



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0135663
(43) 공개일자 2024년09월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2809 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7028130
- (22) 출원일자(국제) 2023년01월27일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년08월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2023/051979
- (87) 국제공개번호 WO 2023/144290
국제공개일자 2023년08월03일
- (30) 우선권주장
63/304,424 2022년01월28일 미국(US)
- (71) 출원인
젠맵 에이/에스
덴마크 2500 발뷔 칼 야콥센 바이 30
- (72) 발명자
치우, 크리스토퍼 더블유. 엘.
미국 08536 뉴저지 플레인스보로 스쿠더스 밀 로드 777 젠맵 유에스, 인크. 씨/오
단, 민 에이치.
미국 60062 일리노이 노스브룩 리버 폴스 드라이브 3118
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

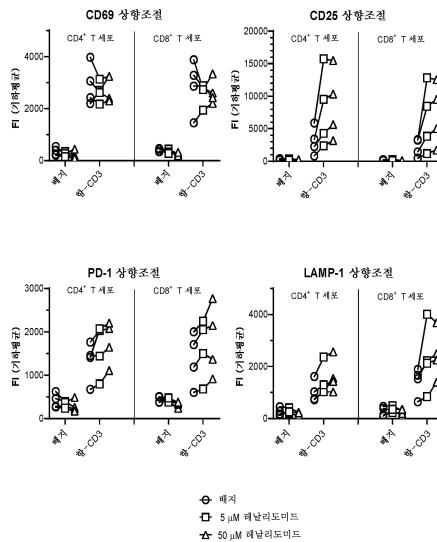
전체 청구항 수 : 총 66 항

(54) 발명의 명칭 **미만성 대 B-세포 림프종을 치료하기 위한 조합 요법에서의 CD3 및 CD20에 대한 이중특이적 항체**

(57) 요약

CD3 및 CD20에 결합하는 이중특이적 항체를 레날리도미드 또는 이브루티닙 및 레날리도미드와 조합하여 사용하여 인간 대상체에서 미만성 대 B-세포 림프종 (예를 들어, 재발성 및/또는 불응성 미만성 대 B-세포 림프종)을 임상 치료하는 방법이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61P 35/02 (2018.01)

C07K 16/2887 (2013.01)

A61K 2039/507 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

(72) 발명자

슈티르너, 마리아나 씨.

미국 07901 뉴저지 서밋 블랙번 로드 264

슈아퍼-글루스만, 일리야나 이.

미국 95124 캘리포니아 산호세 레드스톤 드라이브
5136

명세서

청구범위

청구항 1

인간 대상체에서 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 이중특이적 항체 및 유효량의 레날리도미드 및 임의로 유효량의 이브루티닙을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는

(i) 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하고 가변 중쇄 (VH) 영역 및 가변 경쇄 (VL) 영역을 포함하는 제1 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 VH 영역은 서열식별번호: 6의 VH 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, VL 영역은 서열식별번호: 7의 VL 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 제1 결합 아암; 및

(ii) 인간 CD20에 결합하고 VH 영역 및 VL 영역을 포함하는 제2 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 VH 영역은 서열식별번호: 13의 VH 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, VL 영역은 서열식별번호: 14의 VL 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 제2 결합 아암

을 포함하고, 여기서 이중특이적 항체는 24 mg 또는 48 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 레날리도미드, 이중특이적 항체 및 임의로 이브루티닙은 28-일 주기로 투여되는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 이중특이적 항체가 24 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 이중특이적 항체가 48 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이적 항체가 매주 1회 투여 (매주 투여)되는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 24 mg 또는 48 mg의 매주 투여가 2.5회의 28-일 주기 동안 수행되는 것인 방법.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 매주 투여 후에, 이중특이적 항체가 4주마다 1회, 예컨대 28-일 주기로, 각각의 28-일 주기의 제1일에 투여되는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 4주마다 1회 투여가 적어도 8회의 28-일 주기, 예컨대 8회의 28-일 주기 또는 9회의 28-일 주기 동안 수행되는 것인 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 4주마다 1회 투여가 적어도 20회의 28-일 주기, 예컨대 20회의 28-일 주기 또는 21회의 28-일 주기 동안 수행되는 것인 방법.

청구항 9

제4항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 24 mg 또는 48 mg의 매주 투여 전에, 이중특이적 항체의 초회 용량 (priming dose)이 28-일 주기의 제1주기에서 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 초회 용량이 24 mg 또는 48 mg의 제1 매주 용량을 투여하기 2주 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 초회 용량이 0.16 mg인 방법.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 초회 용량을 투여한 후 및 24 mg 또는 48 mg의 제1 매주 용량을 투여하기 전에, 이중특이적 항체의 중간 용량이 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 초회 용량이 제1일에 투여되고, 중간 용량이 제1주기의 제15일 및 제22일에서의 24 mg 또는 48 mg의 제1 매주 용량 전에 제8일에 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 중간 용량이 0.8 mg인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 레날리도미드가 28-일 주기의 제1일 내지 제21일에 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 레날리도미드가 28-일 주기의 제1주기 내지 제12주기에서 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 레날리도미드가 28-일 주기의 제1주기 내지 제24주기에서 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 레날리도미드가 20 내지 30 mg, 예컨대 25 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 레날리도미드가 28-일 주기의 제1주기 내지 제12주기에서 20 내지 30 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 레날리도미드가 28-일 주기의 제1주기 내지 제12주기에서 25 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 레날리도미드가 10 내지 25 mg, 예컨대 25 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제14항 및 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 레날리도미드가 28-일 주기의 제1주기 내지 제24주기에서 10 내지 25 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제14항, 제21항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 레날리도미드가 28-일 주기의 제1주기 내지 제

24주기에서 20 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제14항 및 제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 이브루티닙이 28-일 주기의 제1일 내지 제28일에 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제14항 및 제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 이브루티닙이 28-일 주기의 제1주기 내지 제24주기에서 투여되는 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제14항 및 제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 이브루티닙이 280 내지 560 mg, 예컨대 280, 420 또는 560 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제14항 및 제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 이브루티닙이 28-일 주기의 제1주기 내지 제24주기에서 560 mg의 용량으로 또는 28-일 주기의 제1주기 내지 제24주기에서 420 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서

(a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 투여되고:

(i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;

(ii) 제2주기 및 제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;

(iii) 제4주기 및 그 이후에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;

(b) 레날리도미드가 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제21일에 투여되고;

(c) 이브루티닙이 임의로 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제28일에 투여되는 것인

방법.

청구항 29

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서

(a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:

(i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;

(ii) 제2주기-제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;

(iii) 제4주기-제12주기에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;

(b) 레날리도미드가 제1주기-제12주기에서 제1일-제21일에 25 mg/일의 용량으로 경구로 투여되는 것인

방법.

청구항 30

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서

(a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:

(i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고,

24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;

(ii) 제2주기-제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;

(iii) 제4주기-제24주기에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;

(b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;

(c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 560 mg/일의 용량으로 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 31

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서

(a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:

(i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;

(ii) 제2주기-제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;

(iii) 제4주기-제24주기에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;

(b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;

(c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 420 mg/일의 용량으로 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 32

제1항 및 제3항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서

(a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 투여되고:

(i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;

(ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;

(iii) 제3주기 및 그 이후에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;

(b) 레날리도미드가 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제21일에 투여되고;

(c) 이브루티닙이 임의로 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제28일에 투여되는 것인

방법.

청구항 33

제1항, 제3항 내지 제27항 및 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서

(a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:

(i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;

(ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;

(iii) 제4주기-제12주기에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;

(b) 레날리도미드가 제1주기-제12주기에서 제1일-제21일에 25 mg/일의 용량으로 경구로 투여되는 것인

방법.

청구항 34

제1항, 제3항 내지 제27항 및 제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서

(a) 이종특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:

(i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;

(ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;

(iii) 제4주기-제24주기에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;

(b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;

(c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 560 mg/일의 용량으로 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 35

제1항, 제3항 내지 제27항, 제31항 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서

(a) 이종특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:

(i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;

(ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;

(iii) 제4주기-제24주기에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;

(b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;

(c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 420 mg/일의 용량으로 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체가 피하로 투여되는 것인 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 이브루티닙이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 레날리도미드가 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체, 이브루티닙 및 레날리도미드가 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, DLBCL이 조직학적으로 확인된 CD20+ 질환인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, DLBCL이 MYC 및 BCL-2 및/또는 BCL-6 전위를 갖는 고등급 B 세포 림프종 (이중-히트 또는 삼중-히트)인 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, DLBCL이 여포성 림프종 등급 3B인 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, DLBCL이 재발성 및/또는 불응성 DLBCL인 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, DLBCL이 재발되었으며; 즉 이전에 선행 요법에 대해 반응하였지만, 상기 선행 요법 후에 진행되었고, 진행은 상기 선행 요법의 완료 후 6개월 또는 그 이후에 시작된 것인 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, DLBCL이 불응성이며; 즉 선행 요법 동안 진행되었거나, 선행 요법에 대한 객관적 반응을 달성하지 못하였거나 또는 유지 요법을 포함한 선행 요법의 완료 후 6개월 이내에 진행된 것인 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 항-CD20 모노클로날 항체를 함유하는 적어도 1종의 선행 전신 항림프종 요법에 대한 재발성 또는 불응성 질환을 갖는 것인 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, DLBCL이 선행 키메라 항원 수용체 T 세포 (CAR-T) 요법에 대해 불응성이 아닌 것인 방법.

청구항 48

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 레날리도미드 또는 이브루티닙에 대해 불응성이 아닌 것인 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 항-CD20 모노클로날 항체를 또 다른 전신 요법과 조합하여 사용한 적어도 1회의 선행 치료를 받은 것인 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 선행 CAR-T 요법을 받았거나 또는 CAR-T 요법에 부적격이거나 그를 받을 수 없는 것인 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이브루티닙을 사용한 선행 치료를 받지 않은 것인 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 이중특이적 항체의 제1 항원-결합 영역이 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 각각 서열식별번호: 4, 서열 GTN 및 서열식별번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3을 포함하고;

(ii) 이중특이적 항체의 제2 항원-결합 영역이 각각 서열식별번호: 8, 9 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 각각 서열식별번호: 11, 서열 DAS 및 서열식별번호: 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3을 포함하는 것인

방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 이종특이적 항체의 제1 항원-결합 영역이 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하고;

(ii) 이종특이적 항체의 제2 항원-결합 영역이 서열식별번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것인

방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체의 제1 결합 아암이 인간화 항체로부터, 바람직하게는 전장 IgG1, λ (람다) 항체로부터 유래된 것인 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 이종특이적 항체의 제1 결합 아암이 서열식별번호: 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 λ 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체의 제2 결합 아암이 인간 항체로부터, 바람직하게는 전장 IgG1, κ (카파) 항체로부터 유래된 것인 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 제2 결합 아암이 서열식별번호: 23에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 κ 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체가 인간 IgG1 불변 영역을 갖는 전장 항체인 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체가 불활성 Fc 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체가 제1 중쇄 및 제2 중쇄를 포함하며, 여기서 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에서의 아미노산이 각각 F, E 및 A인 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체가 제1 중쇄 및 제2 중쇄를 포함하며, 여기서 제1 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 F405에 상응하는 위치에서의 아미노산이 L이고, 제2 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 K409에 상응하는 위치에서의 아미노산이 R이거나, 또는 그 반대의 경우인 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 이종특이적 항체가 제1 중쇄 및 제2 중쇄를 포함하며, 여기서

(i) 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에서의 아미노산이 각각 F, E 및 A이고,

(ii) 제1 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 F405에 상응하는 위치에서의 아미노산이 L이고, 제2 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 K409에 상응하는 위치에서의 아미노산이 R이거나, 또는 그 반대의 경우인

방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 이중특이적 항체가 서열식별번호: 19 및 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이적 항체가 각각 서열식별번호: 24 및 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄, 및 각각 서열식별번호: 26 및 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이적 항체가 각각 서열식별번호: 24 및 25의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 경쇄, 및 각각 서열식별번호: 26 및 27의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이적 항체가 엡코리타맵 또는 그의 바이오시밀러인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 CD3 및 CD20 둘 다를 표적화하는 이중특이적 항체, 및 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 DLBCL의 치료를 위한 레날리도미드와 조합된 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과 조합된 이러한 항체의 용도에 관한 것이다. 유리한 치료 요법이 또한 제공된다.

배경 기술

[0002] DLBCL은 가장 흔한 비-호지킨 림프종 (NHL)이고, 표준 1차 요법은 R-CHOP이다. 새로 진단된 DLBCL의 전체 집단에 대한 이 조합의 치유율은 60% 내지 70%이다 (Sehn et al., Blood 2007;109:1867-61). 용량의 강화 및 요법을 강화시키기 위한 다른 작용제의 첨가를 포함한, 1차 요법의 결과를 개선시키려는 시도는, 표준 관리를 변경 시키기에 충분한 증거를 제공하지 못하였다.

[0003] 1차 치료에 대한 CR의 비율, 질환 재발 및 OS에 영향을 미치는 하기 위험 인자가 국제 예후 지수 (IPI) 또는 개정된-IPI (R-IPI)에 포함된다: 연령 >60세, ECOG >1 또는 KPS <60, LDH > ULN; 결절외 질환 >1개 (2개 이상) 및 질환 병기 3 또는 4 (Project et al., N Engl J Med 1993;329:987-994; Sehn et al., 상기 문헌). 양호한 위험 군 (1-2개의 IPI 인자)의 환자는 표준 1차 R-CHOP 후에 80%의 4-년 PFS를 갖지만, 불량한 위험 (높은 위험) 군 (3-5개의 IPI 인자)의 환자의 45%는 단지 55%의 4-년 PFS 및 OS를 달성한다 (Sehn et al., 상기 문헌).

[0004] 현재 이용가능한 치료에 대한 불량한 위험 대상체의 제한된 효능 및 장기간 반응을 고려하면, 신규하고 효과적인 인 치료가 필요하다.

발명의 내용

[0005] CD3 및 CD20에 결합하는 이중특이적 항체를 레날리도미드와 조합하여 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과 조합하여 투여함으로써 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 (R/R) DLBCL을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법, 특히 유리한 임상 치료 요법이 본원에 제공된다.

[0006] 한 측면에서, 인간 대상체에서 DLBCL, 예를 들어 R/R DLBCL을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 엡코리타맵과 레날리도미드와의 조합 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과의 조합을 투여하는 것을 포함하는, 예를 들어 대상체에게 유효량의 레날리도미드 및 엡코리타맵 또는 이브루티닙, 레날리도미드 및 엡코리타맵을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

- [0007] 한 측면에서, 인간 대상체에서 DLBCL, 예를 들어 R/R DLBCL을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 이중특이적 항체 (예를 들어, 피하로) 및 유효량의 레날리도미드 (예를 들어, 경구로) 또는 유효량의 레날리도미드 (예를 들어, 경구로) 및 이브루티닙 (예를 들어, 경구로)을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는
- [0008] (i) 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하고 가변 중쇄 (VH) 영역 및 가변 경쇄 (VL) 영역을 포함하는 제1 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 VH 영역은 서열식별번호(SEQ ID NO): 6의 VH 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, VL 영역은 서열식별번호: 7의 VL 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 제1 결합 아암; 및
- [0009] (ii) 인간 CD20에 결합하고 VH 영역 및 VL 영역을 포함하는 제2 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 VH 영역은 서열식별번호: 13의 VH 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, VL 영역은 서열식별번호: 14의 VL 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 제2 결합 아암
- [0010] 을 포함하고, 여기서 이중특이적 항체는 24 mg 또는 48 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 레날리도미드 및 이중특이적 항체 및 임의로 이브루티닙은 28-일 주기로 투여되는 것인 방법이 본원에 제공된다.
- [0011] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 24 mg의 용량 (또는 약 24 mg의 용량)으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 48 mg의 용량 (또는 약 48 mg의 용량)으로 투여된다.
- [0012] 한 실시양태에서, 이중특이적 항체는, 예를 들어 2.5회의 28-일 주기 동안 24 mg 또는 48 mg의 용량으로 매주 1회 투여 (매주 투여)된다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 격주 투여 후 4주마다 1회, 예를 들어 적어도 8회의 28-일 주기 동안, 예를 들어 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성까지 투여된다. 추가 실시양태에서, 이중특이적 항체의 초회 용량(priming dose) (예를 들어, 0.16 mg 또는 약 0.16 mg)은 24 mg 또는 48 mg의 제1 매주 용량을 투여하기 2주 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 초회 용량을 투여한 후 및 24 mg 또는 48 mg의 매주 용량을 투여하기 전에, 이중특이적 항체의 중간 용량 (예를 들어, 0.8 mg 또는 약 0.8 mg)이 투여된다. 일부 실시양태에서, 초회 용량은 중간 용량 1주 전에 투여되고, 중간 용량은 24 mg 또는 48 mg의 제1 매주 용량 1주 전에 투여된다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 이브루티닙은, 예를 들어 최대 24회의 28-일 주기 동안 또는 적어도 24회의 28-일 주기 동안, 예컨대 24회의 28-일 주기 동안, 28-일 주기로 매일 1회 투여 (매일 투여)된다. 한 실시양태에서, 이브루티닙은 약 420 mg/일, 예컨대 420 mg/일의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 이브루티닙은 약 560 mg/일, 예컨대 560 mg/일의 용량으로 투여된다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 레날리도미드는, 예를 들어 28-일 주기의 제1주기 내지 제12주기에서 28-일 주기의 제1일 내지 제21일에 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 레날리도미드는 28-일 주기의 제1주기-제12주기에서 약 25 mg, 예컨대 25 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 레날리도미드는 28-일 주기의 제1주기 내지 제24주기에서 약 20 mg, 예컨대 20 mg의 용량으로 투여된다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 레날리도미드 및 임의로 이브루티닙 및 이중특이적 항체는 동일한 날에 (예를 들어, 제1주기-제3주기의 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 및 제4주기-제12주기의 제1일에, 또는 제1주기-제3주기의 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 및 제4주기-제24주기의 제1일에) 투여된다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 투여는 28-일 주기로 수행되며, 여기서
- [0017] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 투여되고:
- [0018] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0019] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0020] (iii) 제4주기 및 그 이후에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0021] (b) 레날리도미드가 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제21일에 투여되고;
- [0022] (c) 이브루티닙이 임의로 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제28일에 투여된다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 투여는 28-일 주기로 수행되며, 여기서
- [0024] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:

- [0025] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0026] (ii) 제2주기-제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0027] (iii) 제4주기-제12주기에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0028] (b) 레날리도미드가 제1주기-제12주기에서 제1일-제21일에 25 mg/일의 용량으로 경구로 투여된다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 투여는 28-일 주기로 수행되며, 여기서
- [0030] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
- [0031] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0032] (ii) 제2주기-제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0033] (iii) 제4주기-제24주기에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0034] (b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;
- [0035] (c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 560 mg/일의 용량으로 경구로 투여된다.
- [0036] 일부 실시양태에서, 투여는 28-일 주기로 수행되며, 여기서
- [0037] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
- [0038] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0039] (ii) 제2주기-제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0040] (iii) 제4주기-제24주기에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0041] (b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;
- [0042] (c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 420 mg/일의 용량으로 경구로 투여된다.
- [0043] 일부 실시양태에서, 투여는 28-일 주기로 수행되며, 여기서
- [0044] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 투여되고:
- [0045] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0046] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0047] (iii) 제3주기 및 그 이후에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0048] (b) 레날리도미드가 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제21일에 투여되고;
- [0049] (c) 이브루티닙이 임의로 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제28일에 투여된다.
- [0050] 일부 실시양태에서, 투여는 28-일 주기로 수행되며, 여기서
- [0051] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
- [0052] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0053] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0054] (iii) 제4주기-제12주기에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0055] (b) 레날리도미드가 제1주기-제12주기에서 제1일-제21일에 25 mg/일의 용량으로 경구로 투여된다.
- [0056] 일부 실시양태에서, 투여는 28-일 주기로 수행되며, 여기서

- [0057] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
- [0058] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0059] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0060] (iii) 제4주기-제24주기에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0061] (b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;
- [0062] (c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 560 mg/일의 용량으로 경구로 투여된다.
- [0063] 일부 실시양태에서, 투여는 28-일 주기로 수행되며, 여기서
- [0064] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
- [0065] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0066] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0067] (iii) 제4주기-제24주기에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0068] (b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;
- [0069] (c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 420 mg/일의 용량으로 경구로 투여된다.
- [0070] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 피하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 레날리도미드는 경구로 투여된다.
- [0071] 일부 실시양태에서, DLBCL은 조직학적으로 확인된 CD20+ 질환이다. 일부 실시양태에서, DLBCL은 MYC 및 BCL-2 및/또는 BCL-6 전위를 갖는 고등급 B 세포 림프종 (이중-히트 또는 삼중-히트)이다. 일부 실시양태에서, DLBCL은 여포성 림프종 등급 3B이다. 일부 실시양태에서 DLBCL은 재발성 및/또는 불응성 DLBCL이다.
- [0072] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체의 제1 항원-결합 영역은 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 각각 서열식별번호: 4, 서열 GTN 및 서열식별번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3을 포함하고; 제2 항원-결합 영역은 각각 서열식별번호: 8, 9 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 각각 서열식별번호: 11, 서열 DAS 및 서열식별번호: 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체의 제1 항원-결합 영역은 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하고; 제2 항원-결합 영역은 서열식별번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0073] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체의 제1 결합 아암은 인간화 항체로부터, 바람직하게는 전장 IgG1, λ (람다) 항체 (예를 들어, 서열식별번호: 22)로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체의 제2 결합 아암은 인간 항체로부터, 바람직하게는 전장 IgG1, κ (카파) 항체 (예를 들어, 서열식별번호: 23)로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 갖는 전장 항체이다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 불활성 Fc 영역, 예를 들어 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에서의 아미노산이 각각 F, E 및 A인 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 이중특이적 항체 형성을 촉진하는 치환을 포함하며, 예를 들어 여기서 제1 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 F405에 상응하는 위치에서의 아미노산은 L이고, 제2 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 K409에 상응하는 위치에서의 아미노산은 R이거나, 또는 그 반대의 경우이다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 불활성 Fc 영역 (예를 들어, L234, L235 및 D265에서의 치환 (예를 들어, L234F, L235E 및 D265A)) 및 이중특이적 항체 형성을 촉진하는 치환 (예를 들어, F405L 및 K409R) 둘 다를 갖는다. 추가 실시양태에서, 이중특이적 항체는 서열식별번호: 19 및 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0075] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 각각 서열식별번호: 24 및 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 (또는 그로 이루어진) 제1 중쇄 및 제1 경쇄, 및 각각 서열식별번호: 26 및 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는

(또는 그로 이루어진) 제2 중쇄 및 제2 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 엡코리타맙 또는 그의 바이오시밀러이다.

도면의 간단한 설명

[0076] 도 1은 레날리도미드의 존재 하에서의 T-세포 활성화를 보여준다. T 세포를 고정화된 항-CD3에 의한 CD3 가교의 부재 또는 존재 하에 검정 배지 또는 레날리도미드와 함께 3일 동안 사전-인큐베이션하고 (x-축에 나타낸 바와 같음), 이 후에 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포 상에서의 CD69, CD25, PD-1 및 LAMP-1의 상향조절을 유동 세포측정법에 의해 결정하였다. 제시된 데이터는 4명의 공여자에 대한 기하평균 형광 강도 (FI)이다 (각각의 원형은 1명의 공여자에 대한 1개의 조건을 나타냄). 사전-인큐베이션 조건은 x-축에 나타낸다.

도 2는 CD20-발현 Daudi 세포에 대한 듀오바디(Duobody)[®]-CD3xCD20-유도된 T-세포-매개 세포독성에 대한 레날리도미드의 효과를 보여주는 그래프이다. T 세포를 고정화된 항-CD3의 부재 또는 존재 하에 레날리도미드 (5 또는 50 μM)와 함께 또는 그 없이 3일 동안 인큐베이션하였다. 이어서, T 세포를 듀오바디[®]-CD3xCD20 또는 듀오바디[®]-CD3xctr1 (CD3 아암 및 비-결합 대조군 아암 함유) 및 표적 세포로서의 CD20-발현 Daudi 세포 (E:T 비 2:1)를 사용한 세포독성 검정에 사용하였다. 제시된 데이터는 배지 대조군 (항체 부재, 레날리도미드 부재)에 대해 정규화된 이중값의 평균 백분율 세포독성 ± SD이다.

도 3은 전체 임상 시험 설계의 개략도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0077] 정의

[0078] 본원에 사용된 용어 "이뮤노글로불린"은 두 쌍의 폴리펩티드 쇄, 즉 한 쌍의 저분자량 경쇄 (L) 및 한 쌍의 중쇄 (H)로 이루어져 있으며, 4개 모두가 디설피드 결합에 의해 상호-연결된 것인, 구조적으로 관련된 당단백질의 부류를 지칭한다. 이뮤노글로불린의 구조는 잘 특징화되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))] 참조). 간략하게, 각각의 중쇄는 전형적으로 중쇄 가변 영역 (본원에서 VH 또는 V_H로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역 (본원에서 CH 또는 C_H로 약칭됨)으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 전형적으로 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 힌지 영역은 중쇄의 CH1 및 CH2 도메인 사이의 영역이고, 고도로 가요성이다. 힌지 영역 내의 디설피드 결합은 IgG 분자 내의 2개의 중쇄 사이의 상호작용의 일부이다. 각각의 경쇄는 전형적으로 경쇄 가변 영역 (본원에서 VL 또는 V_L로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역 (본원에서 CL 또는 C_L로 약칭됨)으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 전형적으로 1개의 도메인, CL로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는, 상보성 결정 영역 (CDR)으로도 또한 불리는 추가변성 영역 (또는 서열 및/또는 구조적으로 정의된 루프의 형태에 있어서 추가변적일 수 있는 추가변 영역)으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 전형적으로 아미노-말단에서 카복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (또한 문헌 [Chothia and Lesk J Mol Biol 1987;196:901-17] 참조). 달리 언급되지 않는 한 또는 문맥에 의해 모순되지 않는 한, 본원의 CDR 서열은 IMGT 규칙에 따라 확인된다 (Brochet X., Nucl Acids Res 2008;36:W503-508; Lefranc MP., Nucl Acids Res 1999;27:209-12; www.imgt.org/). 달리 언급되지 않는 한 또는 문맥에 의해 모순되지 않는 한, 불변 영역 내의 아미노산 위치에 대한 언급은 EU-넘버링에 따른다 (Edelman et al., PNAS. 1969; 63:78-85; Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition. 1991 NIH Publication No. 91-3242). 예를 들어, 서열식별번호: 15는 IgG1 중쇄 불변 영역의 EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 118-447을 제시한다.

[0079] 본원에 사용된 용어 "위치...에 상응하는 아미노산"은 인간 IgG1 중쇄 내의 아미노산 위치 번호를 지칭한다. 다른 이뮤노글로불린 내의 상응하는 아미노산 위치는 인간 IgG1과의 정렬에 의해 찾을 수 있다. 따라서, 또 다른 서열 내의 아미노산 또는 절편"에 상응하는" 한 서열 내의 아미노산 또는 절편은, 표준 서열 정렬 프로그램, 예컨대 ALIGN, ClustalW 또는 유사한 것을 전형적으로 디폴트 설정으로 사용하여 다른 아미노산 또는 절편과 정렬되고, 인간 IgG1 중쇄에 대해 적어도 50%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일성을 갖는 것이다. 서열 또는 서열 내의 절편을 정렬함으로써 본 발명에 따른 아미노산 위치에 상응하는 서열 내의 위치를 결정하는 것은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 내에 있다.

[0080] 본원에 사용된 용어 "항체" (Ab)는 본 발명의 문맥에서 전형적인 생리학적 조건 하에 유의한 기간, 예컨대 적어

도 약 30분, 적어도 약 45분, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 12시간, 약 24시간 이상, 약 48시간 이상, 약 3, 4, 5, 6, 7일 이상 등의 반감기 또는 임의의 다른 관련된 기능적으로-정의된 기간 (예컨대 항원에 대한 항체 결합과 연관된 생리학적 반응을 유도, 촉진, 증진 및/또는 조정하는 데 충분한 시간 및/또는 항체가 이펙터 활성을 동원하는 데 충분한 시간)으로 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 갖는 이뮤노글로불린 분자를 지칭한다. 이뮤노글로불린 분자의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 용어 항체는, 달리 명시되지 않는 한, 또한 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체 (mAb), 항체-유사 폴리펩티드, 키메라 항체 및 인간화 항체를 포괄한다.

[0081] 본원에 사용된 용어 "항체 단편" 또는 "항원-결합 단편"은 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하고, 임의의 공지된 기술, 예컨대 효소적 절단, 펩티드 합성 및 재조합 기술에 의해 생성될 수 있는 이뮤노글로불린 분자의 단편을 지칭한다. 항체 단편의 예는 (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab' 또는 Fab 단편, 또는 W02007059782 (젠맵(Genmab))에 기재된 바와 같은 1가 항체; (ii) 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 본질적으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 본질적으로 이루어진 Fv 단편; (v) VH 도메인으로 본질적으로 이루어지고 또한 도메인 항체 (Holt et al.; Trends Biotechnol 2003;21:484-90)로 불리는 dAb 단편 (Ward et al., Nature 1989;341: 544-46); (vi) 낙타류 또는 나노바디 (Revetz et al.; Expert Opin Biol Ther 2005;5:111-24) 및 (vii) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 추가로, Fv 단편의 2개의 도메인인 VL 및 VH는 개별 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 재조합 방법을 사용하여, VL 및 VH 영역이 쌍을 이루어 1가 분자를 형성한 단일 단백질 쇄 (단일 쇄 항체 또는 단일 쇄 Fv (scFv)로 공지됨, 예를 들어 문헌 [Bird et al., Science 1988;242:423-26 및 Huston et al., PNAS 1988;85:5879-83] 참조)로 제조될 수 있게 하는 합성 링커에 의해 연결될 수 있다. 이러한 단일 쇄 항체는 달리 나타나지 않는 한 또는 문맥에 의해 명확하게 나타나지 않는 한 용어 항체 단편 내에 포괄된다.

[0082] 본원에 사용된 용어 "항체-결합 영역" 또는 "항원-결합 영역"은 항원과 상호작용하고 VH 및 VL 영역 둘 다를 포함하는 영역을 지칭한다. 본원에 사용된 경우의 용어 항체는 단일특이적 항체뿐만 아니라, 다수의, 예컨대 2개 이상, 예를 들어 3개 이상의 상이한 항원-결합 영역을 포함하는 다중특이적 항체를 지칭한다. 용어 항원-결합 영역은, 달리 언급되지 않는 한 또는 문맥에 의해 명확하게 모순되지 않는 한, 항원-결합 단편인, 즉 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 단편을 포함한다.

[0083] 본원에 사용된 용어 "이소형"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 이뮤노글로불린 부류 (예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE 또는 IgM)를 지칭한다. 특정한 이소형, 예를 들어 IgG1이 언급되는 경우에, 용어는 특정 이소형 서열, 예를 들어 특정한 IgG1 서열로 제한되는 것이 아니라, 항체가 다른 이소형보다 그 이소형, 예를 들어 IgG1에 대해 서열이 더 가깝다는 것을 나타내는 데 사용된다. 따라서, 예를 들어 IgG1 항체는 불변 영역에 변이를 포함할 수 있는 자연-발생 IgG1 항체의 서열 변이체일 수 있다.

[0084] 본원에 사용된 용어 "이중특이적 항체" 또는 "bs" 또는 "bsAb"는 상이한 항체 서열에 의해 정의되는 2개의 상이한 항원-결합 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 이중특이적 항체는 임의의 포맷일 수 있다.

[0085] 본원에 사용된 용어 "절반 분자", "Fab-아암" 및 "아암"은 1개의 중쇄-경쇄 쌍을 지칭한다.

[0086] 이중특이적 항체가 제1 모 항체"로부터 유래된" 절반-분자 항체 및 제2 모 항체"로부터 유래된" 절반-분자 항체를 포함하는 것으로 기재되는 경우에, 용어 "로부터 유래된"은 이중특이적 항체가 임의의 공지된 방법에 의해 각각의 상기 제1 및 제2 모 항체로부터의 상기 절반-분자를 상기 이중특이적 항체로 재조합함으로써 생성되었다는 것을 나타낸다. 이러한 문맥에서, "재조합"은 임의의 특정한 재조합 방법에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않고, 따라서 예를 들어 절반-분자 교환 (또한 "제어된 Fab-아암 교환"으로도 공지됨)에 의한 재조합, 뿐만 아니라 핵산 수준에서의 재조합 및/또는 동일한 세포에서의 2개의 절반-분자의 공동-발현을 통한 재조합을 포함한다, 본원에 기재된 이중특이적 항체를 생산하는 모든 방법을 포함한다.

[0087] 항체와 관련하여 본원에 사용된 용어 "전장"은 항체가 단편이 아니라 자연에서 특정한 이소형에 대해 정상적으로 발견되는 그 이소형의 모든 도메인, 예를 들어 IgG1 항체의 경우 VH, CH1, CH2, CH3, 힌지, VL 및 CL 도메인을 함유하는 것을 나타낸다. 전장 항체는 조작될 수 있다. "전장" 항체의 예는 엡코리타맵이다.

[0088] 본원에 사용된 용어 "Fc 영역"은 이뮤노글로불린의 2개의 중쇄의 Fc 서열로 이루어진 항체 영역을 지칭하며, 여기서 상기 Fc 서열은 적어도 힌지 영역, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함한다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "제1 및 제2 CH3 영역 사이의 이중이량체 상호작용"은 제1-CH3/제2-CH3 이중이량체 단백질

에서 제1 CH3 영역과 제2 CH3 영역 사이의 상호작용을 지칭한다.

- [0090] 본원에 사용된 용어 "제1 및 제2 CH3 영역의 동종이량체 상호작용"은 제1-CH3/제1-CH3 동종이량체 단백질에서 제1 CH3 영역과 또 다른 제1 CH3 영역 사이의 상호작용 및 제2-CH3/제2-CH3 동종이량체 단백질에서 제2 CH3 영역과 또 다른 제2 CH3 영역 사이의 상호작용을 지칭한다.
- [0091] 미리 결정된 항원에 대한 항체의 결합과 관련하여 본원에 사용된 용어 "결합"은 전형적으로, 예를 들어 항체를 리간드로서 사용하고 항원을 분석물로서 사용하여 옥테트(Octet) HTX 기기에서 생물층 간섭측정법 (BLI) 기술에 의해 결정하였을 때, 약 10^{-6} M 이하, 예를 들어 10^{-7} M 이하, 예컨대 약 10^{-8} M 이하, 예컨대 약 10^{-9} M 이하, 약 10^{-10} M 이하 또는 약 10^{-11} M 또는 심지어 그 미만의 K_D 에 상응하는 친화도로 결합하는 것을 지칭하며, 여기서 항체는 미리 결정된 항원 또는 밀접하게 관련된 항원 이외의 다른 비-특이적 항원 (예를 들어, BSA, 카세인)에 대한 그의 결합의 K_D 보다 적어도 10배 더 낮은, 예컨대 적어도 100배 더 낮은, 예를 들어 적어도 1,000배 더 낮은, 예컨대 적어도 10,000배 더 낮은, 예를 들어 적어도 100,000배 더 낮은 K_D 에 상응하는 친화도로 미리 결정된 항원에 결합한다. 결합의 K_D 가 더 낮을 때의 양은 항체의 K_D 에 의존하므로, 항체의 K_D 가 매우 낮은 경우에는, 항원에 대한 결합의 K_D 가 비-특이적 항원에 대한 결합의 K_D 보다 더 낮을 때의 양이 적어도 10,000배일 수 있다 (즉, 항체는 고도로 특이적임).
- [0092] 본원에 사용된 용어 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, 추가로, CD20 및 CD3에 특이적으로 결합하는 단리된 이중특이적 항체는 CD20 또는 CD3에 특이적으로 결합하는 단일특이적 항체가 실질적으로 없다.
- [0093] 본원에 사용된 용어 "CD3"은 T-세포 보조-수용체 단백질 복합체의 일부이고 4개의 별개의 쇠로 구성된 인간 분화 클러스터 3 단백질을 지칭한다. CD3은 또한 다른 종에서 발견되고, 따라서 용어 "CD3"은 문맥에 의해 모순되지 않는 한 인간 CD3으로 제한되지 않는다. 포유동물에서, 복합체는 CD3 γ (감마) 쇠 (인간 CD3 γ 쇠 유니프룻KB(UniProtKB)/스위스-프룻(Swiss-Prot) 번호 P09693 또는 시노몰구스 원숭이 CD3 γ 유니프룻KB/스위스-프룻 번호 Q95L17), CD3 δ (델타) 쇠 (인간 CD3 δ 유니프룻KB/스위스-프룻 번호 P04234 또는 시노몰구스 원숭이 CD3 δ 유니프룻KB/스위스-프룻 번호 Q95L18), 2개의 CD3 ϵ (엡실론) 쇠 (인간 CD3 ϵ 유니프룻KB/스위스-프룻 번호 P07766, 서열식별번호: 28; 시노몰구스 CD3 ϵ 유니프룻KB/스위스-프룻 번호 Q95L15; 또는 레서스 CD3 ϵ 유니프룻KB/스위스-프룻 번호 G7NCB9) 및 CD3 ζ -쇄 (제타) 쇠 (인간 CD3 ζ 유니프룻KB/스위스-프룻 번호 P20963, 시노몰구스 원숭이 CD3 ζ 유니프룻KB/스위스-프룻 번호 Q09TK0)를 함유한다. 이들 쇠는 T-세포 수용체 (TCR)로 공지된 분자와 회합하고, T 림프구에서 활성화 신호를 생성한다. TCR 및 CD3 분자는 함께 TCR 복합체를 포함한다.
- [0094] 본원에 사용된 용어 "CD3 항체" 또는 "항-CD3 항체"는 항원 CD3, 특히 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다.
- [0095] 용어 "인간 CD20" 또는 "CD20"은 인간 CD20 (유니프룻KB/스위스-프룻 번호 P11836, 서열식별번호: 29)을 지칭하고, 종양 세포를 포함한 세포에 의해 자연적으로 발현되거나 또는 CD20 유전자 또는 cDNA로 형질감염된 세포 상에서 발현되는 CD20의 임의의 변이체, 이소형 및 중 상동체를 포함한다. 중 상동체는 레서스 원숭이 CD20 (마카카 물라타(*macaca mulatta*); 유니프룻KB/스위스-프룻 번호 H9YXP1) 및 시노몰구스 원숭이 CD20 (마카카 파시쿨라리스(*macaca fascicularis*); 유니프룻KB 번호 G7PQ03)을 포함한다.
- [0096] 본원에 사용된 용어 "CD20 항체" 또는 "항-CD20 항체"는 항원 CD20, 특히 인간 CD20에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다.
- [0097] 본원에 사용된 용어 "CD3xCD20 항체", "항-CD3xCD20 항체", "CD20xCD3 항체" 또는 "항-CD20xCD3 항체"는, 하나는 항원 CD20에 특이적으로 결합하고 하나는 CD3에 특이적으로 결합하는 2개의 상이한 항원-결합 영역을 포함하는 이중특이적 항체를 지칭한다.
- [0098] 본원에 사용된 용어 "듀오바디®-CD3xCD20"은 각각 서열식별번호: 24 및 서열식별번호: 25에 정의된 바와 같은 제1 중쇄 및 경쇄 쌍을 포함하고 서열식별번호: 26 및 서열식별번호: 27에 정의된 바와 같은 제2 중쇄 및 경쇄 쌍을 포함하는 IgG1 이중특이적 CD3xCD20 항체를 지칭한다. 제1 중쇄 및 경쇄 쌍은 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하는 영역을 포함하고, 제2 중쇄 및 경쇄 쌍은 인간 CD20에 결합하는 영역을 포함한다. 제1 결합 영역은 서열식별번호: 6 및 7에 의해 정의된 바와 같은 VH 및 VL 서열을 포함하고, 제2 결합 영역은 서열식별번호: 13 및

14에 의해 정의된 바와 같은 VH 및 VL 서열을 포함한다. 이러한 이중특이적 항체는 WO 2016/110576에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0099] 항체는 또한 본원에 제공된 바와 같은 실시예의 항체의 중쇄, 경쇄, VL 영역, VH 영역 또는 1개 이상의 CDR의 기능적 변이체를 포함한다. 항체와 관련하여 사용되는 중쇄, 경쇄, VL, VH 또는 CDR의 기능적 변이체는 여전히 항체가 "참조" 및/또는 "모" 항체의 기능적 특색, 예컨대 CD20 및/또는 CD3의 특정한 에피토프에 대한 친화도 및/또는 특이성/선택성, Fc 불활성 및 PK 파라미터, 예컨대 반감기, T_{max}, C_{max}의 적어도 상당한 비율 (적어도 약 90%, 95% 또는 그 초과)을 보유하도록 한다. 이러한 기능적 변이체는 전형적으로 모 항체에 대한 유의한 서열 동일성을 보유하고/거나 중쇄 및 경쇄의 실질적으로 유사한 길이를 갖는다. 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려한, 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다 (즉, % 상동성 = 동일한 위치의 #/위치의 총 # x 100). 2개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은, 예를 들어 PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하여, ALIGN 프로그램 (버전 2.0) 내로 혼입된 문헌 [E. Meyers and W. Miller, Comput. Appl. Biosci 4, 11-17 (1988)]의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다. 추가로, 2개의 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 문헌 [Needleman and Wunsch, J Mol Biol 1970;48:444-453]의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다. 예시적인 변이체는 주로 보존적 치환에 의해 모 항체 서열의 중쇄 및/또는 경쇄, VH 및/또는 VL 및/또는 CDR 영역과 상이한 것을 포함하며; 예를 들어, 변이체 내의 치환 중 10개, 예컨대 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개는 보존적 아미노산 잔기 대체일 수 있다.

[0100] 보존적 치환은 하기 표에 반영된 아미노산의 부류 내의 치환에 의해 정의될 수 있다:

[0101] 표 1: 보존적 치환을 위한 아미노산 잔기 부류

산성 잔기	Asp (D) 및 Glu (E)
염기성 잔기	Lys (K), Arg (R) 및 His (H)
친수성 비하전된 잔기	Ser (S), Thr (T), Asn (N) 및 Gln (Q)
지방족 비하전된 잔기	Gly (G), Ala (A), Val (V), Leu (L) 및 Ile (I)
비-극성 비하전된 잔기	Cys (C), Met (M) 및 Pro (P)
방향족 잔기	Phe (F), Tyr (Y) 및 Trp (W)

[0102]

[0103] 달리 나타내지 않는 한, 하기 명명법이 돌연변이를 기재하는 데 사용된다: i) 주어진 위치에서의 아미노산의 치환은, 예를 들어 K409R로서 기재되며, 이는 위치 409에서의 리신의 아르기닌으로의 치환을 의미하고; ii) 특정 변이체의 경우 임의의 아미노산 잔기를 나타내기 위해 코드 Xaa 및 X를 포함한 구체적 3 또는 1 문자 코드가 사용된다. 따라서, 위치 409에서의 리신의 아르기닌으로의 치환은 K409R로 지정되고, 위치 409에서의 리신의 임의의 아미노산 잔기로의 치환은 K409X로 지정된다. 위치 409에서의 리신이 결실된 경우에, 이는 K409*로 나타내어진다.

[0104] 본원에 사용된 용어 "인간화 항체"는 인간 항체 불변 도메인 및 인간 가변 도메인에 대해 높은 수준의 서열 상동성을 함유하도록 변형된 비-인간 가변 도메인을 함유하는 유전자 조작된 비-인간 항체를 지칭한다. 이는 함께 항원 결합 부위를 형성하는 6개의 비-인간 항체 CDR을 상동 인간 수용자 프레임워크 영역 (FR) 상에 그래프팅함으로써 달성될 수 있다 (WO92/22653 및 EP0629240 참조). 모 항체의 결합 친화도 및 특이성을 완전히 재구성하기 위해, 모 항체 (즉, 비-인간 항체)로부터의 프레임워크 잔기의 인간 프레임워크 영역으로의 치환 (복귀-돌연변이)이 요구될 수 있다. 구조적 상동성 모델링은 항체의 결합 특성에 중요한 프레임워크 영역 내의 아미노산 잔기를 확인하는 것을 도울 수 있다. 따라서, 인간화 항체는 비-인간 CDR 서열, 주로 비-인간 아미노산 서열로의 1개 이상의 아미노산 복귀-돌연변이를 임의로 포함하는 인간 프레임워크 영역 및 완전 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 듀오바디®-CD3xCD20에서 본원에 사용된 CD3 아암의 VH 및 VL은 인간화 항원-결합 영역을 나타낸다. 임의로, 바람직한 특징, 예컨대 친화도 및 생화학적 특성을 갖는 인간화 항체를 수득하기 위해, 반드시 복귀-돌연변이일 필요는 없는 추가의 아미노산 변형이 적용될 수 있다.

[0105] 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항

체를 지칭한다. 인간 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 종, 예컨대 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 그래프팅된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 듀오바디®-CD3xCD20에 사용된 CD20 아암의 VH 및 VL은 인간 항원-결합 영역을 나타낸다. 본 발명의 인간 모노클로날 항체는 통상적인 모노클로날 항체 방법론, 예를 들어 문헌 [Kohler and Milstein, Nature 256: 495 (1975)]의 표준 체세포 혼성화 기술을 포함한 다양한 기술에 의해 생산될 수 있다. 체세포 혼성화 절차가 바람직하지만, 원칙적으로, 모노클로날 항체를 생산하기 위한 다른 기술, 예를 들어 B-림프구의 바이러스 또는 종양원성 형질전환 또는 인간 항체 유전자의 라이브러리를 사용하는 파지 디스플레이 기술이 사용될 수 있다. 인간 모노클로날 항체를 분비하는 하이브리도마를 제조하기 위한 적합한 동물 시스템은 무린 시스템이다. 마우스에서의 하이브리도마 생산은 매우 잘-확립된 절차이다. 융합을 위한 면역화 프로토콜 및 면역화된 비장세포의 단리를 위한 기술은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 융합 파트너 (예를 들어, 무린 골수종 세포) 및 융합 절차가 또한 공지되어 있다. 따라서, 인간 모노클로날 항체는, 예를 들어 마우스 또는 래트 시스템보다는 인간 면역계의 일부를 보유하는 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소말 마우스 또는 래트를 사용하여 생성될 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 인간 항체는 동물 이뮤노글로불린 서열 대신에 인간 배선 이뮤노글로불린 서열을 보유하는 트랜스제닉 동물, 예컨대 마우스 또는 래트로부터 수득된다. 이러한 실시양태에서, 항체는 동물에 도입된 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 기원하지만, 최종 항체 서열은 상기 인간 배선 이뮤노글로불린 서열이 내인성 동물 항체 기구에 의한 체세포 과다돌연변이 및 친화도 성숙에 의해 추가로 변형된 결과이다 (예를 들어, 문헌 [Mendez et al. Nat Genet 1997;15:146-56] 참조). 듀오바디®-CD3xCD20에 사용된 CD20 아암의 VH 및 VL 영역은 인간 항원-결합 영역을 나타낸다.

[0106] 본원에 사용된 용어 "바이오시밀러" (예를 들어, 승인된 참조 제품/생물학적 약물의 것)는 (a) 생물학적 제품이 임상적으로 불활성인 성분에서의 경미한 차이에도 불구하고 참조 제품과 고도로 유사하다는 것을 입증하는 분석 연구; (b) 동물 연구 (독성의 평가 포함); 및/또는 (c) 참조 제품이 승인되고 사용될 것으로 의도되며 승인이 추구되는 용도의 하나 이상의 적절한 조건에서 안전성, 순도 및 효력을 입증하기에 충분한 임상 연구 또는 연구들 (면역원성 및 약동학 또는 약역학의 평가 포함)로부터의 데이터에 기초하여 참조 제품과 유사한 생물학적 제품 (예를 들어, 제품의 안전성, 순도 및 효력의 관점에서 생물학적 제품과 참조 제품 사이에 임상적으로 의미있는 차이가 존재하지 않음)을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 바이오시밀러 생물학적 제품 및 참조 제품은 제안된 라벨링에 처방, 권장 또는 제안된 용도의 조건 또는 조건들에 대해 동일한 작용 메카니즘 또는 메카니즘들을 이용하지만, 단지 작용 메카니즘 또는 메카니즘들이 참조 제품에 대해 공지된 정도까만 이용가능하다. 일부 실시양태에서, 생물학적 제품에 대해 제안된 라벨링에 처방, 권장 또는 제안된 용도의 조건 또는 조건들은 참조 제품에 대해 이전에 승인되었다. 일부 실시양태에서, 생물학적 제품의 투여 경로, 투여 형태 및/또는 강도는 참조 제품의 것과 동일하다. 바이오시밀러는, 예를 들어 시판 항체와 동일한 1차 아미노산 서열을 갖는 현재 공지된 항체일 수 있지만, 상이한 세포 유형에서 또는 상이한 생산, 정제 또는 제제화 방법에 의해 제조될 수도 있다.

[0107] 본원에 사용된 용어 "환원 조건" 또는 "환원 환경"은 기질, 본원에서는 항체의 힌지 영역 내의 시스테인 잔기가 산화되기보다 환원될 가능성이 더 큰 조건 또는 환경을 지칭한다.

[0108] 본원에 사용된 용어 "제조합 숙주 세포" (또는 간단히 "숙주 세포")는 발현 벡터, 예를 들어 본원에 기재된 항체를 코딩하는 발현 벡터가 도입된 세포를 지칭하는 것으로 의도된다. 제조합 숙주 세포는, 예를 들어 트랜스펙토마, 예컨대 CHO, CHO-S, HEK, HEK293, HEK-293F, Expi293F, PER.C6 또는 NS0 세포 및 림프구성 세포를 포함한다.

[0109] 본원에 사용된 용어 "미만성 대 B-세포 림프종" 또는 "DLBCL"은 미만성 성장 패턴 및 높은-중간 증식 지수를 갖는 배 중심 B 림프구의 신생물을 지칭한다. DLBCL은 모든 림프종의 대략 30%를 나타낸다. DLBCL의 하위유형은 치료에 대한 전망 (예후) 및 반응이 상이한 것으로 보인다. DLBCL은 임의의 연령군에 영향을 미칠 수 있지만, 대부분 노인에서 발생한다 (평균 연령은 60대 중반임). "이중 히트" 및 "삼중 히트" DLBCL은 WHO 2016 분류 (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised ed. 4th). Lyon, France: IARC Press (2017); 이의 내용은 본원에 참조로 포함됨)에 따라, MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 전위를 갖는 고등급 B 세포 림프종 (HGBCL)의 카테고리 하에 속하는, MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 전위를 갖는 DLBCL을 지칭한다. 여포성 림프종 등급 3B가 또한 종종 DLBCL과 동등한 것으로 간주되고, 따라서 그 자체로 치료된다.

- [0110] 본원에 사용된 용어 "재발성 미만성 대 B-세포 림프종" 또는 "재발성 DLBCL"은 이전에 요법에 반응하였지만 요법의 완료 후 ≥ 6 개월에 진행된 미만성 대 B-세포 림프종을 지칭한다.
- [0111] 본원에 사용된 용어 "불응성 미만성 대 B-세포 림프종" 또는 "불응성 DLBCL"은 요법 동안 진행되었거나, 선행 요법에 대한 객관적 반응을 달성하지 못하였거나 또는 요법 (유지 요법 포함)의 완료 후 6개월 이내에 진행된 미만성 대 B-세포 림프종을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "R/R 미만성 대 B-세포 림프종" 또는 "R/R DLBCL"은 달리 명시되지 않는 한 재발성 및/또는 불응성 미만성 대 B-세포 림프종을 지칭하는 것으로 의도된다.
- [0112] 본원에 사용된 용어 "이브루티닙"은 화학식 $C_{25}H_{24}N_6O_2$ 및 화학 명칭: 1-((3R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로(3,4-d)피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 갖는, 잠재적 항신생물 활성을 갖는 브루톤 티로신 키나제 (BTK)의 경구로 생체이용가능한 소분자 억제제를 지칭한다 (화학 초록 서비스 번호 936563-96-1). 이브루티닙은, 예를 들어 브랜드명 임브루비카(Imbruvica)® 하에 입수가 가능하다. 용어 "이브루티닙"은 또한 이브루티닙의 브랜드 및 제네릭 버전 (제네릭 등가물), 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체, 라세미체, 용매화물, 착물 및 수화물, 무수물 형태 및 그의 임의의 다형체 또는 무정형 형태 또는 그의 조합을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0113] 본원에 사용된 용어 "레날리도미드"는 화학식 $C_{13}H_{13}N_3O_3$ 및 화학 명칭: 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일) 피페리딘-2,6-디온 (화학 초록 서비스 번호 191732-72-6)을 갖는 탈리도미드 유도체를 지칭한다. 레날리도미드는, 예를 들어 브랜드명 레블리미드(Revlimid)® 하에 입수가 가능하다. 용어 "레날리도미드"는 또한 레날리도미드의 브랜드 및 제네릭 버전 (제네릭 등가물), 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체, 라세미체, 용매화물, 착물 및 수화물, 무수물 형태 및 그의 임의의 다형체 또는 무정형 형태 또는 그의 조합을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0114] 용어 "치료"는 증상 또는 질환 상태, 예컨대 DLBCL을 완화, 호전, 정지 또는 근절 (치유)시키기 위한 목적으로 의 유효량의 본원에 기재된 치료 활성 항체의 투여를 지칭한다. 치료는, 예를 들어 루가노 기준 및/또는 LYRIC에 의해 정의된 바와 같은 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR) 또는 안정 질환 (SD)을 가져올 수 있다. 치료는, 예를 들어 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성까지 계속될 수 있다.
- [0115] 본원에 사용된 용어 "투여하는" 또는 "투여"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여 대상체에게 치료제를 포함하는 조성물 (또는 제제)을 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 본원에 기재된 항체에 대한 바람직한 투여 경로는 정맥내, 복강내, 근육내, 피하, 척수 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의한, 경장 및 국소 투여 이외의 다른 투여 방식을 의미하고, 정맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 척수내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공을 비제한적으로 포함한다. 대안적으로, 본원에 기재된 치료제는 비-비경구 경로, 예컨대 국소, 표피 또는 점막 투여 경로를 통해, 예를 들어 비강내로, 경구로, 질로, 직장으로, 설하로 또는 국소로 투여될 수 있다. 투여는 또한, 예를 들어 1회, 복수회 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다. 본원에 기재된 방법에서, 이중특이적 항체 (예를 들어, 엠코리타맙)는 피하로 투여된다. 이중특이적 항체와 조합되어 사용되는 다른 작용제, 예컨대 시토키인 방출 증후군 예방 및/또는 종양 용해 증후군 (TLS) 예방 작용제는 다른 경로를 통해, 예컨대 정맥내로 또는 경구로 투여될 수 있다.
- [0116] 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 필요한 투여량에서 필요한 기간 동안 목적하는 치료 결과를 달성하는 데 효과적인 양을 지칭한다. 예를 들어, 피하로 투여되는 이중특이적 항체 (예를 들어, 엠코리타맙)에 대해 본원에 정의된 바와 같은 투여량, 즉 24 mg 또는 48 mg이 이러한 "유효량" 또는 "치료 유효량"으로 정의될 수 있다. 항체의 치료 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중 및 개체에서 목적하는 반응을 도출하는 항체의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 치료 유효량은 또한 항체 또는 항체 부분의 임의의 독성 또는 유해 효과를 치료상 유익한 효과가 능가하는 양이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법으로 치료된 환자는 ECOG 수행 상태의 개선을 나타낼 것이다. 약물의 치료 유효량 또는 치료 유효 투여량은 "예방 유효량" 또는 "예방 유효 투여량"을 포함하며, 이는 질환 또는 장애 (예를 들어, 시토키인 방출 증후군)가 발생할 위험 또는 질환의 재발을 겪을 위험이 있는 대상체에게 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합되어 투여되는 경우에 질환의 발생 또는 재발을 억제하는 약물의 임의의 양이다.
- [0117] 본원에 사용된 용어 종양의 "성장을 억제한다"는 종양의 성장의 임의의 측정가능한 감소, 예를 들어 종양의 성

장의 적어도 약 10%, 예를 들어 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 99% 또는 100%의 억제력을 포함한다.

[0118] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 인간 환자, 예를 들어 미만성 대 B-세포 림프종을 갖는 인간 환자를 지칭한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0119] 본원에 사용된 용어 "완충제"는 제약상 허용되는 완충제를 나타낸다. 용어 "완충제"는 용액의 pH 값을, 예를 들어 허용되는 범위로 유지시키는 작용제를 포괄하고, 아세테이트, 히스티딘, 트리스(TRIS)® (트리스(히드록시메틸)아미노메탄), 시트레이트, 숙시네이트, 글리콜레이트 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일반적으로, 본원에 사용된 "완충제"는 약 5 내지 약 6, 바람직하게는 약 5.5의 pH 범위에 적합한 pKa 및 완충 용량을 갖는다.

[0120] 본원에 사용된 "질환 진행" 또는 "PD"는 미만성 대 B-세포 림프종의 1종 이상의 지수가 치료에도 불구하고 질환이 진행중이라는 것을 나타내는 상황을 지칭한다. 한 실시양태에서, 질환 진행은 악성 림프종에 대한 루가노 반응 기준 ("루가노 기준") 및/또는 면역조정 요법에 대한 림프종 반응 기준 (LYRIC)에 기초하여 정의된다. 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 반응 없음/안정 질환 (NR, SD) 및 진행성 질환 (PD)에 대한 정의를 포함한, 루가노 기준/분류 시스템에 관한 세부사항은 문헌 [Cheson et al. J Clin Oncol 2014;32:3059-68]에 제공되어 있으며, 이의 내용은 본원에 참조로 포함된다 (특히, 문헌 [Cheson et al., 2014]의 표 3 참조). 루가노 기준/분류 시스템에 관한 추가의 세부사항은 표 3에 제공된다.

[0121] 본원에 사용된 "계면활성제"는 표면의 약물 흡착 및/또는 응집을 방지하기 위해 제약 제제에 전형적으로 사용되는 화합물이다. 추가로, 계면활성제는 두 액체 사이 또는 액체와 고체 사이의 표면 장력 (또는 계면 장력)을 낮춘다. 예를 들어, 예시적인 계면활성제는 매우 낮은 농도 (예를 들어, 5% w/v 이하, 예컨대 3% w/v 이하, 예컨대 1% w/v 이하, 예컨대 0.4% w/v 이하, 예컨대 0.1% w/v 이하, 예컨대 0.04% w/v)로 존재하는 경우에 표면 장력을 유의하게 낮출 수 있다. 계면활성제는 친양쪽성이며, 이는 이들이 통상적으로 친수성 및 소수성 또는 친지성 기 둘 다로 구성되고, 따라서 수용액 중에서 미셀 또는 유사한 자기-조립 구조를 형성할 수 있다는 것을 의미한다. 제약 용도를 위한 공지된 계면활성제는 글리세롤 모노올레에이트, 벤제토늄 클로라이드, 소듐 도큐세이트, 인지질, 폴리에틸렌 알킬 에테르, 소듐 라우릴 술페이트 및 트리카프릴린 (음이온성 계면활성제); 벤즈알코늄 클로라이드, 시트림이드, 세틸피리디늄 클로라이드 및 인지질 (양이온성 계면활성제); 및 알파 토크페롤, 글리세롤 모노올레에이트, 미리스틸 알콜, 인지질, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리옥실 히드록시스테아레이트, 폴리옥실글리세리드, 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80, 프로필렌 글리콜 디라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 소르비탄 에스테르, 수크로스 팔미테이트, 수크로스 스테아레이트, 트리카프릴린 및 TPGS (비이온성 및 쯔비터이온성 계면활성제)를 포함한다.

[0122] 본원에 사용된 "희석제"는 제약상 허용되고 (인간에게 투여하기에 안전하고 비-독성임) 제약 조성물 또는 제약 제제의 희석물의 제조에 유용한 것이다 (용어 "조성물" 및 "제제"는 본원에서 상호교환가능하게 사용됨). 바람직하게는, 이러한 조성물의 희석물은 항체 농도만을 희석하고, 완충제 및 안정화제는 희석하지 않는다. 따라서, 한 실시양태에서, 희석제는 본 발명의 제약 조성물에 존재하는 것과 동일한 농도의 완충제 및 안정화제를 함유한다. 추가의 예시적인 희석제는 멸균수, 정박테리아 주사용수 (BWF1), 바람직하게는 아세테이트 완충제인 pH 완충 용액, 멸균 염수 용액, 예컨대 주사용수, 링거액 또는 텍스트로스 용액을 포함한다. 한 실시양태에서, 희석제는 아세테이트 완충제 및 소르비톨을 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어진다.

[0123] 본원에 사용된 용어 "약"은 명시된 값의 위로 10% 이하 및 아래로 10% 이하인 값을 지칭한다.

[0124] 미만성 대 B-세포 림프종 치료 요법

[0125] CD3 및 CD20에 결합하는 이중특이적 항체 ("항-CD3xCD20 항체"), 예를 들어 인간 CD3 및 인간 CD20에 결합하는 단리된 항-CD3xCD20 항체를 레날리도미드와 조합하여 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과 조합하여 사용하여 인간 대상체에서 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 또한, 예를 들어 재발성 및/또는 불응성 미만성 대 B-세포 림프종 (R/R 미만성 대 B-세포 림프종)을 치료하는 데 유용하다. 본원에 기재된 CD3 및 CD20 둘 다에 결합하는 이중특이적 항체로 미만성 대 B-세포 림프종 (예를 들어, R/R 미만성 대 B-세포 림프종)을 치료하는 방법은 또한 인간 대상체에서 미만성 대 B-세포 림프종 (예를 들어, R/R 미만성 대 B-세포 림프종)을 치료하기 위한 이중특이적 항체의 상응하는 용도를 포괄하는 것으로 이해된다.

[0126] 따라서, 한 측면에서, 인간 대상체에서 미만성 대 B-세포 림프종을 치료하는 방법으로서, 이중특이적 항체 및

유효량의 레날리도미드 (예를 들어, 경구로), 이중특이적 항체 및 유효량의 이브루티닙 (예를 들어, 경구로) 및 레날리도미드 (예를 들어, 경구로)를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는

- [0127] (i) 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하고 가변 중쇄 (VH) 영역 및 가변 경쇄 (VL) 영역을 포함하는 제1 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 VH 영역은 서열식별번호: 6의 VH 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, VL 영역은 서열식별번호: 7의 VL 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 제1 결합 아암; 및
- [0128] (ii) 인간 CD20에 결합하고 VH 영역 및 VL 영역을 포함하는 제2 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 VH 영역은 서열식별번호: 13의 VH 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, VL 영역은 서열식별번호: 14의 VL 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 제2 결합 아암
- [0129] 을 포함하고, 여기서 이중특이적 항체는 24 mg 또는 48 mg의 용량 (또는 약 24 mg 또는 48 mg의 용량)으로 투여되고, 여기서 레날리도미드 또는 레날리도미드 및 이브루티닙 및 이중특이적 항체는 28-일 주기로 투여되는 것인 방법이 본원에 제공된다.
- [0130] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 전장 항체이다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 불활성 Fc 영역을 갖는 항체이다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 불활성 Fc 영역을 갖는 전장 항체이다.
- [0131] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 24 mg의 용량 (또는 약 24 mg의 용량)으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 48 mg의 용량 (또는 약 48 mg의 용량)으로 투여된다.
- [0132] 투여될 이중특이적 항체의 24 mg 또는 48 mg의 용량 (또는 약 24 mg 또는 48 mg의 용량) 또는 임의의 다른 명시된 용량과 관련하여, 이러한 양은 전장 항체를 나타내는 이중특이적 항체, 예컨대 실시예 섹션에 정의된 바와 같은 엡코리타맙의 양을 지칭하는 것으로 이해된다. 따라서, 본원에 기재된 이중특이적 항체의 용량을 투여하는 것으로서 이중특이적 항체의 24 mg의 용량을 투여하는 것을 지칭할 수 있으며, 여기서 용량은 엡코리타맙의 24 mg의 용량에 상응한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 예를 들어 사용된 항체의 분자량이 전장 항체, 예컨대 엡코리타맙의 분자량과 실질적으로 상이한 경우에 투여될 항체의 양을 용이하게 결정할 수 있다. 예를 들어, 항체의 양은 항체의 분자량을 전장 항체, 예컨대 엡코리타맙의 분자량으로 나누고, 그 결과에 본원에 기재된 바와 같은 명시된 용량을 곱함으로써 계산될 수 있다. 이중특이적 항체 (예를 들어, 듀오바디® CD3xCD20의 기능적 변이체)가 혈장 반감기, Fc 불활성 및/또는 CD3 및 CD20에 대한 결합 특징과 관련하여, 즉 CDR 및 에피토프 결합 특색과 관련하여 듀오바디® CD3xCD20과 고도로 유사한 특색을 갖는 한, 이러한 항체는 전장 항체, 예컨대 엡코리타맙에 대해 기재된 용량으로 본원에 제공된 방법에서 사용하기에 적합하다.
- [0133] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체의 용량은 28-일 주기로 매주 1회 투여 (매주 투여)된다. 한 실시양태에서, 24 또는 48 mg의 매주 투여는 2.5회의 28-일 주기 동안 (즉, 10회) 수행된다. 한 실시양태에서, 24 mg 또는 48 mg의 매주 용량은 2.5회의 28-일 주기 동안 제1주기의 제15일 및 제22일 및 제2주기 및 제3주기의 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 매주 투여 후에, 투여 간격을 4주마다 1회 투여로 감소시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 4주마다 1회 투여는 연장된 기간 동안, 예를 들어 28-일 주기의 적어도 1회의 주기, 적어도 2회의 주기, 적어도 3회의 주기, 적어도 4회의 주기, 적어도 5회의 주기, 적어도 6회의 주기, 적어도 7회의 주기, 적어도 8회의 주기, 적어도 9회의 주기, 적어도 10회의 주기, 적어도 15회의 주기, 적어도 20회의 주기 또는 1-20회의 주기, 1-15회의 주기, 1-10회의 주기, 1-5회의 주기, 5-20회의 주기, 5-15회의 주기 또는 5-10회의 주기 동안 수행될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 4주마다 1회 투여는 최대 8회의 28-일 주기, 예컨대 8회의 28-일 주기 또는 9회의 28-일 주기 동안 수행된다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 4주마다 1회 투여는 최대 20회의 28-일 주기, 예컨대 20회의 28-일 주기 또는 21회의 28-일 주기 동안 수행된다.
- [0134] 한 실시양태에서, 이중특이적 항체의 매주 용량은 28-일 주기로 제1주기-제3주기에서 투여되고 (이는 하기 기재된 바와 같은 초회 및 중간 용량을 포함할 수 있음), 4주마다 1회 용량은 제4주기 이후로, 예를 들어 제4주기-제12주기 또는 제4주기-제24주기에서 또는 대상체에서 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성이 관찰될 때까지 투여된다.
- [0135] 본원에 언급된 용량은 또한, 예를 들어 매주 용량 및/또는 4주마다의 용량이 동일한 수준으로 투여되는 상기 시나리오에서 전체 또는 균일 용량으로서 지칭될 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 48 mg의 용량이, 바람직하게는 각각의 매주 투여 및 각각의 4주마다의 투여에서 선택되는 경우에, 48 mg의 동일한 용량이 투여된다. 용량을 투여하기 전에, 초회 또는 초회 및 후속 중간 (제2 초회) 용량이 투여될 수 있다. 이는 본원에 기재된 이중

특이적 항-CD3xCD20 항체를 사용한 치료 동안 발생할 수 있는 부작용인 시토카인 방출 증후군 (CRS) 위험 및 중증도를 완화시키는 것을 도울 수 있으므로 유리할 수 있다. 이러한 초회 또는 초회 및 중간 용량은 균일 또는 전체 용량과 비교하여 더 낮은 용량이다.

- [0136] 따라서, 일부 실시양태에서, 24 mg 또는 48 mg의 매주 용량을 투여하기 전에, 이중특이적 항체의 초회 용량이 28-일 주기의 제1주기에서 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 초회 용량은 제1주기에서 24 mg 또는 48 mg의 제 1 매주 용량을 투여하기 2주 전에 투여된다. 한 실시양태에서, 초회 용량은 전장 이중특이적 항체 0.16 mg (또는 약 0.16 mg)이다.
- [0137] 일부 실시양태에서, 초회 용량을 투여한 후 및 24 mg 또는 48 mg의 매주 용량을 투여하기 전에, 상기 이중특이적 항체의 중간 용량이 투여된다. 한 실시양태에서, 초회 용량은 중간 용량 1주 전에 (즉, 제1주기의 제1일에) 투여되고, 중간 용량은 24 mg 또는 48 mg의 매주 용량의 제1 용량 1주 전에 (즉, 제1주기의 제8일에) 투여된다. 한 실시양태에서, 중간 용량은 전장 이중특이적 항체 800 µg (0.8 mg) 또는 약 800 µg (0.8 mg)이다.
- [0138] 본원에 기재된 방법은 CD3 및 CD20에 결합하는 이중특이적 항체를 레날리도미드 또는 레날리도미드 또는 이브루티닙의 요법과 조합하여 사용하여 미만성 대 B-세포 림프종 (예를 들어, R/R 미만성 대 B-세포 림프종)을 갖는 인간 대상체를 치료하는 것을 수반한다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 레날리도미드 또는 이브루티닙 및 레날리도미드는 지역 가이드라인에 따라 및/또는 관련 지역 라벨에 따라 임상 연구에 의해 지지되는 바와 같은 투여량으로 투여된다.
- [0140] 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 제품 라벨 또는 제품 특징의 요약에 따라 투여된다 (예를 들어, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205552s0071b1.pdf에서 이용가능한 임브루비카® (이브루티닙) 처방 정보 참조). 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 420 mg의 용량 (또는 약 420 mg의 용량)으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 이브루티닙은 560 mg의 용량 (또는 약 560 mg의 용량)으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙의 바이오시밀러가 본원에 기재된 방법에서 이브루티닙 대신에 사용된다.
- [0141] 일부 실시양태에서, 레날리도미드는 제품 라벨 또는 제품 특징의 요약에 따라 투여된다 (예를 들어, www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021880s0341b1.pdf에서 이용가능한 레블리미드® 처방 정보 참조).
- [0142] 한 실시양태에서, 이브루티닙은 28-일 주기로 매일 1회 (매일 투여; 7QW) 투여된다. 한 실시양태에서, 이브루티닙의 매일 투여는 적어도 1회의 28-일 주기 (즉, 4회), 예컨대 적어도 10회의 28-일 주기, 예컨대 적어도 20회의 28-일 주기, 예컨대 24회의 28-일 주기 동안 수행된다. 한 실시양태에서, 레날리도미드는 지역 가이드라인 및 지역 라벨에 따라 투여된다. 일부 실시양태에서, 레날리도미드는 10 mg 내지 25 mg의 용량 (또는 약 10 mg 내지 25 mg의 용량)으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 레날리도미드는 20 mg 내지 30 mg의 용량 (또는 약 20 mg 내지 30 mg의 용량)으로 투여된다. 한 실시양태에서, 레날리도미드는 20 mg의 용량 (또는 약 20 mg의 용량)으로 투여된다. 한 실시양태에서, 레날리도미드는 25 mg의 용량 (또는 약 25 mg의 용량)으로 투여된다. 한 실시양태에서, 레날리도미드는 경구 용량으로서 투여된다. 한 실시양태에서, 레날리도미드는 경구 투여용 캡슐로서 투여된다.
- [0143] 한 실시양태에서, 레날리도미드는 28-일 주기에서 연속 21일 (즉, 제1일-제21일) 동안, 즉 28-일 주기의 제1일 내지 제21일에 1일 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 레날리도미드는 적어도 1회의 28-일 주기, 예컨대 적어도 5회의 28-일 주기, 적어도 10회의 28-일 주기, 적어도 15회의 28-일 주기, 적어도 20회의 28-일 주기 또는 적어도 24회의 28-일 주기 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 레날리도미드는 최대 12회, 예컨대 12회의 28-일 주기 동안 (즉, 28-일 주기의 제1주기-제12주기의 제1일-제21일에) 투여된다. 한 실시양태에서, 레날리도미드는 최대 24회의 28-일 주기, 예컨대 24회의 28-일 주기 동안 (즉, 28-일 주기의 제1주기-제24주기의 제1일-제21일에) 투여된다. 한 실시양태에서, 레날리도미드는 28-일 주기의 제1주기-제12주기의 제1일-제21일에 25 mg의 용량 (또는 약 25 mg의 용량)으로 투여된다. 한 실시양태에서, 레날리도미드는 28-일 주기의 제1주기-제24주기의 제1일-제21일에 25 mg의 용량 (또는 약 25 mg의 용량)으로 투여된다.
- [0144] 특정 실시양태에서, 이중특이적 항체, 이브루티닙 및/또는 레날리도미드는 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 레날리도미드 및 이중특이적 항체는 동일한 날에 (예를 들어, 제1주기-제12주기의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여된다.
- [0145] 일부 실시양태에서, 이브루티닙, 레날리도미드 및 이중특이적 항체는 동일한 날에 (예를 들어, 제1주기-제21주

기의 제1일, 제8일 및 제15일에) 투여된다.

- [0146] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체, 이브루티닙 및/또는 레날리도미드는 순차적으로 투여된다.
- [0147] 일부 실시양태에서, 이브루티닙 (예를 들어, 경구), 레날리도미드 (예를 들어, 경구) 및 이중특이적 항체 (예를 들어, 피하)는 28-일 주기로 투여되며, 여기서
- [0148] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 투여되고:
 - [0149] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
 - [0150] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
 - [0151] (iii) 제4주기 및 그 이후에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0152] (b) 레날리도미드가 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제21일에 투여되고;
- [0153] (c) 이브루티닙이 임의로 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제28일에 투여된다.
- [0154] 일부 실시양태에서, 레날리도미드 (예를 들어, 경구) 및 이중특이적 항체 (예를 들어, 피하)는 28-일 주기로 투여되며, 여기서
- [0155] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
 - [0156] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
 - [0157] (ii) 제2주기-제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
 - [0158] (iii) 제4주기-제12주기에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0159] (b) 레날리도미드가 제1주기-제12주기에서 제1일-제21일에 25 mg/일의 용량으로 경구로 투여된다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 이브루티닙 (예를 들어, 경구), 레날리도미드 (예를 들어, 경구) 및 이중특이적 항체 (예를 들어, 피하)는 28-일 주기로 투여되며, 여기서
- [0161] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
 - [0162] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
 - [0163] (ii) 제2주기-제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
 - [0164] (iii) 제4주기-제24주기에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0165] (b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;
- [0166] (c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 560 mg/일의 용량으로 경구로 투여된다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 이브루티닙 (예를 들어, 경구), 레날리도미드 (예를 들어, 경구) 및 이중특이적 항체 (예를 들어, 피하)는 28-일 주기로 투여되며, 여기서
- [0168] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
 - [0169] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
 - [0170] (ii) 제2주기-제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
 - [0171] (iii) 제4주기-제24주기에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0172] (b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;
- [0173] (c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 420 mg/일의 용량으로 경구로 투여된다.
- [0174] 일부 실시양태에서, 이브루티닙 (예를 들어, 경구), 레날리도미드 (예를 들어, 경구) 및 이중특이적 항체 (예를

들어, 피하)는 28-일 주기로 투여되며, 여기서

- [0175] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 투여되고:
- [0176] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0177] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0178] (iii) 제3주기 및 그 이후에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0179] (b) 레날리도미드가 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제21일에 투여되고;
- [0180] (c) 이브루티닙이 임의로 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제28일에 투여된다.
- [0181] 일부 실시양태에서, 레날리도미드 (예를 들어, 경구) 및 이중특이적 항체 (예를 들어, 피하)는 28-일 주기로 투여되며, 여기서
- [0182] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
- [0183] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0184] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0185] (iii) 제4주기-제12주기에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0186] (b) 레날리도미드가 제1주기-제12주기에서 제1일-제21일에 25 mg/일의 용량으로 경구로 투여된다.
- [0187] 일부 실시양태에서, 이브루티닙 (예를 들어, 경구), 레날리도미드 (예를 들어, 경구) 및 이중특이적 항체 (예를 들어, 피하)는 28-일 주기로 투여되며, 여기서
- [0188] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
- [0189] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0190] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0191] (iii) 제4주기-제24주기에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0192] (b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;
- [0193] (c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 560 mg/일의 용량으로 경구로 투여된다.
- [0194] 일부 실시양태에서, 이브루티닙 (예를 들어, 경구), 레날리도미드 (예를 들어, 경구) 및 이중특이적 항체 (예를 들어, 피하)는 28-일 주기로 투여되며, 여기서
- [0195] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
- [0196] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0197] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0198] (iii) 제4주기-제24주기에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0199] (b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;
- [0200] (c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 420 mg/일의 용량으로 경구로 투여된다.
- [0201] 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 및 레날리도미드의 28-일 주기로의 투여는 하기와 같다:
- [0202] 이중특이적 항체 (피하):
- [0203] 제1주기, 제1일: 초회 용량 (0.16 mg)
- [0204] 제1주기, 제8일: 중간 용량 (0.8 mg)

- [0205] 제1주기, 제15일 및 제22일: 전체 용량 (24 또는 48 mg)
- [0206] 제2주기-제3주기, 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일: 전체 용량 (24 또는 48 mg)
- [0207] 제4주기-제12주기, 제1일: 전체 용량 (24 또는 48 mg)
- [0208] 레날리도미드 (경구):
- [0209] 제1주기-제12주기, 제1일-제21일: 25 mg/일
- [0210] 추가 실시양태에서, 이중특이적 항체, 이브루티닙 및 레날리도미드의 28-일 주기로의 투여는 하기와 같다:
- [0211] 이중특이적 항체 (피하):
- [0212] 제1주기, 제1일: 초회 용량 (0.16 mg)
- [0213] 제1주기, 제8일: 중간 용량 (0.8 mg)
- [0214] 제1주기, 제15일 및 제22일: 전체 용량 (24 또는 48 mg)
- [0215] 제2주기-제3주기, 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일: 전체 용량 (24 또는 48 mg)
- [0216] 제4주기-제24주기, 제1일: 전체 용량 (24 또는 48 mg)
- [0217] 이브루티닙 (경구):
- [0218] 제1주기-제24주기, 제1일-제28일: 420 mg/일 또는 560 mg/일
- [0219] 레날리도미드 (경구):
- [0220] 제1주기-제24주기, 제1일-제21일: 20 mg/일
- [0221] 일부 실시양태에서, 대상체는 조직학적으로 확인된 CD20+ 질환인 DLBCL을 갖는다.
- [0222] 일부 실시양태에서, DLBCL은 MYC 및 BCL-2 및/또는 BCL-6 전위를 갖는 고등급 B 세포 림프종 (이중-히트 또는 삼중-히트)이다.
- [0223] 일부 실시양태에서, DLBCL은 여포성 림프종 등급 3B이다.
- [0224] 일부 실시양태에서, DLBCL은 재발성 및/또는 불응성 DLBCL이다.
- [0225] 일부 실시양태에서, DLBCL은 재발되었으며; 즉 이전에 선행 요법에 대해 반응하였지만, 상기 선행 요법 후에 진행되었고, 진행은 상기 선행 요법의 완료 후 6개월 또는 그 이후에 시작되었다.
- [0226] 일부 실시양태에서, DLBCL은 불응성이며; 즉 선행 요법 동안 진행되었거나, 선행 요법에 대한 객관적 반응을 달성하지 못하였거나 또는 유지 요법을 포함한 선행 요법의 완료 후 6개월 이내에 진행되었다.
- [0227] 일부 실시양태에서, 대상체는 항-CD20 모노클로날 항체를 함유하는 적어도 1종의 선행 전신 항림프종 요법에 대한 재발성 또는 불응성 질환을 갖는다.
- [0228] 일부 실시양태에서, DLBCL은 선행 키메라 항원 수용체 T 세포 (CAR-T) 요법에 대해 불응성이 아니다.
- [0229] 일부 실시양태에서, 대상체는 선행 자가 줄기 세포 이식 (ASCT)에 실패하였거나 또는 ASCT에 부적격이다.
- [0230] 일부 실시양태에서, 대상체는 레날리도미드 또는 이브루티닙에 대해 불응성이 아니다. 이러한 실시양태와 관련하여, 불응성은 하기와 같이 정의된다:
- [0231] 안정 질환 (SD) 또는 진행성 질환 (PD)의 선행 요법(들)에 대한 최상의 반응 또는
- [0232] 선행 요법(들)의 완료 6개월 이내에 진행성 질환
- [0233] 한 실시양태에서, 대상체는 항-CD20 모노클로날 항체를 또 다른 전신 요법과 조합하여 사용한 적어도 1회의 선행 치료를 받았다.
- [0234] 한 실시양태에서, 대상체는 선행 CAR-T 요법을 받았거나 또는 CAR-T 요법에 부적격이거나 그를 받을 수 없다.
- [0235] 추가 실시양태에서, 대상체는 이브루티닙을 사용한 선행 치료를 받지 않았다.
- [0236] 일부 실시양태에서, 대상체는 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 (ECOG PS) 0, 1 또는 2를 갖는다. ECOG

PS 점수에 관한 정보는, 예를 들어 문헌 [Oken et al., Am J Clin Oncol 1982 Dec;5(6):649-55]에서 찾아볼 수 있다.

- [0237] 일부 실시양태에서, 대상체는 CT 또는 MRI 상에서 (a) ≥ 1 개의 측정가능한 결절 병변 (장축 >1.5 cm 및 단축 >1.0 cm) 또는 ≥ 1 개의 측정가능한 결절외 병변 (장축 >1 cm)으로서 정의된 바와 같은 측정가능한 질환을 갖는다.
- [0238] 한 실시양태에서, 대상체는 양전자 방출 단층촬영/컴퓨터 단층촬영 (PET/CT) 스캔이 PET-양성 병변(들)을 나타내고 CT 스캔 또는 MRI 상에서 적어도 1개의 측정가능한 결절 병변 (장축 ≥ 1.5 cm 및 단축 > 1.0 cm) 또는 ≥ 1 개의 측정가능한 결절외 병변 (장축 ≥ 1.0 cm)을 나타내는 것으로서 정의된 바와 같은 1개 이상의 측정가능한 질환 부위를 갖는다.
- [0239] 일부 실시양태에서, 대상체는 이중특이적 항체의 제1 용량을 받기 전에 하기 기준을 충족하는 실험실 값을 갖는다:
- [0240] - 절대 호중구 수 (ANC) $\geq 1.0 \times 10^9$ 개/L (골수 침범의 증거가 있는 경우에는 성장 인자 사용이 허용되지만, 대상체는 실험실 스크리닝 전 14일 이내에 성장 인자를 받지 않았어야 함)
- [0241] - 헤모글로빈 ≥ 8.0 g/dL (RBC 수혈은 허용되지만, 대상체는 실험실 스크리닝 전 7일 이내에 수혈을 받지 않았어야 함)
- [0242] - 혈소판 수 $\geq 75 \times 10^9$ 개/L, 또는 골수 침윤 또는 비장비대인 경우 $\geq 50 \times 10^9$ 개/L (혈소판 수혈은 허용되지만, 대상체는 실험실 스크리닝 전 7일 이내에 수혈을 받지 않았어야 함)
- [0243] - 혈청 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST) 또는 알라닌 트랜스아미나제 (ALT) 수준 $\leq 3 \times$ ULN
- [0244] - 총 빌리루빈 수준 $\leq 1.5 \times$ ULN, 또는 질환으로 인한 간 침범 또는 비-간 기원의 간 침범을 갖는 대상체의 경우 $\leq 5 \times$ ULN. 길버트 증후군을 갖는 대상체는 총 빌리루빈 수준 $> 1.5 \times$ ULN을 가질 수 있지만, 직접 빌리루빈은 $< 2 \times$ ULN이어야 함
- [0245] - 추정 크레아티닌 클리어런스 (CrCl) ≥ 50 mL/분 (코크로프트-가울트 식에 의해 계산됨, 이는 체중과 같은 인자에 대해 필요에 따라 변형됨)
- [0246] - 항응고를 받지 않는 한, 프로트롬빈 시간 (PT)/국제 정규화 비 (INR)/활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) $\leq 1.5 \times$ ULN
- [0247] 추가 실시양태에서, 대상체는:
- [0248] ● WHO 2016 분류에 따라 하기를 포함하고 병리 보고서에 문서화된, 조직학적으로 확인된 CD20+ 질환인 DLBCL (신생이거나 또는 여포성 림프종 또는 결절성 변연부 림프종으로부터 조직학적으로 변환됨)의 진단을 가져야 한다:
- [0249] ● 달리 명시되지 않은 (NOS) DLBCL을 가져야 한다.
- [0250] ● WHO 2016에 따라 MYC 및 BCL-2 및/또는 BCL-6 전위를 갖는 고등급 B 세포 림프종 ("이중-히트" 또는 "삼중-히트")을 가져야 한다.
- [0251] 주: 고등급 B-세포 림프종 NOS 또는 다른 이중-/삼중-히트 림프종 (조직학이 DLBCL과 일치하지 않음)은 적격이 아니다.
- [0252] ● 여포성 림프종 등급 3B를 가져야 한다.
- [0253] ● CD3 및 CD20을 표적화하는 이중특이적 항체를 사용한 선행 치료를 받지 않아야 한다.
- [0254] ● 1개 이상의 측정가능한 질환 부위를 가져야 한다:
- [0255] ● 양전자 방출 단층촬영/컴퓨터 단층촬영 (PET/CT) 스캔이 PET-양성 병변(들)을 나타내고 CT 스캔 또는 MRI 상에서 적어도 1개의 측정가능한 결절 병변 (장축 ≥ 1.5 cm 및 단축 > 1.0 cm) 또는 ≥ 1 개의 측정가능한 결절외 병변 (장축 ≥ 1.0 cm)을 나타내야 한다.
- [0256] ● 임상연구자 평가에 따라 증상 및/또는 질환 부담에 기초하여 치료 개시를 받기에 적격이고 그에 대한 필요를

가져야 한다.

- [0257] ● 동부 협동 중앙학 그룹 (ECOG) 수행 상태 0 - 2를 가져야 한다.
- [0258] ● 탈모증을 제외하고, 유해 사건에 대한 통상 용어 기준 (CTCAE, v 5.0), 등급 1로 해소되지 않은 것으로 정의되는, 선행 항암 요법으로부터의 미해소 독성을 갖지 않는다.
- [0259] ● 스크리닝에서 원발성 중추 신경계 (CNS) 종양 또는 연수막 질환을 포함한 알려진 CNS 침범의 현재의 증거를 갖지 않는다.
- [0260] ● 항-CD20 mAb 요법에 대한 중증 알레르기성 또는 아나필락시스성 반응의 병력 또는 엡코리타맙의 임의의 성분 또는 부형제 또는 연구 약물 조합 작용제 (예를 들어, 레날리도미드, 이브루티닙 등)의 성분 에 대한 알려진 유의한 알레르기 또는 불내성을 갖지 않는다.
- [0261] ● 스크리닝 전 3개월 이내에 자가 줄기 세포 이식을 받지 않았어야 한다.
- [0262] ● 엡코리타맙의 제1 용량 전 4주 또는 5회 반감기 (어느 것이든 더 짧은 기간) 이내에 화학요법, 비-임상시험 용 또는 임상시험용 항신생물제 (CD20 mAb 제외)를 받지 않았어야 한다.
- [0263] ● 하기를 포함한 임상적으로 유의한 심혈관 질환을 갖지 않는다:
- [0264] 등록 전 6개월 이내에 심근경색 또는 졸중
- [0265] 또는
- [0266] 등록 전 3개월 이내에 하기 상태: 심장 기능과 관련되거나 그에 영향을 미치는 불안정한 또는 비제어된 질환/상태 (예를 들어, 불안정형 협심증, 울혈성 심부전, 뉴욕 심장 학회 부류 III-IV), 비제어된 심장 부정맥
- [0267] 또는
- [0268] 등록 전 6개월 이내에 다른 임상적으로 유의한 심전도 (ECG) 이상, 안정하고 적절하게 치료된 것으로 간주되지 않는 한.
- [0269] ● 간염, 현재의 알콜 남용 또는 간경변증을 포함한 임상적으로 유의한 간 질환을 갖지 않는다.
- [0270] ● 활성 B형 간염 바이러스 (HBV) 또는 C형 간염 바이러스 (HCV) 감염을 갖지 않는다. B형 간염 코어 항체 (HBcAb), B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 또는 C형 간염 항체에 대해 양성인 대상체는 등록 전에 폴리메라제 연쇄 반응 (PCR) 결과 음성이어야 한다. PCR 양성인 자는 배제될 것이다.
- [0271] ● 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염의 알려진 병력을 갖지 않는다. 주: HIV 검사는 지역 가이드라인 또는 임상시험 표준에 따라 요구되지 않는 한 스크리닝에서 수행될 필요가 없다.
- [0272] ● 등록 전 2주 이내에 정맥내 (IV) 요법 또는 IV 항생제가 요구되는 알려진 활성 박테리아, 바이러스, 진균, 미코박테리아, 기생충 또는 다른 감염 (손발톱 바닥의 진균 감염 제외)을 갖지 않는다.
- [0273] ● 프로토콜의 준수 또는 결과의 해석에 영향을 미칠 수 있는 유의한 비제어된 동반 질환의 증거를 갖지 않는다.
- [0274] ● 하기를 제외하고, 다른 선행 악성종양의 병력을 갖지 않는다:
- [0275] 치유 의도로 치료되고, 연구 약물의 제1 용량 전 ≥ 3 년 동안 알려진 활성 질환이 존재하지 않으며, 치료 의사에 의해 재발할 위험이 낮다고 판단되는 악성종양
- [0276] 질환의 증거가 없는, 적절하게 치료된 비-흑색종 피부암 또는 악성 흑색점
- [0277] 질환의 증거가 없는, 적절하게 치료된 상피내 암종
- [0278] 비-상승 전립선-특이적 항원 (PSA) 수준 < 0.1 ng/mL를 갖는, 근치적 전립선절제술 후 국부 전립선암
- [0279] ● 표적 병변에 대한 방사선 요법 또는 등록 4주 이내에 대수술을 받지 않았다.
- [0280] ● 등급 > 1 신경병증을 갖지 않는다.
- [0281] ● 지난 12개월 이내에 활성 결핵 (TB) 또는 활성 TB에 대한 완료된 치료의 이력을 갖지 않아야 한다.
- [0282] 주: 인터페론 감마 방출 검정 (IGRA) 검사는 활성 또는 잠복 결핵이 의심되지 않는 한 스크리닝에서 수행될 필

요가 없다. IGRA 양성인 대상체의 경우, 활성 폐 결핵은 임상 평가 및 방사선학적 영상화에서 배제되어야 한다. IGRA 양성이고 활성 질환의 증거가 없는 대상체는 잠복 결핵 감염에 대한 치료 (총 6개월 동안 이소니아지드 단독요법 권장)가 개시된 후에 등록될 수 있다.

- [0283] ● 스크리닝에서 CMV 바이러스혈증 (검출 하한치 초과)의 임의의 양성 수준으로서 정의됨)의 증거를 갖지 않는다.
- [0284] ● 매일 최대 20 mg의 프레드니손 (또는 등가물)을 제외한 면역억제 요법이 요구되는 자가면역 질환을 현재 갖지 않는다.
- [0285] ● 임상연구자의 견해에서 대상체의 안전성을 손상시키거나 연구 결과를 과도한 위험에 놓이게 할 수 있는 생명-위협적 질병, 의학적 상태 또는 기관계 기능장애를 갖지 않는다.
- [0286] ● 요법이 요구되는 발작 장애를 현재 갖지 않는다.
- [0287] ● 알려진 활성 SARS-CoV-2 감염을 갖지 않는다. 대상체가 SARS-CoV-2 감염을 시사하는 징후/증상을 갖거나 또는 SARS-CoV 감염된 사람에 대한 노출이 최근 알려진 경우에, 이들은 SARS-CoV-2 감염을 배제하기 위해 적어도 24시간 간격으로 분자 (예를 들어, PCR) 검사 또는 2가지 음성 항원 검사 결과를 받아야 한다.
- [0288] SARS-CoV-2 감염 적격성 기준을 충족하지 않는 대상체는 스크리닝되지 못하고, 이들이 하기 SARS-CoV-2 감염 바이러스 클리어런스 기준을 충족한 후에만 재스크리닝될 수 있다:
- [0289] 무증상 환자에서 제1 양성 검사 결과 이후 적어도 10일이 지났거나 또는 해열제의 사용 없이 열이 해소되고 증상이 개선된 것으로 정의되는 회복 이후 적어도 10일이 지났다.
- [0290] ● 연구 약물의 제1 용량의 4주 이내에 대수술을 받지 않았어야 한다.
- [0291] 한 실시양태에서, 대상체는 스크리닝에서 원발성 중추 신경계 (CNS) 종양 또는 연수막 질환을 포함한 알려진 CNS 침범의 현재의 증거를 갖지 않는다.
- [0292] 대상체는 항-CD20 모노클로날 항체 요법에 대한 중증 알레르기성 또는 아나필락시스성 반응의 병력 또는 엡코리타맵의 임의의 성분 또는 부형제 또는 연구 약물 조합 작용제 (예를 들어, 레날리도미드, 이브루티닙 등)의 성분에 대한 알려진 유의한 알레르기 또는 불내성을 갖지 않을 수 있다.
- [0293] 한 실시양태에서, 대상체는 스크리닝 전 3개월 이내에 자가 줄기 세포 이식을 받지 않았어야 한다.
- [0294] 한 실시양태에서, 대상체는 엡코리타맵의 제1 용량 전 4주 또는 5회 반감기 (어느 것이든 더 짧은 기간) 이내에 화학요법, 비-임상시험용 또는 임상시험용 항신생물제 (CD20 모노클로날 항체 제외)를 갖지 않았어야 한다.
- [0295] 한 실시양태에서, 대상체는 하기를 포함한 임상적으로 유의한 심혈관 질환을 갖지 않는다:
- [0296] 등록 전 6개월 이내에 심근경색 또는 졸중
- [0297] 또는
- [0298] 등록 전 3개월 이내에 하기 상태: 심장 기능과 관련되거나 그에 영향을 미치는 불안정한 또는 비제어된 질환/상태 (예를 들어, 불안정형 협심증, 울혈성 심부전, 뉴욕 심장 학회 부류 III-IV), 비제어된 심장 부정맥
- [0299] 또는
- [0300] 등록 전 6개월 이내에 다른 임상적으로 유의한 심전도 (ECG) 이상, 안정하고 적절하게 치료된 것으로 간주되지 않는 한.
- [0301] 좌심실 박출 계수 (LVEF)는 스크리닝에서 다중-게이팅 획득 (MUGA) 또는 경흉부 심장초음파검사에 의해 임상시험 정상 한계치 내에 있어야 한다.
- [0302] 한 실시양태에서, 대상체는 하기를 제외하고, 다른 선행 악성종양의 병력을 갖지 않는다:
- [0303] 치유 의도로 치료되고, 연구 약물의 제1 용량 전 ≥ 3 년 동안 알려진 활성 질환이 존재하지 않으며, 치료 의사에 의해 재발할 위험이 낮다고 판단되는 악성종양
- [0304] 질환의 증거가 없는, 적절하게 치료된 비-흑색종 피부암 또는 악성 흑색점
- [0305] 질환의 증거가 없는, 적절하게 치료된 상피내 암종

- [0306] 비-상승 전립선-특이적 항원 (PSA) 수준 < 0.1 ng/mL를 갖는, 근치적 전립선절제술 후 국부 전립선암
- [0307] 한 실시양태에서, 대상체는 표적 병변에 대한 방사선 요법 또는 등록 4주 이내에 대수술을 받지 않았다.
- [0308] 한 실시양태에서, 대상체는 등급 > 1 신경병증을 갖지 않는다.
- [0309] 본원에 기재된 치료를 받는 인간 대상체는 실시예 3에 제시된 포함 기준 중 1개 이상을 갖거나 또는 실시예 3에 제시된 배제 기준 중 1개 이상을 갖지 않는 환자일 수 있다.
- [0310] 본원에 기재된 방법은 미만성 대 B-세포 림프종, 예컨대 재발성 및/또는 불응성 미만성 대 B-세포 림프종을 치료하는 데 유리하다. 치료는, 예를 들어 본원에 기재된 치료 요법을 사용하여 연속적으로 유지된다. 그러나, 치료는 진행성 질환이 발생하거나 또는 허용되지 않는 독성이 발생하는 경우에 중결될 수 있다.
- [0311] 본원에 기재된 방법을 사용한 치료에 대한 미만성 대 B-세포 림프종을 갖는 대상체의 반응은 실시예 3에 기재된 바와 같은 악성 림프종에 대한 루가노 반응 기준 (또한 본원에서 "루가노 기준"으로 지칭됨) 및/또는 면역조정 요법에 대한 림프종 반응 기준 (또한 본원에서 "LYRIC"로 지칭됨)에 따라 평가될 수 있다. 한 실시양태에서, 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR) 및 안정 질환 (SD)은 루가노 기준을 사용하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 루가노 기준에 따라 질환 진행 (또한 진행성 질환 (PD)으로도 지칭됨)을 나타내는 환자는 LYRIC에 따라 추가로 평가된다. 완전 반응, 부분 반응, 반응 없음/안정 질환 및 진행성 질환에 대한 정의를 포함한, 루가노 기준/분류 시스템에 관한 세부사항은 문헌 [Cheson et al. J Clin Oncol 2014;32:3059-68]에 제공되어 있다 (특히, 문헌 [Cheson et al., 2014]의 표 3 참조). 루가노에 관한 세부사항은 본원의 실시예 2에 제공된다.
- [0312] 일부 실시양태에서, 대상체는 이들이, 예를 들어 루가노 기준 및/또는 LYRIC에 의해 정의된 바와 같은 질환 진행 (PD)을 나타낼 때까지 본원에 기재된 방법으로 치료된다. 한 실시양태에서, 대상체는 이들이 루가노 기준 및 LYRIC 둘 다에 의해 정의된 바와 같은 질환 진행 (PD)을 나타낼 때까지 본원에 기재된 방법으로 치료된다.
- [0313] 본원에 기재된 방법에 따라 치료된 대상체는 바람직하게는 미만성 대 B-세포 림프종의 적어도 1종의 징후의 개선을 경험한다. 한 실시양태에서, 개선은 측정가능한 종양 병변의 양 및/또는 크기의 감소에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 병변은 CT (컴퓨터 단층촬영), PET-CT (양전자 방출 단층촬영-컴퓨터 단층촬영) 또는 MRI (자기 공명 영상화) 필름 상에서 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포학 또는 조직학이 요법에 대한 반응성을 평가하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 골수 흡인물, 골수 생검, 종양 생검, 신체 검사 및/또는 실험실 검사 (예를 들어, 복수 또는 흉막액 내의 종양 세포)가 요법에 대한 반응을 평가하는 데 사용될 수 있다.
- [0314] 한 실시양태에서, 치료된 대상체는 루가노 기준 또는 LYRIC에 의해 정의된 바와 같은 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR) 또는 안정 질환 (SD)을 나타낸다 (예를 들어, 본원의 실시예 2 참조). 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 임의로 또 다른 요법, 예컨대 레날리도미드 또는 레날리도미드 및 이브루티닙 단독을 사용한 치료와 비교하여 연장된 생존, 예컨대 무진행 생존 또는 전체 생존으로부터 선택된 적어도 1종의 치료 효과를 가져온다.
- [0315] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용되는 이중특이적 항체는 피하로 투여되고, 따라서 피하 (s.c.) 투여와 상용성이라도, 즉 본원에 기재된 용량으로의 제약상 허용되는 s.c. 투여를 가능하게 하는 제제 및/또는 농도를 갖는 제약 조성물로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 피하 투여는 주사에 의해 수행된다. 예를 들어, 피하 제제와 상용성이고 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있는 듀오바디® CD3xCD20에 대한 제제는 이전에 기재되었다 (예를 들어, W02019155008 (이는 본원에 참조로 포함됨) 참조). 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 아세트산나트륨 3수화물, 아세트산, 수산화나트륨, 소르비톨, 폴리소르베이트 80 및 주사용수를 사용하여 제제화될 수 있고, 5.5 또는 약 5.5의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 5 mg/mL 또는 60 mg/mL 농축물로서 제공된다. 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체의 목적하는 용량은 피하 주사를 위해 약 1 mL의 부피로 재구성된다.
- [0316] 한 실시양태에서, 이중특이적 항체에 적합한 제약 조성물은 이중특이적 항체, 20-40 mM 아세테이트, 140-160 mM 소르비톨 및 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있고, 5.3-5.6의 pH를 가질 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 제약 제제는 5-100 mg/mL의 범위, 예를 들어 48 또는 60 mg/mL의 항체 농도의 이중특이적 항체, 30 mM 아세테이트, 150 mM 소르비톨, 0.04% w/v 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있고, 5.5의 pH를 가질 수 있다. 이러한 제제는, 예를 들어 제제 완충제로 희석되어 적절한 투여 및 피하 투여를 가능하게 할 수 있다.
- [0317] 제약 조성물의 부피는 항체의 피하 투여를 가능하게 하도록 적절하게 선택된다. 예를 들어, 투여될 부피는 약

0.3 mL 내지 약 3 mL, 예컨대 0.3 mL 내지 3 mL의 범위이다. 투여될 부피는 0.5 mL, 0.8 mL, 1 mL, 1.2 mL, 1.5 mL, 1.7 mL, 2 mL 또는 2.5 mL, 또는 약 0.5 mL, 약 0.8 mL, 약 1 mL, 약 1.2 mL, 약 1.5 mL, 약 1.7 mL, 약 2 mL 또는 약 2.5 mL일 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 투여될 부피는 0.5 mL 또는 약 0.5 mL이다. 일부 실시양태에서, 투여될 부피는 0.8 mL 또는 약 0.8 mL이다. 일부 실시양태에서, 투여될 부피는 1 mL 또는 약 1 mL이다. 일부 실시양태에서, 투여될 부피는 1.2 mL 또는 약 1.2 mL이다. 일부 실시양태에서, 투여될 부피는 1.5 mL 또는 약 1.5 mL이다. 일부 실시양태에서, 투여될 부피는 1.7 mL 또는 약 1.7 mL이다. 일부 실시양태에서, 투여될 부피는 2 mL 또는 약 2 mL이다. 일부 실시양태에서, 투여될 부피는 2.5 mL 또는 약 2.5 mL이다.

[0318] 한 실시양태에서, 이브루티닙은 지역 표준 관리 관례에 따라, 예를 들어 지역 가이드라인 또는 지역 제품 라벨에 의해 명시된 바와 같이 투여 (예를 들어, 경구 투여)를 위한 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물로 제제화된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 경구 투여 형태, 예를 들어 캡슐로 제공된다.

[0319] 한 실시양태에서, 레날리도미드는, 예를 들어 지역 표준 관리 관례에 따라, 예를 들어 지역 가이드라인 또는 지역 제품 라벨에 의해 명시된 바와 같이 투여 (예를 들어, 경구 투여)에 적합한 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 레날리도미드는 경구 투여 형태, 예를 들어 캡슐로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 레날리도미드는 레날리도미드, 무수 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 캡슐로서 제제화된다.

[0320] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용된 이중특이적 항체는 하기를 포함한다:

[0321] (i) 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하고 가변 중쇄 (VH) 영역 및 가변 경쇄 (VL) 영역을 포함하는 제1 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 VH 영역은 서열식별번호: 6의 아미노산 서열 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, VL 영역은 서열식별번호: 7의 아미노산 서열 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 제1 결합 아암; 및

[0322] (ii) 인간 CD20에 결합하고 VH 영역 및 VL 영역을 포함하는 제2 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 VH 영역은 서열식별번호: 13의 아미노산 서열 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, VL 영역은 서열식별번호: 14의 아미노산 서열 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 제2 결합 아암.

[0323] CDR1, CDR2 및 CDR3 영역은 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 가변 중쇄 및 경쇄 영역으로부터 확인될 수 있다. 상기 가변 중쇄 및 경쇄 영역으로부터의 CDR 영역은 IMGT에 따라 주석이 달릴 수 있다 (문헌 [Lefranc et al., Nucleic Acids Research 1999;27:209-12, 1999] 및 [Brochet. Nucl Acids Res 2008;36:W503-8] 참조).

[0324] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 하기를 포함한다:

[0325] (i) 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하고 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 각각 서열식별번호: 4, 서열 GTN 및 서열식별번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3을 포함하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및

[0326] (ii) 인간 CD20에 결합하고 각각 서열식별번호: 8, 9 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 각각 서열식별번호: 11, 서열 DAS 및 서열식별번호: 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3을 포함하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암.

[0327] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 하기를 포함한다:

[0328] (i) 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하고 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및

[0329] (ii) 인간 CD20에 결합하고 서열식별번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암.

[0330] 한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 전장 항체이다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 불활성 Fc 영역을 갖는다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 전장 항체이고, 불활성 Fc 영역을 갖는다. 일부 실시양태에서, CD3에 대한 제1 결합 아암은 인간화 항체로부터, 예를 들어 전장 IgG1, λ (람다) 항체, 예컨대 W02015001085 (이는 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 H1L1로부터 유래되고/거나, CD20에 대한 제2 결합 아암은 인간 항체로부터, 예를 들어 전장 IgG1, κ (카파) 항체, 예컨대 W02004035607 (이는 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 클론 7D8로부터 유래된다. 이중특이적 항체는 2개의 절반 분자 항체로부터 생산될 수

있으며, 여기서 각각의 2개의 절반 분자 항체는, 예를 들어 서열식별번호: 24 및 25 및 서열식별번호: 26 및 27에 제시된 각각의 제1 및 제2 결합 아암을 포함한다. 절반-항체는 CHO 세포에서 생산될 수 있고, 이중특이적 항체는, 예를 들어 Fab-아암 교환에 의해 생성될 수 있다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 듀오바디® CD3xCD20의 기능적 변이체이다.

- [0331] 따라서, 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 하기를 포함한다: (i) 인간 CD3 ε (엡실론)에 결합하고 서열식별번호: 6에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 또는 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하지만 1, 2 또는 3개의 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 치환)를 갖는 VH 영역 및 서열식별번호: 7에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역 또는 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하지만 1, 2 또는 3개의 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 치환)를 갖는 VL 영역을 포함하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및
- [0332] (ii) 인간 CD20에 결합하고 서열식별번호: 13에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 또는 서열식별번호: 13의 아미노산 서열을 포함하지만 1, 2 또는 3개의 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 치환)를 갖는 VH 영역 및 서열식별번호: 14에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역 또는 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하지만 1, 2 또는 3개의 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 치환)를 갖는 VL 영역을 포함하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암.
- [0333] 한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 하기를 포함한다:
- [0334] (i) 인간 CD3 ε (엡실론)에 결합하고 서열식별번호: 24의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 25의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및
- [0335] (ii) 인간 CD20에 결합하고 서열식별번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암.
- [0336] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 하기를 포함한다: (i) 인간 CD3 ε (엡실론)에 결합하고 서열식별번호: 24에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 또는 서열식별번호: 24의 아미노산 서열을 포함하지만 1, 2 또는 3개의 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 치환)를 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 25에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 또는 서열식별번호: 25의 아미노산 서열을 포함하지만 1, 2 또는 3개의 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 치환)를 갖는 경쇄 영역을 포함하는 제1 항원-결합 영역을 포함하는 제1 결합 아암; 및
- [0337] (ii) 인간 CD20에 결합하고 서열식별번호: 26에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 또는 서열식별번호: 26의 아미노산 서열을 포함하지만 1, 2 또는 3개의 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 치환)를 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 27에 대해 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 또는 서열식별번호: 27의 아미노산 서열을 포함하지만 1, 2 또는 3개의 돌연변이 (예를 들어, 아미노산 치환)를 갖는 경쇄 영역을 포함하는 제2 항원-결합 영역을 포함하는 제2 결합 아암.
- [0338] 다양한 불변 영역 또는 그의 변이체가 이중특이적 항체에 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 IgG 불변 영역, 예컨대 인간 IgG1 불변 영역, 예를 들어 서열식별번호: 15에 정의된 바와 같은 인간 IgG1 불변 영역 또는 임의의 다른 적합한 IgG1 동종이형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 갖는 전장 항체이다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체의 제1 결합 아암은 인간화 항체로부터, 바람직하게는 전장 IgG1, λ (람다) 항체로부터 유래된다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체의 제1 결합 아암은 인간화 항체로부터, 예를 들어 전장 IgG1, λ (람다) 항체로부터 유래되고, 따라서 λ 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 결합 아암은 서열식별번호: 22에 정의된 바와 같은 λ 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체의 제2 결합 아암은 인간 항체로부터, 바람직하게는 전장 IgG1, κ (카파) 항체로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체의 제2 결합 아암은 인간 항체로부터, 바람직하게는 전장 IgG1, κ (카파) 항체로부터 유래되고, 따라서 κ 경쇄 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 결합 아암은 서열식별번호: 23에 정의된 바와 같은 κ 경쇄 불변 영역을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 제1 결합 아암은 서열식별번호: 22에 정의된 바와 같은 λ 경쇄 불변 영역을 포함하고, 제2 결합 아암은 서열식별번호: 23에 정의된 바와 같은 κ 경쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0339] 이중특이적 항체의 불변 영역 부분은 이중특이적 항체의 효율적인 형성/생산을 가능하게 하고/거나 불활성 Fc 영역을 제공하는 변형을 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 이러한 변형은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.

- [0340] 이중특이적 항체의 상이한 포맷은 관련 기술분야에 공지되어 있다 (문헌 [Kontermann, Drug Discov Today 2015;20:838-47; MAbs, 2012;4:182-97]에서 검토됨). 따라서, 본원에 기재된 방법 및 용도에 사용된 이중특이적 항체는 임의의 특정한 이중특이적 포맷 또는 그의 생산 방법으로 제한되지 않는다. 예를 들어, 이중특이적 항체는 이중이량체화를 강제하는 상보적 CH3 도메인을 갖는 이중특이적 항체, 노브-인투-홀(Knobs-into-Holes) 분자 (제넨테크(Genentech), W09850431), 크로스맵(CrossMab) (로슈(Roche), W02011117329) 또는 정전기적으로-매칭된 분자 (암젠(Amgen), EP1870459 및 W02009089004; 추가이(Chugai), US201000155133; 온코메드(Oncomed), W02010129304)를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.
- [0341] 바람직하게는, 이중특이적 항체는 제1 CH3 영역을 포함하는 제1 Fc 서열을 갖는 제1 중쇄 및 제2 CH3 영역을 포함하는 제2 Fc 서열을 갖는 제2 중쇄를 포함하는 Fc-영역을 포함하며, 여기서 제1 및 제2 CH3 영역의 서열은 상이하고, 상기 제1 및 제2 CH3 영역 사이의 이중이량체 상호작용이 상기 제1 및 제2 CH3 영역의 각각의 동종이량체 상호작용보다 더 강하도록 되어 있다. 이들 상호작용 및 이들이 달성될 수 있는 방법에 대한 추가의 세부사항은, 예를 들어 W02011131746 및 W02013060867 (젠맵) (이는 본원에 참조로 포함됨)에 제공된다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 제1 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 F405에 상응하는 위치에서의 아미노산 L을 포함하고, 제2 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 K409에 상응하는 위치에서의 아미노산 R을 포함하거나, 또는 그 반대의 경우이다.
- [0342] 이중특이적 항체는 Fc 영역을 불활성 또는 비-활성화로 만드는 Fc 영역 내의 변형을 포함할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 이중특이적 항체에서, 하나 또는 둘 다의 중쇄는 항체가 변형을 갖지 않는 이중특이적 항체에 비해 더 적은 정도로 Fc-매개 이펙터 기능을 유도하도록 변형될 수 있다. Fc-매개 이펙터 기능은 Fc γ 수용체에의 결합에 의해, C1q에의 결합에 의해 또는 Fc γ R의 Fc-매개 가교의 유도에 의해, T 세포 상의 Fc-매개 CD69 발현 (즉, CD3 항체-매개, Fc γ 수용체-의존성 CD3 가교의 결과로서의 CD69 발현)을 결정함으로써 측정될 수 있다. 특히, 중쇄 불변 영역 서열은 Fc-매개 CD69 발현이 야생형 (비변형된) 항체와 비교하였을 때 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 99% 또는 100%만큼 감소되도록 변형될 수 있으며, 여기서 상기 Fc-매개 CD69 발현은, 예를 들어 W02015001085의 실시예 3에 기재된 바와 같은 PBMC-기반 기능적 검정으로 결정된다. 중쇄 및 경쇄 불변 영역 서열의 변형은 또한 상기 항체에 대한 C1q의 결합을 감소시킬 수 있다. 비변형된 항체와 비교하여, 감소는 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 100%일 수 있고, C1q 결합은, 예를 들어 ELISA에 의해 결정될 수 있다. 추가로, Fc 영역은 항체가 비변형된 항체와 비교하여 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 99% 또는 100%만큼 감소된 Fc-매개 T-세포 증식을 매개하도록 변형될 수 있으며, 여기서 상기 T-세포 증식은 PBMC-기반 기능적 검정으로 측정된다. 예를 들어 IgG1 이소형 항체에서 변형될 수 있는 아미노산 위치의 예는 위치 L234 및 L235를 포함한다. 따라서, 한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 제1 중쇄 및 제2 중쇄를 포함할 수 있으며, 여기서 제1 중쇄 및 제2 중쇄 둘 다에서, Eu 넘버링에 따른 인간 IgG1 중쇄 내의 위치 L234 및 L235에 상응하는 위치에서의 아미노산 잔기는 각각 F 및 E이다. 추가로, D265A 아미노산 치환은 모든 Fc γ 수용체에 대한 결합을 감소시키고 ADCC를 방지할 수 있다 (Shields et al., JBC 2001;276:6591-604). 따라서, 이중특이적 항체는 제1 중쇄 및 제2 중쇄를 포함할 수 있으며, 여기서 제1 중쇄 및 제2 중쇄 둘 다에서, Eu 넘버링에 따른 인간 IgG1 중쇄 내의 위치 D265에 상응하는 위치에서의 아미노산 잔기는 A이다.
- [0343] 한 실시양태에서, 이중특이적 항체의 제1 중쇄 및 제2 중쇄에서, 인간 IgG1 중쇄 내의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에서의 아미노산은 각각 F, E 및 A이다. 이들 위치에서의 이들 아미노산을 갖는 항체는 불활성 Fc 영역 또는 비-활성화 Fc 영역을 갖는 항체의 예이다.
- [0344] 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 제1 중쇄 및 제2 중쇄를 포함하며, 여기서 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에서의 아미노산은 각각 F, E 및 A이다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 제1 중쇄 및 제2 중쇄를 포함하며, 여기서 제1 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 F405에 상응하는 위치에서의 아미노산은 L이고, 제2 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 K409에 상응하는 위치에서의 아미노산은 R이거나, 또는 그 반대의 경우이다. 바람직한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 제1 중쇄 및 제2 중쇄를 포함하며, 여기서 (i) 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에서의 아미노산은 각각 F, E 및 A이고, (ii) 제1 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 F405에 상응하는 위치에서의 아미노산은 L이고, 제2 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 K409에 상응하는 위치에서의 아미노산은 R이거나, 또는 그 반대의 경우이다.

- [0345] 본원에 기재된 이중특이적 항체와 관련하여, 상기 기재된 바와 같은 3개의 아미노산 치환 L234F, L235E 및 D265A 및 추가로 K409R 또는 F405L 돌연변이의 조합을 갖는 항체는 각각 접미어 "FEAR" 또는 "FEAL"로 지칭될 수 있다.
- [0346] 야생형 IgG1 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 본원에서 서열식별번호: 15로서 확인될 수 있다. 상기 개시된 실시양태와 일치하게, 이중특이적 항체는 F405L 치환을 보유하는 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함할 수 있고, 서열식별번호: 17에 제시된 아미노산 서열을 가질 수 있고/거나, K409R 치환을 보유하는 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함할 수 있고, 서열식별번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 가질 수 있고, 추가로 Fc 영역을 불활성 또는 비-활성화로 만드는 치환을 가질 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 IgG1 중쇄 불변 영역과, L234F, L235E, D265A 및 F405L 치환을 보유하는 IgG1 중쇄 불변 영역 중 하나의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 19에 제시된 바와 같음) 및 L234F, L235E, D265A 및 K409R 치환을 보유하는 다른 IgG1 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 20에 제시된 바와 같음)의 조합을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 서열식별번호: 19 및 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0347] 바람직한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 용도에 사용된 이중특이적 항체는 각각 서열식별번호: 24 및 25에 정의된 바와 같은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 제1 결합 아암 및 각각 서열식별번호: 26 및 27에 정의된 바와 같은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 제2 결합 아암을 포함한다. 이러한 항체는 본원에서 듀오바디® CD3xCD20으로 지칭된다. 또한, 이러한 항체의 변이체는 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 용도에서의 사용이 고려된다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 각각 서열식별번호: 24 및 25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 경쇄, 및 각각 서열식별번호: 26 및 27에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체는 엡코리타맵 (CAS 2134641-34-0) 또는 그의 바이오시밀러이다.
- [0348] 의학적 용도
- [0349] 상기 개시된 바와 같은 방법에 사용하기 위한 이중특이적 항체가 본원에 추가로 제공된다.
- [0350] 특정한 실시양태에서, 이중특이적 항체는 인간 대상체에서 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 여기서 이중특이적 항체는 대상체에게 유효량의 레날리도미드 및 임의로 유효량의 이브루티닙과 조합되어 투여되고, 여기서 이중특이적 항체는
- [0351] (i) 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하고 가변 중쇄 (VH) 영역 및 가변 경쇄 (VL) 영역을 포함하는 제1 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 VH 영역은 서열식별번호: 6의 VH 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, VL 영역은 서열식별번호: 7의 VL 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 제1 결합 아암; 및
- [0352] (ii) 인간 CD20에 결합하고 VH 영역 및 VL 영역을 포함하는 제2 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 VH 영역은 서열식별번호: 13의 VH 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, VL 영역은 서열식별번호: 14의 VL 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 제2 결합 아암
- [0353] 을 포함하고, 여기서 이중특이적 항체는 24 mg 또는 48 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 레날리도미드, 이중특이적 항체 및 임의로 이브루티닙은 28-일 주기로 투여된다.
- [0354] 상기 개시된 바와 같은 방법에 사용하기 위한 의약의 제조를 위한 이중특이적 항체가 또한 본원에 제공된다.
- [0355] 특히, 이중특이적 항체는 인간 대상체에서 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 치료하는 데 사용하기 위한 의약의 제조를 위한 것이며, 여기서 이중특이적 항체는 대상체에게 유효량의 레날리도미드 및 임의로 유효량의 이브루티닙과 조합되어 투여되고, 여기서 이중특이적 항체는
- [0356] (i) 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하고 가변 중쇄 (VH) 영역 및 가변 경쇄 (VL) 영역을 포함하는 제1 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 VH 영역은 서열식별번호: 6의 VH 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, VL 영역은 서열식별번호: 7의 VL 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 제1 결합 아암; 및
- [0357] (ii) 인간 CD20에 결합하고 VH 영역 및 VL 영역을 포함하는 제2 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 VH 영역은 서열식별번호: 13의 VH 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, VL 영역은 서열식별번호: 14의 VL 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 제2 결합 아암

- [0358] 을 포함하고, 여기서 이중특이적 항체는 24 mg 또는 48 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 레날리도미드, 이중특이적 항체 및 임의로 이브루티닙은 28-일 주기로 투여된다.
- [0359] 키트
- [0360] 본 발명에 따른 CD3 및 CD20에 결합하는 이중특이적 항체, 예컨대 듀오마디® CD3xCD20 또는 엠코리타맙 및 제약상 허용되는 담체를 본원에 기재된 방법에서 사용하기에 적합화된 치료 유효량으로 함유하는 제약 조성물을 포함하는 키트가 또한 본원에 제공된다. 키트는 또한 이브루티닙 (예를 들어, 경구 투여용) 및/또는 레날리도미드 (예를 들어, 경구 투여용)를 함유하는 제약 조성물을 포함할 수 있다. 키트는 레날리도미드 (예를 들어, 경구 투여용)를 함유하는 제약 조성물을 추가로 포함할 수 있다. 키트는 임의로 또한 진료의 (예를 들어, 의사, 간호사 또는 환자)가 미만성 대 B-세포 림프종을 갖는 환자에게 그 안에 함유된 조성물 또는 조성물들을 투여하는 것을 가능하게 하는 지침서, 예를 들어 투여 스케줄을 포함하는 지침서를 포함할 수 있다. 키트는 또한 시린지 또는 시린지들을 포함할 수 있다.
- [0361] 임의로, 키트는 본원에 기재된 방법에 따른 단일 투여를 위한 유효량의 이중특이적 항체를 각각 함유하는 단일-용량 제약 조성물의 다중 패키지를 포함한다. 이들은 또한 표준 실시 요법에 따라 소정 용량의 이브루티닙 및/또는 레날리도미드를 함유하는 단일 용량 제약 조성물의 다중 패키지를 포함할 수 있다. 제약 조성물(들)을 투여하는 데 필요한 기기 또는 장치가 또한 키트에 포함될 수 있다.
- [0362] 추가 실시양태
- [0363] 1. 인간 대상체에서 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 이중특이적 항체 및 유효량의 레날리도미드 및 임의로 유효량의 이브루티닙을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는
- [0364] (i) 인간 CD3 ϵ (엡실론)에 결합하고 가변 중쇄 (VH) 영역 및 가변 경쇄 (VL) 영역을 포함하는 제1 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 VH 영역은 서열식별번호: 6의 VH 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, VL 영역은 서열식별번호: 7의 VL 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 제1 결합 아암; 및
- [0365] (ii) 인간 CD20에 결합하고 VH 영역 및 VL 영역을 포함하는 제2 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 VH 영역은 서열식별번호: 13의 VH 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, VL 영역은 서열식별번호: 14의 VL 영역 서열 내에 있는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 것인 제2 결합 아암
- [0366] 을 포함하고, 여기서 이중특이적 항체는 24 mg 또는 48 mg의 용량으로 투여되고, 여기서 레날리도미드, 이중특이적 항체 및 임의로 이브루티닙은 28-일 주기로 투여되는 것인 방법.
- [0367] 2. 실시양태 1에 있어서, 이중특이적 항체가 24 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0368] 3. 실시양태 1에 있어서, 이중특이적 항체가 48 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0369] 4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 이중특이적 항체가 매주 1회 투여 (매주 투여)되는 것인 방법.
- [0370] 5. 실시양태 4에 있어서, 24 mg 또는 48 mg의 매주 투여가 2.5회의 28-일 주기 동안 수행되는 것인 방법.
- [0371] 6. 실시양태 4 또는 5에 있어서, 매주 투여 후에, 이중특이적 항체가 4주마다 1회, 예컨대 28-일 주기로, 각각의 28-일 주기의 제1일에 투여되는 것인 방법.
- [0372] 7. 실시양태 6에 있어서, 4주마다 1회 투여가 적어도 8회의 28-일 주기, 예컨대 8회의 28-일 주기 동안 수행되는 것인 방법.
- [0373] 8. 실시양태 6에 있어서, 4주마다 1회 투여가 적어도 20회의 28-일 주기, 예컨대 20회의 28-일 주기 동안 수행되는 것인 방법.
- [0374] 9. 실시양태 4-8 중 어느 하나에 있어서, 24 mg 또는 48 mg의 매주 투여 전에, 이중특이적 항체의 초회 용량이 28-일 주기의 제1주기에서 투여되는 것인 방법.
- [0375] 10. 실시양태 9에 있어서, 초회 용량이 24 mg 또는 48 mg의 제1 매주 용량을 투여하기 2주 전에 투여되는 것인 방법.
- [0376] 11. 실시양태 9 또는 10에 있어서, 초회 용량이 0.16 mg인 방법.
- [0377] 12. 실시양태 9-11 중 어느 하나에 있어서, 초회 용량을 투여한 후 및 24 mg 또는 48 mg의 제1 매주 용량을 투

여하기 전에, 이중특이적 항체의 중간 용량이 투여되는 것인 방법.

- [0378] 13. 실시양태 12에 있어서, 초회 용량이 제1일에 투여되고, 중간 용량이 제1주기의 제15일 및 제22일에서의 24 mg 또는 48 mg의 제1 매주 용량 전에 제8일에 투여되는 것인 방법.
- [0379] 14. 실시양태 12 또는 13에 있어서, 중간 용량이 0.8 mg인 방법.
- [0380] 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, 레날리도미드가 28-일 주기의 제1일 내지 제21일에 1일 1회 투여되는 것인 방법.
- [0381] 16. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, 레날리도미드가 28-일 주기의 제1주기 내지 제12주기에서 투여되는 것인 방법.
- [0382] 17. 실시양태 1-15 중 어느 하나에 있어서, 레날리도미드가 28-일 주기의 제1주기 내지 제24주기에서 투여되는 것인 방법.
- [0383] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 레날리도미드가 20 내지 30 mg, 예컨대 25 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0384] 19. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 레날리도미드가 28-일 주기의 제1주기 내지 제12주기에서 20 내지 30 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0385] 20. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 레날리도미드가 28-일 주기의 제1주기 내지 제12주기에서 25 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0386] 21. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, 레날리도미드가 10 내지 25 mg, 예컨대 25 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0387] 22. 실시양태 1-14 및 21 중 어느 하나에 있어서, 레날리도미드가 28-일 주기의 제1주기 내지 제24주기에서 10 내지 25 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0388] 23. 실시양태 1-14, 21 및 22 중 어느 하나에 있어서, 레날리도미드가 28-일 주기의 제1주기 내지 제24주기에서 20 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0389] 24. 실시양태 1-14 및 21-23 중 어느 하나에 있어서, 이브루티닙이 28-일 주기의 제1일 내지 제28일에 1일 1회 투여되는 것인 방법.
- [0390] 25. 실시양태 1-14 및 21-24 중 어느 하나에 있어서, 이브루티닙이 28-일 주기의 제1주기 내지 제24주기에서 투여되는 것인 방법.
- [0391] 26. 실시양태 1-14 및 21-25 중 어느 하나에 있어서, 이브루티닙이 280 내지 560 mg, 예컨대 280, 420 또는 560 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0392] 27. 실시양태 1-14 및 21-25 중 어느 하나에 있어서, 이브루티닙이 28-일 주기의 제1주기 내지 제24주기에서 560 mg의 용량으로 또는 28-일 주기의 제1주기 내지 제24주기에서 420 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0393] 28. 실시양태 1, 2 및 4-27 중 어느 하나에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서
- [0394] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 투여되고:
 - [0395] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
 - [0396] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
 - [0397] (iii) 제4주기 및 그 이후에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0398] (b) 레날리도미드가 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제21일에 투여되고;
- [0399] (c) 이브루티닙이 임의로 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제28일에 투여되는 것인
- [0400] 방법.
- [0401] 29. 실시양태 1, 2 및 4-28 중 어느 하나에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서

- [0402] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
- [0403] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0404] (ii) 제2주기-제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0405] (iii) 제4주기-제12주기에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0406] (b) 레날리도미드가 제1주기-제12주기에서 제1일-제21일에 25 mg/일의 용량으로 경구로 투여되는 것인
- [0407] 방법.
- [0408] 30. 실시양태 1, 2 및 4-29 중 어느 하나에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서
- [0409] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
- [0410] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0411] (ii) 제2주기-제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0412] (iii) 제4주기-제24주기에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0413] (b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;
- [0414] (c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 560 mg/일의 용량으로 경구로 투여되는 것인
- [0415] 방법.
- [0416] 31. 실시양태 1, 2 및 4-29 중 어느 하나에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서
- [0417] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
- [0418] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 24 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0419] (ii) 제2주기-제3주기에서, 24 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0420] (iii) 제4주기-제24주기에서, 24 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0421] (b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;
- [0422] (c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 420 mg/일의 용량으로 경구로 투여되는 것인
- [0423] 방법.
- [0424] 32. 실시양태 1 및 3-27 중 어느 하나에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서
- [0425] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 투여되고:
- [0426] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0427] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0428] (iii) 제3주기 및 그 이후에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0429] (b) 레날리도미드가 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제21일에 투여되고;
- [0430] (c) 이브루티닙이 임의로 제1주기 및 그 이후에서 제1일-제28일에 투여되는 것인
- [0431] 방법.
- [0432] 33. 실시양태 1, 3-27 및 31 중 어느 하나에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서
- [0433] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
- [0434] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고,

48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;

- [0435] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
- [0436] (iii) 제4주기-제12주기에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0437] (b) 레날리도미드가 제1주기-제12주기에서 제1일-제21일에 25 mg/일의 용량으로 경구로 투여되는 것인
- [0438] 방법.
- [0439] 34. 실시양태 1, 3-27 및 31-33 중 어느 하나에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서
- [0440] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
 - [0441] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
 - [0442] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
 - [0443] (iii) 제4주기-제24주기에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0444] (b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;
- [0445] (c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 560 mg/일의 용량으로 경구로 투여되는 것인
- [0446] 방법.
- [0447] 35. 실시양태 1, 3-27 및 31-32 중 어느 하나에 있어서, 투여가 28-일 주기로 수행되며, 여기서
- [0448] (a) 이중특이적 항체가 하기와 같이 피하로 투여되고:
 - [0449] (i) 제1주기에서, 0.16 mg의 초회 용량이 제1일에 투여되고, 0.8 mg의 중간 용량이 제8일에 투여되고, 48 mg의 용량이 제15일 및 제22일에 투여되고;
 - [0450] (ii) 제2주기 및 제3주기에서, 48 mg의 용량이 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 투여되고;
 - [0451] (iii) 제4주기-제24주기에서, 48 mg의 용량이 제1일에 투여되고;
- [0452] (b) 레날리도미드가 제1주기-제24주기에서 제1일-제21일에 20 mg/일의 용량으로 경구로 투여되고;
- [0453] (c) 이브루티닙이 제1주기-제24주기에서 제1일-제28일에 420 mg/일의 용량으로 경구로 투여되는 것인
- [0454] 방법.
- [0455] 36. 실시양태 1-35 중 어느 하나에 있어서, 이중특이적 항체가 피하로 투여되는 것인 방법.
- [0456] 37. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 이브루티닙이 경구로 투여되는 것인 방법.
- [0457] 38. 실시양태 1-37 중 어느 하나에 있어서, 레날리도미드가 경구로 투여되는 것인 방법.
- [0458] 39. 실시양태 1-38 중 어느 하나에 있어서, 이중특이적 항체, 레날리도미드 및 임의로 이브루티닙이 순차적으로 투여되는 것인 방법.
- [0459] 40. 실시양태 1-39 중 어느 하나에 있어서, DLBCL이 조직학적으로 확인된 CD20+ 질환인 방법.
- [0460] 41. 실시양태 1-40 중 어느 하나에 있어서, DLBCL이 MYC 및 BCL-2 및/또는 BCL-6 전위를 갖는 고등급 B 세포 림프종 (이중-히트 또는 삼중-히트)인 방법.
- [0461] 42. 실시양태 1-41 중 어느 하나에 있어서, DLBCL이 여포성 림프종 등급 3B인 방법.
- [0462] 43. 실시양태 1-42 중 어느 하나에 있어서, DLBCL이 재발성 및/또는 불응성 DLBCL인 방법.
- [0463] 44. 실시양태 1-43 중 어느 하나에 있어서, DLBCL이 재발되었으며; 즉 이전에 선행 요법에 대해 반응하였지만, 상기 선행 요법 후에 진행되었고, 진행은 상기 선행 요법의 완료 후 6개월 또는 그 이후에 시작된 것인 방법.
- [0464] 45. 실시양태 1-44 중 어느 하나에 있어서, DLBCL이 불응성이며; 즉 선행 요법 동안 진행되었거나, 선행 요법에 대한 객관적 반응을 달성하지 못하였거나 또는 유지 요법을 포함한 선행 요법의 완료 후 6개월 이내에 진행된 것인 방법.

- [0465] 46. 실시양태 1-45 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항-CD20 모노클로날 항체를 함유하는 적어도 1종의 선행 전신 항림프종 요법에 대한 재발성 또는 불응성 질환을 갖는 것인 방법.
- [0466] 47. 실시양태 1-46 중 어느 하나에 있어서, DLBCL이 선행 키메라 항원 수용체 T 세포 (CAR-T) 요법에 대해 불응성이 아닌 것인 방법.
- [0467] 48. 실시양태 1-46 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 레날리도미드 또는 이브루티닙에 대해 불응성이 아닌 것인 방법.
- [0468] 49. 실시양태 1-48 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항-CD20 모노클로날 항체를 또 다른 전신 요법과 조합하여 사용한 적어도 1회의 선행 치료를 받은 것인 방법.
- [0469] 50. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 선행 CAR-T 요법을 받았거나 또는 CAR-T 요법에 부적격이거나 그를 받을 수 없는 것인 방법.
- [0470] 51. 실시양태 1-50 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이브루티닙을 사용한 선행 치료를 받지 않은 것인 방법.
- [0471] 52. 실시양태 1-51 중 어느 하나에 있어서,
- [0472] (i) 이종특이적 항체의 제1 항원-결합 영역이 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 각각 서열식별번호: 4, 서열 GTN 및 서열식별번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3을 포함하고;
- [0473] (ii) 이종특이적 항체의 제2 항원-결합 영역이 각각 서열식별번호: 8, 9 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3, 및 각각 서열식별번호: 11, 서열 DAS 및 서열식별번호: 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3을 포함하는 것인
- [0474] 방법.
- [0475] 53. 실시양태 1-52 중 어느 하나에 있어서,
- [0476] (i) 이종특이적 항체의 제1 항원-결합 영역이 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하고;
- [0477] (ii) 이종특이적 항체의 제2 항원-결합 영역이 서열식별번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것인
- [0478] 방법.
- [0479] 54. 실시양태 1-53 중 어느 하나에 있어서, 이종특이적 항체의 제1 결합 아암이 인간화 항체로부터, 바람직하게는 전장 IgG1, λ (람다) 항체로부터 유래된 것인 방법.
- [0480] 55. 실시양태 54에 있어서, 이종특이적 항체의 제1 결합 아암이 서열식별번호: 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 λ 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 방법.
- [0481] 56. 실시양태 1-55 중 어느 하나에 있어서, 이종특이적 항체의 제2 결합 아암이 인간 항체로부터, 바람직하게는 전장 IgG1, κ (카파) 항체로부터 유래된 것인 방법.
- [0482] 57. 실시양태 56에 있어서, 제2 결합 아암이 서열식별번호: 23에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 κ 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 방법.
- [0483] 58. 실시양태 1-57 중 어느 하나에 있어서, 이종특이적 항체가 인간 IgG1 불변 영역을 갖는 전장 항체인 방법.
- [0484] 59. 실시양태 1-58 중 어느 하나에 있어서, 이종특이적 항체가 불활성 Fc 영역을 포함하는 것인 방법.
- [0485] 60. 실시양태 1-59 중 어느 하나에 있어서, 이종특이적 항체가 제1 중쇄 및 제2 중쇄를 포함하며, 여기서 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에서의 아미노산이 각각 F, E 및 A인 방법.
- [0486] 61. 실시양태 1-60 중 어느 하나에 있어서, 이종특이적 항체가 제1 중쇄 및 제2 중쇄를 포함하며, 여기서 제1 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 F405에 상응하는 위치에서의 아미노산이 L이고, 제2 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 K409에 상응하는 위치에서의 아미노산이 R이거나, 또는 그 반대의 경우인 방법.

- [0487] 62. 실시양태 1-61 중 어느 하나에 있어서, 이종특이적 항체가 제1 중쇄 및 제2 중쇄를 포함하며, 여기서
- [0488] (i) 제1 및 제2 중쇄 둘 다에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에서의 아미노산이 각각 F, E 및 A이고,
- [0489] (ii) 제1 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 F405에 상응하는 위치에서의 아미노산이 L이고, 제2 중쇄에서, 서열식별번호: 15의 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 내의 K409에 상응하는 위치에서의 아미노산이 R이거나, 또는 그 반대의 경우인
- [0490] 방법.
- [0491] 63. 실시양태 62에 있어서, 이종특이적 항체가 서열식별번호: 19 및 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 방법.
- [0492] 64. 실시양태 1-63 중 어느 하나에 있어서, 이종특이적 항체가 각각 서열식별번호: 24 및 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄, 및 각각 서열식별번호: 26 및 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.
- [0493] 65. 실시양태 1-64 중 어느 하나에 있어서, 이종특이적 항체가 각각 서열식별번호: 24 및 25의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 경쇄, 및 각각 서열식별번호: 26 및 27의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.
- [0494] 66. 실시양태 1-65 중 어느 하나에 있어서, 이종특이적 항체가 엡코리타맵 또는 그의 바이오시밀러인 방법.
- [0495] **실시예**
- [0496] **듀오바디®-CD3xCD20**
- [0497] 듀오바디®-CD3xCD20은 T-세포 항원 CD3 및 B-세포 항원 CD20을 인식하는 bsAb이다. 듀오바디®-CD3xCD20은 CD20-발현 세포의 강력한 T-세포-매개 사멸을 촉발시킨다. 듀오바디®-CD3xCD20은 규칙적인 IgG1 구조를 갖는다.
- [0498] 2종의 모 항체, 즉 각각 서열식별번호: 24 및 25에 열거된 바와 같은 중쇄 및 경쇄 서열을 갖는 인간화 IgG1 λ , CD3 ϵ -특이적 항체인 IgG1-CD3-FEAL, 및 각각 서열식별번호: 26 및 27에 열거된 바와 같은 중쇄 및 경쇄 서열을 갖는 인간 IgG1 κ CD20-특이적 항체 7D8로부터 유래된 IgG1-CD20-FEAR을 개별 생물학적 중간체로서 제조하였다. 각각의 모 항체는 듀오바디® 분자의 생성에 요구되는 CH3 도메인 내의 상보적 돌연변이 중 하나를 함유한다 (각각 F405L 및 K409R). 모 항체는 Fc 영역 내에 3개의 추가의 돌연변이 (L234F, L235E 및 D265A; FEA)를 포함하였다. 표준 현탁 세포 배양 및 정제 기술을 사용하여 포유동물 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포주에서 모 항체를 생산하였다. 후속적으로 제어된 Fab-아암 교환 (cFAE) 과정에 의해 듀오바디®-CD3xCD20을 제조하였다 (Labrijn et al. 2013, Labrijn et al. 2014, Gramer et al. 2013). 모 항체를 혼합하고, 제어된 환원 조건에 적용한다. 이는 모 항체의 분리로 이어지며, 재산화 하에 재조립된다. 이러한 방식으로, 듀오바디®-CD3xCD20 (~ 93-95%)의 고도로 순수한 제제를 수득하였다. 추가 폴리싱/정제 후, 100% 순도에 가까운 최종 생성물을 수득하였다. 이론적 흡광 계수 $\epsilon = 1.597 \text{ mL} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ 을 사용하여 280 nm에서의 흡광도에 의해 듀오바디®-CD3xCD20 농도를 측정하였다. 최종 생성물을 4°C에서 저장하였다. 생성물은 엡코리타맵이라는 국제 상품명을 갖는다.
- [0499] 엡코리타맵은 피하 (SC) 주사용 용액을 위한 농축물로서 공급되는 멸균 투명 무색 내지 미황색 용액으로서 제조된다 (5 mg/mL 또는 60 mg/mL). 엡코리타맵은 완충제 및 안정 작용제를 함유한다. 제제화된 제품 중 모든 부형제 및 그의 양은 피하 주사 제품에 대해 제약상 허용되는 것이다. 적절한 용량이 피하 주사를 위해 약 1 mL의 부피로 재구성된다.
- [0500] **실시예 1: 시험관내 엡코리타맵에 의해 유도된 T-세포 매개 세포독성에 대한 레날리도미드의 영향**
- [0501] 듀오바디®-CD3xCD20-유도된 T-세포 활성화 및 T-세포-매개 세포독성에 대한 레날리도미드의 영향을 결정하기 위해 이 실험을 수행하였다.
- [0502] 간략하게, T 세포를 3일 동안 레날리도미드의 존재 (5 또는 50 μM) 또는 부재 하에 고정화된 항-CD3으로 활성화시켰다. 레날리도미드의 존재 하에 T 세포 상의 CD3의 가교는 레날리도미드가 존재하지 않는 조건과 비교하여, T 세포 표면 상의 활성화 마커 CD69, CD25의 상향조절을 유도하고, 그랜자임 B 및 IFN γ 의 방출에 의해 측

정 시 증가된 T-세포 활성화를 유도하였다 (도 1 참조). 레날리도미드의 존재 또는 부재 하에 활성화된 T 세포를 후속적으로 엡코리타맵에 반응한 그의 세포독성 능력에 대해 시험하였다. 전형적인 용량 반응 곡선에서 레날리도미드 및 항-CD3으로 전처리된 T 세포에 대해 보다 낮은 엡코리타맵 농도에서 보다 높은 최대 퍼센트 세포독성 및 보다 높은 활성이 관찰된 반면, 어떠한 대조군도 추가의 표적 세포 용해를 유발하지 않았다 (도 2 참조).

[0503] 이는 레날리도미드가 환자에서 관찰된 엡코리타맵에 의한 T-세포 활성화를 증진시킬 수 있고, 이는 다시 표적 세포에 대한 보다 효율적인 T 세포-매개 세포독성을 유도할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0504] **실시예 2: 미만성 대 B-세포 림프종을 갖는 대상체에서 레날리도미드 및 이브루티닙과 조합된 엡코리타맵의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 1b/2상, 개방 표지 연구**

[0505] DLBCL로 진단된 대상체에서 레날리도미드와 조합된 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과 조합된 엡코리타맵의 안전성, 내약성 및 예비 효능을 평가하기 위한 1b/2상, 개방-표지, 다국가, 다기관 개입 시험. 연구는 용량 증량 상, 이어서 확장 상을 포함할 것이다.

[0506] **엡코리타맵을 사용한 진행중인 임상 시험의 요약**

[0507] 단독요법으로서의 엡코리타맵은 현재 R/R B-NHL의 치료를 위한 임상 시험 중에 있다 (ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03625037).

[0508] SC 엡코리타맵 단독요법을 평가하는 1상 연구는 DLBCL을 포함한 R/R NHL을 갖는 대상체를 포함하였다. 연구의 용량 증량 파트는 다양한 용량 (12 - 60 mg)을 평가하였다. 0.16 mg의 1회의 매주 초회 용량 및 0.8 mg의 1회의 매주 중간 용량 후에, 48 mg의 전체 용량을 RP2D로서 선택하였다.

[0509] 2상 연구는 증량 상에서 24 mg 및 48 mg 용량으로 평가된 DLBCL 및 치료-나이프 DLBCL을 포함한 R/R NHL을 갖는 대상체를 포함하였다. 1/2상 시험 (NCT03625037) 시험에서 재발성 또는 불응성 (R/R) B-NHL을 갖는 환자에 대해 엡코리타맵에 의한 임상적으로 의미있고 유력한 효능이 관찰되었으며, 이는 관리가능한 안전성 프로파일을 갖는 고도로 불응성인 대 B-세포 림프종을 갖는 집단 (n=157)에서의 깊고 지속적인 반응 (전체 반응률 (ORR), 63%; 완전 반응 (CR) 비율, 39%; 중앙 반응 지속기간 (DOR), 12개월)을 포함하였다 (J. Clin. Oncol. December 22, 2022; DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01725>).

[0510] 엡코리타맵 및 리툭시맵 + 레날리도미드 (R2)를 사용한 조합 요법은 진행중인 1/2상 연구 (NCT04663347)에서 임상연구 하에 있다. 피하 엡코리타맵 + R²를 사용한 조합 치료는 R/R FL을 갖는 환자에서 높은 CMR 비율을 유도하였다: 환자의 73% (30/41명)가 완전 대사 반응 (CMR)을 달성함. CRS 사건은 모두 등급 1 (27%) 또는 등급 2 (10%)였고, 대부분 제1 전체 용량과 연관되었고, 저등급이었고, 해소되었다. 새로운 안전성 신호는 검출되지 않았다 (Falchi et al., Blood (2022) 140 (Supplement 1): 1464-1466).

[0511] 새로 진단된 DLBCL을 갖는 고위험 환자에서, GELF 기준을 충족한 이전에 치료되지 않은 FL 등급 1-3A를 갖는 환자는 28일의 12C 동안 엡코리타맵 48 mg + R²를 받았다. 엡코리타맵을 C1-2에서 QW 및 최대 2년 동안 Q4W+ 투여하였다. 시토카인 방출 증후군 (CRS)을 완화시키기 위해 C1 동안 단계적-증가 투여 및 코르티코스테로이드 예방이 요구되었다. 2022년 6월 10일 현재, 41명의 환자가 치료를 받았다. 중앙 연령은 57세 (범위, 39-78)였고, 초기 진단에서 제1 용량까지의 중앙 시간은 12주 (범위, 2-352)였으며; 대부분의 환자 (85%)는 등급 2/3A FL을 가졌고, 90%는 III/IV기 질환을 가졌고, 34%는 FLIPI 3-5를 가졌다. 4.4개월 (범위, 0.7-7.5)의 중앙 추적에서, 환자의 88%가 치료 중에 남아있었다. 가장 흔한 치료-발현성 유해 사건 (TEAE)은 CRS (51%; 34%는 등급 1, 17%는 등급 2), 호중구감소증, 발열, 주사-부위 반응, 피로, 두통, 변비 및 발진이었다. 대부분의 CRS 사건은 제1 전체 용량 후에 발생하였고, 모두 4일 (중앙값)에 해소되었다. ICANS 또는 임상 중앙 용해 증후군의 사례는 관찰되지 않았다. 1건의 치명적인 TEAE: COVID-19 폐렴 (엡코리타맵과 관련되지 않음)이 있었다. 효능-평가가능한 환자 (n=29)에서, 전체 반응률 및 완전 대사 반응률은 90% 및 69%였다. 모든 반응은 데이터 컷오프에서 진행중이었다.

[0512] 이 연구로부터, 엡코리타맵 + R²는 새로 진단된 DLBCL을 갖는 환자에서 관리가능한 안전성 프로파일 (R/R 질환을 갖는 환자의 것과 유사한)을 나타낸 것으로 결론내렸다. CRS 사건은 저등급이었고, 제1 전체 용량의 시간 즈음에 발생하였다.

[0513] **목적 및 중점**

- [0514] 1차 목적
- [0515] ● DLBCL을 갖는 대상체에서 레날리도미드 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과 공-투여되는 경우의 엡코리타맵의 안전성 및 독성 프로파일을 특징화하기 위함.
- [0516] ● DLBCL을 갖는 대상체에서 레날리도미드 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과 공-투여되는 경우의 엡코리타맵의 추가의 임상연구를 위한 권장 용량을 결정하기 위함.
- [0517] 2차 목적
- [0518] ● DLBCL을 갖는 대상체에서 레날리도미드 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과 조합되어 제공되는 경우의 엡코리타맵의 항-NHL 활성을 평가하기 위함.
- [0519] ● DLBCL을 갖는 대상체에서 레날리도미드 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과 조합되어 제공되는 경우의 엡코리타맵의 약동학을 특징화하기 위함.
- [0520] 탐색적 목적
- [0521] ● 요법에 대한 반응 또는 내성의 잠재적 메카니즘을 평가하기 위함.
- [0522] ● 엡코리타맵의 면역원성을 평가하기 위함.
- [0523] ● 환자-보고 결과 도구 (PRO), 암 요법의 기능적 평가 - 림프종 (FACT-Lym) 및 EuroQol 5 차원 5 수준 (EQ-5D-5L)을 통한 환자 삶의 질 (QOL)에 대한 영향을 평가하기 위함.
- [0524] 1차 종점
- [0525] 1차 종점은 레날리도미드와 조합된 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과 조합된 엡코리타맵의 용량 제한 독성 (DLT)이다.
- [0526] 2차 종점
- [0527] ● 레날리도미드 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과 조합된 엡코리타맵에 대해 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 루가노 2014 기준에 의한 전체 반응률 (ORR).
- [0528] ● 레날리도미드 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과 조합된 엡코리타맵의 항림프종 활성:
 - [0529] ● 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 루가노 2014 기준에 따라 결정된 반응 지속기간 (DOR)
 - [0530] ● 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 루가노 2014 기준에 따라 결정된 무진행 생존 (PFS)
 - [0531] ● 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 루가노 2014 기준에 따라 결정된 완전 반응 (CR) 비율
 - [0532] ● 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 루가노 2014 기준에 따라 결정된 반응까지의 시간 (TTR)
 - [0533] ● 다음 항림프종 요법까지의 시간 (TTNT)
 - [0534] ● 최소 잔류 질환 (MRD) 음성의 비율 및 지속기간
 - [0535] ● 전체 생존 (OS)
- [0536] 안전성 종점
- [0537] 연구 지속기간에 대한 안전성 및 내약성 평가는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:
 - [0538] ● 특별 관심 유해 사건 (AESI)을 포함한 유해 사건 (AE)의 중증도 및 발생률의 모니터링
 - [0539] ● 시토카인 방출 증후군 (CRS), 면역 세포-연관 신경독성 증후군 (ICANS) 및 임상 종양 용해 증후군 (CTLS)
 - [0540] ● 임상 실험실 검사 (혈액학, 화학 및 요분석)
 - [0541] ● 실험실 값 변화의 발생률 및 중증도 모니터링
 - [0542] ● 신체 검사
 - [0543] ● 활력 징후 측정

- [0544] ● 심전도 (ECG) 변수
- [0545] 약동학적 종점
- [0546] ● 최대 관찰 혈장 농도 (C_{max}), C_{max} 까지의 시간 (T_{max}) 및 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적 (AUC)을 포함한 약동학 (PK) 파라미터에 대한 값은 레날리도미드 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과 조합된 엡코리타말에 대한 비구획 방법을 사용하여 결정될 것이다.
- [0547] ● 레날리도미드 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과 조합된 엡코리타말 항-약물 항체 (ADA) 및 중화 ADA.
- [0548] 연구 설계 개관
- [0549] 전체 시험 설계의 개략도가 도 3에 제시된다.
- [0550] 연구 부문
- [0551] 하기 요법은 상응하는 집단에서 초기에 평가될 것이다:
- [0552] ● 부문 1: R/R DLBCL을 갖는 대상체에서 레날리도미드와 조합된 엡코리타말
- [0553] ● 부문 2: R/R DLBCL을 갖는 대상체에서 이브루티닙 및 레날리도미드와 조합된 엡코리타말
- [0554] 연구 치료
- [0555] 부문 1: 레날리도미드와 조합된 엡코리타말의 12주기
- [0556] ● 레날리도미드 25 mg 경구 (PO)는 제1주기 내지 제12주기의 제1일 내지 제21일에 투여 (제22일 내지 제28일 휴약)될 것이다.
- [0557] ● 엡코리타말은 총 12주기 동안 28-일 주기 투여 동안 하기 언급된 바와 같이 투여될 것이다.
- [0558] 부문 2: 레날리도미드 및 이브루티닙과 조합된 엡코리타말의 24주기
- [0559] ● 이브루티닙 420 mg 또는 560 mg은 제1주기 - 제24주기의 제1일 - 제28일에 경구로 투여될 것이다.
- [0560] ● 레날리도미드 20 mg은 제1주기 - 제24주기의 제1일 - 제21일에 경구로 투여될 것이다.
- [0561] ● 엡코리타말은 총 24주기 동안 28-일 주기 투여 동안 상기 언급된 바와 같이 투여될 것이다.
- [0562] 부문 1 및 부문 2: 연구 약물(들)과 조합된 엡코리타말은 단계적-증가 투여 방법을 사용하여 투여될 것이다: 0.16 mg의 초회 용량 (제1주기 제1일), 이어서 0.8 mg의 중간 용량 (제1주기 제8일) 및 할당된 용량 수준 24 또는 48 mg의 전체 용량 (제1주기 제15일 이후). 엡코리타말은 제2주기-제3주기에서 매주 1회 (QW), 이어서 제4주기 내지 제12주기 (부문 1)에서 또는 제4주기 내지 제24주기 (부문 2)에서 4주마다 1회 (Q4W) SC 주사로서 투여될 것이다.
- [0563] 각각의 부문은 2개의 상으로 이루어질 것이다: 용량 증량 (n 각각의 용량 수준에 대해 최대 12명의 대상체) 및 확장 (n 최대 20명의 대상체). 각각의 부문 내에서, 대상체는 단지 1개의 상에만 참여할 수 있다. 각각의 부문의 용량 증량 및 확장 상은 스크리닝 기간, 치료 기간, 치료후 추적 기간, 안전성 추적 기간 및 생존 추적 기간으로 이루어질 것이다.
- [0564] 용량 증량 상
- [0565] 용량 증량 상은 레날리도미드 또는 레날리도미드 또는 이브루티닙과 조합된 엡코리타말의 초기 안전성 및 내약성을 평가하도록 설계된다.
- [0566] 용량 증량은 베이지안 최적 간격 (BOIN) 설계에 의해 안내될 것이다. 각각의 부문에 대해, 용량 증량 코호트에서의 초기 등록은 적어도 3명의 DLT-평가가능한 대상체로 이루어질 것이다. 각각의 부문에 대해, 엡코리타말은 초기에 상응하는 항신생물제와 조합되어 투여될 것이다. 부문 1은 엡코리타말 용량 수준 48 mg으로 시작할 것이다. 부문 2는 엡코리타말 용량 수준 24 mg으로 시작할 것이고, DLT 기간 동안 허용되는 안전성 및 내약성이 관찰되는 경우에, 엡코리타말의 용량은 다음 용량 수준 48 mg으로 증량될 것이다. 엡코리타말의 감량 또는 보다 높은 용량으로의 증량에 대한 결정은 BOIN 설계에 따라 및 용량 제한 독성 (DLT)을 경험한 대상체의 누적 수에 기초하여 이루어질 것이다.
- [0567] 부문 2의 경우, 이브루티닙의 초기 용량 수준은 420 mg일 것이다. 이브루티닙의 560 mg 용량으로의 증량은 증

량 결정 규칙에 의해 허용되는 경우에 탐구될 수 있다. 단지 1종의 작용제 (엡코리타말 또는 이브루티닙)만이 단일 코호트에서 증량될 수 있다 (즉, 단일 코호트는 두 작용제를 동시에 증량시킬 수 없음).

[0568] 하기 표 2는 0.25의 표적 독성 비율 및 (0.204, 0.304)의 최적 간격을 갖는 BOIN 설계에 대한 증량 결정 규칙을 제공한다.

[0569] 표 2: 용량 증량 결정 규칙

조치	현재 조합으로 평가가능한 대상체 #									
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
하기인 경우 증량: DLT를 갖는 대상체 # ≤	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2
하기인 경우 현재 용량 유지: DLT를 갖는 대상체 # =	1 ^a	1	-	-	2	2	2	3	3	3
하기인 경우 감량: DLT를 갖는 대상체 # ≥	2	2	2	2	3	3	3	4	4	4
하기인 경우 제거: DLT를 갖는 대상체 # ≥	3	3	3	4	4	4	5	5	6	6

[0570]

[0571] a. 3+3 결정 규칙과 일치하도록 변형됨

[0572] 권장 2상 용량 (RP2D)을 규정하기 위해 각각의 용량-증량 코호트 동안 용량 제한 독성 (DLT)이 평가될 것이다. 이 연구를 위해, DLT 평가 기간은 엡코리타말의 제1 투여 후 처음 4주, 즉 28일로서 정의된다.

[0573] 용량 수준에 대한 모든 대상체가 DLT 평가 기간을 완료한 후에, 모든 이용가능한 데이터가 다음 용량 수준에 대한 권장 용량을 결정하기 위해 평가될 것이다.

[0574] 용량 증량 상의 완료 후, 의뢰자는 누적 연구 데이터를 검토하고, 용량 확장 상에서 사용될 엡코리타말의 용량 으로서 선언될 권장 용량을 결정할 것이다. 안전성 (즉, AE 및 안전성 실험실 값, 및 DLT 평가 기간의 종료 후에 이루어진 관찰), 약동학, 약역학 및 예비 효능을 포함한 총 데이터가 확장 상에서의 추가의 개발을 안내하기 위해 평가될 것이다.

[0575] 확장 상

[0576] 확장 상의 목적은 항신생물제와 조합된 엡코리타말의 권장 용량의 안전성, 내약성 및 예비 임상 활성을 평가하는 것이다.

[0577] 연구의 확장 상에서, 총 대략 20명의 대상체가 각각의 부문에 등록될 것이다. 엡코리타말은 용량 증량에서 수행된 것과 동일한 방식으로, 레날리도미드 또는 레날리도미드 및 이브루티닙과 조합되어, 결정된 권장 2상 용량 (RP2D)으로 투여될 것이다.

[0578] 독성 모니터링 규칙은 6명의 대상체가 등록된 후에 각각의 확장 코호트에서 실행될 것이다. 규칙은 각각의 확장 코호트에서 DLT의 발생을 모니터링할 것이고, DLT 비율이 0.25를 초과할 사후 확률이 80% 초과인 경우에 코호트에 대한 등록을 중지할 것이다. 각각의 확장 코호트에서의 DLT 비율에 대한 사전 분포는 베타 (1.5, 4.5) 분포를 따르는 것으로 가정될 것이며, 이는 사전 평균 DLT 비율 0.25 및 유효 샘플 크기 6을 반영한다. 이는 용량 증량 부분에서 규정된 표적 독성 비율 (0.25) 및 용량 증량 동안 추가의 임상연구를 위해 확인된 예비 권장 용량 및 스케줄에 등록될 최소 대상체 수 (6)에 상응한다.

[0579] DLT를 경험한 확장 코호트 대상체의 수가, 6명의 대상체가 등록된 후 임의의 시점에 독성 경계치를 초과하는 경우에, 그 코호트에 대한 후속 등록은 중지될 것이고, 모든 이용가능한 데이터의 종합 안전성 검토가 수행될 것이다. 독성 모니터링 규칙에 기초하여, DLT를 경험한 대상체의 수가 하기 경계치 중 임의의 것을 충족하는 경우에 확장 코호트에 대한 등록은 중지될 것이다:

[0580] ● 등록된 6명의 대상체 중 ≥ 3명의 대상체

[0581] ● 등록된 7 내지 9명의 대상체 중 ≥ 4명의 대상체

[0582] ● 등록된 10 내지 12명의 대상체 중 ≥ 5명의 대상체

[0583] ● 등록된 13 내지 16명의 대상체 중 ≥ 6명의 대상체

[0584] ● 등록된 17 내지 19명의 대상체 중 ≥ 7명의 대상체

- [0585] ● 등록된 20명의 대상체 중 ≥ 8 명의 대상체
- [0586] **포함 기준**
- [0587] 대상체는 연구에 포함되기 위해 하기 기준 모두를 충족시켜야 한다:
- [0588] ● 적어도 18세의 성인 남성 또는 여성.
- [0589] ● 연구 약물의 제1 용량 전 스크리닝 기간 내에 하기 기준을 충족하는 실험실 값:
 - [0590] ● 절대 호중구 수 (ANC) $\geq 1.0 \times 10^9$ 개/L (골수 침범의 증거가 있는 경우에는 성장 인자 사용이 허용되지만, 대상체는 실험실 스크리닝 전 14일 이내에 성장 인자를 받지 않았어야 함)
 - [0591] ● 헤모글로빈 ≥ 8.0 g/dL (RBC 수혈은 허용되지만, 대상체는 실험실 스크리닝 전 7일 이내에 수혈을 받지 않았어야 함)
 - [0592] ● 혈소판 수 $\geq 75 \times 10^9$ 개/L, 또는 골수 침윤 또는 비장비대인 경우 $\geq 50 \times 10^9$ 개/L (혈소판 수혈은 허용되지만, 대상체는 실험실 스크리닝 전 7일 이내에 수혈을 받지 않았어야 함)
 - [0593] ● 혈청 아스파르테이트 트랜스아미나제 (AST) 또는 알라닌 트랜스아미나제 (ALT) 수준 $\leq 3 \times \text{ULN}$
 - [0594] ● 총 빌리루빈 수준 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, 또는 질환으로 인한 간 침범 또는 비-간 기원의 간 침범을 갖는 대상체의 경우 $\leq 5 \times \text{ULN}$. Gilbert 증후군을 갖는 대상체는 총 빌리루빈 수준 $> 1.5 \times \text{ULN}$ 을 가질 수 있지만, 직접 빌리루빈은 $< 2 \times \text{ULN}$ 이어야 함
 - [0595] ● 추정 크레아티닌 클리어런스 (CrCl) ≥ 50 mL/분 (코크로프트-가울트 식에 의해 계산됨, 이는 체중과 같은 인자에 대해 필요에 따라 변형됨)
 - [0596] ● 항응고를 받지 않는 한, 프로트롬빈 시간 (PT)/국제 정규화 비 (INR)/활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
- [0597] ● 대상체는 피하 주사를 견딜 수 있어야 한다.
- [0598] ● 대상체는 스크리닝에서 이용가능한 적절한 신선한 또는 파라핀-포매된 조직을 가져야 한다.
- [0599] **질환/상태 활성**
- [0600] ● WHO 2016 분류에 따라 하기를 포함하고 병리 보고서에 문서화된, 조직학적으로 확인된 CD20+ 질환인 DLBCL (신생이거나 또는 여포성 림프종 또는 결절성 변연부 림프종으로부터 조직학적으로 변환됨)의 진단:
 - [0601] ● 달리 명시되지 않은 (NOS) DLBCL
 - [0602] ● WHO 2016에 따른 MYC 및 BCL-2 및/또는 BCL-6 전위를 갖는 고등급 B 세포 림프종 ("이중-히트" 또는 "삼중-히트")
 - [0603] 주: 고등급 B-세포 림프종 NOS 또는 다른 이중-/삼중-히트 림프종 (조직학이 DLBCL과 일치하지 않음)은 적격이 아니다.
 - [0604] ● 여포성 림프종 등급 3B
- [0605] ● 대상체는 CD3 및 CD20을 표적화하는 이중특이적 항체를 사용한 선행 치료를 받지 않아야 한다.
- [0606] ● 대상체는 1개 이상의 측정가능한 질환 부위를 가져야 한다:
 - [0607] 양전자 방출 단층촬영/컴퓨터 단층촬영 (PET/CT) 스캔이 나타내는 PET-양성 병변(들)
 - [0608] 및
 - [0609] CT 스캔 또는 MRI 상에서 적어도 1개의 측정가능한 결절 병변 (장축 $\geq 1.5\text{cm}$ 및 단축 > 1.0 cm) 또는 ≥ 1 개의 측정가능한 결절외 병변 (장축 ≥ 1.0 cm)
- [0610] ● 대상체는 임상연구자 평가에 따라 증상 및/또는 질환 부담에 기초하여 치료 개시를 받기에 적격이고 그에 대한 필요를 가져야 한다.
- [0611] ● 대상체는 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 0 - 2를 가져야 한다.

- [0612] ● 대상체는 탈모증을 제외하고, 유해 사건에 대한 통상 용어 기준 (CTCAE, v 5.0), 등급 1로 해소되지 않은 것으로 정의되는, 선행 항암 요법으로부터의 미세소 독성을 갖지 않는다. 다른 적격성 기준 (예를 들어, 실험실, 심장 기준)이 또한 충족되어야 한다.
- [0613] ● 대상체는 스크리닝에서 원발성 중추 신경계 (CNS) 종양 또는 연수막 질환을 포함한 알려진 CNS 침범의 현재의 증거를 갖지 않는다.
- [0614] ● 대상체는 항-CD20 mAb 요법에 대한 중증 알레르기성 또는 아나필락시스성 반응의 병력 또는 엠포리타맙의 임의의 성분 또는 부형제 또는 연구 약물 조합 작용제 (예를 들어, 레날리도미드, 이브루티닙 등)의 성분 에 대한 알려진 유의한 알레르기 또는 불내성을 갖지 않는다.
- [0615] ● 대상체는 스크리닝 전 3개월 이내에 자가 줄기 세포 이식을 받지 않았어야 한다.
- [0616] ● 대상체는 엠포리타맙의 제1 용량 전 4주 또는 5회 반감기 (어느 것이든 더 짧은 기간) 이내에 화학요법, 비-임상시험용 또는 임상시험용 항신생물제 (CD20 mAb 제외)를 받지 않았어야 한다.
- [0617] ● 대상체는 하기를 포함한 임상적으로 유의한 심혈관 질환을 갖지 않는다:
- [0618] 등록 전 6개월 이내에 심근경색 또는 졸중
- [0619] 또는
- [0620] 등록 전 3개월 이내에 하기 상태: 심장 기능과 관련되거나 그에 영향을 미치는 불안정한 또는 비제어된 질환/상태 (예를 들어, 불안정형 협심증, 울혈성 심부전, 뉴욕 심장 학회 부류 III-IV), 비제어된 심장 부정맥
- [0621] 또는
- [0622] 등록 전 6개월 이내에 다른 임상적으로 유의한 심전도 (ECG) 이상, 안정하고 적절하게 치료된 것으로 간주되지 않는 한.
- [0623] 또는
- [0624] 좌심실 박출 계수 < 45%.
- [0625] ● 대상체는 간염, 현재의 알콜 남용 또는 간경변증을 포함한 임상적으로 유의한 간 질환을 갖지 않는다.
- [0626] ● 대상체는 활성 B형 간염 바이러스 (HBV) 또는 C형 간염 바이러스 (HCV) 감염을 갖지 않는다. B형 간염 코어 항체 (HBcAb), B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 또는 C형 간염 항체에 대해 양성인 대상체는 등록 전에 폴리메라제 연쇄 반응 (PCR) 결과 음성이어야 한다. PCR 양성인 자는 배제될 것이다.
- [0627] ● 대상체는 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염의 알려진 병력을 갖지 않는다. 주: HIV 검사는 지역 가이드라인 또는 임상시험 표준에 따라 요구되지 않는 한 스크리닝에서 수행될 필요가 없다.
- [0628] ● 대상체는 등록 전 2주 이내에 정맥내 (IV) 요법 또는 IV 항생제가 요구되는 알려진 활성 박테리아, 바이러스, 진균, 미코박테리아, 기생충 또는 다른 감염 (손발톱 바닥의 진균 감염 제외)을 갖지 않는다.
- [0629] ● 대상체는 프로토콜의 준수 또는 결과의 해석에 영향을 미칠 수 있는 유의한 비제어된 동반 질환의 증거를 갖지 않는다.
- [0630] ● 대상체는 하기를 제외하고, 다른 선행 악성종양의 병력을 갖지 않는다:
- [0631] 치유 의도로 치료되고, 연구 약물의 제1 용량 전 \geq 3년 동안 알려진 활성 질환이 존재하지 않으며, 치료 의사에 의해 재발할 위험이 낮다고 판단되는 악성종양
- [0632] 질환의 증거가 없는, 적절하게 치료된 비-흑색종 피부암 또는 악성 흑색점
- [0633] 질환의 증거가 없는, 적절하게 치료된 상피내 암종
- [0634] 비-상승 전립선-특이적 항원 (PSA) 수준 < 0.1 ng/mL를 갖는, 근치적 전립선절제술 후 국부 전립선암
- [0635] ● 대상체는 단지 1개의 표적 병변만이 침범된 경우에 표적 병변에 대한 방사선 요법을 받지 않았고 방사선 요법을 받지 않은 어떠한 다른 표적 병변도 추적될 수 없거나 또는 등록 4주 이내에 대수술을 받지 않았다.
- [0636] ● 대상체는 등급 > 1 신경병증을 갖지 않는다.

- [0637] ● 대상체는 지난 12개월 이내에 활성 결핵 (TB) 또는 활성 TB에 대한 완료된 치료의 이력을 갖지 않아야 한다.
- [0638] 주: 인터페론 감마 방출 검정 (IGRA) 검사는 활성 또는 잠복 결핵이 의심되지 않는 한 스크리닝에서 수행될 필요가 없다. IGRA 양성인 대상체의 경우, 활성 폐 결핵은 임상 평가 및 방사선학적 영상화에서 배제되어야 한다. IGRA 양성이고 활성 질환의 증거가 없는 대상체는 잠복 결핵 감염에 대한 치료 (총 6개월 동안 이소니아지드 단독요법 권장)가 개시된 후에 등록될 수 있다.
- [0639] ● 대상체는 스크리닝에서 시토크갈로바이러스 (CMV) 바이러스혈증 (검출 하한치 초과)의 임의의 양성 수준으로서 정의됨)의 증거를 갖지 않는다.
- [0640] ● 대상체는 매일 최대 20 mg의 프레드니손 (또는 등가물)을 제외한 면역억제 요법이 요구되는 자가면역 질환을 현재 갖지 않는다.
- [0641] ● 대상체는 임상연구자의 견해에서 대상체의 안전성을 손상시키거나 연구 결과를 과도한 위험에 놓이게 할 수 있는 생명-위협적 질병, 의학적 상태 또는 기관계 기능장애를 갖지 않는다.
- [0642] ● 대상체는 요법이 요구되는 발작 장애를 현재 갖지 않는다.
- [0643] ● 대상체는 알려진 활성 SARS-CoV-2 감염을 갖지 않는다. 대상체가 SARS-CoV-2 감염을 시사하는 징후/증상을 갖거나 또는 SARS-CoV 감염된 사람에 대한 노출이 최근 알려진 경우에, 이들은 SARS-CoV-2 감염을 배제하기 위해 적어도 24시간 간격으로 분자 (예를 들어, PCR) 검사 또는 2가지 음성 항원 검사 결과를 받아야 한다.
- [0644] SARS-CoV-2 감염 적격성 기준을 충족하지 않는 대상체는 스크리닝되지 못하고, 이들이 하기 SARS-CoV-2 감염 바이러스 클리어런스 기준을 충족한 후에만 재스크리닝될 수 있다:
- [0645] 무증상 환자에서 제1 양성 검사 결과 이후 적어도 10일이 지났거나 또는 해열제의 사용 없이 열이 해소되고 증상이 개선된 것으로 정의되는 회복 이후 적어도 10일이 지났다.
- [0646] ● 대상체는 연구 약물의 제1 용량의 4주 이내에 대수술을 받지 않았어야 한다.
- [0647] **부문 1에 특이적인 추가의 적격성 기준**
- [0648] ● 대상체는 재발성/불응성 DLBCL을 가져야 한다.
- [0649] 주: 재발성 질환은 이전에 요법에 반응하였지만 요법의 완료 \geq 6개월 후에 진행된 질환으로서 정의된다. 불응성 질환은 요법 동안 진행되었거나, 선행 요법에 대한 객관적 반응을 달성하지 못하였거나 또는 요법 (유지 요법 포함)의 완료 후 6개월 이내에 진행된 질환으로서 정의된다.
- [0650] ● 대상체는 항-CD20 모노클로날 항체를 함유하는 적어도 1종의 선행 전신 항림프종 요법 (방사선요법은 전신 요법으로 간주되지 않음)에 대한 R/R 질환을 가져야 한다. 단지 선행 항-CD20 모노클로날 항체 단독요법만을 받은 대상체는 적격이 아니다.
- [0651] ● 대상체는 선행 CAR-T 요법에 대해 불응성 (SD 또는 PD의 최상의 반응으로서 정의됨)이어서는 안된다.
- [0652] ● 대상체는 선행 자가 줄기 세포 이식 (ASCT)에 실패하였거나, 연령, 수행 상태, 동반이환 및/또는 불충분한 반응으로 인해 ASCT에 적격인 것으로 간주되지 않아야 하거나 또는 ASCT를 거부했어야 한다.
- [0653] ● 대상체는 레날리도미드에 대한 불응성이 문서화되어 있지 않았어야 하고, 임상연구자의 견해에서 레날리도미드를 사용한 치료에 적합해야 한다.
- [0654] 주: 불응성은 하기와 같이 정의된다:
- [0655] ○ 안정 질환 (SD) 또는 진행성 질환 (PD)의 선행 요법(들)에 대한 최상의 반응 또는
- [0656] ○ 선행 요법(들)의 완료 6개월 이내에 진행성 질환
- [0657] ● 대상체는 혈전색전성 사건에 대해 (또는 레날리도미드 투여에 대한 지역 가이드라인에 따라) 아스피린 예방 또는 예방적 항응고를 받을 의향이 있어야 한다.
- [0658] ● 가임 여성 대상체는 등록 30일 전부터 연구 약물의 마지막 용량 후 적어도 12개월까지 효과적인 적어도 2가지의 프로토콜-명시된 산아 제한 방법을 실시해야 한다. 비-가임 여성 대상체는 산아 제한을 사용할 필요가 없다.

- [0659] ● 대상체는 레날리도미드 치료와 연관된 임신 위험 최소화 계획을 고수할 의향이 있다.
- [0660] ● 대상체는 스크리닝 전 12개월 이내에 레날리도미드 노출을 갖지 않았어야 한다.
- [0661] **부문 2에 특이적인 추가의 적격성 기준**
- [0662] ● 대상체는 R/R DLBCL을 가져야 한다 (정의에 대해서는 상기 참조).
- [0663] ● 대상체는 항-CD20 모노클로날 항체를 또 다른 전신 요법과 조합하여 포함하여야 하는 적어도 1회의 선행 치료를 받았어야 한다.
- [0664] ● 대상체는 선행 CAR-T 세포 요법을 받았어야 하지만, 선행 CAR-T에 대한 반응을 달성한 자의 경우, 앵코리타맙의 제1 용량 전 90일 이상이어야 하거나, 또는 CAR-T에 대해 불응성인 자의 경우, 앵코리타맙의 제1 용량 전 60일 이상이어야 한다.
- [0665] 주: 불응성은 하기와 같이 정의된다:
 - [0666] ○ 안정 질환 (SD) 또는 진행성 질환 (PD)의 선행 요법(들)에 대한 최상의 반응 또는
 - [0667] ○ 선행 요법(들)의 완료 6개월 이내에 진행성 질환
- [0668] ● 대상체는 선행 ASCT에 실패하였거나, 연령, 수행 상태, 동반이환 및/또는 불충분한 반응으로 인해 ASCT에 적격인 것으로 간주되지 않아야 하거나 또는 ASCT를 거부했어야 한다.
- [0669] ● 대상체는 레날리도미드에 대한 불응성이 문서화되어 있지 않았어야 하고, 임상연구자의 견해에서 레날리도미드를 사용한 치료에 적합해야 한다.
- [0670] ● 대상체는 이브루티닙을 사용한 선행 치료를 받지 않았어야 하고, 임상연구자의 견해에서 이브루티닙을 사용한 치료에 적합해야 한다.
- [0671] ● 대상체는 알려진 출혈 소질 (예를 들어, 폰 빌레브란트병) 또는 혈우병을 갖지 않아야 한다.
- [0672] ● 대상체는 강한 시토크롬 P450 (CYP) 3A 억제제를 사용한 치료가 요구되지 않아야 한다.
- [0673] ● 대상체는 혈전색전성 사건에 대해 (또는 레날리도미드 투여에 대한 지역 가이드라인에 따라) 아스피린 예방 또는 예방적 항응고를 받을 의향이 있어야 한다.
- [0674] ● 가임 여성 대상체는 등록 30일 전부터 연구 약물의 마지막 용량 후 적어도 12개월까지 효과적인 적어도 2가지의 프로토콜-명시된 산아 제한 방법을 실시해야 한다. 비-가임 여성 대상체는 산아 제한을 사용할 필요가 없다.
- [0675] ● 대상체는 레날리도미드 치료와 연관된 임신 위험 최소화 계획을 고수할 의향이 있다.
- [0676] ● 대상체는 캡슐을 삼킬 수 있어야 하고, 위장 기능에 유의하게 영향을 미치는 임의의 질환 (예를 들어, 위 또는 소장 절제, 증후성 염증성 장 질환, 또는 부분 또는 완전 장 폐쇄)을 갖지 않아야 한다.
- [0677] **용량-제한 독성**
- [0678] 용량 증량 상에서의 DLT-평가가 가능한 대상체는 제1 주기에서 할당된 용량 수준의 적어도 3회 용량의 앵코리타맙을 받았거나 또는 앵코리타맙의 제1 용량 후 28-일 기간 동안 DLT를 경험한 대상체로서 정의된다.
- [0679] DLT 평가 기간은, 대상체가 이 기간 동안 적어도 3회의 앵코리타맙 용량을 받은 것을 전제로, 앵코리타맙의 제1 투여 후 처음 4주, 즉 28일로서 정의된다.
- [0680] 하기는, 임상연구자가 이러한 사건을 명확하게 확인가능한 원인, 예컨대 기저 질병, 질환 진행/재발, 다른 병발 질병 또는 병용 요법으로부터 기인한 것으로 판단하지 않는 한, DLT에 대한 자격이 있다.
- [0681] ● 등급 5 독성
- [0682] ● CRS에 대한 미국 이식 및 세포 요법 학회 (ASTCT) 기준 및 DLT 기준에 따른 CRS 등급화
 - [0683] ○ ASTCT 기준에 따른 등급 4 CRS 또는 ICANS
 - [0684] ○ 48시간 이내에 등급 ≤ 2로 개선되지 않거나 해소 (등급 0)되지 않은, ASTCT 기준에 따른 등급 3 CRS 또는 ICANS

- [0685] ● CTCAE에 의해 등급화된, > 7일 지속되는 호중구감소증 등급 4.
- [0686] ● CTCAE에 의해 등급화된, > 2일 지속되는 열성 호중구감소증 등급 \geq 3.
- [0687] ● CTCAE에 의해 등급화된, > 7일 지속되는 혈소판감소증 등급 4.
- [0688] ● 하기를 제외한, CTCAE에 의해 등급화된 등급 3 이상의 비-혈액학적 독성:
 - [0689] ○ 등급 3 열 (\leq 24시간 동안 $> 40.0^{\circ}\text{C}$)
 - [0690] ○ 등급 3 저혈압 (24시간 이내에 해소됨)
 - [0691] ○ 정상 범위를 벗어난 실험실 값으로서, 어떠한 임상적 결과도 갖지 않고, 임상적으로 일시적이고, 사실상 고립된 것이고, 7일 이내에 해소되는 값 (이는 의학적 개입에 반응하는 전해질 이상을 포함함)
 - [0692] ○ 7일 이내에 등급 1 또는 기준선으로 복귀하는 AST 및/또는 ALT 등급 3.
 - [0693] ○ 3일 이내에 최적 항구토제 치료에 반응하는 등급 3 오심.
 - [0694] ○ 3일 이내에 최적 항구토제 치료에 반응하는 등급 3 구토.
 - [0695] ○ 3일 이내에 최적 항설사제 치료에 반응하는 등급 3 설사.
 - [0696] ○ 등급 3 피로/무력증으로서, 피로/무력증이 기준선에서 존재하였거나 또는 엡코리타맙의 마지막 투여 후 < 14일 동안 지속되는 경우.
 - [0697] ○ 선행 화학요법과 관련된 다른 등급 3 독성으로서, 기준선에서 존재하였고 (등급 1 또는 2) 7일 이내에 기준선으로 복귀한 경우.
 - [0698] ○ 탈모증 (등급화 없음)
- [0699] 혈액학적 AE의 시작 및 해소를 문서화하기 위해 감별을 포함한 전혈구 계수의 빈번한 실험실 모니터링이 개시되어야 한다. 정의된 DLT 평가 기간 동안 발생하는 모든 AE는 상기 기준에 따라 평가될 것이다. 모든 AE (DLT에 대한 자격이 없는 것들 포함)는 사건이 엡코리타맙과 비관련된 것으로 명확하게 결정되지 않는 한 모니터링되고 엡코리타맙의 독성 프로파일의 평가에 포함될 것이다.
- [0700] **특별 관심 유해 사건**
- [0701] 하기 특별 관심 유해 사건이 연구 동안 모니터링될 것이다:
 - [0702] ● 시토카인 방출 증후군 (CRS)
 - [0703] ● 임상 종양 용해 증후군 (CTLS)
 - [0704] ● 면역 세포-연관 신경독성 증후군 (ICANS)
- [0705] **CRS 예방 및 예비투약**
- [0706] 코르티코스테로이드, 항히스타민제 및 해열제를 사용한 예비투약은 작업 매뉴얼, 섹션 3.4에 기재된 바와 같이 의무적이다. 엡코리타맙의 처음 4회 용량에 대해, 항히스타민제, 해열제 및 코르티코스테로이드를 사용한 예비투약은 의무적이고; 잠재적 CRS로부터의 증상의 중증도를 예방/감소시키기 위해 각각의 이들 처음 4회 용량 후에 추가의 3일의 코르티코스테로이드가 요구된다. 엡코리타맙의 처음 4회 용량에 대해, 대상체는 엡코리타맙 투여 후 처음 4일 동안 1일 3회 (깨어있는 시간 동안 대략 6 - 8시간마다) 자기-실시 구강 온도 모니터링을 수행해야 한다. 이들 온도 체크는 CRS의 초기 징후인 열이 발생하지 않았는지 확인하기 위한 것이다. 제4 용량 (즉, 제2 전체 용량) 이후 엡코리타맙의 투여에 대해, CRS 등급 2 이상이 발생하지 않는 한, 코르티코스테로이드를 사용한 CRS 예방은 임의적이며, 이 경우에 후속 CRS 없이 엡코리타맙 용량이 주어질 때까지 CRS 예방은 계속되어야 한다. 예비투약 코르티코스테로이드 투여는 권장 용량 또는 등가물을 사용한 IV 또는 PO 투여일 수 있다.
- [0707] **연구 평가**
- [0708] 질환 반응 및 진행성 질환 평가
- [0709] 치료중 평가: 치료중 시점에서의 반응은 CR, PR 및 SD를 나타내는 환자에 대해 루가노 분류에 따라 판독되어야 한다. 루가노 분류에 따라 PD를 나타내는 환자에 대해, 대상체가 IR (LYRIC에 따름)을 갖는 것으로 간주될 수

있는지를 알아보기 위해 추가의 평가가 수행되어야 한다.

[0710] **악성 림프종에 대한 루가노 반응 기준**

[0711] 표적 및 비-표적 병변

[0712] 표적 병변은 2개의 직경에서 측정가능한 6개 이하의 최대 우성 결절, 결절 종괴 또는 다른 림프종 병변으로 이루어져야 하고, 바람직하게는 대상체의 전체 질환 부담을 나타내는 상이한 신체 영역으로부터의 것이어야 하며, 적용가능한 경우에 종격 및 복막후 질환을 포함한다. 기준선에서, 측정가능한 결절은 최장 직경 (병변의 최장가로 직경; LDi)에서 15 mm 초과여야 한다. 측정가능한 결절의 질환은 6개의 대표적인 표적 병변에 포함될 수 있다. 기준선에서, 측정가능한 결절의 병변은 LDi에서 10 mm 초과여야 한다.

[0713] 모든 다른 병변 (결절, 결절의 및 평가가능한 질환 포함)은 비-표적 병변 (예를 들어, 피부, GI, 골, 비장, 간, 신장, 흉막 또는 심막 삼출액, 복수, 골, 골수)으로서 추적되어야 한다.

[0714] 분할 병변 및 융합성 병변

[0715] 병변은 분할될 수 있거나 또는 시간 경과에 따라 융합성이 될 수 있다. 분할 병변의 경우에, 결절의 개별 수직 직경의 곱 (PPD)을 함께 합계내어 분할 병변의 PPD를 나타내도록 해야하며; 이 PPD를 나머지 병변의 PPD의 합계에 더하여 반응을 측정한다. 이들 별개의 결절 중 임의의 것 또는 모두의 후속 성장이 발생하는 경우에, 각각의 개별 결절의 최저점을 사용하여 진행을 결정한다. 융합성 병변의 경우에, 융합성 종괴의 PPD를 개별 결절의 PPD의 합계와 비교하여야 하며, 개별 결절의 합계와 비교하여 융합성 종괴의 PPD의 50% 초과 증가가 PD를 나타내는 데 필요하다. LDi 및 최소 직경 (LDi에 수직인 최단 축; SDi)은 진행을 결정하는 데 더 이상 필요하지 않다.

[0716]

표 3: 악성 림프종에 대한 루가노 반응 기준

반응	부위	PET-CT-기반 반응	CT-기반 반응
완전 반응		완전 대사 반응	완전 방사선학적 반응 (하기 모두)
	림프절 및 림프의 부위	SPS ² 상에서 잔류 종괴가 존재 또는 부재하는 점수 1, 2 또는 3 ¹ . 높은 생리학적 흡수 또는 비장 또는 골수 내에서의 활성화 (예를 들어, 화학요법 또는 골수성 골모니-자극 인자에 의한)를 갖는 발다이어 고리 또는 결절의 부위에서, 흡수는 정상 종격 및/또는 간보다 더 클 수 있는 것으로 인식된다. 이러한 상황에서, 조직이 높은 생리학적 흡수를 갖더라도 초기 침범 부위에서의 흡수가 주위 정상 조직보다 크지 않은 경우에 완전 대사 반응이 추론될 수 있다.	표적 결절/결절 종괴는 LDi 에서 ≤1.5 cm 로 퇴행해야 한다. 질환의 림프의 부위 없음
	비-측정된 병변	적용가능하지 않음	부재
	기관 비대	적용가능하지 않음	정상으로 퇴행함
	새로운 병변	없음	없음
	골수	골수에서 FDG-활동성 질환의 증거 없음	형태학에 의해 정상; 불확정적인 경우, IHC 음성
부분 반응		부분 대사 반응	부분 완화 (하기 모두)
	림프절 및 림프의 부위	기준선 및 임의의 크기의 잔류 종괴(들)와 비교하여 흡수가 감소된 점수 4 또는 5 ²	6 개 이하의 표적 측정가능한 결절 및 결절의 부위의 SPD 에서 ≥ 50% 감소
		중간에, 이들 발견은 반응하는 질환을 시사한다. 치료 종료 시에, 이들 발견은 잔류 질환을 나타낸다.	병변이 너무 작아서 CT 상에서 측정할 수 없을 때, 5 mm x 5 mm 를 디폴트 값으로 할당한다. 더 이상 가시적이지 않을 때에는, 0 x 0 mm. > 5 mm x 5 mm 이지만 정상보다 작은 결절의 경우, 계산을 위해 실제 측정치를 사용한다.
	비-측정된 병변	적용가능하지 않음	부재/정상, 퇴행, 그러나 증가 없음
	기관 비대	적용가능하지 않음	비장은 길이가 정상을 넘어 > 50%만큼 퇴행되어야 한다.

[0717]

반응	부위	PET-CT-기반 반응	CT-기반 반응
	새로운 병변	없음	없음
	골수	간류 흡수가 정상 골수에서의 흡수보다 더 높지만 기준선과 비교하여 감소됨 (화학요법으로부터의 반응성 변화와 상용성인 미만성 흡수는 허용됨). 결절 반응과 관련하여 골수에서 지속적인 국소 변화가 존재하는 경우에, MRI 또는 생검 또는 인터벌 스캔을 사용한 추가의 평가가 고려되어야 한다.	적용가능하지 않음
반응 없음 또는 안정 질환		대사 반응 없음	안정 질환
	표적 결절/결절 종괴, 결절외 병변	중간 또는 치료 종료 시에 기준선으로부터 FDG 흡수에 유의한 변화가 없는 점수 4 또는 5 ²	6 개 이하의 우성, 측정가능한 결절 및 결절외 부위의 SPD의 기준선으로부터 < 50% 감소; 진행성 질환에 대한 기준은 충족되지 않음
	비-측정된 병변	적용가능하지 않음	진행과 일치하는 증가 없음
	기관 비대	적용가능하지 않음	진행과 일치하는 증가 없음
	새로운 병변	없음	없음
	골수	기준선으로부터 변화 없음	적용가능하지 않음
진행성 질환		진행성 대사 질환	진행성 질환은 하기 중 적어도 1 가지가 요구된다

[0718]

반응	부위	PET-CT-기반 반응	CT-기반 반응
	개별 표적 결절/결절 종괴, 결절의 병변	기준선으로부터 흡수 강도의 증가가 있는 점수 4 또는 5 ² 및/또는 중간 또는 치료 종료 평가에서 림프종과 일치하는 새로운 FDG-활동성 병소	PPD 진행: 개별 결절/병변은 하기와 같이 비정상적이어야 한다: <ul style="list-style-type: none"> ▪ LDi > 1.5 cm 및 ▪ PPD 최저점으로부터 ≥ 50%만큼 증가 및 ▪ 최저점으로부터 LDi 또는 SDi의 증가 ▪ 병변 ≤ 2 cm에 대해 0.5 cm ▪ 병변 > 2 cm에 대해 1.0 cm 비장비대 (>13 cm)의 환경에서, 비장 길이는 기준선을 넘어 그의 이전 증가의 정도의 >50%만큼 증가하여야 한다 (예를 들어, 15-cm 비장은 ≥16 cm로 증가하여야 함). 이전 비장비대가 없는 경우에, 기준선으로부터 적어도 2 cm만큼 증가하여야 한다. 새로운 또는 재발성 비장비대
	비-측정된 병변	없음	기존 비-측정된 병변의 새로운 또는 명확한 진행
	새로운 병변	또 다른 병인 (예를 들어, 감염, 염증)보다는 림프종과 일치하는 새로운 FDG-활동성 병소; 새로운 병변의 병인과 관련하여 불확실한 경우에, 생검 또는 인터벌 스캔이 고려될 수 있다.	이전에 해소된 병변의 재성장 임의의 축에서 >1.5 cm 인 새로운 결절 임의의 축에서 >1.0 cm 인 새로운 결절의 부위; 임의의 축에서 <1.0 cm 인 경우에, 그의 존재는 명백하여야 하고, 림프종에 기인하여야 한다. 림프종에 명백하게 기인하는 임의의 크기의 평가가능한 질환
	골수	새로운 또는 재발성 FDG-활동성 병소	새로운 또는 재발성 침범

[0719]

[0720]

5PS = 5-포인트 스케일; CT = 컴퓨터 단층촬영; FDG = 플루오로데옥시글루코스; IHC = 면역조직화학; LDi = 병변의 최장 가로 직경; MRI = 자기 공명 영상화; PET = 양전자 방출 단층촬영; PPD = LDi 및 수직 직경의 가위곱; SDi = LDi에 수직인 최단 축; SPD = 다중 병변에 대한 수직 직경의 곱의 합계.

[0721]

1. 많은 대상체에서 3의 점수는, 특히 중간 스캔 시점에, 표준 치료에 의한 양호한 예후를 나타낸다. 그러나, 감량을 조사하는 PET를 포함하는 시험에서, (과소치료를 피하기 위해) 3의 점수를 부적절한 반응으로 간주하는 것이 바람직할 수 있다.

[0722]

● 측정된 양성 (표적) 병변: 2개의 직경에서 명확하게 측정가능하도록 선택된 6개 이하의 최대 양성 결절, 결절 종괴 및 결절의 병변.

[0723]

○ 결절은 바람직하게는 신체의 이질적인 영역으로부터의 것이어야 하고, 적용가능한 경우에 종격 및 복막후 영역을 포함해야 한다.

[0724]

○ 비-결절 병변은 실질 기관 (예를 들어, 간, 비장, 신장, 폐)에서의 것, 위장 침범, 피부 병변 또는 촉진 시 주목되는 것을 포함한다.

[0725]

● 비-측정된 병변: 측정된 양성 질환 및 진정하게 평가가능한 질환으로서 선택되지 않은 임의의 질환은 측정되지 않은 것으로 간주되어야 한다.

[0726]

○ 이들 부위는 양성 또는 측정가능한 것 또는 측정가능성에 대한 요건을 충족하지 않지만 여전히 비정상적인 것으로 간주되는 것, 뿐만 아니라 진정하게 평가가능한 질환으로서 선택되지 않은 임의의 결절, 결절 종괴 및 결절의 부위를 포함하며, 이는 흉막 삼출액, 복수, 골 병변, 연수막 질환, 복부 종괴 및 확인된 후 영상화될 수 없는 다른 병변을 포함한, 측정에 의해 정량적으로 추적하기 어려울 것으로 의심되는 질환의 임의의 부위이다.

- [0727] ● 발다이어 고리 또는 결절의 부위 (예를 들어, GI 관, 간, 골수)에서, FDG 흡수는 완전 대사 반응을 갖는 종격에서보다 더 클 수 있지만, 주위의 정상적인 생리학적 흡수 (예를 들어, 화학요법 또는 골수성 성장 인자의 결과로서의 골수 활성화)보다 더 높지 않아야 한다.
- [0728] 2. PET 5PS: 1 = 배경을 초과하는 흡수 없음; 2 = 흡수 \leq 종격; 3 = 흡수 > 종격이지만 \leq 간; 4 = 중간 정도로 흡수 > 간; 5 = 간 및/또는 새로운 병변보다 현저하게 더 높은 흡수; x = 림프종과 관련될 가능성이 없는 새로운 흡수 영역.
- [0729] 출처: 문헌 [Cheson BD, Fisher R, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32:3059-68].
- [0730] **면역조정 요법에 대한 림프종 반응 기준 (LYRIC)**
- [0731] 임상 연구는 암 면역요법이 초기 분명한 방사선촬영상 진행 (새로운 병변의 출현 포함)에 이어서 지연된 반응을 유발할 수 있다는 것을 제시하였다. 이러한 종양 크기의 초기 증가는 T-세포 반응의 환경에서 면역-세포 침윤에 의해 유발될 수 있기 때문에, 이러한 진행은 진정한 질환 진행을 나타내지 않을 수 있고, 따라서 "가성진행"으로 불린다.
- [0732] 엠코리타맵 (GEN3013; 듀오바디®-CD3xCD20)과 가성진행의 연관성은 현재 알려져 있지 않지만, 그의 작용 메카니즘은 가성진행이 예상된다는 것을 암시한다.
- [0733] 현재의 루가노 반응 평가 기준은 가성진행을 고려하지 않고, 비정형 반응의 관찰 후에 잠재적으로 효과적인 면역조정 약물을 조기 중단할 위험이 상당하다. 비정형 반응은 기존 병변의 초기 진행 이후에 이어지는 반응 또는 다른 곳에서의 종양 수축의 존재 또는 부재 하의 새로운 병변의 발생을 특징으로 한다.
- [0734] LYRIC는 면역-기반 요법에 적합화된 루가노 반응 평가 기준의 변형이며, 이는 새로운 완화 반응 카테고리: "불확정 반응" (IR) 명칭을 구현한다.⁵ 이러한 IR 명칭을 도입하여, 생검 또는 후속 영상화에 의해 플레이어/가성진행 또는 진정한 PD로서 확인될 때까지 "비정형 반응" 사례를 잠재적으로 확인하였다. LYRIC 및 루가노 기준은 이 연구에서 평가될 것이다.
- [0735] **불확정 반응 (IR) 카테고리**
- [0736] 루가노 분류에 따라 PD를 나타내는 대상체는 하기 3가지 상황 중 1가지 이상에서 IR을 갖는 것으로 간주될 것이다.
- [0737] IR (1): 임상 악화 없이, 요법의 처음 12주에서 6개 이하의 표적 병변의 \geq 50%의 전체 종양 부담의 증가 (직경의 곱의 합계 [SPD]에 의해 평가 시).
- [0738] IR (2): 치료 동안 임의의 시점에서 새로운 병변의 출현 또는 1개 이상의 기존 병변(들)의 \geq 50%의 성장; 치료 동안 임의의 시점에서 6개 이하의 병변의 SPD에 의해 측정 시, 전체 종양 부담의 전체 진행의 결여 (SPD <50% 증가)와 관련하여 발생함.
- [0739] IR (3): 병변 크기 또는 수의 동반 증가 없이 1개 이상의 병변(들)의 FDG 흡수의 증가.
- [0740] 스크리닝 평가: 스크리닝에서, FDG-PET/CT 및 진단 CT 또는 MRI 스캔은 상기 상술된 바와 같이 루가노 분류에 따라 관독되어야 한다.
- [0741] 치료중 평가: 치료중 시점에서의 반응은 CR, PR 및 SD를 나타내는 환자에 대해 루가노 분류에 따라 관독되어야 한다. 루가노 분류에 따라 PD를 나타내는 환자에 대해, 대상체가 IR (LYRIC에 따름)을 갖는 것으로 간주될 수 있는지를 알아보기 위해 추가의 평가가 수행되어야 한다.
- [0742] **효능에 대한 통계적 분석**
- [0743] 기술 통계학 및 대상체 목록은 각각의 엠코리타맵 용량 수준 (24 mg 및 48 mg)에 대한 데이터를 요약하는 데 사용될 것이다. 연속 변수에 대해, 관찰 횟수, 평균, 표준 편차, 중앙값 및 범위가 사용될 것이다. 범주형 변수에 대해, 빈도 및 백분율이 요약될 것이다. 시간-대-사건 종점에 대해, 카플란-마이어 추정치가 제공될 것이다.
- [0744] 주요 2차 효능 종점의 요약 및 분석

- [0745] 전체 반응률 (ORR)은 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 루가노 2014 기준에 의해 결정된 CR 또는 PR의 최상의 전체 반응을 달성한 대상체의 비율로서 정의된다. 점 추정치가 95% 정확 신뢰 구간 (CI)과 함께 각각의 부문에 대해 제공될 것이다.
- [0746] 반응 지속기간 (DOR)은 CR 또는 PR의 최상의 전체 반응을 달성한 대상체 ('반응자')에 대해, 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 루가노 2014 기준에 의해 결정된 초기 CR/PR로부터 질환 진행의 가장 이른 발생 또는 임의의 원인으로 인한 사망까지의 개월 단위의 시간으로서 정의된다. 방사선촬영상 질환 진행이 없는 생존 반응자는 마지막 적절한 질환 평가의 시점에 중도절단될 것이다.
- [0747] 반응자의 수, DOR 사건의 수 및 가장 이른 기여 사건 (질환 진행 또는 사망)은 부문별로 요약될 것이다. 카플란-마이어 방법이 각각의 부문에 대한 DoR의 분포를 추정하는 데 사용될 것이다.
- [0748] 무진행 생존 (PFS)은 모든 부문의 대상체에 대해, 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 루가노 2014 기준에 의해 결정된 연구 약물의 제1 용량으로부터 질환 진행의 가장 이른 발생 또는 임의의 원인으로 인한 사망까지의 개월 단위의 시간으로서 정의된다. 질환 진행이 없는 생존 대상체는 마지막 적절한 질환 평가의 시점에 중도절단될 것이다. 기준선후 질환 평가가 없는 생존 대상체는 연구 약물의 제1 용량 일자에 중도절단될 것이다.
- [0749] PFS 사건의 수 및 가장 이른 기여 사건 (질환 진행 또는 사망)은 부문별로 제시될 것이다. 카플란-마이어 방법이 PFS의 분포를 추정하는 데 사용될 것이다.
- [0750] 완전 반응률은 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 루가노 2014 기준에 의해 결정된 CR의 최상의 전체 반응을 달성한 대상체의 비율로서 정의된다. 점 추정치가 95% 정확 신뢰 구간 (CI)과 함께 각각의 부문에 대해 제공될 것이다.
- [0751] 반응까지의 시간 (TTR)은 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 루가노 2014 기준에 의해 결정된 CR 또는 PR의 최상의 전체 반응을 달성한 대상체 ('반응자')에 대해, 연구 약물의 제1 용량으로부터 초기 CR/PR까지의 개월 단위의 시간으로서 정의된다.
- [0752] 반응자의 수는 TTR의 서술적 요약과 함께 각각의 부문에 대해 제공될 것이다.
- [0753] 전체 생존 (OS)은 모든 부문의 대상체에 대해, 엡코리타맵의 제1 용량으로부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 개월 단위의 시간으로서 정의된다. 연구 종료 시에 또는 분석 시점에 여전히 살아있는 대상체는 마지막으로 알려진 살아있었던 일자에 중도절단될 것이다.
- [0754] 사망 수 및 OS 분포의 카플란-마이어 추정치가 제공될 것이다.
- [0755] 안전성에 대한 통계적 분석
- [0756] 다른 작용제와 조합된 엡코리타맵의 안전성 및 내약성은 연구 약물 노출, 용량 중단의 발생, 감소, 지연 및 중단, AE, 예컨대 AESI, SAE, 사망 및 유해 사건의 변화 및 활력 징후 파라미터의 평가에 의해 평가될 것이다.
- [0757] 치료-발현성 AE는 규제 활동을 위한 의학 사전에 따른 기관계 분류 내의 대표 용어에 의해 요약될 것이다. DLT를 경험한 대상체의 수 및 백분율이 요약될 것이다. 추가의 세부사항은 SAP에 제공될 것이다.
- [0758] 적용가능한 경우에, 혈액 화학 및 혈액학 실험실 결정은 NCI CTCAE에 따라 카테고리화되고 요약될 것이다. 추가의 세부사항은 SAP에 제공될 것이다.
- [0759] 약동학에 대한 통계적 분석
- [0760] 엡코리타맵에 대한 혈장 농도가 PK 파라미터 값과 함께 각각의 코호트 내의 약물에 대해 표로 만들어질 것이다. 요약 통계는 PK 농도에 대한 샘플링 시간별로 및 PK 파라미터에 대한 주기 및/또는 방문별로 컴퓨터 계산될 것이다. 엡코리타맵 ADA (및 적용가능한 경우에 nAb)에 대한 결과가 요약될 것이다. 추가의 탐색적 분석은 적절한 것으로 간주되는 경우에 수행될 수 있다.
- [0761] **예비 결과**
- [0762] 부문 1: 용량 증량 (엡코리타맵 24mg + Len 25mg):
- [0763] 등록된 대상체 #: 5명
- [0764] 적어도 1회의 기준선후 효능 평가로 예상된 대상체 #: 5명

- [0765] 이용가능한 기준선후 효능 평가를 갖는 대상체 #: 3명
- [0766] ● ORR = 100% (3/3명)
- [0767] ● CRR = 100% (3/3명)
- [0768] 부문 1: 용량 확장 (엠펙리타맵 48mg + Len 25mg):
- [0769] 등록된 대상체 #: 17명
- [0770] 적어도 1회의 기준선후 효능 평가로 예상된 대상체 #: 3명
- [0771] 이용가능한 기준선후 효능 평가를 갖는 대상체 #: 0명
- [0772] 표 4: 서열의 요약

SEQ ID	설명	서열
1	huCD3 VH CDR1	GFTFNTYA
2	huCD3 VH CDR2	IRSKYNNYAT
3	huCD3 VH CDR3	VRHGNGNSYVSWFAY
4	huCD3 VL CDR1	TGAVTTSNY
-	huCD3 VL CDR2	GTN
5	huCD3 VL CDR3	ALWYSNLWV
6	huCD3 VH1	EVKLVEGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFNTYA</u> AMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSLYLQMNNLKTEDTA MYCY <u>VRHGNGNSYVSWFAY</u> WGQGLTVTVSS
7	huCD3 VL1	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCR <u>SS</u> TGAVTTSNYANWVQQTPGQAF RGLIG <u>TN</u> KRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALWYS <u>NLWV</u> FGGGTKLTVL
8	VH CD20 – 7D8 CDR1	GFTFHGYA
9	VH CD20 – 7D8 CDR2	ISWNSGTI
10	VH CD20 – 7D8 CDR3	AKDIQYGNYYYGMDV
11	VL CD20 – 7D8 CDR1	QSVSSY
-	VL CD20 – 7D8 CDR2	DAS
12	VL CD20 – 7D8 CDR3	QQRSNWPIT
13	VH CD20 – 7D8	EVQLVEGGGLVQPDRLRLSCAAS <u>GFTFHGYA</u> AMHWVRQAPGKGLE WVSTI <u>SWNSGTI</u> GYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAL YYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTTVTVSS
14	VL CD20 – 7D8	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY <u>DAS</u> NRATGIPARFSGSGSGTDFLTLSLEPEDFAVYYC <u>QQRSNWPIT</u> F GQGRLEIK
15	IgG1 중쇄 불변 영역 – WT (EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 118-	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKHTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV

[0773]

	447). CH3 영역 이탤릭체	LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
16	IgG1-LFLEDA 중쇄 불변 영역 (EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 118- 447).	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
17	IgG1 F405L (EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 118- 447)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
18	IgG1-K409R (EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 118- 447)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
19	IgG1 -LFLEDA-F405L (FEAL) (EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 118- 447)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
20	IgG1 -LFLEDA-K409R (FEAR) (EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 118- 447)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0774]

21	IgG1 CH3 영역	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG
22	불변 영역 인간 램다 LC	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS <hr/> HRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS
23	불변 영역 인간 카파 LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
24	huCD3-LFLEDA-F405L (FEAL) 중쇄	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNYAMNWRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSLYLQMNNLKTEDTA MYICVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPC PAPEFEGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFCFSVMHEALHNHNTQKSLSLSPG
25	huCD3 VL+CL 경쇄	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAF RGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALWYS NLWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
26	CD20-7D8-LFLEDA- K409R (FEAR) 중쇄	EVQLVESGGGLVQPDRLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQAPGKGLE WVSTISWNSGTIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNLSRAEDTAL YYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPA PEFEGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWVY DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFCSVMHEALHNHNTQKSLSLSPG
27	CD20 - 7D8 VL+CL 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPITF GQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ

[0775]

		WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
28	인간 CD3 (엡실론)	MQSGTHWRVVLGCLLSVGVWQDGDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVI LTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSG YYVCYPRGSKPEDANFYLRARVCENMEMDVM SVATIVIVDICTG GLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQGRQNKERPPPPVNPDPY EPIRKGQRDLYSGLNQRI
29	인간 CD20	MTTPRNSVNGTFPAEPMKGIAMQSGPKPLFRMSSSLVGPTQSFPM RESKTLGAVQIMNGLFHIALGGLMIPAGIYAPICVTVWYPLWGGIM YIISGSLAATEKNSRKCLVKGMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKIS HFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNPSTQYCYSIQSLFLGILS VMLIFAFFQELVIAGIVENEWKRTCSRPKSNIVLLSAEEKKEQTIEIKEEV VGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEEETETNFPEPPQDQESSPIENDSSP

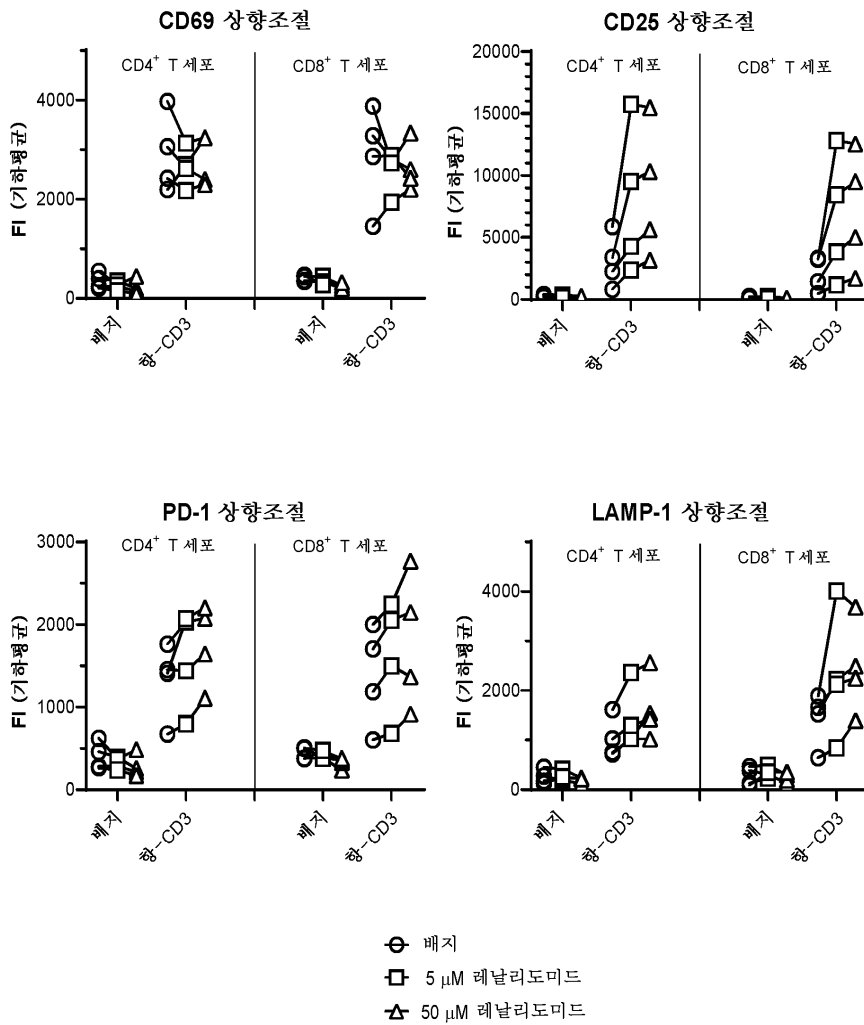
[0776]

[0777]

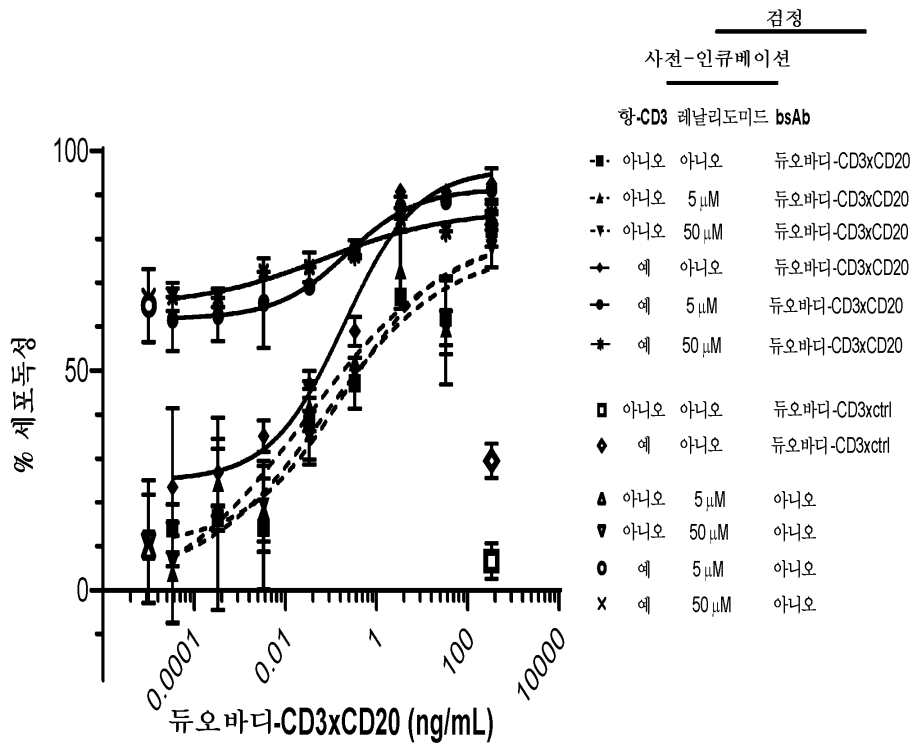
불드체 및 밑줄표시는 각각 위치 234 및 235; 265; 405 및 409에 상응하는 F; E; A; L 및 R이며, 상기 위치는 EU-넘버링에 따른다. 가변 영역에서, IMGT 정의에 따라 주석이 달린 상기 CDR 영역은 밑줄표시된다.

도면

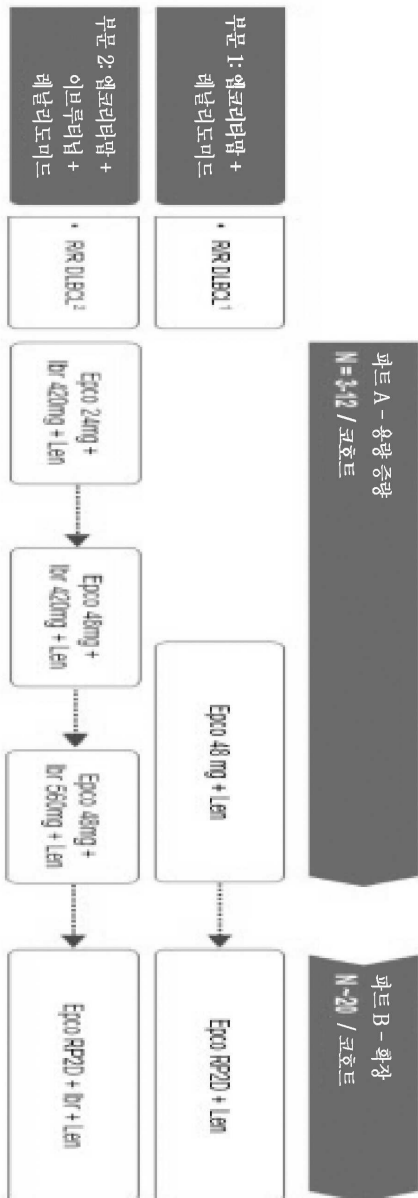
도면1



도면2



도면3



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.