



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0079293
(43) 공개일자 2020년07월02일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 39/395</i> (2006.01) <i>A61K 31/454</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/573</i> (2006.01) <i>A61K 31/69</i> (2006.01)
 <i>A61K 38/07</i> (2006.01) <i>A61K 39/00</i> (2006.01)
 <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)
 <i>C07K 16/28</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 39/3955</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/454</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7015362
 (22) 출원일자(국제) 2018년10월31일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2020년05월28일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2018/058561
 (87) 국제공개번호 WO 2019/089832
 국제공개일자 2019년05월09일
 (30) 우선권주장
 62/579,234 2017년10월31일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 얀센 바이오테크 인코포레이티드
 미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
 800/850</p> <p>(72) 발명자
 아마디, 타함탄
 미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
 800/850
 치유, 크리스토퍼
 미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
 800/850
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인한성</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 72 항

(54) 발명의 명칭 **고위험 다발성 골수종을 치료하는 방법**

(57) 요약

고위험 다발성 골수종을 갖는 대상을 치료하는 방법, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 음성 최소 잔류 질환 상태(negative minimal residual disease status)를 달성하는 방법, 및 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 예측하거나 위험을 감소시키는 방법이 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/573 (2013.01)

A61K 31/69 (2013.01)

A61K 38/07 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2896 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

치, 밍

미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
800/850

사서, 에이미

미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
800/850

슈터, 요르단

미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
800/850

명세서

청구범위

청구항 1

음성 최소 잔류 질환 상태(negative minimal residual disease status)를 달성하기에 충분한 시간 동안 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 음성 최소 잔류 질환 상태를 달성하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메타손인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 비-코르티코스테로이드 화학요법제가 글루탐산 유도체 또는 프로테아좀 억제제인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 글루탐산 유도체가 레날리도미드인 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 프로테아좀 억제제가 보르테조미드인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서,

- 항-CD38 항체는 28-일 사이클로 사이클 1 및 2 동안 1 일, 8 일, 15 일, 및 22 일에 주당 1회, 28-일 사이클로 사이클 3 내지 6 동안 1 일 및 15 일에 매 2주마다 1회, 그리고 그 후로는 매 4 주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되고;
- 레날리도미드는 28-일 사이클로 1 일 내지 21 일에 약 10 mg 내지 약 25 mg의 용량으로 경구 투여되며;
- 텍사메타손은 매주 약 20 mg 내지 약 40 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 8

제6항에 있어서,

- 항-CD38 항체는 21-일 사이클로 사이클 1 내지 3 동안 1 일, 8 일, 및 15 일에 주당 1회, 21-일 사이클로 사이클 4 내지 8 동안 1 일에 매 3주마다 1회, 그리고 그 후로는 매 4 주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되고;
- 보르테조미드는 21-일 사이클로 사이클 1 내지 8 동안 1 일, 4 일, 8 일, 및 11 일에 약 1.3 mg/m²의 용량으로 피하(SC) 투여되며;
- 텍사메타손은 매주 약 20 mg 내지 약 40 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 텍사메타손이 사이클당 160 mg의 총 용량에 대해 1 일, 2 일, 4 일, 5 일, 8 일, 9 일, 11 일, 및 12 일에 20 mg으로 IV 또는 PO 투여되는 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 텍사메타손이 사이클당 160 mg의 총 용량에 대해 1 일, 2 일, 4 일, 5 일, 8 일, 9 일, 11 일, 및 12 일에 20 mg으로 IV 또는 PO 투여되는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 갖는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 고위험 다발성 골수종을 갖는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 고위험 다발성 골수종을 갖는 대상이 하기를 포함하는 하나 이상의 염색체 이상을 갖는 방법:

- a) t(4;14)(p16;q32);
- b) t(14;16)(q32;q23);
- c) del17p;
- d) t(4;14)(p16;q32) 및 t(14;16)(q32;q23);
- e) t(4;14)(p16;q32) 및 del17p;
- f) t(14;16)(q32;q23) 및 del17p; 또는
- g) t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), 및 del17p.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 음성 최소 잔류 질환 상태가 0.01%, 0.001%, 0.0001%, 또는 이들의 조합의 감도에서 결정되는 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 2를 포함하는 인간 CD38의 영역 및 서열 번호 3을 포함하는 인간 CD38의 영역에 결합하는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체가

- a) 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- b) 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- c) 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- d) 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 중쇄 CDR1,

중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 항-CD38 항체가

- a) 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- b) 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- c) 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- d) 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 방법.

청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, 코르티코스테로이드가 덱사메타손 또는 프레드니손인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 음성 최소 잔류 질환이 대상으로부터의 골수 흡인물 샘플에서 골수 중 세포의 양을 평가함으로써 검출되는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 무진행 생존 사건을 또한 감소시키는 방법.

청구항 23

제4항에 있어서, 글루탐산 유도체가 레날리도미드, 탈리도미드, 또는 포말리도미드인 방법.

청구항 24

제4항에 있어서, 프로테아좀 억제제가 보르테조미, 카르필조미, 또는 익사조미인 방법.

청구항 25

고위험 다발성 골수종을 치료하기에 충분한 시간 동안 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 고위험 다발성 골수종을 갖는 대상을 치료하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 코르티코스테로이드가 덱사메타손인 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 비-코르티코스테로이드 화학요법제가 글루탐산 유도체 또는 프로테아좀 억제제인 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 글루탐산 유도체가 레날리도미드인 방법.

청구항 30

제28항에 있어서, 프로테아좀 억제제가 보르테조미딘 방법.

청구항 31

제29항에 있어서,

- a) 항-CD38 항체는 28-일 사이클로 사이클 1 및 2 동안 1 일, 8 일, 15 일, 및 22 일에 주당 1회, 28-일 사이클로 사이클 3 내지 6 동안 1 일 및 15 일에 매 2주마다 1회, 그리고 그 후로는 매 4 주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되고;
- b) 레날리도미드는 28-일 사이클로 1 일 내지 21 일에 약 10 mg 내지 약 25 mg의 용량으로 경구 투여되며;
- c) 텍사메타손은 매주 약 20 mg 내지 약 40 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 32

제30항에 있어서,

- a) 항-CD38 항체는 21-일 사이클로 사이클 1 내지 3 동안 1 일, 8 일, 및 15 일에 주당 1회, 21-일 사이클로 사이클 4 내지 8 동안 1 일에 매 3주마다 1회, 그리고 그 후로는 매 4 주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되고;
- b) 보르테조미딘은 21-일 사이클로 사이클 1 내지 8 동안 1 일, 4 일, 8 일, 및 11 일에 약 1.3 mg/m^2 의 용량으로 피하(SC) 투여되며;
- c) 텍사메타손은 매주 약 20 mg 내지 약 40 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, 텍사메타손이 사이클당 160 mg의 총 용량에 대해 1 일, 2 일, 4 일, 5 일, 8 일, 9 일, 11 일, 및 12 일에 20 mg으로 IV 또는 PO 투여되는 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, 텍사메타손이 사이클당 160 mg의 총 용량에 대해 1 일, 2 일, 4 일, 5 일, 8 일, 9 일, 11 일, 및 12 일에 20 mg으로 IV 또는 PO 투여되는 방법.

청구항 35

제25항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 2를 포함하는 인간 CD38의 영역 및 서열 번호 3을 포함하는 인간 CD38의 영역에 결합하는 방법.

청구항 36

제25항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

청구항 37

제25항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 방법.

청구항 38

제25항에 있어서, 항-CD38 항체가

- a) 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- b) 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- c) 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- d) 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 중쇄 CDR1,

중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 항-CD38 항체가

- a) 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- b) 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- c) 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- d) 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 방법.

청구항 40

제25항에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메타손 또는 프레드니손인 방법.

청구항 41

제25항에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메타손인 방법.

청구항 42

제25항에 있어서, 비-코르티코스테로이드 화학요법제가 글루탐산 유도체 또는 프로테아좀 억제제인 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 글루탐산 유도체가 레날리도미드, 탈리도미드, 또는 포말리도미드인 방법.

청구항 44

제42항에 있어서, 글루탐산 유도체가 레날리도미드인 방법.

청구항 45

제42항에 있어서, 프로테아좀 억제제가 보르테조미, 카르필조미, 또는 익사조미인 방법.

청구항 46

제42항에 있어서, 프로테아좀 억제제가 보르테조미인 방법.

청구항 47

제25항에 있어서, 고위험 다발성 골수종을 갖는 대상이 하기를 포함하는 하나 이상의 염색체 이상을 갖는 방법:

- a) t(4;14)(p16;q32);
- b) t(14;16)(q32;q23);
- c) del17p;
- d) t(4;14)(p16;q32) 및 t(14;16)(q32;q23);
- e) t(4;14)(p16;q32) 및 del17p;
- f) t(14;16)(q32;q23) 및 del17p; 또는
- g) t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), 및 del17p.

청구항 48

제25항에 있어서, 대상이 고위험 불응성 또는 재발성 다발성 골수종을 갖는 방법.

청구항 49

제25항에 있어서, 코르티코스테로이드 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제를 받는 대상에 비교하여 대상의 하나 이상의 결과 측정치를 개선하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 하나 이상의 결과 측정치가 무진행 생존, 전체 반응률, 매우 양호한 부분 반응 또는 그 이상, 완전 반응 또는 그 이상, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방법.

청구항 51

제25항에 있어서, 대상에서 최소 잔류 질환-음성을 달성하는 방법.

청구항 52

항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 대상에게 투여하여 음성 최소 잔류 질환 상태를 달성하며, 여기서 음성 잔류 질환 상태는 재발 및/또는 질환 진행의 감소된 위험을 나타내는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 위험을 감소시키는 방법.

청구항 53

대상에서 최소 잔류 질환 상태를 측정하며, 여기서 대상은 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 받았고,

양성 최소 잔류 질환 상태는 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 나타내는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 예측하는 방법.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 방법.

청구항 55

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메타손인 방법.

청구항 56

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 비-코르티코스테로이드 화학요법제가 글루탐산 유도체 또는 프로테아좀 억제제인 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 글루탐산 유도체가 레날리도미드인 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 프로테아좀 억제제가 보르테조미드인 방법.

청구항 59

제57항에 있어서,

a) 항-CD38 항체는 28-일 사이클로 사이클 1 및 2 동안 1 일, 8 일, 15 일, 및 22 일에 주당 1회, 28-일 사이클로 사이클 3 내지 6 동안 1 일 및 15 일에 매 2주마다 1회, 그리고 그 후로는 매 4 주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되고;

b) 레날리도미드는 28-일 사이클로 1 일 내지 21 일에 약 10 mg 내지 약 25 mg의 용량으로 경구 투여되며;

c) 텍사메타손은 매주 약 20 mg 내지 약 40 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 60

제58항에 있어서,

a) 항-CD38 항체는 21-일 사이클로 사이클 1 내지 3 동안 1 일, 8 일, 및 15 일에 주당 1회, 21-일 사이클로 사이클 4 내지 8 동안 1 일에 매 3주마다 1회, 그리고 그 후로는 매 4 주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되고;

b) 보르테조미는 21-일 사이클로 사이클 1 내지 8 동안 1 일, 4 일, 8 일, 및 11 일에 약 1.3 mg/m²의 용량으로 피하(SC) 투여되며;

c) 텍사메타손은 매주 약 20 mg 내지 약 40 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 61

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손이 사이클당 160 mg의 총 용량에 대해 1 일, 2 일, 4 일, 5 일, 8 일, 9 일, 11 일, 및 12 일에 20 mg으로 IV 또는 PO 투여되는 방법.

청구항 62

제52항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 갖는 방법.

청구항 63

제52항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 고위험 다발성 골수종을 갖는 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 고위험 다발성 골수종을 갖는 대상이 하기를 포함하는 하나 이상의 염색체 이상을 갖는 방법:

- a) t(4;14)(p16;q32);
- b) t(14;16)(q32;q23);
- c) del17p;
- d) t(4;14)(p16;q32) 및 t(14;16)(q32;q23);
- e) t(4;14)(p16;q32) 및 del17p;
- f) t(14;16)(q32;q23) 및 del17p; 또는
- g) t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), 및 del17p.

청구항 65

제52항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 2를 포함하는 인간 CD38의 영역 및 서열 번호 3을 포함하는 인간 CD38의 영역에 결합하는 방법.

청구항 66

제52항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

청구항 67

제52항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 방법.

청구항 68

제52항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD38 항체가

- a) 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- b) 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- c) 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- d) 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함하는 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 항-CD38 항체가

- a) 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- b) 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- c) 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- d) 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 방법.

청구항 70

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메타손 또는 프레드니손인 방법.

청구항 71

제56항에 있어서, 글루탐산 유도체가 레날리도미드, 탈리도미드, 또는 포말리도미드인 방법.

청구항 72

제56항에 있어서, 프로테아좀 억제제가 보르테조미, 카르필조미, 또는 익사조미인 방법

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함되는, 2017년 10월 31일자로 출원된 미국 가출원 제62/579,234호의 이익을 주장한다.

[0003]

ASCII 텍스트 파일로 참고로 포함되는 자료

[0004]

본 출원은 본 명세서와 동시에 제출되는 하기 ASCII 텍스트 파일에 포함된 서열 목록을 참고로 포함한다:

[0005]

a) 파일 명칭: 01482024002_SEQUENCELISTING.txt; 2018년 10월 31일자로 생성됨, 20 KB 크기.

[0006]

기술분야

[0007]

고위험 다발성 골수종을 갖는 대상을 치료하는 방법, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 음성 최소 잔류 질환 상태(negative minimal residual disease status)를 달성하는 방법, 및 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 예측하거나 위험을 감소시키는 방법이 개시된다.

배경 기술

[0008]

다발성 골수종(MM)은 증식 지수가 낮고 수명이 연장된 골수에서의 분비성 혈장 세포의 잠재된 축적을 특징으로 하는 B 세포 악성종양이다. 질환은 궁극적으로 뼈와 골수를 공격하여, 골격계 전체에 걸쳐 많은 종양과 병변을 일으킨다. 모든 암의 약 1% 및 모든 혈액 악성종양의 10%를 약간 넘는 정도가 MM에 기인할 수 있다. MM의 발병률은 노령화 인구에서 증가하며, 진단 당시 중위 연령은 약 61세이다.

[0009]

현재 이용가능한 MM에 대한 요법은 화학요법, 줄기 세포 이식, THALOMID®(탈리도미드), REVLIMID®(레날리도미드), POMALYST®(포말리도미드), VELCADE®(보르테조미), NINLARO®(익사조미), KYPROLIS®(카르필조미),

FARYDAK®(파노비노스타트), AREDIA®(파미드로네이트), ZOMETA®(졸레드론산), 및 DARZALEX®(다라투무맙)를 포함한다. 빈크리스틴, 카르무스틴(BCNU), 멜팔란(Alkeran®), 사이클로포스파미드, 독소루비신(아드리아마이신), 및 프레드니손 또는 텍사메타손과 같은 화학요법제의 조합을 포함하는 현재의 치료 프로토콜은 단지 약 5%의 완전 관해율을 생성하며, 중위 생존은 진단 시로부터 대략 36 내지 48개월이다. 고용량 화학요법에 이어서 자가 골수 또는 말초 혈액 단핵 세포 이식을 사용하는 최근의 발전은 완전 관해율과 관해 기간을 증가시켰다. 그럼에도 불구하고, 전체 생존은 경미하게 연장되었을 뿐이며, 치유에 대한 증거는 아직 얻어지지 않았다. 결국, 인터페론-알파(IFN- α)를 단독으로 또는 스테로이드와 조합하여 이용하는 유지 요법 하에서도 모든 MM 환자가 재발할 것으로 생각된다.

[0010] MM에 대한 이용가능한 약물 치료 요법의 효능은 최대 90%의 환자에서의 약물 내성 발달 및 낮은 세포 증식 속도에 의해 제한된다. 염색체 전좌, 발암유전자 돌연변이, 항-아포토시스 및 생존 경로와 같은 이상조절된 신호전달 경로, 및 골수(BM) 니치(niche)는 MM에서 약물 내성에 기여하는 것으로 나타났다(검토를 위해, 문헌[Abdi *et al.*, *Oncotarget* 4:2186-2207, 2013]을 참조한다). BM 니치는 악성 혈장 세포의 증식, 생존, 분화, 이동, 및 약물 내성에 연루되어 있다(문헌[Manier *et al.*, *J Biomed Biotechnol* 2012; published online 2012 October 3, doi:10.1155/2012/157496]).

발명의 내용

[0011] 본 명세서에는, 고위험 다발성 골수종을 치료하기에 충분한 시간 동안 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 고위험 다발성 골수종을 갖는 대상을 치료하는 방법이 개시된다.

[0012] 음성 최소 잔류 질환 상태를 달성하기에 충분한 시간 동안 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 음성 최소 잔류 질환 상태를 달성하는 방법이 또한 제공된다.

[0013] 대상에서 최소 잔류 질환 상태를 측정하며, 여기서 대상은 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 받았고, 여기서 양성 최소 잔류 질환 상태는 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 나타내는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 예측하는 방법이 또한 제공된다.

[0014] 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 대상에게 투여하여 음성 최소 잔류 질환 상태를 달성하며, 여기서 음성 잔류 질환 상태는 재발 및/또는 질환 진행의 위험을 감소시키는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 위험을 감소시키는 방법이 추가로 개시된다.

도면의 간단한 설명

[0015] 발명의 내용뿐만 아니라, 이에 뒤따르는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용은 첨부된 도면과 함께 읽을 때 더 이해된다. 개시된 방법을 예시하는 목적을 위해, 본 방법의 예시적인 실시 형태를 도면에 나타내지만, 본 방법은 개시된 특이적 실시 형태로 제한되지 않는다. 도면은 반드시 축척에 따른 것은 아니며, 대신에 실시 형태를 예시함에 주안점을 둔다. 도면에서:

도 1은 POLLUX(MMY3003) 시험에서 세포유전적 위험 상태에 의해 무진행이고 생존하는 다발성 골수종 대상의 백분율(%)을 나타내는 그래프를 예시한다. DRd: 레날리노미드 및 텍사메타손과 조합한 다라투무맙; Rd: 레날리노미드 및 텍사메타손. 고위험: 대상은 하기 염색체 이상 중 하나 이상을 갖는다: t(4;14)(p16;q32); t(14;16)(q32;q23); 또는 del17p. 표준 위험: 대상은 전술한 염색체 이상 중 임의의 것의 부재를 문서화하였다.

도 2는 CASTOR(MMY3004) 시험에서 세포유전적 위험 상태에 의해 무진행이고 생존하는 다발성 골수종 대상의 백분율(%)을 나타내는 그래프를 예시한다. DVd: 보르테조미드 및 텍사메타손과 조합한 다라투무맙; Vd: 보르테조미드 및 텍사메타손. 고위험: 대상은 하기 염색체 이상 중 하나 이상을 갖는다: t(4;14)(p16;q32); t(14;16)(q32;q23); 또는 del17p. 표준 위험: 대상은 전술한 염색체 이상 중 임의의 것의 부재를 문서화하였다.

도 3은 표시된 MRD 음성 임계치에서 POLLUX(MMY3003, 상부) 및 CASTOR(MMY3004, 하부) 시험에서 MRD 음성 상태

에 도달한 sCR/CR 환자의 수를 예시한다.

도 4a는 DRd 및 Rd 치료 아암에서 10^{-4} 임계치에서의 MRD 음성에 의한 POLLUX(MMY3003) 시험에 대해 무진행이고 생존하는 다발성 골수종 대상의 시간(일)에 따른 백분율(%)을 나타내는 그래프를 예시한다.

도 4b는 DRd 및 Rd 치료 아암에서 10^{-5} 임계치에서의 MRD 음성에 의한 POLLUX(MMY3003) 시험에 대해 무진행이고 생존하는 다발성 골수종 대상의 시간(일)에 따른 백분율(%)을 나타내는 그래프를 예시한다.

도 4c는 DRd 및 Rd 치료 아암에서 10^{-6} 임계치에서의 MRD 음성에 의한 POLLUX(MMY3003) 시험에 대해 무진행이고 생존하는 다발성 골수종 대상의 시간(일)에 따른 백분율(%)을 나타내는 그래프를 예시한다.

도 5a는 DVd 및 Vd 치료 아암에서 10^{-4} 임계치에서의 MRD 음성에 의한 CASTOR(MMY3004) 시험에 대해 무진행이고 생존하는 다발성 골수종 대상의 시간(일)에 따른 백분율(%)을 나타내는 그래프를 예시한다.

도 5b는 DVd 및 Vd 치료 아암에서 10^{-5} 임계치에서의 MRD 음성에 의한 CASTOR(MMY3004) 시험에 대해 무진행이고 생존하는 다발성 골수종 대상의 시간(일)에 따른 백분율(%)을 나타내는 그래프를 예시한다.

도 5c는 DVd 및 Vd 치료 아암에서 10^{-6} 임계치에서의 MRD 음성에 의한 CASTOR(MMY3004) 시험에 대해 무진행이고 생존하는 다발성 골수종 대상의 시간(일)에 따른 백분율(%)을 나타내는 그래프를 예시한다.

도 6a는 의사 CR 시에 MRD 음성 상태(임계치 10^{-5})였고 CR 후에 MRD 음성으로 유지된 반응자의 MRD 프로파일을 예시한다. 기준선($x=0$)에서, 그리고 시간에 따라 악성 클론 빈도를 나타낸다. 각각의 MRD 샘플에 대해 수직으로 인쇄된 흑색의 숫자는 MRD 클론 카운트를 나타낸다. 수직 파선은 그 대상에 대한 임상 반응 호출을 나타내며, 라벨은 하부에 인쇄되어 있다. 2개의 별개의 악성 클론(삼각형 및 원)이 환자에서 확인되었다. 대상은 기준선에서 MRD 양성이었으며, 의사 CR 시에, 그리고 그 후에 MRD 음성이었다.

도 6b는 의사 sCR 시에 MRD 음성 상태(임계치 10^{-5})였고 sCR 후에 MRD 음성으로 유지된 반응자의 MRD 프로파일을 예시한다. 기준선($x=0$)에서, 그리고 시간에 따라 악성 클론 빈도를 나타낸다. 각각의 MRD 샘플에 대해 수직으로 인쇄된 흑색의 숫자는 MRD 클론 카운트를 나타낸다. 수직 파선은 그 대상에 대한 임상 반응 호출을 나타내며, 라벨은 하부에 인쇄되어 있다. 2개의 별개의 종양 클론(실선 및 점선)이 환자에서 확인되었다. 대상은 기준선에서 MRD 양성이었으며, 의사 sCR 시에, 그리고 그 후에 MRD 음성이었다.

도 7a는 시간에 따른 비-반응자의 MRD 프로파일을 예시한다. 기준선($x=0$)에서, 그리고 시간에 따라 악성 클론 빈도를 나타낸다. 수직 파선은 그 대상에 대한 임상 반응 호출을 나타내며, 라벨은 하부에 인쇄되어 있다. 2개의 별개의 종양 클론(실선 및 점선)이 환자에서 확인되었다. 대상은 각각의 평가 지점에서 MRD 양성이었다(임계치 10^{-5}).

도 7b는 시간에 따른 비-반응자의 MRD 프로파일을 예시한다. 기준선($x=0$)에서, 그리고 시간에 따라 악성 클론 빈도를 나타낸다. 수직 파선은 그 대상에 대한 임상 반응 호출을 나타내며, 라벨은 하부에 인쇄되어 있다. 2개의 별개의 종양 클론(실선 및 점선)이 환자에서 확인되었다. 대상은 각각의 평가 지점에서 MRD 양성이었다(임계치 10^{-5}).

도 7c는 시간에 따른 비-반응자의 MRD 프로파일을 예시한다. 기준선($x=0$)에서, 그리고 시간에 따라 악성 클론 빈도를 나타낸다. 수직 파선은 그 대상에 대한 임상 반응 호출을 나타내며, 라벨은 하부에 인쇄되어 있다. 2개의 별개의 종양 클론(실선 및 점선)이 환자에서 확인되었다. 대상은 각각의 평가 지점에서 MRD 양성이었다(임계치 10^{-5}).

도 7d는 시간에 따른 비-반응자의 MRD 프로파일을 예시한다. 기준선($x=0$)에서, 그리고 시간에 따라 악성 클론 빈도를 나타낸다. 수직 파선은 그 대상에 대한 임상 반응 호출을 나타내며, 라벨은 하부에 인쇄되어 있다. 2개의 별개의 종양 클론(실선 및 점선)이 환자에서 확인되었다. 대상은 각각의 평가 지점에서 MRD 양성이었다(임계치 10^{-5}).

도 8a는 초기에 임상 반응을 나타낸 대상의 MRD 프로파일을 예시하며, 그 후에 대상은 진행성 질환을 경험하였다. 기준선($x=0$)에서, 그리고 시간에 따라 악성 클론 빈도를 나타낸다. 수직 파선은 그 대상에 대한 임상 반

응 호출을 나타내며, 라벨은 하부에 인쇄되어 있다. 3개의 별개의 종양 클론(실선, 점선, 및 파선)이 환자에서 확인되었다. 대상은 각각의 평가 지점에서 MRD 양성이었다(임계치 10^{-5}).

도 8b는 초기에 임상 반응을 나타낸 대상의 MRD 프로파일을 예시하며, 그 후에 대상은 진행성 질환을 경험하였다. 기준선($x=0$)에서, 그리고 시간에 따라 악성 클론 빈도를 나타낸다. 수직 파선은 그 대상에 대한 임상 반응 호출을 나타내며, 라벨은 하부에 인쇄되어 있다. 2개의 별개의 종양 클론(실선 및 점선)이 환자에서 확인되었다. 대상은 각각의 평가 지점에서 MRD 양성이었다(임계치 10^{-5}).

도 9a는 신속한 임상 반응을 나타냈지만 의사 CR 후에만 MRD 음성에 도달한 대상의 MRD 프로파일을 예시한다. 기준선($x=0$)에서, 그리고 시간에 따라 악성 클론 빈도를 나타낸다. 수직 파선은 그 대상에 대한 임상 반응 호출을 나타내며, 라벨은 하부에 인쇄되어 있다. 2개의 별개의 종양 클론(실선 및 점선)이 환자에서 확인되었다. 대상은 기준선에서, 그리고 의사 CR 시에 MRD 양성이었으며, 치료의 개시 후 대략 340 일에 MRD 음성이었다(임계치 10^{-5}).

도 9b는 신속한 임상 반응을 나타냈지만 의사 CR 후에만 MRD 음성에 도달한 대상의 MRD 프로파일을 예시한다. 기준선($x=0$)에서, 그리고 시간에 따라 악성 클론 빈도를 나타낸다. 수직 파선은 그 대상에 대한 임상 반응 호출을 나타내며, 라벨은 하부에 인쇄되어 있다. 2개의 별개의 종양 클론(실선 및 점선)이 환자에서 확인되었다. 대상은 기준선에서, 의사 CR 시에, 치료의 개시 후 대략 170 일 및 260 일에 MRD 양성이었으며, 치료의 개시 후 대략 360 일에 MRD 음성이었다(임계치 10^{-5}).

도 10a는 느린 임상 반응을 나타냈고 의사 CR 후에 MRD 양성으로 유지된 대상의 MRD 프로파일을 예시한다. 기준선($x=0$)에서, 그리고 시간에 따라 악성 클론 빈도를 나타낸다. 수직 파선은 그 대상에 대한 임상 반응 호출을 나타내며, 라벨은 하부에 인쇄되어 있다. 2개의 별개의 종양 클론(실선 및 점선)이 환자에서 확인되었다. 대상은 각각의 평가 지점에서 MRD 양성이었다(임계치 10^{-5}).

도 10b는 느린 임상 반응을 나타냈고 의사 CR 후에 MRD 양성으로 유지된 대상의 MRD 프로파일을 예시한다. 기준선($x=0$)에서, 그리고 시간에 따라 악성 클론 빈도를 나타낸다. 수직 파선은 그 대상에 대한 임상 반응 호출을 나타내며, 라벨은 하부에 인쇄되어 있다. 2개의 별개의 종양 클론(실선 및 점선)이 환자에서 확인되었다. 대상은 각각의 평가 지점에서 MRD 양성이었다(임계치 10^{-5}).

도 10c는 느린 임상 반응을 나타냈고 의사 CR 후에 MRD 양성으로 유지된 대상의 MRD 프로파일을 예시한다. 기준선($x=0$)에서, 그리고 시간에 따라 악성 클론 빈도를 나타낸다. 수직 파선은 그 대상에 대한 임상 반응 호출을 나타내며, 라벨은 하부에 인쇄되어 있다. 2개의 별개의 종양 클론(실선 및 점선)이 환자에서 확인되었다. 대상은 각각의 평가 지점에서 MRD 양성이었다(임계치 10^{-5}).

도 10d는 느린 임상 반응을 나타냈고 의사 CR 후에 MRD 양성으로 유지된 대상의 MRD 프로파일을 예시한다. 기준선($x=0$)에서, 그리고 시간에 따라 악성 클론 빈도를 나타낸다. 수직 파선은 그 대상에 대한 임상 반응 호출을 나타내며, 라벨은 하부에 인쇄되어 있다. 2개의 별개의 종양 클론(실선 및 점선)이 환자에서 확인되었다. 대상은 각각의 평가 지점에서 MRD 양성이었다(임계치 10^{-5}).

도 11a는 POLLUX(MMY3003) 시험으로부터의 표준 위험 환자에서 표시된 MRD 음성 임계치(10^{-4} , 10^{-5} , 또는 10^{-6})에서의 MRD-음성 대상의 백분율(%)을 예시한다. 밝은 막대: 레날리노미드 및 텍사메타손 단독(Rd)을 받은 환자; 어두운 막대: 다라투무맙, 레날리노미드, 및 텍사메타손(DRd)을 받은 환자. $^{**}p<0.005$; *** 표시된 DRd 대 Rd 대상군 사이의 $p<0.0001$.

도 11b는 POLLUX(MMY3003) 시험으로부터의 고위험 환자에서 표시된 MRD 음성 임계치(10^{-4} , 10^{-5} , 또는 10^{-6})에서의 MRD-음성 대상의 백분율(%)을 예시한다. 밝은 막대: 레날리노미드 및 텍사메타손 단독(Rd)을 받은 환자; 어두운 막대: 다라투무맙, 레날리노미드, 및 텍사메타손(DRd)을 받은 환자. * 표시된 DRd 대 Rd 대상군 사이의 $p<0.05$.

도 12a는 CASTOR(MMY3004) 시험으로부터의 표준 위험 환자에서 표시된 MRD 음성 임계치(10^{-4} , 10^{-5} , 또는 10^{-6})에서의 MRD-음성 대상의 백분율(%)을 예시한다. 밝은 막대: 보르테조미 및 텍사메타손(Vd)을 받은 환자; 어두운 막대: 다라투무맙, 보르테조미, 및 텍사메타손(DVd)을 받은 환자. $^{*}p<0.05$; * 표시된 DVd 대 Vd 대상군 사이의

$p < 0.005$.

도 12b는 CASTOR(MMY3004) 시험으로부터의 고위험 환자에서 표시된 MRD 음성 임계치(10^{-4} , 10^{-5} , 또는 10^{-6})에서의 MRD-음성 대상의 백분율(%)을 예시한다. 밝은 막대: 보르테조미드 및 텍사메타손(Vd)을 받은 환자; 어두운 막대: 다라투무맙, 보르테조미드, 및 텍사메타손(DVd)을 받은 환자. * DVd 대 Vd 대상군에서 $p < 0.05$.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 개시된 방법은 본 개시의 일부를 형성하는 첨부 도면과 관련하여 취해지는 하기 상세한 설명을 참조함으로써 더 용이하게 이해될 수 있다. 개시된 방법은 본 명세서에 기재되고/되거나 나타난 특이적 방법으로 제한되지 않으며, 본 명세서에 사용된 용어는 특정 실시 형태를 단지 예로서 기재하는 목적을 위한 것이고 청구된 방법을 제한하려는 의도가 아님을 이해해야 한다.
- [0017] 달리 구체적으로 명시되지 않는 한, 가능한 작용 기전 또는 방식 또는 개선 이유에 대한 임의의 설명은 단지 예시적인 것으로 의미되며, 개시된 방법은 임의의 그러한 제시된 작용 기전 또는 방식 또는 개선 이유의 정확함 또는 부정확함에 의해 구속되어서는 안 된다.
- [0018] 본 명세서에서 수치 값의 범위가 언급되거나 확립되는 경우, 범위는 그의 종점 및 범위 내의 모든 개별 정수 및 분수를 포함하며, 그들 종점 및 내부 정수 및 분수의 모든 가능한 다양한 조합에 의해 형성된 그 안의 더 좁은 범위 각각을 또한 포함하여, 그들 더 좁은 범위 각각이 명시적으로 언급된 것과 동일한 정도로 언급된 범위 이내의 값의 더 큰 군의 하위군을 형성한다. 수치 값의 범위가 언급된 값보다 더 큰 것으로 본 명세서에 언급되는 경우, 그럼에도 불구하고 그 범위는 유한하며, 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 맥락 내에서 작동가능한 값에 의해 그의 상한이 제한된다. 수치 값의 범위가 언급된 값 미만인 것으로 본 명세서에 언급되는 경우, 그럼에도 불구하고 그 범위는 0이 아닌 값에 의해 그의 하한이 제한된다. 범위를 정의할 때 언급되는 특이적 값으로 본 발명의 범주를 제한하고자 의도되지 않는다. 모든 범위는 포괄적이며 조합가능하다.
- [0019] 값이 선행사 "약"의 사용에 의해 근사치로서 표현될 때, 특정 값은 다른 실시 형태를 형성한다는 것이 이해될 것이다. 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 특정 수치 값에 대한 언급은 적어도 이러한 특정 값을 포함한다.
- [0020] 명확함을 위해 별도의 실시 형태와 관련하여 본 명세서에 기재된 개시된 방법의 소정의 특징은 또한 단일 실시 형태로 조합되어 제공될 수 있다는 것이 인정되어야 한다. 역으로, 간결함을 위해 단일 실시 형태와 관련하여 기재된 개시된 방법의 다양한 특징은 또한 별도로 또는 임의의 하위조합으로 제공될 수 있다.
- [0021] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 단수형("a," "an" 및 "the")은 복수형을 포함한다.
- [0022] 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용의 측면과 관련된 다양한 용어가 본 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐 사용된다. 달리 지시되지 않는 한, 이러한 용어는 본 기술 분야에서의 이의 통상적인 의미로 주어져야 한다. 다른 구체적으로 정의된 용어는 본 명세서에 제공된 정의와 일치하는 방식으로 해석된다.
- [0023] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 수치 범위, 컷오프(cutoff), 또는 특이적 값과 관련하여 사용되는 경우에 "약"은 언급된 값이 열거된 값으로부터 최대 10%까지 변동될 수 있음을 나타내기 위해 사용된다. 본 명세서에 사용된 수치 값 중 다수가 실험적으로 결정되므로, 그러한 결정은 상이한 실험들 중에서 변동될 수 있고 종종 변동될 것이라는 것이 당업자에 의해 이해되어야 한다. 이러한 고유 변동으로 인해 본 명세서에 사용되는 값은 과도하게 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 따라서, 용어 "약"은 특정된 값으로부터 $\pm 10\%$ 이하의 변동, $\pm 5\%$ 이하의 변동, $\pm 1\%$ 이하의 변동, $\pm 0.5\%$ 이하의 변동 또는 $\pm 0.1\%$ 이하의 변동을 포함하기 위해 사용된다.
- [0024] 용어 "포함하는"은 용어 "본질적으로 이루어진" 및 "이루어진"에 의해 망라되는 예를 포함하는 것으로 의도되며; 유사하게, 용어 "~로 본질적으로 이루어진"은 용어 "~로 이루어진"에 의해 망라되는 예를 포함하고자 의도된다.
- [0025] "CD38"은 인간 CD38 단백질(UniProtKB 등록 번호 P28907)(동의어: ADP-리보실 사이클라제 1, cADPr 하이드롤라제 1, 사이클릭 ADP-리보스 하이드롤라제 1)을 지칭한다. 인간 CD38은 서열 번호: 1에 나타난 아미노산 서열을 갖는다. CD38은 세포질 도메인을 나타내는 아미노산 잔기 1 내지 21, 막관통 도메인을 나타내는 아미노산 잔기 22 내지 42, 및 세포외 도메인을 나타내는 잔기 43 내지 300을 갖는 단회 통과 II형 막관통 단백질이다. 항-CD38 항체는, 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 제W02008/037257호, 국제 특허 출원 공개 제W02008/047242호,

및 국제 특허 출원 공개 제W02007/042309호에 기재되어 있다.

- [0026] 용어 "항체" 및 유사한 용어는 넓은 의미로 사용되며, 단일클론 항체(예컨대 쥐과, 인간, 인간-적응화(human-adapted), 인간화, 및 키메라 단일클론 항체), 항체 단편, 이중특이성 또는 다중특이성 항체, 이량체성, 사량체성, 또는 다량체성 항체, 및 단일쇄 항체를 포함하는 면역글로불린 분자를 포함한다.
- [0027] 면역글로불린은 중쇄 불변 도메인 아미노산 서열에 따라, 5개의 주요 분류, 즉 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM으로 배정될 수 있다. IgA 및 IgG는 동종형(isotype) IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로 추가로 하위-분류된다. 임의의 척추동물 종의 항체 경쇄는 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 명확하게 별개의 2개의 유형, 즉 카파(κ) 및 람다(λ) 중 하나로 정해질 수 있다.
- [0028] "항체 단편"은 모 전장 항체의 항원 결합 특성을 보유하는 면역글로불린 분자의 일부를 지칭한다. 예시적인 항체 단편은 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1, 2, 및/또는 3, 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1, 2, 및/또는 3, 중쇄 가변 영역(VH), 또는 경쇄 가변 영역(VL)이다. 항체 단편은 VL, VH, 불변 경쇄(CL), 및 (불변 중쇄 1) CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; 힌지(hinge) 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab)₂ 단편; VH 및 CHI 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; 및 VH 도메인 또는 VL 도메인으로 이루어진 도메인 항체(dAb) 단편(문헌 [Ward *et al.*, *Nature* 341:544-546, 1989])을 포함한다. VH 및 VL 도메인은 조작되고 합성 링커를 통해 연결되어 다양한 유형의 단일쇄 항체 설계를 형성할 수 있으며, 여기서 1가 항원 결합 부위, 예컨대 단일쇄 Fv(scFv) 또는 이중항체(diabody)를 형성하기 위해, VH/VL 도메인이 분자내에 쌍을 이루거나, VH 및 VL 도메인이 별도의 단일쇄 항체 작제물에 의해 발현되는 경우에는 분자간에 쌍을 이룰 수 있고; 이는 예를 들어 국제 특허 출원 공개 W01998/44001호, W01988/01649호, W01994/13804호, 및 W01992/01047호에 기재되어 있다. 이들 항체 단편은 당업자에게 잘 알려진 기술을 사용하여 얻어지며, 전장 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 단편을 스크리닝한다.
- [0029] 어구 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체 또는 항체 단편을 지칭한다(예를 들어, 단리된 항-CD38 항체에는 인간 CD38 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 그러나, 단리된 항-CD38 항체는 다른 항원, 예컨대 인간 CD38의 오르토로그(ortholog), 예컨대 마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*)(사이노몰구스(cynomolgus)) CD38에 대한 교차-반응성을 가질 수 있다. 게다가, 단리된 항체에는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.
- [0030] 항체 가변 영역은 3개의 "항원 결합 부위"가 개재된 "프레임워크" 영역으로 이루어진다. 항원 결합 부위는 다양한 용어를 사용하여 정의된다: (i) 상보성 결정 영역(CDR), VH 내에 3개(HCDR1, HCDR2, HCDR3), 및 VL 내에 3개(LCDR1, LCDR2, LCDR3)는 서열 가변성에 기초한다(문헌[Wu and Kabat, *J Exp Med* 132:211-50, 1970]; 문헌[Kabat *et al.* Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991]); 및 (ii) "초가변 영역"("HVR" 또는 "HV"), VH 내에 3개(H1, H2, H3) 및 VL 내에 3개(L1, L2, L3)는 초티아(Chothia) 및 레스크(Lesk)에 의해 정의된 바와 같이 구조 내에서 초가변성인 항체 가변 도메인의 영역을 지칭한다(문헌[Chothia and Lesk, *Mol Biol* 196:901-17, 1987]). 다른 용어는 "IMGT-CDR"(문헌[Lefranc *et al.*, *Dev Comparat Immunol* 27:55-77, 2003]) 및 "특이성 결정 잔기 용법(Specificity Determining Residue Usage)"(SDRU)(문헌[Almagro, *Mol Recognit* 17:132-43, 2004])을 포함한다. International ImmunoGeneTics(IMGT) 데이터베이스(<http://www.imgt.org>)는 항원-결합 부위의 표준화된 번호화 및 정의를 제공한다. CDR, HV, 및 IMGT 도해 사이의 상응성이 문헌[Lefranc *et al.*, *Dev Comparat Immunol* 27:55-77, 2003]에 기재되어 있다.
- [0031] "프레임워크" 또는 "프레임워크 서열"은 항원-결합 부위인 것으로 결정된 것 이외의 가변 영역의 나머지 서열이다. 항원 결합 부위가 전술된 바와 같은 다양한 용어에 의해 정의될 수 있기 때문에, 프레임워크의 정확한 아미노산 서열은 항원 결합 부위가 어떻게 정의되는지에 따라 달라진다.
- [0032] "인간화 항체"는 항원 결합 부위가 인간 이외의 종으로부터 유래되고 프레임워크 영역이 인간 면역글로불린 서열로부터 유래되는 항체를 지칭한다. 인간화 항체는 프레임워크 영역 내에 치환을 포함할 수 있으므로, 프레임워크는 발현된 인간 면역글로불린 또는 생식세포계열(germline) 유전자 서열의 정확한 카피가 아닐 수 있다. 항체가 불변 영역을 포함하는 경우, 불변 영역 또한 인간 기원의 서열로부터 유래된다. 인간화 항체와 관련하여 사용되는 바와 같이, "~로부터 유래된"은, 그것이 기초로 하는 종으로부터의 면역글로불린의 상응하는 영역에 대해 문제의 영역의 서열이 80% 이상 상동성임을 의미한다.

- [0033] "인간-적응화" 항체 또는 "인간 프레임워크 적응화(human framework adapted)(HFA)" 항체는 미국 특허 출원 공개 제2009/0118127호에 기재된 방법에 따라 적응된 인간화 항체를 지칭한다. 인간-적응화 항체는 최대 CDR 및 FR 유사성, 길이 적합성(length compatibility), 및 CDR1 및 CDR2 루프와 경쇄 CDR3 루프의 일부분의 서열 유사성에 기초하여 역선택 인간 프레임워크를 선택함으로써 인간화된다.
- [0034] "인간 항체"는 프레임워크 및 항원 결합 부위 둘 모두가 인간 기원의 서열로부터 유래되는, 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 이 항체가 불변 영역을 포함하는 경우, 불변 영역 또한 인간 기원의 서열로부터 유래된다. 인간 항체는, 항체의 가변 영역이 인간 생식세포계열 면역글로불린 또는 재배열된 면역글로불린 유전자를 사용하는 시스템으로부터 얻어지는 경우, 인간 기원의 서열"로부터 유래되는" 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 그러한 시스템은, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 파지 상에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리, 및 인간 면역글로불린 유전자를 담지하는 유전자도입 인간 이외의 동물, 예컨대 마우스를 포함한다. "인간 항체"는 인간 생식세포계열 또는 재배열된 면역글로불린 서열과 비교할 때 아미노산 차이를 함유할 수 있는데, 이는, 예를 들어 천연 발생 체세포 돌연변이 또는 프레임워크 또는 항원 결합 부위 내의 치환의 의도적 도입에 기인한다. 전형적으로, "인간 항체"의 아미노산 서열은 인간 생식세포계열 또는 재배열된 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 이상 동일하다. 일부 경우에, "인간 항체"는, 예를 들어 문헌[Knappik *et al.*, *J Mol Biol* 296:57-86, 2000]에 기재된 바와 같이, 인간 프레임워크 서열 분석으로부터 유래되는 공통 프레임워크 서열을 함유하거나, 예를 들어 문헌[Shi *et al.*, *J Mol Biol* 397:385-96, 2010] 및 국제 특허 출원 공개 제W02009/085462호에 기재된 바와 같이, 파지 상에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리 내로 도입된 합성 HCDR3을 함유할 수 있다. W02009/085462호. 항원 결합 부위가 인간 이외의 종으로부터 유래되는 항체는 "인간 항체"의 정의에 포함되지 않는다.
- [0035] 단리된 인간화 항체는 합성 항체일 수 있다. 인간 항체는, 인간 면역글로불린 서열로부터 유래되지만, 합성 CDR 및/또는 합성 프레임워크를 도입하는 파지 디스플레이와 같은 시스템을 사용하여 생성시킬 수 있거나, 항체 특성을 개선하기 위해 시험관내 돌연변이생성을 적용하여, 생체내에서 인간 항체 생식세포계열 레퍼토리 내에 천연적으로 존재하지 않는 항체를 생성시킬 수 있다.
- [0036] "제조합 항체"는 제조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리된 모든 항체, 예컨대 인간 면역글로불린 유전자에 대해 유전자도입 또는 염색체도입인 동물(예를 들어, 마우스) 또는 그로부터 제조된 하이브리도마(하기에 추가로 기재됨)로부터 단리된 항체; 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포로부터 단리된 항체; 제조합 조합 항체 라이브러리로부터 단리된 항체; 및 인간 면역글로불린 유전자 서열을 다른 DNA 서열에 스플라이싱하는 단계를 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리된 항체, 또는 Fab 아암 교환을 사용하여 시험관내에서 생성시킨 항체를 포함한다.
- [0037] "단일클론 항체"는 단일 분자 조성의 항체 분자의 조제물을 지칭한다. 단일클론 항체 조성물은 특정 에피토프에 대해 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타내거나, 또는 이중특이성 단일클론 항체의 경우에는, 2개의 별개의 에피토프에 대해 이중 결합 특이성을 나타낸다. 따라서, 단일클론 항체는, 항체 중쇄로부터의 C-말단 라이신의 제거와 같은 가능한 잘 알려진 변경을 제외하고는, 각각의 중쇄 및 각각의 경쇄 내에 단일 아미노산 조성을 갖는 항체 집단을 지칭한다. 단일클론 항체는 항체 집단 내에 이중 글리코실화를 가질 수 있다. 단일클론 항체는 단일특이성 또는 다중특이성이거나, 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. 이중특이성 항체는 용어 단일클론 항체에 포함된다.
- [0038] "에피토프"는 항체가 특이적으로 결합하는 항원의 부분을 지칭한다. 에피토프는 통상 아미노산 또는 다당류 측쇄와 같은 모이어티(moiety)의 화학적으로 활성(예컨대, 극성, 비극성, 또는 소수성)인 표면 그룹화(grouping)로 이루어지며, 특이적인 3 차원 구조 특징뿐만 아니라 특이적인 전하 특징을 가질 수 있다. 에피토프는 입체 구조 공간 단위(conformational spatial unit)를 형성하는 연속 및/또는 불연속 아미노산으로 구성될 수 있다. 불연속 에피토프의 경우, 항원의 선형 서열의 상이한 부분으로부터의 아미노산이 단백질 분자의 접힘을 통해 3 차원 공간에서 아주 근접하게 된다.
- [0039] "변이체"는 하나 이상의 변형(modification), 예를 들어 치환, 삽입, 또는 결실에 의해 참조 폴리펩티드 또는 참조 폴리뉴클레오티드와 상이한 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다.
- [0040] "~와 조합하여"는 2개 이상의 치료제가 대상에게 혼합물 상태로 함께 투여되거나, 단제(single agent)로서 동시에 투여되거나, 단제로서 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있음을 의미한다.

- [0041] "치료하다", "치료", 및 유사한 용어는 치료적 치료 및 예방적 또는 예방성 조치 둘 모두를 지칭하며, 증상의 중증도 및/또는 빈도를 감소시키는 것, 증상 및/또는 증상의 기저 원인을 제거하는 것, 증상 및/또는 그들의 기저 원인의 빈도 또는 가능성을 감소시키는 것, 다발성 골수종에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 야기되는 손상을 개선하거나 교정하는 것을 포함한다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는 대상의 예상되는 생존에 비교하여 생존을 연장하는 것을 포함한다. 치료할 대상은 병태 또는 장애를 갖는 사람뿐만 아니라 병태 또는 장애를 갖기 쉬운 사람, 또는 병태 또는 장애가 예방되어야 하는 사람을 포함한다.
- [0042] "치료적 유효량"은 필요한 투여량으로, 그리고 필요한 기간 동안 원하는 치료를 달성하기에 효과적인 개시된 조합 요법의 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 대상의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중, 및 조합 요법이 대상에서 원하는 반응을 유도하는 능력과 같은 인자들에 따라 변동될 수 있다. 치료적 유효량의 예시적인 지표는, 예를 들어 환자의 개선된 웰빙(well-being), 종양 부하(tumor burden)의 감소, 정지되거나 지연된 종양 성장, 및/또는 체내의 다른 위치로의 암 세포의 전이의 부재를 포함한다.
- [0043] "성장을 억제하다"(예를 들어, 종양 세포와 같은 세포를 지칭함)는 조합 요법의 부재 하에서의 동일한 세포의 성장에 비교할 때 조합 요법과의 접촉 시에 시험관내 또는 생체내 세포 성장의 측정가능한 감소를 지칭한다. 시험관내 또는 생체내 세포 성장의 억제는 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 99%, 또는 약 100% 이상일 수 있다. 세포 성장의 억제는 다양한 기전에 의해, 예를 들어, 항체-매개 ADCC, ADCP 및/또는 CDC, 아포토시스, 괴사에 의해, 또는 세포 증식의 억제에 의해 일어날 수 있다.
- [0044] "대상"은 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 포유동물 및 비포유동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다. 용어 "대상" 또는 "환자"는 본 명세서에서 호환적으로 사용된다.
- [0045] 하기 약어가 본 개시 전체에 걸쳐 사용된다: 골수 흡인물(BMA); 완전 반응(CR); 다라투무맙, 보르테조미, 및 텍사메타손(Dvd); 다라투무맙, 레날리노미드, 및 텍사메타손(DRD); 국제 골수종 연구단(IMWG); 국제 병기 분류 시스템(ISS); 최소 잔류 질환(MRD); 다발성 골수종(MM); 부분 반응(PR); 무진행 생존(PFS); 전체 반응률(ORR); 전체 생존(OS); 레날리노미드 및 텍사메타손(Rd); 엄격한 완전 반응(sCR); 질환 진행까지의 시간(TTP); 보르테조미 및 텍사메타손(Vd); 매우 양호한 부분 반응(VGPR); 항체-의존성 세포독성(ADCC), 항체-의존성 세포 식작용(ADCP), 보르테조미(Bort); 보체-의존성 세포독성(CDC), 상보성 결정 영역(CDR), 불변 경쇄(CL), (불변 중쇄 1) CH1 도메인, 다라투무맙(DARA); 중쇄 CDR(HCDR), 중쇄 가변 영역(VH), 레날리노미드(Len); 경쇄 CDR(LCDR), 경쇄 가변 영역(VL); 환자(pts).
- [0046] *고위험 다발성 골수종을 갖는 대상을 치료하는 방법*
- [0047] 본 명세서에는, 고위험 다발성 골수종을 치료하기에 충분한 시간 동안 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 고위험 다발성 골수종을 갖는 대상을 치료하는 방법이 개시된다.
- [0048] 임의의 항-CD38 항체가 개시된 방법에 사용될 수 있다. 예를 들어, 항-CD38 항체의 가변 영역은 기존의 항-CD38 항체로부터 얻어지고, 임의로 표준 방법을 사용하여 전장 항체로서 클로닝될 수 있다. 사용될 수 있는 CD38에 결합하는 예시적인 항체 가변 영역은 국제 특허 출원 공개 제W02005/103083호, 제W02006/125640호, 제W02007/042309호, 제W02008/047242호, 제W02012/092612호, 제W02006/099875호, 및 제W02011/154453A1호에 기재되어 있다.
- [0049] 항-CD38 항체는 SKRNIQFSCKN1YR(서열 번호 2)을 포함하는 인간 CD38의 영역 및 EKVQTLEAWVIHGG(서열 번호 3)를 포함하는 인간 CD38의 영역에 결합할 수 있다. 항체가 서열 번호 2 내의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14개 이상의 잔기 및 서열 번호 3 내의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14개 이상의 잔기와 결합하는 경우, 항-CD38 항체는 서열 번호 2를 포함하는 인간 CD38의 영역 및 서열 번호 3을 포함하는 인간 CD38의 영역에 결합한다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 2를 포함하는 인간 CD38의 영역 내의 하나 이상의 아미노산 및 서열 번호 3을 포함하는 인간 CD38의 영역 내의 하나 이상의 아미노산에 결합한다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 2를 포함하는 인간 CD38의 영역 내의 2개 이상의 아미노산 및 서열 번호 3을 포함하는 인간 CD38의 영역 내의 2개 이상의 아미노산에 결합한다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 2를 포함하는 인간 CD38의 영역 내의 3개 이상의 아미노산 및 서열 번호 3을 포함하는 인간 CD38의 영역 내의 3개 이상의 아미노산에 결합한다. 서열 번호 2를 포함하는 인간 CD38의 영역 및 서열 번호 3을 포함하는 인간 CD38의 영역에 결합하는 항체는, 예를 들어, 표준 방법을 사용하여 본 명세서에

기재된 바와 같이 서열 번호 2 및 3을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 펩티드로 마우스를 번역화하고, 얻어진 항체를, 예를 들어 ELISA 또는 돌연변이생성 연구를 사용하여 펩티드에 대한 결합에 대해 특성화함으로써 생성시킬 수 있다.

- [0050] 서열 번호 2를 포함하는 인간 CD38의 영역 및 서열 번호 3을 포함하는 인간 CD38의 영역에 결합하는 예시적인 항-CD38 항체는 DARZALEX™(다라투무맙)이며, 이는
- [0051] • 서열 번호 12의 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 13의 경쇄 아미노산 서열;
- [0052] • 서열 번호 4의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 5의 경쇄 가변 영역(VL); 및
- [0053] • 각각 서열 번호 6, 7, 및 8의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR) 1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 각각 서열 번호 9, 10, 및 11의 경쇄 상보성 결정 영역(CDR) 1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함한다.
- [0054] 항-CD38 항체는 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 4의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 5의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다.
- [0055] 항-CD38 항체는 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 15의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 항-CD38 항체는 mAb003(본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제7,829,693호에 기재됨)를 포함할 수 있다.
- [0056] 항-CD38 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 항-CD38 항체는 mAb024(본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제7,829,693호에 기재됨)를 포함할 수 있다.
- [0057] 항-CD38 항체는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 18의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 항-CD38 항체는 MOR-202(MOR-03087)(본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제8,088,896호에 기재됨)를 포함할 수 있다.
- [0058] 항-CD38 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 항-CD38 항체는 이사특시맙(본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제8,153,765호에 기재됨)을 포함할 수 있다. 일부 태양

에서, 이사특시맵의 VH 및 VL은 IgG1/ κ 로서 발현될 수 있다.

[0059]

본 명세서에 개시된 것들과 실질적으로 동일한 항체가 개시된 방법에 사용될 수 있다. 용어 "실질적으로 동일한"은, 항체 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열이 본 명세서에 개시된 항체에 비교하여 동일하거나 "미미한 차이"를 갖는 것을 의미한다. 미미한 차이는, 항체 특성에 불리한 영향을 주지 않는, 항체 중쇄 또는 경쇄 내의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 아미노산의 치환이다. 예를 들어, Vector NTI v.9.0.0의 AlignX 모듈(미국 캘리포니아주 칼스배드 소재의 Invitrogen)의 기본 설정을 사용하여 쌍별 정렬(pairwise alignment)에 의해 항체 서열을 비교할 수 있다. 개시된 항체의 단백질 서열을 질의 서열(query sequence)로 사용하여, 예를 들어 관련 서열을 확인하기 위해 공개 데이터베이스 또는 특허 데이터베이스에 대한 검색을 수행할 수 있다. 그러한 검색을 수행하기 위해 사용되는 예시적인 프로그램은, 디폴트 설정을 사용하는 엑스블라스트(XBLAST) 또는 블라스트피(BLASTP) 프로그램(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), 또는 게놈퀘스트(GenomeQuest)TM(미국 매사추세츠주 웨스트보로우 소재의 게놈퀘스트) 스위트(suite)이다. 예를 들어, 개시된 항체의 아미노산 서열에 보존적 변형을 실행함으로써, 개시된 항체와 실질적으로 동일한 항체를 생성시킬 수 있다. "보존적 변형"은 그 아미노산 서열을 함유하는 항체의 결합 특성에 상당한 영향을 미치지거나 변경시키지 않는 아미노산 변형을 말한다. 보존적 변형은 아미노산 치환, 첨가, 및 결실을 포함한다. "보존적 치환"은 아미노산이 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것들이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기들의 패밀리는 잘 정의되어 있으며, 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 염기성 측쇄(예를 들어, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 비하전된 극성 측쇄(예를 들어, 글라이신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 티로신, 트립토판), 방향족 측쇄(예를 들어, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘, 티로신), 지방족 측쇄(예를 들어, 글라이신, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 세린, 트레오닌), 아미드(예를 들어, 아스파라긴, 글루타민), 베타-분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 아이소류신), 및 황-함유 측쇄(시스테인, 메티오닌)를 갖는 아미노산을 포함한다. 추가로, 알라닌 스캐닝(scanning) 돌연변이생성(문헌[MacLennan *et al.*, (1988) *Acta Physiol Scand Suppl* 643:55-67]; 문헌[Sasaki *et al.*, (1988) *Adv Biophys* 35:1-24])에 대해 이전에 기재된 바와 같이, 폴리펩티드 내의 임의의 천연 잔기를 또한 알라닌으로 치환할 수 있다. 개시된 방법에 사용되는 항-CD38 항체에 대해 실행될 수 있는 예시적인 치환은, 예를 들어 유사한 전하, 소수성, 또는 입체화학 특성을 갖는 아미노산을 이용하는 보존적 치환을 포함한다. 보존적 치환은 또한 안정성 또는 친화성을 포함하는 항체 특성을 개선하도록, 또는 항체 이펙터 기능을 개선하도록 실행될 수 있다. 예를 들어, 항-CD38 항체의 중쇄 및/또는 경쇄에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 아미노산 치환이 실행될 수 있다. 추가로, 알라닌 스캐닝(scanning) 돌연변이생성(문헌[MacLennan *et al.*, *Acta Physiol Scand Suppl* 643:55-67, 1998]; 문헌[Sasaki *et al.*, *Adv Biophys* 35:1-24, 1998])에 대해 이전에 기재된 바와 같이, 중쇄 및/또는 경쇄 내의 임의의 천연 잔기를 또한 알라닌으로 치환할 수 있다. 적합한 아미노산 치환은 그러한 치환을 원하는 때에 당업자에 의해 결정될 수 있다. 아미노산 치환은, 예를 들어, PCR 돌연변이생성에 의해 수행될 수 있다(미국 특허 제4,683,195호에 개시된 바와 같음). 예를 들어, 11개의 아미노산(Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, Lys, Asn, Arg, Ser, Tyr, Trp)을 암호화하는 무작위(NNK) 또는 비무작위 코돈(예를 들어, DVK 코돈)을 사용하고 원하는 특성을 갖는 변이체에 대해 라이브러리를 스크리닝하는, 잘 알려진 방법을 사용하여 변이체의 라이브러리를 생성시킬 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여, CD38에 대한 생성된 변이체의 결합 및 ADCC를 유도하는 이들의 능력에 대해 시험할 수 있다.

[0060]

항-CD38 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 동종형의 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 IgG1 동종형의 것이다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 IgG2 동종형의 것이다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 IgG3 동종형의 것이다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 IgG4 동종형의 것이다.

[0061]

개시된 방법에 사용되는 항-CD38 항체는 또한, 예를 들어, 파지 디스플레이 라이브러리로부터 드 노보(*de novo*) 선택될 수 있으며, 여기서 파지는 Fab, 단일쇄 항체(scFv), 또는 짝짓지 않거나 짝짓는 항체 가변 영역과 같은 인간 면역글로불린 또는 이의 부분을 발현하도록 조작된다(문헌[Knappik *et al.*, *J Mol Biol* 296:57-86, 2000]; 문헌[Krebs *et al.*, *J Immunol Meth* 254:67-84, 2001]; 문헌[Vaughan *et al.*, *Nature Biotechnology* 14:309-314, 1996]; 문헌[Sheets *et al.*, *PITAS (USA)* 95:6157-6162, 1998]; 문헌[Hoogenboom and Winter, *J Mol Biol* 227:381, 1991]; 문헌[Marks *et al.*, *J Mol Biol* 222:581, 1991]). 예를 들어, 문헌[Shi *et al* (2010) *J. Mol. Biol.* 397:385-96] 및 국제 특허 출원 공개 제W02009/085462호에 기재된 바와 같이 박테리오파지 pIX 외피 단백질과의 융합 단백질로서 항체 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 발현하는 파지 디스플레이 라이브러리로부터 CD38 결합 가변 도메인이 단리될 수 있다. W02009/085462호. 항체 라이브러리는 인간 CD38 세포의 도메인과의 결합을 스크리닝하고, 얻어진 양성 클론은 추가로 특성화되며, Fab가 클론 용해물로부터 단리된 후,

전장 항체로서 클로닝될 수 있다. 인간 항체를 단리하기 위한 이러한 파지 디스플레이 방법은 당업계에 확립되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,223,409호; 미국 특허 제5,403,484호; 미국 특허 제5,571,698호; 미국 특허 제5,427,908호; 미국 특허 제5,580,717호; 미국 특허 제5,969,108호; 미국 특허 제6,172,197호; 미국 특허 제5,885,793호; 미국 특허 제6,521,404호; 미국 특허 제6,544,731호; 미국 특허 제6,555,313호; 미국 특허 제6,582,915호; 및 미국 특허 제6,593,081호를 참조한다.

[0062] 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 CD38에 대한 결합에 대해

[0063] a) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3;

[0064] b) 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0065] c) 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0066] d) DARZALEX™(다라투무맙);

[0067] e) 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3;

[0068] f) 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0069] g) mAb003;

[0070] h) 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3;

[0071] i) 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0072] j) mAb024;

[0073] k) 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3;

[0074] l) 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0075] m) MOR-202(MOR-03087);

[0076] n) 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3;

[0077] o) 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0078] p) 이사투시맙; 또는

[0079] q) a)내지 p)의 임의의 조합을 포함하는 기준 항체와 경쟁한다.

[0080] 잘 알려진 시험관내 방법을 사용하여 CD38에 대한 결합에 대해 항체를 기준 항체(예컨대, 상기 기준 항체 a) 내지 q))와의 그들의 경쟁에 대해 평가할 수 있다. 예시적인 방법에서는, CD38을 재조합적으로 발현하는 CHO 세포를 표지되지 않은 기준 항체와 4 °C에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 과량의 형광 표지된 시험 항체와 4 °C에서 45분 동안 인큐베이션할 수 있다. PBS/BSA 중에서 세척한 후에, 표준 방법을 사용하여 유세포측정에 의해 형광을 측정할 수 있다. 다른 예시적인 방법에서는, 인간 CD38의 세포의 부분을 ELISA 플레이트의 표면 상에 코팅할 수 있다. 과량의 표지되지 않은 기준 항체를 약 15 분 동안 첨가한 후, 비오틴화 시험 항체를 첨가할 수 있다. PBS/Tween 중에서 세척한 후에, 고추냉이 퍼옥시다제(HRP)-접합된 스트렙타비딘 및 표준 방법을 사용하여 검출된 신호를 사용하여 비오틴화 시험 항체의 결합을 검출할 수 있다. 경쟁 검정에서, 기준 항체는 표지될 수 있고 시험 항체는 표지되지 않을 수 있다. 약 90%, 95%, 또는 100% 이상 만큼 기준 항체가 시험 항체의 결합을 억제하거나 시험 항체가 기준 항체의 결합을 억제하는 경우에 시험 항체는 기준 항체와 경쟁한다. 예를 들어, 알려진 방법을 사용하는 펩티드 맵핑 또는 수소/중수소 보호 검정에 의해, 또는 결정 구조의 결정에 의해 시험 항체의 에피토프를 추가로 정의할 수 있다.

[0081] 항-CD38 항체는 항체-의존성 세포독성(ADCC), 항체-의존성 세포 식작용(ADCP), 보체-의존성 세포독성(CDC), 또

는 아포토시스에 의해 CD38-발현 세포의 사멸을 유도할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 ADCC에 의해 CD38-발현 세포의 사멸을 유도한다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 ADCP에 의해 CD38-발현 세포의 사멸을 유도한다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 CDC에 의해 CD38-발현 세포의 사멸을 유도한다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 아포토시스에 의해 CD38-발현 세포의 사멸을 유도한다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 ADCC, ADCP, CDC, 및 아포토시스의 조합에 의해 CD38-발현 세포의 사멸을 유도한다.

[0082] "항체-의존성 세포독성", "항체-의존성 세포-매개 세포독성", 또는 "ADCC"는, 이펙터 세포 상에서 발현되는 Fc 감마 수용체(Fc γ R)를 통한, 항체 코팅된 표적 세포와 용해 활성을 갖는 이펙터 세포, 예컨대 자연 살해(NK) 세포, 단핵구, 대식세포, 및 호중구의 상호작용에 의존하는 세포사를 유도하기 위한 기전이다. 예를 들어, NK 세포는 Fc γ RIIIa를 발현하는 반면에, 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RRII, 및 Fc γ RIIIa를 발현한다. 항체-코팅된 표적 세포, 예컨대 CD38-발현 MM 세포의 죽음은 막 세공-형성 단백질 및 프로테아제의 분비를 통한 이펙터 세포 활성의 결과로서 일어난다. 항-CD38 항체의 ADCC 활성을 평가하기 위하여, 항체를 면역 이펙터 세포와 조합하여 CD38-발현 세포에 첨가할 수 있으며, 이는 항원/항체 복합체에 의해 활성화되어 표적 세포의 세포용해를 유발할 수 있다. 세포용해는 용해된 세포로부터의 표지(예를 들어, 방사성 기질, 형광 염료, 또는 천연 세포내 단백질)의 방출에 의해 검출될 수 있다. 그러한 검정을 위한 예시적인 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 NK 세포를 포함한다. CD38을 발현하는 다발성 골수종 세포주 또는 1차 MM 세포가 표적 세포로 사용될 수 있다. 예시적인 분석에서, 루시페라제를 발현하도록 유전자 조작된 MM 세포주를 항-CD38 항체와 인큐베이션한다. 새로 단리된 PBMC 이펙터 세포를 40:1의 표적:이펙터 세포 비로 첨가한다. PBMC의 첨가 후 4 시간에 루시페린을 첨가하고 생존 MM 세포로부터 방출된 생성되는 생물발광 신호를 20 분 이내에 발광 측정기(SpectraMax, Molecular Devices)를 사용하여 결정하고, 하기 수학적식을 사용하여 MM 세포의 백분율 ADCC를 계산할 수 있다: % ADCC = 1 - (PBMC 부재 하의 평균 생물발광 신호 / PBMC 존재 하의 평균 생물발광 신호) $\times$ 100%. 개시된 방법에 사용되는 항-CD38 항체는 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 만큼 ADCC를 유도할 수 있다.

[0083] "보체-의존성 세포독성" 또는 "CDC"는, 표적-결합 항체의 Fc 이펙터 도메인이 보체 성분 C1q에 결합하여 이를 활성화하고, 이는 결국 보체 캐스케이드를 활성화하여 표적 세포사를 유발하는 세포사 유도 기전을 지칭한다. 보체의 활성화는 또한 표적 세포 표면 상의 보체 성분의 침착을 가져올 수 있는데, 이는 백혈구 상의 보체 수용체(예를 들어, CR3)에 결합함으로써 ADCC를 용이하게 한다. 예시적인 검정에서, B-세포 악성종양을 갖는 환자로부터 단리된 1차 BM-MNC 세포를 10% 혼주 인간 혈청으로부터 유래된 항-CD38 항체 및 보체로 1 시간 동안 0.3-10 μ g/ml의 농도로 처리할 수 있으며, 문헌[van der Veer *et al.*, *Haematologica* 96:284-290, 2011]; 문헌[van der Veer *et al.*, *Blood Cancer J* 1(10):e41, 2011]에 기재된 기술을 사용하는 유세포측정에 의해 1차 CD38⁺ MM 세포의 생존을 결정할 수 있다. van der Veer *et al.*, *Blood Cancer J* 1(10):e41, 2011. MM 세포 용해의 백분율은 본 명세서에 기재된 바와 같은 동종형 대조군에 대하여 측정될 수 있다. 개시된 방법에 사용되는 항-CD38 항체는 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 만큼 CDC를 유도할 수 있다.

[0084] "항체-의존성 세포 식작용", 또는 "ADCP"는 식세포, 예컨대 대식세포 또는 수지상 세포에 의한 내재화에 의해 항체-코팅된 표적 세포를 제거하는 기전을 지칭한다. 이펙터 세포로서 단핵구-유래 대식세포를 사용하고 GFP 또는 다른 표지된 분자를 발현하도록 조작된 표적 세포로서 다우디 세포(ATCC[®] CCL-213[™]) 또는 CD38을 발현하는 B 세포 백혈병 또는 림프종 종양 세포를 사용함으로써 ADCP를 평가할 수 있다. 이펙터:표적 세포 비는, 예를 들어 4:1일 수 있다. 이펙터 세포는 항-CD38 항체와 함께 또는 이것 없이 4시간 동안 표적 세포와 인큐베이션될 수 있다. 인큐베이션 후에, 세포는 아큐타제(acutase)를 사용하여 분리될 수 있다. 대식세포는 형광 표지에 커플링된 항-CD11b 및 항-CD14 항체로 확인할 수 있으며, % 식작용은 표준 방법을 사용하여 CD11⁺CD14⁺ 대식세포에서의 % GFP 형광에 기초하여 측정할 수 있다. 개시된 방법에 사용되는 항-CD38 항체는 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 만큼 ADCP를 유도할 수 있다.

[0085] 항-CD38 항체의 Fc 부분은 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC), 항체-의존성 세포 식작용(ADCP), 또는 보체 의존성 세포독성(CDC)과 같은 항체 이펙터 기능을 매개할 수 있다. 그러한 기능은 식작용 또는 용해 활성을 갖는 면역 세포 상의 Fc 수용체에 대한 Fc 이펙터 도메인(들)의 결합에 의해, 또는 보체 시스템의 성분에 대한 Fc 이펙터 도메인(들)의 결합에 의해 매개될 수 있다. 전형적으로, Fc-결합 세포 또는 보체 성분에 의해 매개된 효과(들)는 표적 세포, 예를 들어 CD38-발현 세포의 억제 및/또는 고갈을 가져온다. 인간 IgG 동종형 IgG1,

IgG2, IgG3, 및 IgG4는 이펙터 기능에 대해 차별적인 능력을 나타낸다. ADCC는 IgG1 및 IgG3에 의해 매개될 수 있고, ADCP는 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4에 의해 매개될 수 있고, CDC는 IgG1 및 IgG3에 의해 매개될 수 있다.

[0086] 항-CD38 항체에 의해 유도되는 ADCC는 항체 Fc 영역 내의 소정의 치환에 의해 향상될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 아미노산 위치 256, 290, 298, 312, 356, 330, 333, 334, 360, 378, 430, 또는 이들의 임의의 조합에서 Fc 영역 내에 치환을 포함하며, 여기서 잔기 번호화는 EU 인덱스에 따른다(미국 특허 제 6,737,056호에 기재된 치환).

[0087] 항-CD38 항체에 의해 유도된 ADCC는 또한 항체 올리고당류 성분을 조작함으로써 향상될 수 있다. 인간 IgG1 또는 IgG3은 Asn297에서 N-글리코실화되며, 대부분의 글리칸은 바이안테나리(biantennary) G0, G0F, G1, G1F, G2, 또는 G2F 형태이다. 비-조작된 CHO 세포에 의해 생성된 항체는 전형적으로 약 85% 이상의 글리칸 푸코스 함량(즉, Asn297에서의 당 사슬 내의 푸코스 단당류의 양)을 갖는다. Fc 영역에 부착된 바이안테나리 복합형 올리고당으로부터의 코어(core) 푸코스의 제거는, 항원 결합 또는 CDC 활성을 변경시키지 않고서, 개선된 Fc γ RIIIIa 결합을 통해 항체의 ADCC를 향상시킨다. 그러한 변형된 항체는 바이안테나리 복합형의 Fc 올리고당류를 보유하는 비교적 높은 탈푸코실화된 항체의 성공적인 발현을 유발하는 것으로 보고된 상이한 방법, 예컨대 배양물 삼투압의 제어(문헌[Konno *et al.*, *Cytotechnology* 64:249-65, 2012]); 숙주 세포주로서의 변이체 CHO 세포주 Lec13의 적용(문헌[Shields *et al.*, *J Biol Chem* 277:26733-26740, 2002]); 숙주 세포주로서의 변이체 CHO 세포주 EB66의 적용(문헌[Olivier *et al.*, *MAbs* 2(4), 2010; Epub ahead of print; PMID:20562582]); 숙주 세포주로서의 래트 하이브리도마 세포주 YB2/0의 적용(문헌[Shinkawa *et al.*, *J Biol Chem* 278:3466-3473, 2003]); 특이적으로 α 1,6-푸코실트라퍼라제(FUT8) 유전자에 대한 작은 간섭 RNA의 도입(문헌[Mori *et al.*, *Biotechnol Bioeng* 88:901-908, 2004]); 또는 β -1,4-N-아세틸글루코사미닐트랜스페라제 III 및 골지 α -만노시다제 Ii의 동시 발현 또는 강력한 알파-만노시다제 I 억제제, 예컨대 키푸넨신(문헌[Ferrara *et al.*, *J Biol Chem* 281:5032-5036, 2006], 문헌[Ferrara *et al.*, *Biotechnol Bioeng* 93:851-861, 2006]; 문헌[Xhou *et al.*, *Biotechnol Bioeng* 99:652-65, 2008])을 사용하여 달성할 수 있다.

[0088] 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 푸코스 함량이 약 0% 내지 약 15%, 예를 들어, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0%인 바이안테나리 글리칸 구조를 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 푸코스 함량이 약 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0%인 바이안테나리 글리칸 구조를 가질 수 있다. Fc 영역 내의 치환 및 감소된 푸코스 함량은 항-CD38 항체의 ADCC 활성을 향상시킬 수 있다.

[0089] 푸코스 함량은 다수의 방법, 예를 들어, 1) 국제 특허 출원 공개 제W02008/0775462호에 기재된 바와 같이 N-글리코시다제 F 처리 샘플(예를 들어, 복합체, 하이브리드, 및 올리고- 및 고-만노스 구조)의 MALDI-TOF를 사용하는 방법; W02008/0775462호 참조); 2) Asn297 글리칸의 효소적 방출과 함께 후속의 유도체화 및 형광 검출을 이용하는 HPLC(UPLC) 및/또는 HPLC-MS(UPLC-MS)에 의한 검출/정량화에 의한 방법; 3) 엔도(Endo) S, 또는 제1 GlcNAc 단당과 제2 GlcNAc 단당 사이를 절단하여 푸코스가 제1 GlcNAc에 부착된 상태로 남겨 두는 다른 효소로 Asn297 글리칸을 처리하거나 처리하지 않고서, 천연 또는 환원된 mAb의 온전한 단백질을 분석하는 방법; 4) 효소적 분해(예를 들어, 트립신 또는 엔도펩티다제 Lys-C)에 의해 항체를 구성 펩티드로 분해하고, 후속의 HPLC-MS(UPLC-MS)에 의해 분리, 검출, 및 정량화하는 방법; 및 5) Asn297에서의 PNGase F에 의한 특이적인 효소적 탈글리코실화에 의해 항체 단백질로부터 항체 올리고당류를 분리하는 방법에 의해 특성화 및 정량화될 수 있다. 이렇게 방출된 올리고당류를 형광단으로 표지하고, 분리하고, 다양한 상보적 기술에 의해 확인할 수 있으며, 이는 실험적 질량과 이론적 질량의 비교에 의한 매트릭스-보조 레이저 탈착 이온화(MALDI) 질량 분석법에 의한 글리칸 구조의 미세 특성화; 이온 교환 HPLC(GlycoSep C)에 의한 시알릴화의 정도의 결정; 순상 HPLC(GlycoSep N)에 의한 친수성 기준에 따른 올리고당류 형태의 분리 및 정량화; 및 고성능 모세관 전기영동-레이저 유도 형광(HPCE-LIF)에 의한 올리고당류의 분리 및 정량화를 가능하게 한다.

[0090] 항-CD38 항체는 다양한 친화성(K_D)으로 인간 CD38에 결합할 수 있다. 예를 들어, 항-CD38 항체는, 당업자에 의해 실시되는 바와 같이, 표면 플라즈몬 공명 또는 Kinexa 방법에 의해 결정될 때, 약 1×10^{-8} M 이하, 예를 들어 5×10^{-9} M, 1×10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 1×10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 1×10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 1×10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 1×10^{-13} M, 5×10^{-14} M, 1×10^{-14} M, 5×10^{-15} M, 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값의 K_D 로 CD38에 결합할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 1×10^{-8} M 이하의 친화성으로 CD38에 결합할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-

CD38 항체는 1×10^{-9} M 이하의 친화성으로 CD38에 결합할 수 있다.

- [0091] 항체 친화성은 당업자에게 알려진 KinExA 기기, ELISA, 또는 경쟁적 결합 검정을 사용하여 측정할 수 있다. 특정 항체/CD38 상호작용의 측정된 친화성은 상이한 조건(예를 들어, 삼투압, pH) 하에서 측정될 경우에 변동될 수 있다. 따라서, 친화성 및 다른 결합 파라미터(예를 들어, K_D , k_{on} , k_{off})의 측정은 전형적으로 표준화된 조건 및 표준화된 완충제를 이용하여 실행한다. 예를 들어, Biacore 3000 또는 ProteOn을 사용하는 친화성 측정에 대한 내부 오차(표준 편차, SD로서 측정됨)는 전형적인 검출 한계 내에서의 측정에 대해 전형적으로 5 내지 33% 이내일 수 있음을 당업자는 인정할 것이다. 따라서, K_D 와 관련하여 용어 "약"은 이 분석에서의 전형적인 표준 편차를 반영한다. 예를 들어, 1×10^{-9} M의 K_D 에 대한 전형적인 SD는 최대 $\pm 0.33 \times 10^{-9}$ M이다.
- [0092] 다발성 골수종을 갖는 대상에게 제공되는 항-CD38 항체의 용량은 치료되는 질환을 경감시키거나 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분하고("치료적 유효량"), 약 0.005 mg 내지 약 100 mg/kg, 예를 들어 약 0.05 mg 내지 약 30 mg/kg 또는 약 5 mg 내지 약 25 mg/kg, 또는 약 4 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 16 mg/kg, 또는 약 24 mg/kg을 포함한다. 적합한 용량은, 예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 mg/kg을 포함한다.
- [0093] 항-CD38 항체의 고정 단위 용량, 예를 들어 50, 100, 200, 500, 또는 1000 mg이 또한 제공될 수 있거나, 용량은 환자의 표면에 적기 위하여, 예를 들어 500, 400, 300, 250, 200, 또는 100 mg/m²일 수 있다. MM을 치료하기 위해 통상 1 내지 8회(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8회)의 용량이 투여될 수 있지만, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20회, 또는 그 이상의 용량이 제공될 수 있다.
- [0094] 항-CD38 항체의 투여는 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 5 주, 6 주, 7 주, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 또는 그 이상 후에 반복될 수 있다. 만성 투여인 바와 같이, 반복된 치료 과정이 또한 가능하다. 반복 투여는 동일한 용량으로 또는 상이한 용량으로 행해질 수 있다. 예를 들어, 항-CD38 항체는 정맥내 주입에 의해 8 주 동안 매주 간격으로 8 mg/kg 또는 16 mg/kg으로 투여된 후, 추가의 16 주 동안 매 2 주마다 8 mg/kg 또는 16 mg/kg으로 투여된 후, 매 4 주마다 8 mg/kg 또는 16 mg/kg으로 투여될 수 있다.
- [0095] 항-CD38 항체는 유지 요법에 의해, 예컨대 6 개월 이상의 기간 동안 주 1회 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-CD38 항체는 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40 일 중 하나 이상에, 또는 대안적으로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 주 중 하나 이상에, 또는 이들의 임의의 조합에, 매 24, 12, 8, 6, 4, 또는 2 시간마다의 단회 또는 분할 용량, 또는 이들의 임의의 조합을 사용하여, 매일 투여량으로서 일당 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 예컨대 0.5, 0.9, 1.0, 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 mg/kg의 양으로 제공될 수 있다.
- [0096] 항-CD38 항체는 또한 다발성 골수종의 발생 위험을 감소시키고/시키거나, 다발성 골수종 진행에서의 사건의 발생의 개시를 지연시키고/시키거나, 다발성 골수종이 관해기에 있을 때 재발 위험을 감소시키기 위하여 예방적으로 투여될 수 있다.
- [0097] 예시적인 코르티코스테로이드는, 예를 들어, 글루코코르티코이드(예를 들어, 코르티솔), 프레드니손, 또는 텍사메타손을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손이다. 따라서, 본 방법은 고위험 다발성 골수종을 치료하기에 충분한 시간 동안 항-CD38 항체, 텍사메타손, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0098] 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 매주 약 80 mg으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 매주 약 40 mg으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 주 2회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 주 4회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 주 1회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 정맥내 투여된다. 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손이다.
- [0099] 예시적인 비-코르티코스테로이드 화학요법제는 글루탐산 유도체 또는 프로테아좀 억제제를 포함한다. 예시적인 글루탐산 유도체는 탈리도미드(Thalomid®) 또는 탈리도미드 유사체, 예를 들어 CC-5013(레날리도미드,

Revlimid™), 포말리도미드 또는 CC4047(Actimid™)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 글루탐산 유도체는 레날리도미드이다. 따라서, 본 방법은 고위험 다발성 골수종을 치료하기에 충분한 시간 동안 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 레날리도미드의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0100] 일부 실시 형태에서, 레날리도미드는 일 1회 약 10 mg 내지 약 25 mg으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 레날리도미드는 일 1회 약 25 mg으로 투여된다.

[0101] 예시적인 프로테아좀 억제제는 보르테조미프(Velcade®), 카르필조미프, 또는 익사조미프를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 프로테아좀 억제제는 보르테조미프이다. 따라서, 본 방법은 고위험 다발성 골수종을 치료하기에 충분한 시간 동안 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 보르테조미프의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0102] 일부 실시 형태에서, 보르테조미프는 주 1회 약 1.5 mg/m²로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 보르테조미프는 주 1회 약 1.3 mg/m²로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 보르테조미프는 주 1회 약 1.3 mg/m² 내지 약 1.5 mg/m²로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 보르테조미프는 주 2회 약 1.3 mg/m²로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 보르테조미프는 피하 주사에 의해 투여된다.

[0103] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 고위험 다발성 골수종을 치료하기에 충분한 시간 동안 항-CD38 항체, 텍사메타손, 및 레날리도미드의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 고위험 다발성 골수종을 치료하기에 충분한 시간 동안 항-CD38 항체, 텍사메타손, 및 보르테조미프의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 고위험 다발성 골수종을 치료하기에 충분한 시간 동안 항-CD38 항체, 텍사메타손, 레날리도미드, 및 보르테조미프의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0104] 대상은 그들이 하기 세포유전적 이상 중 하나 이상을 갖는 경우에 "고위험"으로 분류될 수 있다: t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), 또는 del17p. 따라서, 고위험 다발성 골수종을 갖는 대상은 하기를 포함하는 하나 이상의 염색체 이상을 가질 수 있다:

[0105] a. t(4;14)(p16;q32);

[0106] b. t(14;16)(q32;q23);

[0107] c. del17p;

[0108] d. t(4;14)(p16;q32) 및 t(14;16)(q32;q23);

[0109] e. t(4;14)(p16;q32) 및 del17p;

[0110] f. t(14;16)(q32;q23) 및 del17p; 또는

[0111] g. t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), 및 del17p.

[0112] 대상은 그들이 하기 세포유전적 이상 중 어느 것도 갖지 않는 경우에 "고위험"으로 분류될 수 있다: t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), 또는 del17p.

[0113] 세포유전적 이상은 형광 원위치 혼성화(FISH)에 의해 검출될 수 있다. 둘 모두의 염색체 전좌에서, 발암유전자는 염색체 14q32 상의 IgH 영역에 전좌되어, 이들 유전자의 조절 이상을 유발한다. t(4;14)(p16;q32)는 섬유아세포 성장 인자 수용체 3(FGFR3) 및 다발성 골수종 SET 도메인 함유 단백질(MMSET)(WHSC1/NSD2로도 불림)을 포함하고, t(14;16)(q32;q23)은 MAF 전사 인자 C-MAF의 전좌를 포함한다. 17 p(del17p)의 결실은 p53 유전자 유전자좌의 상실을 포함한다.

[0114] 대상은 나이브 다발성 골수종, 재발성 다발성 골수종, 또는 불응성 다발성 골수종을 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상은 고위험 불응성 및/또는 재발성 다발성 골수종을 갖는다.

[0115] 치료 방법은 코르티코스테로이드 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제를 받는 대상에 비교하여 대상의 하나 이상의 결과 측정치를 개선할 수 있다. 예시적인 결과 측정치는 무진행 생존, 전체 반응률, 매우 양호한 부분 반응 또는 그 이상, 완전 반응 또는 그 이상, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0116] 본 방법은 대상에서 최소 잔류 질환-음성을 달성할 수 있다. 음성 최소 잔류 질환 상태는 0.01%(10⁻⁴),

0.001%(10^{-5}), 0.0001%(10^{-6}), 또는 이들의 조합의 감도에서 결정될 수 있다. 음성 최소 잔류 질환은 대상으로부터의 골수 흡인물 샘플에서 골수중 세포의 양을 평가함으로써 검출할 수 있다.

[0117] 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제는 임의의 편리한 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제는 동시에 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제는 임의의 순서로 순차적으로 투여된다. 예시적인 투여 일정은 하기를 포함한다:

[0118] ● 다라투무맵은 사이클 1 내지 3 동안 주당 1회(1 일, 8 일, 및 15 일), 사이클 4 내지 8 동안 매 4 주마다 1회(1 일에), 그리고 그 후로는 매 4 주마다 1회 16 mg/kg의 용량으로 IV 주입으로서 투여될 수 있다. 보르테오미프는 사이클 1 내지 8의 1 일, 4 일, 8 일, 및 11 일에 1.3 mg/m^2 의 용량으로 피하(SC) 투여될 수 있다. 텍사메타손은 사이클당 160 mg의 총 용량에 대해, 1 일, 2 일, 4 일, 5 일, 8 일, 9 일, 11 일, 및 12 일에 20 mg으로 경구 투여될 수 있다.

[0119] ● 다라투무맵은 사이클 1 및 2 동안 8 주 동안 매주(1 일, 8 일, 15 일, 및 22 일에), 16 주 동안(사이클 3 내지 6) 매 2 주마다(1 일 및 15 일에), 그리고 그 후로는 매 4 주마다 16 mg/kg의 용량으로 IV 주입으로서 투여될 수 있다. 레날리도미드는 크레아티닌 클리어런스가 분당 60 ml 초과인 경우에 각각의 사이클의 1 일 내지 21 일에 25 mg의 용량(또는 크레아티닌 클리어런스가 분당 30 내지 60 ml인 경우에 매일 10 mg의 용량)으로 경구 투여될 수 있고, 텍사메타손은 매주 40 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 다라투무맵 군의 경우, 텍사메타손의 용량은 분할될 수 있다: 텍사메타손은 주입 전에 주입-관련 반응에 대한 예방으로서 20 mg의 용량으로 투여될 수 있고, 다음날에 20 mg이 투여될 수 있다.

[0120] 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제는 외부 빔 방사선, 세기 조절 방사선 요법(IMRT), 및 임의의 형태의 방사선 수술, 예컨대 감마 나이프, 사이버나이프, 리낙, 및 조직내 방사(예를 들어, 이식된 방사성 시드, GliaSite 벌룬)를 포함하는 임의의 형태의 방사선 요법과 함께, 및/또는 수술과 함께 투여될 수 있다.

[0121] 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제는 자가 조혈 줄기 세포 이식(AHSC)과 함께 투여될 수 있다.

[0122] 대상에서 음성 최소 잔류 질환 상태를 달성하는 방법

[0123] 음성 최소 잔류 질환 상태를 달성하기에 충분한 시간 동안 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 음성 최소 잔류 질환 상태를 달성하는 방법이 또한 제공된다.

[0124] 음성 최소 잔류 질환 상태는 0.01%(10^{-4}), 0.001%(10^{-5}), 0.0001%(10^{-6}), 또는 이들의 조합의 감도에서 결정될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 음성 최소 잔류 질환은 대상으로부터의 골수 흡인물 샘플에서 골수중 세포의 양을 평가함으로써 검출한다.

[0125] 음성 최소 잔류 질환 상태를 달성하는 것에 더하여, 본 방법은 또한 무진행 생존 사건을 감소시킨다.

[0126] 대상은 나이브 다발성 골수종, 재발성 다발성 골수종, 또는 불응성 다발성 골수종을 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상은 고위험 불응성 및/또는 재발성 다발성 골수종을 갖는다. 고위험 다발성 골수종을 갖는 대상은 조기에 재발하고 불량한 예후 및 결과를 갖는 것으로 알려져 있다.

[0127] 일부 실시 형태에서, 대상은 고위험 다발성 골수종을 갖는다. 대상은 그들이 하기 세포유전적 이상 중 하나 이상을 갖는 경우에 "고위험"으로 분류될 수 있다: t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), 또는 del17p. 따라서, 고위험 다발성 골수종을 갖는 대상은 하기를 포함하는 하나 이상의 염색체 이상을 가질 수 있다:

[0128] a. t(4;14)(p16;q32);

[0129] b. t(14;16)(q32;q23);

[0130] c. del17p;

[0131] d. t(4;14)(p16;q32) 및 t(14;16)(q32;q23);

- [0132] e. t(4;14)(p16;q32) 및 del17p;
- [0133] f. t(14;16)(q32;q23) 및 del17p; 또는
- [0134] g. t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), 및 del17p.
- [0135] 치료 방법에 대해 상기 개시된 항-CD38 항체 중 임의의 것이 다발성 골수종을 갖는 대상에서 음성 최소 잔류 질환 상태를 달성하는 방법에 사용될 수 있다.
- [0136] 항-CD38 항체는 SKRNIQFSCCKNIYR(서열 번호 2)을 포함하는 인간 CD38의 영역 및 EKVQTLEAWVIHGG(서열 번호 3)를 포함하는 인간 CD38의 영역에 결합할 수 있다.
- [0137] 항-CD38 항체는 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 4의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 5의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다.
- [0138] 항-CD38 항체는 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 15의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 항-CD38 항체는 mAb003(본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제7,829,693호에 기재됨)를 포함할 수 있다.
- [0139] 항-CD38 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 항-CD38 항체는 mAb024(본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제7,829,693호에 기재됨)를 포함할 수 있다.
- [0140] 항-CD38 항체는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 18의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 항-CD38 항체는 MOR-202(MOR-03087)(본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제8,088,896호에 기재됨)를 포함할 수 있다.
- [0141] 항-CD38 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 항-CD38 항체는 이사특시맵(본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제8,153,765호에 기재됨)을 포함할 수 있다. 일부 태양에서, 이사특시맵의 VH 및 VL은 IgG1/ κ 로서 발현될 수 있다.
- [0142] 치료 방법에 대해 상기 개시된 코르티코스테로이드 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제 중 임의의 것이 다발

성 골수종을 갖는 대상에서 음성 최소 잔류 질환 상태를 달성하는 방법에 사용될 수 있다. 적합한 코르티코스테로이드는, 예를 들어, 글루코코르티코이드(예를 들어, 코르티솔), 프레드니손, 또는 텍사메타손을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손이다. 적합한 비-코르티코스테로이드 화학요법제는 글루탐산 유도체 또는 프로테아좀 억제제를 포함한다. 예시적인 글루탐산 유도체는 탈리도미드(Thalomid®) 또는 탈리도미드 유사체, 예를 들어 CC-5013(레날리도미드, Revlimid™), 포말리도미드 또는 CC4047(Actimid™)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 글루탐산 유도체는 레날리도미드이다. 적합한 프로테아좀 억제제는 보르테조미п (Velcade®), 카필조미п, 또는 익사조미п을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 프로테아좀 억제제는 보르테조미п이다.

- [0143] 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 예측하거나 위험을 감소시키는 방법
- [0144] 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 예측하는 방법 및 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다.
- [0145] 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 예측하는 방법은,
- [0146] 대상에서 최소 잔류 질환 상태를 측정하며, 여기서 대상은 항-CD38 항체의 치료적 유효량을 받았고,
- [0147] 양성 최소 잔류 질환 상태는 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 나타내는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 예측하는 방법.
- [0148] 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 예측하는 방법은,
- [0149] 대상에서 최소 잔류 질환 상태를 측정하며, 여기서 대상은 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 받았고,
- [0150] 양성 최소 잔류 질환 상태는 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 나타내는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 예측하는 방법.
- [0151] 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 위험을 감소시키는 방법은,
- [0152] 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 대상에게 투여하여 음성 최소 잔류 질환 상태를 달성하며, 여기서 음성 잔류 질환 상태는 재발 및/또는 질환 진행의 감소된 위험을 나타내는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 위험을 감소시키는 방법.
- [0153] 대상은 나이브 다발성 골수종, 재발성 다발성 골수종, 불응성 다발성 골수종, 또는 재발성 및 불응성 다발성 골수종을 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상은 고위험 불응성, 재발성, 또는 재발성 및 불응성 다발성 골수종을 갖는다.
- [0154] 일부 실시 형태에서, 대상은 고위험 다발성 골수종을 갖는다. 대상은 그들이 하기 세포유전적 이상 중 하나 이상을 갖는 경우에 "고위험"으로 분류될 수 있다: t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), 또는 del17p. 따라서, 고위험 다발성 골수종을 갖는 대상은 하기를 포함하는 하나 이상의 염색체 이상을 가질 수 있다:
- [0155] a. t(4;14)(p16;q32);
- [0156] b. t(14;16)(q32;q23);
- [0157] c. del17p;
- [0158] d. t(4;14)(p16;q32) 및 t(14;16)(q32;q23);
- [0159] e. t(4;14)(p16;q32) 및 del17p;
- [0160] f. t(14;16)(q32;q23) 및 del17p; 또는
- [0161] g. t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), 및 del17p.
- [0162] 치료 방법에 대해 상기 개시된 항-CD38 항체 중 임의의 것은 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 예측하는 방법 및 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 위험을 감소시키는 방법에 사용될 수 있다.
- [0163] 항-CD38 항체는 SKRNIQFSCKN1YR(서열 번호 2)을 포함하는 인간 CD38의 영역 및 EKVQTLEAWVIHGG(서열 번호 3)를

포함하는 인간 CD38의 영역에 결합할 수 있다.

- [0164] 항-CD38 항체는 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 4의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 5의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다.
- [0165] 항-CD38 항체는 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 15의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 항-CD38 항체는 mAb003(본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제7,829,693호에 기재됨)를 포함할 수 있다.
- [0166] 항-CD38 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 항-CD38 항체는 mAb024(본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제7,829,693호에 기재됨)를 포함할 수 있다.
- [0167] 항-CD38 항체는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 18의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 항-CD38 항체는 MOR-202(MOR-03087)(본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제8,088,896호에 기재됨)를 포함할 수 있다.
- [0168] 항-CD38 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 및 중쇄 CDR3, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 항-CD38 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-CD38 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 항-CD38 항체는 이사특시맵(본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제8,153,765호에 기재됨)을 포함할 수 있다. 일부 태양에서, 이사특시맵의 VH 및 VL은 IgG1/κ로서 발현될 수 있다.
- [0169] 치료 방법에 대해 상기 개시된 코르티코스테로이드 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제 중 임의의 것은 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 예측하는 방법 및 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 위험을 감소시키는 방법에 사용될 수 있다. 적합한 코르티코스테로이드는, 예를 들어, 글루코코르티코이드(예를 들어, 코르티솔), 프레드니손, 또는 텍사메타손을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손이다. 적합한 비-코르티코스테로이드 화학요법제는 글루탐산 유도체 또는 프로테아좀 억제제를 포함한다. 예시적인 글루탐산 유도체는 탈리도미드(Thalomid®) 또는 탈리도미드 유사체, 예를 들어 CC-5013(레날리도미드, Revlimid™), 포말리도미드 또는 CC4047(Actimid™)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 글루탐산 유도체는 레날리도미드이다. 적합한 프로테아좀 억제제는 보르테조밍(Velcade®), 카필조밍, 또는 익사조밍을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 프로테아좀 억제제는 보르테조밍이다.

- [0170] 예시적인 실시 형태들의 설명이 이어진다.
- [0171] 실시 형태 1. 음성 최소 잔류 질환 상태(negative minimal residual disease status)를 달성하기에 충분한 시간 동안 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 음성 최소 잔류 질환 상태를 달성하는 방법.
- [0172] 실시 형태 2. 실시 형태 1에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 방법.
- [0173] 실시 형태 3. 실시 형태 1 또는 실시 형태 2에 있어서, 코르티코스테로이드가 덱사메타손인 방법.
- [0174] 실시 형태 4. 실시 형태 1 내지 실시 형태 3 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 비-코르티코스테로이드 화학요법제가 글루탐산 유도체 또는 프로테아좀 억제제인 방법.
- [0175] 실시 형태 5. 실시 형태 4에 있어서, 글루탐산 유도체가 레날리도미드인 방법.
- [0176] 실시 형태 6. 실시 형태 4에 있어서, 프로테아좀 억제제가 보르테조미드인 방법.
- [0177] 실시 형태 7. 실시 형태 5에 있어서,
- [0178] 항-CD38 항체는 28-일 사이클로 사이클 1 및 2 동안 1 일, 8 일, 15 일, 및 22 일에 주당 1회, 28-일 사이클로 사이클 3 내지 6 동안 1 일 및 15 일에 매 2주마다 1회, 그리고 그 후로는 매 4 주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되고;
- [0179] 레날리도미드는 28-일 사이클로 사이클 1 일 내지 21 일에 약 10 mg 내지 약 25 mg의 용량으로 경구 투여되며;
- [0180] 덱사메타손은 매주 약 20 mg 내지 약 40 mg의 용량으로 투여되는 방법.
- [0181] 실시 형태 8. 실시 형태 6에 있어서,
- [0182] 항-CD38 항체는 21-일 사이클로 사이클 1 내지 3 동안 1 일, 8 일, 및 15 일에 주당 1회, 21-일 사이클로 사이클 4 내지 8 동안 1 일에 매 3주마다 1회, 그리고 그 후로는 매 4 주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되고;
- [0183] 보르테조미드는 21-일 사이클로 사이클 1 내지 8 동안 1 일, 4 일, 8 일, 및 11 일에 약 1.3 mg/m²의 용량으로 피하(SC) 투여되며;
- [0184] 덱사메타손은 매주 약 20 mg 내지 약 40 mg의 용량으로 투여되는 방법.
- [0185] 실시 형태 9. 실시 형태 7에 있어서, 덱사메타손이 사이클당 160 mg의 총 용량에 대해 1 일, 2 일, 4 일, 5 일, 8 일, 9 일, 11 일, 및 12 일에 20 mg으로 IV 또는 PO 투여되는 방법.
- [0186] 실시 형태 10. 실시 형태 8에 있어서, 덱사메타손이 사이클당 160 mg의 총 용량에 대해 1 일, 2 일, 4 일, 5 일, 8 일, 9 일, 11 일, 및 12 일에 20 mg으로 IV 또는 PO 투여되는 방법.
- [0187] 실시 형태 11. 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 대상이 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 갖는 방법.
- [0188] 실시 형태 12. 실시 형태 1 내지 실시 형태 11 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 대상이 고위험 다발성 골수종을 갖는 방법.
- [0189] 실시 형태 13. 실시 형태 12에 있어서, 고위험 다발성 골수종을 갖는 대상이 하기를 포함하는 하나 이상의 염색체 이상을 갖는 방법:
- [0190] t(4;14)(p16;q32);
- [0191] t(14;16)(q32;q23);
- [0192] del17p;
- [0193] t(4;14)(p16;q32) 및 t(14;16)(q32;q23);

- [0194] t(4;14)(p16;q32) 및 del17p;
- [0195] t(14;16)(q32;q23) 및 del17p; 또는
- [0196] t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), 및 del17p.
- [0197] 실시 형태 14. 실시 형태 1 내지 실시 형태 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 음성 최소 잔류 질환 상태가 0.01%, 0.001%, 0.0001%, 또는 이들의 조합의 감도에서 결정되는 방법.
- [0198] 실시 형태 15. 실시 형태 1 내지 실시 형태 14 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 2를 포함하는 인간 CD38의 영역 및 서열 번호 3을 포함하는 인간 CD38의 영역에 결합하는 방법.
- [0199] 실시 형태 16. 실시 형태 1 내지 실시 형태 15 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.
- [0200] 실시 형태 17. 실시 형태 1 내지 실시 형태 16 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 방법.
- [0201] 실시 형태 18. 실시 형태 1 내지 실시 형태 13 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-CD38 항체가
- [0202] 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0203] 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0204] 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- [0205] 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 방법.
- [0206] 실시 형태 19. 실시 형태 18에 있어서, 항-CD38 항체가
- [0207] 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0208] 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0209] 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- [0210] 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 방법.
- [0211] 실시 형태 20. 실시 형태 1 또는 실시 형태 2에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메타손 또는 프레드니손인 방법.
- [0212] 실시 형태 21. 실시 형태 1 내지 실시 형태 20 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 음성 최소 잔류 질환이 대상으로부터의 골수 흡인물 샘플에서 골수중 세포의 양을 평가함으로써 검출되는 방법.
- [0213] 실시 형태 22. 실시 형태 1 내지 21 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 무진행 생존 사건을 또한 감소시키는 방법.
- [0214] 실시 형태 23. 실시 형태 4에 있어서, 글루탐산 유도체가 레날리도미드, 탈리도미드, 또는 포말리도미드인 방법.
- [0215] 실시 형태 24. 실시 형태 4에 있어서, 프로테아좀 억제제가 보르테조미, 카르필조미, 또는 익사조미인 방법.
- [0216] 실시 형태 25. 고위험 다발성 골수종을 치료하기에 충분한 시간 동안 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 고위험 다발성 골수종을 갖는 대상을 치료하는 방법.
- [0217] 실시 형태 26. 실시 형태 25에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 방법.

- [0218] 실시 형태 27. 실시 형태 25 또는 실시 형태 26에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메타손인 방법.
- [0219] 실시 형태 28. 실시 형태 25 내지 실시 형태 27 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 비-코르티코스테로이드 화학요법제가 글루탐산 유도체 또는 프로테아좀 억제제인 방법.
- [0220] 실시 형태 29. 실시 형태 28에 있어서, 글루탐산 유도체가 레날리도미드인 방법.
- [0221] 실시 형태 30. 실시 형태 28에 있어서, 프로테아좀 억제제가 보르테조미드인 방법.
- [0222] 실시 형태 31. 실시 형태 29에 있어서,
- [0223] 항-CD38 항체는 28-일 사이클로 사이클 1 및 2 동안 1 일, 8 일, 15 일, 및 22 일에 주당 1회, 28-일 사이클로 사이클 3 내지 6 중에 1 일 및 15 일에 매 2주마다 1회, 그리고 그 후로는 매 4 주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되고;
- [0224] 레날리도미드는 28-일 사이클로 1 일 내지 21 일에 약 10 mg 내지 약 25 mg의 용량으로 경구 투여되며;
- [0225] 텍사메타손은 매주 약 20 mg 내지 약 40 mg의 용량으로 투여되는 방법.
- [0226] 실시 형태 32. 실시 형태 30에 있어서,
- [0227] 항-CD38 항체는 21-일 사이클로 사이클 1 내지 3 동안 1 일, 8 일, 및 15 일에 주당 1회, 21-일 사이클로 사이클 4 내지 8 동안 1 일에 매 3주마다 1회, 그리고 그 후로는 매 4 주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되고;
- [0228] 보르테조미드는 21-일 사이클로 사이클 1 내지 8 동안 1 일, 4 일, 8 일, 및 11 일에 약 1.3 mg/m²의 용량으로 피하(SC) 투여되며;
- [0229] 텍사메타손은 매주 약 20 mg 내지 약 40 mg의 용량으로 투여되는 방법.
- [0230] 실시 형태 33. 실시 형태 31에 있어서, 텍사메타손이 사이클당 160 mg의 총 용량에 대해 1 일, 2 일, 4 일, 5 일, 8 일, 9 일, 11 일, 및 12 일에 20 mg으로 IV 또는 PO 투여되는 방법.
- [0231] 실시 형태 34. 실시 형태 32에 있어서, 텍사메타손이 사이클당 160 mg의 총 용량에 대해 1 일, 2 일, 4 일, 5 일, 8 일, 9 일, 11 일, 및 12 일에 20 mg으로 IV 또는 PO 투여되는 방법.
- [0232] 실시 형태 35. 실시 형태 25 내지 실시 형태 34 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 2를 포함하는 인간 CD38의 영역 및 서열 번호 3을 포함하는 인간 CD38의 영역에 결합하는 방법.
- [0233] 실시 형태 36. 실시 형태 25 내지 실시 형태 35 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.
- [0234] 실시 형태 37. 실시 형태 25 내지 실시 형태 36 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 방법.
- [0235] 실시 형태 38. 실시 형태 25에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2, 및 경쇄 CDR3을 포함하는 방법.
- [0236] 실시 형태 39. 실시 형태 38에 있어서, 항-CD38 항체가
- [0237] 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0238] 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0239] 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- [0240] 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 방법.
- [0241] 실시 형태 40. 실시 형태 25에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메타손 또는 프레드니손인 방법.

- [0242] 실시 형태 41. 실시 형태 25에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메타손인 방법.
- [0243] 실시 형태 42. 실시 형태 25에 있어서, 비-코르티코스테로이드 화학요법제가 글루탐산 유도체 또는 프로테아좀 억제제인 방법.
- [0244] 실시 형태 43. 실시 형태 42에 있어서, 글루탐산 유도체가 레날리도미드, 탈리도미드, 또는 포말리도미드인 방법.
- [0245] 실시 형태 44. 실시 형태 42에 있어서, 글루탐산 유도체가 레날리도미드인 방법.
- [0246] 실시 형태 45. 실시 형태 42에 있어서, 프로테아좀 억제제가 보르테조미, 카르필조미, 또는 익사조미인 방법.
- [0247] 실시 형태 46. 실시 형태 42에 있어서, 프로테아좀 억제제가 보르테조미인 방법.
- [0248] 실시 형태 47. 실시 형태 25에 있어서, 고위험 다발성 골수종을 갖는 대상이 하기를 포함하는 하나 이상의 염색체 이상을 갖는 방법:
- [0249] $t(4;14)(p16;q32)$;
- [0250] $t(14;16)(q32;q23)$;
- [0251] del17p;
- [0252] $t(4;14)(p16;q32)$ 및 $t(14;16)(q32;q23)$;
- [0253] $t(4;14)(p16;q32)$ 및 del17p;
- [0254] $t(14;16)(q32;q23)$ 및 del17p; 또는
- [0255] $t(4;14)(p16;q32)$, $t(14;16)(q32;q23)$, 및 del17p.
- [0256] 실시 형태 48. 실시 형태 25에 있어서, 대상이 고위험 불응성 또는 재발성 다발성 골수종을 갖는 방법.
- [0257] 실시 형태 49. 실시 형태 25에 있어서, 코르티코스테로이드 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제를 받는 대상에 비교하여 대상의 하나 이상의 결과 측정치를 개선하는 방법.
- [0258] 실시 형태 50. 실시 형태 49에 있어서, 하나 이상의 결과 측정치가 무진행 생존, 전체 반응률, 매우 양호한 부분 반응 또는 그 이상, 완전 반응 또는 그 이상, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방법.
- [0259] 실시 형태 51. 실시 형태 25에 있어서, 대상에서 최소 잔류 질환-음성을 달성하는 방법.
- [0260] 실시 형태 52. A method of decreasing a risk of relapse and/or disease progression in a subject having multiple myeloma comprising:
- [0261] 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 대상에게 투여하여 음성 최소 잔류 질환 상태를 달성하며, 여기서 음성 잔류 질환 상태는 재발 및/또는 질환 진행의 감소된 위험을 나타내는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 위험을 감소시키는 방법.
- [0262] 실시 형태 53. A method of predicting a likelihood of relapse and/or disease progression in a subject having multiple myeloma comprising:
- [0263] 대상에서 최소 잔류 질환 상태를 측정하며, 여기서 대상은 항-CD38 항체, 코르티코스테로이드, 및 비-코르티코스테로이드 화학요법제의 치료적 유효량을 받았고,
- [0264] 양성 최소 잔류 질환 상태는 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 나타내는 단계를 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 대상에서 재발 및/또는 질환 진행의 가능성을 예측하는 방법.
- [0265] 실시 형태 54. 실시 형태 52 또는 실시 형태 53에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2, 및 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는 방법.
- [0266] 실시 형태 55. 실시 형태 52 내지 실시 형태 54 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메

타손인 방법.

- [0267] 실시 형태 56. 실시 형태 52 내지 실시 형태 55 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 비-코르티코스테로이드 화학요법제가 글루탐산 유도체 또는 프로테아좀 억제제인 방법.
- [0268] 실시 형태 57. 실시 형태 56에 있어서, 글루탐산 유도체가 레날리도미드인 방법.
- [0269] 실시 형태 58. 실시 형태 56에 있어서, 프로테아좀 억제제가 보르테조밍인 방법.
- [0270] 실시 형태 59. 실시 형태 57에 있어서,
- [0271] 항-CD38 항체는 28-일 사이클로 사이클 1 및 2 동안 1 일, 8 일, 15 일, 및 22 일에 주당 1회, 28-일 사이클로 사이클 3 내지 6 동안 1 일 및 15 일에 매 2주마다 1회, 그리고 그 후로는 매 4 주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되고;
- [0272] 레날리도미드는 28-일 사이클로 1 일 내지 21 일에 약 10 mg 내지 약 25 mg의 용량으로 경구 투여되며;
- [0273] 텍사메타손은 매주 약 20 mg 내지 약 40 mg의 용량으로 투여되는 방법.
- [0274] 실시 형태 60. 실시 형태 58에 있어서,
- [0275] 항-CD38 항체는 21-일 사이클로 사이클 1 내지 3 동안 1 일, 8 일, 및 15 일에 주당 1회, 21-일 사이클로 사이클 4 내지 8 동안 1 일에 매 3주마다 1회, 그리고 그 후로는 매 4 주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되고;
- [0276] 보르테조밍은 21-일 사이클로 사이클 1 내지 8 동안 1 일, 4 일, 8 일, 및 11 일에 약 1.3 mg/m²의 용량으로 피하(SC) 투여되며;
- [0277] 텍사메타손은 매주 약 20 mg 내지 약 40 mg의 용량으로 투여되는 방법.
- [0278] 실시 형태 61. 실시 형태 55 내지 실시 형태 60 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 텍사메타손이 사이클당 160 mg의 총 용량에 대해 1 일, 2 일, 4 일, 5 일, 8 일, 9 일, 11 일, 및 12 일에 20 mg으로 IV 또는 PO 투여되는 방법.
- [0279] 실시 형태 62. 실시 형태 52 내지 실시 형태 61 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 대상이 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 갖는 방법.
- [0280] 실시 형태 63. 실시 형태 52 내지 실시 형태 62 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 대상이 고위험 다발성 골수종을 갖는 방법.
- [0281] 실시 형태 64. 실시 형태 63에 있어서, 고위험 다발성 골수종을 갖는 대상이 하기를 포함하는 하나 이상의 염색체 이상을 갖는 방법:
- [0282] t(4;14)(p16;q32);
- [0283] t(14;16)(q32;q23);
- [0284] del17p;
- [0285] t(4;14)(p16;q32) 및 t(14;16)(q32;q23);
- [0286] t(4;14)(p16;q32) 및 del17p;
- [0287] t(14;16)(q32;q23) 및 del17p; 또는
- [0288] t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), 및 del17p.
- [0289] 실시 형태 65. 실시 형태 52 내지 실시 형태 64 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 2를 포함하는 인간 CD38의 영역 및 서열 번호 3을 포함하는 인간 CD38의 영역에 결합하는 방법.
- [0290] 실시 형태 66. 실시 형태 52 내지 실시 형태 65 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.
- [0291] 실시 형태 67. 실시 형태 52 내지 실시 형태 66 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-CD38 항체가 서열 번호 12

의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 방법.

- [0292] 실시 형태 68. 실시 형태 52 내지 실시 형태 64 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 항-CD38 항체가
- [0293] 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0294] 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0295] 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- [0296] 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 방법.
- [0297] 실시 형태 69. 실시 형태 68에 있어서, 항-CD38 항체가
- [0298] 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0299] 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0300] 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- [0301] 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 방법.
- [0302] 실시 형태 70. 실시 형태 52 내지 실시 형태 54 중 어느 한 실시 형태에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메타손 또는 프레드니손인 방법.
- [0303] 실시 형태 71. 실시 형태 56에 있어서, 글루탐산 유도체가 레날리도미드, 탈리도미드, 또는 포말리도미드인 방법.
- [0304] 실시 형태 72. 실시 형태 56에 있어서, 프로테아좀 억제제가 보르테오미, 카르필조미, 또는 익사조미인 방법.
- [0305] 실시예
- [0306] 본 명세서에 개시된 실시 형태의 일부를 추가로 설명하기 위해 하기 예가 제공된다. 실시예는 개시된 실시 형태를 예시하고자 하는 것으로서, 이를 한정하고자 하는 것은 아니다.
- [0307] 실시예 1. 연구 설계 NCT02136134(CASTOR)
- [0308] 본 연구의 목적은, 재발성 또는 불응성 다발성 골수종에 갖는 참여자에 대하여, VELCADE®(보르테오미) 및 텍사메타손 단독과 비교하여, VELCADE®(보르테오미) 및 텍사메타손과 조합되는 경우의 다라투무맙의 투여의 효과를 평가하는 것이다. 연구는 다기관 무작위배정 개방-표지 활성-대조 3 상 시험이었다. 사전특정된 중간 분석이 문헌[Palumbo *et al.*, *NEJM* 375:754-66, 2016]에 기재되어 있다. 본 연구에 대한 임상 시험 번호는 NCT02136134이다.
- [0309] 적격성
- [0310] 다발성 골수종에 대한 하나 이상의 이전 요법을 받았고 하나 이상의 이전 요법에 대해 적어도 부분 반응을 가진, 문서화된 진행성 다발성 골수종(국제 골수종 작업 그룹 IMWG 기준에 따름)을 갖는 환자는 적격이었다.
- [0311] 배제 기준
- [0312] 이전에 다라투무맙 또는 다른 항-CD38 요법을 받은 환자, 보르테오미로부터의 허용불가능한 부작용을 갖거나 이에 대해 불응성인 환자, 1000개의 세포/ mm^3 미만의 호중구 카운트, 7.5 g/dl 미만의 헤모글로빈, 75,000/ mm^3 미만의 혈소판 카운트, 1.73 m^2 의 체표면적당 20 ml/min 미만의 크레아티닌 클리어런스, 정상 범위의 상한의 2.5배 이상의 알라닌 아미노트랜스페라제 또는 아스파르테이트 아미노트랜스페라제 수준, 및 정상 범위의 상한의 1.5배 이상의 빌리루빈 수준을 갖는 환자, 다른 프로테아좀 억제제에 대해 불응성인 질환을 가진 환자, 또는 등급 2 이상의 말초 신경병증 또는 신경병증성 통증을 가진 환자는 연구로부터 배제되었다.
- [0313] 시험 치료
- [0314] 498 명의 환자를 다라투무맙, 보르테오미, 및 텍사메타손(DVd; "다라투무맙 군") 또는 보르테오미 및 텍사메타손(Vd; "대조군")을 받도록 1:1 비로 무작위 배정하였다. 무작위배정은 국제 병기 분류 시스템(ISS:

International Staging System), 이전 치료 프로그램의 수(1 대 2 또는 3 대 >3), 및 이전의 VELCADE® 치료 ("아니오" 대 "예")에 의해 계층화하였다.

- [0315] 다라투무맵은 사이클 1 내지 3 동안 주당 1회(1 일, 8 일, 및 15 일), 사이클 4 내지 8 동안 매 3 주마다 1회(1 일에), 그리고 그 후로는 매 4 주마다 1회 16 mg/kg의 용량으로 IV 주입으로서 투여되었다. VELCADE®는 사이클 1 내지 8의 1 일, 4 일, 8 일, 및 11 일에 1.3 mg/m²의 용량으로 피하(SC) 투여되었다. 텍사메타손은 사이클당 160 mg의 총 용량에 대해, 1 일, 2 일, 4 일, 5 일, 8 일, 9 일, 11 일, 및 12 일에 20 mg으로 경구 투여되었다.
- [0316] 1차 결과 지표
- [0317] 무작위배정의 날짜로부터 질환 진행 또는 사망의 날짜(어느 것이 먼저 발생했든)까지의 시간으로서 정의되는, 무진행 생존(PFS).
- [0318] 2차 결과 지표
- [0319] 질환 진행까지의 시간(TTP), 전체 반응률(ORR), 매우 양호한 부분 반응(VGPR) 또는 그 이상을 갖는 환자의 비율, 반응의 지속기간, 반응까지의 시간, 및 전체 생존(OS). 국제 골수종 작업 그룹(IMWG) 기준에 정의된 바와 같이, TTP는 무작위배정의 날짜로부터 최초로 문서화된 진행의 증거의 날짜까지의 시간으로서 정의된다. 전체 반응은 IMWG 기준에 따라 엄격한 완전 반응(sCR), 완전 반응, 매우 양호한 부분 반응(VGPR), 또는 부분 반응(PR)으로 정의된다. 반응의 지속기간은 IMWG 기준에 정의된 바와 같이 반응의 초기 문서화의 날짜로부터 최초로 문서화된 진행성 질환의 증거의 날짜까지 계산될 것이다. 반응까지의 시간은 연구 치료의 최초 용량의 날짜로부터 관찰된 반응의 최초 문서화의 날짜까지의 시간으로서 정의된다. VGPR은 혈액 골수종 단백질(M-단백질)의 90% 초과 감소 + 24 시간당 100 mg 미만의 소변 골수종 단백질로서 정의된다. OS는 무작위배정의 날짜로부터 참여자의 사망의 날짜까지 측정될 것이다.
- [0320] 또한, 골수 흡인 표본을 분석함으로써 VGPR 이상을 달성하는 참여자에서 최소 잔류 질환(MRD)을 갖는 참여자의 백분율이 평가될 것이다.
- [0321] 안전성 평가
- [0322] 안전성 평가는 유해 사건, 임상 실험실 시험, 활력 징후, 및 심전도의 평가를 포함하였다. 유해 사건은 문헌 [National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03]에 따라 등급화하였다.
- [0323] 통계
- [0324] 하나의 사전특정된 중간 분석을 갖는 집단 측차 설계를 사용하여 1차 종점을 평가하였다. 1차 종점에 대한 중간 분석 시의 오브라이언-플레밍 중단 경계는 데이터-컷오프 날짜에 관찰된 사건의 수에 기초하여 란-데메츠 알파-지출 함수의 사용에 의해 계산되었다. 효능 분석은 무작위배정을 받은 모든 환자를 포함하는, 치료 의향 집단에 기초하였다. 계층화 로그 순위 검정의 사용으로 DVd와 Vd 사이에서 2차 종점을 비교하였다. 치료를 단독 설명 변수로 하여, 계층화된 콕스 회귀 모델의 사용으로 위험비 및 상응하는 95% 신뢰 구간을 추정하였다. 카플란-메이어 방법을 사용하여 분포를 추정하였다. 계층화된 코크란-멘텔-헨켈 카이-제곱 검정을 사용하여 군 사이의 차이를 시험하였다.
- [0325] 2016년 1월 11일의 데이터 컷오프 날짜에서의 중간 결과
- [0326] 데이터 컷오프 날짜에, DVd에서 243 명의 환자 및 Vd에서 237 명의 환자가 1 회 용량 이상의 시험 치료를 받았다. DVd에서 74 명의 환자 및 Vd에서 104 명의 환자가 진행성 질환 또는 유해 사건 때문에 치료를 중단하였다. 2개의 군 내의 치료 의향 환자에서의 환자 인구통계학, 질환, 및 임상 특징을 표 1에 나타낸다. 혈청 β2-마이크로글로불린 및 알부민의 조합에 기초하여 국제 병기 분류 시스템(ISS) 질환 병기 분류를 도출하였다. ISS는 하기 3개의 단계로 구성된다: 1 기, 3.5 mg/리터(300 nmol/리터) 미만의 혈청 β2-마이크로글로불린 수준 및 데시리터당 3.5 g 이상의 알부민 수준; II 기, I 기도 아니고 III 기도 아님; 및 III 기, 5.5 mg/리터(470 nmol/리터) 이상의 혈청 β2-마이크로글로불린. 더 높은 병기는 더 중증인 질환을 나타낸다.
- [0327] 효능
- [0328] 전체 반응률은 DVd에서 82.9%였고 Vd에서 63.2%였다(p<0.001). 표 2는 반응에 대해 평가할 수 있는 환자들 중

의 반응의 요약을 나타낸다.

[표 1]

특징	DVd (N = 251)	Vd (N = 247)
연령		
중위(범위) - 세	64(30-88)	64(33-85)
분포 - 수(%)		
<65 세	132(52.6)	125(50.6)
65-74 세	96(38.2)	87(35.2)
≥75 세	23(9.2)	35(14.2)
측정가능한 질환의 유형 - 수(%)		
IgG	125(49.8)	138(55.9)
IgA	56(22.3)	54(21.9)
기타	5(2.0)	4(1.6)
소변 중에서만 검출됨	40(15.9)	36(14.6)
혈청 유리 경쇄에서만 검출됨	25(10.0)	14(5.7)
평가되지 않음	0	1(0.4)
ISS 질환 병기 분류 - 수(%)		
I	98(39.0)	96(38.9)
II	94(37.5)	100(40.5)
III	59(23.5)	51(20.6)
세포유전적 프로파일 - 수(%)		
표준 위험 세포유전적 이상	140/181(77.3)	137/174(78.7)
고위험 세포유전적 이상	41/181(22.7)	37/174(21.3)
Del17p	28/181(15.5)	21/174(12.1)
t(4;14)	14/181(7.7)	15/174(8.6)
t(14;16)	4/181(2.2)	5/174(2.9)
다발성 골수종의 초기 진단 이후의 중위 시간(범위) - 년	3.87(0.7-20.7)	3.72(0.6-18.6)
이전 요법 차수의 수 - 수(%)		
1	122(48.6)	113(45.7)
2	70(27.9)	74(30.0)
3	37(14.7)	32(13.0)
>3	22(8.8)	28(11.3)
이전 요법 차수의 중위 수(범위)	2(1-9)	2(1-10)
이전 자가 줄기 세포 이식 - 수(%)	156(62.2)	149(60.3)
이전 알킬화제 요법 - 수(%)	240(95.6)	224(90.7)
이전 프로테아좀 억제제 요법 - 수(%)	169(67.3)	172(69.6)
이전 면역조절 약물 요법 - 수(%)	179(71.3)	198(80.2)
이전 프로테아좀 억제제 + 면역조절 약물 요법 - 수(%)	112(44.6)	129(52.2)
마지막 요법 차수에 대해 불응성인 질환 - 수(%)	76(30.3)	85(34.4)

[표 2]

반응 카테고리	DVd(N=240)	Vd(N=234)	P 값
전체 반응			
반응이 있는 수	199	148	
비율 - %(95% CI)	82.9 (77.5-87.5)	63.2 (56.7-69.4)	<0.001
최상의 전체 반응 - 수(%)			
완전 반응 또는 그 이상	46(19.2)	21(9.0)	0.001
완전 반응	35(14.6)	16(6.8)	
엄격한 완전 반응	11(4.6)	5(2.1)	
매우 양호한 부분 반응 또는 그 이상	142(59.2)	68(29.1)	<0.001
매우 양호한 부분 반응	96(40.0)	47(20.1)	
부분 반응	57(23.8)	80(34.2)	
최소 반응	10(4.2)	20(8.5)	
안정한 질환	24(10.0)	47(20.1)	
진행성 질환	5(2.1)	16(6.8)	
반응을 평가할 수 없음	2(0.8)	3(1.3)	
P 값은 코크란-멘텔-헨젤 카이-제곱 검정의 사용에 의해 계산하였다.			
엄격한 완전 반응에 대한 기준은 면역조직화학 분석 또는 면역형광 분석에 의해, 또는 2 색 내지 4 색 유세포측정에 의해 평가된 바와 같이 완전 반응 + 정상 유리 경쇄 비 및 클론 혈장 세포의 부재에 대한 기준을 포함한다.			

- [0333] 안전성
- [0334] DVd 및 Vd에서 대부분의 환자는 치료 시작 후 하나 이상의 유해 사건을 가졌다(각각 98.8% 및 95.4%). Vd에서 보다 DVd에서 등급 3 또는 4의 유해 사건의 더 높은 비율이 관찰되었다(76.1% 대 62.4%). DVd 및 Vd에서 보고된 가장 일반적인 등급 3 또는 4 유해 사건 중 3개는 혈소판 감소증(각각 45.3% 및 32.9%), 빈혈(각각 14.4% 및 16.0%), 및 호중구 감소증(각각 12.8% 및 4.2%)이었다.
- [0335] 하나 이상의 유해 사건 때문에 치료를 중단한 환자의 백분율은 DVd 및 Vd에서 유사하였다(각각 7.4% 및 9.3%). 치료 중단을 유발한 가장 일반적인 유해 사건(어느 한 군에서 환자의 1% 이상에서 발생함)은 말초 감각 신경병증(각각 0.4% 및 2.5%) 및 폐렴(각각 1.2% 및 0.4%)이었다. 사망을 유발한 유해 사건은 DVd에서 13 명의 환자(5.3%) 및 Vd에서 14 명의 환자(5.9%)로 보고되었으며; 이들 사건은 주로 환자의 신체 건강의 일반적인 열화의 결과였다(각각 0.4% 및 1.3%). 어느 한 치료군에서 2 명 이상의 환자에서 보고된 사망을 유발하는 다른 유해 사건은 폐렴(DVd에서 1 명의 환자 및 Vd에서 2 명), 허혈성 뇌졸중(각각 2 명의 환자 및 환자 없음), 및 호흡 부전(각각 2 명의 환자 및 환자 없음)이었다. DVd에서 면역원성의 증례가 보고되지 않았고, 양쪽 치료군에서 용혈의 증례가 보고되지 않았다. 다라투무맙과 관련된 임의의 등급의 주입-관련 반응이 환자의 45.3%에서 보고되었으며; 이들 환자의 98.2%의 경우에, 사건은 최초 주입 중에 발생하였다. 주입-관련 반응은 대부분 등급 1 또는 2 사건으로 제한되었으며; 하나 이상의 등급 3 사건이 21 명의 환자(8.6%)에서 보고되었고, 등급 4 사건은 보고되지 않았다. 연구자에 의해 주입-관련 반응으로서 문서화된 가장 일반적인 유해 사건 용어는 호흡 곤란(10.7%), 기관지 경련(9.1%), 및 기침(7.0%)이었다. 2 명의 환자가 하기 주입-관련 반응 때문에 치료를 중단하였다: 1 명의 환자에서는 기관지 경련, 그리고 다른 환자에서는 기관지 경련, 후두 부종, 및 발진.
- [0336] 실시예 2. 연구 설계 NCT02076009(POLLUX)
- [0337] 본 연구의 목적은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 갖는 참여자에 대하여, 레날리노미드 및 텍사메타손 단독과 비교하여, 레날리노미드 및 텍사메타손과 조합되는 경우의 다라투무맙의 투여 효과를 평가하는 것이다. 연구는 다기관 무작위배정 개방-표지 활성-대조 3 상 시험이었다. 사전특정된 중간 분석이 문헌[Dimopoulos et al., *NEJM* 375: 1319-31, 2016]에 기재되어 있다. 본 연구에 대한 임상 시험 번호는 NCT02076009이다.
- [0338] 적격성
- [0339] 다발성 골수종에 대한 하나 이상의 이전 요법을 받았고 적어도 이전 요법에 대해 적어도 부분 반응을 가진, 문서화된 진행성 다발성 골수종(국제 골수종 작업 그룹 IMWG 기준에 따름)을 갖는 환자는 적격이었다.
- [0340] 배제 기준
- [0341] 이전에 다라투무맙 또는 다른 항-CD38 요법을 받은 환자, 레날리노미드로부터의 허용불가능한 부작용을 갖거나 이에 대해 불응성인 환자, 1000개의 세포/ mm^3 미만의 호중구 카운트, 7.5 g/dl 미만의 헤모글로빈, 75,000/ mm^3 미만의 혈소판 카운트, 1.73 m^2 의 체표면적당 20 ml/min 미만의 크레아티닌 클리어런스, 정상 범위의 상한의 2.5 배 이상의 알라닌 아미노트랜스페라제 또는 아스파르테이트 아미노트랜스페라제 수준, 및 정상 범위의 상한의 1.5배 이상의 빌리루빈 수준, 또는 30 ml/분 미만의 크레아티닌 클리어런스를 갖는 환자는 배제되었다.
- [0342] 시험 치료
- [0343] 환자를 다라투무맙, 레날리노미드, 및 텍사메타손(DRd; "다라투무맙 군") 또는 레날리노미드 및 텍사메타손(Rd; "대조군")을 받도록 1:1 비로 무작위 배정하였다. 무작위배정은 국제 병기 분류 시스템(ISS), 이전 치료 프로그램의 수(1 대 2 또는 3 대 >3), 및 이전의 레날리노미드 치료("아니오" 대 "예")에 의해 계층화하였다.
- [0344] 다라투무맙은 사이클 1 및 2 동안 8 주 동안 매주(1 일, 8 일, 15 일, 및 22 일에), 16 주 동안(사이클 3 내지 6) 매 2 주마다(1 일 및 15 일에), 그리고 그 후로는 매 4 주마다 16 mg/kg의 용량으로 IV 주입으로서 투여되었다. 둘 모두의 군은 크레아티닌 클리어런스가 분당 60 ml 초과인 경우에 각각의 사이클의 1 일 내지 21 일에 25 mg의 용량(또는 크레아티닌 클리어런스가 분당 30 내지 60 ml인 경우에 매일 10 mg의 용량)으로 레날리노미드를 경구로 받았고, 텍사메타손을 매주 40 mg의 용량으로 받았다. DRd의 경우, 텍사메타손의 용량은 분할되었다: 텍사메타손은 주입 전에 주입-관련 반응에 대한 예방으로서 20 mg의 용량으로 투여되었고, 다음날에 20 mg 이 투여되었다.
- [0345] 1차 결과 지표
- [0346] 무작위배정의 날짜로부터 질환 진행 또는 사망의 날짜(어느 것이 먼저 발생했든)까지의 시간으로서 정의되는,

무진행 생존(PFS).

[0347] 2차 결과 지표

[0348] 질환 진행까지의 시간(TTP), 전체 반응률(ORR), 매우 양호한 부분 반응(VGPR) 또는 그 이상을 갖는 환자의 비율, 반응의 지속기간, 반응까지의 시간, 및 전체 생존(OS). 국제 골수종 작업 그룹(IMWG) 기준에 정의된 바와 같이, TTP는 무작위배정의 날짜로부터 최초로 문서화된 진행의 증거의 날짜까지의 시간으로서 정의된다. 전체 반응은 IMWG 기준에 따라 엄격한 완전 반응(sCR), 완전 반응, 매우 양호한 부분 반응(VGPR), 또는 부분 반응(PR)으로 정의된다. 반응의 지속기간은 IMWG 기준에 정의된 바와 같이 반응의 초기 문서화의 날짜로부터 최초로 문서화된 진행성 질환의 증거의 날짜까지 계산될 것이다. 반응까지의 시간은 연구 치료의 최초 용량의 날짜로부터 관찰된 반응의 최초 문서화의 날짜까지의 시간으로서 정의된다. VGPR은 혈액 골수종 단백질(M-단백질)의 90% 초과 감소 + 24 시간당 100 mg 미만의 소변 골수종 단백질로서 정의된다. OS는 무작위배정의 날짜로부터 참여자의 사망의 날짜까지 측정될 것이다.

[0349] 또한, 골수 흡인 표본을 분석함으로써 VGPR 이상을 달성하는 참여자에서 최소 잔류 질환(MRD)을 갖는 참여자의 백분율이 평가될 것이다.

[0350] 통계

[0351] 하나의 사전특정된 중간 분석을 갖는 집단 측차 설계를 사용하여 1차 종점을 평가하였다. 1차 종점에 대한 중간 분석 시의 오브라이언-플레밍 중단 경계는 데이터-컷오프 날짜에 관찰된 사건의 수에 기초하여 란-테메즈 알파-지출 함수의 사용에 의해 계산되었다. 효능 분석은 무작위배정을 받은 모든 환자를 포함하는, 치료 의향 집단에 기초하였다. 계층화 로그 순위 검정의 사용으로 DRd와 Rd 사이에서 2차 종점을 비교하였다. 치료를 단독 설명 변수로 하여, 계층화된 콕스 회귀 모델의 사용으로 위험비 및 상응하는 95% 신뢰 구간을 추정하였다. 카플란-메이어 방법을 사용하여 분포를 추정하였다. 계층화된 코크란-멘텔-헨젤 카이-제곱 검정을 사용하여 군 사이의 차이를 시험하였다.

[0352] 2016년 3월 7일 데이터 컷오프에서의 중간 결과

[0353] 데이터 컷오프 날짜에, DRd에서 286 명의 환자 및 Rd에서 283 명의 환자가 1 회 용량 이상의 시험 치료를 받았다. DRd에서 66 명의 환자 및 Rd에서 132 명의 환자가 주로 진행성 질환 또는 유해 사건 때문에 치료를 중단하였다. 2개의 군 내의 치료 의향 환자에서의 환자 인구통계학, 질환, 및 임상 특징을 표 3에 나타낸다. 혈청 β2-마이크로글로불린 및 알부민의 조합에 기초하여 국제 병기 분류 시스템(ISS) 질환 병기 분류를 도출하였다. ISS는 하기 3개의 단계로 구성된다: I 기, 3.5 mg/리터(300 nmol/리터) 미만의 혈청 β2-마이크로글로불린 수준 및 데시리터당 3.5 g 이상의 알부민 수준; II 기, I 기도 아니고 III 기도 아님; 및 III 기, 5.5 mg/리터(470 nmol/리터) 이상의 혈청 β2-마이크로글로불린. 더 높은 병기는 더 중증인 질환을 나타낸다.

[0354] [표 3]

특징	DRd (N = 286)	Rd (N = 283)
연령		
중위(범위) - 세	65(34-89)	65(42-87)
분포 - 수(%)		
<65 세	133(46.5)	140(49.5)
65-74 세	124(43.4)	108(38.2)
≥75 세	29(10.1)	35(12.4)
인종 — 수(%)†		
백인	207(72.4)	186(65.7)
흑인	5(1.7)	11(3.9)
아시아인	54(18.9)	46(16.3)
기타 또는 보고되지 않음	20(7.0)	40(14.1)
ECOG 수행-상태 점수 — 수(%)‡		
0	139(48.6)	150(53.0)
1 또는 2	147(51.4)	133(47.0)
ISS 질환 병기 분류 - 수(%)		
I	137(47.9)	140(49.5)
II	93(32.5)	86(30.4)
III	56(19.6)	57(20.1)
세포유전적 프로파일 - 수(%)		
표준 위험 세포유전적 이상	193/228(84.6)	176/211(83.4)
고위험 세포유전적 이상	35/228(15.4)	35/211(16.6)
다발성 골수종의 초기 진단 이후의 중위 시간(범위) - 년	3.5(0.4-27.0)	4.0(0.4-21.7)
이전 요법 차수의 중위 수(범위)	1(1-11)	1(1-8)
이전 요법 — 수(%)		
자가 줄기 세포 이식	180(62.9)	180(63.6)
프로테아좀 억제제	245(85.7)	242(85.5)
면역조절 약물	158(55.2)	156(55.1)
글루코코르티코이드	280(97.9)	281(99.3)
알킬화제	268(93.7)	270(95.4)
프로테아좀 억제제 및 면역조절 약물	125(43.7)	125(44.2)
프로테아좀 억제제, 면역조절 약물, 및 알킬화제	118(41.3)	121(42.8)
보르테오미드 및 레날리도미드	44(15.4)	43(15.2)
불응성 질환 — 수(%)		
마지막 요법 차수에 대해	80(28.0)	76(26.9)
프로테아좀 억제제 단독에 대해	57(19.9)	46(16.3)
면역조절 약물 단독에 대해	10(3.5)	11(3.9)
프로테아좀 억제제 및 면역조절 약물에 대해	7(2.4)	14(4.9)
동부 종양학 공동 연구단(ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태는 0 내지 5 의 척도로 채점되며, 0은 증상이 없음을 나타내고 더 높은 점수는 증가하는 불응을 나타낸다.		

[0355]

[0356] 효능

[0357]

13.5 개월의 중위 추적 조사에서, 총 169개 사건의 질환 진행 또는 사망(DRd에서 53 명의 환자[18.5%] 대 Rd에서 116 명[41.0%])이 보고되었다. DRd 대 Rd의 질환 진행 또는 사망에 대한 위험비는 0.37 이었다(95% 신뢰 구간[CI], 0.27 내지 0.52; 계층화 로그-순위 검정에 의한 $P < 0.001$). 12 개월에 무진행 생존의 카플란-메이어 비율은 DRd에서 83.2%(95% CI, 78.3 내지 87.2) 및 Rd에서 60.1%(95% CI, 54.0 내지 65.7)였다. Rd에서의 18.4 개월(95% CI, 13.9 내지 추정할 수 없음)과 비교하여, DRd에서는 중위 무진행 생존에 도달하지 않았다(95% CI; 추정할 수 없음). 유사하게, 질환 진행의 시간-대-사건 분석에서, 총 148개의 사건(DRd에서 44 명의 환자 [15.4%] 대 Rd에서 104 명[36.7%])이 관찰되었다(위험비, 0.34; 95% CI, 0.23 내지 0.48; $p < 0.001$). 12 개월에 무진행 생존의 비율은, Rd에서 63.2%(95% CI, 57.1 내지 68.8)와 비교하여, DRd에서 85.7%(95% CI, 80.9 내지 89.4)였다. 표 4는 반응에 대해 평가할 수 있는 환자들 중의 반응의 요약을 나타낸다.

[0358] [표 4]

반응 카테고리	DRd	Rd	P 값
	(N = 281)	(N = 276)	
전체 반응			
반응이 있는 수	261	211	
비율 - %(95% CI)	92.9(89.2-95.6)	76.4(71.0-81.3)	<0.001
임상 이익— 수(%)	266(94.7)	237(85.9)	
최상의 전체 반응 - 수(%)			
완전 반응 또는 그 이상	121(43.1)	53(19.2)	<0.001
엄격한 완전 반응	51(18.1)	20(7.2)	
완전 반응	70(24.9)	33(12.0)	
매우 양호한 부분 반응 또는 그 이상	213(75.8)	122(44.2)	<0.001
매우 양호한 부분 반응	92(32.7)	69(25.0)	
부분 반응	48(17.1)	89(32.2)	
최소 반응	5(1.8)	26(9.4)	
안정한 질환	13(4.6)	33(12.0)	
진행성 질환	0	4(1.4)	
반응을 평가할 수 없음	2(0.7)	2(0.7)	
P 값은 코크란-멘텔-헨젤 카이-제곱 검정의 사용에 의해 계산하였다.			
엄격한 완전 반응에 대한 기준은 면역조직화학 분석 또는 면역형광 분석에 의해, 또는 2 색 내지 4 색 유세포측정에 의해 평가된 바와 같이 완전 반응 + 정상 유리 경제 비 및 클론 혈장 세포의 부재에 대한 기준을 포함한다.			

[0359]

[0360]

안전성

[0361]

안전성 집단에 대한 치료 중의 임의의 등급의 가장 일반적인 유해 사건(어느 한 군에서 환자의 15% 초과) 및 등급 3 또는 4의 유해 사건(어느 한 군에서 환자의 5% 초과)은 호중구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증, 발열성 호중구 감소증, 림프구 감소증, 설사, 피로, 상기도 감염, 변비, 기침, 근육 경련, 비인두염, 오심, 발열, 불면증, 호흡 곤란, 요통, 구토, 무기력, 말초 부종, 및 폐렴이었다. DRd 대 Rd에서 10% 이상의 빈도로 발생한 유해 사건은 호중구 감소증, 설사, 상기도 감염, 및 기침이었으며, 이들 중 대부분은 DRd에서 치료에 대한 더 긴 노출에 기인했다. DRd에서는 환자의 1.8%에서, 그리고 Rd에서는 환자의 3.9%에서 심부 정맥 혈전증이 보고되었다. Rd에서 환자의 37.0%와 비교하여 DRd에서는 환자의 51.9%가 등급 3 또는 4의 호중구 감소증을 가졌으며; 각각 환자의 12.7% 및 13.5%에서 등급 3 또는 4의 혈소판 감소증이 발생하였다. 치료의 중단을 유발하는 유해 사건을 갖는 환자의 백분율은 2개의 군에서 유사하였다: DRd에서 6.7% 및 Rd에서 7.8%. 사망을 유발하는 유해 사건은 DRd에서 11 명의 환자(3.9%)에서, 그리고 Rd에서 15 명(5.3%)에서 발생하였다. 사망을 유발하는 가장 일반적인 유해 사건은 급성 신장 손상(DRd에서 환자의 0.4% 및 Rd에서 1.1%), 패혈성 쇼크(각각 1.1% 및 0.4%), 및 폐렴(각각의 군에서 0.7%)이었다.

[0362]

임의의 등급의 다라투무맙 주입-관련 반응의 발생률은 47.7%였으며, 반응들 중 92%가 최초 주입 중에 발생하였다. 이들 반응은 대부분 등급 1 또는 2였으며; 총 15 명의 환자(5.3%)는 등급 3의 주입 반응을 가졌고, 등급 4 또는 5의 사건을 가진 환자는 없었다. 가장 일반적인 주입-관련 반응은 기침(환자의 8.5%에서), 호흡 곤란(8.5%에서), 및 구토(5.7%에서)였다. 1 명의 환자는 등급 3 주입-관련 사건 때문에 다라투무맙을 중단했고, 회복하고, 레날리도미드 및 텍사메타손 치료를 계속 받았다.

[0363]

실시예 3. 고위험 환자에서의 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자(RRMM)에서 레날리도미드 및 텍사메타손 또는 보르테오미드 및 텍사메타손과 조합한 다라투무맙의 효능

[0364]

방법

[0365]

분석 세트는 1 내지 3개의 이전 요법 차수를 받은(1-3 PL 하위군) POLLUX(실시예 2) 및 CASTOR(실시예 1) 시험으로부터의 환자의 하위군 분석을 포함하였다. 국소 실험실 평가에 기초하여 형광 원위치 혼성화(FISH)에 의해 무작위배정 전에 스크리닝 방문(screening visit)에서 세포유전적 이상을 결정하였다. 고위험 세포유전학을 갖는 환자는 t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), 또는 del17p 중 하나 이상의 이상을 갖는 환자를 포함하였으며; 표준-위험 환자는 세포유전적 시험을 받고 고위험 기준을 충족하지 않은 환자들로서 정의되었다.

[0366]

결과: POLLUX

[0367]

1-3 PL 하위군(DRd, n=272; Rd, n=264)에서, PFS는 DRd 대 Rd로 유의하게 개선되었고(중위: 도달하지 않음[NR] 대 18.4개월; HR, 0.36; 95% CI, 0.25 내지 0.50; $P<0.0001$), 추정된 12-개월 PFS 비율은 각각 83.2% 대 60.4%

였다. 진행까지의 시간은 또한 DRd 대 Rd로 유의하게 더 길었다(중위: NR 대 18.4개월; HR, 0.32; 95% CI, 0.22 내지 0.46; $P<0.0001$). 각각 ORR(94% 대 77%), 매우 양호한 부분 반응(VGPR) 또는 그 이상(76% 대 45%) 및 완전 반응(CR) 또는 그 이상(44% 대 20%)의 비율이 DRd 대 Rd로 유의하게 더 높았다(모두에 대해 $P<0.0001$). 반응자들 중에서, VGPR 또는 그 이상까지의 중위 시간은 DRd에서 2.8 개월 대 Rd에서 2.9 개월이었고; CR 또는 그 이상까지의 중위 시간은 각각 6.7 개월 대 7.5 개월이었다.

[0368] 고위험 세포유전학(각각의 치료군에서 $n=33$)을 갖는 1-3 PL 하위군의 환자의 경우, 유의하게 더 긴 PFS가 DRd 대 Rd에서 관찰되었다(중위: NR 대 8.3 개월; HR, 0.30; 95% CI, 0.14 내지 0.67; $P=0.0019$). 유의하게 더 높은 ORR(91% 대 69%; $P=0.0267$), VGPR 또는 그 이상의 비율(73% 대 28%; $P=0.0004$), 및 CR 또는 그 이상의 비율(36% 대 9%; $P=0.0104$)이 DRd 대 Rd로 각각 치료한 고위험 세포유전적 상태를 갖는 환자에서 달성되었다.

[0369] 도 1는 시간에 따라 각각의 하위군에서 무진행이고 생존하는 대상의 백분율을 나타낸다.

[0370] 결과: CASTOR

[0371] 중위 추적 조사는 7.4 개월이었다. 1 내지 3개의 이전 차수(1-3 PL) 하위군(DVd, $n=229$; Vd, $n=219$)에서, PFS는 DVd 대 Vd로 유의하게 더 길었고(중위: 도달하지 않음[NR] 대 7.3 개월; HR, 0.39; 95% CI, 0.28 내지 0.55; $P<0.0001$); 추정된 12-개월 PFS 비율은 각각 62.2% 대 29.3%였다. 1-3 PL 환자 중에서 진행까지의 중위 시간(TTP)은 각각 NR 대 7.4 개월이었다(HR, 0.29; 95% CI, 0.20 내지 0.43; $P<0.0001$). 전체 반응률(ORR)은 DVd 대 Vd로 유의하게 더 높았으며(84% 대 67%; $P<0.0001$), 더 높은 비율의 매우 양호한 부분 반응(VGPR) 또는 그 이상과 관련되었다(62% 대 32%; $P<0.0001$).

[0372] 표준-위험 세포유전적 상태를 갖는 1-3 PL 환자 중에서, PFS는 DVd 대 Vd에서 유의하게 연장되었으며(HR, 0.38; 95% CI, 0.25 내지 0.58; $P<0.0001$), 추정된 12-개월 PFS 비율은 각각 58.7% 대 27.0%였다. PFS는 또한 DVd 대 Vd를 받은 고위험 세포유전학을 가진 환자에서 유의하게 더 길었으며(HR, 0.46; 95% CI, 0.22 내지 0.97; $P=0.0367$), 추정된 12-개월 PFS 비율은 각각 63.2% 대 26.7%였다. 마지막으로, MRD-음성 환자의 비율은 1-3 PL 하위군 중에서 모든 평가된 임계치(10^{-4} , 10^{-5} , 및 10^{-6})에서 유의하게 더 높았다(4배 이상).

[0373] 도 2는 시간에 따라 각각의 하위군에서 무진행이고 생존하는 대상의 백분율을 나타낸다.

[0374] 결론

[0375] Rd에 대한 DARA의 첨가는 고위험 세포유전학을 갖는 RRMM 환자에서의 결과를 유의하게 개선하였으며, Vd에 대한 DARA의 첨가는 이들 환자에서 PFS 및 반응률의 개선을 촉진하는 경향을 나타냈다. 주목할 만하게, DRd로 치료한 고위험 환자에서의 PFS에 의한 결과는 RD 단독으로 치료한 표준 위험 환자에 대한 결과와 적어도 유사하였다. 이들 결과는 Rd와 조합하여 CD38을 표적화하는 것이 고위험 세포유전적 상태와 관련된 불량한 결과를 극복하는 것을 보조할 수 있음을 시사한다.

[0376] 실시예 4 MRD 분석

[0377] MRD 샘플 수집 및 처리

[0378] 연구 POLLUX에서, MRD 상태를 의사 CR 시에 평가하고(치료 코호트(treatment cohort)에 대해 맹검), 이 반응을 유지하는 대상에 대해 의사 CR 후 3개월 및 6개월에 평가하였다. 연구 CASTOR에서, 의사 CR 시에 MRD 음성에 도달한 대상에 대해 MRD를 평가하였으며(치료 코호트에 대해 맹검), Vd 백그라운드 요법의 종료 시에(연구 요법이 시작된 후 6 개월), 그리고 최종적으로 Vd 백그라운드 요법의 종료 후 6 개월에(연구 요법이 시작된 후 12 개월) 추가의 분석을 실행하였다. 골수 흡인물(BMA)을 사용하여 MRD 검정을 수행하고, ClonoSEQ™ 검정(미국 워싱턴주 시애틀 소재의 Adaptive Biotechnologies)에 의해 평가하였다. 약술하면, 수집 48 시간 이내에 Covance Central Laboratory Services(미국 인디애나주 인디애나폴리스; 스위스 제네바; 싱가포르 소재)에서 lymphoprep(피콜) 분리에 의해 2 내지 3 mL의 BMA로부터 골수 단핵 세포를 분리하였다. Geneva, Switzerland; Singapore) within 48 hours of collection. 세포를 건조 펠렛으로서 -70°C 에 저장하였다. 중요한 점은 lymphoprep 분리가 전형적으로 샘플 내의 과립구의 95% 초과를 제거하는 반면에, 샘플을 적혈구(RBC) 용해에 의해 처리하는 경우에는 이들 세포가 유지된다는 것이다. 정상 골수에서, 과립구는 세포 분획의 25 내지 50%를 차지하며, lymphoprep 분리는 분석되는 샘플 내의 총 세포 수를 불균형적으로 감소시킬 것이다. 이는 RBC 용해를 사용한 다른 연구에서 MRD 음성 비율의 차이를 유발할 수 있는데, 이는 이들 연구가 2배 더 큰 분모를 가지며 연구 POLLUX 및 CASTOR에서의 MRD 결정보다 덜 엄격할 것이기 때문이다.

[0379] IGH 완전(*IGH-VDJH*), IGH 불완전(*IGH-DJH*), 및 면역글로불린 κ 유전자좌(*IGK*)에 대한 다중화 유전자좌-특이적 프라이머 세트를 사용하여 게놈 DNA를 단리하고 증폭하였다. 증폭된 산물에 서열분석을 적용하고, 샘플 내의 상이한 클론형의 서열 및 빈도를 얻었다. 진단 시에 얻은 샘플 내의 유전자 재배열에 대한 골수종 클론을 정의하기 위하여, 5%의 빈도 임계치(즉, 5% 초과 빈도로 존재하는 임의의 클론형은 골수종 클론으로부터 기원하는 것으로 간주됨)를 적용하였다. 이전에 기재된 바와 같이 *IGH-VDJH*, *IGH-DJH*, 및/또는 *IGK* 검정을 사용하여 고빈도 골수종 클론을 가진 임상 샘플에서 MRD를 평가하였다(문헌[Vij R, Mazumder A, Klinger M, et al. Deep sequencing reveals myeloma cells in peripheral blood in majority of multiple myeloma patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014; 14:131-139]). 진단 시에 확인된 골수종-유래 서열을 표적으로 사용하여, 분석되는 각각의 대상에 대한 추적 조사 샘플에서 MRD의 존재를 평가하였다. MRD 정량화를 위해, 반응에서 각각의 재배열된 B 세포에 대해 다중 서열분석 판독을 평가하였다. 일단 샘플 내에 존재하는 총 암-유래 분자의 절대량이 결정되면, 최종 MRD 측정을 계산하여, 1 백만개의 세포 당량당 암-유래 분자의 수를 제공하였다. 2개 이상의 중앙 클론이 존재하는 경우, 최고 MRD 값을 갖는 클론을 보고하였다.

[0380] 데이터 분석 방법

[0381] 임상 데이터

[0382] 연구 POLLUX 및 연구 CASTOR에 대한 임상 컷오프 날짜로부터의 입력 데이터세트를 이 분석에 사용하였다. 모든 데이터 분석 및 관련 그래프의 생성은 전적으로 R 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 분석 집단은 모든 무작위배정된 대상을 포함하는 ITT 집단이었다. 이 분석에서 보고된 최상의 반응은 IMWG 반응 및 질환 진행 기준에 따라 전산화된 알고리즘에 의해 가장 잘 확인된 반응이었다.

[0383] MRD 데이터

[0384] MRD 데이터 기술적 태양

[0385] 각각의 대상으로부터의 기준선 진단 샘플을 사용하여, 5% 초과 빈도로 존재하는 경우에 골수종 클론을 특성화하였다. 고빈도 골수종 클론을 확인할 수 없는 경우에는 샘플을 보정하지 못하였다. 이들 MM 대상에서의 스크리닝 시에 수집된 BMA 샘플을 사용하여 MRD 검정에 대해 연구 POLLUX 및 CASTOR에서 75% 및 77%의 보정 비율이 각각 관찰되었다(표 5). 이들 샘플이 재발성 또는 불응성 MM 대상으로부터의 것이라는 사실은 새로 진단된 MM 샘플로 관찰되는 것들보다 더 높은 보정 비율에 기여할 수 있다. 또한, 이들 연구는 재발성 또는 불응성 MM 대상에서의 국제 연구에서 MRD의 최초의 유망한 평가를 나타내므로, 이러한 보정 비율은 학문적 연구 환경에 비해 기술의 실세계 응용을 반영할 수 있다.

[0386] [표 5]

연구	보정함 n(%)		보정할 수 없음 n(%)		총계
POLLUX	146	75.26	48	24.74	194
CASTOR	92	77.31	27	22.69	119

[0387]

[0388] MRD 상태는 10^{-4} , 10^{-5} , 및 10^{-6} 의 감도 임계치에서 결정되었다. 중요하게는, 각각의 임계치에서 MRD 상태의 결정을 위해 각각 10,000, 100,000, 및 1,000,000개 이상의 세포 입력 당량의 엄격한 기준이 필요하다. 둘 모두의 연구 POLLUX 및 CASTOR에서의 샘플들의 서브세트에 대해, 입력 세포의 수는 10^{-5} 또는 10^{-6} 의 필요한 임계치에 도달하지 않았으며, 따라서 MRD 호출은 "MRD 불명료"로 정의되었고, 평가되는 임계치에서 그러한 샘플에서 MRD 양성으로 카운팅되었다(표 6).

[0389] MRD 데이터 취급

[0390] MRD 상태 호출, 총 입력 세포 당량, 및 클론 카운트 데이터를 임상 컷오프 날짜로부터 얻었다. 총 입력 세포 당량, 클론 카운트 데이터뿐만 아니라, 클론 빈도를 포함하는, 개별 수용체에 대한 MRD 데이터는 벤더(Adaptive Biotechnologies)에 의해 제공되었고 Cyberlab 데이터 저장소에 저장되었다.

[0391] 벤더에 의해 제공된 클론 카운트 및 빈도는 하기와 같이 계산하였다:

$$\text{클론 카운트} = \frac{(1/\text{감도 임계치}) \cdot \text{추적 조사 샘플의 반응에서의 총 입력 암 이중 가닥 분자}}{\text{이 수용체에 대한 추적 조사 샘플 내의 총 입력 세포 당량}}$$

[0392]

[0393] 상기 식에서, 분자는 암 B 세포 수를 나타내고, 분모는 총 세포 수(=암 B 세포 + B 세포 + 비-B 세포)를 나타낸다.

[0394]
$$\text{빈도} = \frac{\text{추적 조사 샘플의 반응에서의 총 입력 암 이중 가닥 분자}}{\text{추적 조사 샘플 내의 총 입력 재배열 수용체 이중 가닥 분자}} * 100,$$

[0395] 상기 식에서, 분자는 암 B 세포 수를 나타내고, 분모는 총 B 세포 수(=암 B 세포 + B 세포)를 나타낸다.

[0396] 재시험된 샘플 데이터는 벤더에 의한 설명서에 따라 빈도를 평균하고 클론 카운트를 합산함으로써 요약하였다.

[0397] 각각의 MRD 평가 샘플에 대해 MRD 상태 호출을 결정하였으며, 이는 3개의 상이한 샘플 검출 한계 임계치, 10^{-4} , 10^{-5} , 또는 10^{-6} 각각에 대해 "MRD 음성", "MRD 양성", 또는 "MRD 불명료"였다. 검출된 클론의 수가 1개 미만이었고 입력 세포의 수가 검출 한계 임계치(10^{-4} , 10^{-5} , 또는 10^{-6} 중 하나) 이상인 경우에는 "MRD 음성" 시험 결과가 얻어졌다. 검출된 클론의 수가 1개 이상이었거나 MRD 평가가 없는 ITT 집단에서의 경우에는 "MRD 양성" 시험 결과가 얻어졌다. 검출된 클론의 수가 1 미만이었지만 총 입력 세포 당량이 필요한 감도 수준(10^{-4} , 10^{-5} , 또는 10^{-6})에 도달하지 않은 경우에는 "MRD 불명료" 시험 결과가 얻어졌다.

[0398] 하위군들 사이의 MRD 음성 카운트를 비교할 때, MRD 호출은 MRD 음성 또는 MRD 양성으로 양분되었으며, 여기서 MRD 양성은 모든 시점에 시험되고 양성인 것으로 확인되었거나 불명료했거나 시험되지 않은 대상을 포함하였다.

[0399] [표 6]

		10^{-4} , n	10^{-5} , n	10^{-6} , n
POLLUX DRd	MRD 음성	153	116	48
	MRD 양성	41	77	121
	MRD 불명료	0	1	25
POLLUX Rd	MRD 음성	30	15	6
	MRD 양성	26	38	45
	MRD 불명료	0	3	5
		10^{-4} , n	10^{-5} , n	10^{-6} , n
CASTOR DVd	MRD 음성	38	20	10
	MRD 양성	29	46	55
	MRD 불명료	0	1	2
CASTOR Vd	MRD 음성	9	6	2
	MRD 양성	27	30	34
	MRD 불명료	0	0	0

[0400]

[0401] 결과

[0402] 1차 MRD 결과

[0403] 약술하면, ITT 집단의 경우, DRd 군은 Rd 군과 비교하여 MRD 음성의 더 큰 발생률을 입증하였다. DRd 군에서는 대상의 이십구 퍼센트(29%)가 10^{-4} 의 임계치에서 MRD 음성 상태를 달성한 데에 비해 Rd 군에서는 7.8%가 달성하였다(멘텔-헨젤 교차비(Mantel-Haenszel Odds Ratio)= 4.88; 95% CI: 2.94, 8.08; p=<0.0001). 유사하게, 연구 CASTOR의 경우, Vd로 치료한 대상의 3%와 비교하여 DVd로 치료한 대상은 MRD 음성의 더 큰 발생률(14%)을 입증하였다(멘텔-헨젤 교차비 추정=5.56; 95%CI: 2.37, 13.04; p= <0.0001). 탐구 분석으로서, 2개의 더 엄격한 임계치, 10^{-5} 및 10^{-6} 에서 MRD 비율을 또한 평가하였다. 연구 POLLUX에서는, 둘 모두의 더 낮은 임계치에서 Rd 내의 대상과 비교하여 DRd 군 내의 대상에 대해 MRD 음성 비율이 유의하게 더 높았다. 연구 CASTOR에서는, 둘 모두의 더 낮은 임계치에서 Vd에 비교하여 DVd가 증가된 MRD 음성 비율을 가졌지만, 10^{-5} 임계치에서만 유의하였다.

[0404] 전체적으로 가장 잘 확인된 반응 호출 및 MRD 상태

[0405] 연구 POLLUX에서 Rd로 치료한 대상과 비교하여 DRd로 치료한 대상의 경우, 그리고 연구 CASTOR에서 Vd로 치료한 대상과 비교하여 DVd로 치료한 대상의 경우, 통계적으로 유의한 반응의 개선이 관찰되었다.

[0406] 연구 POLLUX 및 CASTOR에서 다라투무맙 조합군에서의 더 높은 ORR(데이터는 나타내지 않음)에 더하여, 둘 모두

의 연구에서 다라투무맙 조합군에서 MRD 음성 상태의 더 높은 발생률이 검출되었다(도 3). 연구 POLLUX에서는, sCR 또는 CR(각각 38 명 및 37 명의 대상)의 가장 잘 확인된 임상 반응을 갖는 75 명의 대상(ITT의 26%)이 DRd 치료에 의해 10^{-4} 의 임계치에서 MRD 음성 상태에 도달하였다. Rd 치료군에서는, sCR 또는 CR의 가장 잘 확인된 임상 반응(각각의 10 명의 대상)을 갖는 20 명의 대상(ITT의 7%)이 10^{-4} 에서 MRD 음성에 도달하였다(표 7).

[0407] 연구 CASTOR에서는, sCR 또는 CR(각각 5 명 및 20 명)의 가장 잘 확인된 임상 반응을 갖는 25 명의 대상(ITT의 10%)이 DVd 치료에 의해 10^{-4} 에서 MRD 음성 상태에 도달하였다. Vd 치료에 의해, sCR 또는 CR(각각 3 명 및 4 명의 대상)의 가장 잘 확인된 임상 반응을 갖는 7 명의 대상(ITT의 3%)에서 10^{-4} 임계치에서의 MRD 음성이 관찰되었다(표 7). 둘 모두의 연구에서 10^{-5} 및 10^{-6} 감도 임계치에서, MRD 음성 카운트는 감소하였다. 다라투무맙 함유 요법은 백그라운드 요법에 무관하게 대조군 군과 비교하여 MRD 음성 비율의 3배 이상의 증가를 일관되게 나타냈다.

[0408] [표 7]

	MRD	DRd(sCR/CR)	Rd(sCR/CR)	DRd(sCR)	Rd(sCR)	DRd(CR)	Rd(CR)
MMY 3003(POLLUX)	10^{-4}	75 (26.2%)	20 (7.1%)	38 (13%)	10 (3.5%)	37 (12.9%)	10 (3.5%)
	10^{-5}	60 (21%)	12 (4.2%)	31 (11%)	4 (1.4%)	29 (10.1%)	8 (2.8%)
	10^{-6}	28 (9.8%)	6 (2.1%)	20 (7%)	2 (0.7%)	8 (2.8%)	4 (1.4%)
	MRD	DVd(sCR/CR)	Vd(sCR/CR)	DVd(sCR)	Vd(sCR)	DVd(CR)	Vd(CR)
MMY 3004(CASTOR)	10^{-4}	25 (10%)	7 (2.83%)	5 (2%)	3 (1.2%)	20 (8%)	4 (1.6%)
	10^{-5}	16 (6.4%)	4 (1.62%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	14 (5.6%)	1 (0.4%)
	10^{-6}	8 (3.2%)	2 (0.81%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)
	MRD	DVd(sCR/CR)	Vd(sCR/CR)	DVd(sCR)	Vd(sCR)	DVd(CR)	Vd(CR)

[0409]

[0410] 시간에 따른 최소 잔류 질환

[0411] 연구 POLLUX에서는, 의사 CR 시에, 그리고 이 반응을 유지한 대상에 대해 의사 CR 후 3 개월 및 6 개월에 MRD 평가를 수행하였다(치료 코호트에 대해 맹검). 연구 CASTOR에서는, 의사 CR 시에(치료 코호트에 대해 맹검), VD 백그라운드 요법의 종료 시에(연구 시작 후 6 개월), 그리고 Vd 백그라운드 요법의 종료 후 6개월에(연구 시작 후 12 개월) ITT 집단에서 대상에 대해 MRD를 평가하였다. 시간에 따른 MRD 평가는 임상 반응과 관련하여 MRD 반응의 깊이 및 지속기간의 조사를 가능하게 하였다(데이터는 나타내지 않음).

[0412] 둘 모두의 연구에서와 같이, 의사 CR을 갖는 대상에서 MRD를 평가하였으며, 이들 치료군에서 MRD 음성 상태는 대부분의 대상에 대해 CR 또는 sCR로의 임상 반응 변화와 일치하는 것으로 관찰되었다. 부분 반응(PR), 안정한 질환(SD), 또는 최소 반응(MR)의 임상 반응을 갖는 제한된 수의 대상으로부터의 골수 샘플이, VGPR 이상의 반응을 갖는 대상에 대해 의도된 MRD 분석을 위해 우연히 운송되었다. 예상된 바와 같이, 다라투무맙 조합군(DRd 및 DVd) 각각에서 1 명의 대상으로부터의 1개의 샘플을 제외하고는, 이들 대상은 MRD 양성으로 시험되었다.

[0413] MRD 음성 상태를 나타냈지만 VGPR 미만의 최상의 임상 반응을 나타낸 연구 POLLUX의 단일 대상이 기준선 형질세포종을 앓았으며, 이는 36%의 최대 감소를 달성하였다. 최상의 반응은 연구자에 의해 평가된 VGPR 반응에도 불구하고 중앙 알고리즘에 의한 MR이었다(데이터는 나타내지 않음). MRD 음성에 대한 더 낮은 임계치(10^{-5} 및 10^{-6})에서, 이 대상은 MRD 양성이었다(데이터는 나타내지 않음).

[0414] MRD 음성 상태를 달성한 연구 CASTOR에서의 단일 대상의 추가 평가는, 스크리닝에서 확인된 인덱스 클론이 MRD 음성 상태로 감소되었지만(골수 세포의 81.9%로부터 0.4%까지), 스크리닝 시에 낮은 수준으로 존재한 무관한 골수종 클론이 시험 시에 우세하게 되었음을(7%) 규명하였다. 이는 대상이 연구자 및 중앙 알고리즘에 의한 현재 반응으로서 진행성 질환을 가졌지만, 10^{-4} 의 계층적 임계치에서 MRD 음성인 것으로 카운팅되는 이유에 대한 설명을 제공한다(데이터는 나타내지 않음). MRD 음성에 대한 더 낮은 임계치(10^{-5} 및 10^{-6})에서, 이 대상은 MRD 양성이었다(데이터는 나타내지 않음).

[0415] MRD 상태 및 무진행 생존

[0416] 치료군 중 어느 하나에서 MRD 음성 상태를 달성한 대상은 시험된 3개의 임계치 모두에서 MRD 양성 대상과 비교하여 더 적은 PFS 사건을 경험하였다(POLLUX에 대해 도 4a, 도 4b, 및 도 4c, CASTOR에 대해 도 5a, 도 5b, 및 도 5c). MRD 양성으로 남아 있는 대상 중, 둘 모두의 연구에서 표준 치료 요법, Rd, 및 Vd에 비교하여 다라투무맙 조합군에서 개선된 PFS가 관찰되었다.

[0417] MRD 상태 및 이전 요법 차수

[0418] 연구 POLLUX에서는, 10^{-4} 에서, 최대 4개의 이전 요법 차수와 함께 DRd로 치료한 대상에서 MRD 음성 상태에 도달하였으며, 최고 비율은 1개의 이전 차수를 받은 대상에서였다($n=41$, 14.3% ITT, 표 8). Rd 치료의 경우, 각각의 이전 차수에 대해 더 낮은 비율로 MRD 음성 상태에 도달하였으며, 대상은 1 또는 2개의 사전 차수를 받았고, 단지 2 명의 대상(0.7% ITT)이 4+의 이전 요법 차수를 받았다. MRD 음성 상태에 도달한 3개의 이전 요법 차수를 갖는 대상은 없었다. 검출 임계치 10^{-5} 및 10^{-6} 에 대해 유사한 패턴이 관찰되었다.

[0419] 연구 CASTOR에서는, 10^{-4} 에서, DVd 치료에 의해 최고 MRD 음성 비율에 도달하였다($n=20$, 8%). 2 또는 3개의 이전 요법 차수를 갖는 대상은 더 낮은 MRD 음성 비율을 나타냈다(각각 $n=10$, 4% 및 $n=4$, ITT의 1.6%). Vd 치료군에서는, 1 또는 2개의 이전 요법 차수를 갖는 대상만이 MRD 음성 상태에 도달하였다(각각 $n=4$, 1.6% 및 3, 1.2%). 유사한 경향이 10^{-5} 에 대해 관찰되었다. 10^{-6} 에서, DVd 치료군에서 3+의 이전 요법 차수 및 Vd 치료군에서 2+의 이전 요법 차수를 갖는 대상은 MRD 음성 상태에 도달하지 않았다.

[0420] [표 8]

	MRD	이전 요법 차수	DRd- MRD 음성	Rd- MRD 음성	DRd- MRD 양성	Rd- MRD 양성
MMY 3003(POLLUX)	10^{-4}	1	41(14.3%)	14(4.9%)	108(37.8%)	132(46.6%)
		2	32(11.2%)	6(2.1%)	53(18.5%)	74(26.1%)
		3	8(2.8%)	0(0%)	30(10.5%)	38(13.4%)
		4+	2(0.7%)	2(0.7%)	12(4.2%)	17(6%)
	10^{-5}	1	31(10.8%)	9(3.2%)	118(41.3%)	137(48.4%)
		2	24(8.4%)	4(1.4%)	61(21.3%)	76(26.9%)
		3	7(2.4%)	0(0%)	31(10.8%)	38(13.4%)
		4+	2(0.7%)	0(0%)	12(4.2%)	19(6.7%)
	10^{-6}	1	12(4.2%)	5(1.8%)	137(47.9%)	141(49.8%)
		2	12(4.2%)	1(0.4%)	73(25.5%)	79(27.9%)
		3	2(0.7%)	0(0%)	36(12.6%)	38(13.4%)
		4+	2(0.7%)	0(0%)	12(4.2%)	19(6.7%)
	MRD	이전 요법 차수	DVd-MRD 음성	Vd-MRD 음성	DVd-MRD 양성	Vd-MRD 양성
MMY 3004(CASTOR)	10^{-4}	1	20(8%)	4(1.6%)	102(40.6%)	109(44.1%)
		2	10(4%)	3(1.2%)	60(23.9%)	71(28.7%)
		3	4(1.6%)	0(0%)	33(13.1%)	32(13%)
		4+	0(0%)	0(0%)	22(8.8%)	28(11.3%)
	10^{-5}	1	10(4%)	3(1.2%)	112(44.6%)	110(44.5%)
		2	6(2.4%)	1(0.4%)	64(25.5%)	73(29.6%)
		3	2(0.8%)	0(0%)	35(13.9%)	32(13%)
		4+	0(0%)	0(0%)	22(8.8%)	28(11.3%)
	10^{-6}	1	5(2%)	2(0.8%)	117(46.6%)	111(44.9%)
		2	4(1.6%)	0(0%)	66(26.3%)	74(30%)
		3	0(0%)	0(0%)	37(14.7%)	32(13%)
		4+	0(0%)	0(0%)	22(8.8%)	28(11.3%)

[0421]

[0422] MRD 증례 연구 실시예

[0423] 이들 연구로부터 다수의 MRD 증례 연구 실시예를 확인하였으며, 이는 ClonoSEQ™ 검정을 사용하여 개별 종양 클론 서열이 개별 대상에서 치료 시에 어떻게 거동하는지를 조사할 수 있음을 나타냈다.

[0424] MRD 음성 상태를 유지하는 MRD 음성 반응자

[0425] 연구 POLLUX에서는, 치료 상의 다중 시점에, 즉, 의사 CR 시에, 그리고 이 반응을 유지한 대상에 대해 의사 CR 후 3 개월 및 6 개월에 MRD를 평가하였다. 다수의 대상(이들 중 대부분은 DRd 군 내에 있었음)이 의사 완전 반응 시에 MRD 음성 상태에 도달하였고 시간에 따라 그것을 유지하였다. 도 6a 및 도 6b는 2 명의 그러한 대상의 MRD 프로파일을 나타낸다.

- [0426] 부분 반응자 및 비-반응자에서의 MRD 양성
- [0427] PR, SD, 또는 MR의 임상 반응을 갖는 대상의 제한된 수의 샘플이, VGPR 이상의 반응을 갖는 대상에 대해서만 의도된 MRD 분석을 위해 우연히 운송되었다. 임상적으로 예상된 바와 같이, 이들에서만 아니라 확인될 수 있는 다른 대상에서, MRD 음성 상태에 도달하지 않았고 그들의 클론 수용체 빈도가 높게 유지되었다. 도 7a, 도 7b, 도 7c, 및 도 7d는 4 명의 그러한 대상의 MRD 프로파일을 나타낸다.
- [0428] 치료 재발에서의 MRD
- [0429] 임상 반응을 초기에 나타낸 일부 대상에서 클론 반응 및 그 후의 확장이 관찰되었으며, 그 후에 그들은 진행성 질환을 경험하였다. 도 8a 및 도 8b는 2 명의 그러한 대상의 MRD 프로파일을 나타낸다. 이들 대상에서, MRD 진단 클론은 CR 시에 감소하였으며, 그 후에 클론 빈도가 증가하였고, 이후에 진행성 질환이 임상적으로 검출되었다. 이들 증례는 재발 및 진행의 초기 징후를 포함하는 질환 반응의 민감한 척도로서 MRD 시험이 사용될 수 있음을 시사한다.
- [0430] 반응 깊이 증가
- [0431] 일부 대상은 신속한 임상 반응뿐만 아니라 클론 빈도의 강한 감소를 나타냈으나, 의사 CR 시의 최초 평가에서 MRD 음성에 도달하지 않았다. 이들 대상은 MRD 음성에 도달하기 위해 더 많은 시간이 필요했지만, 결국 이후의 시점에 MRD 음성이 되었다. 도 9a 및 도 9b는 2 명의 그러한 대상의 MRD 프로파일을 나타낸다.
- [0432] 느린 반응자
- [0433] MRD 개별 클론 수용체가 흥미롭게도 일부는 상이한 비율로 명백히 감소한 CR 또는 sCR의 임상 반응 상태에 도달하였으나, MRD 양성으로 남아있는 다수의 대상을 확인하였다. 도 10a, 도 10b, 도 10c, 및 도 10d는 4 명의 그러한 대상의 MRD 프로파일을 나타낸다.
- [0434] 고위험 및 표준 위험 대상에서의 MRD 음성
- [0435] 분석 세트는 본 명세서에 기재된 바와 같은 세포유전적 상태에 기초하여 고위험 또는 표준 위험 대상으로 분류된 POLLUX(실시에 2) 및 CASTOR(실시에 1) 시험으로부터의 대상의 하위군 분석을 포함하였다. 임계치 10^{-4} , 10^{-5} , 및 10^{-6} 에서 MRD 음성을 별도로 평가하였다.
- [0436] POLLUX에서는, 유의하게 더 높은 백분율의 표준 위험 대상이 10^{-4} ($p < 0.0001$; 48 명의 환자 대 14 명의 환자 DRd 대 Rd) 및 10^{-5} ($p < 0.005$; 34 명의 환자 대 8 명의 환자 DRd 대 Rd) MRD 임계치에서 MRD 음성을 달성하였다(도 11a). 표준 위험 대상에서는 10^{-6} MRD 임계치에서 통계적 유의성에 도달하지 않았다(5 명의 환자 대 5 명의 환자 DRd 대 Rd). 유의하게 더 높은 백분율의 고위험 대상이 10^{-4} ($p < 0.05$; 6 명의 환자 대 0 명의 환자 DRd 대 Rd) 및 10^{-5} ($p < 0.05$; 5 명의 환자 대 0 명의 환자 DRd 대 Rd) MRD 임계치에서 MRD 음성을 달성하였다(도 11b). 표준 위험 대상에서는 10^{-6} MRD 임계치에서 통계적 유의성에 도달하지 않았다(4 명의 환자 대 0 명의 환자 DRd 대 Rd).
- [0437] CASTOR에서는, 유의하게 더 높은 백분율의 표준 위험 대상이 10^{-4} ($p < 0.005$; 20 명의 환자 대 4 명의 환자 DVd 대 Vd) 및 10^{-5} ($p < 0.05$; 11 명의 환자 대 3 명의 환자 DVd 대 Vd) MRD 임계치에서 MRD 음성을 달성하였다(도 12a). 표준 위험 대상에서는 10^{-6} MRD 임계치에서 통계적 유의성에 도달하지 않았다(4 명의 환자 대 1 명의 환자 DVd 대 Vd). 유의하게 더 높은 백분율의 고위험 대상이 10^{-5} ($p < 0.05$; 5 명의 환자 대 0 명의 환자 DVd 대 Vd) MRD 임계치에서 MRD 음성을 달성하였다(도 12b). 고위험 대상(4 명의 환자 대 0 명의 환자 DRd 대 Rd)에서는 10^{-4} (5 명의 환자 대 1 명의 환자 DVd 대 Vd) 또는 10^{-6} (4 명의 환자 대 0 명의 환자 DVd 대 Vd) MRD 임계치에서 통계적 유의성에 도달하지 않았다.
- [0438] MRD 증례 유형: 결론
- [0439] 이들 플롯은 반응 및 탈출 표현형(escape phenotype)을 추가로 분류하기 위한 중방향 MRD 분석의 잠재적 유용성을 강조한다. 또한, 누가 요법을 진행할 것이고 다음 요법 차수의 조기 치료 중재를 가능하게 할 수 있는지에

관해 환자를 확인할 수 있다.

[0440] 결론

[0441] 10^{-4} 의 사전정의된 계층적 임계치에서 대조군에 비교하여 다라투무맙 함유 요법에서 최소 잔류 질환 음성 비율이 유의하게 더 높았고(연구 POLLUX에서 DRd: 29% 대 Rd: 7.8% 및 연구 CASTOR에서 DVd: 14% 대 Vd: 3.0%) 백그라운드 요법 또는 임계치에 무관하게 MRD 음성 비율이 3-배 이상 더 컸다. 10^{-5} 의 더 엄격한 임계치에서의 추가의 평가는, 다라투무맙 함유 요법이 또한 대조군에 비교하여 유의하게 더 높은 MRD 음성 비율에 도달하였음을 입증하였다. 추가로, 이들 MRD 데이터는 이러한 고난도 환자 집단에서 깊은 반응을 도출함에 있어서 다라투무맙 함유 요법의 능력을 강조한다. 또한 10^{-6} 에서, DVd는 Vd에 비교하여 증가된 MRD 음성 비율을 유도하였지만, 통계적 유의성에는 도달하지 않았다.

[0442] 요약하면, 이들 2 가지 연구는 재발성 또는 불응성 MM 3 상 임상 연구 설정에서 최초의 무작위배정되고, 제어되고, 유망한 MRD의 평가를 나타내며, 다라투무맙-함유 요법이 MM 대상에서 깊은 수준의 임상 반응을 현저하게 유도할 수 있음을 입증하였다. 백그라운드 요법에 무관하게, 다라투무맙-함유 요법은 모든 평가된 임계치에서 대조군과 비교하여 MRD 음성 비율의 3-배 이상의 증가를 일관되게 나타냈다. 중요하게는, MRD 음성 상태를 달성한 대상이 낮은 PFS 사건 비율을 입증했으므로, 다라투무맙의 첨가에 의해 유도되는 깊은 임상 반응은 개선된 장기간 결과를 유발할 수 있다.

[0443] 당업자는 다수의 변화 및 변형이 본 발명의 바람직한 실시 형태에 대해 이루어질 수 있으며, 그러한 변화 및 변형은 본 발명의 사상을 벗어나지 않고서 이루어질 수 있음을 인식할 것이다. 따라서, 청구된 청구범위는 모든 이러한 동등한 변형을 본 발명의 사상 및 범주 내로서 포함한다.

[0444] 본 문서에 인용되거나 기재된 각각의 특허, 특허 출원, 및 간행물의 개시내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

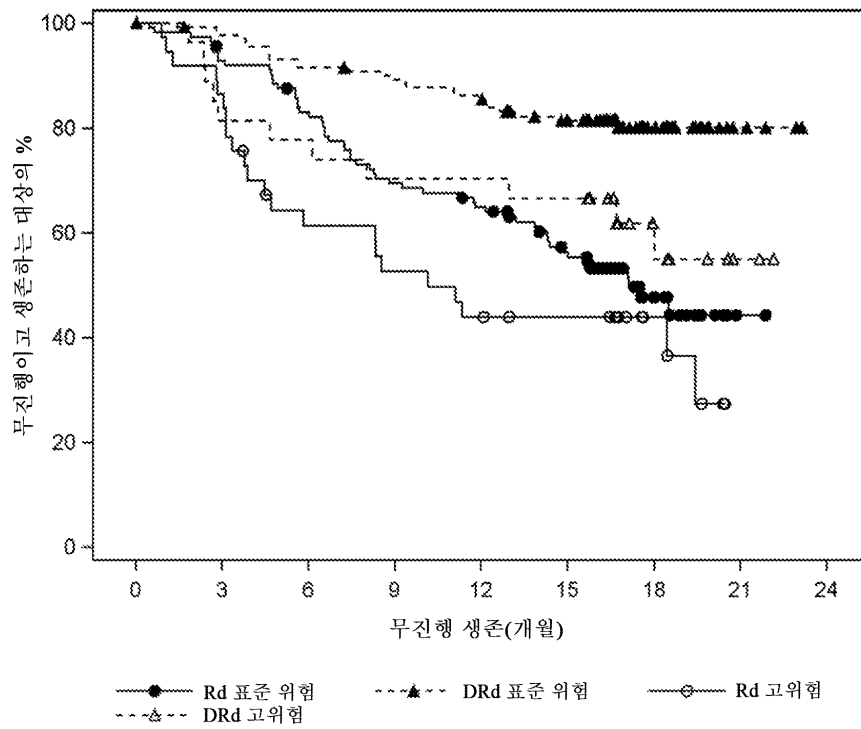
[0445] [표 9]

서열	서열
인간 CD38 aa 서열 번호 1:	MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRALCLGVLSILV/LILVVVLAVVVPWRQQWSGPG TTKRFPETVLARCVKYTEIHPMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPL MKLGTQTVPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQORDMFTLEDTLGLYADDLTWCGE FNTSKINYQSCPDWRKDCSNPNVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIF DKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLAEAWVIHGGREDSRDLCDPTIKELESISKRNIQ FSCKNYRDPKFLQCVKNPEDSSCTSEI
인간 CD38 영역 1 aa 서열 번호 2:	SKRNIQFSCKNYR
인간 CD38 영역 2 aa	EKVQTLAEAWVIHGG
서열 번호 3:	
다라투무맵 VH 서열 번호 4:	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGGTYTADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDILWFGPEV FDYWGQGLTVTVSS
다라투무맵 VL 서열 번호 5:	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK
다라투무맵 HCDR1 서열 번호 6:	SFAMS
다라투무맵 HCDR2 서열 번호 7:	AISGSGGGTYTADSVKG
다라투무맵 HCDR3 서열 번호 8:	DKILWFGPEVFDY
다라투무맵 LCDR1 서열 번호 9:	RASQSVSSYLA
다라투무맵 LCDR2	DASNRAT
서열 번호 10:	
다라투무맵 LCDR3 서열 번호 11:	QQRSNWPPTF
다라투무맵 HC 서열 번호 12:	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGGTYTADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDILWFGPEV FDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNNHYTKQSLSLSPGK
다라투무맵 LC 서열 번호 13:	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSYISLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
mAb003 VH 서열 번호 14:	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSYAFSWVRQAPGQGLEWMGRVIP FLGIANSAQKFQGRVTITADKSTSTAYMDLSSLSEDTAVYYCARDIAALGPFDP YWGQGLTVTVSSAS
mAb003 VL 서열 번호 15:	DIQMTQSPSSLASAVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQS GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLPEDFATYYCYQYNSYPRTFGQGTKVEIK
mAb024 VH 서열 번호 16:	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFSFNWIGWVRQMPGKGLEWMGIIPH DSDARYSPSFQGVTFSAADKSTAYLQWSSSLKASDTAMYYCARHVGWGSRYW YFDLWGRGTLTVTVSS
mAb024 VL 서열 번호 17:	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPGLLIYDASNRA SGIPARFSGSGGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK
MOR-202 VH 서열 번호 18:	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISG DPSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG FAYWGQGLTVTVSS
MOR-202 VL 서열 번호 19:	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYVYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPS GIPERFSGNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGAASLVFGGGTKLTVLGQ
이사록시맵 VH	QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKQRPGGLEWIGTIYP GDGDTGYAQKFQGKATLTADKSSKTVYMHLSLASEDSAVYYCARGDYYSNS LDYWGQGTSTVTVSS
서열 번호 20:	
이사록시맵 VL	DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQKPGQSPRRLIYSASYRY IGVPRFTGSGAGTDFTTISSVQAEDLAVYYCQHHYSPPTFGGGTKLEIK
서열 번호 21:	

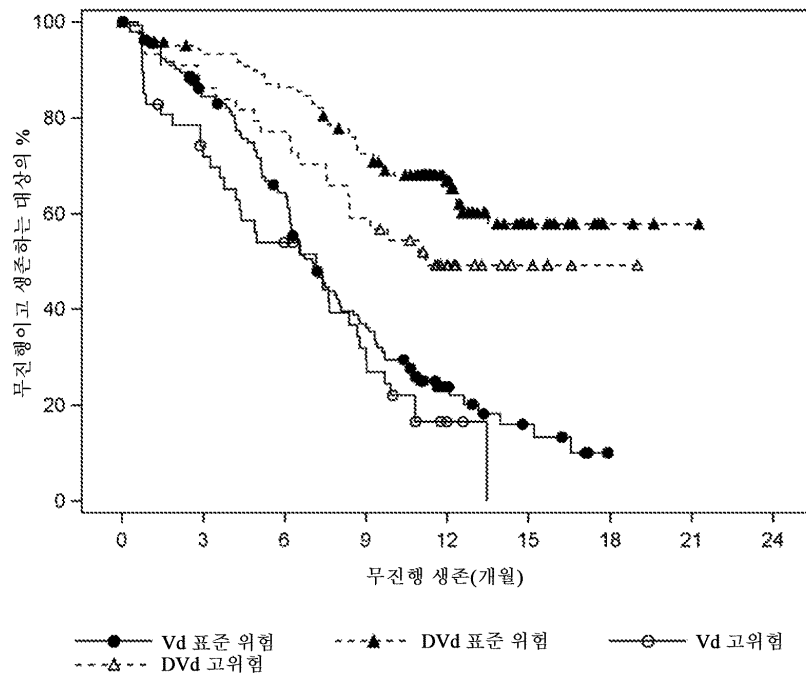
[0446]

도면

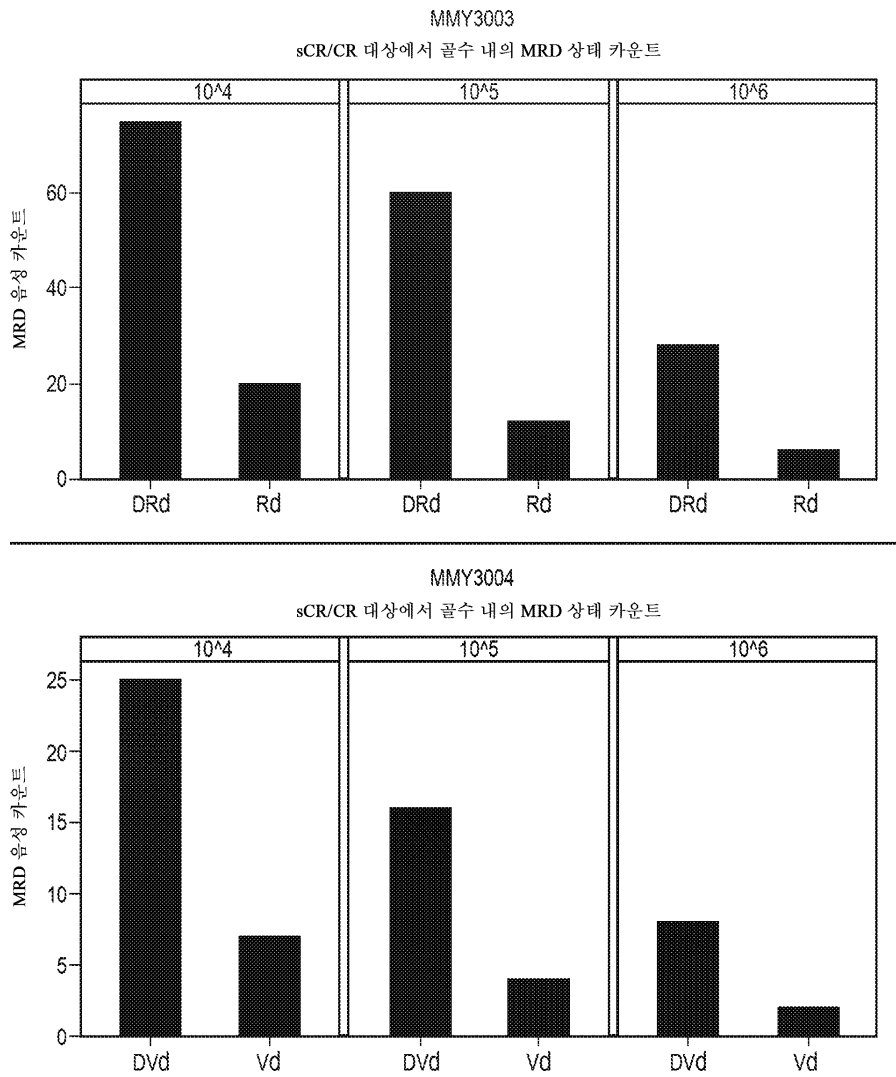
도면1



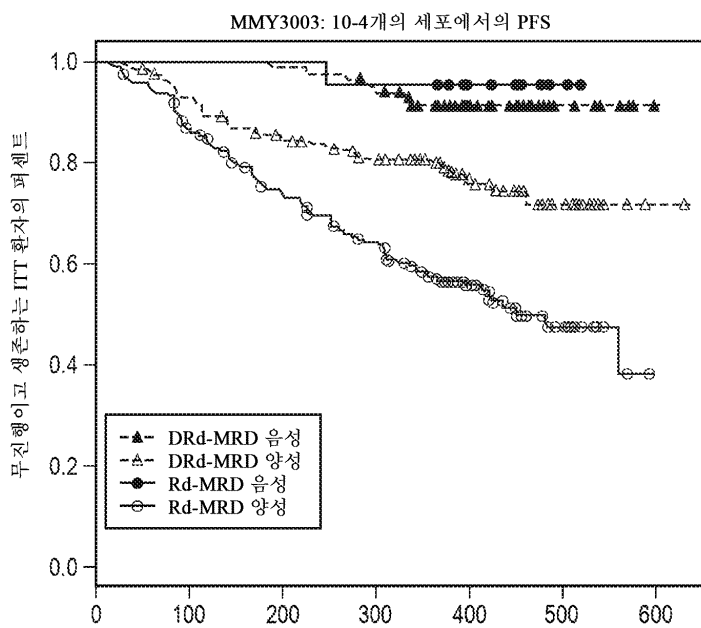
도면2



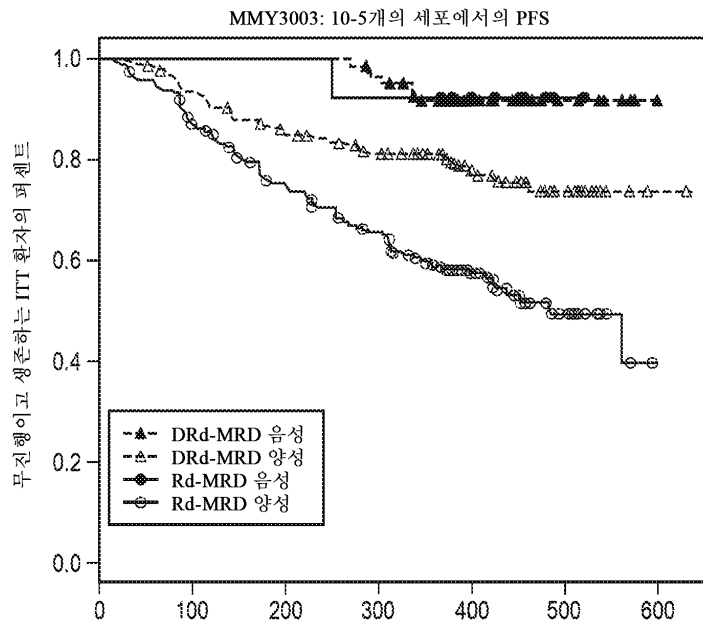
도면3



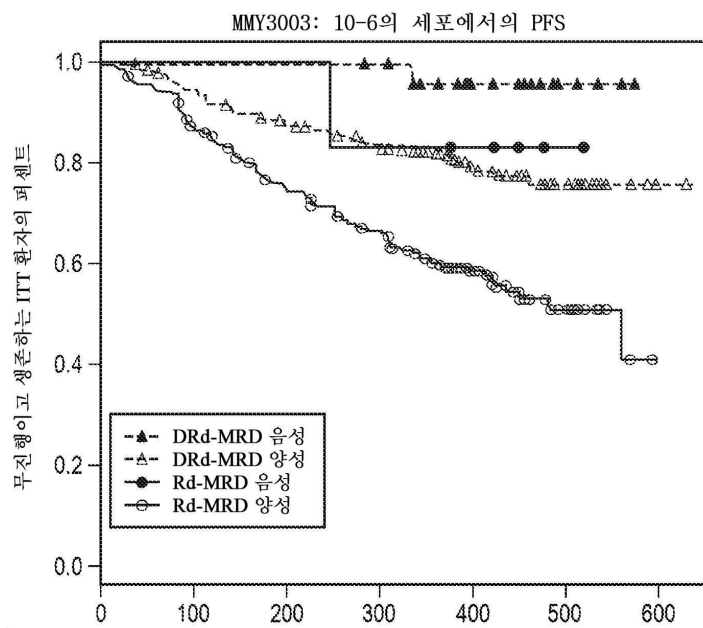
도면4a



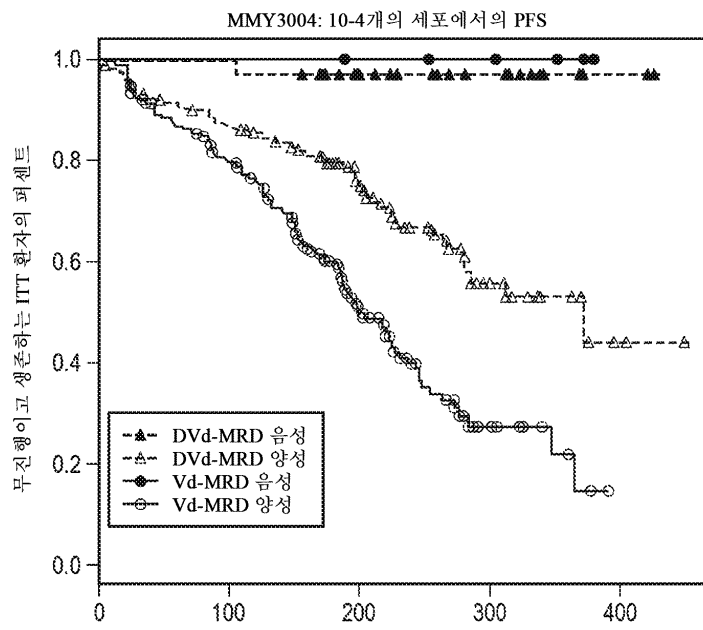
도면4b



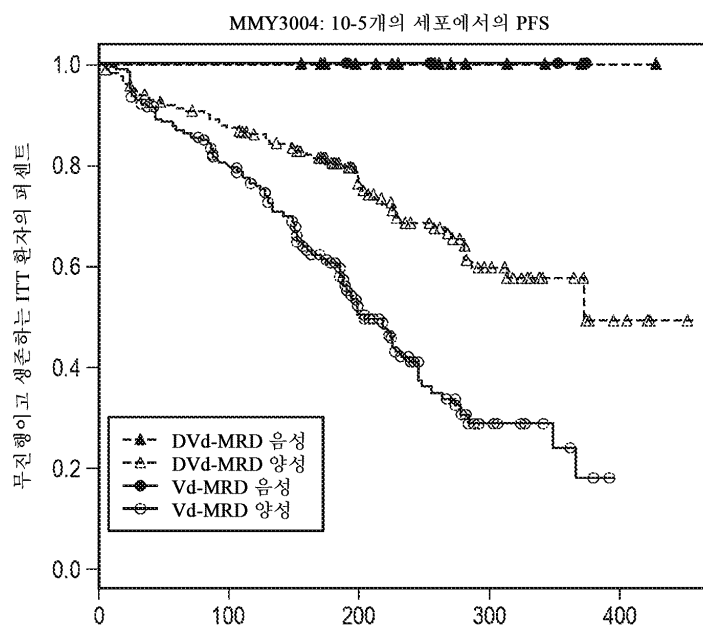
도면4c



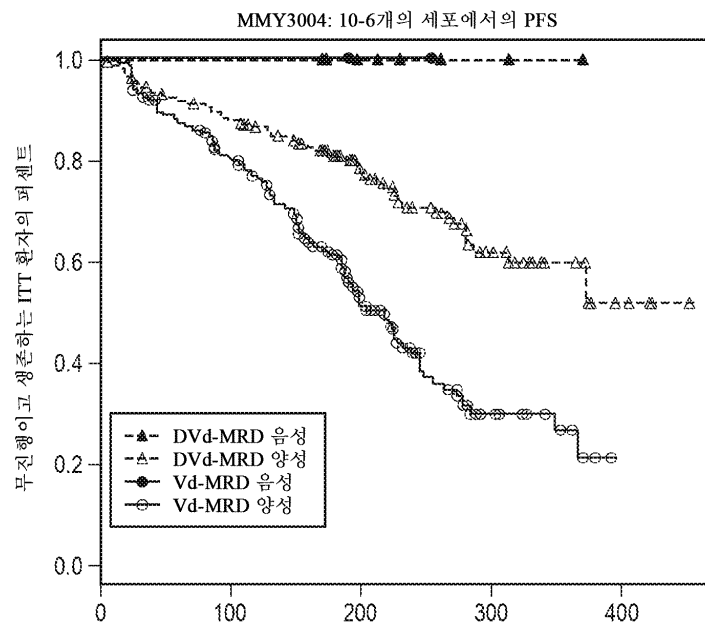
도면5a



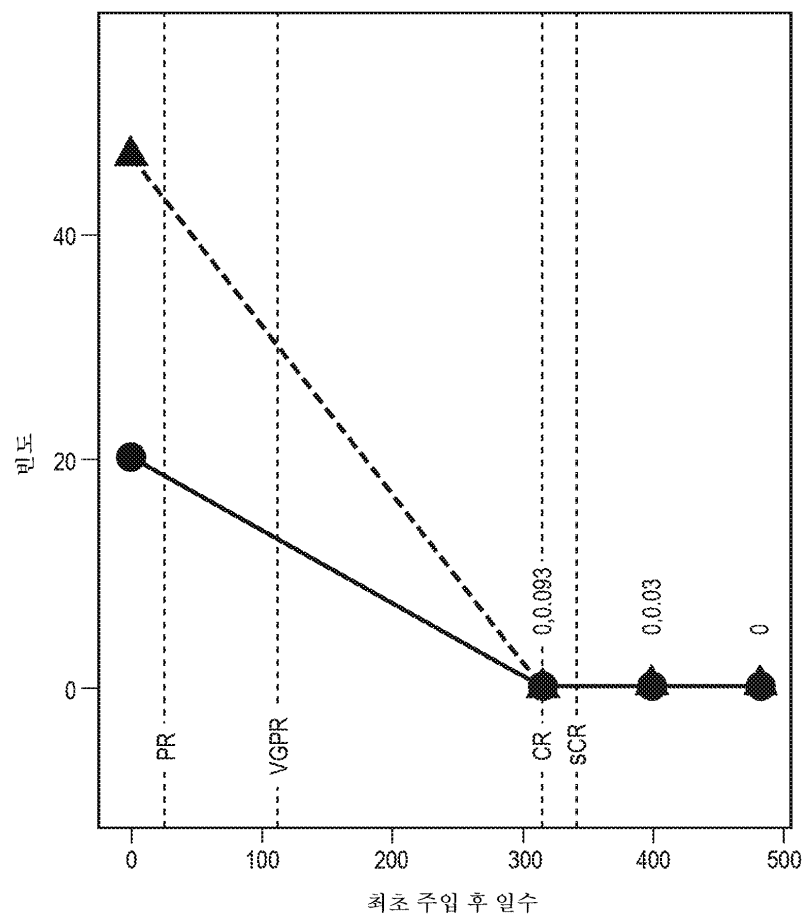
도면5b



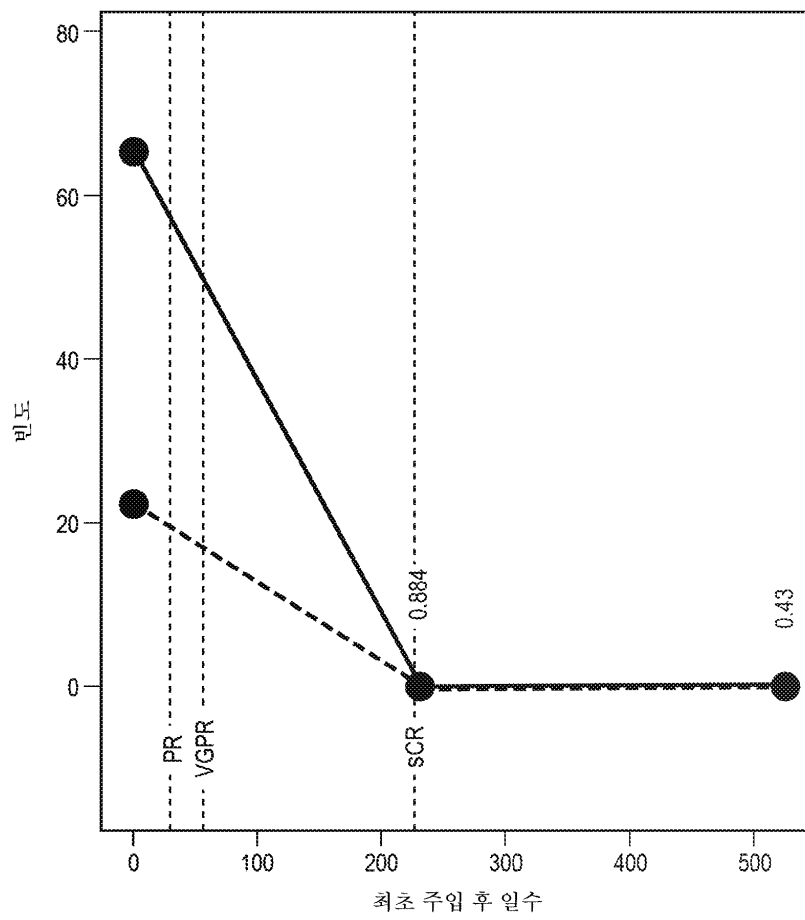
도면5c



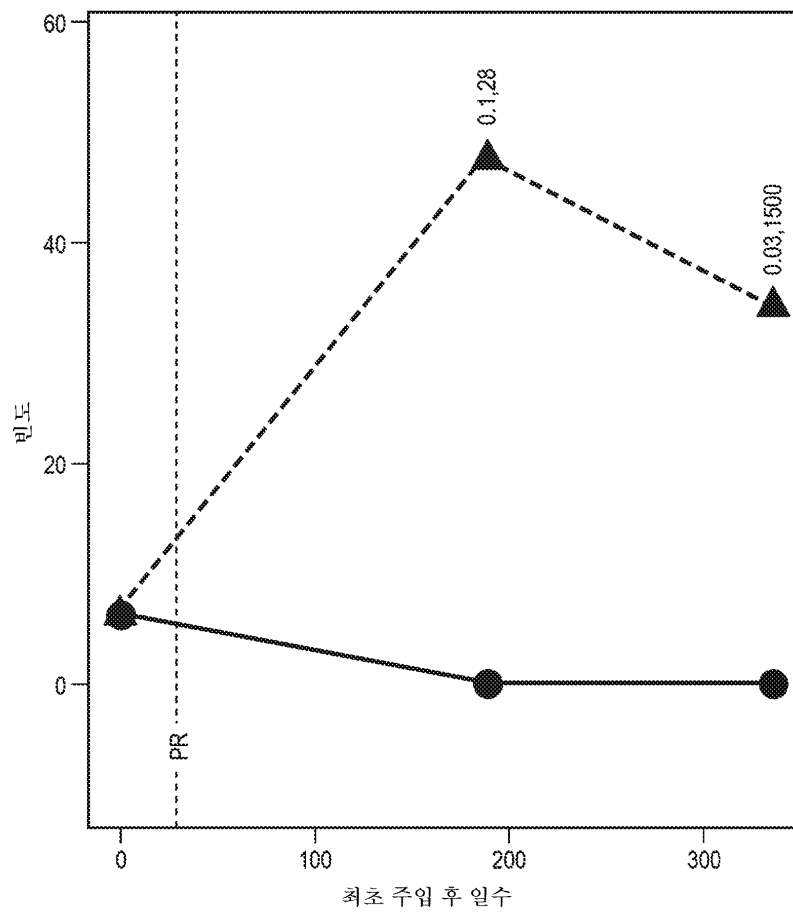
도면6a



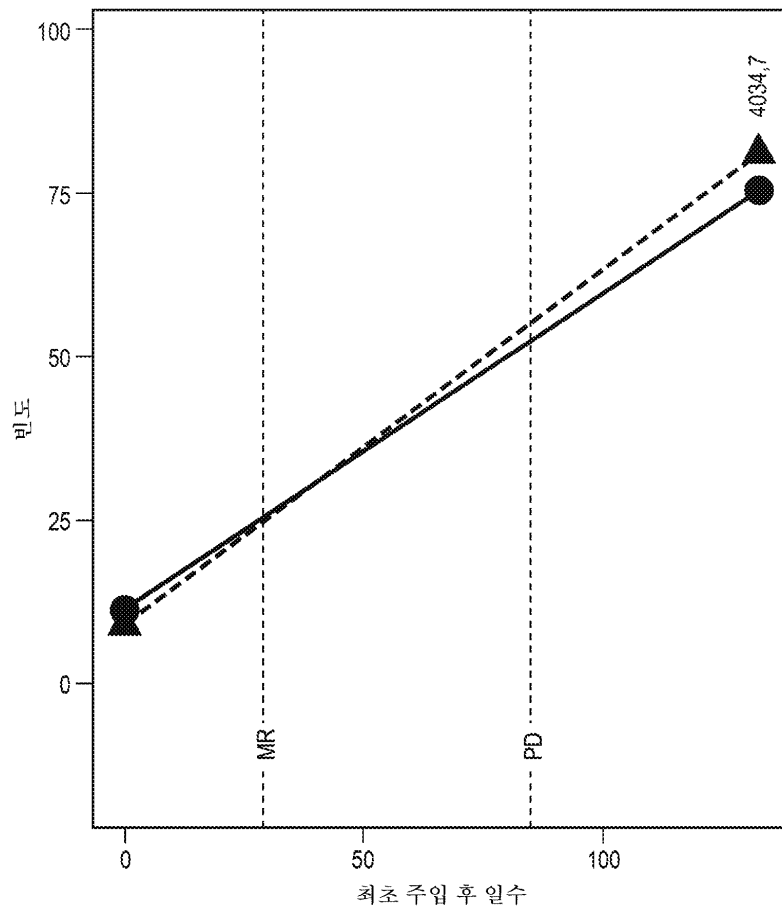
도면6b



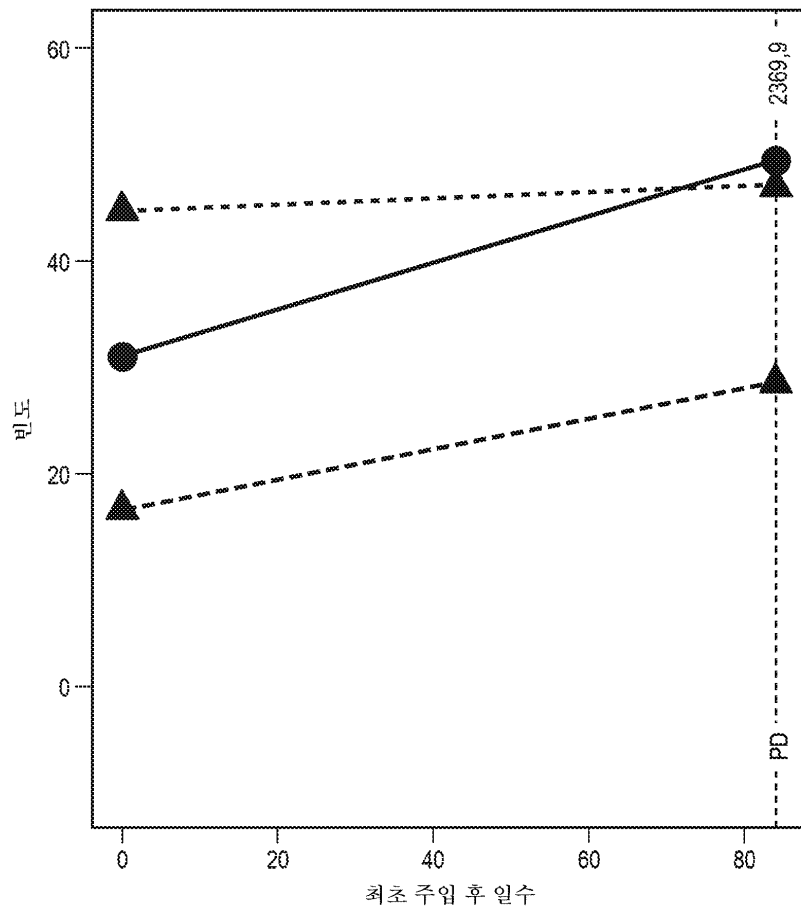
도면7a



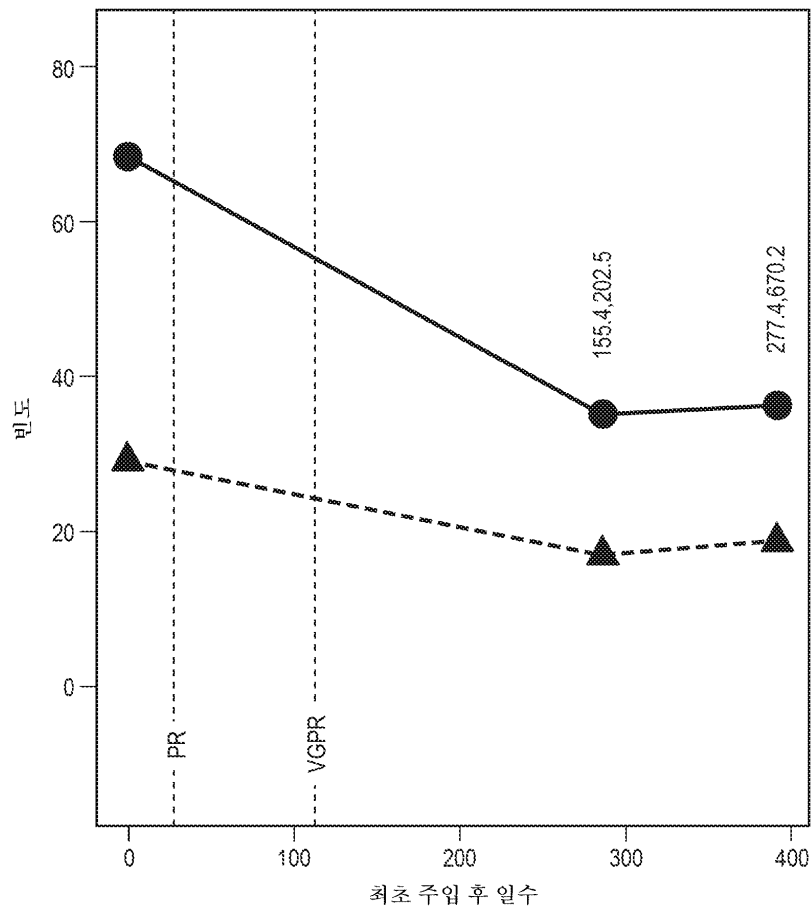
도면7b



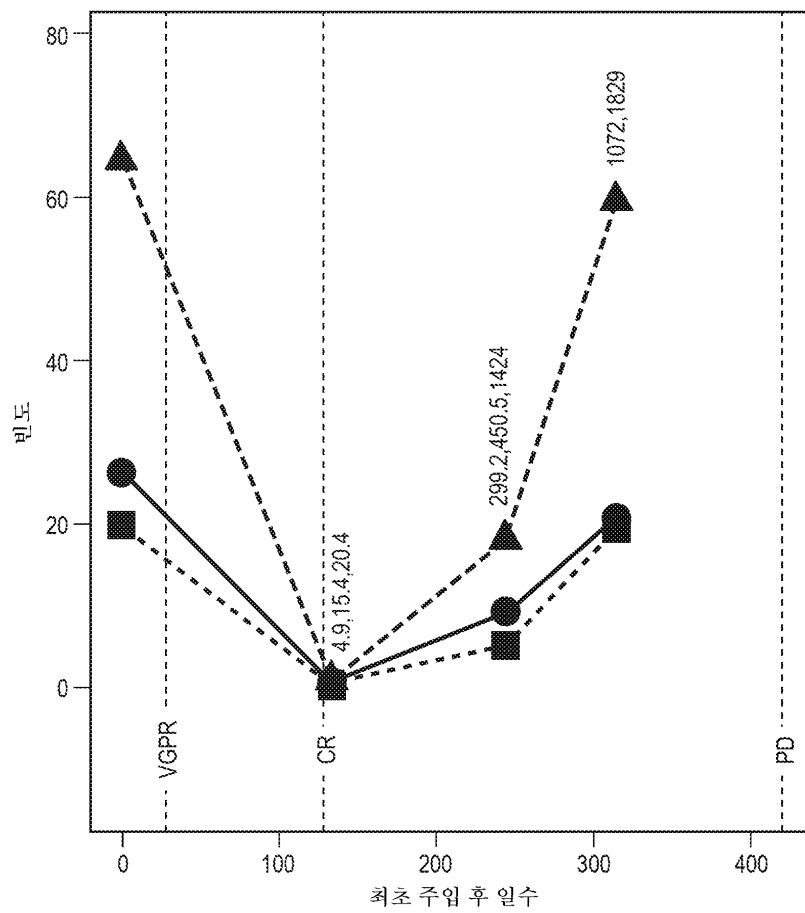
도면7c



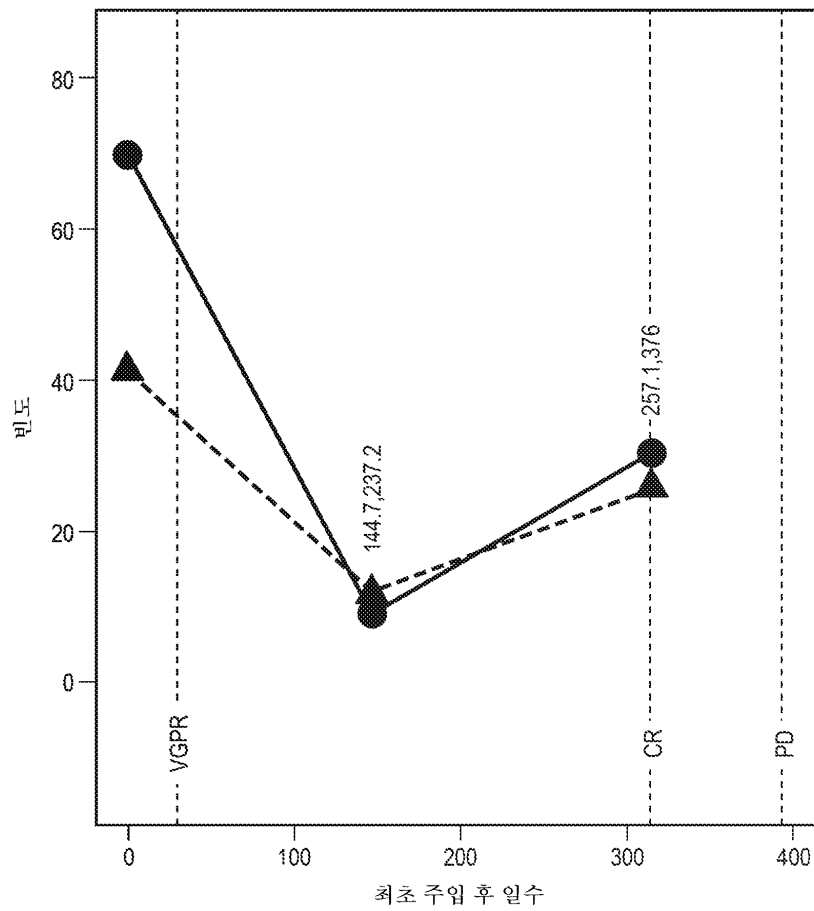
도면7d



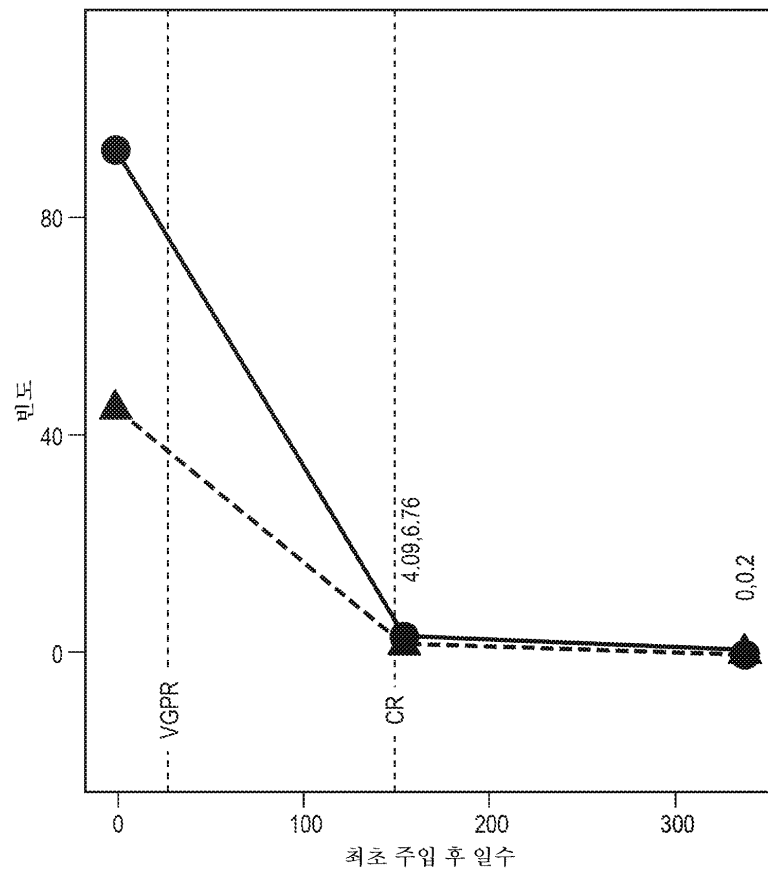
도면8a



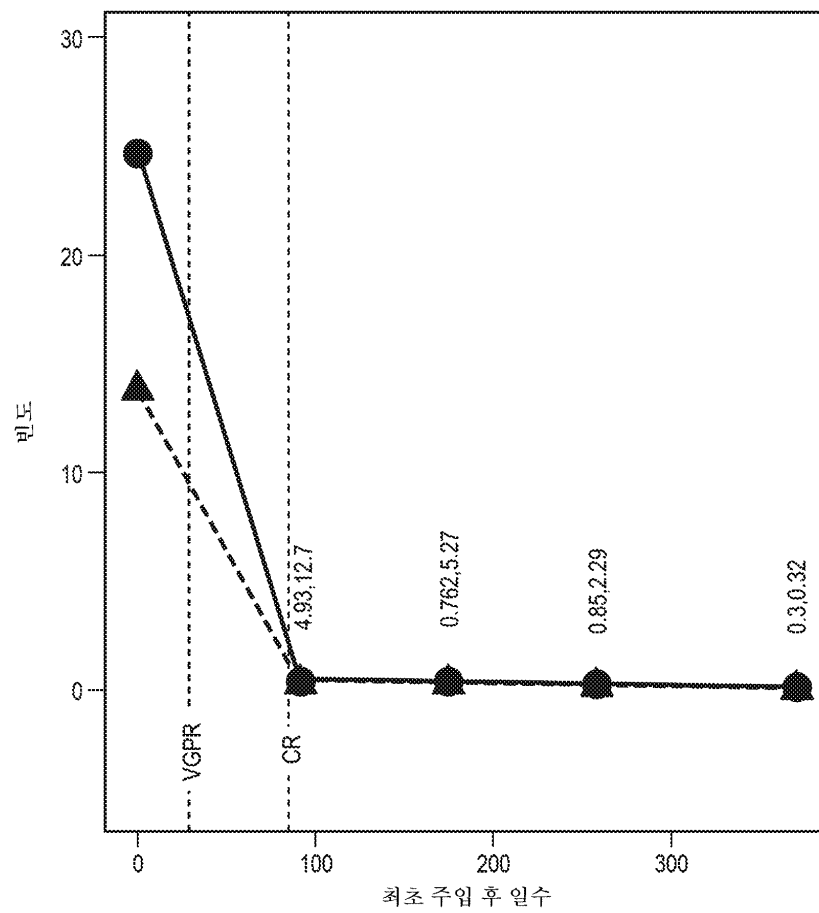
도면 8b



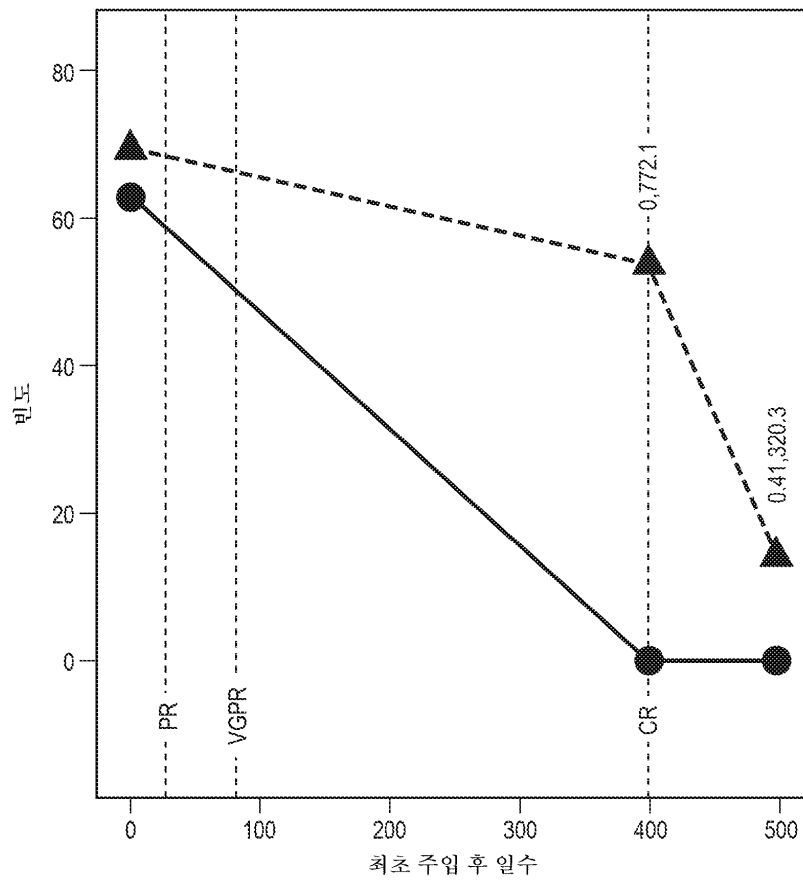
도면9a



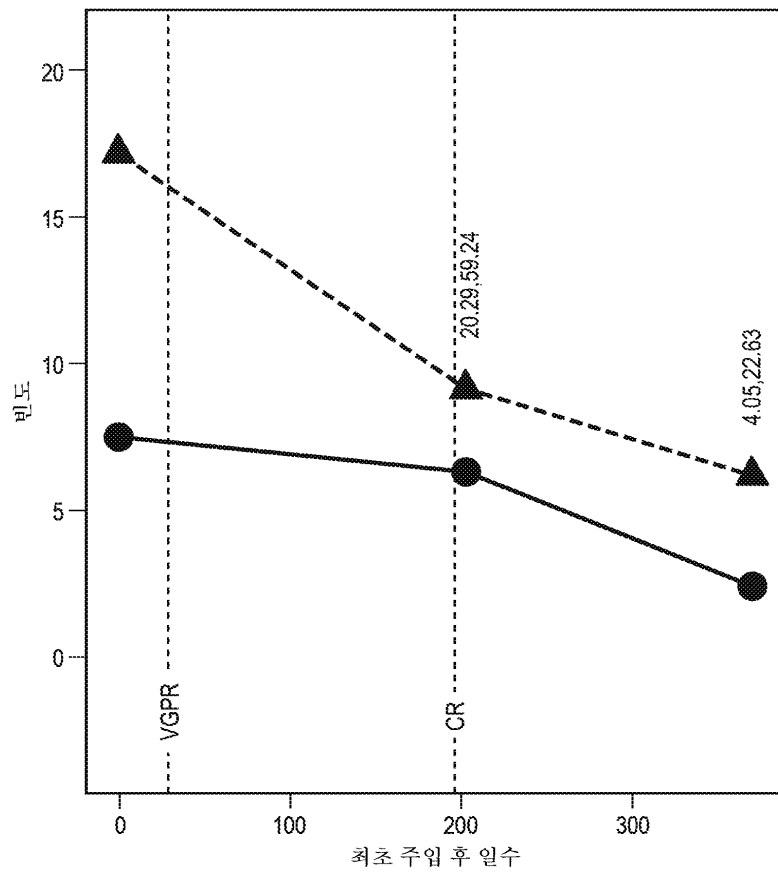
도면9b



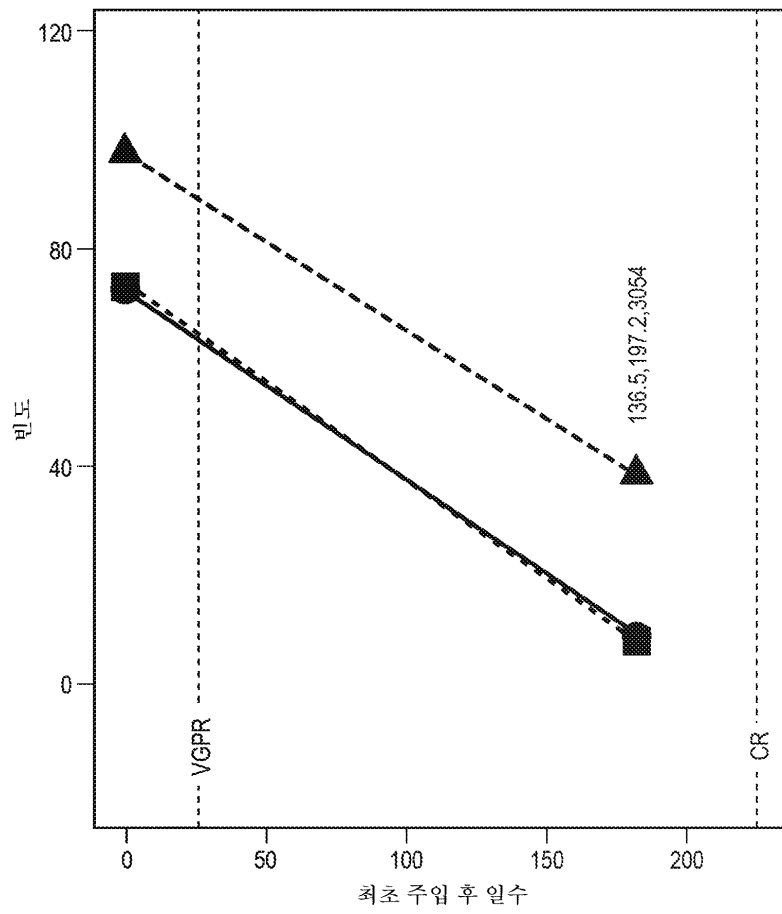
도면10a



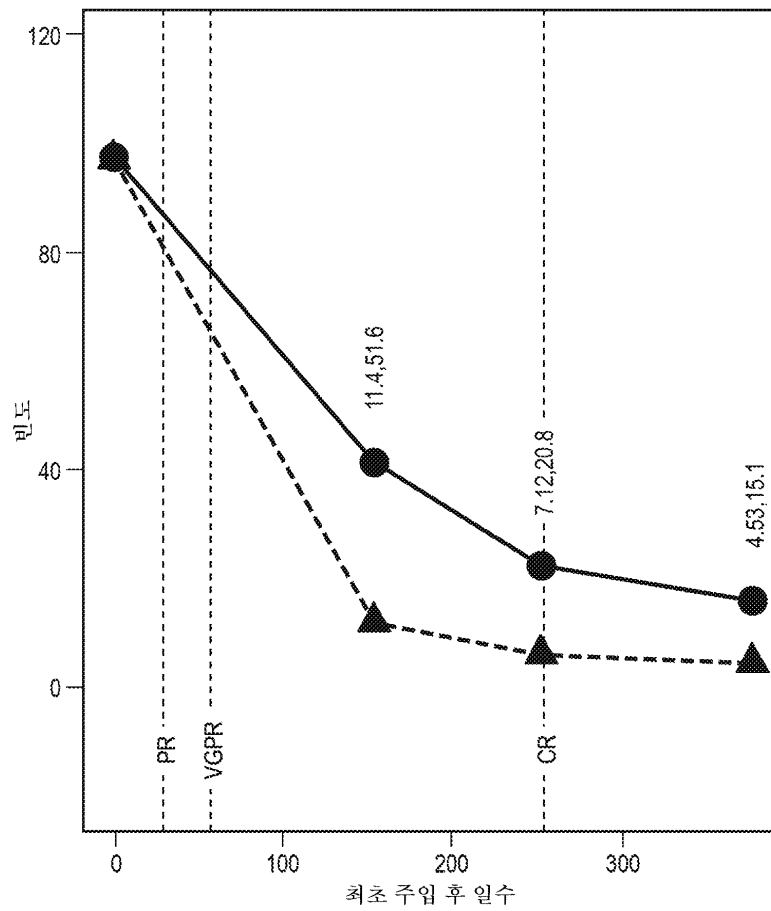
도면10b



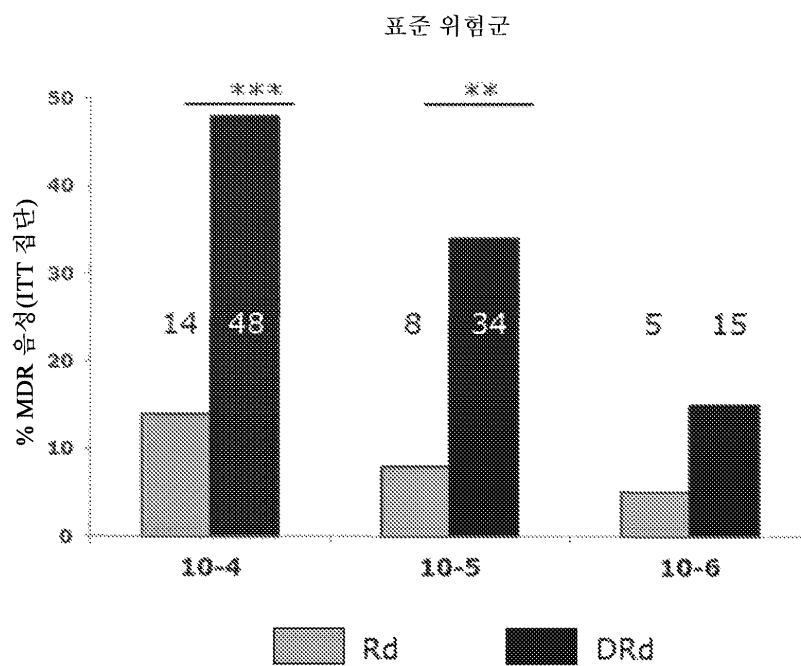
도면10c



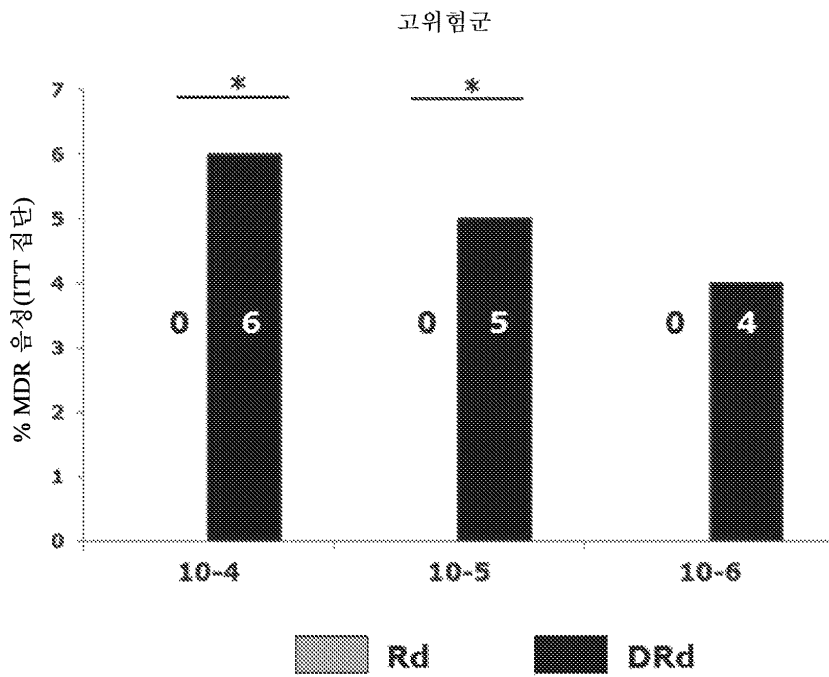
도면10d



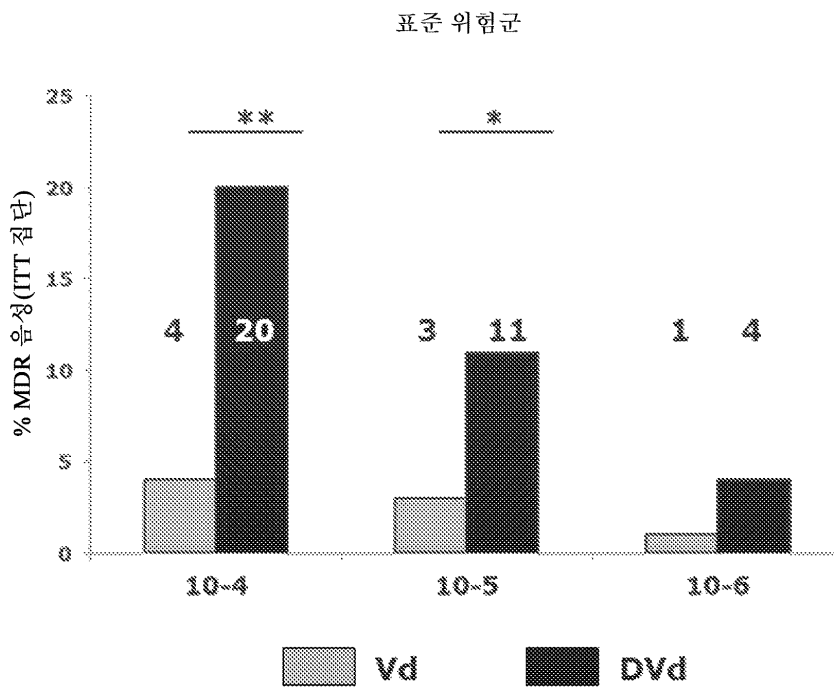
도면11a



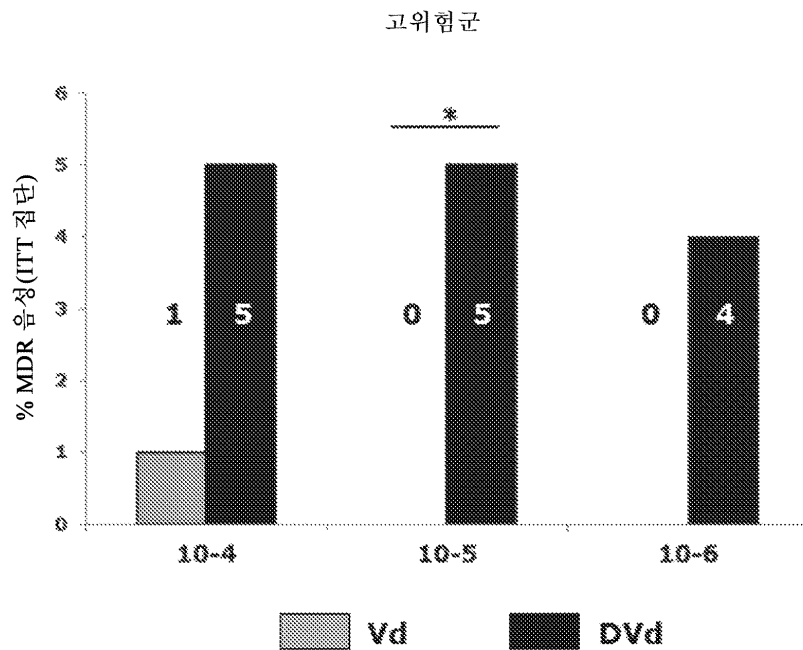
도면11b



도면12a



도면12b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Janssen Biotech, Inc.
 Ahmadi, Tahamtan
 Chiu, Christopher
 Qi, Ming
 Sasser, Amy
 Schechter, Jordan

<120> Methods of Treating High Risk Multiple
 Myeloma

<130> 0148.2024002

<150> 62579234

<151> 2017-10-31

<160> 21

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 300

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Human CD38 aa

<400> 1

Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys

1 5 10 15
Arg Leu Ser Arg Arg Ala Gln Leu Cys Leu Gly Val Ser Ile Leu Val

20 25 30
Leu Ile Leu Val Val Val Leu Ala Val Val Val Pro Arg Trp Arg Gln

35 40 45
Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg Phe Pro Glu Thr Val Leu

50 55 60
Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His Pro Glu Met Arg His Val

65 70 75 80
Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys Gly Ala Phe Ile Ser Lys

85 90 95
His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr Gln Pro Leu Met Lys Leu

100 105 110
Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile Leu Leu Trp Ser Arg Ile

115 120 125
Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln Arg Asp Met Phe Thr

130 135 140
Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp Cys

145 150 155 160
Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr Gln Ser Cys Pro Asp Trp

165 170 175
Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr Val

180 185 190
Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp Val Val His Val Met Leu

195 200 205
Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn Ser Thr Phe Gly Ser

210 215 220
Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Thr Leu Glu Ala

225 230 235 240

Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln Asp
 245 250 255

Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile Gln

260 265 270
 Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys Val
 275 280 285

Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile
 290 295 300

<210> 2

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> Human CD38 region 1 aa

<400> 2

Ser Lys Arg Asn Ile Gln Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg

1 5 10

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> Human CD38 region 2 aa

<400> 3

Glu Lys Val Gln Thr Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly

1 5 10

<210> 4

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Daratumumab VH

<400> 4

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95
 Ala Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 5

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Daratumumab VL

<400> 5

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Daratumumab HCDR1

<400> 6

Ser Phe Ala Met Ser

1 5

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Daratumumab HCDR2

<400> 7

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Daratumumab HCDR3

<400> 8

Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr

1	5	10
---	---	----

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Daratumumab LCDR1

<400> 9

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1	5	10
---	---	----

<210> 10

<211> 7

<212> PRT

<213>

> Artificial

<220>

<223> Daratumumab LCDR2

<400> 10

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1	5
---	---

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Daratumumab LCDR3

<400> 11

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr Phe

1	5	10
---	---	----

<210> 12

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Daratumumab HC

<400> 12

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 13

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Daratumumab LC

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 14

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> mAb003 VH

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Ile Ala Ala Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120

<210> 15

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> mAb003 VL

<400> 15

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 16

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> mAb024 VH

<400> 16

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro His Asp Ser Asp Ala Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Phe Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Val Gly Trp Gly Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp

100 105 110
 Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 17
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> mAb024 VL
 <400> 17
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Gly Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 18
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> MOR-202 VH
 <400> 18
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Gly Asp Pro Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 19

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> MOR-202 VL

<400> 19

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Arg His Tyr Tyr Val
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Thr Gly Gly Ala Ser Leu

85 90 95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105
<210> 20
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Isatuximab VH
<400> 20
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 21
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Isatuximab VL

<400> 21

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105