리코실화된 구조(가변적으로 글리코실화된 또는 탈글리코실화된 분획을 정의)를 갖는 것들을 포함할 수 있으며, 이들 중 어느 것은 이종 전하를 갖는다.

[0056] 화학적 및 효소적 세포내 및 세포외 메커니즘에 의해 유도된 번역 후 변형(PTM)은 재조합 항체의 미세 이종성과 전하 이종성에 영향을 미칠 수 있으며 이에 따라 안정성, 용해도, 효능, 안전성, 약력학 및 약동학과 같은 중요한 품질 속성에 영향을 미칠 수 있다. 재조합 세포주, 배양 배지 및 공정 설정도 이러한 품질 특성에 영향을 미칠 수 있다. 표면 전하 변이체의 분포는 항체의 이종성을 측정하는 중요한 척도이기도 하다.

[0057] 단백질의 전하 변이는 변형 유형에 따라 다르며; 일부 PTM은 단백질의 순 전하를 직접 변형하는 반면 기타 PTM은 구조 변화 및 국소 전하 분포의 변이를 유도한다. 생성물의 주요 분획보다 등전점(pI)이 낮은 전하 종은 산성 변이체로 정의되며 시알릴화, 아스파라긴 및 글루타민의 탈아미드화, 당화 및 기타 메커니즘에 의해 생성된다. 예를 들어, 당화는 가장 일반적으로 포도당인 환원당 분자가 반응성 아미노기에 공유 결합되는 비효소 반응이다. 염기성 변이체는 주요 분획보다 pI이 보다 높은 종으로 정의되며 중쇄의 불완전한 C-말단 라이신 클리핑

과 단편화 및 응집화에 의해 생성된다. 피로글루탐산을 형성하기 위한 N-말단 글루타민의 고리화는 N-말단 아민이 중성 아미드로 전환됨에 따른 항체의 양전하 손실의 또 다른 예이다. 탈아미드화는 비효소적으로 아스파라긴 잔기를 아스파르트산 및/또는 이소아스파르트산 잔기 및/또는 숙신이미드 중간체로 변형시켜 음전하를 나타내는 단백질의 통상적인 분해 경로이다. 일부 기타 PTM은 메티오닌 산화 또는 아스파르트산 이성질체화와 같은 단백질의 순 전하 변형 없이 국소 전하 분포에 영향을 미쳐 이소아스파르트산을 형성하기 위해 백본 단백질에 여분의 메틸기를 삽입하게 된다. 전하 프로파일의 변형은 잠재적으로 단백질의 구조와 생물학적 활성에 영향을 미칠 수 있다. 본 개시내용의 항체의 기능성에 영향을 미칠 수 있는 기타 PTM에는 푸코실화된 항체 및 만노실화된 항체 또는 이의 단편을 각각 생성할 수 있는 푸쿨로스 및 만노스가 포함된다.

[0058] 본 개시내용의 항체 조성물은 여러 형태로 존재할 수 있는 항체를 포함하며, 각각의 형태는 항체 조성물의 분획을 정의한다. 항체는 예를 들어 임의의 스트레스 부재 시의 항체의 주요 형태이고 주요 분획을 나타내는, 천연 형태로 존재할 수 있다. 항체는 또한 환원된 형태, 또는 환원되고 탈글리코실화된 형태로 존재할 수 있으며, 이는 각각 환원된 분획 및 환원되고 탈글리코실화된 분획을 나타낸다.

[0059] 일 양태에서, 천연 분획은 시알릴화된 종, 중성 종, 및/또는 갈락토실화된, 푸코실화된 및/또는 만노실화된 중성 종을 포함한다. 기타 글리코실화된 형태에는 푸코실화된 형태 및 비푸코실화된 형태, 및 고 만노스 형태가 포함될 수 있다. 무손상 항체는 이종이량체이고 두 개의 중쇄 분자를 함유하기 때문에 무손상 항체의 각 쇄의 글리코실화는 기타 중쇄의 글리코실화와 동일하거나 상이할 수 있다. 또 다른 양태에서, 환원된 분획은 당화된 라이신을 갖는 경쇄를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "당화된 라이신을 갖는 경쇄"라는 문구는 라이신의 다양한 당화 수준을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 라이신이 당화되지 않거나, 하나의 라이신, 일부 라이신, 또는 경쇄의 모든 라이신이 당화될 수 있다.

[0060] 단클론 항체의 표면 전하 분포를 분석하면 이러한 변형에 대한 종합적인 정보가 제공된다. 항체의 전하 이종성을 결정하기 위한 통상적인 분석 방법에는 모세관 등전점 집속(cIEF) 및 이온 교환 크로마토그래피(IEX)가 포함된다. 두 방법 모두 널리 사용되지만 염 구배 용출을 사용하는 IEX 방법이 표준으로 인정되어 일상적으로 사용된다. IEX의 주요 한계는 모든 항체에 맞게 조정해야 하는 염 완충 시스템이다. 그러나 pH 구배의 사용은 생성물에 독립적인 것으로 나타났으며 항체의 전하 이종성을 결정하기 위해 선형 pH 구배를 사용하는 양이온 교환 크로마토그래피(CEX) 방법도 사용될 수 있다. 이들 연구에서는 mAb 전하 변이체에 대한 상승된 온도 또는 알칼리성 pH에서의 강제 스트레스 분해의 영향을 보고한다. 이러한 스트레스로 관찰되는 분해는 주로 단백질의 탈아미드화 또는 산화 반응을 반영하는 산성 종의 증가로 이어진다. 전하 이종성은 모세관 존 전기영동(CZE) 분리를 통해 측정할 수도 있다.

[0061] 일 양태에서, 항체는 무손상 항체, 하프머(halfmer) 단편, 불완전 항체 단편, 기타 단편 및/또는 이들의 응집체를 포함하는 혼합물이다. 일부 양태에서, 하프머는 한 개 또는 두 개의 중쇄(HC) 및 한 개의 경쇄(LC)를 포함하는 항체 분자이다. 다른 양태에서, 불완전 항체는 HC의 C-말단 영역이 결여된 항체이다. 일부 양태에서, 기타 단편은 HC 보유 C-말단 라이신을 포함한다. 다양한 양태에서, 항체 응집체 또는 항체 단편은 C-말단 라이신을 보유할 수도 있고 보유하지 않을 수도 있다.

[0062] “다라투무맙”은 MM 세포에서 과발현되는 CD38에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭하며, 이는 암세포를 직접 사멸시키는 동시에 면역계의 공격을 돕는 것으로 생각된다. 다라투무맙은 DARZALEX®라는 상표명으로 시판된다. 더 새로운 형태의 약물은 다라투무맙 및 히알루로니다아제(darzalex® faspro®)로 공지되어 있다. 본원에 사용된 바와 같이 "다라투무맙"에는 약물의 상업적 형태뿐만 아니라 다라투무맙 항체를 함유하는 기타 제형물이 포함된다.

[0063] 항체 및 다라투무맙 조성물은 정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 경구, 비강, 폐, 눈, 질 또는 직장 투여용으로 제형화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 및/또는 다라투무맙은 예컨대 용액, 현탁액, 에멀젼, 리포솜 제형물 등으로 정맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 투여용으로 제형화된다.

[0064] 다양한 투여 형태에 대한 약제학적으로 허용되는 담체는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 고형 제제용 부형제, 윤활제, 결합제 및 붕해제가 공지되어 있으며; 액체 제제용 용매, 가용화제, 현탁화제, 등장화제, 완충제 및 진정제가 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 보존제, 항산화제, 안정화제 등과 같은 하나 이상의 추가 구성요소를 포함한다.

[0065] 추가로, 개시된 약학적 조성물은 용액, 마이크로에멀젼, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 기타 정렬된 구조로 제형화될 수 있다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체

폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0066] 멸균 주사용 용액은 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 하나 또는 조합과 함께 적절한 용매에 필요한 양의 활성 화합물을 혼입한 후 멸균 정밀여과를 수행하여 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것 중 필요한 기타 성분을 함유하는 멸균 비히클에 활성 화합물을 혼입시켜 제조된다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 이전에 멸균 여과된 용액으로부터 활성 성분의 분말과 원하는 추가 성분을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조(freeze-drying)(동결건조(lyophilization))가 바람직한 제조 방법이다.

[0067] 본 개시내용에서, 본 개시내용의 항체 및 다라투무맙은 형질 세포, 특히 암성 골수종 세포의 세포사멸을 촉진하기 위해 MM을 앓고 있는 대상체(예를 들어, 인간 환자)에게 투여된다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 항체의 투여를 포함하는 치료 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 항체가 투여된다. 전형적인 투여 경로는 의학 분야의 당업자가 잘 이해하는 바와 같이 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하 또는 근육내)이다. 물론, 기타 투여 경로도 가능하다. 투여는 하기 논의된 바와 같이 단일 또는 다중 용량으로 단독으로 또는 추가 요법과 조합하여 이루어질 수 있다. 투여되는 항체의 양과 투약 빈도는 특정 환자에 대해 의사가 최적화할 수 있다.

[0068] 본 개시내용의 방법은 MM의 치료에 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 문구 "다발성 골수종의 치료"는 표준 기법에 의해 측정된 바와 같이 대상체에서 MM의 증상 또는 지표의 감소, MM의 진행 속도의 감소, 또는 MM 환자의 기관 기능 개선을 지칭하는 것을 의미한다.

[0069] MM의 치료는 일반적으로 본원에 기술된 요법의 "치료적 유효량"의 투여에 의존하며, 이는 예를 들어 MM의 증상을 감소, 개선 또는 제거하기 위해 요법이 투여되는 그러한 치료가 필요한 대상체에게 특정 약리학적 효과를 제공하는 다라투무맙 및 항체 용량 또는 혈장 농도를 각각 지칭한다. 비록 이러한 투여량이 당업자에 의해 치료적 유효량으로 간주되더라도, 약물의 치료적 유효량 또는 치료 수준이 본원에 기술된 병태/질환을 해결하는 데 항상 효과적인 것은 아니라는 것이 강조된다. 치료적 유효량은 투여 경로 및 투여량 형태, 대상체의 연령 및 체중, 및/또는 기타 요인 중에서 치료 개시 당시 MM의 유형 및 단계를 포함하는 대상체의 병태에 따라 달라질 수 있다.

[0070] 치료적 유효량은 대상체에서 "치료적 반응", 예를 들어 MM의 적어도 하나의 측정치의 개선을 유도하기에 충분한 용량 또는 양일 수 있다.

[0071] 본원에 사용된 용어 "개체", "환자" 또는 "대상체"는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 개별 유기체, 척추동물, 포유동물, 예를 들어, 소, 개, 고양이 또는 말 또는 본 개시내용의 요법이 투여되고 있는 인간을 지칭한다.

[0072] 본 개시내용의 요법은 현재 기술된 요법의 투여 전에 이전 받은 치료와 독립적으로 MM을 갖는 임의의 대상체에게 투여될 수 있다. 요법은 MM이 이전에 치료된 적이 있거나 치료된 적이 없는지에 관계없이 투여될 수 있다.

[0073] 일 양태에서, 대상체는 요법 투여 전에 MM으로 새로 진단된다. 다른 양태에서, 대상체는 요법을 투여하기 전에 이전에 MM 치료를 받은 적이 있다.

[0074] 용어 "~의 투여" 및/또는 "투여하는"은 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량으로 본 개시내용의 항체를 제공하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 투여 경로에는 피내, 피하, 정맥내, 복강 내, 동맥 내, 척수강 내, 피막 내, 안와 내, 심장 내, 피내, 경피, 경기관, 피하, 관절 내, 피막하, 거미막하, 척수 내 및 흉골 내, 경구, 설하 협측, 직장, 질, 비강 안구(nasal ocular) 투여뿐만 아니라 주입, 흡입 및 분무가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 일 양태에서, 항체는 정맥내(IV) 주입, 피하 주사 또는 근육내 주사에 의해 투여된다.

[0075] "주기"라는 용어는 하나 이상의 치료제 또는 약물의 투여 일정을 지칭하며, 하나 이상의 치료제 또는 약물이 대상체에게 투여되는 기간을 지칭한다. 주기에는 약물을 투여하는 날과 약물을 투여하지 않는 휴약 기간이 포함될 수 있다. 주기 길이는 다양할 수 있으며, 예를 들어 1주, 2주, 3주, 28일(또는 4주), 5주 또는 6주일 수 있다.

[0076] "조합 요법", "조합하여" 등의 문구는 반응을 증가시키기 위해 두 가지 이상의 약제(medication) 또는 치료를 동시에 사용하는 것을 의미한다. 조합 요법에서, 다라투무맙은 본 개시내용의 항체 또는 항체 조성물의 투여 전, 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다. 본 개시내용의 양태는 시클로포스파미드, 보르테조밉, 덱사메타손, 멜팔란, 레날리도마이드, 이사툭시맙, 베네토클락스, 줄기세포 이식 또는 이들의 조합과 같은 추가적인 형질 세포 지향 요법과의 조합에 관한 것이다.

[0077] 시클로포스파미드는 면역계를 억제하는 화학요법제이다. 시클로포스파미드는 ALDH 수준이 낮은 세포의 구아닌

N-7 위치에서 DNA 가닥 사이 및 내부에서 DNA 가교 형성을 유도할 수 있다. 가교된 DNA는 비가역적이며 세포 사멸을 유발한다. 시클로포스파미드는 특히 T 조절 세포($CD4^+CD25^+$T 세포)를 제거함으로써 적응성 면역요법에서 유익한 면역조절 효과를 유도한다.

[0078] 보르테조밉은 26S 프로테아좀의 촉매 부위에 높은 친화성과 특이성으로 결합하는 항암제다. 보르테조밉은 프로테아좀을 억제함으로써 세포사멸 촉진 인자의 분해를 방지하여 종양 세포에서 프로그래밍된 세포 사멸을 촉발한다.

[0079] 덱사메타손은 류마티스 문제, 다수의 피부 질환, 중증의 알레르기, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 크루프, 뇌 부종, 눈 수술 후 안구 통증, 결핵의 항생제와 함께 다양한 질환의 치료에 사용되는 코르티코스테로이드 약물이다.

[0080] CyBorD는 MM 치료에 일반적으로 사용되는 시클로포스파미드, 보르테조밉 및 덱사메타손의 조합이다.

[0081] 멜팔란은 MM, 난소암, 흑색종 및 아밀로이드증을 치료하는 데 사용되는 화학요법제이다. 경구 또는 정맥 투여되며 알킬화를 통해 DNA 뉴클레오티드 구아닌을 화학적으로 변경한다. 알킬화는 DNA 가닥 사이에 연결을 일으켜 DNA 합성 및 RNA 합성을 억제하고 분열하는 및 비분열 종양 세포 모두에서 세포독성을 유발한다. 멜팔란의 통상적인 부작용으로는 골수 억제가 포함되며, 이는 아밀로이드증 치료에 유익하다.

[0082] 레날리도마이드는 MM 및 골수이형성 증후군(MDS)을 치료하는 데 사용되며 적어도 하나의 기타 치료와 함께 투여될 수 있으며 일반적으로 덱사메타손과 함께 투여할 수 있다.

[0083] 이사툭시맙은 MM 치료에 사용되는 단클론 항체이다. 이사툭시맙은 조혈 및 MM 세포의 표면에 발현된 CD38에 선택적으로 결합하고, 이는 종양 세포의 세포사멸을 유도하고 보체 의존성 세포독성(CDC), 항체 의존성 세포 식균작용(ADCP), 및 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC)과 같은 면역 효과기 메커니즘을 활성화한다.

[0084] 베네토클락스는 항세포사멸 B세포 림프종-2(Bcl-2) 단백질을 차단하여 CLL 세포의 프로그래밍된 세포 사멸을 유도하는 BH3 유사체이다.

[0085] 본원에 사용된 바와 같이, "형질 세포 지향 요법"이라는 문구는 형질 세포(형질 B 세포 또는 항체 생산 세포)를 특이적으로 억제하는 데 사용될 수 있는 임의의 지향 또는 표적 요법을 지칭하는 것을 의미한다. 형질 세포 표적 요법에는 레날리도마이드, 보르테조밉, 덱사메타손, 프로테아좀 억제제 및 이들의 조합이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0086] 일 양태에서, 대상체는 현재 MM 치료를 받고 있거나 이전에 치료를 받은 적이 있다. 일부 양태에서, MM에 대한 치료는 화학요법, 코르티코스테로이드, 면역조절제, 프로테아좀 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소(HDCA) 억제제, 면역요법, 핵외 수송 억제제, 줄기세포 이식, 방사선 요법, 수술 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0087] 용어 "화학요법" 또는 "화학요법제"는 암을 치료하는데 사용되는 임의의 치료제를 지칭한다. 화학요법제는 세포 사멸 또는 증식 감소, 및 특히 암 세포 사멸을 초래하는 세포 경로와 관계없이 세포에 독성 효과를 갖는 임의의 물질 또는 제제를 포함할 수 있다. MM 치료에 사용할 수 있는 화학요법에는 멜팔란(MM, 난소암, 흑색종 및 아밀로이드증을 치료하는 데 사용되는 화학요법제), 빈크리스틴(온코빈), 시클로포스파미드(면역계를 억제하는 화학요법제인 Cytoxan), 에토포사이드(vp-16), 독소루비신(아드리아마이신), 리포솜 독소루비신(독실) 또는 벤다무스틴(트레안다)가 포함될 수 있다.

[0088] 코르티코스테로이드는 척추동물의 부신 피질에서 생산되는 스테로이드 호르몬의 일종이자 이러한 호르몬의 합성 유사체이다. 코르티코스테로이드의 두 가지 주요 부류인 글루코코르티코이드 및 미네랄코르티코이드는 스트레스 반응, 면역 반응, 및 염증 조절, 탄수화물 대사, 단백질 이화작용, 혈액 전해질 수준 및 거동을 포함한 광범위한 생리적 과정에 관여한다. 자연적으로 발생하는 일부 일반적인 스테로이드 호르몬으로는 코르티솔, 코르티코스테론, 코르티손이 있다. 코르티코스테로이드의 기타 실시예는 프레드니손, 프레드니솔론, 덱사메타손, 부데소니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티카손 푸로에이트, 플루니솔리드, 메틸프렌디손 및 히드로코르티손이 포함된다.

[0089] 덱사메타손 및 프레드니손과 같은 코르티코스테로이드는 다발성 골수종 치료의 중요한 부분이다. 이들은 단독으로 사용하거나 치료의 일부로 기타 약물과 조합될 수 있다. 코르티코스테로이드는 화학요법으로 인해 발생할 수 있는 메스꺼움과 구토를 줄이는 데 도움이 되기 위해 사용된다. 덱사메타손은 류마티스 문제, 다수의 피부

질환, 중증의 알레르기, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 크루프, 뇌 부종, 눈 수술 후 안구 통증을 포함하는 다양한 병태의 치료에 결핵의 항생제와 함께 사용되는 코르티코스테로이드 약물이다.

[0090] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "면역 조절물질(immune modulator)" 또는 "면역조절제(immunomodulating agent)"는 면역계를 조절하는 임의의 치료제를 지칭한다. 면역 조절물질의 예는 에이코사노이드, 사이토카인, 프로스타글란딘, 인터루킨, 케모카인, 체크포인트 조절자, TNF 상과 구성원, TNF 수용체 상과 구성원 및 인터페론을 포함한다. 면역 조절물질의 특이적 예는 PGI2, PGE2, PGF2, CCL14, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCL27, CXCL12, CXCL13, CXCL-8, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL10, IL1, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL11, IL12, IL13, IL15, IL17, IL17, INF-α, INF-β, INF-ε, INF-ɣ, INF-α, CTLA, CD20, PD1, PD1L1, PD1L2, ICOS, CD200, CD52, LTα, LTαβ, LIGHT, CD27L, 41BBL, FasL, Ox40L, April, TL1A, CD30L, TRAIL, RANKL, BAFF, TWEAK, CD40L, EDA1, EDA2, APP, NGF, TNFR1, TNFR2, LTβR, HVEM, CD27, 4-1BB, Fas, Ox40, AITR, DR3, CD30, TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRAIL-R3, TRAIL-R4, RANK, BAFFR, TACI, BCMA, Fn14, CD40, EDAR XEDAR, DR6, DcR3, NGFR-p75, TRAIL-R3, TRAIL-R4, RANK, BAFFR, TACI, BCMA, Fn14, CD40, EDAR XEDAR, DR6, DcR3, NGFR-p75 및 Taj를 포함한다. 면역 조절물질의 기타 예로는 토실리주맙(actemra®), CDP870(cimzia®), 에타너셉트(enbrel®), 아달리무맙(humira®), kineret®, 아바타셉트(orencia®), 인플릭시맙(remicade®), 리투지맙(rituxan®), 골리무맙(simponi®), avonex®, rebif®, recigen®, plegridy®, betaseron®, copaxone®, novatrone®, 나탈리주맙(tysabri®), 핑골리모드(gilenya®), 테리플루노마이드(aubagio®), BG12, tecfidera® 및 알렘투주맙(campath®, lemtrada®)을 포함한다.

[0091] 다발성 골수종 치료에 사용할 수 있는 면역조절제는 탈리도마이드, 레날리도마이드 및 포말리도마이드를 포함한다.

[0092] 탈리도마이드(thalomid®)는 수십 년 전에 진정제 및 임산부의 입덧 치료제로 처음 사용되었다. 선천적 결손을 유발하는 것으로 밝혀졌을 때 시장에서 퇴출되었지만 MM 치료제로 다시 출시되었다. 탈리도마이드의 부작용으로는 졸음, 피로, 중증 변비, 및 고통스러운 신경 손상(신경병증)을 포함한다. 신경병증은 중증일 수 있으며 약물을 중단한 후에도 사라지지 않을 수 있다. 또한 다리에서 시작하여 폐로 이동할 수 있는 중증의 혈전의 위험이 증가한다.

[0093] 레날리도마이드(revlimid®)는 탈리도마이드와 유사하다. 이는 MM을 치료하는 데 사용할 수 있다. 레날리도마이드의 가장 흔한 부작용은 혈소판 감소증(낮은 혈소판) 및 낮은 백혈구 수이다. 이는 또한 고통스러운 신경 손상을 일으킬 수도 있다. 혈전 위험은 탈리도마이드에서 나타나는 위험만큼 높지는 않지만 여전히 증가한다. 줄기세포 이식이나 초기 치료 후 골수종이 관해된 환자의 경우, 관해를 연장하기 위한 유지 요법으로 레날리도마이드가 주어질 수 있다.

[0094] 포말리도마이드(pomalyst®)도 탈리도마이드와 관련이 있으며 MM 치료에 사용된다. 일부 흔한 부작용으로는 낮은 적혈구 수(빈혈)와 낮은 백혈구 수를 포함한다. 신경 손상 위험은 기타 면역조절제만큼 중증이지는 않지만 혈전 위험 증가와도 관련이 있다.

[0095] 프로테아좀 억제제는 세포 내 효소 복합체(프로테아좀)가 세포 분열을 조절하는 데 중요한 단백질을 분해하는 것을 막는 방식으로 작용한다. 이들은 정상 세포보다 종양 세포에 보다 많은 영향을 미치는 것으로 보이지만 부작용이 없는 것은 아니다. 다발성 골수종 치료에 사용될 수 있는 프로테아좀 억제제는 보르테조밉, 카르필조밉, 및 익사조밉을 포함한다.

[0096] 보르테조밉(velcade®)은 이러한 유형의 약물 중 최초로 승인되었으며 MM 치료에 자주 사용된다. 신장 문제가 있는 골수종 환자를 치료하는 데 특히 도움이 될 수 있다. 줄기세포 이식이나 초기 치료 후 골수종이 관해된 환자의 경우, 관해를 연장하기 위한 유지 요법으로 보르테조밉이 주어질 수도 있다.

[0097] 카르필조밉(kyprolis®)은 효과가 없는 기타 약물로 이미 치료를 받은 환자의 MM 치료에 사용할 수 있는 신규 프로테아좀 억제제이다. 주입 중 알레르기 반응과 같은 문제를 예방하기 위해 스테로이드 약물인 덱사메타손이 제1 주기의 각 투여 전에 주어지는 경우가 많다.

[0098] 익사조밉(ninlaro®)은 프로테아좀 억제제로, 전형적으로 삼 주 동안 일주일에 한 번 캡슐로 경구 복용한 후 일주일 동안 휴약한다. 이 약물은 일반적으로 다른 약물을 시도한 후에 투여된다.

[0099] 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC) 억제제는 세포 내부에서 활성화되거나 작동되는 유전자에 영향을 줄 수 있는 약물군이다. 그들은 히스톤이라고 불리는 염색체 내 단백질과 상호작용함으로써 이를 수행한다. MM 치료에 사용될 수 있는 HDAC 억제제는 파노비노스타트를 포함한다. 파노비노스타트(farydak®)는 이미 보르테조밉과 면역조절

제로 치료받은 환자를 치료하는 데 사용할 수 있는 HDAC 억제제이다. 이는 캡슐 형태로, 전형적으로 2주 동안 일주일에 3회 복용하고 일주일 동안 휴약한다. 그런 다음 이 주기가 반복된다.

[0100] "면역요법"이라는 용어는 면역계 또는 면역 반응의 조절을 포함하는 모든 유형의 요법을 지칭한다. 면역계 조절은 면역계를 유도, 자극 또는 강화하는 것뿐만 아니라 면역계를 감소, 억제 또는 저해하는 것도 포함된다. 면역요법은 능동적이거나 수동적일 수 있다. 수동 면역요법은 제거하려는 표적에 대한 단클론 항체의 투여에 의존한다. 예를 들어, 종양 표적 단클론 항체는 암 치료에 대한 임상적 효능을 입증했다. 능동 면역요법은 세포면역을 유도하고 표적 제제에 대한 면역기억을 확립하는 것을 목표로 한다. 능동 면역요법은 예방접종 및 면역 조절물질을 포함하지만 이에 국한되지 않는다. MM 치료에 사용할 수 있는 면역요법은 항-CD38 항체 및 항-SLAMF7 항체와 같은 단클론 항체와 항체-약물 접합체를 포함한다.

[0101] 이사툭시맙(sarclisa®)은 골수종 세포 상의 CD38 단백질에 부착되는 또 다른 단클론 항체이다. 이는 암세포를 직접 사멸시키고 면역계가 암세포를 공격하도록 돕는 것으로 생각된다. 이 약물은 전형적으로 적어도 두 가지의 기타 치료법을 시도한 후에 다른 유형의 골수종 약물과 함께 사용된다.

[0102] 엘로투주맙(empliciti®)은 골수종 세포에서 발견되는 SLAMF7 단백질에 부착되는 단클론 항체이다. 이는 면역계가 암세포를 공격하는 데 도움이 되는 것으로 생각된다. 이 약물은 골수종에 대해 이미 다른 치료를 받은 환자에게 주로 사용된다.

[0103] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "항체-약물 접합체"는 화학요법 약물에 연관된 단클론 항체를 지칭한다. MM 치료용 항체-약물 접합체는 골수종 세포 상의 BCMA 단백질을 표적화하는 항체와 화학요법제를 포함한다. 벨란타맙 마포도틴-blmf(blenrep®)는 주로 골수종에 대해 이미 적어도 네 개의 기타 치료(프로테아좀 억제제, 면역조절 약물 및 CD38에 대한 단클론 항체 포함)를 받은 사람들의 골수종 치료에 단독으로 사용할 수 있는 항체-약물 접합체이다.

[0104] "핵외 수송 억제제" 또는 "핵외 수송의 선택적 억제제"(SINE)는 세포핵에서 세포질로의 수송에 관여하는 단백질인 엑스포틴 1(XPO1 또는 CRM1)을 차단하는 약물이다. 이러한 억제는 세포주기 정지와 세포사멸(apoptosis)에 의한 세포 사멸(cell death)을 유발하며, SINE 화합물은 항암제로 관심을 끌고 있다. 셀리넥소(Xpovio®)는 최후의 수단인 약물로서 MM 치료용으로 승인되었다. 일반적으로 덱사메타손과 함께 사용된다.

[0105] 본원에서 "줄기세포 이식" 또는 "골수 이식"은 고용량 화학요법을 이용하여 환자의 골수 내 모든 세포(골수종 세포 등의 암세포 포함)를 고갈시키고, 새롭고 건강한 혈액 형성 줄기세포를 이식하는 것을 지칭한다. 줄기세포 이식은 통상적으로 MM 치료에 사용된다. 이식은 이식 전 환자의 골수나 말초혈액에서 제거한 환자 자신의 줄기세포를 사용하는 자가 이식이거나; 환자의 세포 유형과 일치하는 (예를 들어, 형제나 자매 등 환자와 가까운 친척과 같은) 기증자의 혈액 형성 줄기 세포를 사용하는 동종이형이다. 줄기세포 이식은 MM 환자의 표준 치료이다. 자가 이식으로 인해 골수종이 한동안(심지어 몇 년) 사라질 수 있지만 암이 치료되지는 않으며 골수종이 재발하는 경우가 많다.

[0106] 방사선은 화학요법 및/또는 기타 약물에 반응하지 않고 통증을 유발하거나 거의 골절될 수 있는 골수종으로 손상된 뼈 부위를 치료하는 데 사용될 수 있다. 이는 또한 고립성 형질세포종에 대한 가장 통상적인 치료법이기도 하다.

[0107] 수술은 때때로 단일 형질세포종을 제거하는 데 사용되지만 MM 치료에는 거의 사용되지 않는다. 척수 압박으로 인해 마비, 중증의 근육 약화, 또는 무감각이 발생하는 경우 응급 수술이 필요할 수 있다. 금속 막대나 금속판을 부착하는 수술은 약해진 뼈를 지탱하는 데 도움이 될 수 있으며 골절을 예방하거나 치료하는 데 필요할 수 있다.

[0108] MM의 치료를 위해 사용될 수 있는 본원에 기술된 모든 추가 치료는 단독으로 또는 다양한 조합으로 사용될 수 있다. 이들 조합 중에서 하기 조합이 MM 치료에 종종 사용된다:

[0109] - 레날리도마이드(또는 포말리도마이드 또는 탈리도마이드) 및 덱사메타손;

[0110] - 카르필조밉(또는 익사조밉 또는 보르테조밉), 레날리도마이드 및 덱사메타손;

[0111] - 보르테조밉(또는 카르필조밉), 시클로포스파미드 및 덱사메타손;

[0112] - 엘로투주맙(또는 다라투무맙), 레날리도마이드 및 덱사메타손;

[0113] - 보르테조밉, 리포솜 독소루비신 및 덱사메타손;

[0114] - 파노비노스타트, 보르테조밉 및 덱사메타손;

[0115] - 엘로투주맙, 보르테조밉 및 덱사메타손;

[0116] - 탈리도마이드 또는 보르테조밉과 함께 또는 없이 멜팔란 및 프레드니손(MP);

[0117] - 빈크리스틴, 독소루비신(아드리아마이신) 및 덱사메타손(VAD라고 함);

[0118] - 덱사메타손, 시클로포스파미드, 에토포시드 및 시스플라틴(DCEP라고 함);

[0119] - 덱사메타손, 탈리도마이드, 시스플라틴, 독소루비신, 시클로포스파미드, 및 에토포시드(DT-PACE라고 함), 보르테조밉과 함께 또는 없이;

[0120] - 셀리넥소르, 보르테조밉, 덱사메타손,

[0121] - 이데카바겐 비클루셀, B-세포 성숙 항원-지향 키메라 항원 수용체(CAR) T세포 요법.

[0122] 약물 요법의 선택과 용량은 암의 단계, 환자의 연령, 신장 기능, 환자의 허약 정도 등 다양한 요인에 따라 달라진다. 줄기 세포 이식을 계획하는 경우 대부분의 의사는 골수를 손상시킬 수 있는 멜팔란과 같은 특정 약물의 사용을 피한다.

[0123] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 MM 및 또 다른 형질 세포 장애 둘 다를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 서열번호: 1에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 2에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 가지며 경쇄에 결합하는 항체 및 다라투무맙을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0124] 형질 세포 장애는 B 세포 단일 클론의 불균형한 증식과 혈청, 소변 또는 둘 모두에 구조적으로 및 전기영동적으로 균질한(단클론) 면역글로불린이나 폴리펩티드 하위 단위가 존재하는 것을 특징으로 하는 병인이 공지되지 않은 다양한 장애군이다. 골수에서 발달한 후 미분화된 B 세포는 일반적으로 림프절, 비장 및 장(예를 들어, 파이어 판(Peyer patches))과 같은 말초 림프 조직으로 들어가 성숙한 세포로 분화하기 시작하며, 각각은 제한된 수의 항원에 반응할 수 있다. 적절한 항원을 만난 후 일부 B 세포는 형질 세포로의 증식을 거친다. 각 형질 세포주는 두 개의 동일한 중쇄(감마[γ], 뮤[μ], 알파[α], 델타[δ] 또는 엡실론[ε])와 두 개의 동일한 경쇄(카파[κ] 또는 람다[λ])로 이루어진 하나의 특이적 면역글로불린 항체를 합성하는 데 전념한다. 일반적으로 약간 과잉의 경쇄가 생산되며 소량의 유리 다클론 경쇄(≤40mg/24시간)가 소변으로 배출되는 것은 정상이다. 형질 세포 장애는 원인이 공지되어 있지 않으며 하나의 클론이 불균형적으로 증식하는 것이 특징이다. 그 결과 중쇄와 경쇄 모두로 이루어지거나 한 가지 유형의 쇄로만 이루어질 수 있는 생성물인 단클론 면역글로불린 단백질(M 단백질)의 혈청 수준이 상응하게 증가한다.

[0125] 형질 세포 장애는 두 가지 범주로 분류될 수 있다: (1) 의미불명 단클론 감마병증으로서, 일반적으로 무증상이고 단클론 B 또는 형질 세포와 관련되며 만성 염증 및 감염 병태(만성 담낭염, 골수염, 신우신염, 류마티스 관절염 및 결핵 포함), 또는 기타 장애(가족성 고콜레스테롤혈증, 고셔병, 카포시 육종, 점액수종 태선, 간 장애, 중증근육무력증, 악성 빈혈 및 갑상선 기능항진증 포함)과 관련됨; 및 (2) (a) 무증상 MM, (b) 면역글로불린 및/또는 경쇄 생산과 관련된 증상이 있고 활동성인 MM, (c) 단클론 경쇄(비유전) 연관 또는 중쇄(IgG, IgA, IgM 또는 IgD 중쇄 질환) 연관 원발성 전신 아밀로이드증 (d) 단클론 단백질 생산과 연관된 B세포 림프종과 같이 무증상일 수 있는 악성 형질 세포 장애.

[0126] 가장 흔한 형질 세포 질환은 의미불명 단클론 감마병증(MGUS, 무증상 MM과 함께 기관 손상이 매우 제한되어 있기 때문에 환자가 아직 아프지 않은 형질 세포 질환), MM 및 전신 AL 아밀로이드증을 포함한다. 형질 세포 증식 및 M 단백질 생산은 (1) 악성 형질 세포에서 분비되는 고칼슘혈증 또는 독성 경쇄로 인한 및 일부 M 단백질이 자기 항원에 대한 항체 활성을 나타냄으로 인한 기관, 특히 신장 손상; (2) 기타 면역글로불린 생산 감소로 인한 면역력 저하; (3) 혈소판을 코팅하고 응고 인자를 비활성화하며 혈액 점도를 증가시키는 M 단백질의 능력으로 인한 출혈 경향; (4) M 단백질 및 또는 경쇄가 기관(가장 통상적으로 심장, 신장 및 간) 내에 원섬유 침착물을 형성하는 능력으로 인한 아밀로이드증; 및 (5) 골기질 및/또는 골수 내 단클론 형질 세포에 의한 파골세포의 과잉 활성화로 인한 골다공증, 고칼슘혈증, 빈혈 또는 범혈구감소증을 포함하는 질환의 다양한 증상과 연관된다.

[0127] 염증성 질환이나 장기 투석과 같은 외부 요인에 의해 발생하는 유전성 및 산발성 형태를 포함하여 많은 상이한 유형의 아밀로이드증 질환 및 장애가 있다. 일반적으로 아밀로이드증은 미스폴딩된 경쇄 단백질 단편의 축적 및

응집으로 인해 발생한다. 아밀로이드증은 다양한 사람의 상이한 기관에 영향을 미칠 수 있으며 상이한 유형의 아밀로이드가 있다. 아밀로이드증은 흔히 심장, 신장, 간, 비장, 신경계 및 소화관에 영향을 미친다. 중증인 아밀로이드증은 생명을 위협하는 기관 부전으로 이어질 수 있다. 많은 유형이 다수의 기관에 영향을 미치는 반면, 다른 유형은 신체의 한 부분에만 영향을 미친다. 아밀로이드증의 징후 및 증상은 발목과 다리의 부기; 중증의 피로와 쇠약; 호흡 곤란; 손이나 발의 무감각, 따끔거림 또는 통증, 특히 손목 통증(수근관 증후군) 설사, 피가 동반될 수도 있음, 또는 변비; 의도하지 않은 유의한 체중 감소; 확대된 혀; 두꺼워지거나 쉽게 멍이 드는 것과 같은 피부 변화, 눈 주위의 자줏빛 반점; 불규칙한 심장 박동; 또는 삼키는 데 어려움을 포함하나 이에 국한되지 않는다.

[0128] 추가 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 AL 아밀로이드증 원섬유 및/또는 아밀로이드 단백질 전구체 침착을 식별하는 것을 포함하는 항-아밀로이드증 치료를 위한 후보로서 MM을 갖는 대상체를 식별하는 방법을 제공하며, 여기서 AL 아밀로이드증 원섬유 및/또는 또는 대상체에서의 아밀로이드 단백질 전구체 침착의 확인은 대상체가 요법에 반응할 가능성을 나타내며, 여기서 요법은 서열번호: 1에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 2에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖고 경쇄에 결합하는 항체 및 다라투무맙을 포함하며 이로써 대상체를 항아밀로이드증 치료의 후보로 식별한다.

[0129] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체에서 AL 아밀로이드증 원섬유 및/또는 아밀로이드 단백질 전구체 침착을 확인하는 것은 대상체에게 당업계에 공지된 아밀로이드증의 임의의 진단 방법을 적용시키는 것을 포함할 수 있다. 아밀로이드증은 실험실 테스트, 생검 및/또는 영상 테스트를 사용하여 대상체에서 검출할 수 있다.

[0130] 실험실 검사에는 아밀로이드증을 나타낼 수 있는 비정상적인 단백질을 검출하기 위한 혈액 및 소변 분석이 포함될 수 있다. 징후와 증상에 따라 갑상선 및 간 기능 검사가 필요할 수도 있다. 혈액 및 소변 검사는 어떤 기관이 관련되어 있고 얼마나 손상되었는지 발견하는 데 도움이 될 수도 있다. 예를 들어, 소변 검체의 단백질 수준을 확인하기 위한 24시간 소변 수집은 소변 내 단백질 과잉을 나타낼 수 있으며, 이는 신장 침습을 나타낼 수 있다. 혈액 검사는 또한 혈액 내 비정상적인 항체(면역글로불린) 단백질의 존재 여부를 테스트하는 데(카파 및 람다 경쇄 수준을 평가하기 위해) 사용될 수 있다.

[0131] 조직 생검에는 아밀로이드 침착물의 증거를 찾기 위해 작은 조직 검체를 제거하는 과정이 포함된다. 모든 종류의 조직이나 기관 생검은 "콩고 레드 염색"으로 염색되고 분석되어 아밀로이드증 침착물을 검출할 수 있다. 덜 침습적인 생검에는 지방 패드 생검(복부의 피부 아래에서); 순측 타액선 생검(안쪽 입술); 및 피부 또는 골수가 포함된다. 골수 검사에는 골수 흡인물(일부 액체 골수 제거 포함)과 골수 생검(1 내지 2cm의 골수 조직 핵심을 한 조각으로 제거한 것 포함)이 포함될 수 있다. 이들 검체는 골수종 세포의 백분율을 결정하는 데 도움이 될 수 있다. 보다 침습적인 생검에는 기관 생검이 포함될 수 있으며, 일반적으로 아밀로이드증이 의심되는 경우 수행되지만 골수, 지방 패드, 입술 또는 피부 부위의 생검에서는 음성으로 나타난다. 증상을 나타내는 기관의 외과적 생검은 이후 간, 신장, 신경, 심장 또는 내장(위 또는 내장)에서 수행될 수 있다.

[0132] 영상 테스트에는 질병의 정도를 확립하는 데 사용할 수 있는 심장초음파검사 및 기타 영상 검사가 포함될 수 있다. 심장초음파를 사용하면 심장의 아밀로이드 침착물을 검출할 수 있으며, 동시에 아밀로이드의 크기와 모양, 아밀로이드가 미치는 영향의 위치와 정도를 확인할 수 있다. 기타 영상 촬영에는 MRI(자기공명영상), CMR(심장 자기공명용), 피로인산염 스캔(특이한 유형의 심근병증이 있는지 평가하는 데 사용되는 핵의학 테스트)이 포함될 수 있다. 대상체에게 주사된 방사성 추적자를 사용하는 핵의학 영상을 사용하여 특정 유형의 아밀로이드증으로 인한 조기 심장 손상을 확인할 수도 있다. 이는 또한 치료 결정의 지침이 될 수 있는 상이한 유형의 아밀로이드증을 구별하는 데 도움이 될 수 있다. 본원에 기술된 항체는 또한 태그부착된 항체를 생성하기 위해 ^{124}I와 같은 방사성 추적자와 결합될 때 영상화 목적으로 사용될 수 있다. 이러한 영상화 기법은 대상체에 침착된 아밀로이드 원섬유의 국소화 및 확장을 모두 제공할 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 표지된 항체는 아밀로이드 침착 질환이 의심되는 환자에서 아밀로이드 침착 질환의 존재를 검출하고 치료 효과를 결정하는데 사용될 수 있다.

[0133] 다양한 양태에서, 추가 요법이 대상체에게 추가로 투여된다.

[0134] 일부 양태에서, 추가 요법에는 시클로포스파미드, 보르테조밉, 덱사메타손, 멜팔란, 레날리도마이드, 이사툭시맙, 베네토클락스, 줄기 세포 이식 또는 이들의 조합이 포함된다.

[0135] 전술한 방법의 치료적 유효량 및 투약 레지멘은 당업자가 용이하게 이해할 수 있는 바와 같이 다양할 수 있다. 투여량 레지멘은 원하는 최적의 반응(예를 들어, 암성 세포 양의 감소)을 제공하도록 조정될 수 있다.

[0136] 일 양태에서, 항체는 적어도 2, 3 또는 4주 동안 매주 투여된다. 본 개시내용의 항체의 투여는 부하 용량으로 간주되며, 이는 대상체에게 투여되는 초기 용량이다. 예를 들어, 항체 부하 용량은 이후 유지 용량으로 이어질 수 있다.

[0137] 일 양태에서, 유지 용량의 항체가 그 이후에 대상체에게 추가로 투여된다.

[0138] 항체 유지 용량은 부하 용량 동안 따르는 레지멘과 유사한 레지멘으로 투여될 수 있거나, 유지 용량은 부하 용량 동안 따르는 레지멘과 비교하여 별개의 레지멘으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 항체 유지 용량은 부하 용량보다 덜 자주 투여될 수 있다.

[0139] 일부 양태에서, 항체 유지 용량은 매주 투여의 처음 2, 3, 4주 또는 그 후에 격주, 3주마다 또는 매월 투여된다.

[0140] 다양한 기타 투여 레지멘이 본원에 기술된 방법에 적합할 수 있다. 예를 들어, 일부 양태에서 항체의 단일 용량이 투여될 수 있는 반면, 다른 양태에서는 시간이 지남에 따라 여러 분할 용량이 투여될 수 있거나 상황에 따라 후속 투약에서 용량이 비례적으로 감소 또는 증가될 수 있다. 예를 들어 개시된 항체는 피하, 정맥내 또는 근육내 주사에 의해 매주 1회 또는 2회 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 개시된 항체는 피하, 정맥내 또는 근육내 주사에 의해 매월 1회 또는 2회 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 개시된 항체는 피하, 정맥내 또는 근육내 주사에 의해 매년 1회 또는 2회 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 상황이나 환자의 병태에 따라 매주 1회, 격주 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 매월 1회, 격월에 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 5개월마다 1회, 6개월마다 1회, 7개월마다 1회, 8개월마다 1회, 9개월마다 1회, 10개월마다 1회, 11개월마다 1회, 매년 2회 또는 매년 1회 투여될 수 있다.

[0141] 일 양태에서, 다라투무맙은 적어도 제1 주기 또는 제2 주기 동안 매주 투여된다. 한 주기에는 약물을 투여하는 날과 약물을 투여하지 않는 휴약 기간이 포함될 수 있다. 주기 길이는 다양할 수 있으며 예를 들어 1주, 2주, 3주, 28일(또는 4주), 5주 또는 6주일 수 있다.

[0142] 본 개시내용의 다라투무맙의 투여는 부하 용량으로 간주되며, 이는 대상체에게 투여되는 초기 용량이다. 예를 들어 부하 용량이 이후에는 유지 용량으로 이어질 수 있다.

[0143] 다라투무맙 유지 용량은 부하 용량 동안 따르는 레지멘과 유사한 레지멘으로 투여될 수 있거나, 유지 용량은 부하 용량 동안 따르는 레지멘과 비교하여 별개의 레지멘으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 유지 용량은 부하 용량보다 덜 자주 투여될 수 있다.

[0144] 일부 양태에서, 다라투무맙 유지 용량은 제1 주기 또는 제2 주기 후에 격주, 3주마다, 4주마다 또는 매달 투여된다.

[0145] 다양한 다른 투여 레지멘이 본원에 기술된 방법에 적합할 수 있다. 예를 들어, 다라투무맙의 단일 용량이 투여될 수 있는 반면, 다른 양태에서는 시간이 지남에 따라 여러 분할 용량이 투여될 수 있거나 상황에 따라 후속 투약에서 용량이 비례적으로 감소되거나 증가될 수 있다. 예를 들어, 1차 다라투무맙 투여는 피하 주사, 정맥 주사 또는 근육 주사에 의해 2일에 걸쳐 분할 투여할 수 있다. 일부 양태에서, 다라투무맙은 피하, 정맥내 또는 근육내 주사에 의해 월 1회 또는 2회 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 다라투무맙은 피하, 정맥내 또는 근육내 주사에 의해 매년 1회 또는 2회 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 다라투무맙은 환자의 상황이나 병태에 따라 매주 1회, 격주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 매월 1회, 격월에 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 5개월마다 1회, 6개월마다 1회, 7개월마다 1회, 8개월마다 1회, 9개월마다 1회, 10개월마다 1회, 11개월마다 1회, 매년 2회 또는 매년 1회 투여될 수 있다.

[0146] 환자에게 투여되는 조합 요법의 치료적 유효량(단일 용량 또는 다중 용량으로 투여 여부 불문)은 환자의 암세포 양을 감소시키기에 충분해야 한다. 이러한 치료적 유효량은 환자의 증상 변화를 평가하거나 골수종 세포의 양, 형질세포종의 크기 및 수, 파라단백질 또는 M 단백질의 풍부도의 변화를 평가함으로써 결정될 수 있다.

[0147] 특정 대상체에 대한 유효 투여량은 성별, 체표면적(BSA), 체중 등과 같은 속성에 의해 영향을 받을 수 있다. 예를 들어, 키가 5피트 8인치이고 몸무게가 150 파운드이고 BSA가 1.8(Mosteller)인 남성의 경우 항체의 유효 용량은 약 1800mg일 수 있다. 예를 들어, 키가 5' 8"이고 몸무게가 235lbs이고 BSA 2.3(Mosteller)을 갖는 남성의 경우 항체의 유효 용량은 약 2300mg일 수 있다.

[0148] 예시적인 용량은 치료되는 개체의 몸집과 건강은 물론 치료되는 병태에 따라 달라질 수 있다. 일부 양태에서,

개시된 항체의 치료적 유효량은 약 250mg/m^2 내지 1375mg/m^2 또는 약 500mg/m^2 내지 1000mg/m^2일 수 있으나; 어떤 상황에서는 용량이 보다 높을 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 치료적 유효량은 약 1000, 약 975, 약 950, 약 925, 약 900, 약 875, 약 850, 약 825, 약 800, 약 775, 약 750, 약 725, 약 700, 약 675, 약 650, 약 625, 약 600, 약 575, 약 550, 약 525, 또는 약 500mg/m^2일 수 있다.

[0149] 일 양태에서, 항체 투여 용량은 약 500mg/m^2 내지 1,000mg/m^2이다. 많은 양태에서, 항체 투여 용량은 약 500mg/m^2, 약 750mg/m^2 및 약 1,000mg/m^2로부터 선택된다.

[0150] 유사하게, 일부 양태에서, 항체의 유효량은 약 2,200mg이나; 일부 상황에서는 용량이 보다 높거나 낮을 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료적 유효량은 약 50 내지 5000mg, 약 60 내지 약 4500mg, 약 70 내지 4000mg, 약 80 내지 3500mg, 약 90 내지 3000mg, 약 100 내지 2500mg, 약 150 내지 2000mg, 약 200 내지 1500mg, 약 250 내지 1000mg, 약 1400mg 내지 2300mg 또는 그 사이의 임의의 용량일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 치료적 유효량은 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 350, 약 400, 약 450, 약 500, 약 550, 약 600, 약 650, 약 700, 약 750, 약 800, 약 850, 약 900, 약 950, 약 1000, 약 1100, 약 1200, 약 1300, 약 1400, 약 1420, 약 1500, 약 1600, 약 1700, 약 1800, 약 1900, 약 2000, 약 2100, 약 2200, 약 2270, 약 2300, 약 2400, 약 2500, 약 2600, 약 2700, 약 2800, 약 2900, 약 3000, 약 3100, 약 3200, 약 3300, 약 3400, 약 3500, 약 3600, 약 3700, 약 3800, 약 3900, 약 4000, 약 4100, 약 4200, 약 4300, 약 4400, 약 4500, 약 4600, 약 4700, 약 4800, 약 4900, 약 5000mg 이상일 수 있다.

[0151] 일 양태에서, 약 1,000mg/m^2의 매주 용량의 항체를 투여하는 것은 약 2,750mg의 항체를 투여하는 것을 포함한다.

[0152] 일 양태에서, 약 500mg/m^2의 매주 용량을 투여하는 것은 약 1,375mg의 항체를 투여하는 것을 포함하고, 510mg/m^2는 약 1400mg의 항체를 투여하는 것을 포함하고, 약 750mg/m^2의 매주 용량을 투여하는 것은 약 2,065mg의 항체를 투여하는 것을 포함하고, 약 836mg/m^2의 항체는 약 2300mg의 항체를 투여하는 것을 포함한다. 다른 양태에서, 약 500mg/m^2의 항체 투여 용량은 약 1,000 내지 1,500mg의 항체를 투여하는 것을 포함하고, 약 750mg/m^2의 항체를 투여하는 것은 약 1,500 내지 2,500mg의 항체를 투여하는 것을 포함하고, 약 1,000mg/m^2의 항체는 약 2,500 내지 3,000mg의 항체를 투여하는 것을 포함한다. 특정 이론에 얽매이고 싶지는 않으나, mg/m^2 투여량의 대략 2.75배가 허용가능할 것으로 생각된다.

[0153] 유사하게, 일부 양태에서, 항체의 유효량은 약 25mg/kg 또는 약 18.75mg/kg이나; 일부 실시양태에서는 농도가 보다 높거나 낮을 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 1 내지 50mg/kg, 약 5 내지 40mg/kg, 약 6 내지 32mg/kg, 약 10 내지 30mg/kg, 또는 약 15 내지 25mg/kg 또는, 그 사이의 모든 값일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 유효량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50mg/kg 이상일 수 있다.

[0154] 일 양태에서, 약 1,000mg/m^2의 항체를 투여하는 것은 약 25mg/kg의 항체를 투여하는 것을 포함한다. 다른 양태에서, 약 500mg/m^2의 투여 용량은 약 12.5mg/kg의 항체를 포함하고, 약 750mg/m^2의 투여 용량은 약 18.75mg/kg의 항체를 포함한다. 다른 양태에서, 약 500mg/m^2의 항체 투여 용량은 약 10 내지 15mg/kg의 항체를 포함하고, 약 750mg/m^2의 주간 용량은 약 15 내지 20mg/kg의 항체를 포함하고, 약 1,000mg/m^2의 주간 항체 용량은 약 20 내지 30mg/kg의 항체를 포함한다.

[0155] 일 양태에서, 다라투무맙의 투여 용량은 약 10 내지 20mg/kg, 약 14 내지 18mg/kg, 또는 그 사이의 임의의 값이다. 유효 용량은 약 16mg/kg일 수 있다.

[0156] 다른 양태에서, 다라투무맙은 15mL당 1500mg 내지 2200mg의 다라투무맙, 15mL당 1600mg 내지 2000mg의 다라투무맙; 15mL당 1700mg 내지 1900mg의 다라투무맙의 제형물로 피하투여될 수 있다. 유효량은 15mL당 약 1800 다라투무맙일 수 있다.

[0157] 개시된 치료 방법은 상황에 따라 다른 공지된 치료 방법과 조합될 수도 있다. 따라서, 일부 양태에서, 개시된

요법은 다른 공지된 치료법 이전, 이후 또는 동시에 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 개시된 항체는 다른 치료 옵션이 실패한 후에만 투여되거나 질환이 계속 진행된 후에만 투여될 수 있다.

[0158] 상기 논의된 바와 같이, 개시된 요법은 추가 요법과 조합하여 투여될 수 있다. 일 양태에서, 항체는 추가 요법 이전, 동시에 또는 이후에 투여된다.

[0159] 다양한 양태에서, 개시된 요법은 추가 요법 전에 투여된다.

[0160] 본원에 기술된 방법은 본 개시내용의 항체 및 다라투무맙의 투여에 의존한다. 다양한 양태에서, 대상체에게 항체를 투여하는 것은 대상체에게 항체, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 만니톨 및 폴리소르베이트 80을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0161] 관심 질병을 치료하는 효능 외에도 치료적 약물은 그러한 질병의 치료와 관련되지 않은 부작용, 독성 또는 이상 사례를 포함할 수 있는 기타 사례과 연관될 수 있다. 예를 들어, 치료적 약물(들)은 용량의 증가가 관찰된 독성의 증가와 관련되어 치료적으로 유효한 용량의 사용을 제한하거나 금지할 수 있는 경우 용량 제한 독성과 연관될 수 있다.

[0162] 일부 요법은 치료 개시 이전에는 나타나지 않았거나 치료에 노출된 후 강도나 빈도가 악화되었던 치료 유발 이상 사례(TEAE)과 연관될 수 있다. 통상적인 TEAE에는 메스꺼움, 설사, 요로 감염, 통증, 현기증, 두통, 피로 및 불면증이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 본원에 사용된 "중증의 이상 사례"라는 용어는 사망을 일으키거나, 생명을 위협하거나, 환자의 입원 또는 기존 입원 기간의 연장을 필요로 하거나, 지속적이거나 유의한 손상 또는 장애를 일으키는 바람직하지 않은 의학적 사건을 의미한다.

[0163] 일 양태에서, 500mg/m^2, 750mg/m^2 및 1,000mg/m^2 투여 용량의 항체와 10 내지 20mg/kg 및 14 내지 18mg/kg 투여 용량의 다라투무맙은 약물 관련한 이상 사례를 유도하지 않는다.

[0164] 또 다른 양태에서, 500mg/m^2, 750mg/m^2 및 1,000mg/m^2 용량의 항체와 10 내지 20mg/kg 및 14 내지 18mg/kg의 다라투무맙 투여 용량은 용량 제한 독성을 유도하지 않는다.

[0165] 아밀로이드증을 치료하기 위한 요법의 효능은 또한 요법의 약동학 매개변수에 기반하여 측정될 수 있다.

[0166] 예를 들어, 항체 투여량의 효능은 λ-경쇄 원섬유 및/또는 κ-경쇄 원섬유의 응집체와 같은 표적에 결합하는 능력으로 측정될 수 있다. 다라투무맙 용량의 효능은 CD38과 같은 표적에 결합하는 능력으로 측정할 수 있다.

[0167] 요법 용량의 효능은 표적 수용체의 부위 점유로 측정될 수 있다. 표적 수용체의 부위 점유는 주어진 용량의 항체 및/또는 다라투무맙에 대해 어느 비율의 경쇄 원섬유 또는 형질 세포가 항체 또는 다라투무맙에 결합되어 분해 및 세포사멸을 위해 적극적으로 표적화하는지 나타낼 수 있다.

[0168] 본 발명의 요법 용량은 예를 들어 표적의 적어도 50% 점유를 유도하는데 충분할 수 있다. 항체는 대상체에서 아밀로이드 침착물 또는 경쇄 원섬유의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 점유를 유도할 수 있다.

[0169] 일 양태에서, 500mg/m^2, 750mg/m^2 및 1,000mg/m^2 투여 용량의 항체는 적어도 90%의 표적 수용체의 부위 점유를 달성한다.

[0170] 요법 용량의 효능은 투여 용량과 비교하여 대상체에서 측정된 바와 같은 농도로 측정될 수 있다.

[0171] 일 양태에서, 대상체에서의 요법의 농도는 투여 용량과 함께 증가한다.

[0172] 항체 용량의 효능은 대상체의 MM 세포를 효율적으로 파괴하는 능력으로 측정될 수 있다.

[0173] 하기 실시예는 본 개시내용을 예시하기 위해 제공된다. 그러나, 본 개시내용은 이들 실시예에 기재된 특정 조건 또는 세부사항으로 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 본원에 언급된 모든 인쇄된 간행물은 참고로 특별히 포함된다.

[0174] 하기에 기재된 것은 논의된 적용을 위해 고려되는 본 개시내용의 고 용량의 항체의 단독 또는 형질 세포 지향 요법과 조합 시 효능을 논의하는 실시예이다. 하기 실시예는 본 개시내용의 실시양태를 추가로 기술하기 위해 제공되지만, 본 개시내용의 범위를 제한하려는 의도는 아니다. 이는 사용될 수 있는 전형적인 것이지만, 당업자에게 공지된 다른 절차, 방법론 또는 기술이 대안적으로 사용될 수 있다.

[0175] 실시예

[0176] 실시예 1

[0177] 항체 생산 및 특성화

[0178] 개시내용의 항체는 항체의 아미노산 서열을 변경시키지 않고 번역 효율을 개선하고 전사 효율을 개선하기 위해 코돈 최적화된 DNA 서열을 암호화하는 플라스미드로 숙주 세포를 형질감염시킴으로써 생산되었다.

[0179] 세포를 높은 항체 역가 및 세포 밀도에 도달하는 조건에서 배양했다. 제조 공정은 세포 잔해/수확 가능성 및 항체 역가가 최적 균형에 도달할 때까지의 생물반응기 내 생산을 포함했다.

[0180] 얻은 항체는 이후 다양한 스트레스 조건 하에서 전하 이종성을 연구하여 특성화되었다.

[0181] 도 2에 예시된 바와 같이, 천연, 환원 및 환원+탈글리코실화된 분획에 대한 분석은 모든 분획이 복합 혼합물이었음을 보여주었다. 모든 천연 분획은 예상되는 글리코실화 변이체의 혼합물을 함유했다.

[0182] AV4 및 AV5 분획은 시알릴화된 종을 함유했다. 주 피크 및 BV1 분획은 보다 작은 중성 종(G0&G0F)에 대해 농축되었다. 또한 갈락토실화된 중성 종(G1F&G2F)에 대해 보다 많은 산성 분획이 농축되었고, 천연 AV5 분획은 하프머(HC/LC), 하나의 HC의 N 말단 절반이 결여된 항체 및 기타 미확인 단편에 대해 농축된 것으로 나타났다. 예상대로 천연 BV1 분획은 C-말단 라이신을 보유하는 HC에 대해 농축되었고; 감소된 AV3-5 LC 분획은 당화 라이신에 대해 농축되었다.

[0183] 도 2에 예시된 바와 같이, 항체 전하 이종성은 모세관 존 전기영동(CZE) 분리(도 2a), 모세관 등전점 집속(cIEF) 분리(도 2b) 및 양이온 교환 크로마토그래피(CEX, 도 2c)에 의해 평가되었다. 결과는 명백한 이종성이 주어진 방법의 결과물이 아니라는 것을 보여주었다.

[0184] 실시예 2

[0185] 항체의 예비 결과

[0186] 2상 약동학 분석

[0187] 예비 2상 약동학(PK) 데이터 분석의 목적은 (1) 500 내지 1000mg/m2의 PK 노출에서 용량 비례성을 평가하고; (2) 130 μg/mL의 목표 $C_{저점}$에 도달하기 위한 최저 용량/최소 용량 수를 평가하고; (3) 부분적인 2상 PK 데이터를 사용하여 3상 용량 및 레지멘 권장사항을 평가한다.

[0188] 표 3: 2상 연구와 1b상 연구의 비교

	1b 상	2 상
환자	이전에 치료를 받은 적이 있는 AL 아밀로이드증 환자	유사함
항체 재료	최적이 아님	신규 고생산성 세포주
		확장성을 위한 플랫폼 프로세스를 갖춘 신규 제조업체
		동물 성분 제거
		분석 및 동물 노출(PK) 평가를 통해 1 상 재료와 비교 가능
CyBorD	일부는 투여 전 화학 요법을 받음	CyBorD 추가됨: 3 상 투약에 사용되는 화학요법
PK 검정	비 검증된 연구 수준 KCAS 의 ELISA: LLOQ=0.5μg/ml	

[0189]

[0190] 본 개시내용의 항체의 개별 PK를 시간 경과에 따라 평가하고 1b상 연구의 데이터와 비교하였다. 도 3a 및 3b에 예시된 바와 같이, 2 상 연구에서는, 500, 750 및 1000mg/m^2 용량은 각각 용량 6, 4, 및 3에서 완전한 최고점(환자 혈류 내 항체의 최고 농도) 및 저점(투여 전 환자 혈류 내 최저 농도) 데이터를 나타냈고, PK 노출이 500에서 1000mg/m^2로 증가한 것으로 나타났다. 이는 농도는 더 낮고 변동성은 더 높았던 1b상 연구의 데이터와 대조된다.

[0191] 도 4a 및 4b에 추가로 나타난 바와 같이, 항체의 평균 PK에 대한 연구를 시간 경과에 따라 평가하고 1b상 연구의 데이터와 비교했다. 2상에서 500, 750 및 1000mg/m^2 용량은 각각 용량 6, 4 및 3에 대한 완전한 최고 및 저

점 데이터를 나타냈으며 500 내지 1000mg/m^2의 용량에서 PK 노출의 증가를 나타냈다. 이는 특히 2 내지 4회 투여 후 농도는 더 낮고 변동성은 더 높았던 1b상 연구의 데이터와 대조된다.

[0192] 용량 별 항체 피크 노출 $C_{최대}$(㎍/mL)에 대한 연구가 추가로 평가되었다. 표 4에 나타난 바와 같이, 전체적으로 500mg/m^2에서 최대 노출은 2상 연구와 1b상 연구 간에 유사했다. 용량 1 및 용량 4 후에 $C_{최대}$가 중복되었으며, 용량 3/용량 1 축적 비율은 약 1.43 내지 2배로 유사했다. 2상은 1b상과 비교하여 용량 2 및 용량 3 후에 $C_{최대}$가 대략 50% 보다 더 높았다.

[0193] 이 2상 연구에서는 변동성이 낮거나 중간 정도였다. 1000mg/m^2에서 마지막 3개 데이터 포인트는 변동성을 추가했다(보다 낮은 PK; 약간 더 중증의 질병 상태). 750mg/m^2에서 가장 높은 %CV는 데이터 포인트 1003-0005, 즉 다라투무맙으로 전환한 심장 Mayo 2 단계 대상체 때문이었다.

[0194] 표 4:

[0195]

$C_{최대}$	용량 1			용량 2			용량 3			용량 4			용량 5			용량 6		
	500mg	750mg	1000mg	500mg	750mg	1000mg	500mg	750mg	1000mg	500mg	750mg	1000mg	500mg	750mg	1000mg	500mg	750mg	1000mg
N	4	3	6	4	3	6	4	3	3	4	3	3	4	3	3	4	2	0
평균	126	255	244	194	387	363	253	387	468	244	514	633	263	510	613	262		
SD	16.7	136.5	92.8	9.8	153.3	140.5	14.3	147.0	81.7	102.3	212.1	105.3	98.1	200.5	96.0	62.5		
최소	113	154	134	182	210	210	236	220	374	138	283	533	184	302	517	192		
중앙값	120	200	267	196	472	339	254	444	505	245	559	624	231	526	613	258		
최대	150	410	367	204	479	586	267	497	524	349	700	743	405	702	709	340		
CV%	13%	54%	38%	5%	40%	39%	6%	38%	17%	42%	41%	17%	37%	39%	16%	24%		
기하평균	125.0	232.9	227.1	194.1	362.1	341.5	252.4	364.8	462.6	227.1	480.2	627.5	250.6	481.3	607.9	256.2		
기하 CV %	12.7%	54.1%	44.4%	5.1%	49.9%	39.8%	5.7%	46.4%	18.7%	46.9%	49.9%	16.7%	35.0%	44.9%	15.9%	24.4%		

[0196] **도 5**에 예시된 바와 같이, 항체 전신 노출은 0.5 내지 500mg/m^2의 용량 범위에 걸쳐 용량 비례보다 약간 높은 것으로 발견되었다(1b상 연구). 1b상 연구에서 250mg/m^2 및 500mg/m^2에 대한 평균 $T_{1/2}$은 각각 10일 및 16일이었고, QuantPharm을 사용한 모델은 T1/2가 24일에 보다 가까운 것을 나타냈다. $C_{최소}$는 3 개 숫자 미만의 평균인 130㎍/mL로 설정되었다. NTproBNP는 500mg/m^2에 대한 $C_{최소}$가 약 100㎍/mL(N=7pt) 감소했을 때 마지막 용량 1주 후(880 시간)에 증가하기 시작했다. 기타 바이오마커는 매우 가변적이었다.

[0197] 최고 결합 아밀로이드(시험관내)에 대한 최대 유효 농도의 절반(EC50)은 약 157㎍ug/mL였고, Michaelis-Menton EC 90(산정됨)은 약 36.5㎍/mL(95 CI 5-134㎍/mL)였다.

[0198] 1a/1b상 모델링 및 시뮬레이션에서는(분석 데이터 세트의 환자 중) 최소 예측 정상 상태 $C_{최소SS}$가 하기 수준인 250mg/m^2 QW, 750mg/m^2 Q2W 또는 1000mg/m^2 Q3W 투여 레지멘에 도달한 것으로 나타났다. Q4W 투약 시, 1000mg/m^2 용량이라도 노출이 가장 낮은 환자의 경우 $C_{최소SS}$에서 목표 점유율은 82.7%만을 달성했다.

[0199] 연구 항체 최소 노출 $C_{최소}$($C_{저점}$, ㎍/mL)는 용량 별로 평가되었다. **표 5**에 나타난 바와 같이, 전체적으로 500mg/m^2에서 저점 노출은 2상과 1b상 사이에 중첩되었으며, 2상에서는 보다 높은 경향이 있었다. 2상과 1b상 사이에 용량 3/용량 1 축적 비율은 2.3배 대 4.4배였다. 이 2상에서는 낮음 내지 중간 정도의 변동성이 관찰되었다.

[0200] 90% 수용체 점유도에 대한 최소 $C_{저점}$은 >130㎍/mL에서, 2번째 주간 용량 후 1000mg/m^2 미만; 3 번째 주간 용량 후 750mg/m^2 미만; 6번째 주간 용량 후 500mg/m^2 미만에서 달성되었다. 130㎍/mL 목표는 1a상/1b상 연구를 기반으로 했으며 신규 2상 데이터에 따라 변경될 가능성이 높을 수 있다.

[0201] 표 5:

[0202]

C 최소	용량 1			용량 2			용량 3			용량 4			용량 5			용량 6		
	500mg	750mg	1000mg	500mg	750mg	1000mg	500mg	750mg	1000mg	500mg	750mg	1000mg	500mg	750mg	1000mg	500mg	750mg	1000mg
N	4	3	6	4	3	3	4	3	3	4	3	3	4	2	0	4	2	0
평균	57	102	119	104	222	324	139	274	353	129	330	396	136		193			
SD	8.5	43.3	75.8	31.2	124.5	37.6	35.1	130.7	66.2	17.9	163.2	31.3	41.3		38.4			
최소	48	55	26	73	91	281	108	127	277	105	147	360	76		139			
중앙값	55	111	113	101	238	340	135	316	388	132	381	411	152		203			
최대	68	140	241	141	338	351	179	378	395	148	461	417	167		228			
CV%	15%	42%	64%	30%	56%	12%	25%	48%	19%	14%	49%	8%	30%		20%			
기하평균	56.0	94.8	95.9	100.5	193.8	322.5	135.7	247.5	348.8	128.3	295.6	395.1	130.4		189.8			
기하 CV %	14.7%	51.9%	92.7%	30.9%	77.0%	12.1%	25.7%	63.9%	20.2%	14.5%	67.4%	8.1%	38.0%		22.0%			

[0203] 연구 항체 AUC τ μg ×시/mL)는 용량별로 평가되었다. 표 6에 나타난 바와 같이, 전체적으로 500mg/m^2에서 누적 노출은 2상 연구와 1b상 연구 간에 유사했다. 용량 1 및 용량 4 이후 AUC τ 값이 중복되었다. 2상 연구에서 용량 3/용량 1 축적 비율은 1b상에서는 2배였던 것에 비해 3.3 내지 4배였다.

[0204] 이 2상 연구에서, 1b상 연구와 비교하여 용량 2 및 용량 3 이후 AUC τ가 대략 100% 보다 높았고, 변동성은 낮음 내지 중간 정도였다.

[0205] 표 6:

[0206]

AUCτ	용량 1			용량 2			용량 3			용량 4		
	500mg	750mg	1000mg	500mg	750mg	1000mg	500mg	750mg	1000mg	500mg	750mg	1000mg
N	4	3	6	4	3	3	4	3	3	4	3	2
평균	15240	29879	30335	25651	51159	67003	32082	55333	68947	62061	141780	
SD	1439	14672	12592	1508	22865	5049	4399	23269	12331	14232	60367	
최소	13773	17545	13430	24286	25133	62988	28302	29046	54721	48016	72328	
중앙값	14987	25986	34455	25260	60324	65350	31281	63660	75535	62622	171357	
최대	17212	46105	43881	27800	68019	72671	37462	73292	76585	74983	181655	
CV%	9%	49%	42%	6%	45%	8%	14%	42%	18%	23%	43%	
기하평균	15190.0	27598.5	27688.7	25618.8	46894.7	66878.4	31859.5	51365.2	68152.4	60818.7	131064.9	
기하 CV %	9%	52%	53%	6%	59%	7%	14%	53%	19%	24%	55%	

[0207] $C_{최대}$/용량에 대한 용량 비례성 평가가 평가되었다. 도 6 및 표 7에 예시된 바와 같이, 이 2상 연구에서 $C_{최대}$는 대략 500 내지 1000mg/m^2로 비례적으로 용량을 증가시켰다. 이는 특히 750mg/m^2에서 표적 매개 약물 배치(TMDD)의 포화를 나타냈던 용량 3 이후의 경우였다.

[0208] 표 7:

[0209]

회귀선	
용량(N)	m
1(4, 3, 6)	-0.00002
2(4, 3, 6)	-0.00005
3(4, 3, 3)	-0.00008
4(4, 3, 3)	0.00030
5(4, 3, 3)	0.00020

[0210] 또한, $C_{최소}$/용량에 대한 용량 비례성 평가가 평가되었다. 도 7 및 표 8에 예시된 바와 같이, 이 2상 연구에서 $C_{최소}$는 대략 500에서 1000mg/m^2 로 비례적으로 용량을 증가시켰다. 이는 특히 750mg/m^2에서 표적 매개 약물 배치

(TMDD)의 포화를 나타냈던 용량 1 이후의 경우였다.

[0211] 표 8:

[0212]

회귀선	
용량(N)	m
1(4, 3, 6)	-0.00004
2(4, 3, 3)	0.0002
3(4, 3, 3)	0.0002
4(4, 3, 3)	0.0003

[0213] 추가로, AUCτ/용량에 대한 용량 비례성 평가를 평가했다. 도 8 및 표 9에 예시된 바와 같이, AUCτ는 대략 750에서 1000mg/m^2까지 용량 비례적으로 증가했는데, 이는 750mg/m^2에서 표적 매개 약물 배치(TMDD)가 포화되었음을 나타낸다.

[0214] 표 9:

[0215]

회귀선	
용량(N)	m
1(4, 3, 6)	-0.00030
2(4, 3, 3)	0.03140
3(4, 3, 3)	0.00960

[0216] 결론적으로, 현재 기술된 항체의 PK 연구의 예비 데이터는 500 내지 1000mg/m^2의 연구 용량 범위에 걸쳐 용량이 증가함에 따라 PK 노출이 증가했다는 것과 TMDD는 500과 750mg/m^2 사이에서 PK 노출의 >용량-비례 증가와 750과 1000mg/m^2 사이에서 대략적인 용량-비례 증가로 이어졌다는 것을 나타내는 항체를 기술했다. 정보는 안전성 문제가 없는 최대 허용 용량을 고려하여 1000mg/m^2의 투여를 뒷받침했으며, 모든 대상체는 2 차 용량 이후 >원하는 $C_{최소}$에 도달했다(즉시, 완전 및 지속적인 목표 포화). 따라서 이 연구에서는 3상 임상시험 프로토콜에 정의된 P3D(3상 권장 용량)를 4 QW 부하 용량 후 2W 유지 용량; 용량 수준 1000 mg/m^2로 밝혔다.

[0217] 보다 높은 용량 수준에서 이 2상 내 PK 및 PD 데이터의 완전한 수집, 1상 및 2상 데이터를 통합한 PK/PD 모델의 업데이트는 3상 최적 투약 레지멘을 개선하는 데 사용될 것이며 신규 목표 $C_{저점}$을 설정할 수 있을 것이다.

[0218] PK, 시험 재료, 및 CyBorD(1b상 내 일부 환자는 연구 전에 화학요법으로 치료를 받음)의 존재 여부에 대한 BA 검정의 차이에 한계가 있었지만, 제1 용량(용량 1) 이후 항체 노출은 두 연구 사이에서 겹쳤으나, 2상 연구의 후속 용량 이후 약 30 내지 100% 보다 높았다.

[0219] 실시예 3

[0220] 항체 제형물 및 투여량

[0221] 항체 제형물:

[0222] 대상체에게 투여하기 위한 항체 제형물은 하기를 함유하는 것으로 정의되었다:

[0223] 30mg/mL 항체, 바이알당 10mL(= 300mg 항체),

[0224] 25mM 아세트산나트륨,

[0225] 50mM 염화나트륨,

[0226] 1% 만니톨, 및

[0227] 0.01 내지 0.05% 폴리소르베이트 80.

[0228] 제형물은 pH 5.5 로 유지되었다.

[0229] 용량 적용 범위 평가:

[0230] 집단 약동학 연구는 체표면적(BSA) 또는 체중과 상관관계가 없는 것으로 나타났다. BSA에 의한 최적 용량은 1000mg/m^2로 결정되었으며, 두 번째로 -최적인 옵션은 750mg/m^2이며, 한 단계 낮추는 것으로 사용될 수 있다.

[0231] 250 내지 1375mg/m^2의 모든 용량에 대한 적용 범위는 25mg/kg에서 평가된 중량 기준 최적 용량; 두 번째로 최적인 옵션은 18.75mg/kg인 것으로 나타났다.

[0232] 6.25 내지 31.25mg/kg의 모든 용량에 대한 적용 범위는 표적 매개 약물 배치(TMDD, 약물이 약리학적 표적 부위에 높은 친화성으로 결합하는 현상)가 750mg/m^2 이상에서 발생한 것으로 나타났고; 이는 모든 환자 아밀로이드 하위유형 및 중증도 수준에 걸쳐 적절한 투약에 대한 중요한 관찰이다.

[0233] 놀랍게도, 모든 환자 하위유형 및 중증도는 클리어런스 및 포화 노출에 잠재적으로 차이가 있을 것으로 예상되는 유사한 PK 노출 프로파일을 보였다. 낮은/중간 환자 변동성은 형질 세포 지정 요법(PCD)과 함께 및 조합하여 항체 용량을 투여하는 경우 모두에서 관찰되었다.

[0234] 고정 용량 적용 범위:

[0235] 체중 별 고정 용량의 경우, 환자는 25mg/kg을 받는 3개 용량군으로 분리되었다.

[0236] 40 내지 70kg - 용량 당 1750mg

[0237] 71kg 내지 100kg - 2500mg/용량

[0238] >100kg - 2750mg/용량

[0239] BSA 별 고정 용량의 경우, 환자를 3개 용량군으로 분리했다:

[0240] 1.15 내지 1.70 BSA - 용량당 1700mg의 고정 용량

[0241] 1.71 내지 2.40 BSA - 용량당 2400mg의 고정 용량

[0242] >2.41 BSA - 용량당 2750mg의 고정 용량

[0243] 표 10에 예시된 것과 같이 BSA는 다수의 방법에 의해 산정되었다.

[0244] 표 10:

[0245]

키	무게(lb)	d&d	G&G	Haycock	Mosteller			
4'6"	77	137	35	1.15	1.17	1.15	1.15	
5' 0"	113	152	50	1.45	1.47	1.46	1.45	
6'2"	165	188	75	2	1.98	1.97	1.98	
5'5"	250	165	113	2.17	2.31	2.33	2.28	
5'9"	264	178	120	2.32	2.45	2.47	2.42	
5'4"	170(평균)		163	1.83	1.83	1.89	1.89	1.87
5'9"	200(평균)		175	2.07	2.07	2.12	2.13	2.10

[0246] 부하 용량 레지멘:

[0247] $C_{저점}$ 수준은 30 μg/mL 내지 400 μg/mL를 포함한다.

[0248] 이는 간 심장과 비장의 5개 아밀로이드 하위유형의 결합 수에 의해 결정되었다. 1b상 NTproBNP 바이오마커 데이터(100 μg/mL)와 GLS 데이터(100mg/m^2 이상의 용량에서 효과가 있음): >30 μg/mL가 사용되었다.

[0249] 130mg/μL의 $C_{저점}$을 빠르게 달성하기 위한 부하 용량은 하기를 통해 달성될 수 있다는 것이 확립되었다.

[0250] 1500mg/m^2에 대해 1회 용량,

[0251] 1000mg/m^2 또는 25mg/kg에 대해 2qw 또는 3qw 용량,

[0252] 750mg/m^2 또는 18.75mg/kg에 대한 4qw 용량,

[0253] 500mg/m^2 또는 12.5mg/kg의 경우 6qw 용량,

[0254] 이는 고정 용량을 포함한 모든 용량 수준에 대해 4qw 용량을 포함한다.

[0255] 유지 용량 레지멘

[0256] 유지 용량 레지멘은 하기와 같이 확립되었다:

[0257] BSA 및 체중 기반 모든 용량에 대해 q2w 용량을 포함한다.

[0258] 1375mg/m^2의 경우 q4w 포함

[0259] 1000mg/m^2 또는 25mg/kg의 경우 q3w 및 q4w 포함

[0260] 750mg/m^2 또는 18.75mg/kg의 경우 q3w를 포함한다.

[0261] PCD와 조합한 용량 레지멘

[0262] 노출에 영향을 주지 않고 항체를 조합하여 안전하게 투약할 수 있다는 것이 추가로 확립되었다. 항체를 먼저 투약하고, 정상적인 호중구 및 단핵구를 유지하는 것에 기반하여 용량을 변경하는 것이 이상적인 것으로 밝혀졌다.

[0263] 이에 대한 가설은 작용 메커니즘에 따라 항체와 독시시클린을 조합 투약하면 보다 양호한 기관 반응을 얻을 수 있다는 것이다. 항체는 독성 경쇄, 프로토피브릴, 원섬유 및 아밀로이드를 제거하고 아밀로이드는 세포외 기질이 있는 기관에 축적되는 반면, 독시시클린은 기질 메탈로프로테아제를 억제하고 세포외 기질이 아밀로이드 및 N-말단 에피토프에 대해 항체가 더 접근하도록 허용하는 것을 방지한다.

[0264] CARES 임상 프로그램은 2개의 병행 이중 맹검, 무작위배정, 사례-중심 글로벌 3상 연구로 이루어지며, 이는 새롭게 AL 아밀로이드증 진단을 받고 표준 치료(SoC) 치료(시클로포스파미드-보르테조밉-덱사메타손(CyBorD) 화학요법) 경험이 없는 AL 아밀로이드증 환자를 대상으로 항체의 효능 및 안전성을 평가하고 있다. 한 연구에서는 Mayo 단계 IIIa 질환 환자 대략 267명[(항체+CyBorD(n=178) 및 위약+CyBorD(n=89)]을 등록하고 있으며, 한 연구에서는 Mayo 단계 IIIb 질환 환자 대략 111명[항체+CyBorD(n=74) 및 위약+CyBorD(n=37)]을 등록하고 있다. 이번 연구는 북미, 영국, 유럽, 이스라엘, 일본, 및 호주 전역의 대략 70개 기관(site)에서 실시될 예정이다. 각 연구에서 참가자들은 2:1 비율로 무작위배정되어 4주 동안 매주 1회 항체+SoC 또는 위약+SoC를 투여받게 된다. 이어서 연구 1의 경우 최소 54명이 사망하고 연구 2의 경우 77명이 사망할 때까지(최소 치료 기간 12개월이 예상됨) 2주마다 유지 용량을 투여하게 된다. 환자는 12주마다 후속 방문을 계속하게 될 것이다. 일차 연구 목표는 전체적인 생존 및 항체의 안전성 및 내약성이다. 주요 이차 목표는 6분 걷기 테스트(6MWT), 삶의 질 측정(캔자스 시티 심근병증 설문지 전체 점수 및 약식 36 버전 2 신체 구성요소 점수(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Score & Short Form 36 version 2 Physical Component Score)) 및 심장 개선(전반적 종축 변형률 또는 GLS))의 기능적 개선을 평가한다.

[0265] 환자 기본 기준선 및 인구통계는 표 11에 제시되어 있다. 연구 1에서 적어도 9/13(69.2%)의 환자와 연구 2에서 23/39(59%)의 환자가 항-PCD 요법과 병용하여 적어도 4 용량의 CAEL-101을 투여 받았다.

[0266] 진행 중인 이들 임상시험은 심장 AL-A 환자의 아밀로이드 부담을 줄이기 위한 최초의 치료로서 CAEL-101의 효능 및 안전성을 평가할 예정이다. 특히, 연구 1(Mayo 단계 IIIb)은 중증 환자 집단에서 약리학적 효과를 공식적으로 평가하기 위한 최초의 무작위배정, 위약 대조 효능 임상 시험이다. Mayo 단계 IIIb 환자의 예상 생존 중앙값은 Mayo 단계 IIIa 환자보다 훨씬 짧기 때문에, Mayo 단계 IIIB 연구에 필요한 결과 표본 크기는 Mayo 단계 IIIA 연구(환자 267명)보다 적다(환자 111명). 중요하게도, 이들 연구에는 2012 Mayo 병기분류 시스템에 기반하여 단계 III 및 단계 IV로 식별된 환자가 포함된다(Kumar, S. 외, *J. Clin. Oncol.*, 30:989-95, 2012).

[0267] 표 11:

표 11: 환자 기준선 특성 및 인구통계			
매개변수		연구 1 (Mayo 단계 IIIb)	연구 2 (Mayo 단계 IIIa)
현재까지 등록된 환자 수		13	39
연령	N	11	35
	평균(SD), 세	69.2(6.37)	65.6(7.41)
성별, n(%)	남성	7(53.8)	23(59.0)
	여성	5(38.5)	12(30.8)
	누락	1(7.7)	14(10.3)
인종	흑인 또는 아프리카계 미국인	1(7.7)	3(7.7)
	백인 또는 백인	7(53.8)	25(64.1)
	아시아 사람	1(7.7)	5(12.8)
	기타	2(15.4)	1(2.6)
	누락	2(15.4)	5(12.8)
민족,(명 수%)	히스패닉 또는 라틴계	0(0.0)	1(2.6)
	히스패닉 또는 라틴계 아님	9(69.2)	30(76.9)
NT-proBNP	N	9	30
	중앙값(범위), pg/mL	12,800(8940-35,418)	3972.5(962-7768)
eGFR	N	6	22
	중앙값(범위), mL/분/1 $73m^2$	49.5(29-89)	69.1(33-105)
단백뇨	N	9	26
	중앙값(범위), g/24 시간	0.096(0.0321-14.879)	0.026(0.0001-12.240)

[0268]

[0269] 약어: eGFR, 추정 사구체 여과율; NT- proBNT, N-말단 전뇌 나트륨이뇨 펩티드; SD, 표준편차

[0270] 실시예 4

[0271] AL 아밀로이드증 환자에서 항혈장세포이형성증 요법과 조합한 항체의 안전성 및 내약성: 공개 라벨 제2상 시험의 1년 결과

[0272] 경쇄(AL) 아밀로이드증은 형질 세포 이형성증(PCD)으로 인해 발생하는 드문 전신 질환이다. 과도한 면역글로불린 경쇄는 미스폴딩되어 기관, 주로 심장에 침착되는 불용성 아밀로이드 원섬유를 형성한다. 생존은 주로 심장 침습 정도에 달려 있다. 현재 요법은 PCD를 표적화하여 원섬유 형성을 중단하지만 기관에 침착된 기존 원섬유를 치료하지는 않는다. 2상 시험에서 환자들은 매주 최대 1000mg/m^2의 항체를 주입하고 표준 치료(SOC)로 항-PCD 요법을 조합하여 치료를 받았는데, 이는 이 용량이 3상에 잘 내약성이 있고 적절하다는 것을 입증했다. SOC와 함께 투여된 CAEL 101의 장기 안전성 및 내약성이 평가되었다.

[0273] 최소 기대 수명이 6개월이며 측정 가능한 혈액학적 질환이 있는 성인 환자는 진행 중인 공개 라벨 제2상 연구(NCT04304144)에 참여할 자격이 있었다. MM, 누운 자세에서의 수축기 혈압 <90mmHg 또는 증상이 있는 기립성 저혈압 환자는 제외되었다. 연구자가 항-PCD가 더 이상 필요하지 않는다고 결정할 때까지 모든 환자는 SOC 항-PCD 요법과 함께 격주로 항체 1000mg/m^2를 받았다(도 9). 안전성 평가에는 치료 유발 이상 사례(TEAE), 임상 실험실 테스트, 심전도, 활력 징후 및 신체 검사가 포함되었다. 약동학 평가변수에는 하기 용량 전 CAEL-101의 최대 혈청 농도($C_{최대}$) 및 최소 혈청 농도($C_{저점}$)가 포함되었다. 탐색적 평가변수에는 심장 기능(심장 트로포닌 T[cTnT] 및 N 말단 전뇌 나트륨이뇨 펩티드[NT-proBNP]), 신장 기능(예상 사구체 여과율[eGFR] 및 단백뇨) 및 유리 경쇄의 변화에 대한 바이오마커가 포함되었다(FLC). 면역원성 평가도 있었다.

[0274] 초기 장기 결과는 일부 환자가 1년 동안 치료를 받았을 때 평가되었다. 당시 25명의 환자의 평균 연령은 65.2세(47 내지 80세)였으며, 대다수가 남성(72.0%)이었다. Mayo 단계 I(8.0%), II(76.0%) 및 IIIa(16.0%)는 등록된 환자의 광범위한 질병 중증도를 반영했다. 20명(80.0%)은 심장 침습이 있었고, 9명(36.0%)은 신장 침습이 있었으며, 20명(80.0%)은 이전에 항-PCD 요법을 받은 적이 있었다. 24명(96.0%)의 환자가 TEAE를 경험했지만, 단 6명(24.0%)만이 치료 관련 TEAE를 경험했다(표 12). 8명(32.0%)의 환자는 적어도 ≥3등급 TEAE를 1회 경험했고, 7명(28.0%)은 적어도 1회의 중증의 부작용을 경험했다. 3건(12.0%)의 중단이 있었고, 패혈성 폐렴으로 인한 사망 1명(연구자가 항체와 관련이 없는 것으로 판단), 심장 이식 1명, 및 동의를 철회한 환자 1명이 있었다. 가장 흔한 TEAE에는 메스꺼움(9[36.0%]], 변비(8[32.0%]), 및 설사, 피로 또는 발진(각각 7[28.0%])이 포함되었다.

[0275] 표 12:

[0276]

표 12: 가장 일반적인 TEAE 요약	
MedDRA 바람직한 용어	항체+항-PCD(N=25)
TEAE 가 1 개 이상인 환자	24(96.0%)
치료와 관련하여 가능한 TEAE 가 1 개 이상인 환자	6(24.0%)
≥3 등급의 TEAE 가 1 개 이상인 환자	8(32.0%)
SAE 가 1 개 이상인 환자	7(28.0%)
중단	3(12.0%)
사망	1(4.0%)
메스꺼움	9(36.0%)
변비	8(32.0%)
설사	7(28.0%)
피로	7(28.0%)
발진	7(28.0%)

[0277] 시클로포스파미드-보르테조밉-덱사메타손(CyBorD)의 항-PCD 병용 치료에 다라투무맙(n = 12)을 추가하면 항체의 약동학 또는 내약성 프로파일이 변경되지 않았다. 심장 평가가 가능한 환자는 20명이다. 전체적으로, 현재 심장 평가가 가능한 환자 20명 중 18명(90%)(기준선 NT-proBNP ≥332ng/L 및 첫 번째 투여 후 NT-proBNP 값 ≥1)은 마지막 평가 가능 시점에서 개선을 보였거나 안정적이었다. 7명(35.0%)은 반응을 보였으며(기준선에서 NT-proBNP ≥30% 감소) 11명(55%)은 기준선에서 안정되었다(기준선에서 ±30% 변화). 연구자가 단일 부위에서 판단한 바와 같이 신장 평가가 가능한 환자는 유사한 단백뇨 반응을 보였다. 신장 평가가 가능한 환자는 9명이다. 전체적으로, 기준선에서 현재 신장 장애가 있는 환자 9명 중 8명(88.9%)이 신장 반응을 보였다(연구자가 단일 부위에서 판단함). 신장 반응은 치료 후 단백뇨가 ≥30% 감소한 것으로 정의되었다. 3명의 환자에서는 단백뇨가 <0.5g/24시간으로 감소했다.

[0278] 현재 진행 중인 이 시험에서는 심장 AL 아밀로이드증 환자의 아밀로이드 부담을 줄이기 위한 치료로 항-PCD SOC와 함께 투여되는 항체의 장기적인 안전성 및 내약성을 평가하고 있다. 항-PCD 요법과 함께 투여되었을 때 항체의 내약성은 양호했다. 관찰된 대부분의 TEAE는 중증도에 있어 경증 내지 중등도였으며 개입이 필요하지 않았다. 항-PCD 레지멘에 다라투무맙을 추가했을 때 항체에 대한 내약성 또는 노출에는 의미 있는 차이가 없었다. 연구 시작 시 각각 심장 또는 신장 침습을 나타내는 대부분의 환자에서 심장 및 신장 반응 바이오마커의 개선이 관찰되었다.

[0279] 대략 1년 후, AL 아밀로이드증 치료 전략의 일부인 항체는 내약성이 우수한 것으로 나타났다. 이 업데이트된 보고서는 항-PCD와 조합하여 항체를 사용하는 것에 대한 이전 연구 결과를 확인시켜 준다.

[0280] 임상시험에 등록된 모든 AL 아밀로이드증 환자가 초기에 시클로포스파미드-보르테조밉-덱사메타손(CyBorD)±다라투무맙을 투여한 CAEL-101로 1년간 치료를 받은 후 안전성, 내약성 및 바이오마커 데이터가 재평가되었다.

[0281] CAEL-101 ≤1000mg/m^2은 연구자의 지시에 따라 항-PCD 요법과 함께 격주로 투여되었다. 안전성 평가 외에도 심장 및 신장 반응은 각각 N 말단 전뇌 나트륨이뇨 펩티드(NT-proBNP) 및 단백뇨 내 시간 경과에 따른 변화를 통해 평가되었다.

[0282] Mayo 단계 I(8%), II(76%), IIIa(16%) AL 아밀로이드증 환자(n=25; 평균 연령 65세; 남성 72%)는 이 분석에서 1년 동안 CAEL-101로 치료를 받았다. 환자들은 심장 침습(n=22), 신장 침습(n=9, 한 부위에서 보고됨) 및 이전 항-PCD 요법(n=20)을 나타냈다. 25명의 환자 모두 치료 유발 이상 사례(TEAE)을 경험했고, 6명(24%)은 아마도 치료 관련 TEAE를 경험했다. 다섯 명의 환자가 치료와 관련되지 않은 이유로 중단하였다(표 13). 15명(60%)의 환자는 ≥3등급 중증도의 TEAE를 경험했고, 13명(52%)의 환자는 ≥1의 중증 이상 사례(SAE)을 경험했다. 가장 흔한 TEAE는 메스꺼움(n=10), 변비 또는 피로(각각 n=9), 빈혈, 불면증, 또는 설사(각각 n=8), 및 현기증, 기침, 또는 발진(각각 n=7)이었다.

[0283] 도 11에 예시된 바와 같이, 등록된 모든 환자가 심장 평가가 가능한 22명의 환자 중 CAEL-101 치료를 1년 동안 받은 후, 10명(46%)의 환자는 기준선 대비 ≥30%의 NT-proBNP 감소를 경험했고, 4명(18%)의 환자는 안정적이었고(기준선 대비 ±30% 변화), 3명(14%)의 환자가 질병 진행을 보였고(기준선 대비 ≥30% NT-proBNP 증가); 5명의 환자에 대한 데이터가 누락되었다. 신장 평가가 가능한 환자 9명 중 8명은 단백뇨가 기준선 대비 ≥30% 감소한 것으로 나타났다.

[0284] CAEL-101의 장기적인 안전성 평가는 본 연구에서도 계속된다. 현재 등록된 모든 환자는 최소 1년 동안 치료를 받아왔다. 이 1년 시점에서 CAEL-101은 기관 독성의 증거 없이 일반적으로 내약성이 양호했다. 심지어 항-PCD

치료를 중단한 후에도 기관 반응은 지속되었다. 대부분의 TEAE는 경증에서 중등도였다. 심장 AL 아밀로이드증 유럽 수정(European Modification) Mayo 단계 IIIa 및 IIIb에서 CAEL-101의 효능과 안전성을 밝히기 위한 3상 프로그램이 개시되었다.

[0285] 표 13. CAEL-101 치료 1년 후 치료 유발 이상 사례 및 중단 요약

요약	CAEL-101+항-PCD 치료 (N=25)
≥1 TEAE 인 환자	25(100%)
치료와 관련이 있을 수 있는 ≥1 TEAE 인 환자	6(24%)
≥3 등급의 ≥1 TEAE 인 환자	15(60%)
≥1 SAE 인 환자	13(52%)
CAEL-101 의 치료 관련 중단	0(0%)
총 중단	5(25%)
패혈성 폐렴으로 인한 사망	1(4%)
심장 이식	1(4%)
심장 및 신장 이식	1(4%)
의사의 결정	1(4%)
동의 철회	1(4%)
MedDRA 바람직한 용어	
메스꺼움	10(40%)
변비	9(36%)
피로	9(36%)
빈혈	8(32%)
설사	8(32%)
불면증	8(32%)
현기증	7(28%)
기침	7(28%)
발진	7(28%)

[0286]

[0287] 실시예 5

[0288] 항체의 기관 반응

[0289] 개시된 항체의 투여는 신장 기능의 일부 개선을 보여주었다. 신장 침습 환자 7명은 모두 기관 반응을 보였다.

[0290] 특히, 부분 반응(PR)을 보인 한 환자는 이후 안정 질환(SD)으로 다시 진행되었다. 그럼에도 불구하고, 환자는 항형질 세포 요법을 변경하지 않고도 24시간 단백뇨가 76% 감소하는 것을 보여주는 진행 중인 심화 신장 기관 반응을 보였다. 기관 반응의 중앙값은 56일이었다.

[0291] 개시된 항체의 투여는 일부 심장 반응을 나타냈다. 평가 가능한 환자 중 3/8이 새로 진단되었으며 이들의 NT-proBNP는 CyBorD 요법 첫 3개월 내 증가한 것으로 나타났다. 8명의 환자 중 한 명이 NT-proBNP 기준에 따라 심장 기관 반응을 달성했다.

[0292] 실시예 6

[0293] 1000mg/m^2로 투약된 개시된 항체는 상기에서 기술된 진행 중인 무작위배정 이중 맹검 3상 시험을 위해 CyBorD와 조합하여 권장되는 용량이다. 특히 신장 내 기관 반응은 재발한 환자에서도 흔했다. 항형질 세포 요법의 변경이 필요하여 단 1명의 환자만이 더 이상 연구에 참여하지 않는다. 유의한 것은 지속적인 혈액학적(부분 반응) PR 없이도 장기 반응이 나타났다.

[0294] 실시예 7

[0295] 면역글로불린 경쇄 아밀로이드증에 대한 다라투무맙 기반 치료

[0296] 새로 진단된 AL 아밀로이드증 환자를 대상으로 한 이 3상 시험에서, 피하 다라투무맙을 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손과 조합하면 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손 단독보다 혈액학적 완전 반응의 빈도가 유의하게 더 높은 것으로 드러났다. 혈액학적 반응은 다라투무맙군에서 보다 심도 있고 보다 빠르게 발생했다.

[0297] 모든 환자는 체표면적 제곱미터당 1.3mg의 피하 보르테조밉, 제곱미터당 300mg의 시클로포스파미드를 경구 또는 정맥 투여(주당 최대 용량 500mg), 및 덱사메타손 40mg을 28일씩 6주기 동안 매주 1회 경구 또는 정맥 투여 받았다. 70세 이상, 저체중(체질량 지수[킬로그램 단위의 체중을 미터 단위의 키의 제곱으로 나눔], <18.5), 또는 과다혈량증, 잘 조절되지 않는 당뇨병, 또는 이전에 글루코코르티코이드 요법과 관련된 허용되지 않는 부작용이

있는 환자의 경우 의사의 재량에 따라 덱사메타손을 주당 20mg 투여할 수 있다. 다라투무맙군에 배정된 환자들은 1 및 2주기에는 매주, 3 내지 6주기에는 2주마다, 및 그 이후에 질병 진행, 후속 치료 시작 또는 시험 시작부터 최대 24주기 중 먼저 발생하는 시점까지 매 4주마다 재조합 인간 히알루로니다제 PH20과 함께 공동제형화된 다라투무맙을 15mL당 1800mg 피하 투여받았다.

[0298] 총 388명의 환자(다라투무맙군 195명 및 대조군 193명)가 무작위배정을 받았다. 기준선에서 환자의 인구통계학적 및 임상적 특성은 군 간에 균형을 이루었다(표 14). 연령 중앙값은 64세(범위, 34 내지 87세)였으며 진단 후 걸린 시간의 중앙값은 43일(범위, 5 내지 1611일)이었다. 관련된 유리 경쇄 수준과 관련되지 않은 유리 경쇄 수준 간의 기준선 차이 중앙값은 리터당 187mg(범위, 1 내지 9983)이었다. 총 254명의 환자(65.5%)에서 두 개 이상의 기관이 침습되었으며; 환자의 71.4%는 심장 침습이 있었고, 59.0%는 신장 침습이 있었다. 대다수의 환자(76.8%)는 심장 단계 II 이상을 갖는 것으로 분류되었다. 무작위배정을 받은 환자 388명 중 381명(다라투무맙군 193명 및 대조군 188명)이 적어도 1회 시험 치료 용량을 받았다. 일차 분석을 위한 임상 데이터 마감 시점(2020년 2월 14일)에 다라투무맙군에서는 총 52명(26.9%), 대조군에서는 68명(36.2%)이 프로토콜 정의된 치료 완료 이전에 개입을 중단했다. 대조군에서는 121명의 환자(64.4%)가 프로토콜에 명시된 바와 같이 6주기의 치료를 받았다. 다라투무맙군에서는 159명(82.4%)의 환자가 6주기의 시험 치료를 완료했고, 149명(77.2%)은 첫 6주기의 치료 주기를 완료한 후 단일 제제 피하 다라투무맙을 계속 투여했고; 분석 당시 환자 195명 중 141명(72.3%)이 다라투무맙을 계속 받고 있었다. 용량 감소는 다라투무맙군 및 대조군에서 유사했다(시클로포스파미드, 각각 17.6% 및 13.8%; 보르테조밉, 25.9% 및 19.7%; 덱사메타손, 27.5% 및 27.7%; 다라투무맙 용량 감소는 허용되지 않았음). 요법 기간 중앙값은 다라투무맙군에서 9.6개월 및 대조군에서는 5.3개월이었다.

[0299] 표 14:

표 14. 기준선(치료 의도 집단)에서 환자의 인구통계학적 및 질환 특성.

		다라투무맙군(N=195)	대조군(N=193)
연령	중앙값(범위) – 세	62(34-87)	64(35-86)
	분포 – 수(%)		
	<65 세	108(55.4)	97(50.3)
	>65 세	87(44.6)	96(49.7
성별 – 수(%)	남성	108(55.4)	117(60.6)
	여성	87(44.6)	76(39.4)
Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 성과 상태 점수 – 수(%)	0	90(46.2)	71(36.8)
	1	86(44.1)	106(54.9)
	2	19(9.7)	16(8.3)
관련 기관	중앙값(범위)	2(1-5)	2(1-6)
	분포 – 수(%)		
	심장	23(11.8)	137(71.0)
	신장	10(5.1)	114(59.1)
	간	15(7.7)	16(8.3)
	기타	127(65.1)	124(64.2)
심장 단계 - 수(%)	I	47(24.1)	43(22.3)
	II	76(39.0)	80(41.5)
	IIIA	70(35.9)	64(33.2)
	IIIB	2(1.0)	6(3.1)
신장 단계 – 수/총 수(%)	I	107/193(55.4)	101/193(52.3)
	II	67/193(34.7)	74/193(38.3)
	III	193/19(9.8)	193/18(9.3)
크레아틴 클리어런스 – 수(%)	<60ml/분	69(35.4)	62(32.1)
	≥60ml/분	126(64.6)	131(67.9)
NT-proBNP 중앙값 수준(범위) – ng/리터		1388.6(51-10,182)	1746.0(51-12,950)
추정 GFR 중앙값(범위) - mL/분/1.73m^2		77.8(21-126)	76.2(20-121)

[0300]

[0301] 중앙값 11.4개월(범위, 0.03 내지 21.3개월)의 추적 관찰에서 다라투무맙군에서는 104명(53.3%), 대조군에서는 35명(18.1%)이 혈액학적 완전 반응을 보였다(표 15). 이 차이는 유의했다(상대 위험 비율 2.9; 95% 신뢰 구간[CI], 2.1 내지 4.1; 교차비, 5.1; 95% CI, 3.2 내지 8.2; 두 비교 모두 P<0.001). 사전 지정된 하위군에서 혈액학적 완전 반응을 보인 환자의 백분율은 다라투무맙군에서 일관된 이점을 보여주었다(도 9). 6개월 시점의 혈액학적 완전 반응에 대한 랜드마크 분석에서는 전체적인 혈액학적 완전 반응과 일치하는 비율이 나타났다(다라투무맙군 49.7% 대비 대조군 14.0%; 상대 위험비 3.5; 95% CI 2.4 내지 5.2; 교차비, 6.1; 95% CI, 3.7 내지 10.0; 두 비교 모두 P<0.001). 혈액학적 완전 반응까지 걸린 시간의 중앙값은 다라투무맙군에서 60일 및 대조군에서는 85일이었다. 혈액학적으로 매우 양호한 부분 반응 또는 보다 나은 반응을 보인 환자의 비율은 다라투무맙 치료군에서 78.5%, 대조군에서 49.2%였다(상대 위험비, 1.6; 95% CI, 1.4 내지 1.9; 교차비, 3.8; 95% CI,

2.4 내지 5.9). 다라투무맙군 환자에서 리터당 20mg 이하의 관련 유리 경쇄 수치가 대조군 환자보다 더 자주 관찰되었으며(70.5% 대 20.2%); 리터당 10mg 미만(63.3% 대 29.5%)의 관련 및 비관련 유리 경쇄 수준 간의 차이에 대해 유사한 결과가 관찰되었다(63.3% 대 29.5%)(표 15). 심장 반응을 평가할 수 있는 환자(다라투무맙군 118명 및 대조군 117명) 중 6개월에 심장 반응을 보인 백분율은 다라투무맙군에서 41.5%, 대조군에서 22.2%였으며(표 15); 6개월에 심장 진행은 환자의 각각 2.5% 및 7.7%에서 관찰되었다. 신장 반응을 평가할 수 있는 환자(다라투무맙군 117명, 대조군 113명) 중 6개월에 신장반응을 보인 비율은 다라투무맙군에서 53.0%, 대조군에서 23.9%였으며(표 15); 6개월에 신장 진행은 환자의 각각 4.3% 및 11.5%에서 관찰되었다. 주요 기관 악화 또는 혈액학적 진행이 없는 생존은 대조군에 비해 다라투무맙군에서 보다 길었다(주요 기관 악화, 혈액학적 진행 또는 사망에 대한 위험비, 0.58; 95% CI, 0.36 내지 0.93; P=0.02)(도10). 다라투무맙군에서는 8명(4.1%), 대조군에서는 25명(13.0%)에서 혈액학적 진행이 발생했다. 주요 기관 악화, 혈액학적 진행 또는 후속 치료가 없는 생존도 대조군에 비해 다라투무맙군에서 보다 길었다(주요 기관 악화, 혈액학적 진행, 후속 치료 또는 사망에 대한 위험비, 0.39; 95% CI, 0.27 내지 0.56).

[0302] 표 15:

[0303]

표 15: 6 개월에 전반적으로 확인된 혈액학적 반응과 심장 및 신장 반응의 요약			
반응		다라투무맙군(N=195)	대조군(N=193)
혈액학적 반응			
임의의 반응	- 환자 수	179	148
	환자 비율(95% CI)	91.8(87.0–95.2)	76.7(70.1–82.5)
완전한 반응	- 환자 수	104(P 값<0.001)	35(P 값<0.001)
	환자 비율(95% CI)	53.3(46.1–60.5)	18.1(13.0 내지 24.3)
매우 양호한 부분 반응 또는 그 이상 - 수(%)		153(78.5)	95(49.2)
매우 양호한 부분 반응 - 수(%)		49(25.1)	60(31.1)
부분 반응 - 수(%)		26(13.3)	53(27.5)
반응 없음 - 수(%)		8(4.1)	38(19.7)
진행성 질환 - 수(%)		0	0
반응이 평가될 수 없음 - 수(%)		8(4.1)	7(3.6)
6 개월에 심장 반응	평가될 수 있는 환자 수	118	117
	반응 비율(95% CI)	41.5(32.5–51.0)	22.2(15.1–30.8)
6 개월에 신장 반응	평가될 수 있는 환자 수	117	113
	반응 비율(95% CI)	53.0(43.5–62.3)	23.9(16.4–32.8)

[0304] 다라투무맙군 환자 193명 중 총 19명(9.8%), 대조군 환자 188명 중 79명(42.0%)이 교차저항성이 없는 후속 요법을 받았다. 교차저항성이 없는 후속 요법을 받은 대조군 환자 79명 중 48명(61%)은 다라투무맙을 단독요법으로 또는 기타 요법과 조합하여 정맥내 투여 받았다. 다라투무맙군 환자 193명 중 총 13명(6.7%) 및 대조군 환자 188명 중 20명(10.6%)이 후속적으로 자가 조혈모세포 이식을 받았다. 이 분석 당시 전체 생존은 두 군 간에 유의하게 다르지 않았다.

[0305] 결과는 새로 진단된 AL 아밀로이드증 환자, 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손에 다라투무맙을 추가하는 것이 혈액학적 완전 반응 및 주요 기관 악화 또는 혈액학적 진행이 없는 생존의 보다 높은 빈도와 관련이 있음을 나타낸다. 혈액학적 반응은 다라투무맙군에서 보다 심도있고 보다 빠르게 발생했다. 새로 진단된 AL 아밀로이드증 환자를 대상으로 한 이 전향적 무작위배정 시험에서 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 덱사메타손에 피하 다라투무맙을 추가하면 유의하게 보다 나은 결과를 얻었다.

[0306] 실시예 8

[0307] 3상 연구

[0308] 표 16은 서열번호: 1에 기재된 바와 같은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 2에 기재된 바와 같은 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 본원에 개시된 CAEL-101 항체에 대한 투여량을 평가하기 위한 추가 III상 연구의 인구통계 및 기준선 특성(Demographics and Baseline Characteristics)을 제공한다. 결과는 범위(최소/최대) 및 용량 중앙값을 보여주며, 예를 들어 용량 중앙값은 19.8 내지 31.1mg/kg 범위에 달하는 25.6mg/kg이었으며 대다수의 환자는 22 내지 28mg/kg을 받았다.

[0309] 표 16:

매개변수	단계 IIIB(N=16) n(%)	단계 IIIA (N=52)n(%)	총계 (N=68)n(%)
동의 시 연령(세)			
N	15	48	63
평균(SD)	66.3(10.52)	60.6(17.78)	62.0(16.44)
중앙값	68.0	65.5	66.0
최소, 최대	36.0, 78.0	0.0, 81.0	0.0, 81.0
성별 - 명(%)			
남성	8(50.0)	32(61.5)	40(58.8)
여성	7(43.8)	16(30.8)	23(33.8)
누락	1(6.3)	4(7.7)	5(7.4)
인종 - 명(%)			
흑인 또는 아프리카계 미국인	1(6.3)	4(7.7)	5(7.4)
백인 또는 코카서스인	11(68.8)	35(67.3)	46(67.6)
아시아인	1(6.3)	7(13.5)	8(11.8)
기타	2(12.5)	2(3.8)	4(5.9)
누락	1(6.3)	4(7.7)	5(7.4)
민족 - 명(%)			
히스패닉 또는 라틴계	1(6.3)	1(1.9)	2(2.9)
히스패닉 또는 라틴계 아님	13(1.3)	43(82.7)	56(82.4)
공지되지 않음	0(0.0)	1(1.9)	1(1.5)
보고되지 않음	1(6.3)	3(5.8)	4(5.9)
누락	1(6.3)	4(7.7)	5(7.4)
가임 가능성 - 명(%)			
아니요	14(87.5)	48(92.3)	62(91.2)
예	1(6.3)	0(0.0)	1(1.5)
누락	1(6.3)	4(7.7)	5(7.4)
가용한 파라핀 임베드된 조직 검체 - 수(%)			
아니요	11(68.8)	37(71.2)	48(70.6)
예	3(18.8)	9(17.3)	12(17.6)
누락	2(12.5)	6(11.5)	8(11.8)

[0310] 체중(kg)

매개변수	단계 IIIB(N=16) n(%)	단계 IIIA (N=52)n(%)	총계 (N=68)n(%)
N	15	48	63
평균(SD)	72.6(13.54)	72.1(13.79)	72.2(13.62)
중앙값	71.4	71.0	71.0
최소, 최대	47.3,95.9	46.0, 111.6	46.0, 111.6
신체 표면적(m^2)			
N	16	52	68
평균(SD)	1.8(0.20)	1.8(0.21)	1.8(0.21)
중앙값	1.8	1.8	1.8
최소, 최대	1.4, 2.2	1.4, 2.3	1.4, 2.3
산정된 용량 수준(mg)			
N	16	52	68
평균(SD)	1841(202.8)	1833(209.6)	1835(206.5)
중앙값	1800	1825 년	1815 년
최소, 최대	1440, 2150	1420, 2270	1420, 2270
용량 수준(mg/kg)			
N	15	48	63
평균(SD)	25.8(2.22)	25.7(2.12)	25.7(2.13)
중앙값	25.5	25.7	25.6
최소, 최대	22.4, 30.4	19.8, 31.1	19.8, 31.1
부피(mL)			
N	16	52	68
평균(SD)	61.4(6.76)	61.1(6.99)	61.2(6.88)
중앙값	60.0	60.8	60.5
최소, 최대	48.0, 71.7	47.3, 75.7	47.3, 75.7

[0311]

[0312] 실시예 9

[0313] MAYO 단계 IIIa 또는 IIIB AL 아밀로이드증이 있는

[0314] 환자의 항체를 평가하는 3상 시험

[0315] 연장된 생존을 위한 심장 아밀로이드 도달(Cardiac Amyloid Reaching for Extended Survival, CARES) 연구 설계는 Mayo 단계 IIIa 또는 단계 IIIb AL 아밀로이드증 환자에서 본원에 개시된 항체를 평가하는 2개의 위약 대조, 이중 맹검, 무작위배정, 글로벌 3상 시험이었다. 서열번호: 1에 기재된 바와 같은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호: 2에 기재된 바와 같은 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체. 이 연구의 목적은 치료 경험이 없는 Mayo 단계 IIIb(NCT04504825; 연구 301) 또는 IIIa AL 아밀로이드증(NCT04512235; 연구 302) 환자에서 PCD 치료와 함께 항체가 PCD 단독 치료에 비해 전체 생존율을 개선하는지 확인하는 것이었다.

[0316] 배경적으로, AL 아밀로이드증은 단클론 형질 세포이형성증(PCD)에 의한 아밀로이드형성 면역글로불린(Ig) 경쇄의 과잉 생산으로 인해 발생하는 드문 중증의 진행성인 전신 장애이다. 이들 아밀로이드형성 경쇄는 미스폴딩되고 다수의 장기에 침착되는 불용성 아밀로이드 원섬유로 응집되어 이는 진행성 기관 기능장애/손상 및 사망으로 이어진다. AL 아밀로이드증 환자의 예후는 형질 세포 클론의 크기와 조직, 특히 심장 내 아밀로이드 부담에 따라 달라진다. 예를 들어, 높은 수준의 심장 트로포닌 T(cTnT) 및 N-말단 전뇌 나트륨이뇨 펩티드(NT-proBNP)를 특징으로 하는 광범위한 심장 침습 환자는 예후가 좋지 않다. Mayo 단계 IIIa 및 단계 IIIb AL 아밀로이드증 환자의 생존 중앙값은 각각 24개월 및 4개월이다. 대부분의 환자의 경우 표준 치료(SoC)는 병리학적 형질 세포 증식을 억제하고, 아밀로이드형성 유리 경쇄 생성을 중단하고, 신규 아밀로이드 원섬유의 침착 및 추가 기관 쇠퇴를 방지하는 항-PCD 요법이다. 그러나 이미 침착된 원섬유의 제거를 촉진하고 기관 기능을 회복시키는 요법에 대한 중요한 요구가 존재한다. 항원섬유제는 아밀로이드 원섬유의 분해를 촉진하여 조직의 아밀로이드 부담을 줄이고 전체적인 생존 및 삶의 질(QoL)을 향상시키도록 설계되었다.

[0317] 본원에 기술된 항체는 아밀로이드 원섬유의 미스폴딩된 Ig 경쇄에 결합하고 조직 및 기관에서 원섬유를 제거하도록 설계된 단클론 항체이다. 기타 실시예에서 언급된 바와 같이, CAEL-101(병용 항-PCD SoC 유무에 관계없이)은 일반적으로 1상 및 2상 시험에서 최대 1000mg/m^2까지 내약성이 양호하다. 2상 데이터(NCT04304144)는 CAEL-101을 시클로포스파미드-보르테조밉-덱사메타손(CyBorD)과 조합하여 장기간 사용(최대 49주의 중앙값) 하고 CyBorD 와 다라투무맙을 병용하는 경우 일반적으로 내약성이 양호함을 나타낸다. 기준선에서 심장 및 신장 장애가 있는 일부 환자의 심장 및 신장 바이오마커를 평가하면 심장 및 신장 질환이 개선된 것을 나타낸다.

[0318] 표 17:

[0319]

주요 선정 기준	주요 제외 기준
연구 301: NT-proBNP >8500ng/L 인 AL 아밀로이드증 단계 IIIb 연구 302: NT-proBNP ≥650ng/L 및 ≤8500ng/L 인 AL 아밀로이드증 단계 IIIa 무작위배정 전 최대 2 주간의 항-PCD 치료가 허용됨 측정 가능한 혈액학적 질환 AL 아밀로이드증의 조직병리학적 진단 심장 침습 적절한 골수 보유량 적절한 간 및 신장 기능	기타 형태의 아밀로이드증 다발성 골수종의 사전 치료 다발성 골수종

[0320] 환자는 PCD에 대해 계획된 1차 치료가 SoC가 적격이므로 투여되는 CyBorD 기반 레지멘인 AL 아밀로이드증 단계 IIIb 또는 IIIa(2013년 유럽 수정안, 2004 Mayo 병기분류 기반)가 있는 치료 경험이 없는 성인이었다(표 18). 50ng/L 임계값에서 고감도 트로포닌 T(hs-TnT)에 대한 추가 기준이 포함되었다.

[0321] 표 18:

단계	기준	NT-proBNP (pg/mL)	cTnT 또는 hs-Tnt[a] (ng/L)[b]
I	두 마커 모두 임계값 미만	<332	≤35.0/50
II	마커 중 하나가 임계값 이상	≥332	≥35.0/50
IIIa	두 마커 모두 임계값 이상	≥332 이나 ≤8500	≥35.0/50
IIIb	두 마커 모두 임계값 이상	>8500	≥35.0/50

35ng/L 의 [a]cTnT 는 50ng/L 의 hs-TnT 로 추정할 수 있다.11
[b] cTnT(Mayo 병기분류 시스템의 유럽 수정(European Modification)에 ng/mL 로 보고됨)는 심장 반응의 예후 바이오마커로 사용될 수 있는 hs-TnT 단위와의 일관성을 유지하기 위해 ng/L 로 변환되었다.
cTnT, 심장 트로포닌 T; hs-TnT, 고감도 트로포닌 T; NT-proBNP, N-말단 전뇌 나트륨이뇨 펩티드.

[0322]

[0323] 이들 글로벌, 다기관, 이중 맹검, 무작위배정 3상 시험은 2020년에 개시되었으며 14개국(캐나다, 미국, 영국, 벨기에, 프랑스, 스페인, 이탈리아, 그리스, 독일, 폴란드, 이스라엘, 러시아 연방, 일본 및 호주) 70개 이상의 기관에서 환자를 등록하고 있다.

[0324] 스크리닝에는 최대 28일이 소요되었다. 그런 다음, Mayo 단계 IIIb(N=111) 및 IIIa(N=267)의 환자를 2:1로 무작위배정하여 본원에 기술된 항체를 1000mg/m^2 로 주 1회 정맥 주입 받거나 위약을 4주 동안 받은 후, 2주마다 유지 투약을 실시했다. 연구 301(단계 IIIb)에서는 항체+SoC 항-PCD 치료군에 74명의 환자가 있었다. 연구 302(단계 IIIa)에서는 항체+SoC 항-PCD 치료군에 178명의 환자가 있었다. 연구 301(단계 IIIb)에서는 위약+SoC 항-PCD 치료군에 37명의 환자가 있었다. 연구 302(단계 IIIa)에서는 위약+SoC 항-PCD 치료군에 89명의 환자가 있었다. 환자들은 SoC에 대한 직관적인 프로토콜에 따라 병용 항-PCD 요법을 받았다. ≥50주(12개월)의 최소 기간 동안 또는 환자의 사망 시까지 치료가 계획되었다. 이는 사례 중심 연구이므로, 연구 301의 경우 최소 54명이 사망하고, 연구 302의 경우 77명이 사망할 때까지 치료가 계속되었다. 환자는 어떤 원인으로든 사망하거나 연구가 종료될 때까지 추적 관찰되었다.

[0325] 일차 평가변수는 무작위배정부터 사망일까지의 시간으로 정의된 전체적인 생존이었고, 최종 공지된 생존 날짜를 검열했다(전체 생존은 사례 발생 시점까지의 로그 순위 통계를 사용하여 분석될 것임). 주요 이차 평가변수는 하기 작업인 6MWT(6분 걷기 테스트)로 측정된 기능적 상태, GLS%(전반적 종축 변형률)로 측정한 심장 기능, KCCQ-OS(캔자스시티 심근병증 설문지(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), 전체적인 점수)로 측정한 삶의 질, SF-36v2(Short-Form 36 버전 2)로 측정한 삶의 질, 및 다양한 안전 지표에 대한 기준선 대비 50주차(12개월/1년)까지의 변화였다. 안전 지표는 TEAE(치료 유발 이상 사례), 임상 실험실 테스트[NT-proBNP, cTnT, 유리 경쇄(FLC), 약동학(PK)의 변화], 면역원성 실험실 테스트, 신체 검사 및 활력 징후, 및 12- 리드 심전도를 포함했다. 환자의 하위 집합은 선택한 센터에서 간과 비장의 추가적인 시각화와 함께 심장의 조영 MRI(자기공명영상)를 받았다. 14주차부터 환자들은 12주마다 안전성 측정, 6MWT 및 QoL 설문지의 변화에 대해 평가를 받았다. 환자들은 GLS(전반적 종축 변형률) 측정을 위해 심장초음파를 받고 단백질 평가를 위해 24시간 소변 수집 및 분석을 받았다. 기준선에서의 환자 인구통계는 표 19에 주어져 있다. 기준선에서의 질환 특성은 표 20에 주어져 있다.

[0326] 표 19:

매개변수	연구 301: Mayo 단계 IIIb n=19	연구 302: Mayo 단계 IIIa n=58
연령 평균(SD), 세	n=16 66.6(10.23)	n=55 60.8(16.91)
성별, 명(%) 남성 여성 누락	 9(47.4) 8(42.1) 2(10.5)	 38(65.5) 18(31.0) 2(3.4)
인종, [a] 명(%) 흑인 또는 아프리카계 미국인 백인 또는 코카서스인 아시아인 기타 누락	 1(5.3) 11(57.9) 2(10.5) 2(10.5) 3(15.8)	 5(8.6) 40(69.0) 8(13.8) 2(3.4) 3(5.2)
민족, [a] 명(%) 히스패닉 또는 라틴계 히스패닉 또는 라틴계 아님 기타	 1(5.3) 14(73.7) 4(21.1)	 1(1.7) 49(84.5) 8(13.8)
[a]환자가 직접 보고함 SD, 표준편차		

[0327]

[0328] 표 20:

매개변수	연구 301: Mayo 단계 IIIb n=19	연구 302: Mayo 단계 IIIa n=58
NT-proBNP 중앙값(범위), pg/mL	n=14 12,956(7008-32509)	n=39 5049(1086-28052)
hs-TnT 중앙값(범위), ng/L	n=14 101.6(49.15 내지 280.4)	n=40 109.8(19.41–1164.0)
eGFR 중앙값(범위), mL/분/1.73m^2	n=6 40(29-89)	n=22 67.5(33–105)
단백뇨 중앙값(범위), g/24 시간	n=10 0.159(0.032–14.879)	n=29 0.252(0.0001 내지 12.240)
eGFR, 추정 사구체 여과율; hs-TnT, 고감도 트로포닌 T; NT-proBNP, N-말단 전뇌 나트륨이뇨 펩티드		

[0329]

[0330] 높은 수준의 심장 바이오마커와 저조한 eGFR은 광범위한 심장 및/또는 신장 침습을 나타낸다.

[0331] NT-proBNP 수준은 Mayo 단계 IIIa(연구 302) 환자의 경우 >332pg/mL 임계값이었고, Mayo 단계 IIIb(연구 301) 환자의 경우 >8,500pg/mL이었다. 연구 301에서 적어도 14/19(74%)의 환자와 연구 302에서 47/58(81%)의 환자가 항-PCD 요법과 병용하여 적어도 4 용량의 본원에 기술된 항체를 받았다.

[0332] 이들 진행 중인 시험은 심장 AL 아밀로이드증 환자의 아밀로이드 부담을 감소시키기 위한 최초의 치료로서 본원에 기술된 항체의 효능 및 안전성을 평가한다. 심장 자기공명 영상(MRI) 하위 연구에 참여하는 데 동의한 환자의 하위 집합은 선택한 센터에서 간과 비장의 추가적인 시각화와 함께 심장의 조영 MRI를 받는다. 적절한 질환 관리와 최적의 치료 결과는 정확한 예후 정보가 있어야만 얻을 수 있다. 301 및 302 연구의 환자 분류는 2013년 유럽 수정 Mayo 2004 병기분류(2013 European Modification of Mayo 2004 Staging) 시스템을 기반으로 하며, 이는 질병이 덜 중증인 환자와 광범위한 심장 침습이 있고 사망 위험이 큰 중환자를 구별하는 데 있어 다른 병기분류 시스템에 비해 강력하고 정확도가 보다 높다. 특히, Mayo 단계 IIIb의 301 연구는 중환자 모집단에서 약리학적 제제의 효과를 공식적으로 평가하기 위한 최초의 무작위배정, 위약 대조 효능 임상 시험이다.

[0333] 본 개시내용은 상기의 실시예를 참조하여 기술되었지만, 수정 및 변형이 본 개시내용의 사상 및 범위 내에 포함된다는 것이 이해될 것이다. 따라서, 본 개시내용은 하기의 청구범위에 의해서만 제한된다.

도면

도면1a

중쇄 단백질 서열

1 ------CDR1-- 50

QVQLK ESGPG LVAPS QSLSI TCTVS GFSLS SYGVS WVRQP PGKGL EWLGV

51 ---------- CDR2---- -----

IWGDG STNYH PNLMS RLSIS KDISK SQVLF KLNSL QTDDT ATYYC VTLDY

CDR3- 150

WGQGT SVTVS SASTK GPSVF PLAPS SKSTS GGTAA LGCLV KDYFP EPVTV

151 200

SWNSG ALTSG VHTFP AVLQS SGLYS LSSVV TVPSS SLGTQ TYICN VNHKP

201 - 상부 힌지-코어 힌지-하부 힌지-cdc/adcc/FcR FcRn 250

SNTKV DKRVE PKSCD KTHTC PPCPA PELLG GPSVF LFPPK PKDTL MISRT

251 * 300

PEVTC VVVDV SHEDP EVKFN WYVDG VEVHN AKTKP REEQY NSTYR VVSVL

301 FcRn --C1q/CDC- 350

TVLHQ DWLNG KEYKC KVSNK ALPAP IEKTI SKAKG QPREP QVYTL PPSRE

351 400

EMTKN QVSLT CLVKG FYPSD IAVEW ESNGQ PENNY KTTPP VLDSD GSFFL

401 FcRn 441

YSKLT VDKSR WQQGN VFSCS VMHEA LHNHY TQKSL SLSPG K

도면1b

경쇄 단백질 서열

1 ----------CDR1---------- 50

DVVMT QTPLS LPVSL GDQAS ISCRS SQSLV HRNGN TYLHW YLQKP GQSPK

51 ---CDR2---- ----CDR3-

LLIYK VSNRF SGVPD RFSGS GSGTD FTLKI SRVEA EDLGL YFCFQ TTYVP

101 150

NTFGG GTKLE IKRTV AAPSV FIFPP SDEQL KSGTA SVVCL LNNFY PREAK

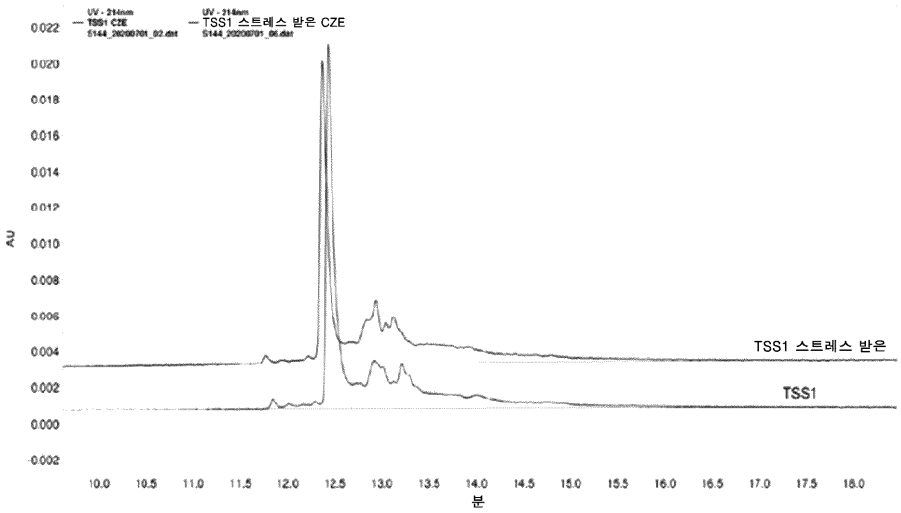
151 200

VQWKV DNALQ SGNSQ ESVTE QDSKD STYSL SSTLT LSKAD YEKHK VYACE

201 219

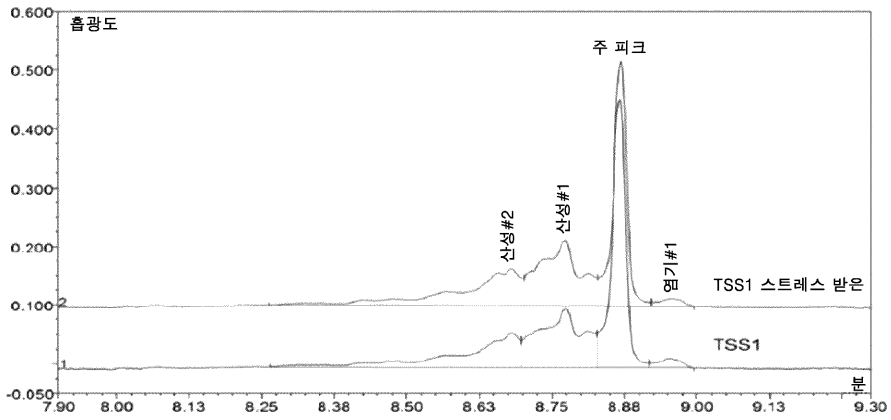
VTHQG LSSPV TKSFN RGEC

도면2a

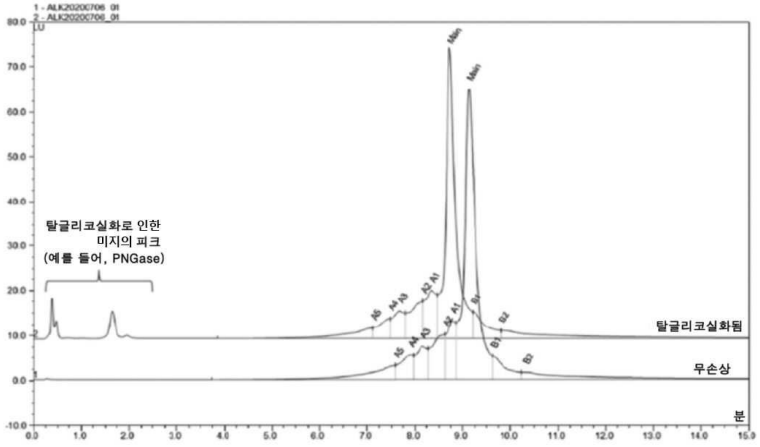


도면2b

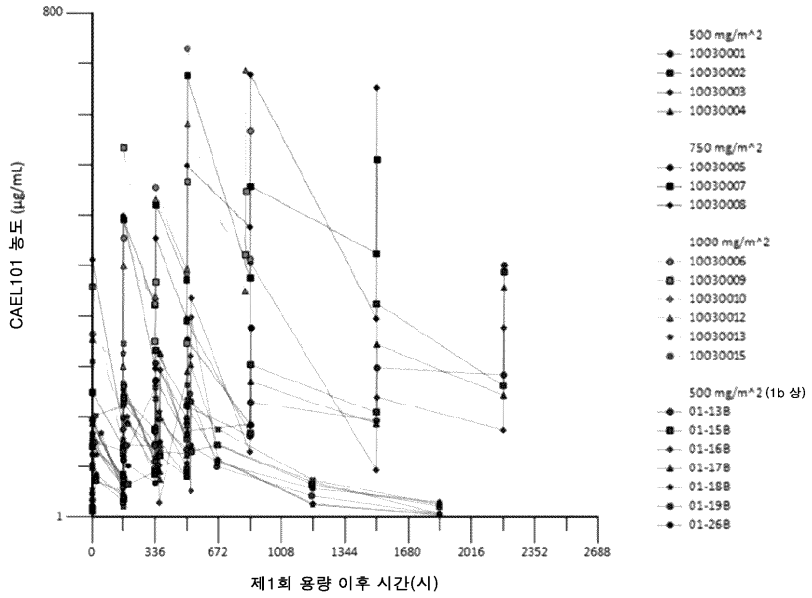
631774



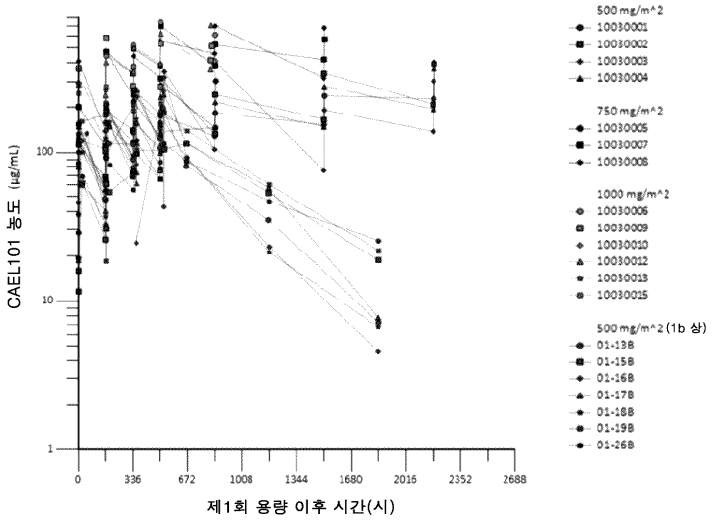
도면2c



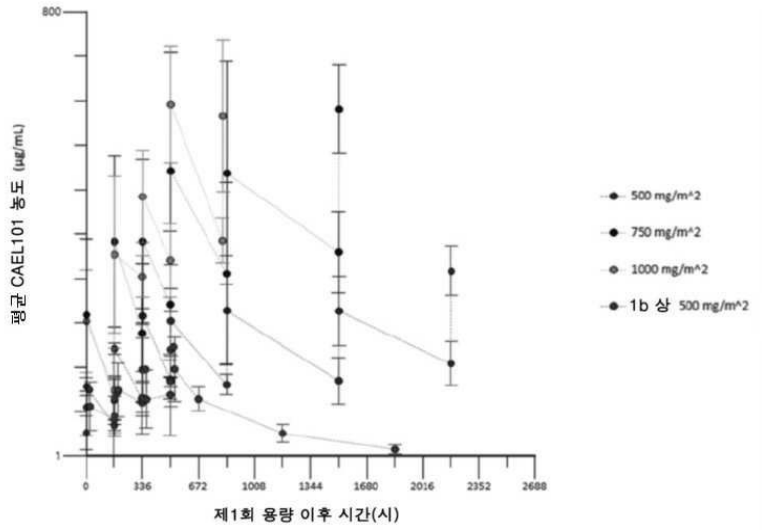
도면3a


800
1
CAEL101 농도 (μg/mL)
0
336
672
1008
1344
1680
2016
2352
2688
제1회 용량 이후 시간(시)
500 mg/m^2
10030001
10030002
10030003
10030004
750 mg/m^2
10030005
10030007
10030008
1000 mg/m^2
10030006
10030009
10030010
10030012
10030013
10030015
500 mg/m^2 (1b 상)
01-13B
01-15B
01-16B
01-17B
01-18B
01-19B
01-26B

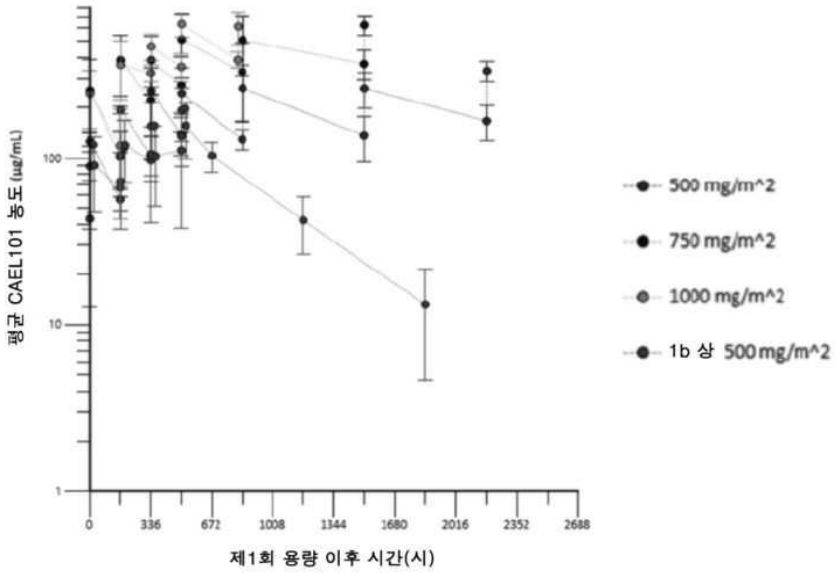
도면3b


100
10
1
CAEL101 농도 (μg/mL)
0
336
672
1008
1344
1680
2016
2352
2688
제1회 용량 이후 시간(시)
500 mg/m^2
10030001
10030002
10030003
10030004
750 mg/m^2
10030005
10030007
10030008
1000 mg/m^2
10030006
10030009
10030010
10030012
10030013
10030015
500 mg/m^2 (1b 상)
01-13B
01-15B
01-16B
01-17B
01-18B
01-19B
01-26B

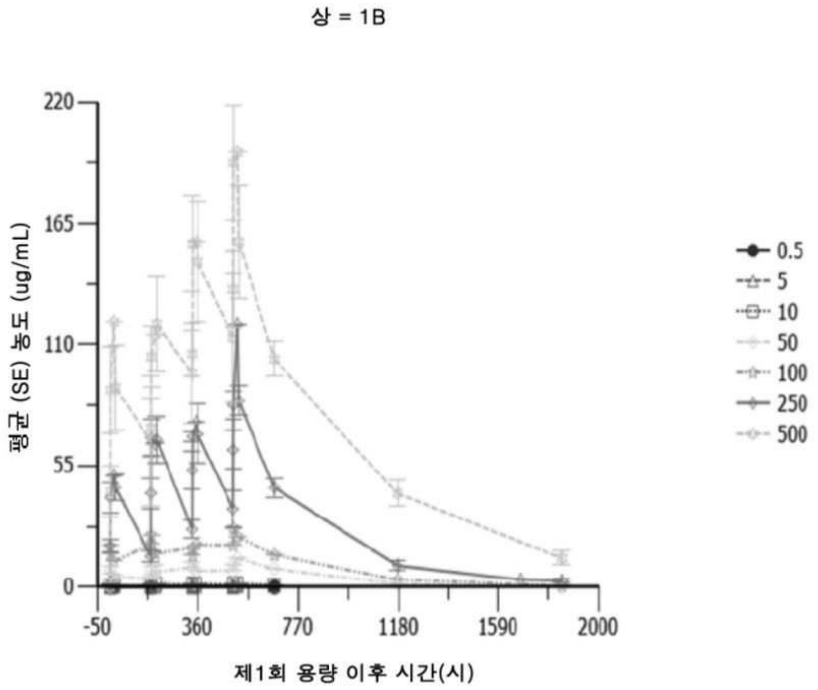
도면4a


800
1
평균 CAEL101 농도 (μg/mL)
0
336
672
1008
1344
1680
2016
2352
2688
제1회 용량 이후 시간(시)
500 mg/m^2
750 mg/m^2
1000 mg/m^2
1b 상 500 mg/m^2

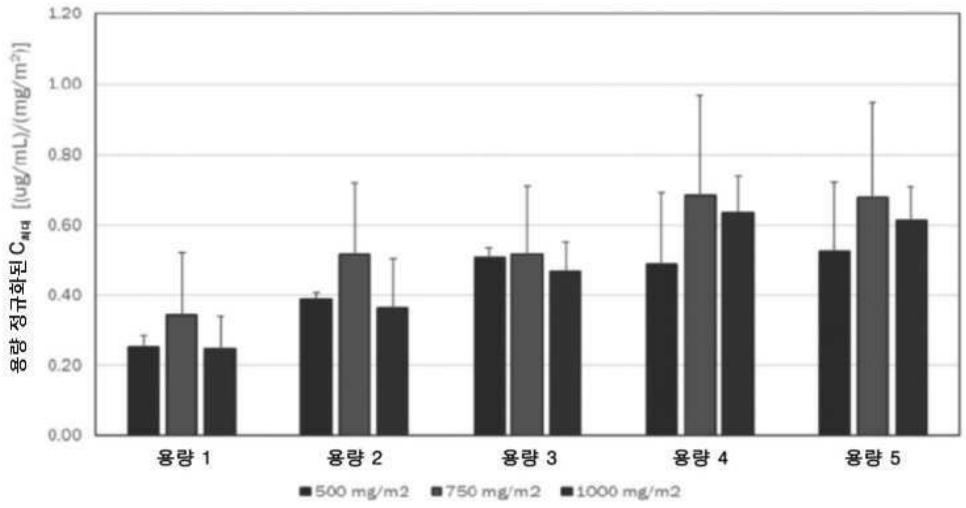
도면4b


100
10
1
평균 CAEL101 농도 (μg/mL)
0
336
672
1008
1344
1680
2016
2352
2688
제1회 용량 이후 시간(시)
500 mg/m^2
750 mg/m^2
1000 mg/m^2
1b 상 500 mg/m^2

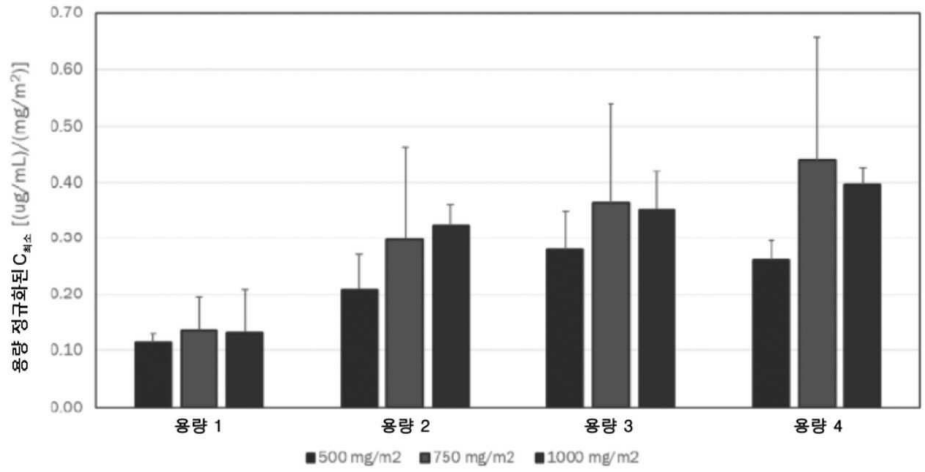
도면5


상 = 1B
220
165
110
55
0
평균 (SE) 농도 (ug/mL)
-50
360
770
1180
1590
2000
제1회 용량 이후 시간(시)
0.5
5
10
50
100
250
500

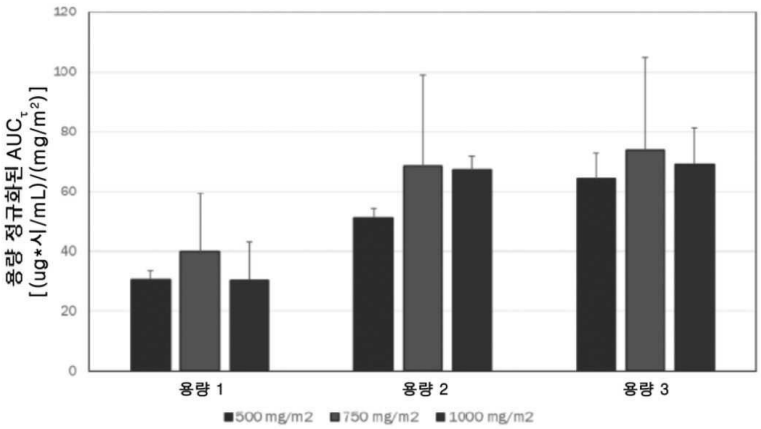
도면6


1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
용량 1
용량 2
용량 3
용량 4
용량 5
500 mg/m2
750 mg/m2
1000 mg/m2

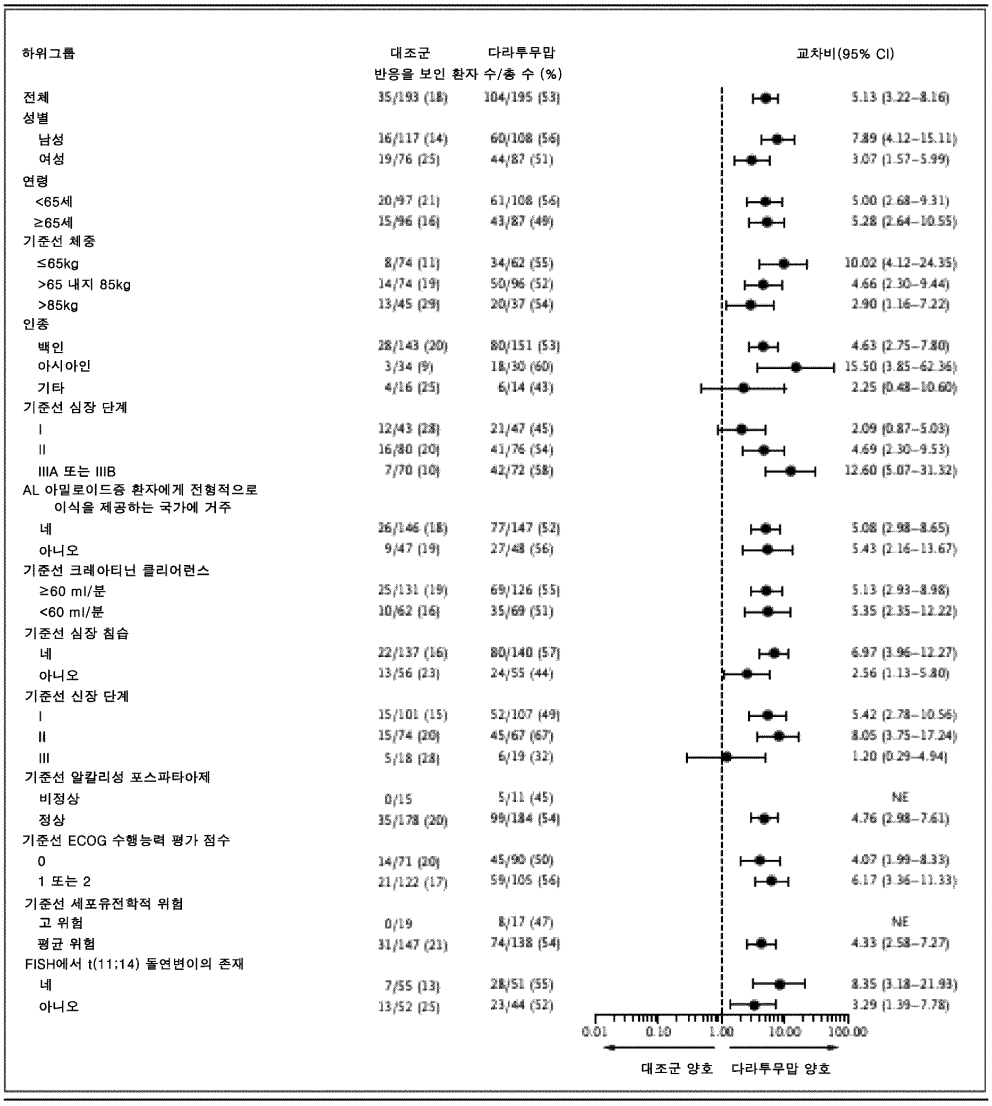
도면7


0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
용량 정규화된 $C_{최소}$ [(ug/mL)/(mg/m²)]
용량 1
용량 2
용량 3
용량 4
500 mg/m2
750 mg/m2
1000 mg/m2

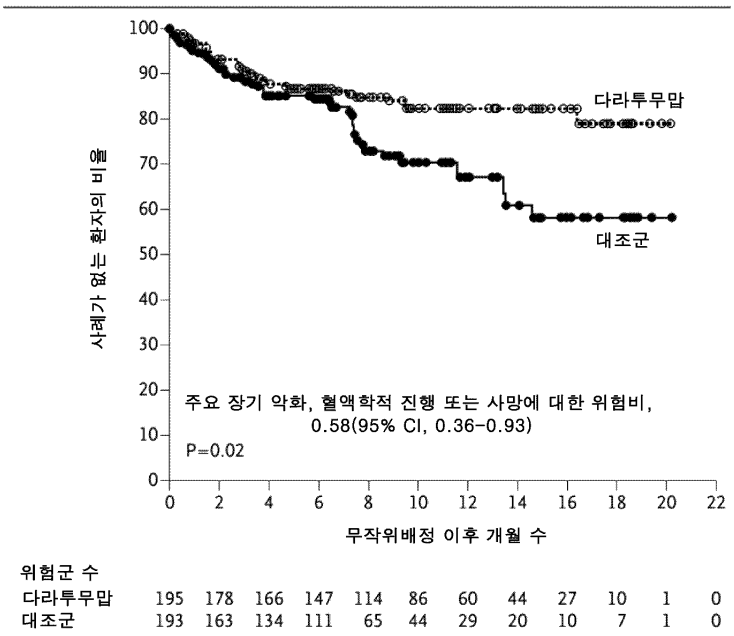
도면8


120
100
80
60
40
20
0
용량 정규화된 AUC_{τ} [(ug*시/mL)/(mg/m²)]
용량 1
용량 2
용량 3
500 mg/m2
750 mg/m2
1000 mg/m2

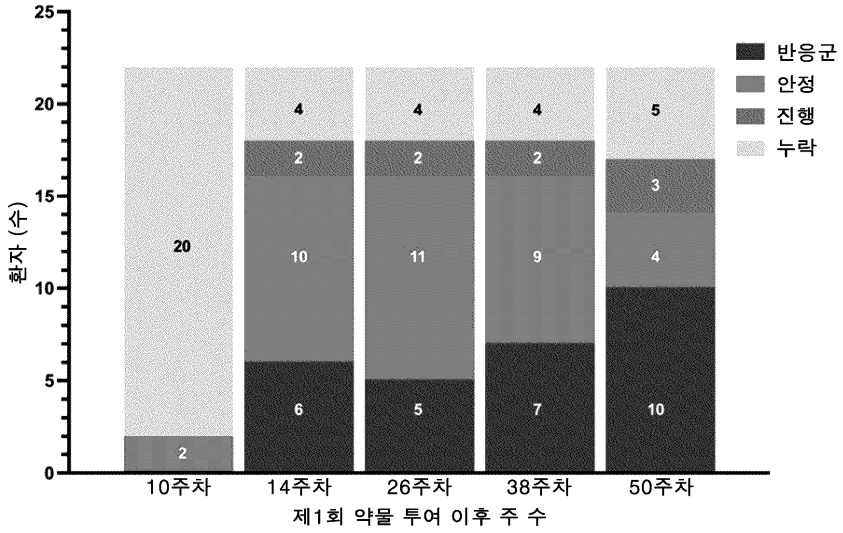
도면9


하위그룹
대조군
반응을 보인 환자 수/총 수 (%)
다라투무맙
반응을 보인 환자 수/총 수 (%)
교차비(95% CI)
전체 35/193 (18) 104/195 (53) 5.13 (3.22–8.16)
성별
남성 16/117 (14) 60/108 (56) 7.89 (4.12–15.11)
여성 19/76 (25) 44/87 (51) 3.07 (1.57–5.99)
연령
<65세 20/97 (21) 61/108 (56) 5.00 (2.68–9.31)
≥65세 15/96 (16) 43/87 (49) 5.28 (2.64–10.55)
기준선 체중
≤65kg 8/74 (11) 34/62 (55) 10.02 (4.12–24.35)
>65 내지 85kg 14/74 (19) 50/96 (52) 4.66 (2.30–9.44)
>85kg 13/45 (29) 20/37 (54) 2.90 (1.16–7.22)
인종
백인 28/143 (20) 80/151 (53) 4.63 (2.75–7.80)
아시아인 3/34 (9) 18/30 (60) 15.50 (3.85–62.36)
기타 4/16 (25) 6/14 (43) 2.25 (0.48–10.60)
기준선 심장 단계
I 12/43 (28) 21/47 (45) 2.09 (0.87–5.03)
II 16/80 (20) 41/76 (54) 4.69 (2.30–9.53)
IIIA 또는 IIIB 7/70 (10) 42/72 (58) 12.60 (5.07–31.32)
AL 아밀로이드증 환자에게 전형적으로 이식을 제공하는 국가에 거주
네 26/146 (18) 77/147 (52) 5.08 (2.98–8.65)
아니오 9/47 (19) 27/48 (56) 5.43 (2.16–13.67)
기준선 크레아티닌 클리어런스
≥60 ml/분 25/131 (19) 69/126 (55) 5.13 (2.93–8.98)
<60 ml/분 10/62 (16) 35/69 (51) 5.35 (2.35–12.22)
기준선 심장 침습
네 22/137 (16) 80/140 (57) 6.97 (3.96–12.27)
아니오 13/56 (23) 24/55 (44) 2.56 (1.13–5.80)
기준선 신장 단계
I 15/101 (15) 52/107 (49) 5.42 (2.78–10.56)
II 15/74 (20) 45/67 (67) 8.05 (3.75–17.24)
III 5/18 (28) 6/19 (32) 1.20 (0.29–4.94)
기준선 알칼리성 포스파타아제
비정상 0/15 5/11 (45) NE
정상 35/178 (20) 99/184 (54) 4.76 (2.98–7.61)
기준선 ECOG 수행능력 평가 점수
0 14/71 (20) 45/90 (50) 4.07 (1.99–8.33)
1 또는 2 21/122 (17) 59/105 (56) 6.17 (3.36–11.33)
기준선 세포유전학적 위험
고 위험 0/19 8/17 (47) NE
평균 위험 31/147 (21) 74/138 (54) 4.33 (2.58–7.27)
FISH에서 t(11;14) 돌연변이의 존재
네 7/55 (13) 28/51 (55) 8.35 (3.18–21.93)
아니오 13/52 (25) 23/44 (52) 3.29 (1.39–7.78)
0.01
0.10
1.00
10.00
100.00
대조군 양호
다라투무맙 양호

도면10


사례가 없는 환자의 비율
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
다라투무맙
대조군
주요 장기 악화, 혈액학적 진행 또는 사망에 대한 위험비,
0.58(95% CI, 0.36-0.93)
P=0.02
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22
무작위배정 이후 개월 수
위험군 수
다라투무맙 195 178 166 147 114 86 60 44 27 10 1 0
대조군 193 163 134 111 65 44 29 20 10 7 1 0

도면11


환자 (수)
25
20
15
10
5
0
반응군
안정
진행
누락
20
2
4
2
10
6
4
2
11
5
4
2
9
7
5
3
4
10
10주차
14주차
26주차
38주차
50주차
제1회 약물 투여 이후 주 수