



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월08일
(11) 등록번호 10-2406407
(24) 등록일자 2022년06월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) G01N 33/50 (2017.01)

(52) CPC특허분류
A61K 39/395 (2013.01)
C07K 16/2803 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7007543(분할)

(22) 출원일자(국제) 2010년10월27일
심사청구일자 2018년03월16일

(85) 번역문제출일자 2018년03월15일

(65) 공개번호 10-2018-0031073

(43) 공개일자 2018년03월27일

(62) 원출원 특허 10-2012-7009959
원출원일자(국제) 2010년10월27일
심사청구일자 2015년08월27일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/066207

(87) 국제공개번호 WO 2011/051307
국제공개일자 2011년05월05일

(30) 우선권주장
09174104.1 2009년10월27일
유럽특허청(EPO)(EP)
61/255,290 2009년10월27일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
WO2007068354 A1*
WO1999054440 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
암젠 리서치 (뮌헨) 게엠베하
독일 뮌헨, 스타펠지스트리트 2, 81477

(72) 발명자
나고르센, 덜크
독일 81477 뮌헨, 스타펠지스트리트 2, 마이크로
메트 에이지 내
쿠퍼, 피터
독일 81477 뮌헨, 스타펠지스트리트 2, 마이크로
메트 에이지 내
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
특허법인한일

전체 청구항 수 : 총 29 항

심사관 : 이수정

(54) 발명의 명칭 **CD19 x CD3 이중특이적 항체를 투여하는 투약 용법**

(57) 요약

본 발명은 사람 환자의 B 세포 대 T 세포 비를 측정함을 포함하며, 여기서, 약 1:5 또는 그 이하의 비는 사람 환자에 대한 잠재적 역효과 위험을 나타내는, CD19xCD3 이중특이적 항체를 사람 환자에게 투여함으로써 매개된 사람 환자에 대한 잠재적 역효과 위험을 평가(분석)하는 방법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 (a) 제1 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계 및 이어서 (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 제2 용량은 상기 제1 용량을 초과하는, CD19xCD3 이중특이적 항체를 B:T 세포 비가 약 1:5 또는 그 이하인 사람 환자에게 투여하는 방법(투약 용법)에 관한 것이다. 몇몇 양태에서, 제3 용량의 상기 항체가 제3 기간 동안 투여된다. 이러한 투약 용법은 악성 CD19 양성 림프구를 치료하거나 상기 이중특이적 항체의 투여에 의해 매개된 역효과를 완화 및/또는 예방하는 방법에 적용될 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 사용되는 약제학적 조성물을 제조하기 위한 CD19xCD3 이중특이적 항체의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 방법/투약 용법에 정의된 바와 같은 제1 및 제2 용량 및 임의로 제3 용량을 포함하는 약제학적 패키지 또는 키트가 또한 개시되어 있다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/2809 (2013.01)
G01N 33/505 (2013.01)
G01N 33/5052 (2013.01)
G01N 33/5094 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2039/55 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
G01N 2800/52 (2021.08)

배우엘레, 패트릭

독일 81477 뮌헨, 스타펠지스트리트 2, 마이크로메
트 에이지 내

(72) 발명자

주그마이어, 고틀하르트

독일 81477 뮌헨, 스타펠지스트리트 2, 마이크로메
트 에이지 내

명세서

청구범위

청구항 1

CD19xCD3 이중특이적 항체를 사람 환자에게 투여함으로써 매개된 사람 환자에 대한 잠재적 역효과 위험을 평가 또는 분석하는 방법으로, 상기 환자의 샘플에서 측정되는 B 세포 대 T 세포 비를 측정함을 포함하고, 1:5 또는 그 이하의 비는 상기 환자에 대한 잠재적 역효과 위험을 나타내는, 방법.

청구항 2

(a) 제1 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계로서, 상기 제1 용량은 5 내지 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이고, 상기 제1 기간은 7일인 단계, 및, 이어서

(b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계로서, 상기 제2 용량은 15 내지 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 인 단계를 포함하고,

여기서 상기 제2 용량은 상기 제1 용량을 초과하며, 제2 기간은 제1 기간을 초과하는,

CD19xCD3 이중특이적 항체를 악성 CD19-양성 림프구를 치료하기 위하여 B:T 세포 비가 1:5 또는 그 이하인 사람 환자에게 투여함으로써 매개된 역효과를 완화 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, CD19xCD3 이중특이적 항체를 포함하는 약제학적 조성물로서,

상기 역효과는 정신착란, 운동 실조, 방향감각상실, 부진실어증, 실어증, 언어 장애, 소뇌 증후군, 진전, 운동 불능, 발작, 대발작 경련, 마비 및 균형 장애로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하고,

상기 CD19xCD3 이중특이적 항체는 MT103인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 사람 환자가 악성 CD19 양성 림프종 또는 백혈병 세포를 포함하거나 포함하는 것으로 추정되는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 단계(a)의 투여 경로, 단계(b)의 투여 경로, 또는 단계(a) 및 (b)의 투여 경로가 정맥 내인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 제2 기간이 18일을 초과하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 제2 기간이 18일 내지 81일인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 제2 기간이 21일 또는 49일인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제2항에 있어서, 상기 제1 용량이 5 또는 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제2항에 있어서, 상기 제2 용량이 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제2항에 있어서, 상기 제2 용량이 치료학적으로 활성이 있는, 약제학적 조성물.

청구항 11

제2항에 있어서, 상기 방법은 제3 용량의 항체를, 제1 및 제2 기간 동안 제1 및 제2 용량 후에, 제3 기간 동안 투여하는 것을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 제3 기간이 제1 기간 및 제2 기간을 초과하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 제3 기간이 8일을 초과하는, 약제학적 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 제3 기간이 8일 내지 78일인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 제3 기간이 14일 또는 42일인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 제3 용량이 제1 및 제2 용량을 초과하는, 약제학적 조성물.

청구항 17

제2항에 있어서, 상기 제1 용량이 $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 인, 약제학적 조성물.

청구항 18

제2항에 있어서, 상기 제2 용량이 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제11항에 있어서, 상기 제3 용량이 15 내지 $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 인, 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 제3 용량이 $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 인, 약제학적 조성물.

청구항 21

제11항에 있어서, 상기 제3 용량의 투여 경로가 정맥 내인, 약제학적 조성물.

청구항 22

제11항에 있어서, 상기 제2 용량 및 제3 용량이 치료학적으로 활성이 있는, 약제학적 조성물.

청구항 23

제2항에 있어서, 상기 악성 CD19-양성 림프구가 림프종 또는 백혈병 세포인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 림프종이 무통성 또는 공격성 B 세포 비호드킨 림프종(indolent or aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma(B NHL)), 맨틀 세포 림프종(MCL) 또는 만성 림프구성 백혈병(CLL)인, 약제학적 조성물.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 백혈병이 B-세포계 급성 림프아구성 백혈병(ALL)인, 약제학적 조성물.

청구항 26

제11항에 있어서, 상기 항체가 $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 제1 용량으로 투여되고, 이어서 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 제2 용량으로 투여되고, 연속적으로 이어서 $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 제3 용량으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 27

(a) 제1 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계로서, 상기 제1 용량은 5 내지 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이고, 상기 제1 기간은 7일인 단계, 및, 이어서

(b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계로서, 상기 제2 용량은 15 내지 $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 인 단계를 포함하고,

여기서 상기 제2 용량은 상기 제1 용량을 초과하며, 상기 제2 기간은 제1 기간을 초과하는,

CD19xCD3 이중특이적 항체를 악성 CD19-양성 림프구를 치료하기 위하여 B:T 세포 비가 1:5 또는 그 이하인 사람 환자에게 투여함으로써 매개된 역효과를 완화 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 제1 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체 및 제2 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 포함하는 약제학적 패키지 또는 키트로서,

상기 역효과는 정신착란, 운동 실조, 방향감각상실, 부전실어증, 실어증, 언어 장애, 소뇌 증후군, 진전, 운동 불능, 발작, 대발작 경련, 마비 및 균형 장애로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하고,

상기 CD19xCD3 이중특이적 항체는 MT103인, 약제학적 패키지 또는 키트.

청구항 28

제27항에 있어서, 제1 용량의 항체 및 제2 용량의 항체의 투여 후에 상기 환자에게 투여되는 제3 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 더 포함하는, 약제학적 패키지 또는 키트.

청구항 29

제27항에 있어서, 제1 용량, 제2 용량, 또는 제1 및 제2 용량을 환자에게 투여하는 수단을 추가로 포함하는, 약제학적 패키지 또는 키트.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 사람 환자의 B 세포 대 T 세포 비를 측정함을 포함하며, 여기서, 약 1:5 또는 그 이하의 비는 사람 환자에 대한 잠재적 역효과 위험을 나타내는, CD19xCD3 이중특이적 항체를 상기 사람 환자에게 투여함으로써 매개된 사람 환자에 대한 잠재적 역효과 위험을 평가(분석)하는 방법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 (a) 제1 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계 및 이어서 (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 제2 용량은 상기 제1 용량을 초과하는, CD19xCD3 이중특이적 항체를 B:T 세포 비가 약 1:5 또는 그 이하인 사람 환자에게 투여하는 방법(투약 용법)에 관한 것이다. 몇몇 양태에서, 제3 용량의 상기 항체가 제3 기간 동안 투여된다. 이러한 투약 용법은 악성 CD19 양성 림프구를 치료하거나 상기 이중특이적 항체의 투여에 의해 매개된 역효과를 완화 및/또는 예방하는 방법에 적용될 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 사용되는 약제학적 조성물을 제조하기 위한 CD19xCD3 이중특이적 항체의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 방법/투약 용법에 정의된 바와 같은 제1 및 제2 용량 및 임의로 제3 용량을 포함하는 약제학적 패키지 또는 키트가 또한 개시되어 있다.

배경 기술

[0002] 항체 기반 암 치료는 활성이 되도록 암 세포의 표면에 단단하게 결합된 표적 항원을 필요로 한다. 표면 표적에 결합함으로써, 항체는 치사 시그널을 암세포에 직접 전달하거나, 예를 들면, 이중특이적 항원인 경우, 세포독성 T 세포를 보충함으로써 간접적으로 전달할 수 있다. 이상적인 치료 시나리오에 있어서, 표적 항원은 모든 암 세포 상에서는 풍부하게 존재하고 접근가능하며, 정상 세포 상에서는 부재하거나, 차단되거나 훨씬 덜 풍부하다. 이러한 상태는 소정량의 항체 기반 치료제가 암 세포를 효과적으로 타격하지만 정상 세포를 타격하지 않는 치료 윈도우에 대한 기초를 제공한다.

[0003] 항체는 다수의 질환, 특히 암을 치료하는 데 효과적인 수단이지만, 이들의 투여가 반드시 부작용을 피하는 것은 아니다. 역효과는 환자의 건강 상태에서 가역적 또는 비가역적 변화를 유발할 수 있다. 역효과는 유해하고 바람직하지 않기 때문에, 이들을 피하는 것이 매우 바람직하다. 그러나, 의약이 역효과를 유발할 수 있음은 공지되어 있지만, 당해 의약이 현저히 유리한 치료 효과를 갖거나 심지어 생명을 구하기 때문에, 이의 처방 및 투여는 피할 수 없거나 수용된다.

[0004] 임상 시험에서, 일반적 구분은 역효과(AE) 및 심각한 역효과(SAE)로 이루어질 수 있다. 구체적으로, 역효과는 이상 반응 표준 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events)(CTCAE)에 따라 5개 등급으로 분류될 수 있다. 등급 1은 약간의 역효과가 관련되고, 등급 2는 중간의 역효과, 등급 3은 심각한 역효과, 등급 4는 생명 위협 또는 장애 역효과와 관련되고, 등급 5는 환자의 사망을 의미한다.

[0005] 항체 치료에서 관찰된 역효과는 사이토킨 방출 증후군("CRS") 등의 주입 관련 부작용의 발생이다. CRS와 관련되는 것으로 기재된 기타 불리한 부작용은 피로, 구토, 심박급속증, 고혈압, 요통, 또한 중추신경계 반응(CNS 반응), 예를 들면, 발작, 뇌병증, 뇌 부종, 무균성 뇌막염, 및 두통이다.

[0006] 사이토킨 방출 및 신경 반응은 T 세포 수용체에 결합하는 모노클로날 항체로 관찰될 뿐만 아니라 T 세포 수용체 [블리나투모맵(Blinatumomab)(MT103)으로 지칭됨]의 CD3 부분에 결합하는 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체로 관찰된다.

[0007] 블리나투모맵(MT103)은, 거의 모든 B 세포 및 B 종양 세포의 표면 상의 CD19에 결합하고 T 세포를 동시에 유도하고, 이에 의해 T 세포를 자극하여 표적 B 세포 또는 B 종양 세포를 치사시키는, 림프종 유도된, 재조합 이중특이적 단일쇄 CD19xCD3 항체이다. 블리나투모맵은 단일 폴리펩티드 쇄 내로 조립된 4개 면역글로불린 가변 도메인으로 구성된다. 가변 도메인 중의 2개는 CD19, 대부분의 B 세포 및 B 종양 세포에서 발현된 세포 표면 항원에 대한 결합 부위를 형성한다. 다른 2개의 가변 도메인은 T 세포 상의 CD3 복합체에 대한 결합 부위를 형성한다. 블리나투모맵은 종양 세포에 대한 체내 세포독성, 또는 세포 파괴, T 세포를 유도하도록 설계되며, 암

치료에 대한 새로운 치료학적 접근법을 나타낸다. 블리나투모맵은 현재 임상 시험중에 있다.

[0008] 예를 들면, 국제공개공보 제W099/54440호에 기재된 바와 같이, 역효과는 B 세포 유도된 만성 림프구성 백혈병 (B-CLL)을 갖는 환자에게 반복된 거환 주입으로 적용된 블리나투모맵으로 수행된 선행 연구에서 관찰되었다. 국제공개공보 제W099/54440호의 도 19 및 20에 도시된 바와 같이, TNF, IL-6 및 IL-8의 방출은, 각 투여 후에 사이토킨 방출과 함께, 각각 3 μg 및 10 μg 의 언급된 이중특이적 단일쇄 항체의 2회 투여된 20분 주입물 각각에 대한 반응으로 발견되었다. 최대 사이토킨 방출은 10 μg 의 이중특이적 단일쇄 항체의 투여 후에 관찰되었다. 증가량의 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체를 B 세포 악성종양을 갖는 환자에게 거환 주입물로서 투여한 후속 임상 시험 연구에서, 역효과는 또한 관찰되었다. 회귀 분석에 따라, 22명 환자 중의 7명은, 예를 들면, 정신착란, 운동실조, 언어 장애, 또는 방향감각상실을 포함하는 초기 신경 반응을 나타냈다.

[0009] 이들 바람직하지 않은 부작용을 보다 잘 관리하기 위해, CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체의 투여 방식은 보다 긴 기간 동안 상기 항체의 거환 주입으로부터 연속 정맥내 투여로 교체되었다는 점에서 변경되었다. 문헌[참조: Bargou et al., Science 321(2008): 974-7]에 제시된 바와 같이, 4주 이상에 걸쳐 비호드킨 림프종 환자에게 연속 투여된 0.005 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 와 같은 낮은 용량은 혈액에서 림프종 표적 세포의 제거를 유도했다. 부분 및 완전 종양 퇴화는 최초로 0.015 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량에서 관찰되고, 0.06 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량 수준으로 처리된 7명의 모든 환자는 종양 퇴화를 경험했다[참조: Bargou et al., 상기 참조]. CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체는 또한 골수 및 간으로부터의 종양 세포의 제거를 유도했다. 그러나, 이러한(여전히 진행중) 연구가 혈액-세포 유도된 암의 치료에서 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체 형태의 치료적 효능에 대한 개념의 임상적 증거를 확립했지만, 상술한 임상 시험의 과정에서 신경 반응이 발견되었다. 따라서, 블리나투모맵은 비호드킨 림프종(NHL), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및/또는 맨틀 세포 림프종을 치료하기 위한 매우 유망한 후보 의약이기 때문에, 이를 필요로 하는 환자의 치료에서 바람직하지 않은 부작용을 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체로 감소 또는 심지어 완전히 피하는 것이 매우 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 명백하게는, 신경 반응을 포함하는 CNS(신경성) 반응을 유발하지 않는 CD19xCD3 항체 기반 치료를 설계하거나 이를 상이하게 배치하는 것은 곤란하고, 환자의 내성이 증가된, 즉 CNS 반응 등의 바람직하지 않은 역효과는 감소되거나 전혀 없는 CD19xCD3 항체 기반 의약적 치료를 제공하는 것이 요구된다.

[0011] T 세포 모집단(국제공개공보 제WO 2007/068354호)의 보다 단계적 활성화를 가능하게 하는 약제학적 수단 및 방법은 이미 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체로 치료한 환자에서 불리한 부작용을 피하는데 도움을 주었지만, 신경 반응은 불운하게도 이들 수단에 의해, 특히 5 내지 10 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ (즉 24시간) 이상 용량의 항체를 투여하는 경우에 예방될 수 없다.

[0012] 따라서, 본 발명의 주요한 기술적 과제는 상기 문제를 해결하기 위한 투약 용법 및 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명은 이러한 요구를 해결하며, CD19xCD3 이중특이적 항체를 사람 환자에게 투여하는 투약 용법 뿐만 아니라 방법에 관한 양태를 제공한다.

[0014] 이들 양태는 본 출원에서 특정되고 기재되며, 특허청구범위에 반영된다.

[0015] 본 출원에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 달리 명시하지 않는 한 복수의 언급을 포함한다. 따라서, "시약"에 대한 참조는 하나 이상의 이러한 상이한 시약을 포함하고, "방법"에 대한 참조는 동등한 단계에 대한 언급을 포함하며, 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 방법은 본 출원에 기재된 방법을 위해 변형 또는 치환될 수 있다.

[0016] 본 명세서에 인용된 모든 공개문헌 및 특허는 이들 전체가 참조로서 인용된다. 참조로 인용된 자료가 모순되거나 본 명세서와 일치하지 않는 정도까지, 본 명세서는 이러한 임의의 자료를 대체할 것이다.

[0017] 달리 명시하지 않는 한, 일련의 요소에 선행하는 용어 "적어도"는 일련의 모든 요소를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 단지 통상의 실험만을 사용하여 본 출원에 기재된 본 발

명의 특정 양태에 대한 다수의 증가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 증가물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

- [0018] 하기의 본 명세서 및 특허청구범위 전체에 걸쳐, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "~들을 포함하다" 및 이의 변형태 "~를 포함하다" 및 "포함하는"은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 포함하는 것을 의미하고 임의의 기타 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 배제하는 것을 의미하는 것이 아닌 것으로 이해될 것이다.
- [0019] 몇몇 문헌은 본 발명의 본문 전체에 걸쳐 인용된다. 본 출원에 인용된 문헌(모든 특허, 특허 출원, 과학 공개 문헌, 제조업자의 명세서, 지침서 등을 포함) 각각은, 상기 또는 하기에, 이의 전체가 참조로서 본 출원에 인용된다. 본 출원의 어떠한 것도, 본 발명이 종래 발명에 비추어 이러한 개시를 선행하는 자격이 없음을 인정하는 것으로서 간주되지 않아야 한다.
- [0020] 이상 반응에 비추어, 특히 항체로 관찰된 신경 반응을 포함하고 또한 CD19xCD3 이중특이적 항체를 포함하는 CNS 반응에 비추어, CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체를 환자에게 내성이 있도록 투여할 수 있다는 발견은, 본 출원에 제공된 투약 용법에 따라 투여되는 경우, 명백하게 주목할 만하다.
- [0021] 구체적으로, 본 발명자들은, CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여한 환자가, 이들이 약 1:5 또는 그 이하의 B:T 세포 비를 갖는 경우, CNS 반응에 직면했음을 관찰했다. 따라서, 본 발명은 백혈병 및 림프종에서 발생하는 악성 CD19 양성 림프구의 치료에서 신경 반응을 포함하는 역효과의 발생에 대한 잠재적 고위험 인자로서 낮은 B:T 세포 비를 최초로 규명한다(실시예 2, 3 및 4 참조).
- [0022] 특히, 본 발명의 발명자들은 말초혈에서 B:T 세포 비가 낮은 비호드킨 림프종(NHL) 환자 및 급성 림프구성 백혈병(ALL) 환자가 초기 신경 반응의 발달에 대한 위험 증가를 가짐을 관찰했다. 이러한 신경 반응은 CD19xCD3 이중특이적 항체를 사용한 치료의 첫날(들) 동안 주로 발생한다. 특히, 다수의 신경 반응은 치료 개시 약 12 내지 120시간 후에 발생했다. 이들 신경 반응은 일시적이고, 충분히 가역적이며, 치료 중단후 3 내지 72시간 이내에 후유증 없이 해결되었다.
- [0023] 본 발명자들은 CD19xCD3 이중특이적 항체를 사용하여 다양한 임상 시험 연구에서 이들 예상치 못한 관찰을 했다:
- [0024] "단기간"(거환) 주입 시험을 보면, 22명 환자 중의 7명은 초기 신경 반응을 가졌다. 이들 7명 환자 중의 6명은 치료 전에 낮은 B:T 세포 비, 즉 약 1:5 또는 그 이하의 B:T 세포 비를 가졌다. 신경 반응이 부재하는 나머지 15명의 환자 중에서, 단지 1명의 환자만이 낮은 B:T 세포 비를 가졌다.
- [0025] NHL 임상 시험(참조: Bargou et al, 상기 참조)에서, 총 39명 환자는 2008년 8월까지 치료되었다. 당해 시점에서, CD19xCD3 이중특이적 항체 치료의 영구적 중단을 유도한 신경 반응을 갖는 모든 환자는 낮은 B:T 세포 비(즉, 1:5 미만의 B:T 세포 비 역치)를 가졌다. 특히, B:T 세포 비가 낮은 신경 반응은 10명 환자 중의 5명에서 관찰된 반면(5/10), 높은 B:T 세포 비(즉, 1:5 초과인 B:T 세포 비)를 갖는 어떠한 환자도, CD19xCD3 이중특이적 항체 치료의 영구 중단을 유도할 수 있는 신경 반응을 갖지 않았다(0/29).
- [0026] 이어서, B:T 세포 비가 낮은 환자, 즉 초기 신경 반응에 대한 위험이 증가된 환자의 특정 집단은 개괄 이론을 회귀 분석하고 위험이 증가한 환자에 대한 완화 단계를 구체적으로 발견하기 위해 확립되었다.
- [0027] 고위험 환자에 대한 이들 분리된 코호트를 확립한 이래, 8명의 NHL 환자를 추후 치료했다(2009년 7월 기준): B:T 세포 비가 낮은 6명의 환자, B:T 세포 비가 높은 2명의 환자. 또한, B:T 세포 비가 높은 어떠한 환자도 신경 반응을 갖지 않은 반면, B:T 세포 비가 낮은 6명의 환자 중의 3명은 치료의 중단을 유도하는 신경 반응을 가졌다.
- [0028] 요컨대, B-세포 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 맨틀 세포 림프종(MCL)을 포함하는 69명의 NHL 환자는 거환 주입 및 연속 주입 둘 다를 사용하여 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료되었다.
- [0029] 신경 반응은 B:T 세포 비가 낮은 환자의 61%에서 관찰되었다. 대조적으로, B:T 세포 비가 높은 환자 중의 2%만이 이러한 이상 반응을 나타냈다(하기 실시예 참조).
- [0030] 또 다른 임상 시험 II상 연구에서, 15 μg /환자 체표면 m^2/d 의 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체를 적어도 4주 동안 연속 주입에 의해 성인 ALL 환자에게 투여했다. B:T 세포 비가 1:5보다 낮은 고위험 그룹의 11명의 ALL 환자 중의 1명은 치료의 중단을 유도하는 신경 반응을 나타냈다. 대조적으로, B:T 세포 비가 1:5보다 높은 저

위험 그룹의 6명 환자 중의 어떠한 환자도 신경 반응을 나타내지 않았다.

- [0031] 더욱이, 39명의 NHL 환자의 회귀 분석에서, 말초혈에서 1:5 내지 1:10 이하의 기준 B 세포 대 T 세포(B:T) 비는 신경 AE의 후속 발생에 대한 유일한 추정 인자로서 확인되었다. 이어서, 예상 값을 8명의 추가 환자에서 추후 확인했다(실시에 1 참조).
- [0032] 요컨대, 이들 데이터는 백혈병 및 림프종, 예를 들면, CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료된 환자의 NHL, MCL, CLL 및 ALL에서 발생하는 악성 CD19 양성 림프구의 치료에서 신경 반응을 포함하는 역효과의 발생에 대한 잠재적 고위험 인자로서 낮은 B:T 세포 비, 즉 약 1:5 또는 그 이하의 B:T 세포 비를 확립한다(실시에 1 및 4 참조).
- [0033] 따라서, 본 발명의 목적은, CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료할 때, 역효과를 겪을 위험에 있는 환자를 동정하는 방법을 제공하는 것이다. 이러한 방법은, 역효과를 겪을 위험에 있는 환자의 확인이 CD19xCD3 이중특이적 항체의 투약 용법을 조절하게 하기 때문에, 약물 적응을 개선시킬 것이다. 실제로, 본 발명자들은 약 1:5 또는 그 이하의 B:T 세포 비가 CD19xCD3 이중특이적 항체에 의한 치료에서 역효과를 겪는 잠재적 위험 인자일 수 있다는 발견을 적용하고, 이들 역효과를 예방 및/또는 완화시킬 목적으로 투약 용법을 개발했다.
- [0034] 따라서, 제1 실시양태에서, 본 발명은 상기 사람 환자의 B 세포 대 T 세포 비를 상기 사람 환자의 샘플에서 측정함을 포함하며, 여기서, 약 1:5 또는 그 이하의 비는 상기 사람 환자에 대한 잠재적 역효과 위험을 나타내는, CD19xCD3 이중특이적 항체를 상기 사람 환자에게 투여함으로써 매개된 사람 환자에 대한 잠재적 역효과 위험을 평가(분석)하는 방법을 제공한다.
- [0035] "위험을 평가(분석)하는"은 본 발명의 제1 실시양태의 방법이, 환자가 역효과에 직면할 보다 높거나 낮은 가능성 또는 개연성(즉, 각각 증가되거나 감소된 위험)을 갖는지의 여부에 대해 평가 또는 분석하는 것을 목적으로 하는 것을 의미한다. 따라서, 통상 공지된 바와 같이, 위험은 환자가 역효과에 직면하거나 직면하지 않음을 반드시 의미하는 것은 아니다.
- [0036] 본 발명에서, 환자가 약 1:5 또는 그 이하의 B:T 세포 비를 갖는 경우, 상기 환자는 또한 역효과의 개시를 포함하는 잠재적 역효과의 위험이 증가하는 반면, B:T 세포 비가 1:5를 초과하는 환자는 역효과의 개시를 포함하는 잠재적 역효과의 위험이 감소한다.
- [0037] 따라서, 약 1:5 또는 그 이하의 B:T 세포 비는 역효과의 위험을 나타내고, 1:5 초과인 B:T 세포 비는 역효과의 위험을 나타내지 않는다.
- [0038] 따라서, 본 발명의 제1 양태의 방법과 관련하여 사용되는 용어 "나타내는"은, B:T 세포 비가 약 1:5 또는 그 이하인 경우, 환자가 증가된 잠재적 역효과 위험을 갖거나, B:T 세포 비가 1:5를 초과하는 경우, 환자가 감소된 잠재적 역효과 위험을 갖는 것을 의미한다.
- [0039] "역효과"는 CD19xCD3 이중특이적 항체를 사용한 환자의 치료에서 의약에 기인하는 유해한 및 바람직하지 않은 효과이다. 역효과는 또한 "부작용"으로 지칭될 수 있다. 몇몇 역효과는 단지 치료의 개시, 증가 또는 중단시에만 발생한다. 본 발명자들은 CD19xCD3 이중특이적 항체를 사용한 환자의 치료시에 관찰된 역효과가 치료 개시 약 12 내지 120시간 후에 발생했고, 가역적임을 관찰했다.
- [0040] 역효과는 의학적 합병증을 유발할 수 있다. 본 발명자들은 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료한 환자에서 신경 반응을 관찰했다. 이들 신경 반응은, 이들을 중단 또는 회피할 수 없는 한, CD19xCD3 이중특이적 항체 치료와의 비순응을 유도한다.
- [0041] 그러나, 본 출원에서 언급된 바와 같이, 본 발명자들은 B:T 세포 비가, 환자가 잠재적 역 부작용 위험에 있는지의 여부에 대한 지표임을 발견했다. 구체적으로, 약 1:5 또는 그 이하의 B:T 세포 비는 환자가 잠재적 부작용 위험에 있는 지표이고, 약 1:5 초과인 B:T 세포 비는 환자가 감소된 잠재적 부작용 위험을 갖거나 최소한으로 갖는 지표이다.
- [0042] 상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 제1 실시양태의 방법은 역효과의 위험 및 위험이 가능성 또는 개연성의 평가/분석을 포함하는 것을 평가(분석)하기 위한 것이다. 따라서, 역효과와 관련하여 사용되는 경우에 용어 "잠재적"은, 환자가 약 1:5 또는 그 이하의 B:T 세포 비를 갖더라도, 상기 환자가 반드시 역효과에 직면하는 것은 아님을 의미한다.
- [0043] 마찬가지로, 환자가 약 1:5 초과인 B:T 세포 비를 갖더라도, 상기 환자는 반드시 역효과에 직면하지 않는 것은

아니다. 따라서, 용어 "잠재적"은 본 발명의 제1 양태의 방법이, 환자가 역효과에 직면하는지의 여부에 대한 예상을 제공하는 것을 의미하지만, B:T 세포 비와는 별개로, 성별, 연령, 체중, 영양 상태, 건강 상태, 사전투약 등의 개개 인자가 환자가 역효과에 직면할 수 있는지의 여부에 대한 영향을 미칠 수 있기 때문에, 100% 안전한 예측을 제공할 수 없음을 자명하다.

- [0044] 본 발명에 따라, 역효과는 바람직하게는 신경 반응(또한 때때로 "CNS 반응" 또는 "CNS 사건"으로 본 출원에서 지칭됨, 그 이유는 이러한 용어가 동등하게 사용될 수 있기 때문)을 특징으로 한다. 상기 신경 반응은 바람직하게는 정신착란, 운동실조, 방향감각상실, 부전실어증, 실어증, 언어 장애, 소뇌 증후군, 떨림, 운동불능, 발작, 대발작 경련, 마비 및 균형 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상이다.
- [0045] 역효과의 정도는, 예를 들면, NCI 이상 반응 표준 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events)(CTCAE)(공개일: 2003년 12월 12일)에 따라 등급으로 측정될 수 있다. 등급은 역효과의 중증도를 지칭한다. CTCAE v3.0은 각각의 역효과에 대한 중증도의 독특한 임상적 기재에 따라 등급 1 내지 5를 나타낸다:
- [0046] 등급 1: 약간의 역효과
- [0047] 등급 2: 중간의 역효과
- [0048] 등급 3: 심각한 역효과
- [0049] 등급 4: 생명 위협 또는 장애 역효과
- [0050] 등급 5: 환자의 사망
- [0051] "환자"는 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료될 수 있거나 치료되는 사람 개인이다. 본 발명에 따르면, 환자는 악성 CD19 양성 림프구(특히 B 세포)를 포함하거나 이미 포함하는 것으로 의심/추정된다. 후자의 경우, 상기 환자는 이러한 세포를 포함하는 것으로 이미 진단되었다. 이들 악성 CD19 양성 림프구(특히 B 세포)는 백혈병 및/또는 림프종을 발현 및/또는 앓고 있는 환자에 존재한다. 본 발명에 따라서, 환자는 악성 CD19 양성 림프구의 치료를 필요로 한다. 바람직하게는, CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료될 수 있거나 치료되는 환자는 본 출원에 기재된 본 발명의 제1 양태의 방법에 따라 진단되거나 진단되었다.
- [0052] 본 발명의 제1 양태의 방법과 관련하여 사용되는 경우, "에 의해 매개된"은 환자가 직면하거나 직면하지 않을 수 있는 역효과가 CD19xCD3 이중특이적 항체의 투여에 의해 유발되는 것을 의미한다. 달리 말하면, CD19xCD3 항체는 환자에서 잠재적 역효과를 유발할 수 있는 유발제이다. 투여는 거환 투여 또는 연속 투여의 형태일 수 있고, 연속 투여가 바람직하다.
- [0053] 본 발명에 따라서, 용어 "샘플"이란 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 또는 이의 일부분을 함유하는 사람 환자로부터 수득한 임의의 생물학적 샘플을 의도한다. 생물학적 샘플은 체액(예: 혈액, 혈청, 혈장, 뇨, 타액, 활액 및 척수액) 및 악성 CD19 양성 림프구에 대해 발견된 조직 공급원을 포함한다. 조직 생체검사 및 체액을 환자로부터 수득하는 방법은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 일반적으로, 말초혈 단핵 세포(PBMC), 특히 B 세포 및 T 세포를 포함하는 생물학적 샘플이 공급원으로서 바람직하다. 말초혈 단핵 세포(PBMC), 특히 B 세포 및 T 세포를 포함하는 샘플은 바람직하게는 사람 환자의 말초혈로부터 수집된다.
- [0054] 다른 바람직한 샘플은 진혈, 혈청, 혈장 또는 활액이고, 혈장 또는 혈청이 가장 바람직하다. 그러나, 사람 환자의 말초혈로부터의 샘플이 특히 바람직하다.
- [0055] 본 출원에 사용된 "B:T 세포 비"는 B 세포 수와 T 세포 수의 비를 지칭한다. 이는 사람 환자로부터 수집된 샘플에서 측정하는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 샘플은 사람 환자의 말초혈로부터 수집된다. 예를 들면, 말초혈 샘플에서 B 또는 T 세포의 수는, 예를 들면, FACS 분석에 의해 당해 기술분야에서 통상 적용되는 임의의 수단에 의해 측정할 수 있다.
- [0056] 약 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:20, 1:100, 1:200, 1:400, 1:500, 1:1000, 1:2000, 1:3000, 1:4000, 1:5000 이하의 B:T 세포 비를 포함하는, B:T 세포 비는 바람직하게는 약 1:5 또는 그 이하이고, 1:9, 1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:1000이 바람직하고, 1:9가 특히 바람직하다.
- [0057] "B:T 세포 비의 측정"은
- [0058] (a) 환자의 샘플, 바람직하게는 환자의 말초혈 샘플에서 전체 B 세포 수를 측정하는 단계,
- [0059] (b) 환자의 샘플, 바람직하게는 환자의 말초혈 샘플에서 전체 T 세포 수를 측정하는 단계 및

- [0060] (c) 단계(a)의 B 세포 수와 단계(b)의 T 세포 수의 비를 계산하여 B:T 세포 비를 수득하는 단계를 포함한다.
- [0061] 주의할 점은, 낮은 B:T 세포 비는 또한 높은 T:B 비로서 나타낼 수 있고, 그 역도 가능하다. 따라서, 낮은 B:T 세포 비에 대해 본 출원에 제공된 당해 비는 가역적일 수 있다.
- [0062] 대조적으로, 약 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1 초과인 B:T 세포 비를 포함하는, 약 1:5(바람직하게는 1:9)를 초과하는 B:T 세포 비를 나타내는 환자는 CD19xCD3 이중특이적 항체의 투여시에 잠재적 역효과를 겪을 위험이 감소한다.
- [0063] 따라서, 본 발명은, 사람 환자의 샘플에서 상기 환자의 B 세포 대 T 세포 비를 측정함을 포함하며, 여기서, 약 1:5(바람직하게는 1:9) 초과인 비는 상기 사람 환자에 대한 잠재적 역효과와 감소된 위험을 나타내는, CD19xCD3 이중특이적 항체를 사람 환자에게 투여함으로써 매개된 사람 환자에 대한 잠재적 역효과 위험을 평가(분석)하는 방법을 또한 포함한다.
- [0064] B:T 세포 비가 약 1:5 또는 그 이하인 환자가 잠재적 역효과와 증가된 위험에 있는 것으로 관찰한 후, 본 발명자들은 이들 환자를 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료하는 개념을 개발했다. 이를 염두에 두고, 이러한 고위험 환자의 T 세포는 수일 동안 저용량의 항체의 투여로 사전 적용하거나 부분적으로 활성화시킨 다음, 당해 용량을 증가시킬 수 있음이 밝혀졌다. 따라서, 시간 단위당 제공된 용량의 현저한 감소가 고위험 환자에서 상기 항체에 대한 내성을 잠재적으로 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 본질적으로, 본 발명자들은 CD19xCD3 이중특이적 항체를 사용한 치료 전에 CD19xCD3 이중특이적 항체에 대한 환자의 "적응"이 바람직하지 않은 역효과(특히 원하지 않는 신경 반응)를 피하는데 유리함을 밝혀냈다(실시예 6 및 7 참조).
- [0065] 따라서, 본 발명은 제1 실시양태에서
- [0066] (a) 제1 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계 및 이어서 (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 제2 용량은 상기 제1 용량을 초과하는,
- [0067] B:T 세포 비가 약 1:5 또는 그 이하인 사람 환자에게 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하는 방법(투약 용법)에 관한 것이다.
- [0068] 본 발명과 관련하여, 용어 "방법"은 본 발명의 방법에 사용되는 "투약 용법"을 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0069] 본 발명과 관련하여, "CD19xCD3 이중특이적 항체의 투여" 또는 "CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하는" 또는 이의 기타 임의의 문법적 형태는 CD19xCD3 항체가 약제학적으로 허용되는 담체를 임의로 포함하는 약제학적 조성물의 형태로 존재함을 의미한다. 따라서, CD19xCD3 이중특이적 항체를 포함하는 약제학적 조성물이 사람 환자에게 투여되는 것으로 이해되어야 한다.
- [0070] 모든 이의 문법적 형태에서 용어 "투여"는 단독 치료제로서 또는 또 다른 치료제와 병용하여 CD19xCD3 이중특이적 항체(약제학적 조성물의 형태)를 투여함을 의미한다.
- [0071] 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 동시 치료 접근법, 즉 다른 의약 또는 약물, 예를 들면, 환자에서 악성 CD19 양성 림프구를 치료하기 위한 다른 의약 및/또는 본 발명의 방법과 관련하여 유리할 수 있는 다른 치료제와의 동시 투여에 사용되는 것으로 상정된다.
- [0072] 예를 들면, 본 발명의 방법이 B-세포계열 급성 림프구성 백혈병 또는 공격적 NHL의 치료를 위해 수행되는 경우, 이는 유리하게는 수막강내 화학치료와 병용하여 CNS로부터 표적 B 세포를 제거할 수 있다. 예를 들면, 수막강내 화학치료는 본 출원에 기재된 방법에 따라 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체의 투여 전에 수행할 수 있다.
- [0073] 본 출원에서 지칭되는 약제학적 조성물의 투여는 바람직하게는 정맥내 투여이다. 본 발명의 방법에서 단계(a)에서의 투여 경로 및/또는 단계(b)에서의 투여 경로는 정맥내인 것에 따른다. 이는 거환 주입 또는 연속적(계속적)으로 투여될 수 있고, 연속 투여가 바람직하다.
- [0074] CD19xCD3 이중특이적 항체의 투여(예를 들면, 약제학적 조성물 형태)는 거환 주입 또는 연속적일 수 있거나, 또한 본 출원에서 종종 사용된 바와 같이 계속적일 수 있고, 연속 또는 계속적 투여가 바람직하다. 연속 투여는 본질적으로 중단 없는 투여를 지칭한다. "본질적으로 중단 없는"은 연속된 유통 또는 공간적 연장 없이 연속적 투여를 통상적으로 포함한다.
- [0075] 몇몇 실시양태에서, 상기 제1 용량은 치료학적 활성인 용량이 아니다. 즉, 이는 치료량 이하의 용량이다. 엄격하게 국한시키고자 하는 것은 아니지만, 본 발명의 목적상, $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이하의 용량은 치료량 이하인 것으로

간주된다.

- [0076] 본 발명의 바람직한 양태에서, 제2 용량은 치료학적 활성이 있다.
- [0077] "치료학적 유효량" 또는 "치료학적 활성"이란 투여되어 치료학적 효과를 생성하는 CD19xCD3 이중특이적 항체의 용량을 의미한다.
- [0078] 정확한 용량은 치료 목적에 좌우될 것이며, 공지된 기술을 사용하여 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 확인될 것이다. 당해 기술분야에 공지되고 상기 기재된 바와 같이, 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식이, 약물 반응 및 증상의 중증도의 조정이 필요할 수도 있고, 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에 의한 통상의 실험으로 확인될 것이다. 본 발명의 각각의 방법 또는 방법 단계의 치료학적 효과는 치료학적 효과를 나타낼 수 있는 모든 확립된 방법 및 접근법에 의해 추가로 검출할 수 있다. 예를 들면, 치료학적 효과는 발병된 조직/기관의 외과적 절제 또는 생체검사에 의해 검출되고, 후속적으로 면역조직화학(IHC) 또는 필적하는 면역학적 기술에 의해 분석되는 것으로 상정된다. 또는, 환자 혈청(존재하는 경우) 중의 종양 마커는 치료학적 접근법이 이미 효과적인지 아닌지의 여부를 진단하기 위해 검출되는 것으로 또한 상정된다. 추가로 또는 대안적으로, 치료학적 효과가 이미 존재하는지를 평가하기 위해 숙련된 실시자를 보조할 수 있는 개개 환자의 일반적 외관(체력, 웰빙, 종양 매개된 병의 감소 등)을 평가할 수 있다. 숙련자들은 그들을 본 발명의 화합물의 치료학적 효과를 관찰할 수 있게 해줄 다수의 다른 방법을 인지한다.
- [0079] 제3 양태에서, 본 발명은
- [0080] (a) 제1 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계 및 이어서 (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 제2 용량은 상기 제1 용량을 초과하는,
- [0081] B:T 세포 비가 약 1:5 또는 그 이하인 사람 환자에서 악성 CD19 양성 림프구를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0082] 악성 CD19 양성 림프구(특히 B 세포)는 백혈병 및/또는 림프종에서 발견된다. 따라서, CD19 양성 림프구는 바람직한 양태에서 림프종 또는 백혈병 세포이다.
- [0083] "악성"은 점차 악화되는 질환, 특히 림프종 또는 백혈병 및 본 출원에 기술된 질환에 기인하는 림프구(특히 B 세포)를 기재한다. 상기 용어는 암, 여기서는 림프종 및 백혈병 및 본 출원에 기재된 질환의 기재내용과 주로 유사하다. 악성 CD19 양성 림프구(특히 B 세포)는 이들의 성장에서 자기 비제한적이고, 인접 조직으로 침입할 수 있으며, 원거리 조직으로 확산할 수 있다(전이성). 본 출원에서 사용되는 경우, 악성은 발암성과 동의어이다.
- [0084] 그러나, "정상" (비악성) 림프구(특히 B 세포)가 또한 CD19를 발현하기 때문에, CD19xCD3 이중특이적 항체는 또한 이들 정상 림프구(특히 B 세포)에 결합하고, 세포독성 T 세포의 보충시(이중특이적 CD19xCD3 항체의 2차 특이성에 기인하여) 이들 정상 B 세포를 고갈시킬 것으로 예상된다. 여전히, 이들 정상 B 세포의 모집단은 CD19xCD3 이중특이적 항체의 부재하에 재구성될 것으로 예상된다. 항-CD20 항체에 의한 이들의 고갈 후에, B 세포가 류마티스성 관절염 환자에서 재구성되는 것은 린드로(Leandro) 및 공동연구자에 의해 관찰되었다[참조: Arthritis Rheum. 2006 Feb; 54(2): 613-20]. CD19와 마찬가지로, CD20은 거의 모든 B 세포 상에서 발현되기 때문에, 이중특이적 CD19xCD3 항체에 의한 고갈시에 B 세포도 역시 재구성될 것으로 예상된다.
- [0085] 림프종은 바람직하게는 무통성 또는 공격성 B 세포 비호드킨 림프종(indolent or aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma(B NHL)), 맨틀 세포 림프종(MCL) 또는 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다. 본 발명의 의미 내에서, 용어 "B 세포 비호드킨 림프종" 또는 "B 세포 유도된 비호드킨 림프종"은 무통성 및 공격성 B 세포 비호드킨 림프종(B NHL) 둘 다를 포함한다. 본 출원에 사용된 바와 같은 용어 "무통성 또는 공격성 B 세포 비호드킨 림프종"은 악성 B 세포 유도된 종양성 질환을 나타낸다. 무통성 B NHL은 낮은 악성 림프종이다. 공격성 B-NHL은 높은 악성 림프종이다. B 세포 비호드킨 림프종(B NHL)은 유리하게는 소낭 림프종, 림프형질세포 림프종, 변연부 세포 림프종, 맨틀 세포 림프종(MCL), 확산 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 버킷 림프종, 소형 림프구 림프종(SLL/CLL) 및 임의의 기타 B 세포 유도된 아유형을 나타낸다. 본 출원에 사용된 바와 같은 용어 "B 세포 백혈병"은 유리하게는 임의의 B 세포 백혈병(예: 만성 림프구성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병)일 수 있다. 추가의 참조는, 예를 들면, <http://www.cancer.org>를 참조한다. 바람직하게는, 무통성 비호드킨 B 세포 림프종은 하기 실시예에서 증명된 바와 같이 사람 CD3 및 사람 CD19 둘 다에 대해 유도된 이중특이적 단일쇄 항체로 치료될 수 있다.
- [0086] 백혈병은 바람직하게는 B-세포계 급성 림프구성 백혈병(ALL)이다.

- [0087] 제4 양태에서, 본 발명은
- [0088] (a) 제1 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계 및 이어서 (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 제2 용량은 상기 제1 용량을 초과하는,
- [0089] B:T 세포 비가 약 1:5 또는 그 이하인 사람 환자에 대한 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여함으로써 매개된 역효과를 완화 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0090] 역효과는 바람직하게는, 신경 반응, 바람직하게는 정신착란, 운동실조, 방향감각상실, 부진실어증, 실어증, 언어 장애, 소뇌 증후군, 떨림, 운동불능, 발작, 대발작 경련, 마비 및 균형 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상이다(또한, 실시예 2 및 3 참조).
- [0091] 구체적으로, CD19xCD3 이중특이적 항체를 사용한 치료의 개시 단계 동안 관찰된 신경 반응은, 예를 들면, 정신착란 및 방향감각상실을 포함한다. 본 출원에 사용된 바와 같은 "정신착란"은 시간, 위치 및 개인 정체성 세계에 자신을 정확하게 위치시키는 능력인 방향감각의 소실, 및 종종 이전 사건을 정확하게 회상하거나 새로운 내용을 정확하게 배우는 능력인 기억의 소실을 지칭한다. 환자는 통상적으로 집중에 곤란을 갖고, 사고는 흐릿하고 불명확할 뿐만 아니라 종종 현저하게 느려진다. 신경 반응을 갖는 환자는 또한 기억 상실을 앓는다. 종종, 정신착란은 사람 및/또는 위치를 인지하는 능력, 또는 시간 및 날짜를 말하는 능력의 상실을 유도한다. 방향감각상실의 감정은 정신착란에 통상적이며, 의사결정 능력이 손상된다. 신경 반응은 추가로 흐릿한 언어 및/또는 어휘 발견 곤란을 포함한다. 이러한 질환은 읽기 및 쓰기 뿐만 아니라 언어의 표현 및 이해 둘 다를 손상시킬 수 있다. 요실금 이외에, 또한 현기증 및 어지럼증이 몇몇 환자에서 신경 반응에 수반될 수 있다. CD19xCD3 이중특이적 항체를 사용한 B 세포 의존성 림프구성 또는 백혈병성 악성종양의 치료에서 신경 반응의 발생은 하기 인자에 의해 추가로 영향을 받을 수 있다:
- [0093] 1. 약물의 존재
- [0094] CD19xCD3 이중특이적 항체는, 예를 들면, B 세포 림프종 또는 백혈병 세포에 존재하는 악성 CD19 양성 림프구에 대한 T 세포 세포독성을 재표적화한다. 이에 비추어, 역효과에 관여할 수 있는 환자의 신체에 CD19xCD3 이중특이적 항체가 존재하는 것으로 합리적으로 추정할 수 있다. 추가로, 부작용은 CD19xCD3 이중특이적 항체가 생물학적으로 활성이 있는 신체 부분에서만 관찰된다. 따라서, CD19xCD3 이중특이적 항체를 사용한 치료시에 신경 반응은 환자의 뇌척수액(CSF; 액체)에서 상기 항체의 존재에 의존하는 것으로 추정된다. 이는 T 세포 뿐만 아니라 CD19xCD3 이중특이적 항체가 낮은 B:T 세포 비를 갖는 NHL 환자의 CSF에서만 발견된다는 사실에 의해 뒷받침될 수 있다. 본 출원에서 설명된 바와 같이, 이러한 환자 모집단은 항체 치료시에 신경 반응의 발생에 대한 위험이 증가한다. 이러한 발견은 CD19xCD3 이중특이적 항체가 고위험 NHL 및 ALL 환자에서 혈관 및 CNS(뇌 포함)를 구분하는 혈관주위 공간으로 유입될 수 있음을 시사한다. CD19xCD3 이중특이적 항체는 그 후 T 세포를 고용하여, 국소 사이토킨 방출을 가능한 유도하고 차례로 신경 반응을 유발할 수 있는 국소 B 세포(양성 또는 악성)를 표적화할 수 있다.
- [0096] 2. 약물 용량
- [0097] 추가로, 신경 반응은 CD19xCD3 이중특이적 항체의 용량에 의존적으로 보인다. 예를 들면, 신경 반응은 5 $\mu\text{g}/\text{체표면적 m}^2$ 의 CD19xCD3 이중특이적 항체의 연속 투여시에는 관찰되지 않지만, 고위험 환자 그룹에서 15 $\mu\text{g}/\text{체표면적 m}^2$ 이상의 CD19xCD3 이중특이적 항체에서는 관찰되었다. 이러한 이유로, 본 출원에 언급된 바와 같이, 5 $\mu\text{g}/\text{d}/\text{m}^2$ 미만의 용량은 치료량 이하인 것 같다. 약물 용량의 효과는 첨부 실시예에 제시된 데이터로부터 입증된다. 이러한 관찰은 낮은 B:T 세포 비를 갖는 고위험 환자에서 신경 반응의 용량 의존성을 암시할 수 있다.
- [0099] 3. 표적 세포 및 효과기 세포의 존재
- [0100] 상기 기재한 바와 같이, CD19xCD3 이중특이적 항체 치료시의 신경 반응은 PVS/CNS에서 (i) 표적 세포, 즉 CD19-항원 함유 B 세포 및 (ii) 효과기 세포, 즉 CD3 항원을 함유하는 세포독성적 활성 T 세포의 존재에 좌우되는 것으로 추정된다.
- [0101] 이에 비추어, 예를 들면, PVS/CNS로부터 표적 B 세포의 고갈은 신경 반응을 회피할 수 있을 것으로 가정할 수 있다. 사실, 이는 정확하게는, B 세포계 급성 림프구성 백혈병(ALL) 환자가 CD19xCD3 이중특이적 항체로 현재 치료되고 있는 언급한 II상 연구에서 관찰된 것이다.
- [0102] ALL에서, 일반적으로 고도의 백혈병 병변이 CNS에 존재한다. 따라서, 본 출원에서 지칭되는 임상 II상에 등록

된 ALL 환자 각각은, 중추신경계 퇴행을 방지하기 위해, 메토틀렉세이트 정맥내 및/또는 수막강내 화학치료를 포함하여 과거에 표준 ALL 치료를 받았다. 이들 중의 일부는 또한 지배신경로의 방사선 조사를 받았다. 이후 ALL 환자는 병용 치료를 받았고, 즉 이들은 $15 \mu\text{g}/\text{d}/\text{m}^2$ 의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 연속 투여하는 몇몇 4주-치료 사이클을 수득했다. CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료한 등록된 17명의 ALL 환자 중의 1명만이 신경 반응을 나타냈다. 이 환자는 B:T 세포 비가 1:5 보다 낮은 고위험 그룹에 속하는 11명 환자 중의 1명이었다. B:T 세포 비가 1:5를 초과하는 저위험 그룹의 6명 환자는 신경 반응을 나타내지 않았다. 따라서, 언급된(전조) 중추신경계(CNS) 치료는 B 림프구성 표적 세포가 뇌를 포함하여 PVS 및 CNS로부터 제거되었다는 점에서 ALL 환자에서 신경 반응의 위험을 감소시킨 것으로 가정된다. 그러나, 이들 조직에서 B 표적 세포의 부재하에서는 세포 독성 T 세포가 충분히 활성화되지 않는다. 따라서, 보다 적은 빈도의 신경 반응이 상기 환자 모집단에서 관찰될 수 있다.

- [0103] 따라서, 상기 인자 중의 하나의 부재, 상술한 경우에서 PVS/CNS 중의 표적 B 세포의 존재는 신경 반응을 예방하는데 도움을 줄 수 있다. 그러나, 예를 들면, 수막강내 화학치료는 NHL 치료에서 선택 치료가 아니다. 예를 들면, 이는 무통성 NHL 치료에서 효과적이지 않고, 공격적 NHL에 대한 치료 옵션일 수 있는지는 여전히 알려져 있지 않다. 또한, 수막강내 화학치료는 ALL 환자에 대해 매우 독성이 있고, 따라서 상당한 건강 위험과 관련된다.
- [0104] 상기에 비추어, 치료 효과를 지연시키지 않고서 상기 지시된 인자 중의 어느 하나의 고갈은, 예를 들면, NHL의 PVS/CNS에서 B 세포의 존재를 용이하게 피할 수 없기 때문에 사소한 문제가 아니다. 추가로, 고용량의 스테로이드의 사전 투여 또는 동시 투여를 포함하는 다른 척도는 고위험 환자에서 신경 반응을 예방할 수 없는 것으로 밝혀졌다.
- [0105] 그러나, 본 발명의 방법/투약 용법을 적용함으로써, 약 1:5 또는 그 이하의 B:T 세포 비를 갖는 경우에는, 이러한 역효과의 위험이 증가된 환자에 대한 역효과를 완화 및/또는 예방할 수 있다. 본 발명은 CD19xCD3 이중특이적 항체를 사용한 치료에 영향을 미칠 수 있는 상술한 인자와 독립적인 투약 용법(방법)을 제공하는 것으로 상정된다.
- [0106] 따라서, 바람직한 양태에서 본 발명은,
- [0107] 사람 환자의 샘플에서 측정되는 B 세포 대 T 세포의 비를 측정함을 포함하며, 여기서, 약 1:5 또는 그 이하의 비는 상기 환자에 대한 잠재적 역효과의 위험을 나타내는, CD19xCD3 이중특이적 항체를 사람 환자에게 투여함으로써 매개된 사람 환자에 대한 잠재적 역효과의 위험을 평가(분석)하는 방법으로서,
- [0108] (i) 악성 CD19 양성 림프구를 치료하고/하거나 (ii) CD19xCD3 이중특이적 항체의 투여에 의해 매개된 역효과를 완화 및/또는 예방하기 위해,
- [0109] 상기 환자는 (a) 제1 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체가 제1 기간 동안 투여되고, 이어서 (b) 제2 용량의 상기 항체가 제2 기간 동안 투여되고, 여기서 상기 제2 용량은 제1 용량을 초과하는, 방법에 관한 것이다.
- [0110] 바람직하게는, 바람직한 양태에서, 환자는 하기 본 출원에 기재된 바와 같은 제3 기간 동안 제3 용량의 상기 항체가 투여된다. 따라서, 3단계 방법(용량 용법)과 관련하여 본 출원에 기재된 양태 및 관점은 이러한 바람직한 양태에 적용가능하다.
- [0111] 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 상기 제2 기간은 상기 제1 기간을 초과한다. 용어 "초과한다"는 제2 기간이 제1 기간보다 적어도 1일 더 길다는 것을 의미한다.
- [0112] 본 발명의 방법(투약 용법) 각각은, 예를 들면, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 이상 반복할 수 있고, 어떤 경우에는 악성 CD19 양성 림프구를 완화 및/또는 치료하여 림프종 또는 백혈병을 치료할 때에 환자에 대한 효과가 유리한 한 자주 반복할 수 있다. 환자의 B:T 세포 비에 의존하여, 본 발명의 교시에 따라, 실시자는 당해 환자가 본 발명의 투약 용법을 적용하기 전에 CD19xCD3 이중특이적 항체를 사용한 추가의 치료에 "적응"되어야 하는지를 결정할 수 있다(즉, 환자를 "적응"시키기 위해 고용량의 투여 전에 저용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여).
- [0113] 본 출원에 언급된 용량 또는 1일 범위는 1, 2, 3, 4 또는 5의 증가분으로 나열되는 것으로 이해되어야 한다. 그러나, 이들 범위는, 1 이상의 증가분의 경우에, 보다 작은 증가분, 예를 들면, 1의 증가분으로 예시된 것들(10 내지 30은, 예를 들면, 10, 11, 12, 13, 14 등등 내지 30 이하를 포함한다) 또는 여전히 보다 작은 증가분, 예를 들면, 소수점 이후의 값을 포함한다.

- [0114] 본 발명의 또 다른 양태에서, 상기 제1 기간은 적어도 3일인 것으로 상정되고, 이에 의해서 예를 들면, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 또는 14일의 보다 긴 기간을 배제하는 것은 아니다. "보다 긴"은, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 최소 시간 단위, 즉 1/2일과 같은 (하루) 완전 1일이거나, 완전 시간도 또한 생각할 수 있다. 그러나, 최소 시간 단위는 완전 1일인 것이 바람직하다.
- [0115] 본 출원에 사용된 바와 같이, "X 내지 Y"로서 정의된 시간 간격은 "X 내지 Y 사이"로 정의된 시간 간격과 동등하다. 시간 간격 둘 다는 구체적으로는 상한치 및 또한 하한치를 포함한다. 이는, 예를 들면, 시간 간격 "3일 내지 10일" 또는 "3일 내지 10일 사이"가 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일 및/또는 8일의 기간을 포함함을 의미한다.
- [0116] 본 출원에 언급된 바와 같이, 본 발명자들은 B:T 세포 비가 약 1:5 또는 그 이하인 사람 환자를 제1 기간 동안 CD19xCD3 이중특이적 항체에 의한 치료에 "적응시키는" 것이 제2 기간 동안 증가된 제2 용량의 상기 항체로 사람 환자를 치료하게 하고, 이에 의해 역효과(특히 신경 반응)를 보다 양호하게 제어, 즉 피할 수 있거나 적어도 CTCAE에 따라 허용가능한 등급 내로 유지할 수 있음을 발견했다.
- [0117] 그러나, 이러한 개선을 달성하기 위해서는, 제1 용량의 항체를 제1 기간 동안 투여함으로써 B:T 세포 비가 약 1:5 또는 그 이하인 사람 환자를 CD19xCD3 이중특이적 항체에 "적응"시킬 필요가 있다(여기서, 상기 제1 용량은 연속 (제2) 용량보다 낮다). 투여는 거환 주입 또는 연속 투여일 수 있고, 연속 투여가 바람직하다.
- [0118] 제1 기간의 지속시간과 마찬가지로, 제2 기간의 지속시간은, 예를 들면, 사람 환자의 연령, 성별, 체중 등에 비추어 가변적일 수 있다.
- [0119] 따라서, 본 발명의 또 다른 양태에서, 상기 제2 기간의 지속시간은 적어도 18일인 것으로 상정되고, 예를 들면, 19일, 20일, 25일, 30일, 35일, 40일, 45일, 49일, 50일, 55일, 60일, 65일, 70일, 75일, 80일, 81일, 82일, 83일, 84일, 85일, 86일, 87일, 88일 또는 90일의 보다 긴 기간이 배제되는 것은 아니다. "보다 긴"은, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 최소 시간 단위, 즉 1/2일로서의 (하나의) 완전 1일이거나, 완전 시간도 또한 생각할 수 있다. 그러나, 최소 시간 단위는 완전 1일인 것이 바람직하다.
- [0120] 따라서, 상기 제2 기간은 18일을 초과한다. 보다 바람직하게는, 상기 제2 기간은 18일 내지 81일인 것으로 상정되며, 21일 내지 49일이 특히 바람직하다.
- [0121] 본 출원에 사용된 바와 같이, "X 내지 Y"로서 정의된 시간 간격은 "X 내지 Y 사이"로서 정의된 시간 간격과 동등하다. 시간 간격 둘 다는 구체적으로는 상한치 및 하한치를 포함한다. 이는, 예를 들면, 시간 간격 "18일 내지 81일" 또는 "18일 내지 81일 사이"는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 32일, 34일, 36일, 38일, 40일, 42일, 44일, 46일, 48일, 50일, 52일, 54일, 56일, 58일, 60일, 61일, 62일, 63일 및/또는 64일을 포함한다.
- [0122] 본 발명의 방법/투약 용법의 보다 바람직한 양태에서, 상기 제1 기간은 3일 내지 10일이고, 상기 제2 기간은 18일 내지 81일이다.
- [0123] 보다 더 바람직한 양태에서, 상기 제1 기간은 7일이고, 상기 제2 기간은 21일 내지 49일이다.
- [0124] 본 출원에 언급된 임상 시험에서, NHL의 치료에서 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량이 컴퓨터 X선 단층촬영으로 가시화될 수 있는 바와 같이 중앙 수축에 영향을 끼친 것으로 관찰되었다. 또한, ALL의 치료에서 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량이 최소 잔류 질환을 초래하였고 심지어 MRD를 제거할 수 있는 것으로 관찰되었다.
- [0125] 최소 잔류 질환(MRD)은, 환자가 경감 상태에 있는 경우(질환의 증상 또는 징후 부재), 치료 동안 또는 치료 후에 환자에 잔류하는 소수의 백혈병/ 림프종 세포에 대해 제공된 명칭이다. 10년 전부터, 암의 평가/검출에 사용된 어떠한 시험도 MRD의 검출에 충분히 감수성이지 않았다. 그러나, 이제, 매우 민감한 분자 생물학 시험이 DNA, RNA 또는 단백질을 기반으로 하여 이용가능하고, 이들은, 종종 정상 세포 100만개 중의 암 세포 1개와 같은 낮은 미세 수준의 암 세포를 조직 샘플에서 측정할 수 있다.
- [0126] 암 치료, 특히 백혈병에서, MRD 시험은 몇몇 중요한 역할: 당해 치료가 암을 치유하거나 미량이 잔류하는지를 측정하고, 상이한 치료의 효능을 비교하고, 환자 경감 상태 및 백혈병 또는 암의 재발을 모니터링하고, 이들 요구에 가장 부합하는 치료를 선택(치료의 개인화)하는 역할을 갖는다.

- [0127] 따라서, 본 발명의 방법/투약 용법의 추가의 양태에서, 상기 제1 용량은 1 내지 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 즉 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이다. 5 또는 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량이 특히 바람직하다.
- [0128] 본 출원에 사용된 바와 같이, "X 내지 Y 사이"로서 정의된 용량 간격은 "X 내지 Y"로서 정의된 용량 간격과 동등하다. 용량 간격 둘 다는 구체적으로는 상한치 및 하한치를 포함한다. 이는, 예를 들면, "1 내지 15 사이" 또는 "1 내지 15"의 용량 간격이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량을 포함함을 의미한다.
- [0129] "d"는 1일을 나타낸다.
- [0130] " m^2 "는 환자의 체표면(BSA)의 m^2 를 나타낸다. "정상" 평균 BSA는 일반적으로 성인의 경우 약 1.73 m^2 이고, 신생아의 경우 약 0.25 m^2 이며, 2세 유아의 경우 약 0.5 m^2 이고, 9세 아동의 경우 약 1.07 m^2 이고, 10세 아동의 경우 약 1.14 m^2 이고, 12 내지 13세 아동의 경우 약 1.33 m^2 이고, 남성의 경우 약 1.9 m^2 이고, 여성의 경우 약 1.6 m^2 인 것으로 간주된다.
- [0131] 그러나, BSA는 또한 하기 식 중의 하나에 의해 보다 정확하게 계산될 수 있다(이들 식 각각은 BSA를 계산할 때에 적용될 수 있다):
- [0132] - 모스텔러(Mosteller) 식(Mosteller, N Engl J Med 1987 Oct 22; 317(17): 1098);
- [0133] $\text{BSA}(\text{m}^2) = ([\text{높이}(\text{cm}) \times \text{중량}(\text{kg})] / 3600)^{1/2}$ 또는 인치 및 파운드;
- [0134] $\text{BSA}(\text{m}^2) = ([\text{높이}(\text{in}) \times \text{중량}(\text{lbs})] / 3131)^{1/2}$
- [0135] - 두보이스(DuBois) 식(DuBois, Arch Int Med 1916 17: 863-871):
- [0136] $\text{BSA}(\text{m}^2) = 0.007148 \times \text{높이}(\text{cm})^{0.725} \times \text{중량}(\text{kg})^{0.425}$
- [0137] - 헤이콕(Haycock) 식(Haycock, The Journal of Pediatrics 1978 93:1:62-66):
- [0138] $\text{BSA}(\text{m}^2) = 0.024265 \times \text{높이}(\text{cm})^{0.3964} \times \text{중량}(\text{kg})^{0.5378}$
- [0139] - 게한 식(Gehan, Cancer Chemother Rep 1970 54:225-35):
- [0140] $\text{BSA}(\text{m}^2) = 0.0235 \times \text{높이}(\text{cm})^{0.42246} \times \text{중량}(\text{kg})^{0.51456}$
- [0141] - 보이드(Boyd) 식(Boyd, University of Minnesota Press, 1935)
- [0142] $\text{BSA}(\text{m}^2) = 0.0003207 \times \text{높이}(\text{cm})^{0.3} \times \text{중량}(\text{g})^{(0.7285 - (0.0188 \times \log_{10}(\text{g}))}$
- [0144] 용어 " μg "는 "CD19xCD3 이중특이적 항체 제제의 μg "를 포함한다. 10% 이하의 상기 CD19xCD3 이중특이적 항체 제제가 부정확하게 중첩되는 것이 바람직하다. 바람직한 양태에서, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 심지어 100%의 CD19xCD3 이중특이적 항체가 정확하게 중첩되는 것을 따른다. 또한, 항체 제제는 임의로 추가의 성분들, 예를 들면, 동결보호제, 계면활성제, 충전제, 결합제 및/또는 벌크화제 등을 포함할 수 있다. 이러한 추가 성분들의 양은 바람직하게는 본 발명의 "용량" 및/또는 방법(투약 용법)과 관련하여 사용된 용어 " μg "에 포함되지 않는다.
- [0145] 예를 들면, 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량은 1 μg 의 CD19xCD3 이중특이적 항체가 균일하게 또는 연속적으로 체표면적 m^2 당 1 일에 걸쳐 투여됨을 의미한다. "1일에 걸쳐 연속적으로"는 중단 없이 영구적으로 진행시키는 주입을 지칭한다.
- [0146] 본 발명의 방법/투약 용법의 추가의 양태에서, 상기 제2 용량은 15 내지 60 또는 15 내지 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 및 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 또는 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80 및 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이다. 60 내지 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량이 특히 바람직하다. 상기 제2 용량은 치료학적으로 활성이 있다.
- [0147] 바람직한 양태에서, 상기 제1 용량은 5 내지 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이고, 제2 용량은 15 내지 60 또는 15 내지 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$

이다.

- [0148] 본 출원에 사용된 바와 같이, "X 내지 Y 사이"로서 정의된 용량 간격은 "X 내지 Y"로서 정의된 용량 간격과 동등하다. 용량 간격 둘 다는 구체적으로는 상한치 및 하한치를 포함한다. 이는, 예를 들면, 용량 간격 "15 내지 60 사이" 또는 "15 내지 60"은 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 및/또는 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 용량을 포함한다.
- [0149] 본 출원에 제공된 범위는 5의 증가분으로 설명되는 것으로 이해되어야 한다. 그러나, 이들 범위는 또한 보다 작은 증가분, 예를 들면, 1의 증가분에 의해 예시된 것들(10 내지 30은, 예를 들면, 10, 11, 12, 13, 14 등 30 까지) 또는 여전히 보다 작은 증가분, 예를 들면, 소수점 이후의 값을 포함한다.
- [0150] 바람직하게는, 악성 CD19 양성 림프구를 치료하거나 CD19xCD3 이중특이적 항체의 투여에 의해 매개된 역효과를 완화 및/또는 예방하기 위해 CD19xCD3 이중특이적 항체를 투여하는 방법에는 하기 투여 계획이 포함된다:
- [0151] (i) 1일 동안 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 이중특이적 항체, 이어서 나머지 기간(제2 및 각각의 추가 연속 일) 동안 1일 용량으로서 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 투여; 및/또는
- [0152] (ii) 1일 동안 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 이중특이적 항체, 이어서 나머지 기간(제2 및 각각의 추가 연속 일) 동안 1일 용량으로서 45 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 투여; 및/또는
- [0153] (iii) 1일 동안 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 이중특이적 항체, 이어서 나머지 기간(제3 및 각각의 추가 연속 일) 동안 1일 용량으로서 45 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 투여; 및/또는
- [0154] (iv) 1일 동안 10 내지 80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 미만의 이중특이적 항체, 이어서 10 내지 80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 투여(제2 및 각각의 추가 연속 일); 및/또는
- [0155] (v) 1일 동안 10 내지 80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 미만의 이중특이적 항체, 이어서 1일 동안 10 내지 80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 미만 용량의 투여, 이어서 10 내지 80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 미만 용량의 투여(제3 및 각각의 추가 연속 일).
- [0156] 본 출원에서 언급한 바와 같이, B:T 세포 비가 1:5를 초과하는 환자는 본 발명의 투약 용법에 따라 CD19xCD3 이중특이적 항체에 의한 치료에 반드시 적응되어야 하는 것은 아니다. 잠재적 역효과 위험이 감소된 이들 환자는 적어도 4주 동안 CD19xCD3 이중특이적 항체를 5 μg 내지 75 $\mu\text{g}/\text{체표면적 m}^2/1\text{일}$ 의 일정 용량으로 투여함으로써 치료될 수 있다. 투여는 바람직하게는 연속 투여이다.
- [0157] 본 출원의 방법(투약 용법)의 또 다른 양태에서, 상기 방법은 제1 및 제2 기간 동안 제1 및 제2 용량의 투여 후에 제3 기간 동안 제3 용량의 상기 항체를 투여함을 추가로 포함한다. 따라서, 본 발명은 3단계 방법(투약 용법)을 제공한다.
- [0158] 상기 제3 용량의 투여는 정맥내이다. 이는 거환 주사 형태로 또는 연속적으로 투여할 수 있고, 연속 투여가 바람직하다.
- [0159] 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 상기 제3 기간은 제1 및 제2 기간을 초과한다. 용어 "초과한다"는 제3 기간이 제1 및 제2 기간보다 적어도 1일 더 긴 것을 의미한다.
- [0160] 제1 및 제2 기간과 마찬가지로, 제3 기간은, 예를 들면, 사람 환자의 연령, 성별, 체중 등에 의해 달라질 수 있다.
- [0161] 본 발명의 3단계 투약 용법 양태에서, 상기 제1 기간은 적어도 3일이고, 예를 들면, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 또는 14일의 보다 긴 기간이 배제되는 것은 아닌 것으로 상정된다. "보다 긴"은, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 최소 시간 단위로서의 완전한 1일, 즉 1/2일이거나, 완전 시간도 또한 생각할 수 있다. 그러나, 최소 시간 단위는 완전한 1일인 것이 바람직하다.
- [0162] 따라서, 상기 제1 기간은 3일을 초과한다. 보다 바람직하게는, 상기 제1 기간은 3일 내지 10일인 것으로 상정되고, 7일이 특히 바람직하다.

- [0163] 본 출원에 사용된 바와 같이, "X 내지 Y"로서 정의된 시간 간격은 "X 내지 Y 사이"로서 정의된 시간 간격과 동등하다. 시간 간격 둘 다는 구체적으로는 상한치 및 하한치를 포함한다. 이는, 예를 들면, 시간 간격 "3 내지 10일" 또는 "3 내지 10일 사이"가 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일 및/또는 8일의 기간을 포함하는 것을 의미한다.
- [0164] 본 발명의 3단계 투약 용법 양태에서, 상기 제2 기간은 적어도 3일이며, 예를 들면, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 또는 14일의 보다 긴 기간이 배제되는 것은 아닌 것으로 상정된다. "보다 긴"은, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 최소 시간 단위로서의 완전한 1일, 즉 1/2일이거나, 완전 시간도 또한 생각할 수 있다. 그러나, 최소 시간 단위는 완전한 1일인 것이 바람직하다.
- [0165] 따라서, 상기 제1 기간은 3일을 초과한다. 보다 바람직하게는, 상기 제1 기간은 3일 내지 10일인 것으로 상정되고, 7일이 특히 바람직하다.
- [0166] 본 출원에 사용된 바와 같이, "X 내지 Y"로서 정의된 시간 간격은 "X 내지 Y 사이"로서 정의된 시간 간격과 동등하다. 시간 간격 둘 다는 구체적으로는 상한치 및 하한치를 포함한다. 이는, 예를 들면, 시간 간격 "3 내지 10일" 또는 "3 내지 10일 사이"가 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일 및/또는 8일의 기간을 포함하는 것을 의미한다.
- [0167] 본 발명의 3단계 투약 용법 양태에서, 상기 제3 기간은 적어도 8일이고, 예를 들면, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 32일, 34일, 36일, 38일, 40일, 42일, 44일, 46일, 48일, 50일, 52일, 54일, 56일, 58일, 60일, 61일, 62일, 63일, 64일, 65일, 66일, 67일, 68일, 69일, 70일 및/또는 71일의 보다 긴 기간이 배제되는 것은 아닌 것으로 상정된다. "보다 긴"은, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 최소 시간 단위로서의 완전한 1일, 즉 1/2이거나, 완전 시간도 또한 생각할 수 있다. 그러나, 최소 시간 단위는 완전한 1일인 것이 바람직하다.
- [0168] 따라서, 상기 제1 기간은 8일을 초과한다. 보다 바람직하게는, 상기 제1 기간은 8일 내지 78일인 것으로 상정되고, 14일 또는 42일이 특히 바람직하다.
- [0169] 본 출원에 사용된 바와 같이, "X 내지 Y"로서 정의된 시간 간격은 "X 내지 Y 사이"로서 정의된 시간 간격과 동등하다. 시간 간격 둘 다는 구체적으로는 상한치 및 하한치를 포함한다. 이는, 예를 들면, 시간 간격 "18 내지 78일" 또는 "18 내지 78일 사이"가 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 32일, 34일, 36일, 38일, 40일, 42일, 44일, 46일, 48일, 50일, 52일, 54일, 56일, 58일, 60일, 61일, 62일, 63일, 64일, 65일, 66일, 67일, 68일, 69일, 70일 및/또는 71일을 포함하는 것을 의미한다.
- [0170] 본 발명의 3단계 방법/투약 용법의 보다 바람직한 양태에서, 상기 제1 기간은 3일 내지 10일이고, 상기 제2 기간은 3일 내지 10일이고, 상기 제3 기간은 8일 내지 78일이다.
- [0171] 보다 더 바람직한 양태에서, 상기 제1 기간은 7일이고, 상기 제2 기간은 7일이고, 상기 제3 기간은 14일 또는 42일이다.
- [0172] 본 발명의 3단계 방법/투약 용법의 양태에서, 상기 제3 용량은 상기 제1 및 제2 용량을 초과한다. 상기 제2 및 제3 용량은 바람직하게는 약제학적으로 활성이 있다. 그 중에서도 상기 제2 용량은 제1 용량을 초과한다.
- [0173] 따라서, 본 발명의 3단계 방법/투약 용법의 추가의 양태에서, 상기 제1 용량은 1 내지 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 바람직하게는 5 내지 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 즉 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이다. 5 또는 $10 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량이 특히 바람직하다.
- [0174] 본 발명의 3단계 방법/투약 용법의 추가의 양태에서, 상기 제2 용량은 1 내지 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 바람직하게는 5 내지 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 즉 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이다. $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량이 특히 바람직하다.
- [0175] 본 출원에 사용된 바와 같이, "X 내지 Y 사이"로서 정의된 용량 간격은 "X 내지 Y"로서 정의된 용량 간격과 동등하다. 용량 간격 둘 다는 구체적으로는 상한치 및 하한치를 포함한다. 이는, 예를 들면, 용량 간격 "1 내지 15 사이" 또는 "1 내지 15"가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량을 포함하는

것을 의미한다.

- [0176] 본 발명의 3단계 방법/투약 용법의 추가의 양태에서, 상기 제3 용량은 15 내지 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 보다 바람직하게는 20 내지 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 즉 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 및 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이다. 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량이 특히 바람직하다. 또는, 상기 제3 용량은 15 내지 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 보다 바람직하게는 60 내지 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 즉 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80 및 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이다.
- [0177] 본 발명의 3단계 방법/투약 용법의 바람직한 양태에서, 상기 제1 용량은 1 내지 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이고, 상기 제2 용량은 1 내지 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이고, 상기 제3 용량은 15 내지 60 또는 15 내지 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이다.
- [0178] 특히 바람직하게는, 상기 제1 용량은 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이고, 상기 제2 용량은 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이고, 상기 제3 용량은 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이다. 또는, 상기 제3 용량은 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 일 수 있다.
- [0179] 본 출원에 사용된 바와 같이, "X 내지 Y 사이"로서 정의된 용량 간격은 "X 내지 Y"로서 정의된 용량 간격과 동등하다. 용량 간격 둘 다는 구체적으로는 상한치 및 하한치를 포함한다. 이는, 예를 들면, 용량 간격 "15 내지 60 사이" 또는 "15 내지 60"이 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 및/또는 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량을 포함하는 것을 의미한다. 유사하게는, 이는, 예를 들면, "15 내지 90 사이" 또는 "15 내지 90"이 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 또는 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량을 포함하는 것을 의미한다.
- [0180] 3단계(단계) 방법/투약 용법이 본 출원에 기재된 역효과의 회피에 도움을 주는 본 발명자들에 의해 이루어진 관찰에 비추어, 본 발명은, (a) 제1 용량의 상기 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계, (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계; 및 이어서 (c) 제3 용량의 상기 항체를 제3 기간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 사람 환자에서 악성 CD19 양성 림프구를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0181] 또한, 본 발명은, (a) 제1 용량의 상기 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계, (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계; 및 이어서 (c) 제3 용량의 상기 항체를 제3 기간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 사람 환자에서 악성 CD19 양성 림프구를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0182] 추가로, 본 발명은, (a) 제1 용량의 CD19xCD3 이중특이적 항체를 제1 기간 동안 투여하는 단계, (b) 제2 용량의 상기 항체를 제2 기간 동안 투여하는 단계; 및 이어서 (c) 제3 용량의 상기 항체를 제3 기간 동안 투여하는 단계를 포함하는, CD19xCD3 이중특이적 항체를 사람 환자에게 투여함으로써 매개된 역효과를 완화 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0183] 바람직하게는, 제1, 제2 및 제3 기간은 본 출원의 다른 부분에서 기재된 바와 같다.
- [0184] 당해 용량과 관련하여, 제2 용량은 제1 용량을 초과하고, 제3 용량은 본 출원의 다른 부분에서 기재한 바와 같이 제2 용량을 초과하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 제1 용량은 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이고, 제2 용량은 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이고, 제3 용량은 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 이다. 또는, 제3 용량은 또한 90 또는 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 일 수 있다.
- [0185] 상기 본 출원에서 언급된 바와 같이, 본 발명은 사람 CD3 엡실론 쇠의 에피토프에 결합할 수 있는 제1 결합 도메인 및 사람 CD19에 결합할 수 있는 제2 결합 도메인을 포함하는, CD19xCD3 이중특이적 항체를 사용하는 치료/투약 용법의 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법에 따르는 이중특이적 분자의 예는 국제공개공보 제WO 99/54440호, 제WO 2004/106381호 및 제WO 2008/119565호에 보다 상세히 기재되어 있다. 본 출원에 개시된 모든 특이적 CD19xCD3 이중특이적 항체(이의 변이체, 단편, 등가물 등을 포함함)이 본 발명의 특히 바람직한 CD19xCD3 이중특이적 항체이다.
- [0186] 본 출원에 사용된 바와 같이, "CD19xCD3 이중특이적 항체"(CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체 포함)는 2개의 결합 도메인을 포함하는 단일 폴리펩타이드 쇠를 나타낸다. 이러한 단일쇄 항체는 본 발명의 방법/투약 용법과 관련하여 바람직하다. 각각의 결합 도메인은 항체 중쇄으로부터의 적어도 하나의 가변 영역("VH 또는 H 영

역")을 포함하고, 여기서 제1 결합 도메인의 VH 영역은 CD3 엡실론 분자에 특이적으로 결합하고, 제2 결합 도메인의 VH 영역은 CD19에 특이적으로 결합한다. 2개의 결합 도메인은 짧은 폴리펩타이드 스페이스에 의해 서로 작동적으로 임의로 연결되어 있다. 폴리펩타이드 스페이스의 비제한적 예는 Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G-G-G-G-S) 및 이의 반복체이다. 각각의 결합 도메인은 항체 경쇄의 하나의 가변 도메인("VL 또는 L 영역")을 추가로 포함하고, 여기서 각각의 제1 및 제2 결합 도메인 내의 VH 영역 및 VL 영역은, 예를 들면, 유럽 특허 제623679 B1호에 개시되고 특허청구된 형태의 폴리펩타이드 링커에 의해 서로 연결되어 있지만, 어느 경우에는 제1 결합 도메인의 VH 영역과 VL 영역 및 제2 결합 도메인의 VH 영역과 VL 영역이 서로 쌍을 이루게 하여, 이들은 함께 각각의 제1 및 제2 결합 도메인에 특이적으로 결합할 수 있다. 이러한 CD19CD3 이중특이적 단일쇄 항체는 국제공개 공보 제WO 99/54440호 및 제WO 2004/106381호에 보다 상세히 기재되어 있다.

[0187] 용어 "결합 도메인"은, 본 발명과 관련하여, 소정의 표적 구조물/항원/에피토프에 특이적으로 결합/상호작용하는 폴리펩타이드의 도메인을 특성화한다. 따라서, 결합 도메인은 "항원 상호작용 부위"이다. 용어 "항원 상호작용 부위"는, 본 발명에 따라, 특이적 항원 또는 특이적 항원 그룹, 예를 들면, 상이한 종의 동일한 항원과 특이적으로 상호작용할 수 있는 폴리펩타이드 모티프를 규정한다. 상기 결합/상호작용은 또한 "특이적 인식"을 규정하는 것으로 이해된다. 용어 "특이적으로 인식하는"은, 본 발명에 따라서, 항체 분자가 항원, 예를 들면, 본 출원에 기재된 바와 같은 사람 CD3 항원의 적어도 2개, 바람직하게는 적어도 3개, 보다 바람직하게는 적어도 4개의 아미노산과 특이적으로 상호작용하고/하거나 결합할 수 있음을 의미한다. 이러한 결합은 "록-앤드-키(lock-and-key) 원리"의 특이성에 의해 예시될 수 있다. 따라서, 결합 도메인 및 항원의 아미노산 서열 중의 특이적 모티프는 상기 구조물의 2차 변형의 결과 뿐만 아니라 이들의 1차, 2차 또는 3차 구조물의 결과로서 서로 결합한다. 항원 상호작용 부위와 이의 특이적 항원과의 특이적 상호작용은 또한 항원에 대한 상기 부위의 단순한 결합을 생성할 수도 있다. 더욱이, 결합 도메인/항원-상호작용-부위와 이의 특이적 항원과의 특이적 상호작용은 달리는, 예를 들면, 항원 형태의 변화, 항원의 올리고머화 등의 유도에 기인하여 시그날의 개시로서 발생할 수도 있다. 본 발명과 관련하여 결합 도메인의 바람직한 예는 항체이다. 결합 도메인은 모노클로날 또는 폴리클로날 항체일 수 있거나, 모노클로날 또는 폴리클로날 항체로부터 유도될 수 있다.

[0188] 용어 "항체"는 결합 특이성을 여전히 보유하는 유도체 또는 이의 작용성 단편을 포함한다. 항체의 생산 기술은 당해 기술분야에 공지되어 있고, 문헌[참조: Harlow and Lane "Antibodies, A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988 and Harlow and Lane "Using Antibodies: A Laboratory Manual" Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999]에 기재되어 있다. 용어 "항체"는 또한 상이한 부류(즉, IgA, IgG, IgM, IgD 및 IgE) 및 아부류(예: IgG1, IgG2 등)의 면역글로불린(Ig)을 포함한다.

[0189] 용어 "항체"의 정의는 또한 항체 단편, 특히 Fab 단편 뿐만 아니라 키메라, 단일쇄 및 사람화 항체 등의 양태를 포함한다. 항체 단편 또는 유도체는 추가로 F(ab')₂, Fv, scFv 단편 또는 단일쇄 항체, 단일 가변 도메인 항체, 또는 VH 또는 VL일 수 있고 다른 V 영역 또는 도메인과 독립적으로 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합하는 하나의 가변 도메인만을 포함하는 면역글로불린 단일 가변 도메인을 포함한다[참조: Harlow and Lane (1988) and (1999), 생략]. 이러한 면역글로불린 단일 가변 도메인은 분리된 항체 단일 가변 도메인 폴리펩타이드 뿐만 아니라, 항체 단일 가변 도메인 폴리펩타이드 서열의 단량체를 하나 이상 포함하는 보다 큰 폴리펩타이드를 포함한다.

[0190] 본 출원에 사용된 바와 같이, CD3 엡실론은 T 세포 수용체의 일부로서 나타낸 분자를 지칭하며, 종래 기술에서 통상 기재된 바와 같은 의미를 갖는다. 사람에게 있어서, 이는 개별적으로 또는 독립적으로 조합된 형태로 모든 공지된 CD3 아단위, 예를 들면, CD3 엡실론, CD3 델타, CD3 감마, CD3 제타, CD3 알파 및 CD3 베타를 포함한다. 사람 CD3 엡실론은 GenBank 수탁번호 NM_000733으로 나타낸다.

[0191] 사람 CD19 단백질은 GenBank 수탁번호 AAA69966에 나타나 있다.

[0192] 바람직하게는, 본 발명의 방법/투약 용법에 적용된 이중특이적 항체는 도메인 배열 VL(CD19)-VH(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3)을 갖는다.

[0193] 그러나, 또한 본 발명의 방법은 다른 도메인 배열의 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체, 예를 들면,

[0194] VH(CD19)-VL(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3),

[0195] VL(CD19)-VH(CD19)-VL(CD3)-VH(CD3),

[0196] VH(CD19)-VL(CD19)-VL(CD3)-VH(CD3),

- [0197] VL(CD3)-VH(CD3)-VH(CD19)-VL(CD19),
- [0198] VH(CD3)-VL(CD3)-VH(CD19)-VL(CD19),
- [0199] VL(CD3)-VH(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19), 또는
- [0200] VH(CD3)-VL(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19)로 수행할 수 있을 것으로 상정된다.
- [0201] 본 발명의 방법에 적용된 바람직한 CD19xCD3 이중특이적 항체는
- [0202] (a) 서열번호 11(RYTMH), 보다 바람직하게는 서열번호 11(GYTFTRYTMH)에서 CD3 CDR-H1로서, 서열번호 12(YINPSRGYTNYNQKFKD)에서 CD3 CDR-H2로서 및 서열번호 13(YDDHYCLDY)에서 CD3 CDR-H3으로서 제시된 중쇄의 항-CD3 CDR; 및/또는
- [0203] (b) 서열번호 14(RASSSVSYMN)에서 CD3 CDR-L1로서, 서열번호 15(DTSKVAS)에서 CD3 CDR-L2로서 및 서열번호 16(QQWSSNPLT)에서 CD3 CDR-L3으로서 제시된 경쇄의 항-CD3 CDR; 및/또는
- [0204] (c) 서열번호 17(SYWMN), 바람직하게는 서열번호 17(GYAFSSYWMN)에서 CD19 CDR-H1로서, 서열번호 18(QIWPGDGDTNNGKFKG)에서 CD19 CDR-H2로서 및 서열번호 19(RETTTVGRYYYAMDY)에서 CD19 CDR-H3으로서 제시된 중쇄의 항-CD19 CDR; 및/또는
- [0205] (d) 서열번호 20(KASQSVVDYDGSYLN)에서 CD19 CDR-L1로서, 서열번호 21(DASNLVS)에서 CD19 CDR-L2로서 및 서열번호 22(QQSTEDPWT)에서 CD19 CDR-L3로서 제시된 경쇄의 항-CD19 CDR을 포함한다.
- [0206] 본 발명의 방법에 적용된 CD19xCD3 이중특이적 항체가 중쇄 및 경쇄의 CD3 CDR을 포함하는 것이 보다 바람직하다. 보다 더 바람직하게는, 본 발명의 방법에 적용된 CD19xCD3 이중특이적 항체는 중쇄 및 경쇄의 CD19 CDR 뿐만 아니라 중쇄 및 경쇄의 CD3 CDR을 포함한다.
- [0207] 본 출원에서 지칭되는 CDR은 Kabat 넘버링 시스템에 따른다. Kabat 넘버링 도식은 일정한 방식으로 항체 중의 잔기를 넘버링하는 광범위하게 채택된 기준이다[참조: Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991].
- [0208] 또는, 본 발명의 방법에 적용된 CD19xCD3 이중특이적 항체는
- [0209] (a) 서열번호 3에 제시된 CD19 가변 중쇄(뉴클레오티드 서열은 서열번호 4에 제시되어 있다); 및/또는
- [0210] (b) 서열번호 5에 제시된 CD19 가변 경쇄(뉴클레오티드 서열은 서열번호 6에 제시되어 있다); 및/또는
- [0211] (c) 서열번호 7에 제시된 CD3 가변 중쇄(뉴클레오티드 서열은 서열번호 8에 제시되어 있다); 및/또는
- [0212] (d) 서열번호 9에 제시된 CD3 가변 경쇄(뉴클레오티드 서열은 서열번호 10에 제시되어 있다)를 포함한다.
- [0213] 보다 바람직하게는, 본 발명의 방법에 적용된 CD19xCD3 이중특이적 항체는 CD19 가변 중쇄 및 경쇄 및/또는 CD3 가변 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 보다 더 바람직하게는, 본 발명의 방법에 적용된 CD19xCD3 이중특이적 항체는 CD3 가변 중쇄 및 경쇄 뿐만 아니라 CD19 가변 중쇄 및 경쇄를 포함한다.
- [0214] 또 달리, 상기 이중특이적 단일쇄 항체는
- [0215] (a) 서열번호 1에 도시된 아미노산 서열;
- [0216] (b) 서열번호 2에 도시된 바와 같은 핵산에 의해 코딩된 아미노산 서열;
- [0217] (c) 상기 (b)의 핵산 서열과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 동일성을 갖는 핵산 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열(여기서, 상기 아미노산 서열은 CD3 및 CD19에 특이적으로 결합할 수 있다); 및
- [0218] (d) 상기 (b)의 뉴클레오티드 서열에 대한 유전자 코드에 기인하여 변성된 핵산 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, 아미노산 서열은 CD3 및 CD19에 특이적으로 결합할 수 있는 것이 또한 바람직하다.
- [0219] 서열 동일성은 전체 아미노산 서열에 걸쳐 결정되는 것으로 이해되어야 한다. 서열 정렬을 위해, 예를 들면, 프로그램 Gap 또는 BestFit를 사용할 수 있고[참조: Needleman and Wunsch J. Mol. Biol. 48 (1970), 443-453; Smith and Waterman, Adv. Appl. Math 2 (1981), 482-489], 이는 GCG 소프트웨어 패키지에 함유되어 있다[참조: Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wisconsin, USA 53711 (1991)]. 예를 들

면, 본 출원에 기재된 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체(바람직하게는 MT110)의 아미노산 서열과의 서열 동일성이 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%인 아미노산 서열을 결정하고 동정하는 것은 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 통상적인 방법이다. 예를 들면, 크릭 우블(Crick's Wobble) 가설에 따라, 안티-코돈 상의 5' 염기는 다른 2개의 염기와 공간적으로 제한된 것과 상이하고, 따라서 비표준 염기 쌍을 가질 것이다. 달리 말하면, 코돈 삼염기 중의 제3 위치는 당해 제3 위치에서 상이한 2개의 삼염기가 동일한 아미노산 잔기를 코딩할 수 있도록 달라질 수 있다. 상기 가설은 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 공지되어 있다[참조: http://en.wikipedia.org/wiki/Wobble_Hypothesis; Crick, J Mol Biol 19 (1966): 548-55]. 추가로, 예를 들면, 본 출원에 기재된 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체의 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열과의 서열 동일성이 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%인 아미노산 서열의 세포독성 활성을 측정하는 것은 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 통상적인 절차이다. 예를 들면, CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체, 또는 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체와의 서열 동일성이 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%인 항체 작제물의 세포독성 활성은, 예를 들면, 국제공개공보 제W099/54440호에 설명된 방법에 의해 측정할 수 있다.

- [0220] 특히 바람직하게는, 상기 CD19xCD3 이중특이적 단일쇄 항체는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0221] 국제공개공보 제W0 2004/106381호 및 제W0 2008/119565호에 기재된 이들 CD19xCD3 이중특이적 항체 뿐만 아니라 국제공개공보 제W0 99/54440호에 기재된 CD19xCD3 이중특이적 항체 MT103이 특히 바람직하다.
- [0222] 본 발명은 추가로,
- [0223] (i) CD19xCD3 이중특이적 항체를 사람 환자에게 투여하거나,
- [0224] (ii) 악성 CD19 양성 림프구를 사람 환자에서 치료하거나,
- [0225] (iii) CD19xCD3 이중특이적 항체를 사람 환자에게 투여함으로써 매개된 역효과를 완화 또는 예방하기 위한 CD19xCD3 이중특이적 항체에 관한 것이며, 여기서, 상기 항체는 본 출원 청구항 중의 어느 한 항에 정의된 투약 용법에 따라 투여된다.
- [0226] 또한, 본 발명은
- [0227] (i) CD19xCD3 이중특이적 항체를 사람 환자에게 투여하거나,
- [0228] (ii) 악성 CD19 양성 림프구를 사람 환자에서 치료하거나,
- [0229] (iii) CD19xCD3 이중특이적 항체를 사람 환자에게 투여함으로써 매개된 역효과를 완화 또는 예방하기 위한 CD19xCD3 이중특이적 항체에 관한 것이며, 여기서, 상기 항체는 본 출원 청구항 중의 어느 한 항에 정의된 방법에 따라 투여된다.
- [0230] 추가의 양태에서, 본 발명은 본 출원 청구항 중의 어느 한 항에 정의된 방법에서 사용되는 약제학적 조성물을 제조하기 위한 CD19xCD3 이중특이적 항체의 용도에 관한 것이다.
- [0231] 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적 담체를 임의로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적 담체의 예는 당해 기술분야에 공지되어 있고, 인산염 완충된 식염수, 멸균액 등을 포함한다. 정맥내 운반체는 유체 및 영양 보충제, 전해질 보충제(예: 링거 텍스트로즈에 기반한 것들) 등을 포함한다. 보존제 및 기타 첨가제, 예를 들면, 항균제, 항산화제, 킬레이트제 및 불활성 기체 등이 또한 존재할 수 있다. 추가로, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 출원의 다른 부분에서 설명된 바와 같은 화학치료제 등의 추가 제제를 포함할 수 있다.
- [0232] 추가의 양태에서, 본 발명은 본 출원에 정의된 바와 같은 제1 용량 및 제2 용량을 포함하는 (약제학적) 키트 또는 약제학적 패키지에 관한 것이다.
- [0233] 또 다른 양태에서, 본 발명은 3단계 투약 용법/방법과 관련하여 정의된 바와 같은 제3 용량 뿐만 아니라 본 출원에 정의된 바와 같은 제1 용량 및 제2 용량을 포함하는 (약제학적) 키트 또는 약제학적 패키지에 관한 것이다.
- [0234] 추가의 양태에서, (약제학적) 키트 또는 약제학적 패키지는 3단계 투약 용법/방법과 관련하여 본 출원에 정의된 바와 같은 모든 3개 용량, 즉 제1, 제2 및 제3 용량을 포함한다.
- [0235] 상기 제1, 제2 및 제3 용량은 하나의 밀봉된 약제학적 패키지 또는 키트에 함께 팩키징된다. "제1 용량", "제2 용량" 및 "제3 용량"은 소정 기간(제1 또는 제2 기간) 동안 사용될 수 있는 각 수의 단일 용량과 관련하여 본

출원에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 이는, 예를 들면, 본 발명의 약제학적 패키지 또는 키트에 포함되는 "제1 용량" 또는 "제2 용량"이, 예를 들면, 분리된 7개의 1일 용량을 포함하는 것을 의미한다. 팩키징된 1일 용량의 수는 의도된 기간(상기 기간이 X일인 경우의 X개 1일 용량, 기간이 Y일인 경우의 Y개 1일 용량 등)을 반영한다. 이들 양태에서, (약제학적) 키트 또는 약제학적 패키지는 분리된 용기에 단일 패키지로 1일 용량을 포함한다.

[0236] 달리는, 의도된 제1 용량 및/또는 제2 용량 및/또는 제3 용량은 각 수의 1일 용량으로 분리되지 않고, 전체로서 또는 부분적으로 하나의 단일 용기(예: 주입 백)에 함유되며, 이는 제1 및/또는 제2 기간 동안 부분적으로(예: 1 내지 3일 동안) 또는 전체로서(즉, 제1 또는 제2 기간 동안) 필요 용량을 포함한다. 이는 하나의 단일 용기가, 예를 들면, 제1 기간 동안 사용되어야 하는 "제1 용량"에 대한 7개의 1일 용량을 포함하는 것을 의미한다.

[0237] 본 발명의 (약제학적) 키트 또는 약제학적 패키지는 또한 각 기간 동안 필요한 보다 많거나 적은 1일 용량(분리되거나 분리되지 않음)을 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 달리는, (약제학적) 키트 또는 약제학적 패키지는 본 출원에 정의된 제1 및 제2 기간 동안 요구된 수의 1일 용량(분리되거나 분리되지 않음), 즉 하나의 단일 패키지 중의 "제1 용량", "제2 용량" 및 "제3 용량"을 함유하도록 제조된다. 이러한 패키지는 이상적으로는 환자의 하나의 완전한 처리(제1 및 제2 기간 포함)에 충분하다. 본 발명의 키트 및 패키지의 일부는 바이알 또는 병에 또는 용기 또는 다중용기 장치와 조합하여 개별적으로 팩키징할 수 있다. 키트의 제조업자는 바람직하게는 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 표준 공정에 따른다.

[0238] 추가로, 본 발명은 본 출원에 기재된 바와 같은 약제학적 패키지 또는 키트 및 본 출원 발명의 방법에 따른 이의 순차적 사용에 대한 서면 지침에 관한 것이다. 상기 약제학적 패키지 또는 키트는 당해 내용물이 사람 환자에서 림프종 또는 백혈병에 존재하는 악성 CD19 양성 림프구의 치료에 사용될 수 있거나, CD19xCD3 이중특이적 항체를 사람 환자에게 투여함으로써 매개된 역효과의 완화 또는 예방에 사용될 수 있음을 나타내는 라벨 또는 인쇄를 추가로 포함할 수 있다.

[0239] 또한, 본 발명의 약제학적 패키지 또는 키트는 환자에게 제1 및/또는 제2 용량 및/또는 제3 용량을 투여하는 수단 및/또는 완충제, 바이알, 테플론 백 또는 치료제의 주입에 통상 사용되는 주입 백을 추가로 포함하는 것으로 상정된다. "수단"은 시린지, 피하 주사 니들, 캐놀라, 카테터, 정맥내 투여용 주입 백, 정맥내 운반체, 바이알, 완충제, 안정화제, 본 발명의 각 용량 및 주입액의 제조에 있어서 숙련가를 보조하는 서면 지침으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 제품(들)을 포함한다.

[0240] 또한, 본 발명의 약제학적 패키지 또는 키트는 화학치료제를 추가로 포함하는 것으로 상정된다.

[0241] 추가의 양태에서, 본 발명은 본 출원 청구항 중의 어느 하나의 방법에 따른 투약 용법의 투여에 적합(투여용으로 제조됨)하도록 상기 제1 및/또는 상기 제2 용량이 정렬되어 있는 약제학적 패키지 또는 키트를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0242] 실시예

[0243] 하기 실시예는 본 발명을 설명한다. 이들 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 당해 실시예는 설명을 위해 포함되며, 본 발명은 특허청구범위에 의해서만 한정된다.

[0245] 실시예 1

[0246] CD19xCD3 BiTE 항체 블리나투모맵으로 치료한 비호르킨 림프종 환자의 서브세트에서 가역적 신경 이상 반응에 대한 예상 인자의 동정

[0247] 블리나투모맵(Blinatumomab)은 재발된 비호르킨 림프종(NHL) 및 B-전구체 급성 림프구성 백혈병(ALL)을 갖는 환자에서 단일 약제로서 고속 및 반응 기간을 나타내는 이중특이적 T 세포 유도인자(BiTE^R)의 CD19/CD3-이중특이적 항체 작제물이다. 블리나투모맵은 정신착란, 언어 장애 또는 소뇌 증후군과 같이 처리 제1일 동안 신경 이상 반응(AE)을 나타내는 환자의 서브세트를 제외하고는 양호한 안전성 프로파일을 갖는다. 따라서, 모든 관련 신경 AE(48명 환자 중의 11명)은 일시적이고, 충분히 가역적이며, 주입 중단후 3 내지 72시간 이내에 후유증 없이 해결되었다. 어떤 경우에도, 병리학적 발견은 두개골 자기 공명 영상으로 관찰되었다. 치료 중단에도 불구하고, 신경 AE를 갖는 4명의 환자는 목적하는 림프종 경감이 달성되었다. 주입 중단후 수시간내에 수집한 뇌척수액(CSF)의 분석은 다수의 발병된 환자에서 검출가능한 수준의 블리나투모맵을 나타낸 반면, 신경 징후가 없는 1명의 환자에서는 주입 동안 CSF에서 어떠한 블리나투모맵도 검출할 수 없었다. 더욱이, CSF에서 알부민 및 T

림프구의 증가된 수준은 가능한 주요 반응으로서 혈액 뇌 장벽(BBB)의 장애를 뒷받침한다. 안지오펜에틴-2 및 S100β에 대한 환자 혈청 샘플의 분석은 내피 스트레스 및 BBB 통합 마커의 수준이 각각 신경 AE와 관련되는지를 조사하기 위해 진행되고 있다. 39 NHL 환자의 회귀 분석에서, 말초혈에서 1:10 이하의 기준선 B 세포 대 T 세포(B:T) 비는 신경 AE의 후속 발생에 대한 유일한 예상 인자로서 확인되었다. 이어서, 예상 값은 8명의 추가 환자에서 추후에 확인되었다. 그 중에서도 매우 낮은 B:T 비에도 불구하고, ALL 환자는 신경 AE를 거의 나타내지 않았으며, 이는 뇌에서 이전 수막강내 화학치료 고갈 표적 세포와 관련될 수 있다. 말초 B 세포의 신경보호 효과에 대한 잠재적 메카니즘은 조사되고 있다. 결론적으로, 본 발명자들은 블리나투모맵 치료의 개시후 신경 AE의 발생 위험이 있는 환자를 추후 확인하기 위한 단순한 측정법을 확인했다. 경감 측정은 불연속 치료를 피하기 위해 이들 고위험 환자에서 현재 시험되고 있다.

- [0249] 실시예 2
- [0250] CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료한 환자에서 관찰(1)의 개요
- [0251] 관찰(1)의 개요
- [0252] 초기 CNS 반응의 공통 특징
- [0253] ● 제1 증상은 MT103 주입 개시후 12 내지 48시간에서 나타난다: 흥분, 언어 장애, 종종 떨림, 운동실조
- [0254] ● 주입 중단을 유도하는 보다 심각한 증상은 24 내지 72시간 후에 나타난다: 정신착란, 방향감각상실, 운동실조, 실어증, 발작
- [0255] ● MT103 주입의 중단 후, CNS 증상의 완전한 해소가 1 내지 3일 이내에 관찰되었다; 일반적으로 후유증 부재.
- [0256] ● 대부분의 CNS 반응은 폴리클로날 T 세포의 조기 활성화 및 재발 상으로 들어간다.
- [0257] 느린 개시를 갖는 CNS 반응의 특징
- [0258] ● 소뇌 증후군으로 편향됨
- [0259] ● 치료 동안 다양한 시점에서, 치료 개시 시점 또는 단계 증가 시점에서 빈번히 발생함
- [0260] ● 떨림, 약간의 언어 장애, 약간의 쓰기 장애, 수일 동안 지속될 수 있음.
- [0261] 기타 CNS 반응
- [0262] ● 기타 CNS 반응에 대한 입증된 관련성 없이 관찰된 추가의 증상: 두통, 고열, 오심.
- [0263] CNS 반응의 MT103 용량 반응 관련성
- [0264] ● CNS 반응의 용량 반응 관련성이 입증된다; 한계는 5 및 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 의 용량 수준에 존재한다.
- [0266] 실시예 3
- [0267] CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료한 환자에서 관찰(2)의 개요
- [0268] 관찰(2)의 개요
- [0269] CNS 반응은 예상가능한 것처럼 보인다.
- [0270] ● 낮은 B:T 세포 비(또는 낮은 B 세포 계수)를 갖는 CNS 반응의 상호관련
- [0271] ● 1:10 미만의 B:T 비는 CNS 반응의 발달에 대한 명백한 한계로서 확인되었다.
- [0272] ● 어떠한 생화학적 또는 임상적 파라미터도 CNS 반응과 상호관련되지 않는 것 같다.
- [0273] 병리학적 발견이 없는 CNS 반응을 주로 갖는 환자의 두개골 MRI
- [0274] CSF 분석은 BBB 및 신경염증 반응의 개시를 시사한다.
- [0275] ● 대부분의 발병된 환자에서 발견된 검출가능한 수준의 MT103 및 증가된 수준의 단백질 및 혈청 알부민은 혈액 뇌 장벽(BBB)의 일시적인 붕괴를 시사한다.
- [0276] ● 어떠한 MT103도 CNS 반응이 없는 1명의 환자의 CSF에서 발견되지 않았다.
- [0277] ● CSF 분석은 또한, 신경염증 과정을 나타내는 단핵세포 및 T 림프구의 계수가 증가된 일부 발병된 환자에서

나타난다.

[0278] ● CNS 반응은 BBB의 단계적 해소를 반영할 수 있는가(홍분 > 정신착란 > 실어증, 운동실조 > 발작)?

[0279] CNS 반응의 빈도는 질환 및/또는 종양 부하와 관련될 수 있다.

[0280] ● 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 에서, 3/8 NHL 환자(37%) 및 1/11 ALL "고위험" 환자 중의 단지 1명(9%)은 CNS 반응을 나타냈다.

[0281] ● B-ALL 환자는 통상적으로 수막강내 화학치료를 받아(및 정맥내 고용량 메토포렉세이트) CNS에서 종양 세포 부하를 감소시키는 것 같다("잠복 뇌막염 신생물").

[0283] 실시예 4

환자 #	신경학적 평가	질환	B:T 세포 비	성별, 연령	제 1 또는 추가 치료	용량 ($\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$)	개시 후 치료 중단	완전 해소, 시간	최적 반응
105-005	정신착란, 의사소통 장애	FL	1:23.9	여, 65	제 1	15	15 h	네, 24 h	SD
102-004	유기 뇌 증후군	MCL	1:757	남, 75	제 1	15	50 h	네, 34 h	n.d.
102-006	일반적 발작 (산과다증)	MZL	1:1740	남, 59	제 1	30	48 h	네, 48 h	n.d.
109-011	소뇌 증후군	MCL	1:9.2	남, 73	재시작	60	48 h	네, 24 h	PR (제 1)
109-012	뇌병증	MCL	1:19520	남, 55	추가	60	24 h	네, 24 h	CR (제 1)
102-007	발작, 실어증	FL	1:197	남, 61	제 1	90	48 h	네, 48 h	?PR?
109-023	뇌병증	MCL	1:368	남, 60	제 1	60	17 h	네, 56 h	n.d.
109-025	언어 장애	MCL	1:873	남, 58	제 1	15	41 h	네, 48 h	n.d.
108-004	안면 및 팔 마비	FL	0:431	남, 66	제 1	60	624 h	네, 3 h	PR
109-261	방향감각상실, 언어 장애	MCL	1:20	남, 42	추가	60	30 h	네, 72 h	PR (제 1 사이클)

[0284]

[0286] 실시예 5

[0287] 임상 시험에서 CD19xCD3 이중특이적 항체로 치료한 환자의 CNS 반응의 용량 의존성

[0288] NHL 시험 진행시에 CNS 반응의 용량 의존성

[0289] 낮은 B:T 세포 비(<1:10)를 갖는 것으로 정의된 "고위험" 환자

[0290] 용량 그룹으로 분류하기 위해 고려된 초기 용량

용량	전체	고위험	저위험
≤5	0/14 (0%)	0/4+ (0%)	0/10 (0%)
15	3/16 (19%)	3/8+ (38%)	0/8 (0%)
30	1/6 (17%)	1/1 (100%)	0/5 (0%)
60	5/13 (38%)	4/5 (80%)	1*/8 (13%)
90	2/3 (66%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)
전체	11/52^s (21%)	9/19 (47%)	2/33 (6%)

[0291]

[0293] § >48 환자는 개개 환자의 추가 치료 및 재개시에 기인한다("고위험"의 전환 발생)

[0294] * 제1 치료 사이클 후에 경계선 B:T 비에 도달함

[0295] + 단계식 용량 증가를 갖는 환자 포함

[0297] 실시예 6

[0298] 7일 동안 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 및 21일 동안 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 를 받은, 잠재적 역효과의 위험이 증가된 환자는 어떠한 역효과(신

경 반응)도 나타내지 않았다.

- [0299] 환자 108-003
- [0300] ● 여성, 66세
- [0301] ● FL 등급 2, IVB(FD: 09/2006)
- [0302] ● 관련 의학적 이력: 빈혈증, 혈소판 감소증(전처리 2× 제발린 및 FL에 의한 골수 여과) gGT 및 AP의 상승, 벤조디아제핀의 남용, 척추염 및 농양을 갖는 2. 포도상구균 패혈증 후의 상태
- [0303] ● 선행 림프종 치료:
- [0304] - 6 × R-CHOP 14, 8 × R 09/2006 - 02/2007
- [0305] - R 모노 05/07
- [0306] - 1. 제발린 11/07
- [0307] - 2. 제발린 01/08
- [0308] 환자 108-103
- [0309] ● 초기 B:T 세포 비(1:10, 5)에 따라 고위험(코호트 15/60)
- [0310] ● 2009년 1월 5일 치료 개시(15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{시간}$)
- [0311] ● 열, 2일 동안 두통 - 경구 파라세타몰 및 노발긴에 의해 용이하게 처리됨
- [0312] ● 1월 12일 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{시간}$ 으로 용량 증가
- [0313] ● 다시 고열, 두통 - 경구 파라세타몰 및 노발긴에 의해 처리됨
- [0314] ● 신경 반응 부재
- [0315] ● 양호한 내성의 용량 "단계"
- [0316] ● 골수 기능의 개선이 의심됨
- [0318] 실시예 7
- [0319] 7일 동안 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 및 21일 동안 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 를 제공한, 잠재적 역효과의 위험이 증가된 환자는 약간의 역효과(신경 반응)를 나타냈다.
- [0320] ● MCL, 남성 42세
- [0321] ● B:T 1:12
- [0322] ● 5 $\text{micg}/\text{m}^2/\text{d}$ 로 2009년 1월 19일에 치료 개시
- [0323] ● 1일: 열 및 오한, 두통, 추가 문제 부재
- [0324] ● 단계: 1월 26일: 6시간 고열후 강력한 두통
- [0325] ● 2009년 1월 27일: 피로, 오심, 구토, 병리학적 발견 없는 내시경, 170/분 이하의 박동수를 갖는 절대성 부정맥 → 칼륨 및 디지톡신의 치환후 1일 이내에 해소
- [0326] ● 수행된 두개골 CT 스캔 및 CSF, CT: 병리학적 발견 부재
- [0327] ● CSF: 약간 상승된 단백질 55 mg/dL, 세포: 23 켈렌/micL, 주로 단핵구 세포 및 일부 활성화된 림프구
- [0328] ● 2009년 1월 27일 오후: 약간의 떨림, 운동불능, "느린 정신 상태", 저녁: 약간의 언어 장애(소뇌 증후군), 약간의 증상 진행에 기인하여 2009년 1월 29일 다음 2일 동안 약간의 개선, 텍사메타손의 제공 결정
- [0329] ● 증상의 느린 개선, 2009년 3월 31일 완전 해소
- [0330] ● 추가의 치료 과정 동안: 기타 연주의 재현 곤란

- [0331] ● 치료 4주 후: -37%
- [0332] ● 치료 8주 후: PR/CRu
- [0334] 실시예 8
- [0335] 본 발명에 따르는 치료 용법을 제공한, 잠재적 역효과 위험이 증가된 환자
- [0336] 환자 108-105
- [0337] ● 남성, 71세, FL IIIB
- [0338] ● B:T 세포 비: 57:1363(낮음, 1:23.9)
- [0339] ● 1차 진단: 1997년
- [0340] ● 복수 사전 치료: 12×리투시맵(mono), 6×리투시맵-벤다무스틴, 6× R-CHOP, 자가조직 SCT
- [0341] ● 블리나투모맵 개시일: 2009년 8월 17일
- [0342] ● 치료 기간: 8주
- [0343] ● 양호한 내성(SAE 부재)
- [0344] ● 신경 이상반응 부재
- [0345] ● 8주 CT 스캔: -65% = 림프종의 부분적 경감
- [0347] 실시예 9
- [0348] 본 발명에 따르는 치료 용법을 받은, 잠재적 역효과 위험이 증가된 추가의 환자
- [0349] 환자 109-031
- [0350] ● 남성, 60세, 소포 림프종 IVAE
- [0351] ● B:T 세포 비: 0:429(낮음)
- [0352] ● 1차 진단: 05/09
- [0353] ● 사전 처리: 예비-상 w. 빈크리스틴/데코르탄, 6× R-CHOP
- [0354] ● 블리나투모맵 처리 개시: 2009년 11월 30일
- [0355] ● 처리 기간: 8주
- [0356] ● 양호한 내성(단계에서 흉조 증상 - 스테로이드에 대한 반응)
- [0357] ● 신경 이상반응 부재
- [0358] ● 림프종 - 8주후 56%(림프종의 부분적 경감)

서열 목록

- <110> Amgen Research (Munich) GmbH
- <120> Dosage regimen for administering a CD19xCD3 bispecific antibody
- <130> IPA120228-DE-D1
- <150> US 61/255,290
- <151> 2009-10-27
- <150> EP 09174104.1
- <151> 2009-10-27
- <160> 22

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD19xCD3 bispecific single chain antibody

<400> 1

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

 85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val

 115 120 125

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

 130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

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

Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
 450 455 460

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 465 470 475 480

Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
 485 490 495

Leu Lys

<210> 2

<211> 1494

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD19xCD3 bispecific single chain antibody

<400> 2

gatataccagc tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
 atctcctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggg atagtattt gaactgttac 120

 caacagattc caggacagcc acccaaacct ctcactatg atgcatcaa tctagtttct 180
 gggatccac ccaggttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300
 acgttcgggt gagggaccaa gctcgagatc aaaggtggg gtggttctgg cggcggcggc 360
 tccggtggg gtggttctca ggtgcagctg cagcagctg gggctgagct ggtgaggcct 420
 gggtcctcag tgaagattc ctgcaaggct tctggctatg cattcagtag ctactggatg 480
 aactgggtga agcagaggcc tggacagggt cttgagtgga ttggacagat ttggcctgga 540

 gatggtgata ctaactaca tggaaagttc aagggtaaag ccactctgac tgcagacgaa 600
 tcctccagca cagcctacat gcaactcagc agcctagcat ctgaggactc tgcggtctat 660
 ttctgtgcaa gacgggagac tacgacggta ggccgttatt actatgctat ggactactgg 720
 ggccaagggc ccacggtcac cgtctcctcc ggaggtggg gatccgatat caaactgcag 780
 cagtcagggg ctgaactggc aagacctggg gcctcagtga agatgtcctg caagacttct 840
 ggctacacct ttactaggtc cacgatgcac tgggtaaac agaggcctgg acagggtctg 900
 gaatggattg gatacattaa tcctagccgt ggttatacta attacaatca gaagttcaag 960

 gacaaggcca cattgactac agacaaatcc tccagcacag cctacatgca actgagcagc 1020

ctgacatctg aggactctgc agtctattac tgtgcaagat attatgatga tcattactgc 1080
 cttgactact gggccaagg caccactctc acagtctcct cagtcgaagg tggaagtgga 1140
 ggttctggtg gaagtggagg ttcaggtgga gtcgacgaca ttcagctgac ccagtctcca 1200
 gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag gtcacatga cctgcagagc cagttcaagt 1260
 gtaagttaca tgaactggtta ccagcagaag tcaggcacct ccccaaaaag atggatttat 1320
 gacacatcca aagtggcttc tggagtccct tatcgcttca gtggcagtggt gctctgggacc 1380

tcatactctc tcacaatcag cagcatggag gctgaagatg ctgccactta ttactgcca 1440
 cagtggagta gtaaccgcct caggttcggt gctgggacca agctggagct gaaa 1494

<210> 3

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH anti CD19

<400> 3

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 4

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH anti CD19

<400> 4

caggtgcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60
 tcttgcgaagg cttctggcta tgcattcagt agctactgga tgaactgggt gaagcagagg 120
 cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttggcctg gagatggtga tactaactac 180

aatggaaagt tcaagggtaa agccactctg actgcagacg aatcctccag cacagcctac 240
 atgcaactca gcagcctagc atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagacgggag 300
 actacgacgg taggccgta ttactatgct atggactact ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct cc 372

<210> 5

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL anti CD19

<400> 5

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

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

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 6

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL anti CD19

<400> 6

gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggcca gagggccacc 60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac 120

caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 180
gggatccac ccaggttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300
acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaa 333

<210> 7

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH anti CD3

<400> 7

Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH anti CD3

<400> 8

gatatcaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcttgcgaaga ctcttggeta cacctttact aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gccgtgggta tactaattac 180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatctccag cacagcctac 240

atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat 300

gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctca 357

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL anti CD3

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 10

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL anti CD3

<400> 10

gacattcagc tgaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gagccagttc aagtgttaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctcccca aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcatac tctctcacia tcagcagcat ggaggtgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cgggtctggg 300

accaagctgg agctgaaa 318

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD3 CDR-H1

<400> 11

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His

1 5 10

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD3 CDR-H2

<400> 12

Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD3 CDR-H3

<400> 13

Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD3 CDR-L1

<400> 14

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn

1 5 10

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD3 CDR-L2

<400> 15

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD3 CDR-L3

<400> 16

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

1 5

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD19 CDR-H1

<400> 17

Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn

1 5 10

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD19 CDR-H2

<400> 18

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

1 5 10 15

Gly

<210> 19

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD19 CDR-H3

<400> 19

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD19 CDR-L1

<400> 20

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

1 5 10 15

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD19 CDR-L2

<400> 21

Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> CD19 CDR-L3

<400> 22

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr

1 5